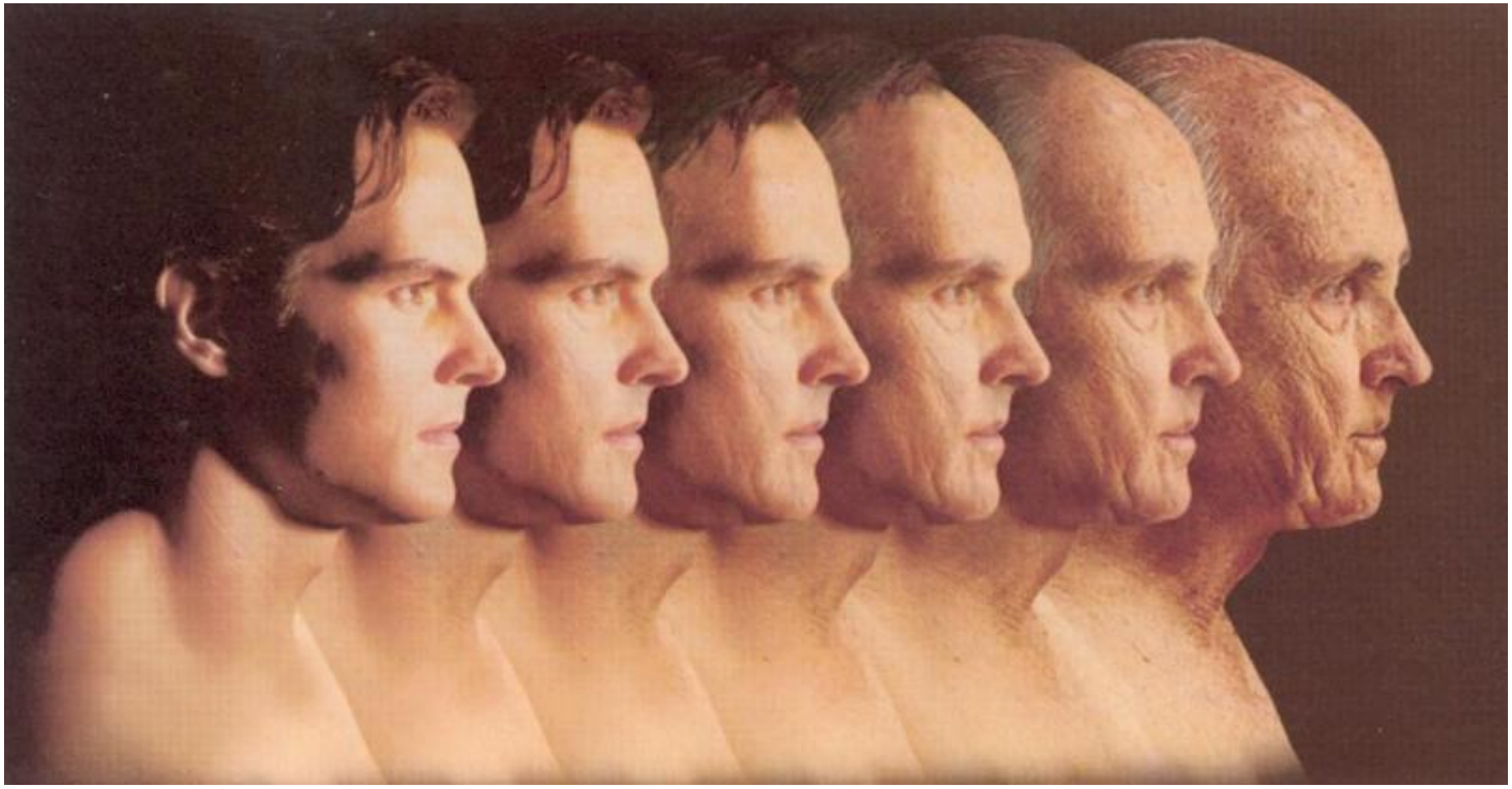
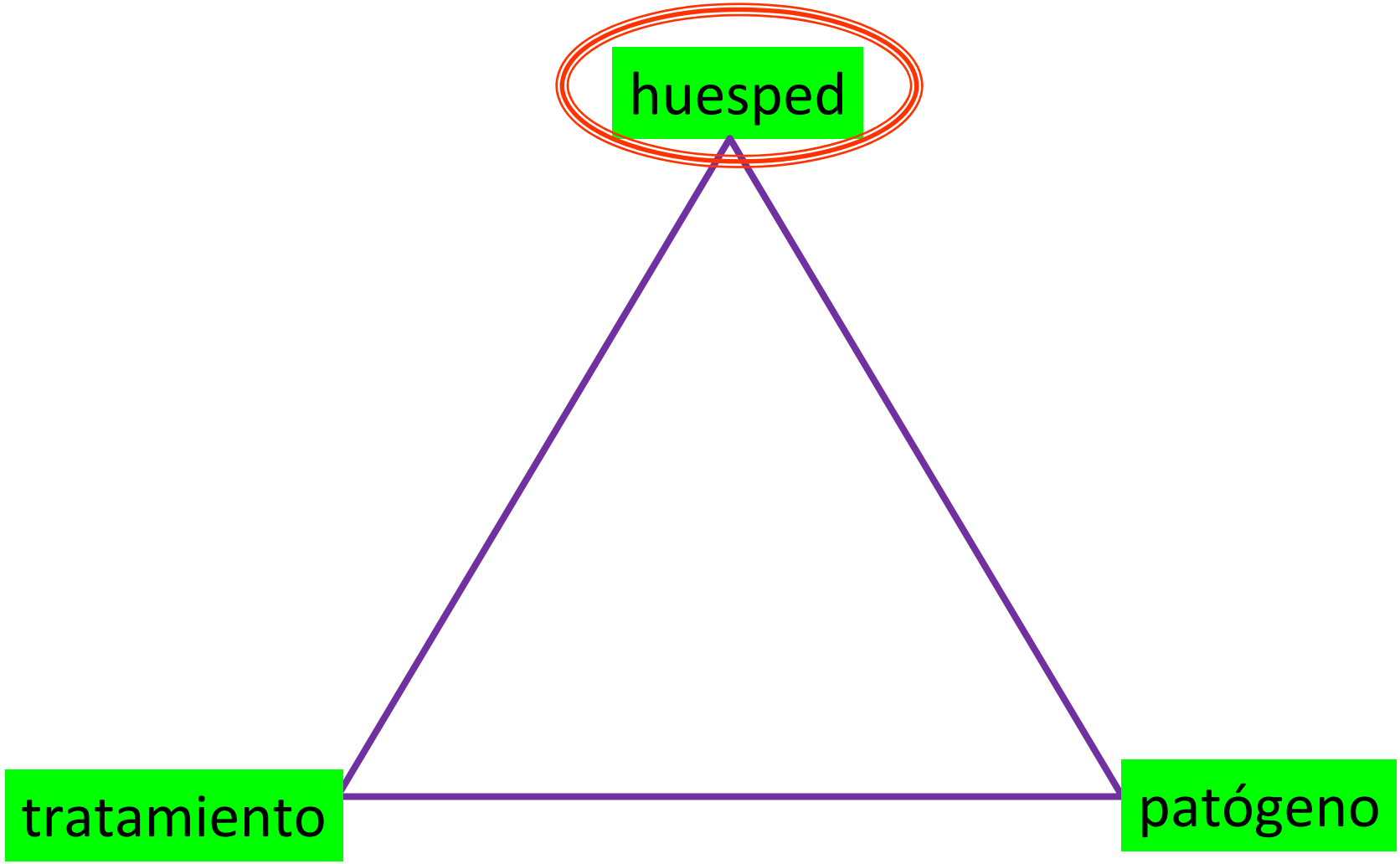
¿Por que es importante la infección en el paciente crónico?



contenido

- Problema de la edad/comorbilidad
- Gérmenes
- Tratamiento

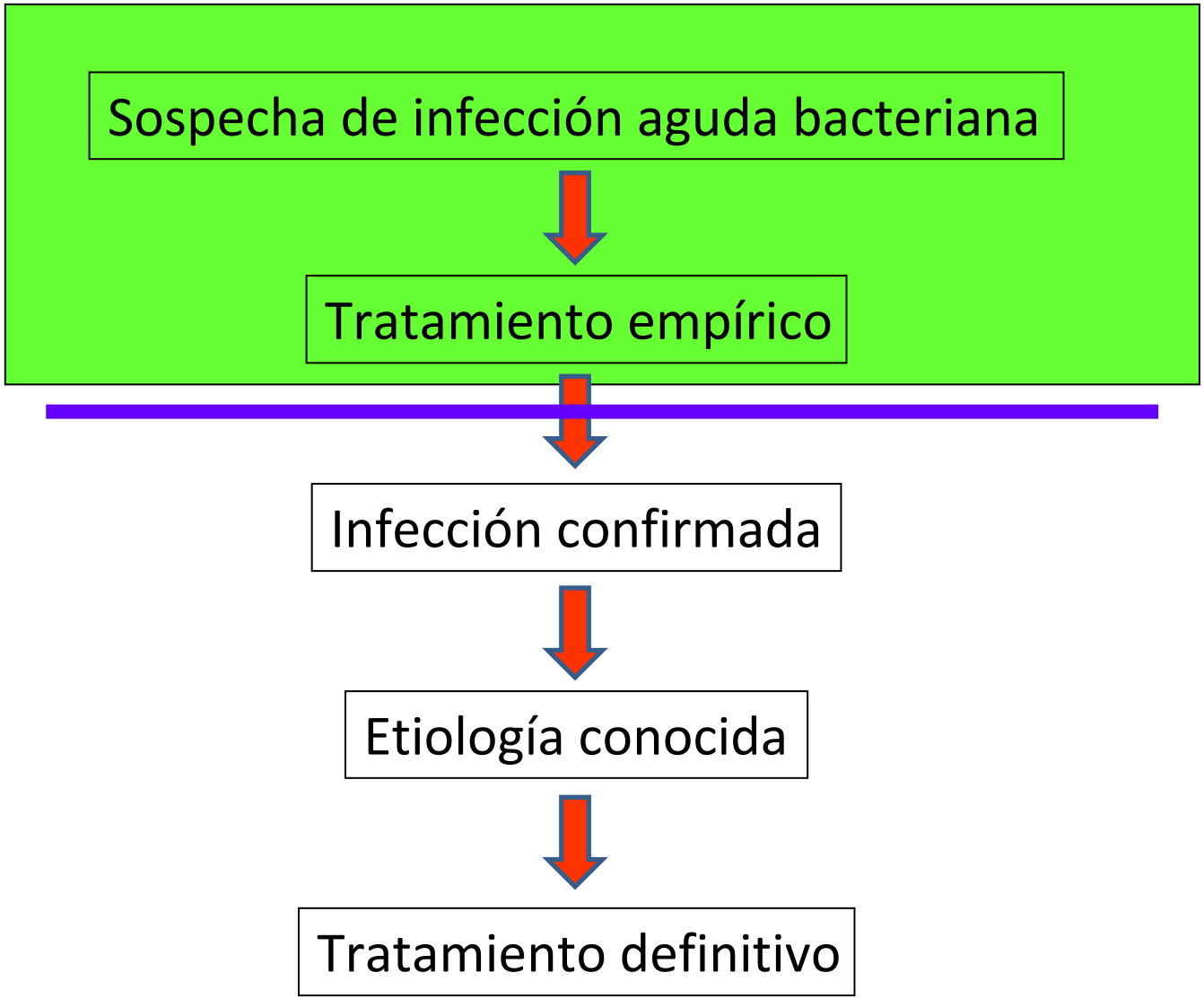
Factors influencing outcome of invasive infections



Diferentes enfermos

- Varón de 70 años
- No antecedentes de interés
- Motivo de consulta:
  - Fiebre elevada
  - Molestias urinarias
- Varón de 70 años
- Coborbilidades: DM, CI, EPOC. Ingresos previos
- Motivo consulta:
  - Fiebre elevada
  - Molestias urinarias

Toma de decisiones



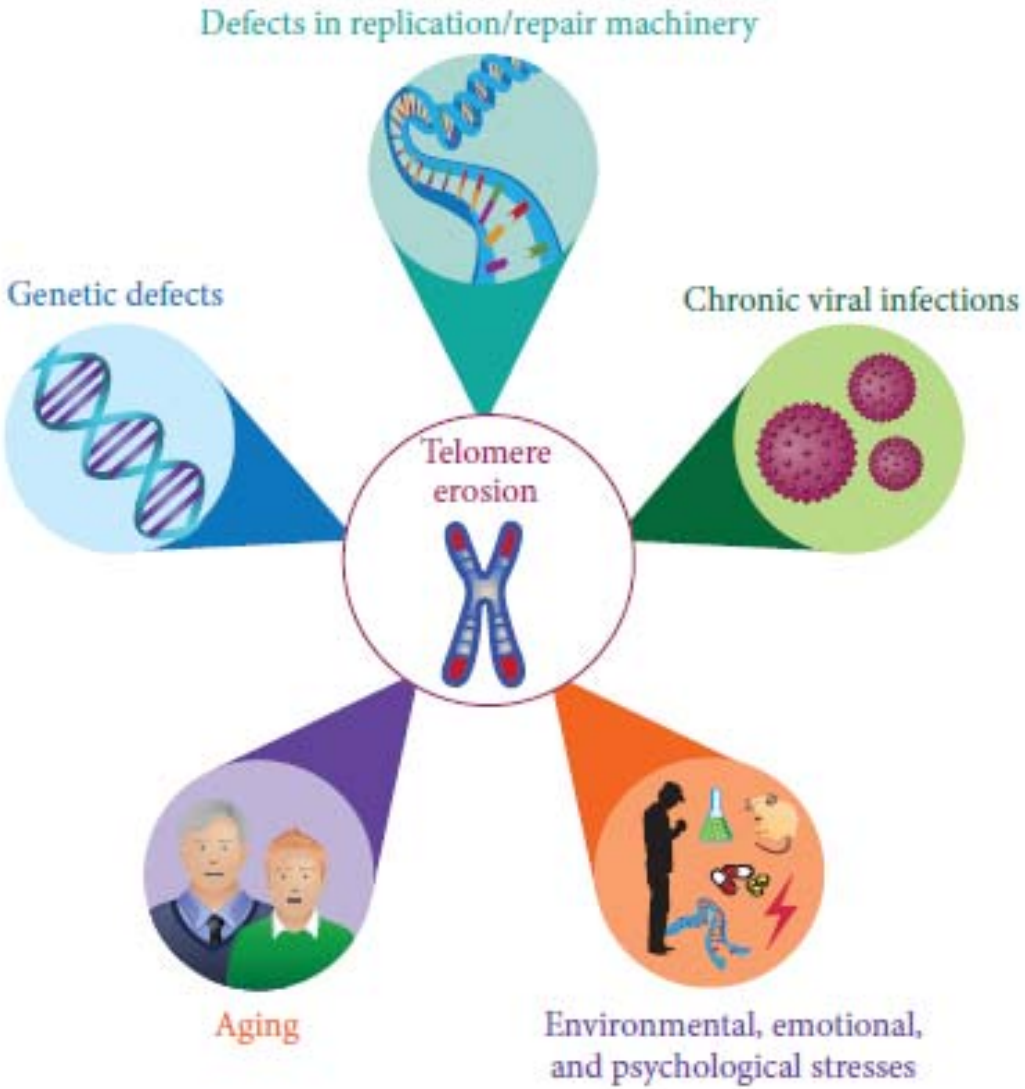
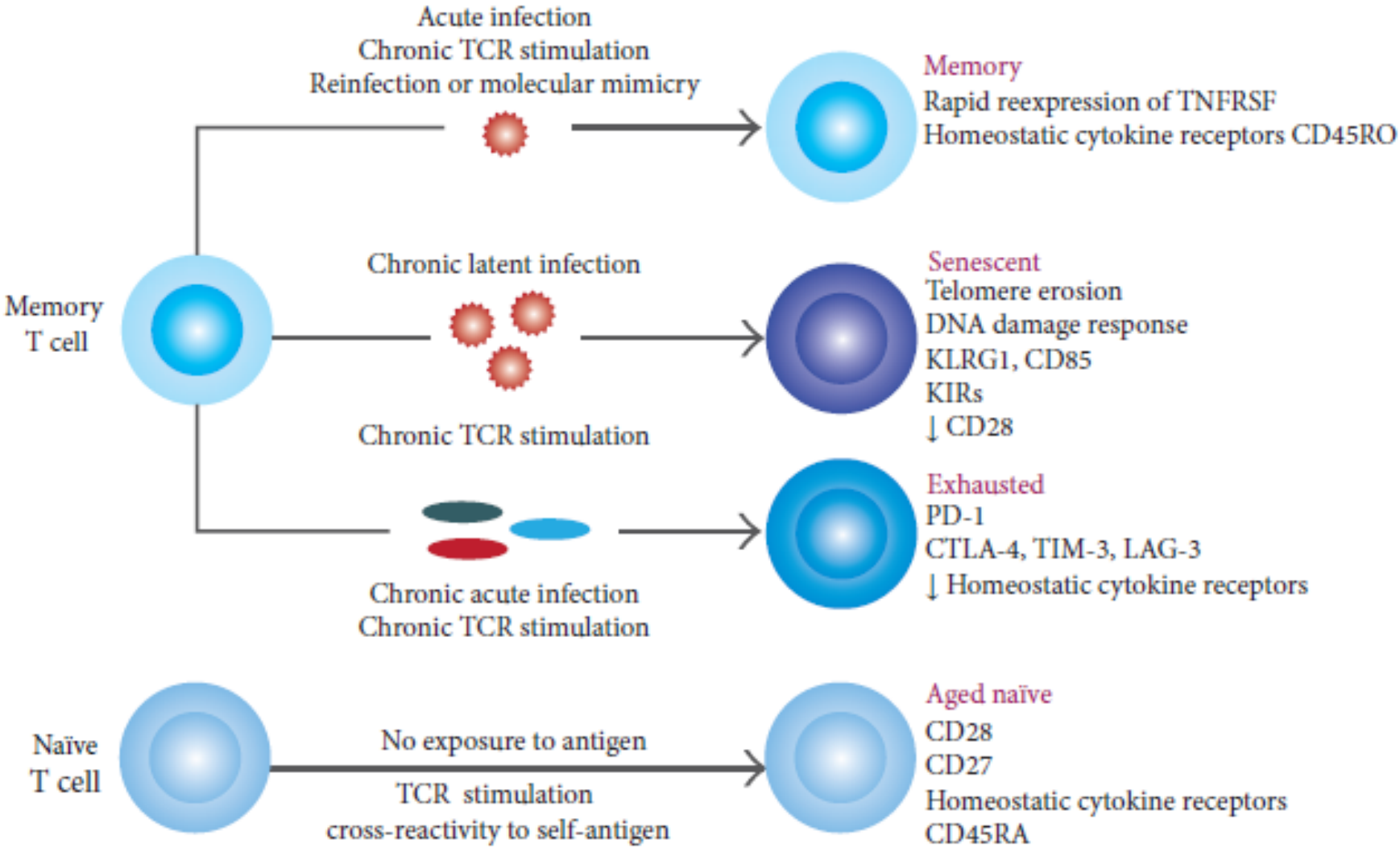


FIGURE 1: Factors related to telomere erosion. The mechanisms contributing to the loss of telomere length include genetic defects, chronic viral infections, defects in repair machinery, aging, and stress.

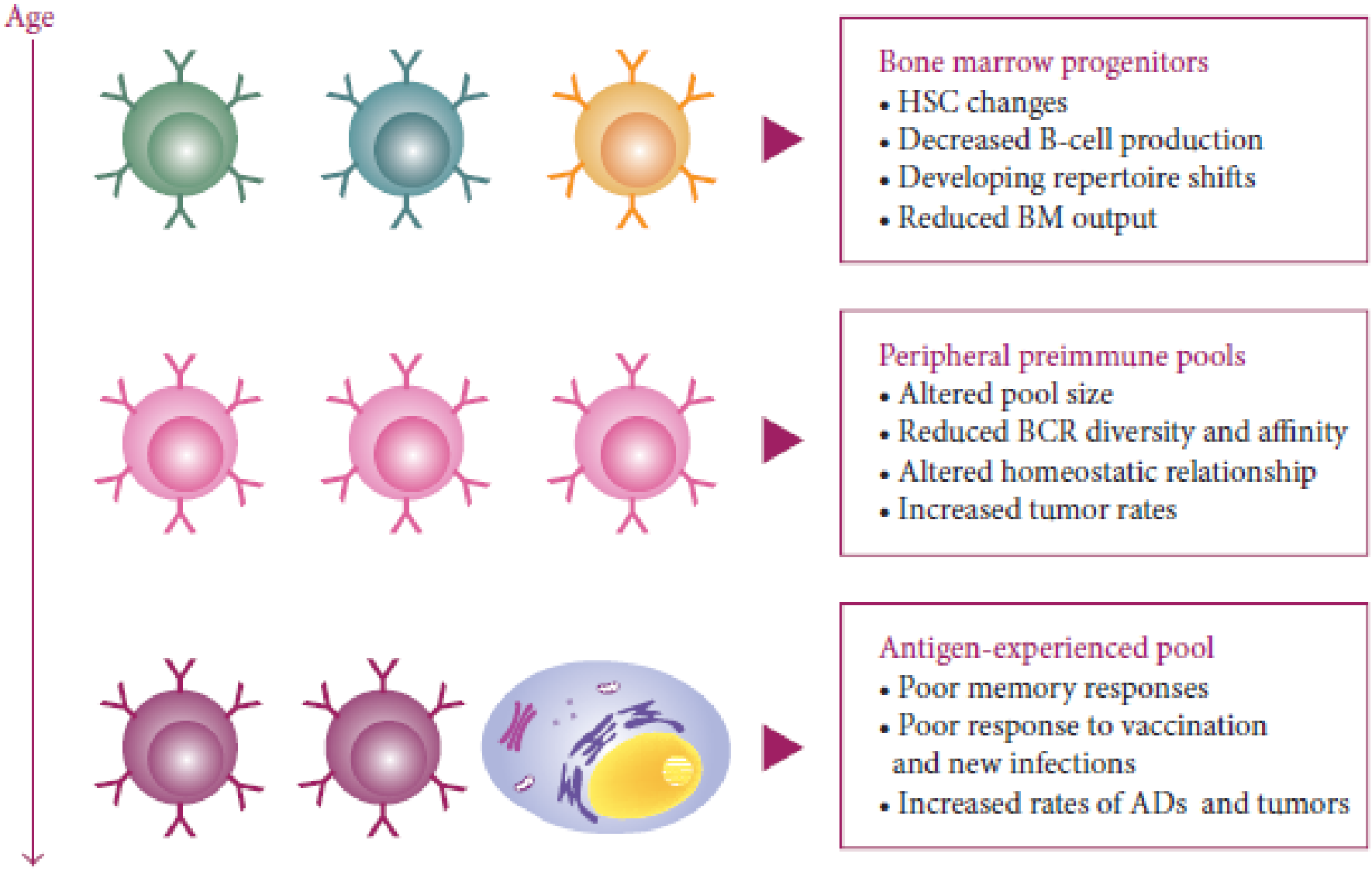
Otros mecanismos:
-Remodelamiento cromático
- miRNA

Autoinmune diseases 2013;

Cambios en las células T



Función células B



AGING

- INMUNOSENESCENCIA
  - Mayor riesgo de infección
  - Infecciones más graves

- Más frecuentes
  - Infección urinaria
  - Gripe y neumonía
  - Reactivación viral: Virus grupo herpes, EB, CMV: cambios en CD28: acortamiento en los telómeros
  - Reactivación tbc
  - Candidiasis
  - Infecciones parasitarias

G Montoya-Ortiz. Autoinmune diseases 2013;

ENVEJECIMIENTO

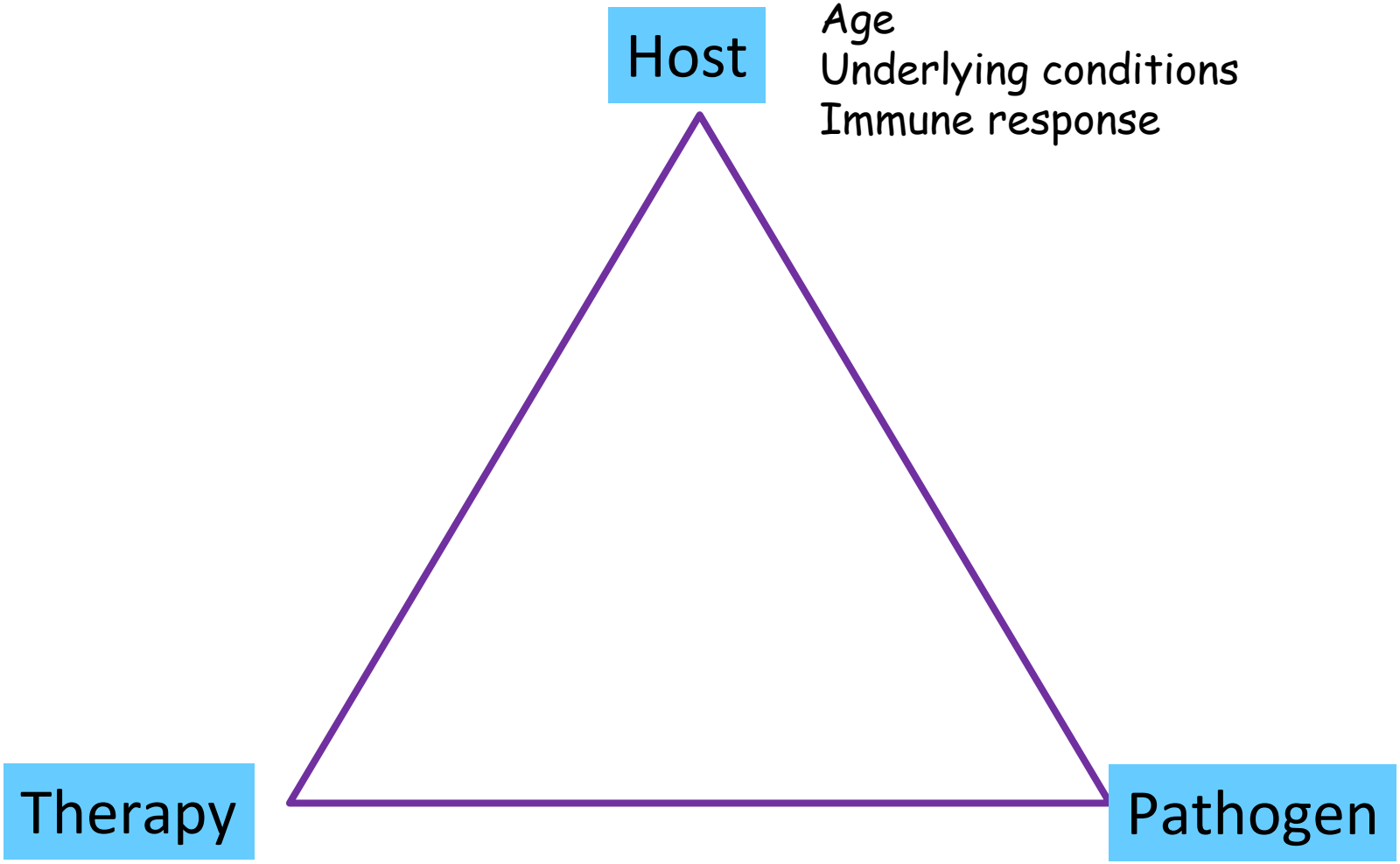
sano

frágil

- Limite de Hayflick
- Sobrecarga antigénica: acúmulo de linfocitos muy diferenciados y son incapaces de reaccionar. Ej CMV
- Prevención
  - Vacunas CMV?
  - Tto antiinflamatorio: estatinas
  - Lecciones de infección por VIH

CID 2011;53:897-909
Nat inmunol 2011;11:289-295

Factors influencing outcome of invasive infections



INDICE DE CHARLSON: 1987

	PUNTOS
Infarto de miocardio (agudo ó antiguo)	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Arteriopatía periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Ulcus péptico	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia renal crónica moderada-severa	2
Diabetes con repercusión de órgano diana	2
Cualquier tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía crónica moderada-severa	3
Tumor sólido mestastásico	6
Sida	6
TOTAL (suma total de puntos)	

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidaden seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%) índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años

CRITERIOS DE PACIENTE PLURIPATOLÓGICO ESTABLECIDOS Y VIGENTES.

CATEGORÍA A

- ❑ A.1. Insuficiencia cardiaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA[1] (síntomas con actividad física habitual)
- ❑ A.2. Cardiopatía isquémica

CATEGORÍA B

- ❑ B.1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas
- ❑ B.2. Enfermedad renal crónica definida por elevación de creatinina (>1,4 mg/dl en varones, >1,3 mg/dl en mujeres) o proteinuria[2], mantenidos durante 3 meses

CATEGORÍA C

- ❑ C.1. Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con: disnea grado II de la MRC[3] (disnea a paso habitual en llano), ó FEV1<65%, ó SaO2 ≤ 90%

CATEGORÍA D

- ❑ D.1. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal
- ❑ D.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular[4] ó hipertensión portal[5]

CATEGORÍA E

- ❑ E.1. Ataque cerebrovascular
- ❑ E.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60)
- ❑ E.3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente, al menos moderado (Pfeiffer con 5 ó más errores)

CRITERIOS DE PACIENTE PLURIPATOLOGICO ESTABLECIDOS Y VIGENTES (CONT)

CATEGORÍA F:

- ❑ F.1. Arteriopatía periférica sintomática
- ❑ F.2. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa ó neuropatía sintomática

CATEGORÍA G:

- ❑ G.1. Anemia crónica por perdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento cura que presente Hb < 10mg/dl en dos determinaciones separadas entre sí más de tres meses
- ❑ G.2. Neoplasia sólida ó hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa

CATEGORÍA H:

- ❑ H.1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60)

NÚMERO DE CATEGORÍAS DE INCLUSIÓN: 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8

INDICE PROFUND

Edad > 85 años…….. 3 puntos
No tener ciudador o tener otro diferente de su pareja……. 2 puntos
Neoplasia activa …….. 6 puntos
Demencia ……. 3 puntos
Clase funcional III/IV de la NYHA o MRC……3 puntos
Delirio durante la última hospitalización ……3 puntos
Hemoglobina<10……3 puntos
Indice de Barthel< 60 ……..…… 4 puntos
Más de 4 hospitalizaciones en el último año …….. 3 puntos
Puntuación (0-30)

Interpretación:
Entre 0-2 puntos (bajo riesgo) la mortalidad está entre 12-14%
Entre 3-6 puntos (bajo-moderado) la mortalidad está entre 21-31%
Entre 7-10 puntos (moderado-alto) la mortalidad está entre 45-50%
Si más de 11 puntos (alto riego) la mortalidad está entre 61-68%

Riesgo de infección anciano

- Déficit de inmunidad celular y humoral
- Co-morbilidad
- Patología propia del anciano
  - Diabetes
  - Demencia
  - Patología respiratoria crónica
- Uso excesivo de medicamentos
- Malnutrición con déficit de proteínas y oligoelementos
- Déficit funcional
- Atrofia cutánea
- Incontinencia
- Inmovilidad
- Elevado número de ingresos hospitalarios

Enf infecc microbiol clin 2014;32: 191-198

INFECCIONES EN ANCIANOS

- Mayor riesgo de infecciones de piel
- Mayor riesgo de infecciones de tracto urinario
- Mayor incidencia de neumonías
- Diseminación de gérmenes por los cuidadores

Enf infecc microbiol clin 2014;32: 191-198

ENVEJECIMIENTO

- INFECCIONES MÁS SEVERAS
  - COMORBILIDAD
  - INMUNOSENESCENCIA
  - POLIFARMACIA
  - RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO
  - DISMINUCION DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

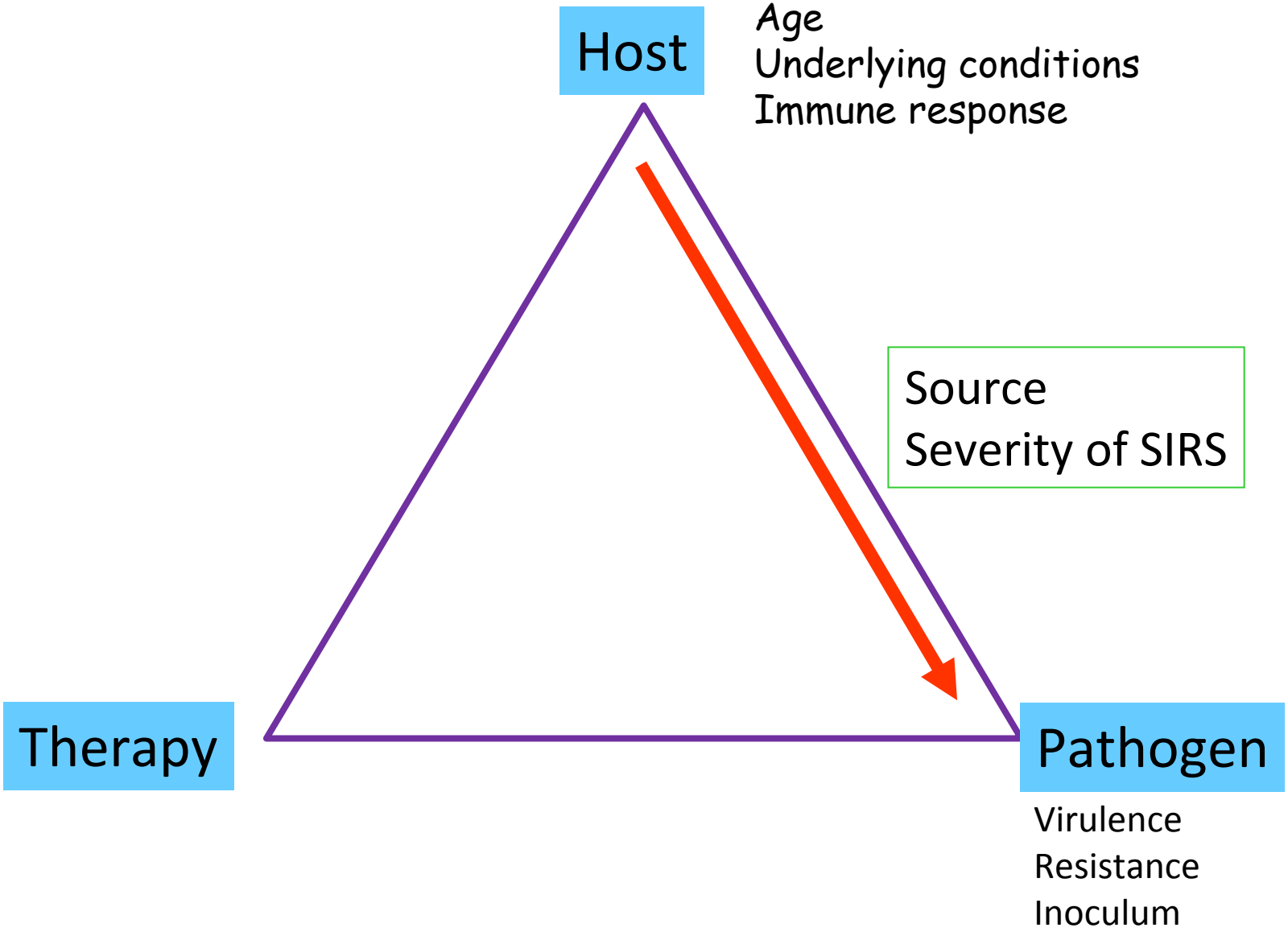
BMC Infectious diseases 2014;14:57

Cambios en CSS

- Edad muy avanzada (>85 años)
- Aumento de los pacientes procedentes del hospital
- Pacientes muy complejos (sondas, catéteres, reservorios, marcapasos….)
- Mayor co-morbilidad
- Mayor nº de reagudizaciones
- Mayor nº de infecciones
- Mayor consumo de antibióticos

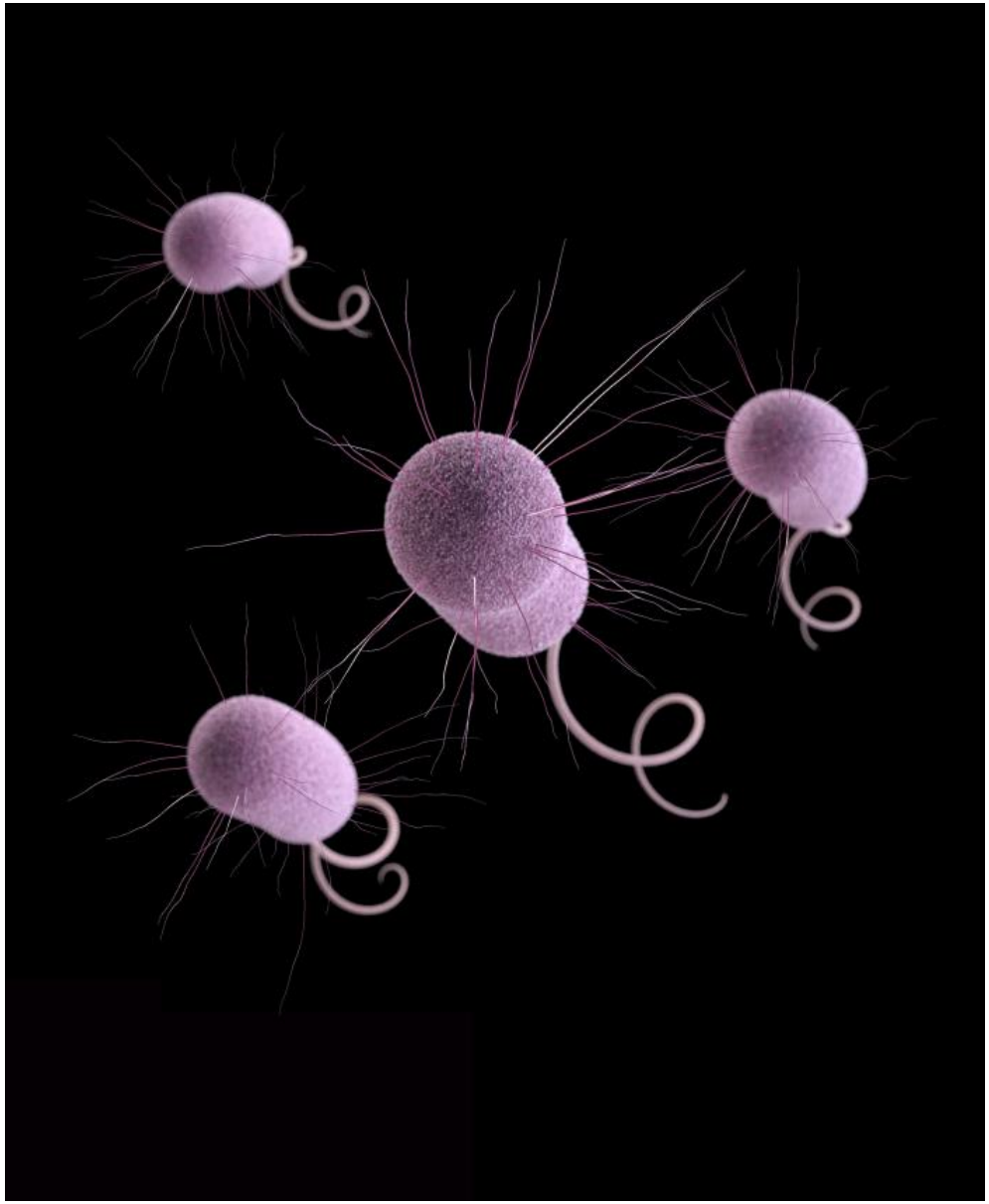
Enf infecc Microbiol 2014;32:191-198

Factors influencing outcome of invasive infections



gonococo
estafilo

blees



pseudomona

Tendencia de la prevalencia de bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido en un hospital universitario de Madrid

Abel Ernesto González-Vélez *, Cristina Díaz-Agero Pérez, Ana Robustillo-Rodela, María José Pita-López, Ana María Cornejo-Gutiérrez, Pelayo Pedrero-Pérez y Vicente Monge-Jodra

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

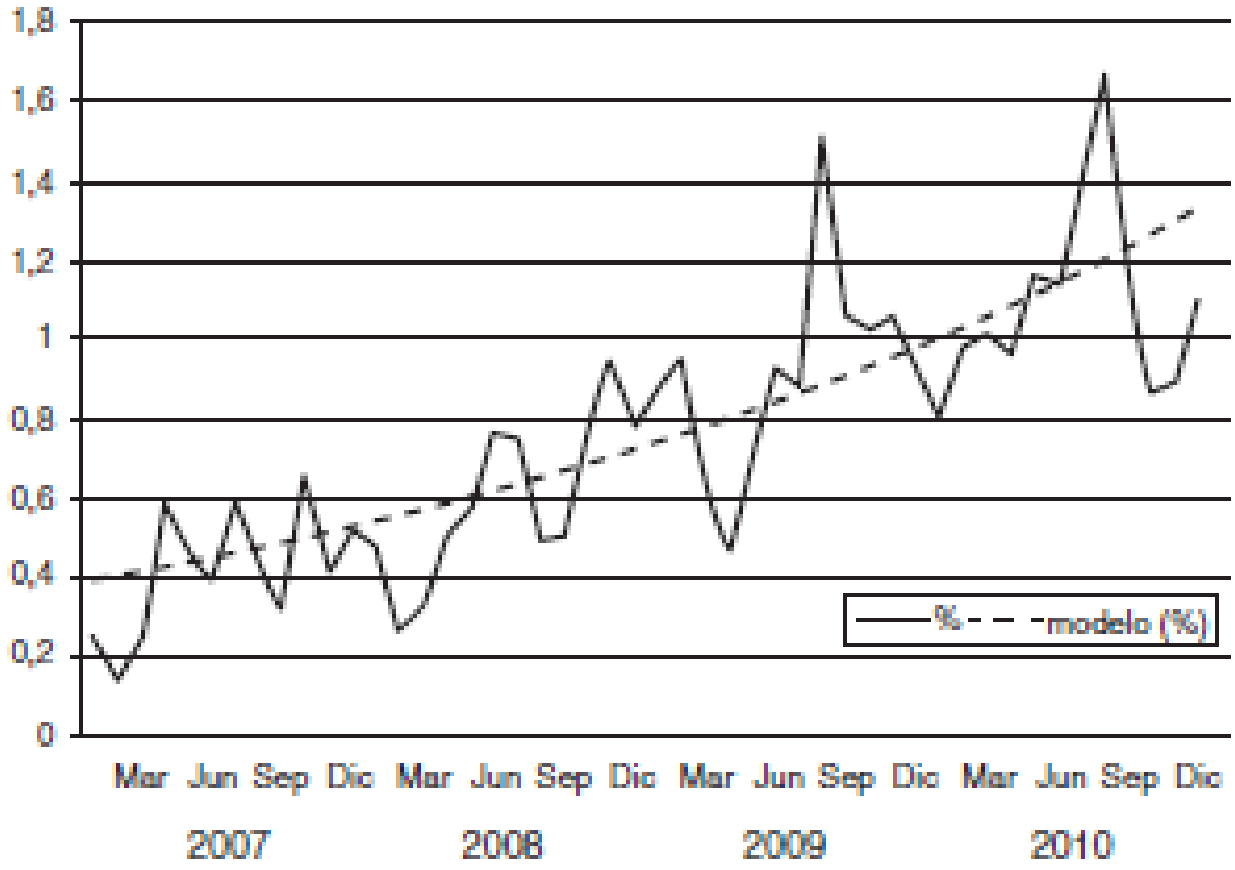


Figura 2. Prevalencia de infección/colonización por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido × 100 ingresos.

Sensibilidad de microorganismos gramnegativos de infecciones intraabdominales y evolución de los aislados con β-lactamasas de espectro extendido en el estudio SMART en España (2002-2010)

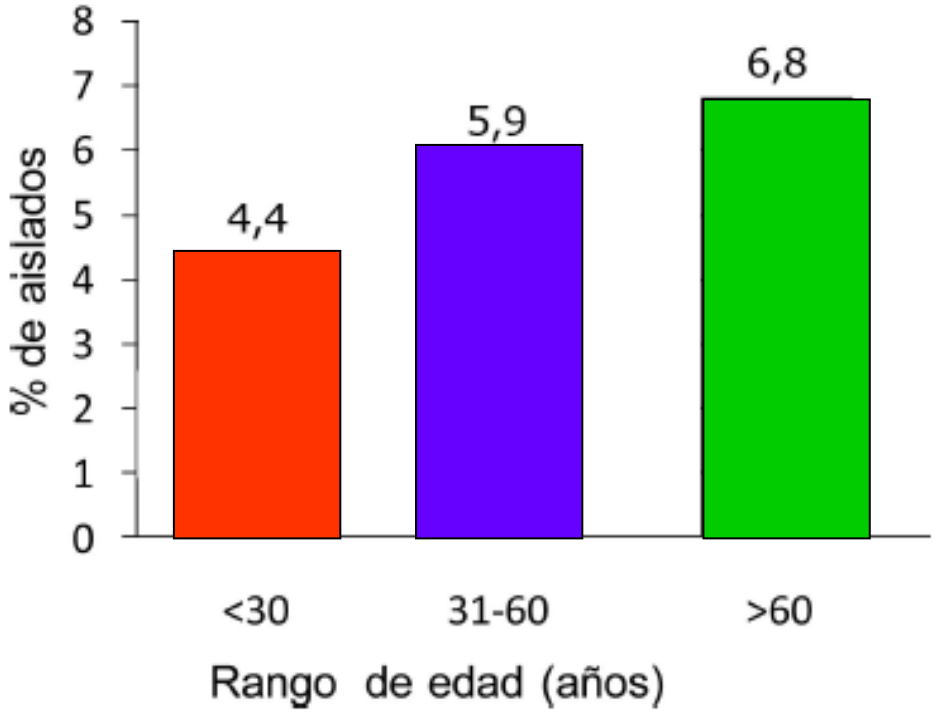


Figura 4 Frecuencia de Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*) con β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) según la edad del paciente en el estudio SMART en España (2002-2010).

Rev Esp Quimioter 2011;24 (4): 223-232

Consenso NAC anciano

Tabla 1 Odds Ratio (OR) y Tasas de Incidencia por 10^5 habitantes (TI) de padecer ENI por edad según patología de base en Inglaterra y Gales. Adaptado de Van Hoek et al.[26]

	2-15 años		16-64 años		≥ 65 años	
	TI	OR	TI	OR	TI	OR
Sano	3,9	1	5,2	1	17,9	1
Asplenia anatómica o funcional	19	4,7	12	2,3	13	0,7
Enfermedad respiratoria crónica	50	12,7	91	16,8	91	5,1
Enfermedad cardiaca crónica	16	4,1	36	6,9	54	3
Enfermedad renal crónica	46	11,7	34	6,5	16	0,9
Enfermedad hepatica crónica	117	29,6	172	33,3	129	7,2
Diabetes	15	3,8	24	4,6	41	2,3
Inmunosupresión	162	41	88	17,1	209	11,7
Infección por VIH	398	100	316	61,2	95	5,3

Table 3 | **Risk factors for different microorganisms**

MICROORGANISM	RISK FACTORS
P. aeruginosa	Severe COPD with FEV1<35%
	COPD > 4 cycles of antibiotic treatment in the last year
	Bronchiectasias with previous colonization
	Nasogastric tube for enteral alimentation
	Admission in the ICU
Enterobacteriaceae and/or Anaerobes	Functional impairment
	Risk factors of aspiration
	Dysphagia
	Gastroesophageal reflux
	History of vomiting
	Cerebrovascular diseases
	Dementia
	Periodontal disease
	Bad oral hygiene
Methicillin-resistant *S. aureus*	Submitted to bed sores or wounds
	Clinical severity + recent hospitalization + previous endovenous antibiotic + institucionalization
	Previous colonization

NEUMONIA EN EPOC

Table 2 Pneumonia, serious pneumonia, and fatal pneumonia events with FF/VI and VI

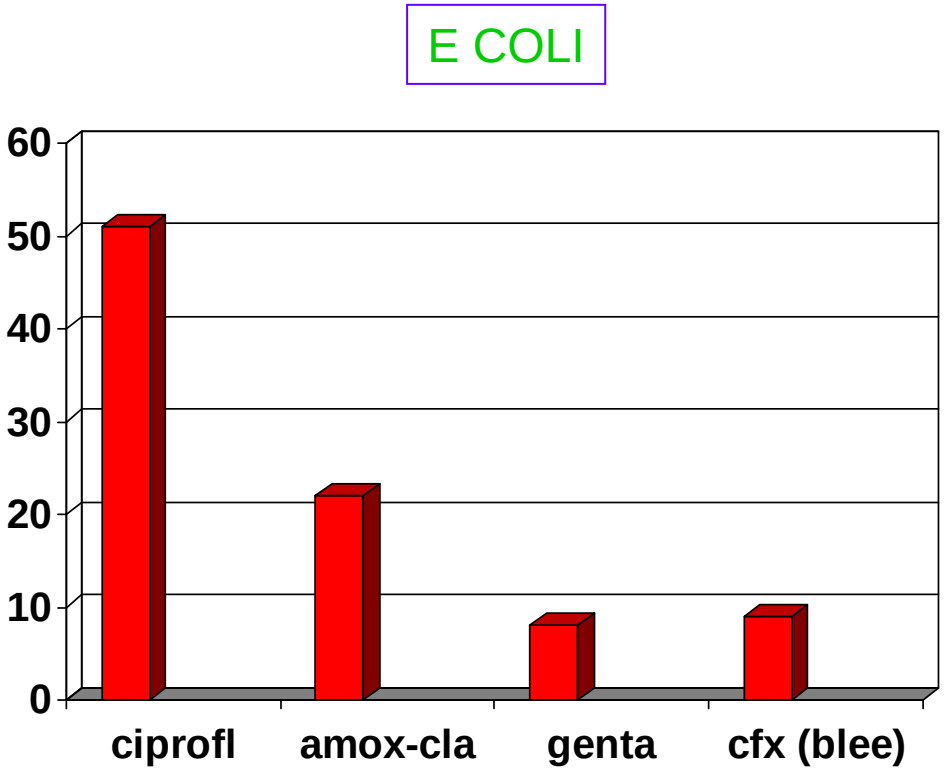
n (%)	FF/VI 50 µg/ 25 µg (n=820)	FF/VI 100 µg/ 25 µg (n=806)	FF/VI 200 µg/ 25 µg (n=811)	VI 25 µg (n=818)
Pneumonia				
Subjects	48 (5.9)	51 (6.3)	55 (6.8)	27 (3.3)
Events	54	58	65	28
Serious pneumonia				
Subjects and events	24 (2.9)	25 (3.1)	23 (2.8)	8 (<1)
Fatal pneumonia				
Subjects and events	0	1	7*	0

Note: *One subject in the 200/25 treatment group experienced a fatal exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, and was noted to have concurrent pneumonia at the time of death.

Abbreviations: FF/VI, fluticasone furoate/vilanterol; VI, vilanterol.

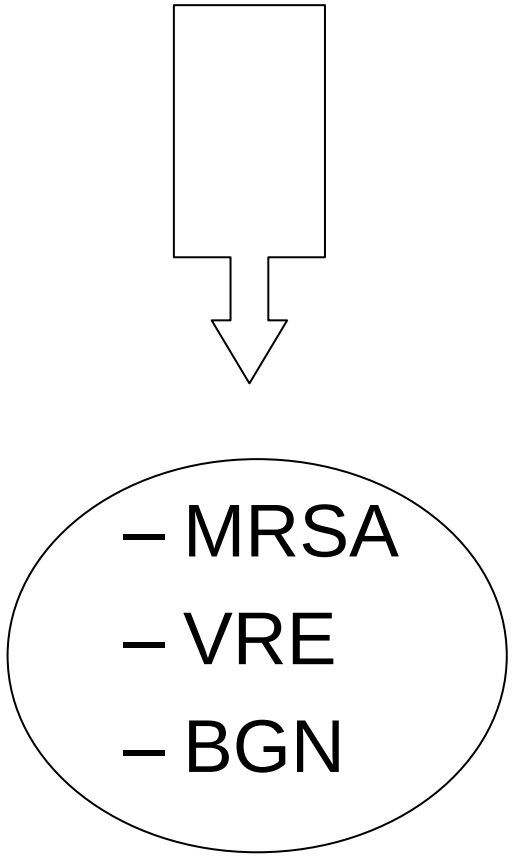
BACTERIEMIAS HRS 2013

GERMEN	TOTAL
E. coli	50
SCN	22
Enterococcus	15
P. aeruginosa	11
S. aureus	9
Klebsiella	8
S. pneumoniae	4
Anaerobios	3
Candida	1



Uso previo de antibióticos:

fluoquinolonas
Trimetroprim-sulfametoxazol



50-80% anualmente
en hospitales de larga estancia

Clinical intervention in Aging 2014;9:165-177

Factors influencing outcome of invasive infections

Host

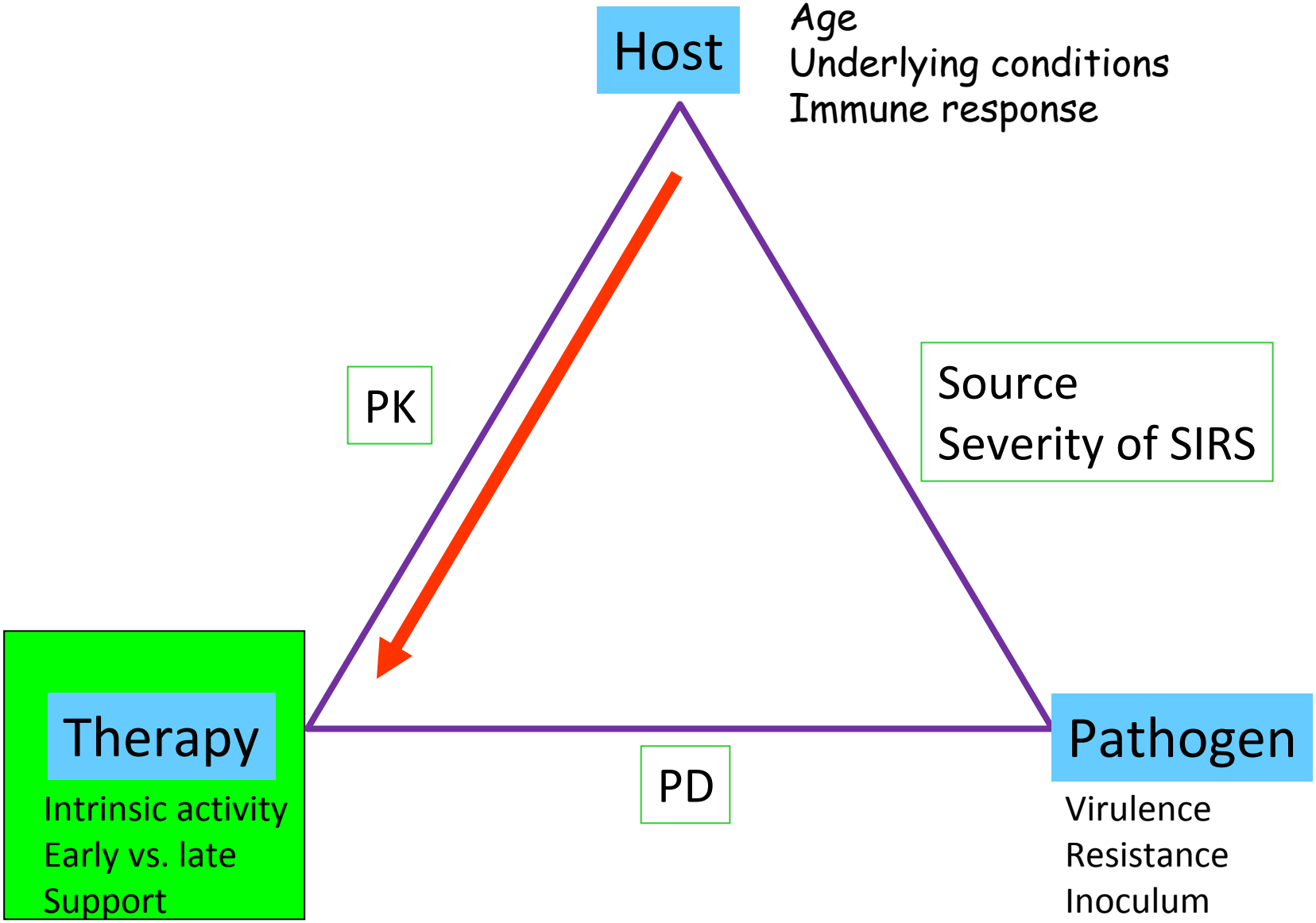
Age
Underlying conditions
Immune response

Source
Severity of SIRS

Pathogen

Virulence
Resistance
Inoculum

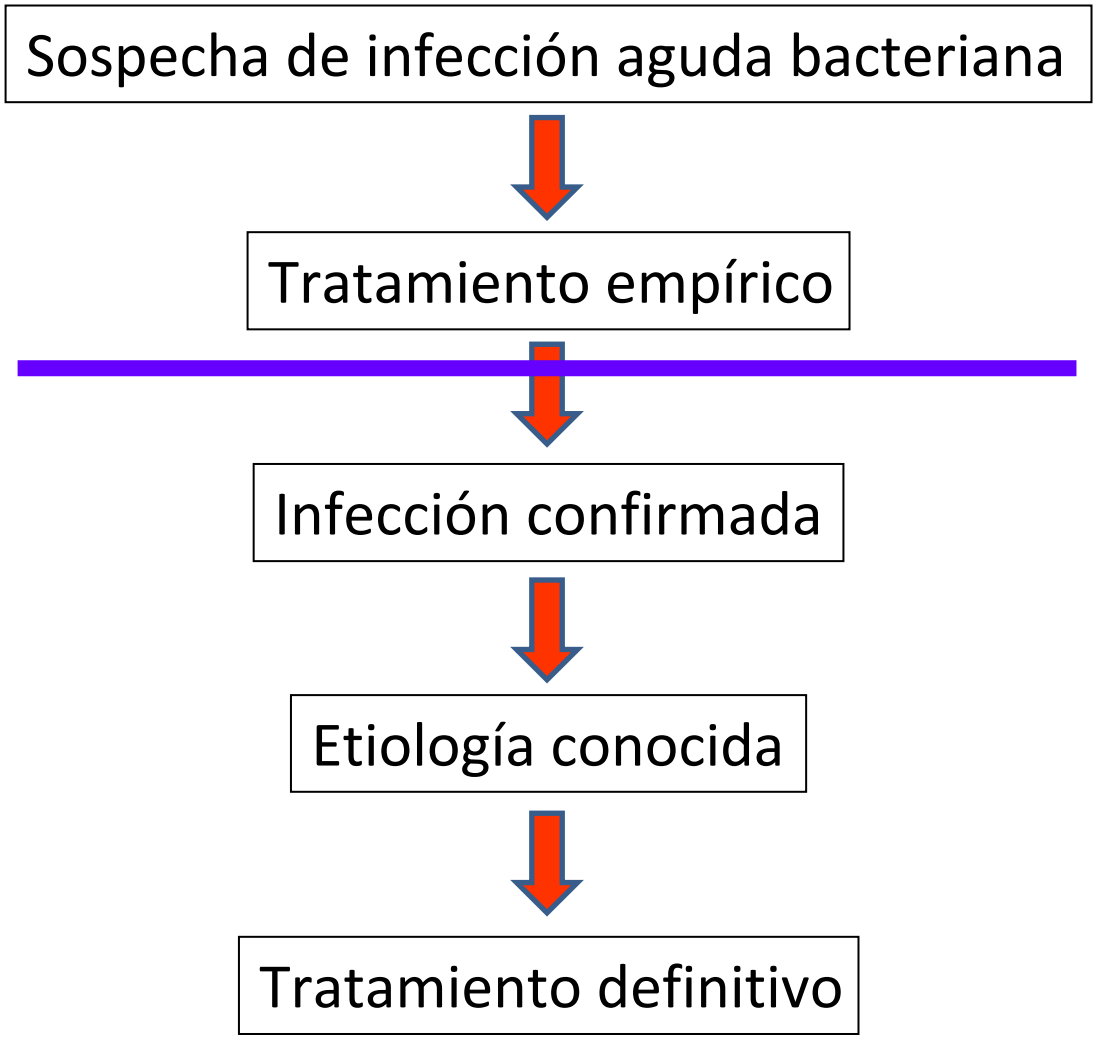
Factors influencing outcome of invasive infections



¿?

- ¿Debo usar antibióticos?
- ¿Qué antibiótico?
- ¿Por qué vía, a qué dosis?
- ¿Cómo se si el tratamiento está siendo eficaz?
- ¿Cuánto tiempo?
- ¿Qué otras acciones debo llevar a cabo?

Toma de decisiones

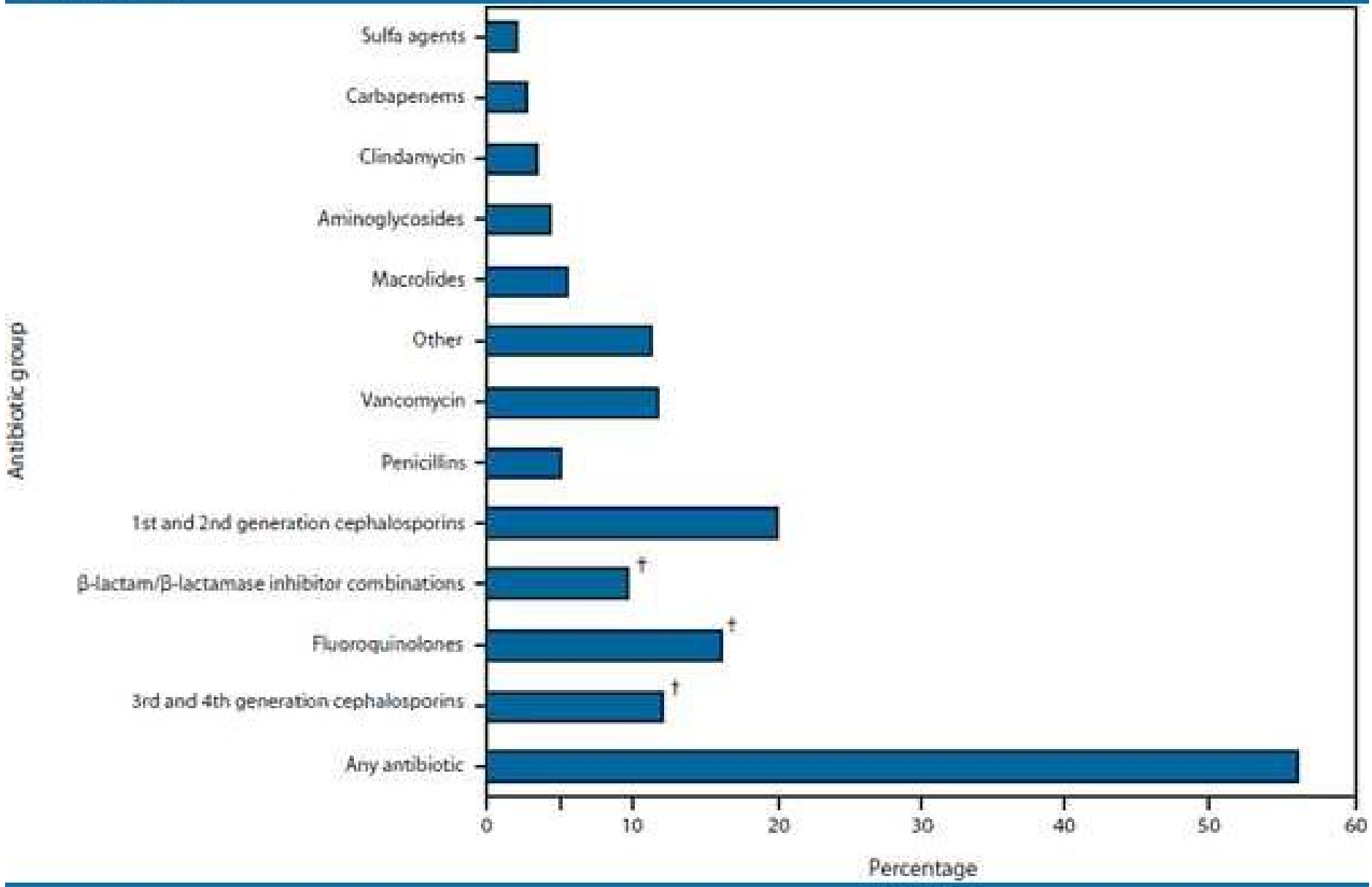


Antimicrobianos autorizados en Europa (2001-2012)

Antimicrobiano	Año de autorización en Europa	Perfil de actividad	Indicaciones autorizadas*
Linezolid	2001	Grampositivos	Neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad IPTBc
Tigeciclina	2006	Amplio espectro	IPTBc, excluyendo infecciones de pie diabético Infecciones complicadas intraabdominales
Daptomicina	2006	Grampositivos	IPTBc EID debida a *Staphylococcus aureus*. Bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada con EID o con infección IPTBc
Aztreonam lisina	2009	Gramnegativos	Infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística
Fidaxomicina	2011	Grampositivos	Tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*
Ceftarolina	2012	Amplio espectro	IPTBc Neumonía adquirida en la comunidad

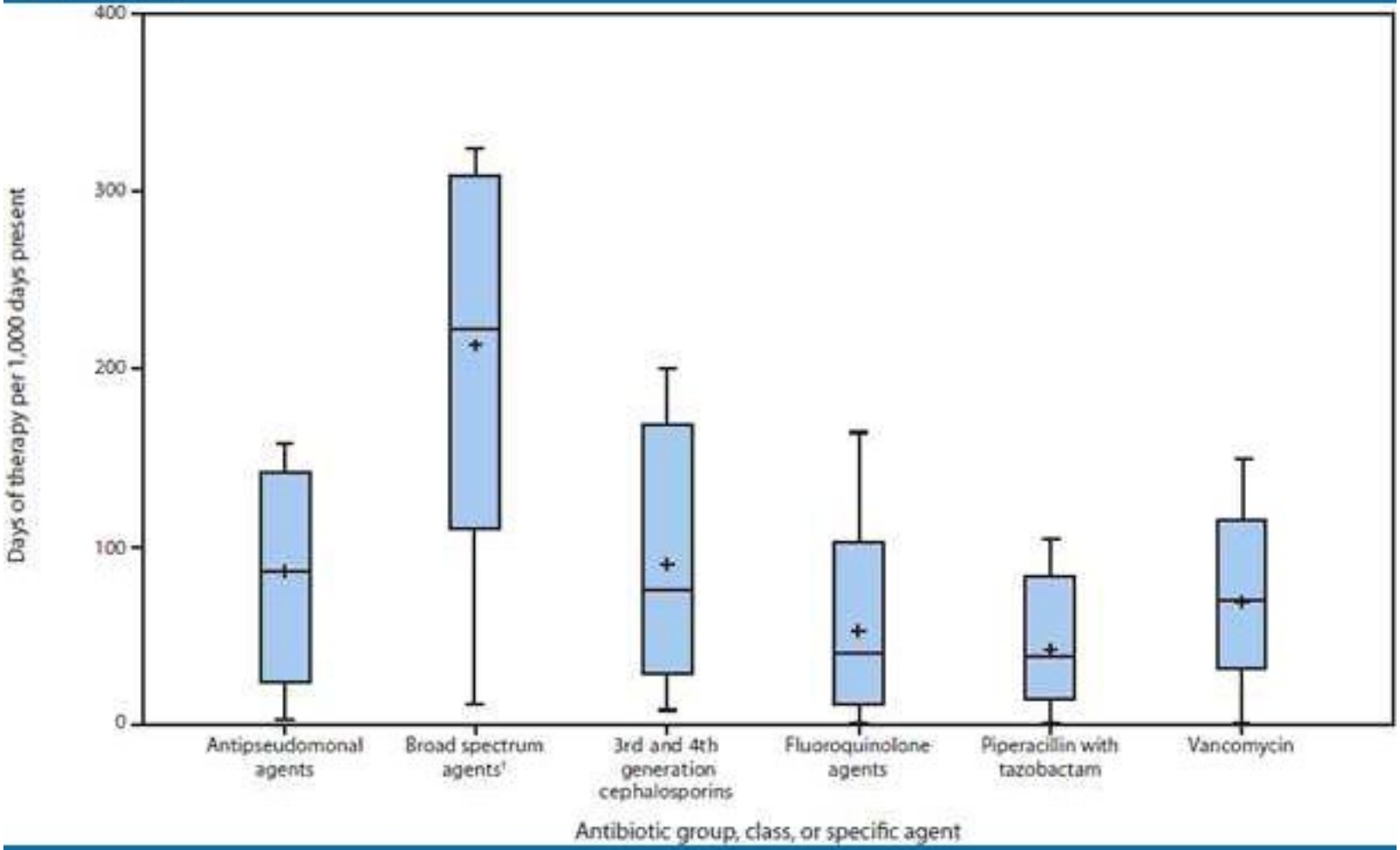
EID: endocarditis infecciosa del lado derecho; IPTBc: infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
*Datos tomados de la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es).

Medscape



Source: MMWR © 2014 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Medscape



Source: MMWR © 2014 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

TTO NAC ANCIANO

	SCENARIO	TREATMENT
Patient without frailty	Outpatient treatment	Amoxicillin/clavulanate or cefditoren + clarithromycin or moxifloxacin or levofloxacin
	Treatment at admission	Amoxicillin/clavulanate or ceftriaxone + azithromycin or moxifloxacin or levofloxacin
Patient with frailty	Mild frailty*	Amoxicillin/clavulanate or ceftriaxone + azithromycin or moxifloxacin or levofloxacin
	Moderate-severe frailty	Ertapenem or amoxicillin/clavulanate**
Uncommon pathogens	*Enterobacteriaceae*/anaerobes	Ertapenem or amoxicillin/clavulanate**
	Methicillin-resistant *S. aureus*	Add linezolid
	P. aeruginosa	Piperaciliin/tazobactam or imipenem or meropenem or cefepime + levofloxacin or ciprofloxacin or amikacin or tobramycin

* Evaluate risk factors for microaspiration and multiresistant bacteria with special caution.

** Evaluate local resistance to amoxicillin/clavulanate and patient severity.

Dosis de antibióticos NAC ANCIANO

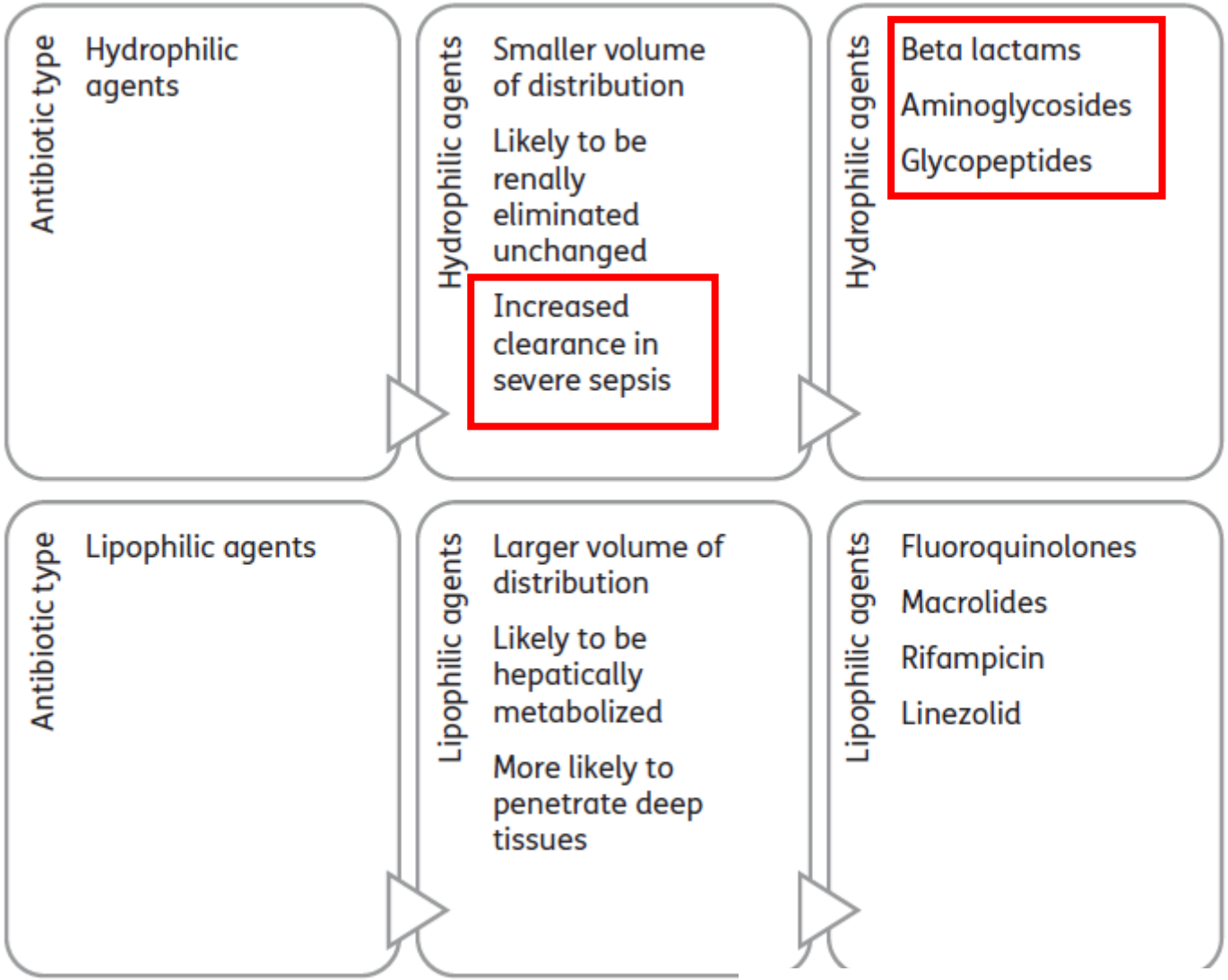
ANTIBIOTIC	DOSE	DOSE IN RENAL INSUFFICIENCY (ml/min)	
AMIKACIN	15-20 mg/kg/24 h	60-80: 9-12 mg/kg/24 h;	40-60: 6-9 mg/kg/24 h
		30-40: 4,5-6 mg/kg/24 h;	20-30: 3-4,5 mg/kg/24 h
		10-20: 1,5-3 mg/kg/24 h;	< 10: 1-1,5 mg/kg/24 h
AMOXICILLIN-CLAVULANATE IV	2 g/6-8 h	30-50: 1 g/8 h;	10-30: 500mg/12 h
		< 10: 500mg/24 h	
AMOXICILLIN-CLAVULANATE VO	2/0,125 g/12 h	30-50: 500 mg/8 h;	10-30: 500mg/12 h
		< 10: 500mg/24 h	
AZITHROMYCIN IV/VO	500 mg/24 h	No adjustment required	
CEFDITOREN VO	400 mg/12 h	30-50: 200mg/12 h;	< 30: 200 mg/24 h
CEFEPIME IV	2 g/8 h	30-50: 2 g/12 h;	10-30: 2 g/24 h
		< 10: 1 g/24 h	
CEFTRIAXONE IV	1-2 g/12-24 h	> 10: not required	< 10: máximo 2 g/24 h
CIPROFLOXACIN IV	400 mg/12 h	30-50: not required;	< 30: 200 mg/12 h
CIPROFLOXACIN VO	500 mg/12 h	30-50: not required;	< 30: 250 mg/12 h
ERTAPENEM IV	1 g/24 h	< 30: 500 mg/24 h	
IMIPENEM IV	1 g/6-8 h	30-50: 250-500 mg/6-8 h;	< 30: 250-500 mg/12 h
LEVOFLOXACIN IV/VO	500 mg/12-24 h	20-50: 250 mg/12-24 h;	10-20: 125 mg/12-24 h
		< 10: 125 mg/24 h	
LINEZOLID IV/VO	600 mg/12 h	No adjustment required	
MEROPENEM IV	1 g/8 h	30-50: 1 g/12 h;	10-30: 500 mg/12 h
		< 10: 500 mg/24 h	
MOXIFLOXACIN IV/VO	400 mg/24 h	No adjustment required	
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IV	4/0,5 g/6-8 h	20-50: 2/0,25 g/6 h;	< 20: 2/0,25 g/8 h
TOBRAMICINA IV	4-7 mg/kg/24 h	60-80: 4 mg/kg/24 h;	40-60: 3,5 mg/kg/24 h
		30-40: 2,5 mg/kg/24 h;	20-30: 2 mg/kg/24 h
		10-20: 1,5 mg/kg/24 h	

¿Por qué usamos las dosis que usamos?

- Ensayos clínicos basados en
  - Datos muy básicos (concentraciones y MIC)
  - “Menor dosis eficaz”
- Aprobación de dosis fijas (ajuste si insuficiencia renal y hepática)
- Ensayos: infrarrespresentación de
  - Pacientes graves
  - Microorganismos con sensibilidad disminuida

Antibiotic dosing in critical illness

Cathrine McKenzie [1,2]*



J Antimicrob Chemother 2011; **66** Suppl 2: ii25–ii31

Roberts et al, Lancet Infect Dis 2014

Therapeutic drug monitoring of β-lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts[a,b,c,*], Marta Ulldemolins[a,d], Michael S. Roberts[e,f], Brett McWhinney[g], Jacobus Ungerer[g], David L. Paterson[h,i], Jeffrey Lipman[a,c]

International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339

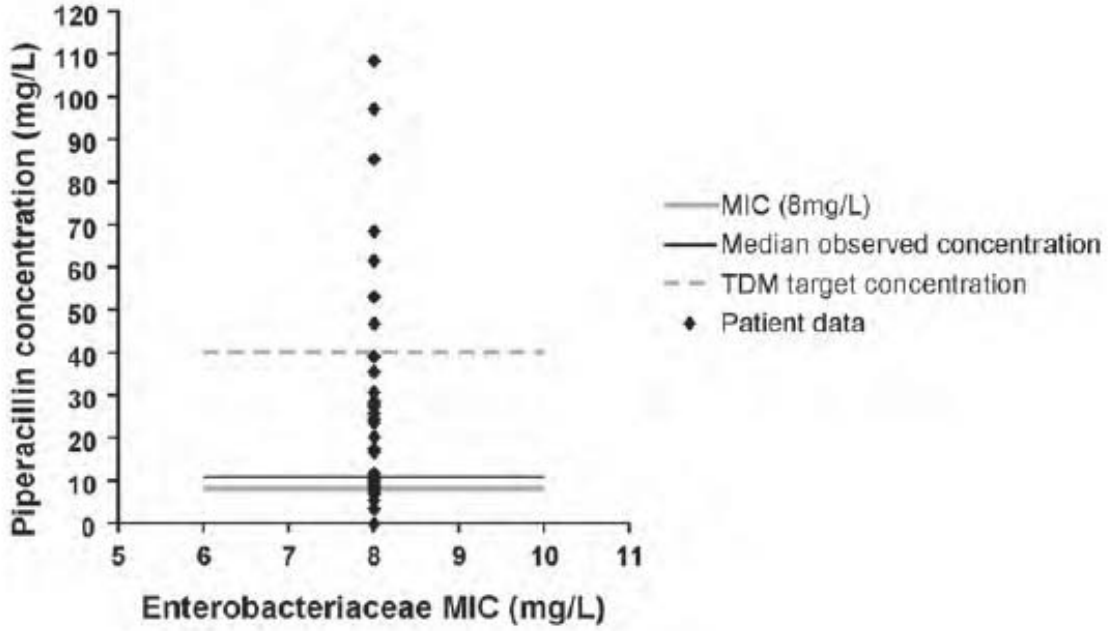
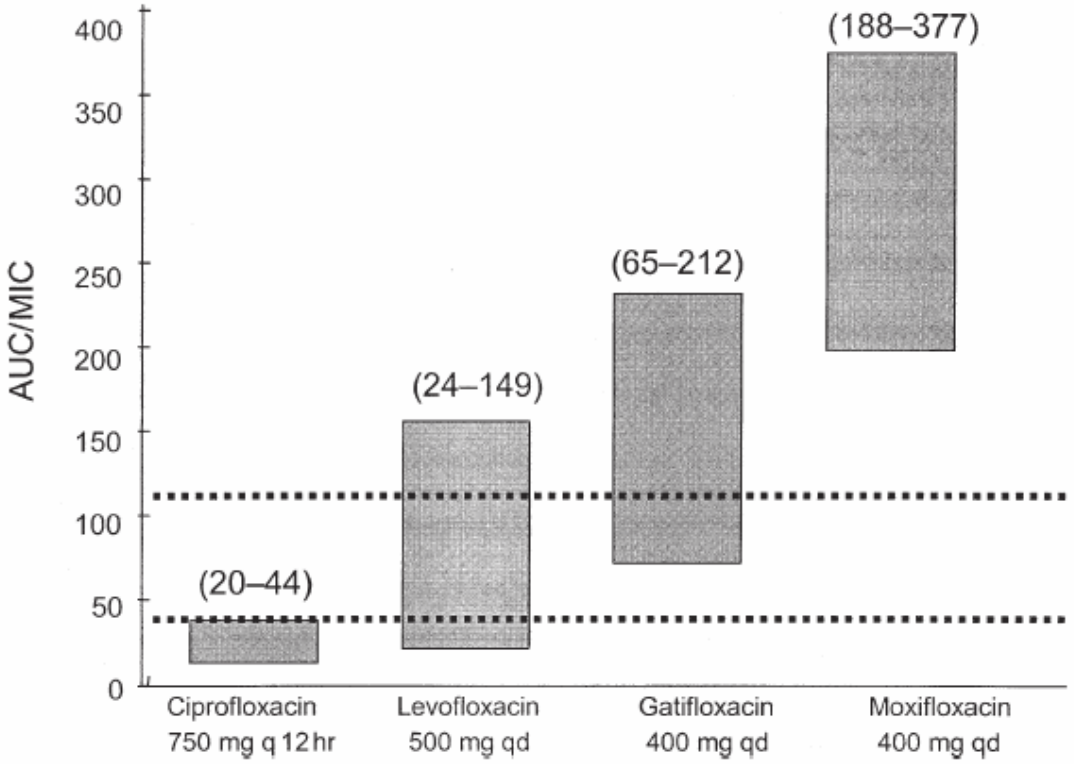


Fig. 1. Comparison of unbound piperacillin concentrations with pharmacodynamic target concentrations for therapy in patients ($n = 49$) with known or suspected Enterobacteriaceae infection. MIC, minimum inhibitory concentration; TDM, therapeutic drug monitoring.

Streptococcus pneumoniae

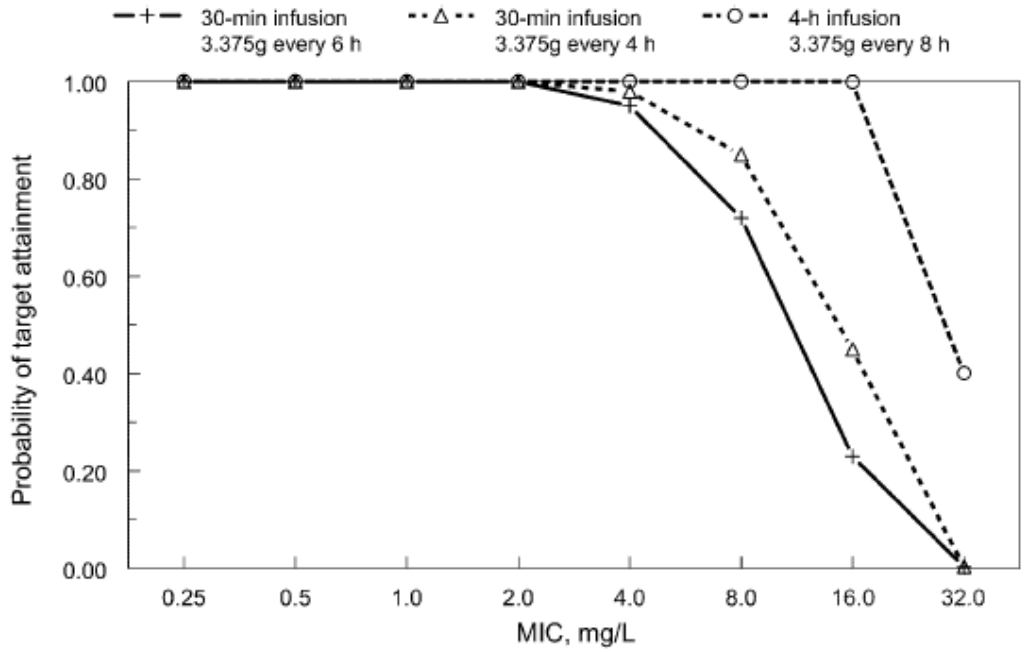


Rybak, AM J Med 2006; 119 (6A): S37-44

Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Clinical Infectious Diseases 2007; 44:357–63

Thomas P. Lodise, Jr.,[1,2] Ben Lomaestro,[3] and George L. Drusano[2]



Therapeutic drug monitoring of β-lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts[a,b,c,*], Marta Ulldemolins[a,d], Michael S. Roberts[e,f], Brett McWhinney[g], Jacobus Ungerer[g], David L. Paterson[h,i], Jeffrey Lipman[a,c]

International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339

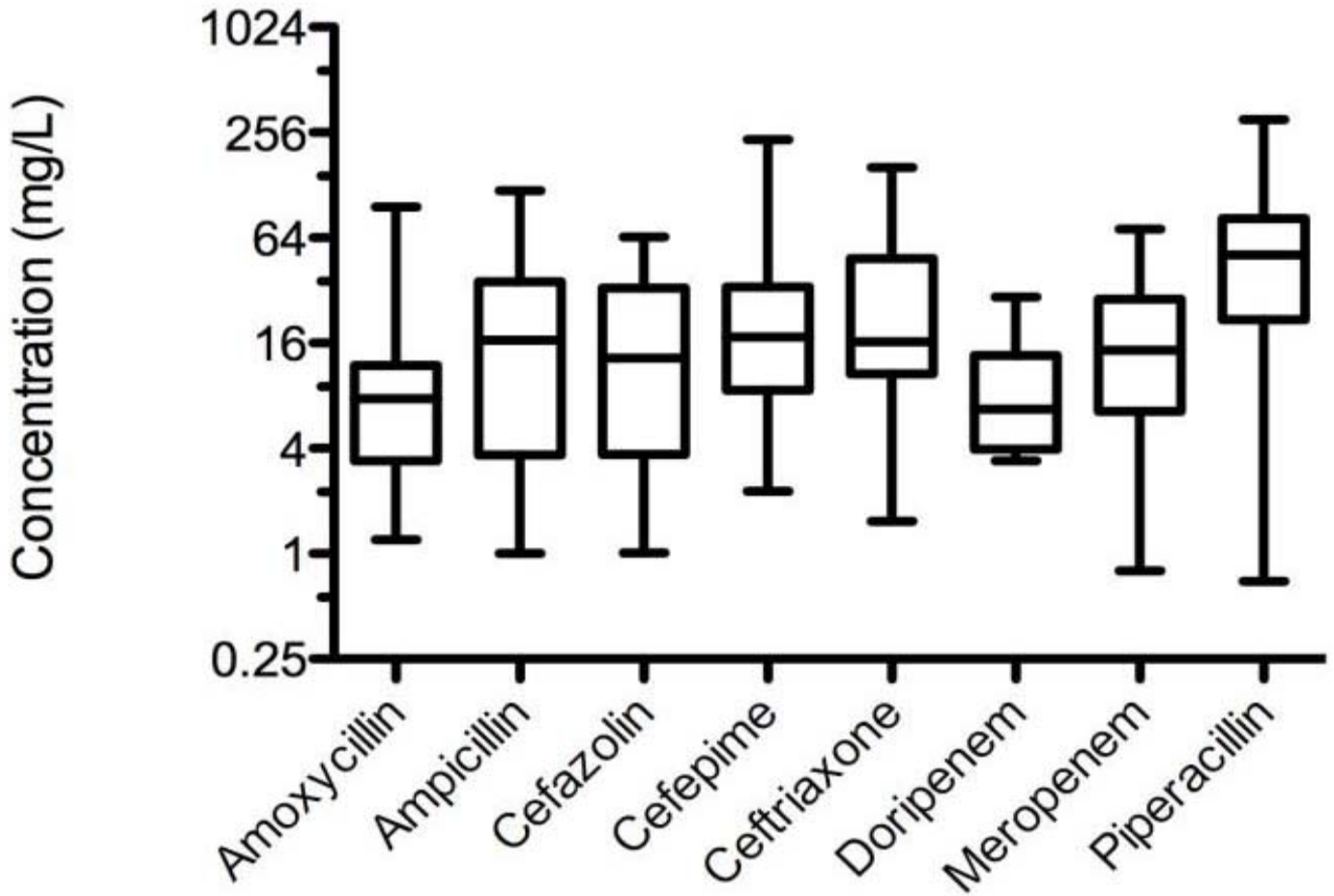
Table 2
Effect of indication for antibiotic therapy on the need for β-lactam antibiotic dose adjustment at the first therapeutic drug monitoring (TDM) level.

Indication for antibiotic therapy	Patients	Dose maintained	Dose increased[a]	Dose decreased
Primary or secondary bacteraemia	18 (8%)	2 (11%)	13 (72%)	3 (17%)
Hospital-acquired pneumonia	89 (38%)	14 (16%)	53 (60%)	22 (25%)
Community-acquired pneumonia	47 (20%)	21 (45%)	15 (32%)	11 (23%)
Meningitis	17 (7%)	7 (41%)	8 (47%)	2 (12%)
Wound prophylaxis post-trauma or post-operative	10 (4%)	1 (10%)	9 (90%)	0 (0%)
Skin and soft-tissue infection	16 (7%)	5 (31%)	8 (50%)	3 (19%)
Abdominal sepsis	28 (12%)	7 (25%)	10 (36%)	11 (39%)
Neutropenic sepsis	4 (2%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
Urosepsis	7 (3%)	1 (14%)	2 (29%)	4 (57%)
Total	236 (100%)	61 (25.8%)	119 (50.4%)	56 (23.7%)

Table 4
Effect of antibiotic prescribed on the need for β-lactam antibiotic dose adjustment at the first therapeutic drug monitoring (TDM) level.

Antibiotic	Standard initiation dose[a]	Patients	Dose maintained	Dose increased[b]	Dose decreased
PIP/TAZ[c]	4.5 g q6h	116	27 (23%)	57 (49%)	32 (28%)
Ampicillin	2 g q6h	4	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)
Meropenem	1 g q8h	51	8 (16%)	29 (57%)	14 (27%)
Penicillin G	2.4 g q4h	9	3 (33%)	3 (33%)	3 (33%)
Flucloxacillin	2 g q4h	16	1 (6%)	15 (94%)	0 (0%)
Cefazolin	1 g q8h	6	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)
Ceftriaxone	1 g q12h	33	22 (67%)	7 (21%)	4 (12%)
Cefalothin	1 g q6h	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Total		236	61 (25.8%)	119 (50.4%)	56 (23.7%)

ESTUDIO DALI



Roberts et al, Clin Infect Dis abril 2014

Práctica diaria
coste tto NAC en España

Table 3 Probability estimates, ranges, and distribution parameters used in the model (base-case scenario)

Expected effectiveness	Estimate	Range		Parameters		
		Low	High	SE	Alpha	Beta
Ertapenem	0.71	0.68	0.74	0.02	603.00	246.30
Ceftriaxone	0.648	0.61	0.68	0.02	414.12	224.95
Second-line treatment	0.682	0.61	0.75	0.03	121.48	56.64
Mortality	0.22	0.14	0.30	0.04	23.87	84.64
Treatment duration and LOS for patients with clinical success	8.4	8.1	8.7	–	–	–
Treatment duration and LOS for patients with clinical failure	16.5	14.8	18.2	–	–	–

Abbreviations: LOS, length of hospital stay; SE, standard error.

Ertapenem vs ceftriaxona

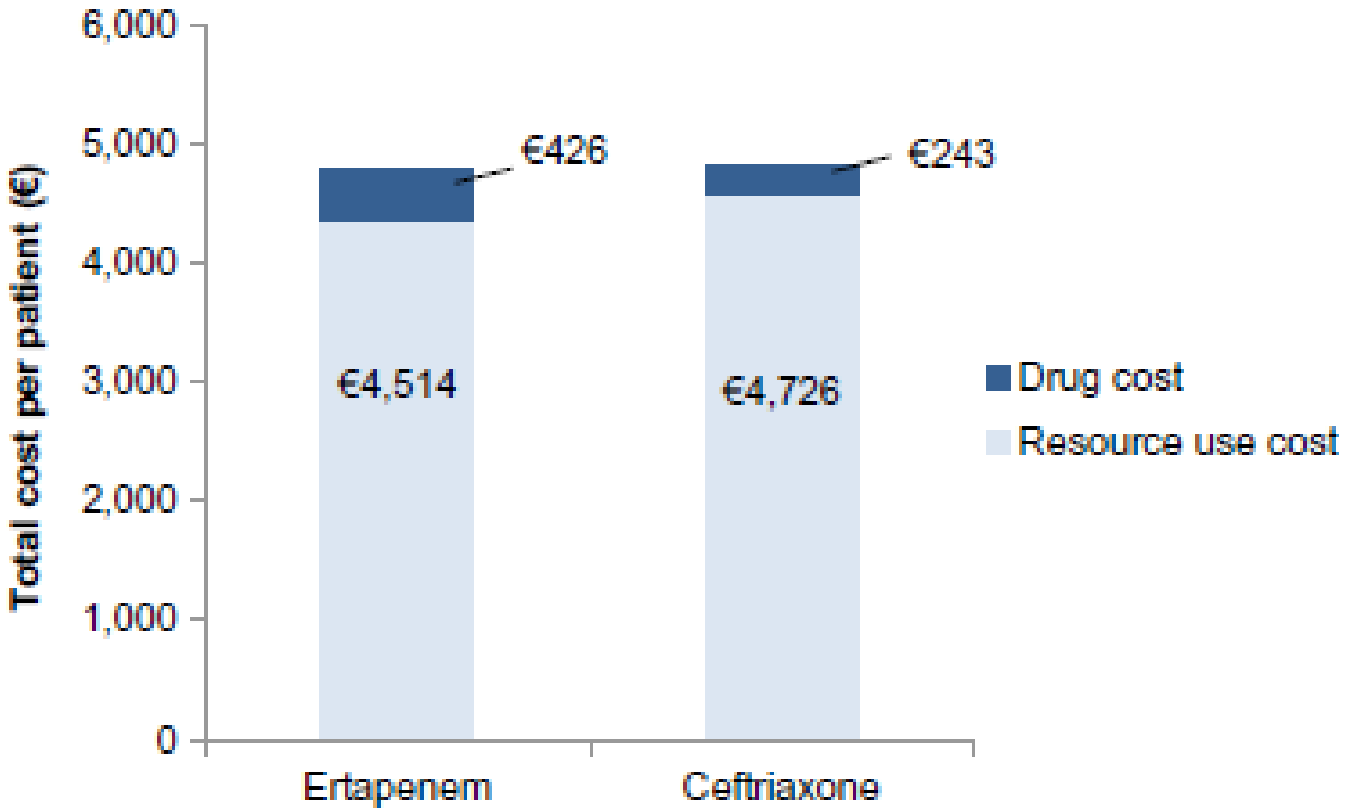


Figure 2 Drug and resource costs per patient for ertapenem- and ceftriaxone-arm (base-case scenario).

POTENCIAL USO INAPROPIADO

- Profilaxis antibiótica de ITU
- Tratamiento empírico sin investigación microbiológica
- Tratamiento de bacteriuria asintomática
- Tratamiento infección de vías altas/bronquitis aguda
- Duración prolongada de tto antibiótico
- Tratamiento con quinolonas empírico
- Tratamiento con antibióticos de amplio espectro

Prescripción antibióticos problemas

- Infección por bacterias multirresistentes
- Infección por clostridium difficile
- Eventos adversos

MEJORA

- Guías de práctica clínica
  - NAC en el anciano
  - Piel y partes blandas
  - Endocarditis…
- Uso de biomarcadores:
  - PCR
  - Procalcitonina…
- Uso temprano y racional de los antibióticos