

**XXVII Curso de Avances  
en Antibioterapia**

**NUEVOS RETOS EN ANTIBIOTERAPIA**

**Dra. Teresa Alarcón  
Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario de La Princesa  
MADRID**

# 1928. Alexander Fleming

- «Era de los antibióticos»

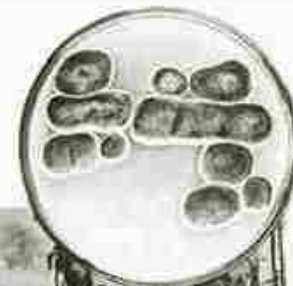


1944

# Batalla de Normandia II Guerra Mundial



# Thanks to PENICILLIN ...He Will Come Home!



**FROM ORDINARY  
MOLD—**  
*the Greatest Healing  
Agent of this War!*

On the moldy, greenish-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the antibiotic substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Intensive research in world war already a part of its history enterprise, scientific laboratories were well able to solve the problem of large-scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the thousands of bottles of this war hero yielded to years of silent price in a library book, the greatest achievement of World War II may well be the discovery and development — and of course, the use — of some weapon that destroys — but of a weapon that does not kill. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on men for hundreds. Thousands of men will never know who otherwise would not have had a chance. There will never and none of this precious drug is ever available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

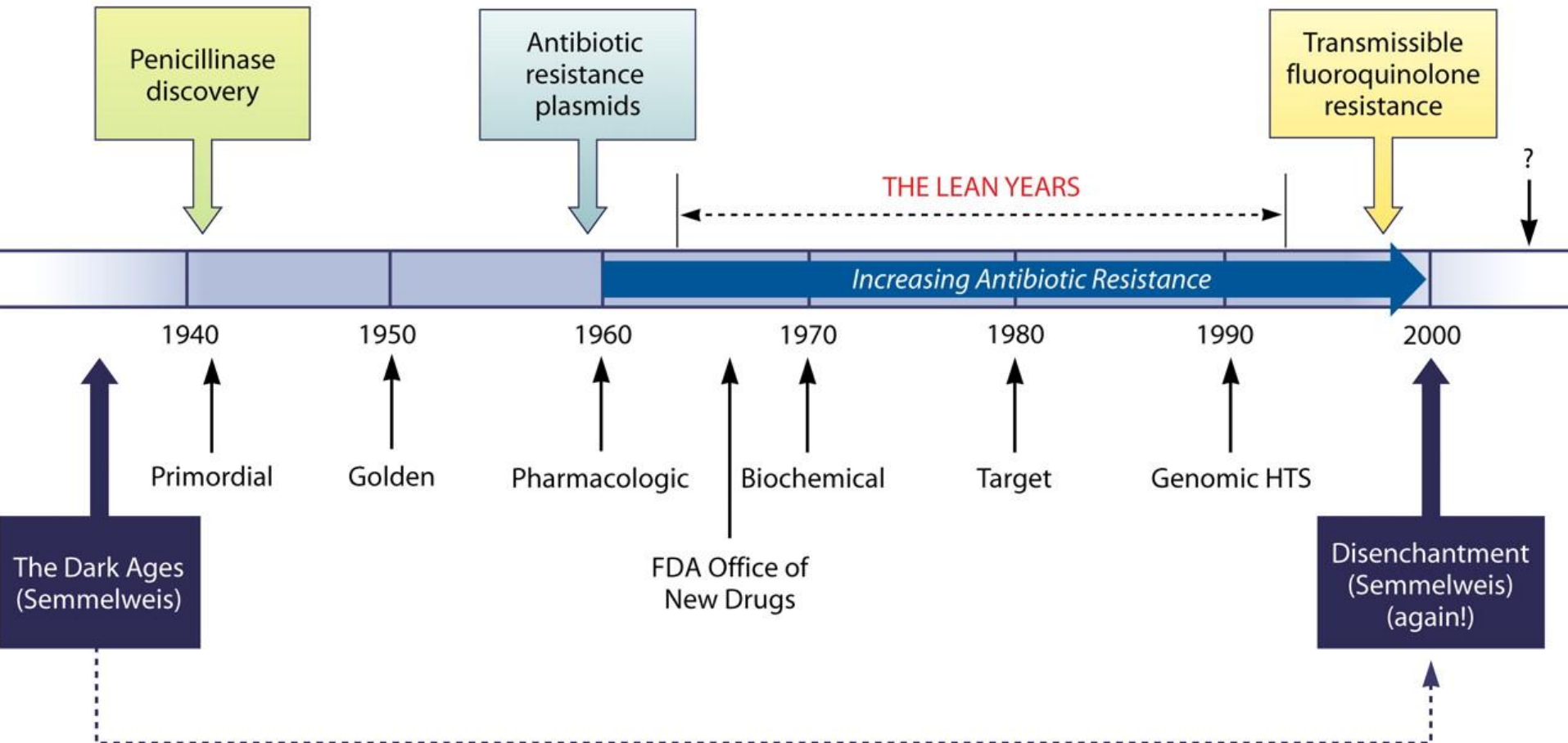
A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass-production, it can be produced in enormous quantities, and the 70 million doses developed by the government to make penicillin, it is available in even increasing quantities, at progressively lower cost.

Circle 4 on "THE DOCTOR VISITS" section, SAUNDERS-BUSSETT, leading to source.  
C.S.S. See your paper for time and location.

Secretary, Division  
Producers of **PENICILLIN**

# History of antibiotic discovery and concomitant development of antibiotic resistance.

## Events in the Age of Antibiotics

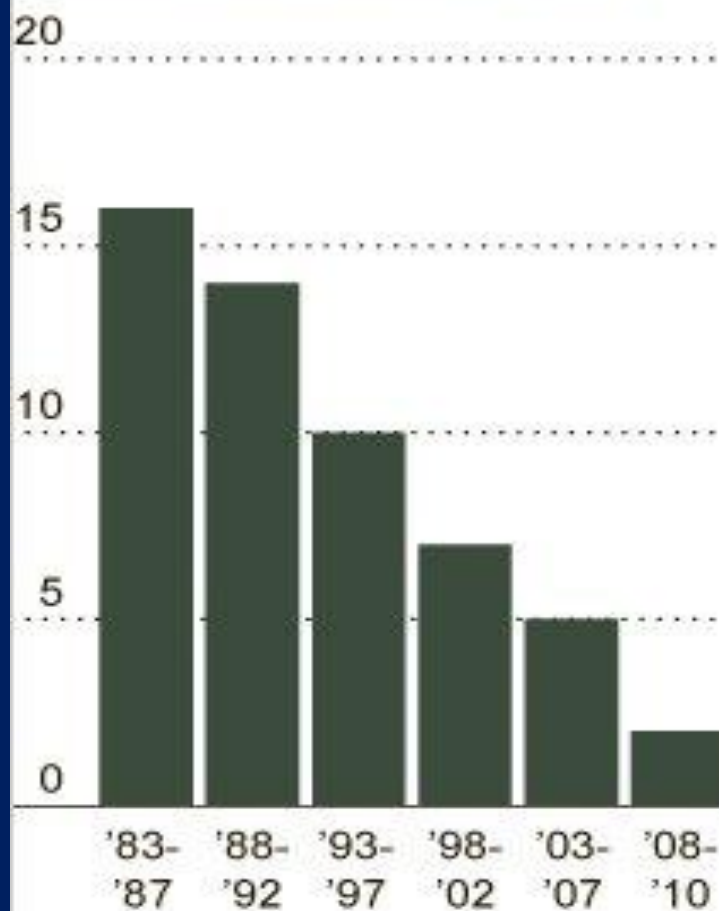




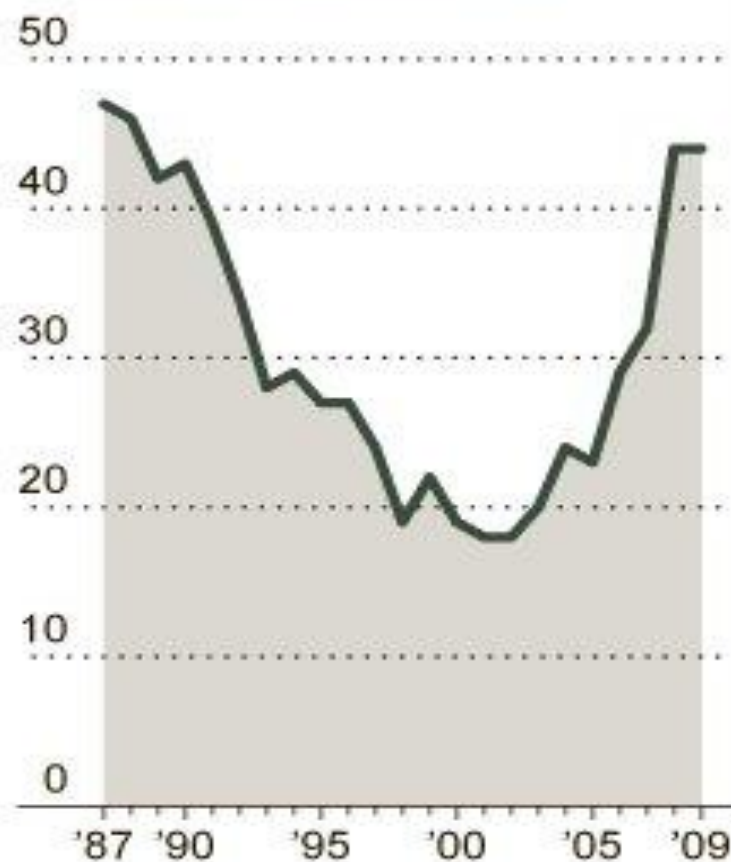
## Searching for New Antibiotics

The number of new antibiotics approved for sale in the United States has steadily declined, leading some pharmaceutical executives and infectious disease specialists to call for federal subsidies to stimulate development. But others say that the rising number of clinical studies indicates that companies are stepping up research on their own.

**ANTIBIOTICS APPROVED FOR SALE**



**CLINICAL TRIALS UNDER WAY**



Sources: Infectious Diseases Society of America; Food and Drug Administration

# Retos en Antibioterapia

Factores  
Ambientales

Factores de  
los ATM

os  
ósticos

Procedimientos  
médicos



## Factores De La Bacteria

# Retos en Antibioterapia

- Bacterias multi-Resistentes
- Factores de virulencia
- Formación de Biofilms



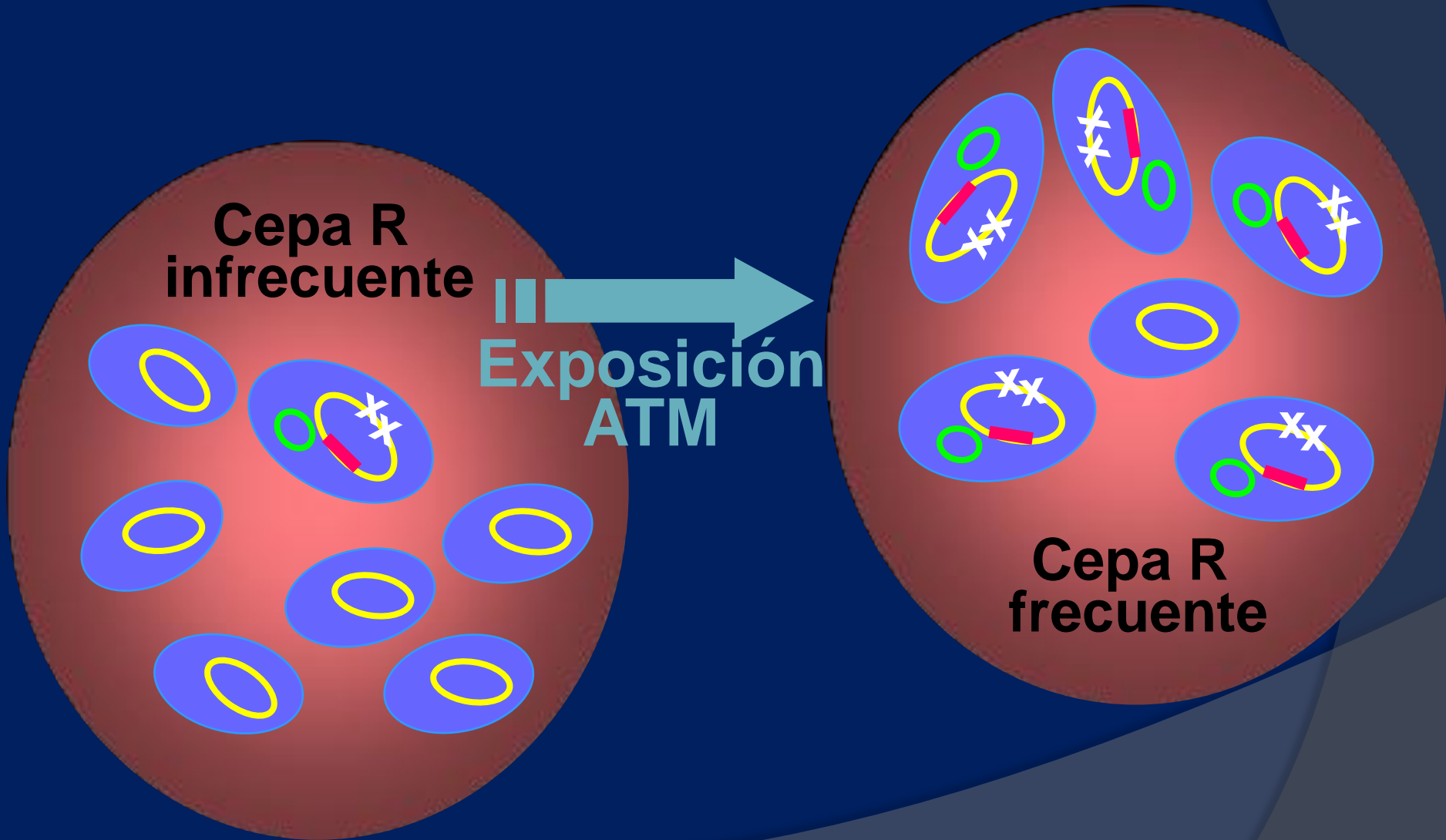


# Selección de resistencia

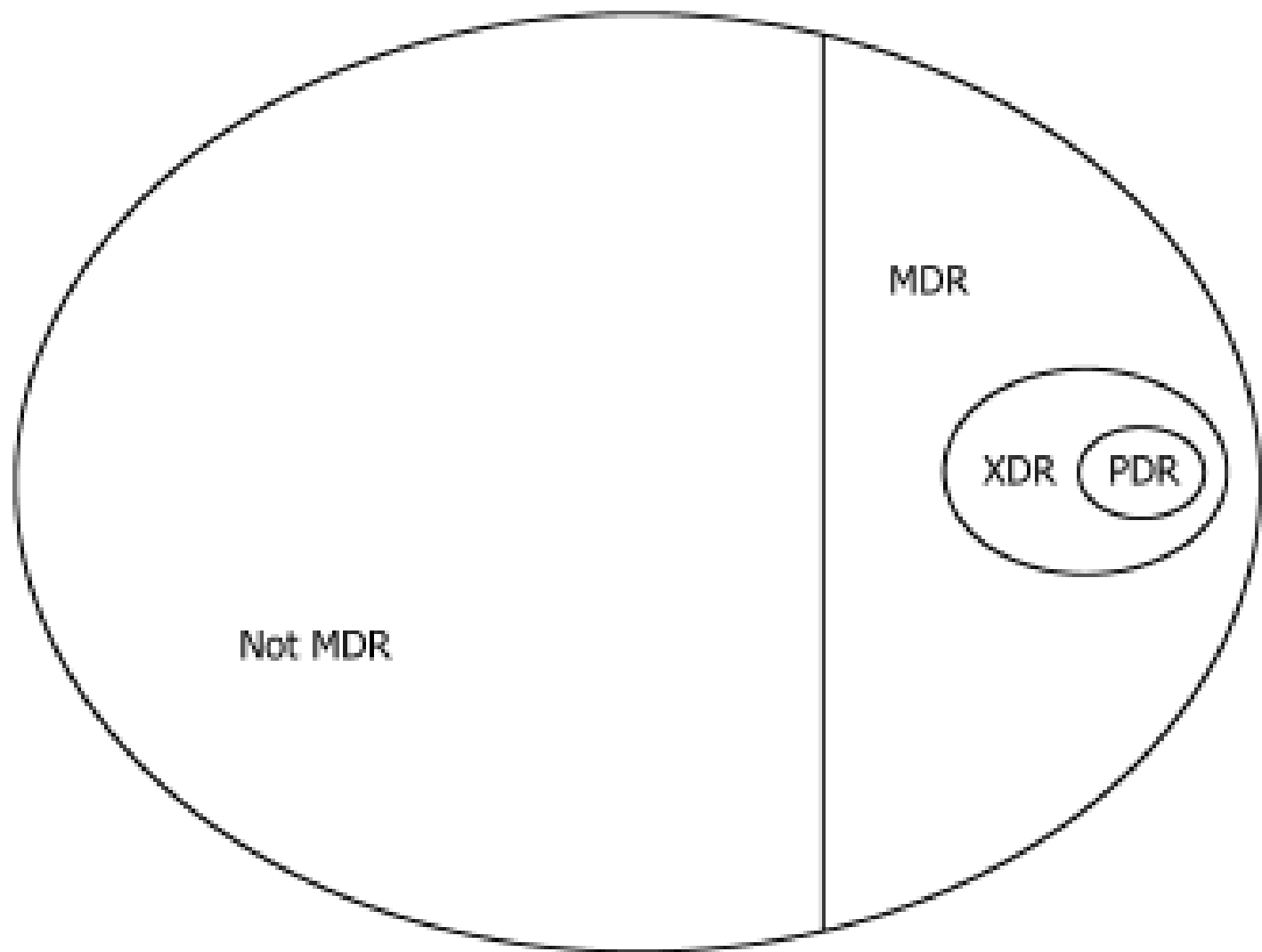
**Cepa R  
infrecuente**

**Exposición  
ATM**

**Cepa R  
frecuente**







**FIG. 1.** Diagram showing the relationship of MDR, XDR and PDR to each other.

# $\beta$ -LACTAMASAS

- 1940** : Introducción de penicillinas
- 1940** : Primera publicación de  $\beta$ -lactamasa
- 1944** : Cepas de *S. aureus* productor de  $\beta$ -lactamasa
- 1960s** : Uso clínico de penicilinas de amplio espectro (ampicilina y carbenicilina)
- 1970s** :  $\beta$ -lactamasas codificadas en plásmidos en Enterobacteriaceae y otros Gram-negativos
- 1980-90** : Desarrollo de cefalosporinas, cefamicinas, monobactamas y carbapenémicos
- 1990** : Aumento de R entre bacterias Gram-negativas



## Alarming $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*

Karen Bush

Current Opinion in Microbiology 2010, 13:558–564

This review comes from a themed issue on  
Antimicrobials  
Edited by Flavia Marinelli and Alexander Tomasz

1369-5274/\$ – see front matter  
Published by Elsevier Ltd.

DOI [10.1016/j.mib.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.09.006)

- 950 descritas
  - Únicas
  - Naturales
- Dos tipos
  - Especie específicas: ej *K. oxytoca*
  - Producidas por elementos extra-cromosómicos y
  - Pueden aparecer hasta **8 distintas** en una bacteria

# Clasificación de $\beta$ -lactamasas

## ○ Clase molecular:

### ● **A:**

- TEM (nombradas hasta TEM-217)
- SHV (hasta SHV-183)
- CTX-M (hasta CTX-M-151)
- Otras: (hasta KPC-17)

### ● **B:**

- Metaloenzimas (carbapenemasas) (hasta IMP-48, VIM-40, NDM-10)

### ● **C:**

- Prototipo: *AmpC* (hasta CMY-119, ACT-28)

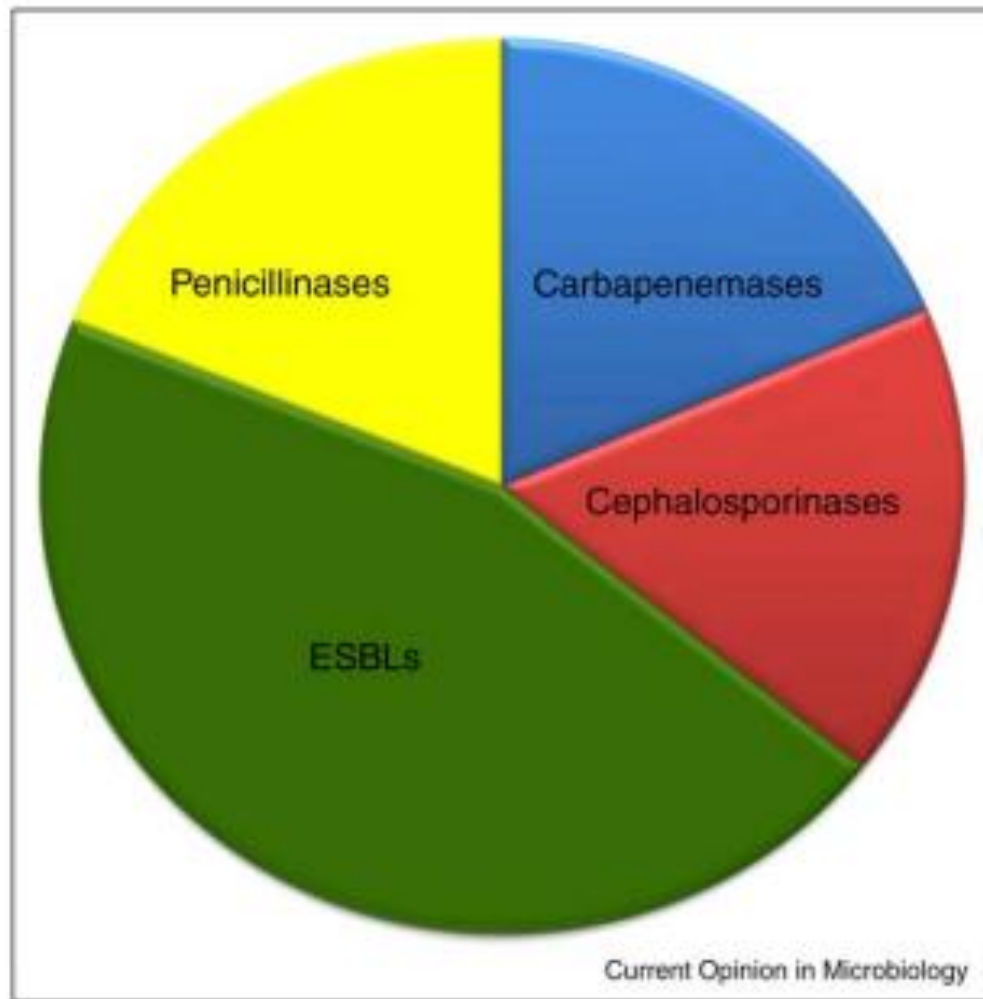
### ● **D:**

- OXA (hidrolizan oxacilina) (hasta OXA-398)



# $\beta$ -lactamasas: Principales problemas

- ⊙  $\beta$ -lactamasas espectro extendido (clase A)
  - TEM, SHV & CTX-M
- ⊙ AmpC (clase C)
  - Cromosómicas desreprimidas (Enterobacter)
  - Plasmídicas en *E. coli* & *Klebsiella*
- ⊙ Carbapenemasas
  - Metalo- $\beta$ -lactamasas (clase B)
  - Oxacilinasas (clase D)
  - Carbapenemasas Clase A



Distribution of  $\beta$ -lactamases according to functionality [4]. Penicillinases primarily include functional groups 2, 2a, 2b, 2c, and 2d  $\beta$ -lactamases. Carbapenemases include functional groups 2df, 2f, and group 3  $\beta$ -lactamases. Cephalosporinases include functional groups 1, 1e, and 2e enzymes. ESBLs include functional groups 2be, 2ber, and 2de  $\beta$ -lactamases.

## The changing epidemiology of resistance

Peter M. Hawkey<sup>1,2\*</sup> and Annie M. Jones<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Protection Agency, West Midlands Public Health Laboratory, Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham B5 9SS, UK; <sup>2</sup>School of Immunology and Infection, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK; <sup>3</sup>Magus Strategic Communications Ltd, Marr House, Scagglethorpe, Malton YO17 8ED, UK

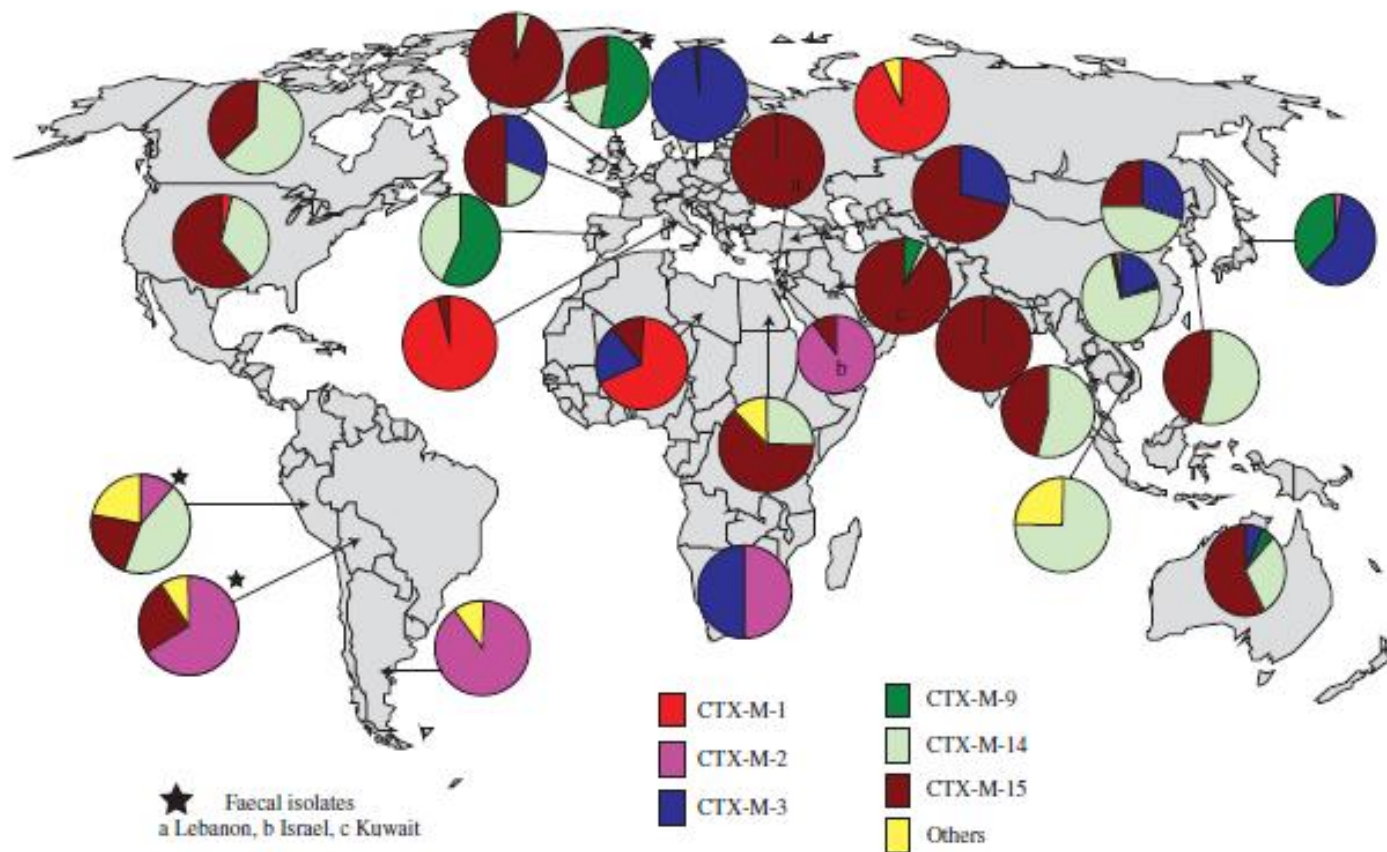


Figure 1. Global distribution of CTX-M genotypes.<sup>11,13,16,62–84</sup>

# 2009 - NDM-1:

## New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase

- MBL con capacidad de producir R a prácticamente todos los  $\beta$  lactámicos.
- Gen NDM-1: en una variedad de plásmidos junto con otros genes de resistencia.
- La bacteria puede ser R a todos los ATB
- Una nueva enzima, la mayor similitud la presenta con VIM-1/VIM-2 (32,4%)



Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep;55(9):4402-4. doi: 10.1128/AAC.00642-11. Epub 2011 Jul 5.

## **First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain.**

Solé M, Pitart C, Roca I, Fàbrega A, Salvador P, Muñoz L, Oliveira I, Gascón J, Marco F, Vila J.

Department of Clinical Microbiology and Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB), Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Spain.

### **Abstract**

A carbapenem-resistant *Escherichia coli* strain (DVR22) was recovered from a stool specimen from a patient with traveler's diarrhea who had traveled to India. Molecular screening led to the first identification of NDM-1 in Spain. The bla(NDM-1) gene was located in a conjugative plasmid of ca. 300 kb that also contained the bla(CTX-M-15), bla(TEM-1),  $\Delta$ bla(DHA-1), and armA genes. In addition, bla(NDM-1) was preceded by an ISAb<sub>a</sub>125 insertion element only found in *Acinetobacter* spp.

J Med Microbiol. 2012 Jun;61(Pt 6):864-7. doi: 10.1099/jmm.0.043190-0. Epub 2012 Mar 1.

## **Abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Spain.**

Oteo J, Domingo-García D, Fernández-Romero S, Saez D, Guiu A, Cuevas O, Lopez-Brea M, Campos J.

Antibiotic Laboratory, Bacteriology, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain.

### **Abstract**

We describe a clinical case of an abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a 35-year-old Spanish patient after hospitalization in India for perforated appendicitis and peritonitis. The strain belonged to the MLST type 231 and had multiple additional antibiotic resistance genes such as bla(CTX-M-15), armA methylase, aac(6')-Ib-cr, dfrA12, sul1 and qnrB and lack of porin genes ompK35 and ompK36. The patient was cured after abscess drainage.

# First Outbreak of a Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing OXA-48 $\beta$ -Lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain<sup>▽</sup>

Cristina Pitart,\*† Mar Solé,† Ignasi Roca, Anna Fàbrega, Jordi Vila, and Francesc Marco

*Department of Clinical Microbiology, Hospital Clinic IDIBAPS, School of Medicine, University of Barcelona, and Barcelona Centre for International Health Research, Barcelona, Spain*

## **Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge.**

Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Arribas-López JR, Mingorance J, Paño-Pardo JR.

Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit of the Internal Medicine and Microbiology Services, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain. [cnavarros.hulp@salud.madrid.org](mailto:cnavarros.hulp@salud.madrid.org)

2012

H. La Paz

40 pacientes

# Hospital Univ. La Princesa

Ene-Jun 2013

OXA-48

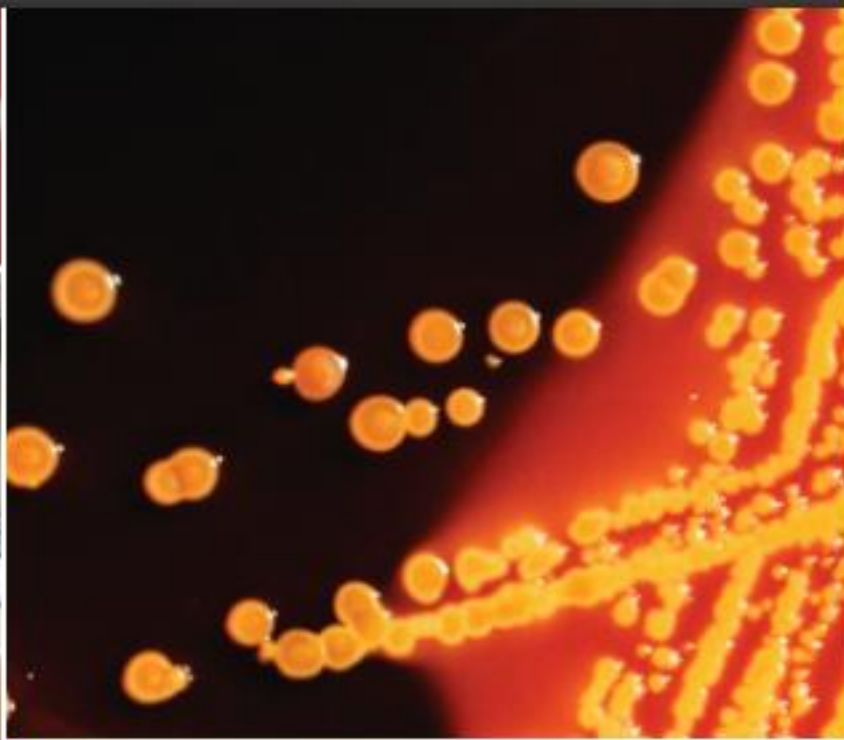
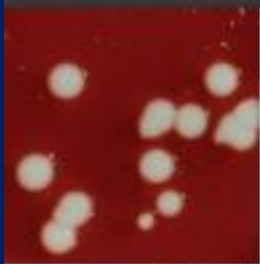
	Fech	Muestra	Pac	Diagnóstico		BL
EC	01.04	Orina	Mu 94a	Pancreatitis aguda leve	Digestivo 10 días	BLEE OXA48
EC	11.04	Espuito	Mu 27a	HIV- Meningitis TB 2012	Med Interna, 2 meses	OXA48
KP	06.03	Orina	Ho 55a	Bacteriuria asintomática	Med Interna, 6 meses	BLEE OXA48
KP	23.04	Orina	Ho 89a	Hematuria postraumática	Med Interna H Sta Cristina	BLEE OXA48
	06.05	Hemoc		Sepsis Origen urinario		

# Enterobacterias R a carbapenémicos

## Un desafío clínico

- ⦿ Enterobacterias forman parte de la flora intestinal
- ⦿ Alto intercambio genético entre cepas
- ⦿ Alta potencialidad para diseminarse
- ⦿ Las infecciones por ERC producen elevada mortalidad (25 a 70%)
- ⦿ Existen pocas opciones de tratamiento





## Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)

2012 CRE Toolkit

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases  
Division of Healthcare Quality Promotion



## SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN

# JORNADA Emergencia de enterobacterias resistentes a antibióticos carbapenémicos (ERC):

## IMPLICACIONES PARA LA ASISTENCIA SANITARIA Y LA SALUD PÚBLICA

NOMBRE Y APELLIDOS \_\_\_\_\_

CENTRO DE TRABAJO / CARGO \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN \_\_\_\_\_

CP \_\_\_\_\_ Población \_\_\_\_\_

TÉLEFONO \_\_\_\_\_

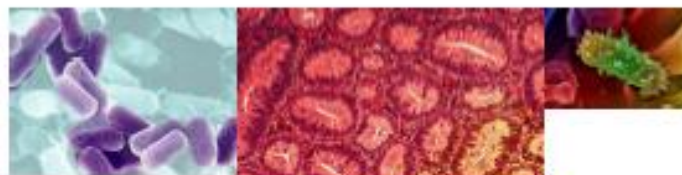
E.MAIL \_\_\_\_\_

REMITIR LA SOLICITUD A

[sesiones.saludpublica@salud.madrid.org](mailto:sesiones.saludpublica@salud.madrid.org)

(Conteniendo los datos arriba indicados)

JORNADA



ORGANIZA



Servicio Madrileño de Salud  
Dirección General de  
Atención Primaria



Comunidad de Madrid



14 de mayo de 2013

Salón de Actos Hospital Universitario Santa Cristina  
c/ Maestro Vives, 5 - 28009 Madrid

# Treinta pacientes, en aislamiento en La Paz y el Ramón y Cajal por brotes de bacterias hospitalarias



Una mujer se viste con prendas esterilizadas antes de entrar a la habitación donde un familiar suyo está aislado por una infección hospitalaria, en el Ramón y Cajal. (JORGE PARIS)



- El hospital de La Paz mantiene aisladas a 18 personas y el Ramón y Cajal a otras 12 por un brote de bacterias hospitalarias.
- Ocho están infectados y 22 portan la bacteria pero no han desarrollado infección.
- Pese a ello, los aíslan para evitar que extiendan el contagio.
- Los afectados son personas de avanzada edad o con bajas defensas. "Es una bacteria resistente. Espero que de verdad lo tengan controlado", dice una familiar.
- Trabajadores del Ramón y Cajal critican a la dirección por falta de información sobre cómo proceder con estos enfermos.



## La KPC-Oxa 48 es invulnerable, y ya se ha llevado la vida de un hombre en Nueva Zelanda

# Alerta mundial por una nueva bacteria mortal contra la que no hay antibiótico que pueda

**"Por primera vez nos enfrentamos a un microorganismo resistente a todo. Absolutamente nada le puede hacer frente"**

Periodista Digital, 27 de noviembre de 2013 a las 08:41

Esta vez la humanidad lo tiene mal. Y o es para menos. Acaba de aparecer una bacteria invulnerable a cualquier antibiótico y pone e serio peligro a la humanidad.

Biólogos y médicos advierten que cada vez son más las bacterias resistentes a los antibióticos. Entre ellas está la bacteria patógena humana KPC-Oxa 48,

invulnerable a cualquier antibiótico conocido, que ya se ha llevado la vida de un hombre en Nueva Zelanda.

### LE INFECTÓ EN VIETNAM

La bacteria KPC-Oxa 48 infectó a un ciudadano de Nueva Zelanda durante una estancia en Vietnam, tal y como dsa cuenta ['RT'](#). Brian Pool, de 68 años, trabajaba en ese país asiático como profesor de inglés.

El microbiólogo Mark Jones, del hospital de Wellington, que estudia esta superbacteria dijo en un comunicado que

► Los microorganismos plantan cara a los viejos antibióticos y muchos se han vuelto 'inofensivos'

“"Mientras esté vivo el patógeno los síntomas no desaparecerán", advierten los expertos”



## *K. pneumoniae*. Ej Patrones Resistencia MDR. XDR. PDR

Categoría ATM	Ab	MDR	XDR	PDR
Aminoglucósidos	Gentamicina		X	X
	Tobramicina		X	X
	Amikacina			X
Penicilinas	Ampicilina	R	R	R
P+inhibidor	Amoxi+Clav	X	X	X
Cefalosporinas (3 <sup>a</sup> y4 <sup>a</sup> G)	Cefotaxima		X	X
	Ceftazidima		X	X
	Cefepime		X	X
Carbapenémicos	Ertapenem		X	X
	Imipenem		X	X
	Meropenem			X
Fluorquinolonas	Ciprofloxacino		X	X
Inh ác fólico	Cotrimoxazol	X	X	X
Fosfomicina	Fosfomicina	X	X	X
Polimixina	Colistina			X

**Métodos  
diagnósticos**

# Retos en Antibioterapia

- Detección de R
- Interpretación de pruebas de sensibilidad

# Detección

## ○ Cultivo convencional:

- 24h colonias
- 24h prueba de sensibilidad
- 24h para confirmar

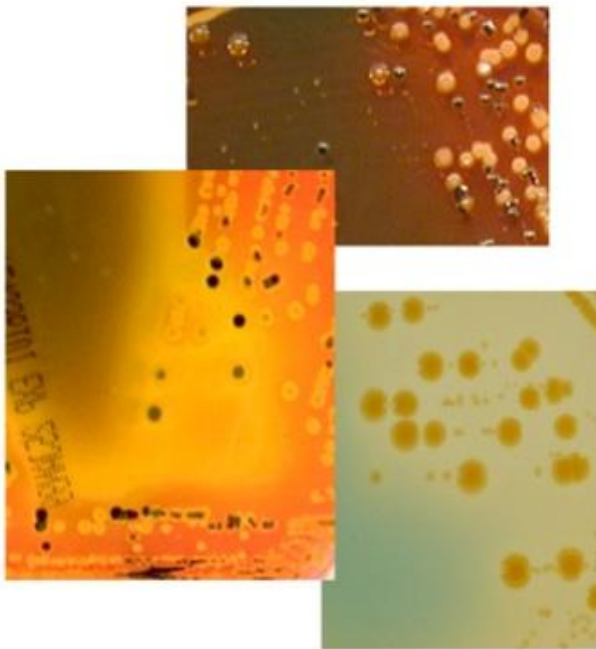


# Detección: Medios cromogénicos

## Mechanism

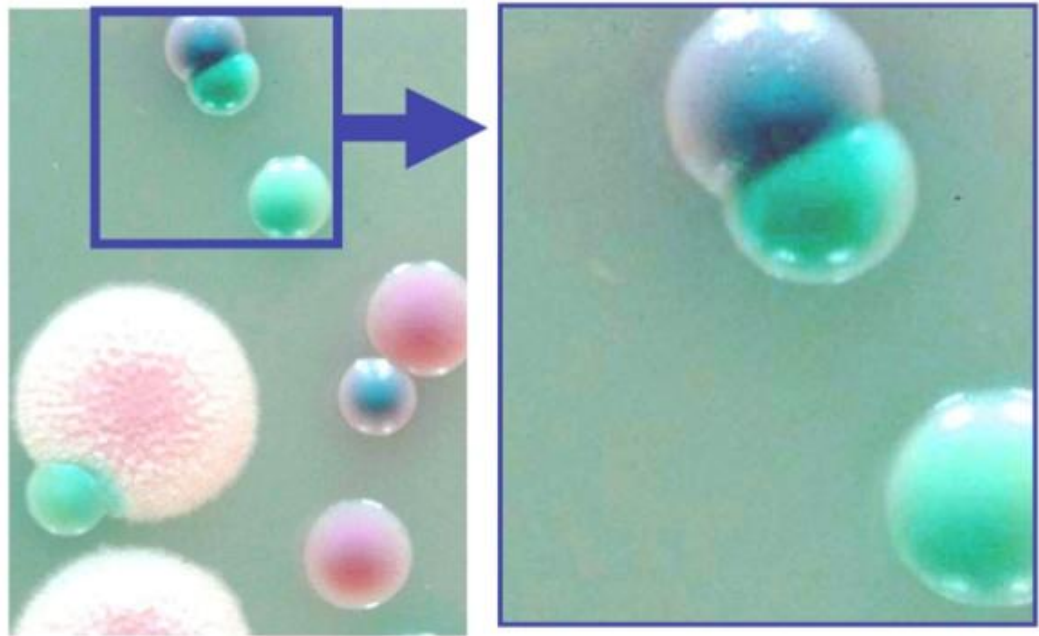
### Classical Media

pH change indicator



### Chromogenic Media

Enzymatic chromogenic substrates



# Técnicas moleculares directamente en la muestra

## [Detection of carbapenemases by real-time PCR and melt-curve analysis on the BD MAX™ System.](#)

1. Hofko M, Mischnik A, Kaase M, Zimmermann S, Dalpke AH.

J Clin Microbiol. 2014 Feb 12. [Epub ahead of print]

PMID: 24523474 [PubMed - as supplied by publisher]

[Related citations](#)

## [Multi-centre evaluation of real-time multiplex PCR for detection of carbapenemase genes OXA-48, VIM, IMP, NDM and KPC.](#)

2. van der Zee A, Roorda L, Bosman G, Fluit AC, Hermans M, Smits PH, van der Zanden AG, Te Witt R, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Cohen Stuart J, Ossewaarde JM.

BMC Infect Dis. 2014 Jan 14;14:27. doi: 10.1186/1471-2334-14-27.

PMID: 24422880 [PubMed - in process] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

## [Rapid Molecular Characterization of Acinetobacter baumannii Clones with rep-PCR and Evaluation of Carbapenemase Genes by](#)

3. [New Multiplex PCR in Hospital District of Helsinki and Uusimaa.](#)

Pasanen T, Koskela S, Mero S, Tarkka E, Tissari P, Vaara M, Kirveskari J.

PLoS One. 2014 Jan 21;9(1):e85854. doi: 10.1371/journal.pone.0085854. eCollection 2014 Jan 21.

PMID: 24465749 [PubMed - in process] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

## [The establishment of a duplex real-time PCR assay for rapid and simultaneous detection of blaNDM and blaKPC genes in bacteria.](#)

4. Zheng F, Sun J, Cheng C, Rui Y.

Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2013 Oct 22;12:30. doi: 10.1186/1476-0711-12-30.

PMID: 24143953 [PubMed - in process] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

## [Evaluation of a new real-time PCR assay \(Check-Direct CPE\) for rapid detection of KPC, OXA-48, VIM, and NDM carbapenemases using spiked rectal swabs.](#)

5. Nijhuis R, Samuelsen O, Savelkoul P, van Zwet A.

Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Dec;77(4):316-20. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.007. Epub 2013 Oct 14.

PMID: 24135412 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

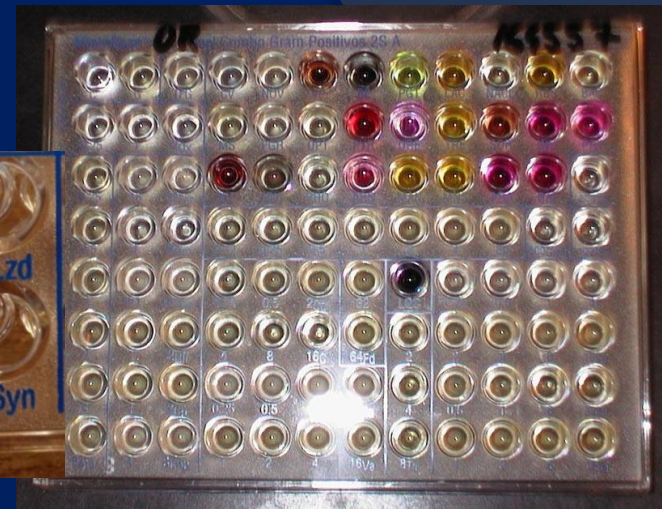
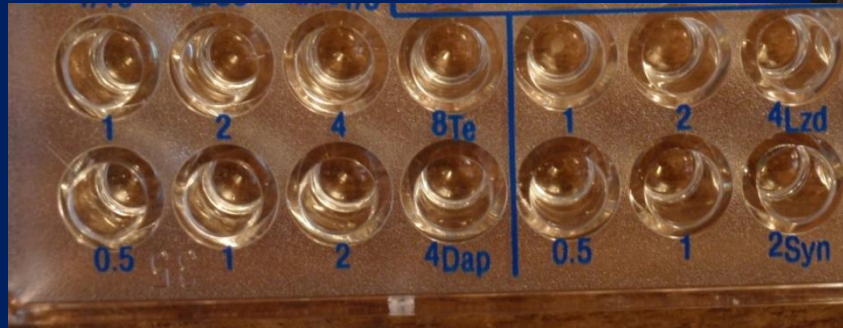


# Interpretación de las pruebas de sensibilidad a antibióticos

## Categoría de sensibilidad:

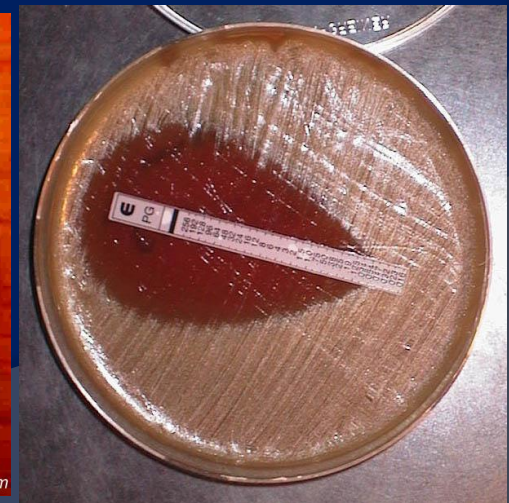
- Sensible: Una bacteria que se inhibe *in vitro* por una concentración del ATB que se asocia con alta probabilidad de éxito terapéutico
- Intermedio: Una bacteria que se inhibe *in vitro* por una concentración del ATB que se asocia con un efecto terapéutico incierto
- Resistente: Una bacteria que se inhibe *in vitro* por una concentración de un ATB que se asocia con alta probabilidad de fallo terapéutico

# Métodos comerciales



E-Test

## Difusión con discos



## Definición de puntos de corte (breakpoint)

- Datos microbiológicos
- Datos dosificación del ATB
- Datos PK/PD
- Datos clínicos



**CoEsAnt**

# Interpretación microbiológica

Lectura antibiograma



Interpretación



Inferir el mecanismo  
de R



Informar R según el  
mecanismo (aunque  
*S in vitro*)

ACTUALMENTE

Lectura antibiograma



Informar S o R de  
acuerdo con las CMI  
reales

No es necesario modificar  
según mecanismo de  
resistencia



# Retos en Antibioterapia

Factores de  
los ATM



**Factores de  
los ATM**

# **Retos en Antibioterapia**

- **Espectro**
- **Mecanismo de acción**
- **Farmacocinética**
- **Farmacodinámica**
- **Interacción**
- **Efectos adversos**



# Farmacodinámica de ATB

- Características farmacodinámicas
  - Acción bactericida Tiempo-dependiente
  - Acción bactericida Concentración-dependiente
  - Acción Bacteriostática
- Efecto Post-antibiótico
- Efecto Inoculo
- Acción In vitro de las combinaciones de ATB

# Retos en Antibioterapia



## Factores Del Paciente

# Retos en Antibioterapia

- Edad: niños o mayores
- Embarazo / Lactancia
- Obesidad
- Enfermedad de base
- Alergia a antibióticos
- Anormalidades genéticas o metabólicas
- Estado inmune

# Obesidad e infecciones nosocomiales

- Búsqueda en PubMed de estudios relevantes sobre obesidad e infección nosocomial y de obesidad y dosificación de ATB
- Hallazgos:
  - Obesidad ↑ riesgo de infección nosocomial, sobretudo en cirugía cardíaca, vascular, ortopédica y gastrointestinal, y
  - Se asocia con frecuencia con infra dosificación tanto en profilaxis como en tratamiento

*J Hosp Infect.* 2013 Sep;85(1):8-16. doi: 10.1016/j.jhin.2013.06.012. Epub 2013 Aug 6.

## **Obesity and nosocomial infections.**

Huttunen R<sup>1</sup>, Karppelin M, Syrjänen J.

### **Author information**

<sup>1</sup>University of Tampere Medical School, University of Tampere, Finland. reetta.huttunen@uta.fi

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# What are the most important infectious diseases among those $\geq 65$ years: a comprehensive analysis on notifiable diseases, Norway, 1993–2011

Anneke Steens<sup>1,2\*</sup>, Hanne-Merete Eriksen<sup>1</sup> and Hans Blystad<sup>1</sup>

- >> Enfermedad neumococica Invasiva
- Tasa de notificación de infecciones sintomáticas de MRSA aumentó de 1/100,000 en 1995 a 14/100,000 en 2011
- La tasa de notificación de enfermedades bacterianas invasivas e infecciones por bacterias resistentes eran mas común en  $\geq 65$  y menos frecuente las enfermedades transmisibles por agua, comida, sangre/STI o enfermedades prevenibles por vacunación

**Procedimientos  
médicos**

# **Retos en Antibioterapia**

- **Procedimientos médicos**
  - **Trasplantes**
  - **Catéteres-dispositivos**
  - **Prótesis-Implantes**
- **Estancias prolongadas en UCI**
- **Estancias en Residencias de ancianos**



# Retos en Centros de Personas Mayores

1. Implantar programas de control de infección
2. Formación para los médicos en EI
3. Preparar programas regionales de caracterización de resistencias
4. Programas de optimización del uso de ATB

# Retos en Antibioterapia



**Factores  
Ambientales**

# **Retos en Antibioterapia**

- Consumo de ATB
  - En hospitales
  - En Atención Primaria
  - En animales, agricultura
- Condiciones Socioeconómicas de Países pobres
- Problemas son globales: viajes

# Consumo de Antimicrobianos

- 30-50% de los pacientes hospitalizados
- >50% son innecesarios o inapropiados
- Aprox 30% de antibióticos de amplio espectro no está justificado
- El uso tiene consecuencias:
  - En el paciente
  - En el ecosistema
  - Económico

Pestotnik SL. *Pharmacotherapy* 2005;25(8):1116-25.

Lopez-Medrano F. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Apr;23(4):186-90.

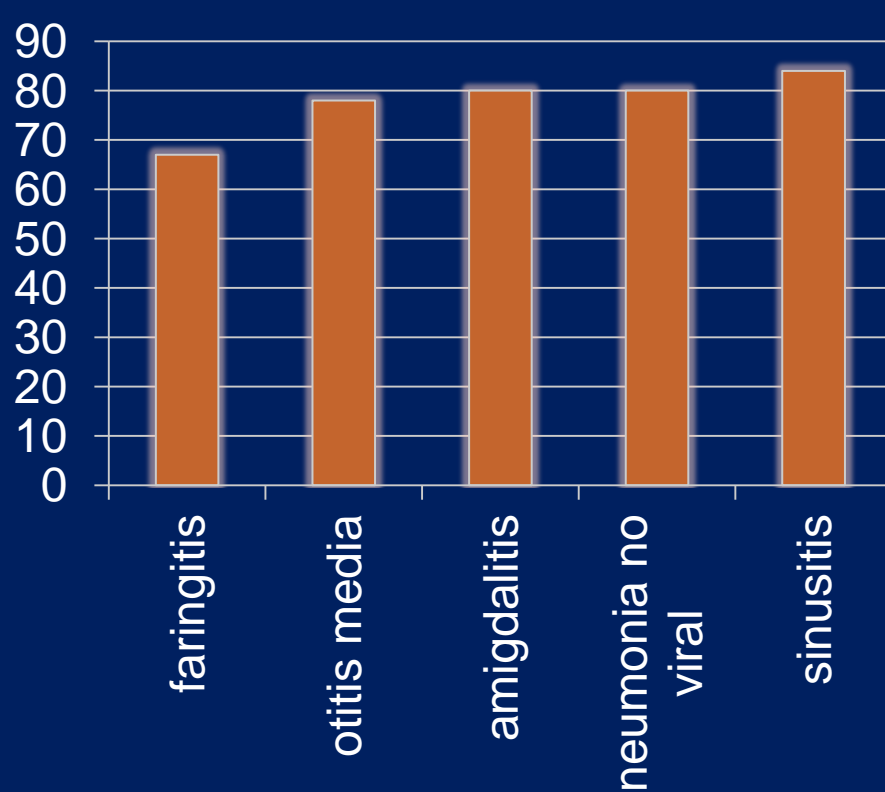
Paterson DL. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S90-S95.

# Antibiotic Utilization for Acute Respiratory Tract Infections in U.S. Emergency Departments

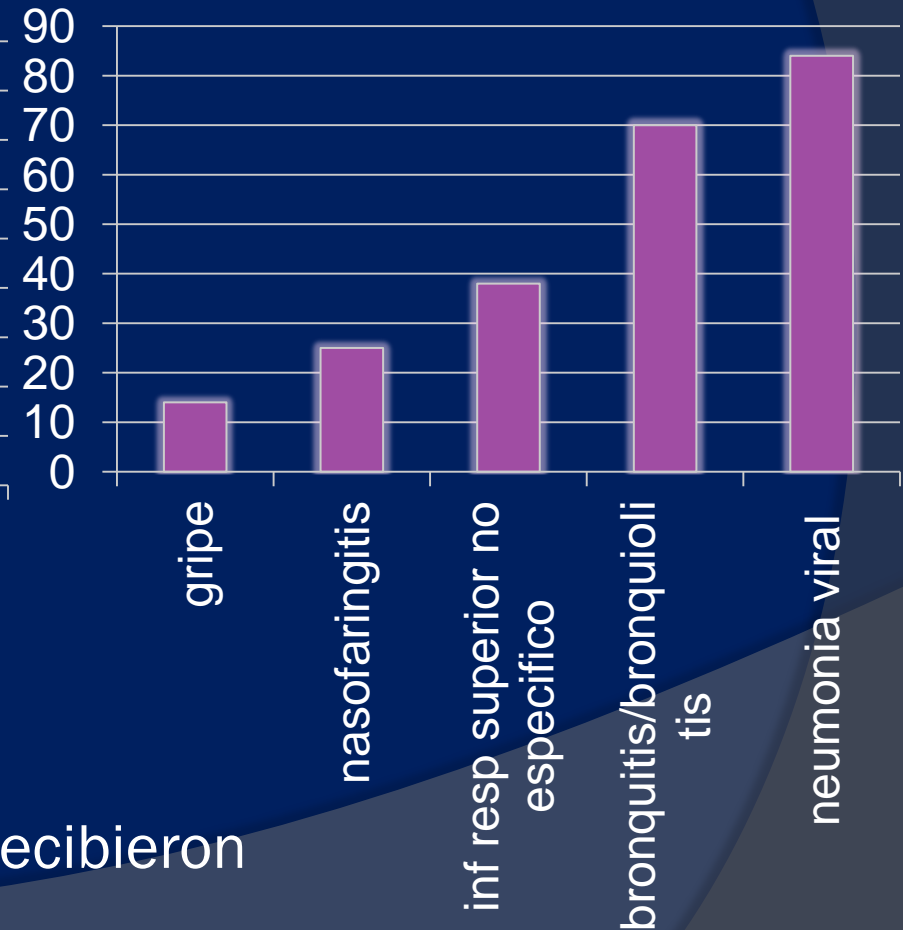
John P. Donnelly,<sup>a</sup> John W. Baddley,<sup>b,c</sup> Henry E. Wang<sup>a</sup>

Department of Emergency Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA<sup>a</sup>; Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA<sup>b</sup>; Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, Alabama, USA<sup>c</sup>

## Apropiado



## inapropiado

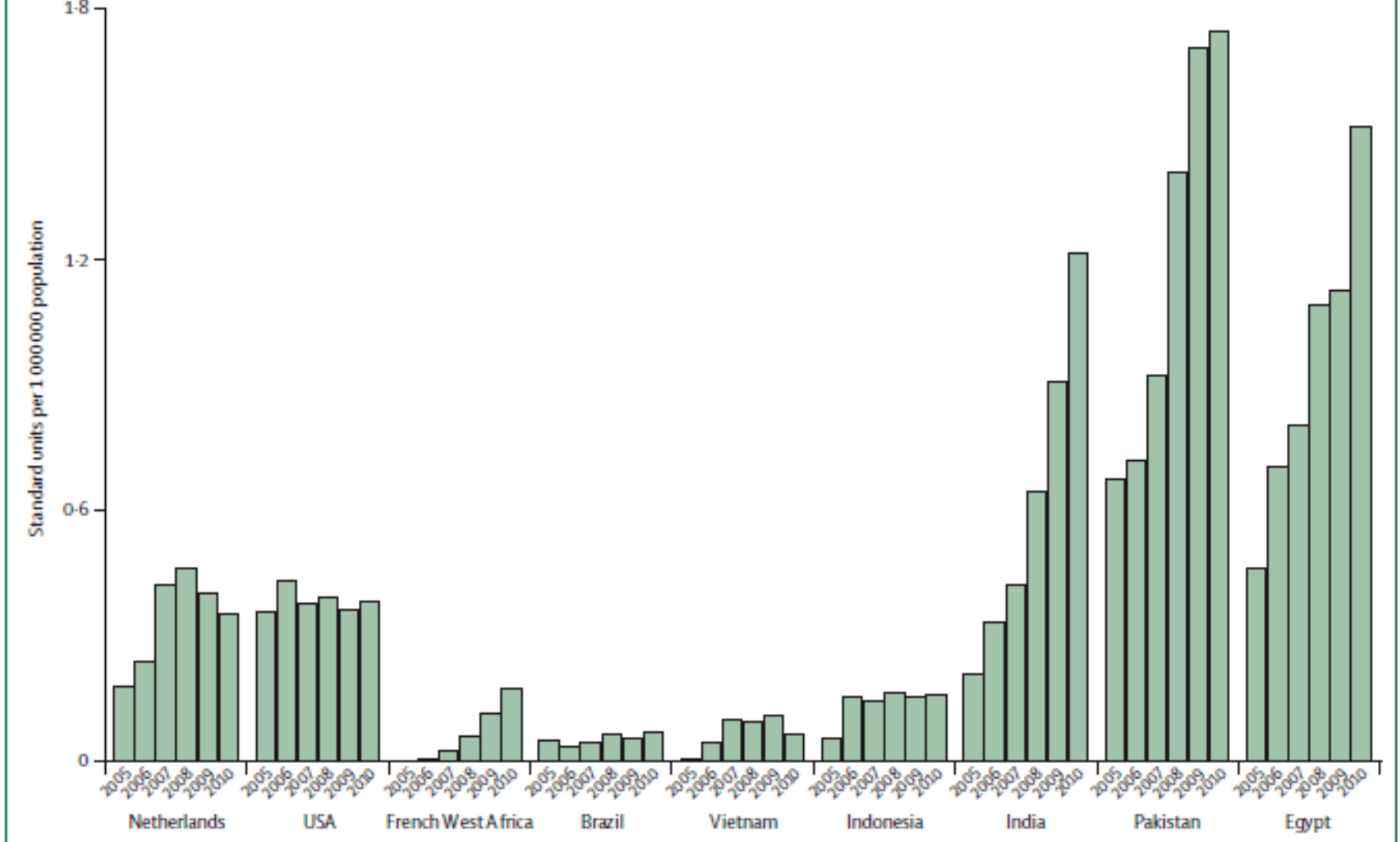


% de pacientes (>20 años) que recibieron ATB según el tipo de infección



# High Antibiotic Consumption: A Characterisation of Heavy Users in Spain. Malo S y cols. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014

- Grandes consumidores de ATB → aumento de resistencia
- Datos de prescripciones de ATB en 2010 en Aragón: DDD y número de paquetes/año
- Grandes consumidores: identificados por curvas de Lorenz y caracterizados por edad, sexo y el perfil de prescripción
- 5% de individuos eran responsables del 21% del total de DDD consumidas y recibieron  $\geq 6$  paquetes/año
  - $\geq 60$  años y de 0-9 años fueron los mayores consumidores
  - Recibieron con mayor frecuencia ATB no recomendados como primera opción. Presentaron mayor riesgo de aparición y diseminación de resistencia
- Las intervenciones para reducir uso de ATB deben dirigirse a estos pacientes



**Figure 1: Trends in retail sales of carbapenem antibiotics for Gram-negative bacteria**

Based on data obtained from IMS Health's MIDAS™ database. \* An IMS grouping of Benin, Burkina Faso, Cameroon, Congo (Brazzaville), Gabon, Guinea, Ivory Coast, Mali, Senegal, and Togo.

- Antibiotic resistance—the need for global solutions
- *R. Laxminarayan y cols*, [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Vol 13 December 2013

# NDM-1: New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase

## The new medical challenge: why NDM-1? Why Indian?

*Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 9(2), 137–141 (2011)



**Timothy R Walsh**

*Author for correspondence:*  
Section of Medical  
Microbiology, 6th Floor Main  
Building, IIB, School of  
Medicine, Cardiff University,  
Heath Park, Cardiff  
CF14 4XN, UK  
Tel.: +44 29 2074 4725  
Fax: +44 29 2074 2161  
walshtr@cardiff.ac.uk



**Mark A Toleman**

Section of Medical  
Microbiology, 6th Floor Main  
Building, IIB, School of  
Medicine, Cardiff University,  
Heath Park, Cardiff  
CF14 4XN, UK

“There is coming a time when our ‘magic bullets’ are no longer ‘magic’ or ‘bullets’ and they will conclude that, despite knowing what to do, the political appetite to act nobly and honorably, was singularly lacking.”

Promiscuous plasmids and genetic fluidity aside, the unbridled and indiscriminate use of antibiotics, lack of infection control policies and an inadequate national surveillance system have added to the spread of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 (NDM-1). Notwithstanding, as NDM-1 bacteria are mainly spread via the fecal-oral route, the dissemination of NDM-1 in the Indian community is highly likely and, therefore, inadequate sewage systems, which are often present in these countries, only further exacerbates the problem.

(ICAAC) in the USA, followed by a subsequent publication reporting its genetic context and kinetics in December 2009 [5]. In March 2010, Deshpande *et al.* published a study examining the incidence of NDM-1-positive bacteria from their local hospital in Mumbai and found that 22 out of 24 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carried NDM-1 [6]. Interestingly, NDM-1-positive strains included *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter* spp. This study was eulogized by a lively correspondence by

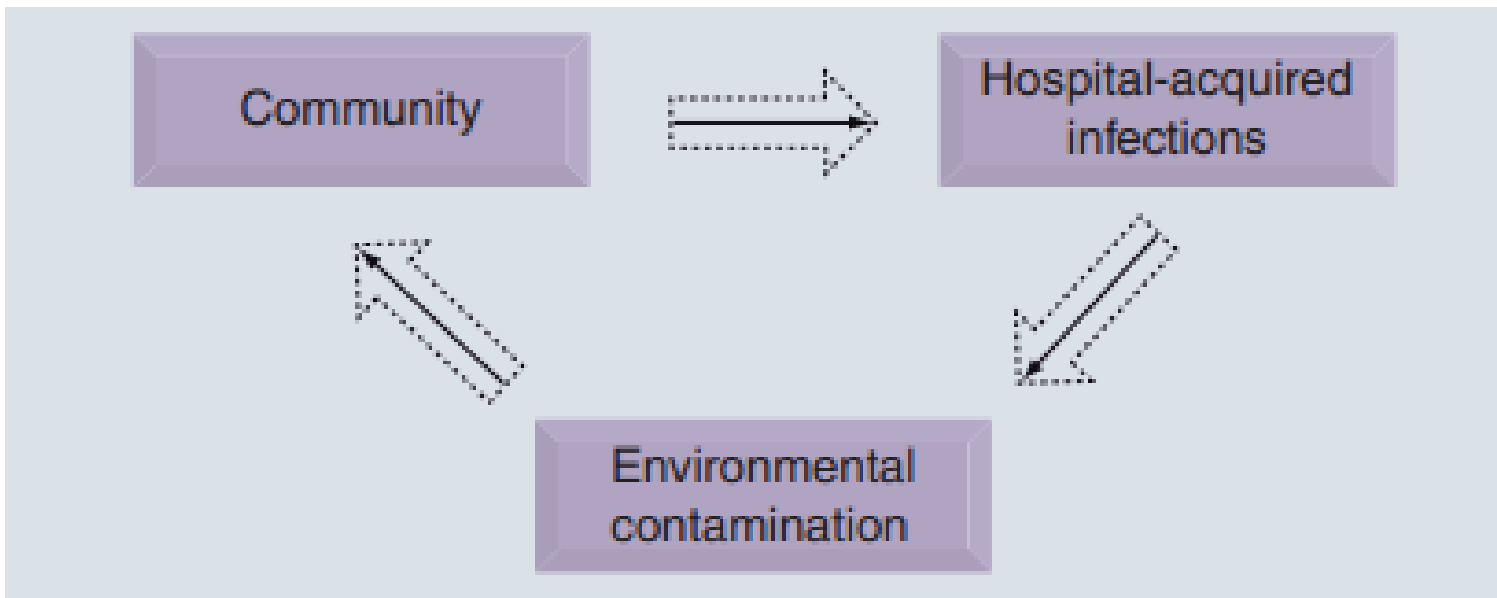












**Figure 1. The continuous spread of genetic pools carrying antibiotic resistance genes from one human sector to another.** In countries with adequate tertiary sewage treatment plants, the contamination from hospitals into the environment is largely negated, blocking the bacterial gene carriage into nosocomial settings. However, widespread contamination of the environment results in high carriage of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 as normal flora, which significantly impacts on importation into hospital settings.



# Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers<sup>∇</sup>

Thomas Tängdén,<sup>1\*</sup> Otto Cars,<sup>1</sup> Åsa Melhus,<sup>2†</sup> and Elisabeth Löwdin<sup>1†</sup>

*Sections of Infectious Diseases<sup>1</sup> and Clinical Bacteriology,<sup>2</sup> Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden*



TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return<sup>a</sup>



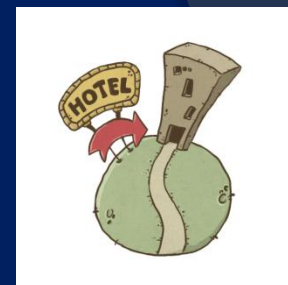
Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

<sup>a</sup> The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ( $P < 0.001$ ). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

TABLE 4. Descriptive statistics on 100 Swedish travelers with negative pretravel rectal swabs for ESBL-producing *Enterobacteriaceae*<sup>a</sup>

Parameter	Value for group	
	ESBL negative (n = 76)	ESBL positive (n = 24)
No. (%) of male travelers	35 (46)	10 (42)
Median age (yr)	42	47
No. (%) of vegetarians	2 (3)	0 (0)
Median length of stay (wk) (%)	2.0	2.0
No. (%) of travelers on vacation	67 (88)	22 (92)
No. (%) of business travelers	10 (13)	2 (8)
No. (%) of travelers visiting friends or relatives	10 (13)	1 (4)
No. (%) of travelers staying at a hotel	61 (80)	20 (83)
No. (%) of backpacking travelers	6 (8)	4 (17)
No. (%) of travelers staying with friends or relatives	9 (12)	5 (21)
No. (%) of travelers with gastroenteritis	17 (22)	13 (54)
No. (%) of travelers on antibiotic treatment	7 (9)	3 (12)

<sup>a</sup> Seventy-six travelers were negative for ESBL-producing strains after their trip, whereas 24 carried ESBL-producing *Escherichia coli*. The only statistically significant difference between the groups was gastroenteritis during travel ( $P = 0.003$ ).



## Global spread of NDM-1





## Global spread of NDM-1



## Global spread of NDM-1

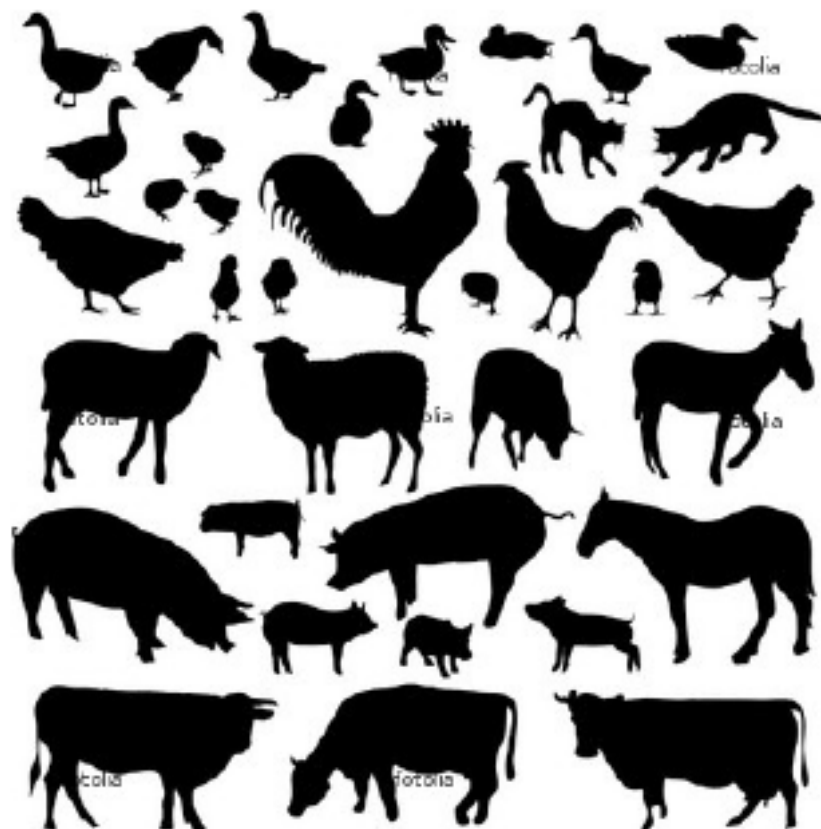




# una sola salud



AMV

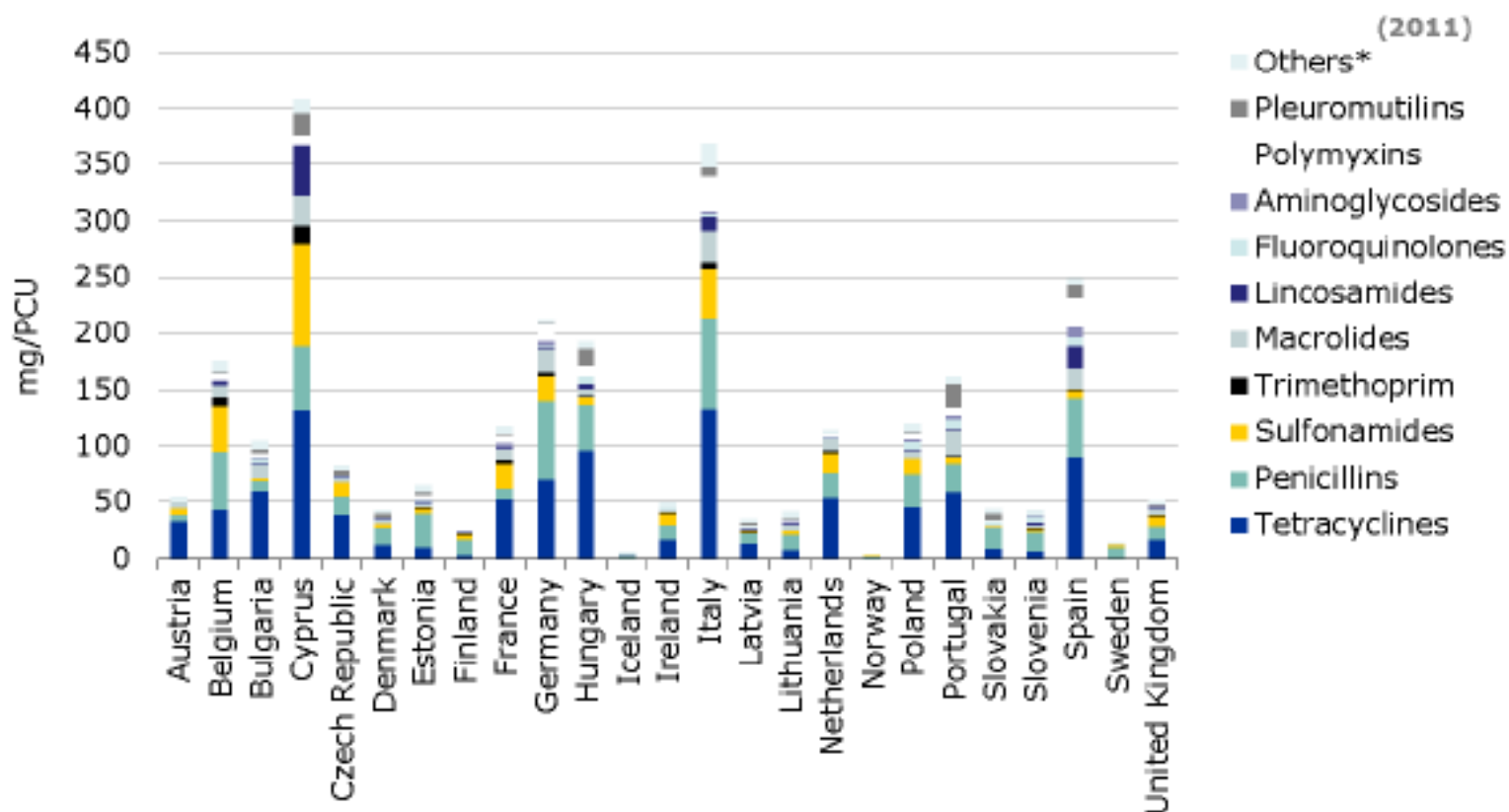




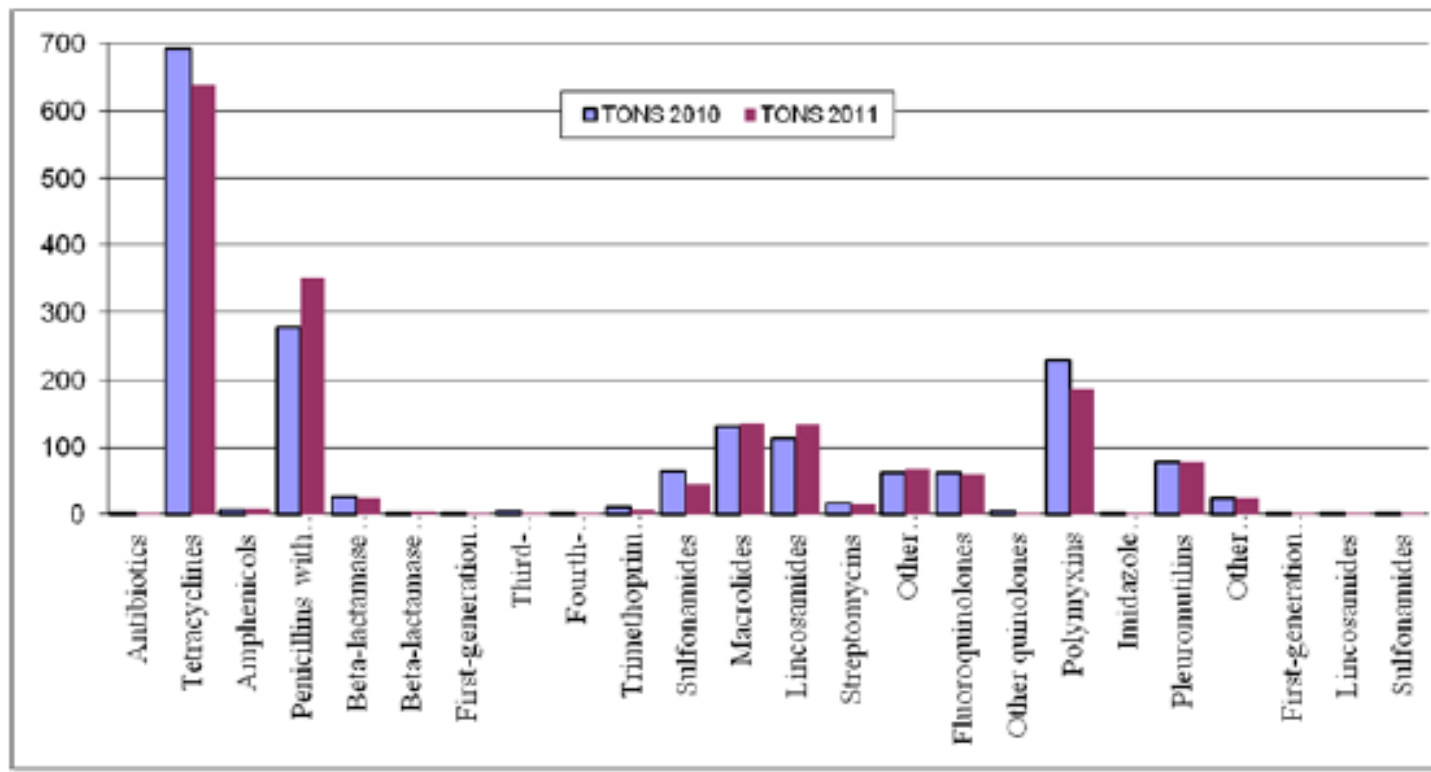
# Proyecto ESVAC 2009-2013 Principales resultados

Jornada de presentación del Plan de Acción sobre  
Resistencias Antimicrobianas  
Madrid Lunes 18 Noviembre 2013

## Las ventas de distintas clases de antimicrobianos en especies productoras de alimentos, incluidos los caballos, en mg / PCU, por país, para 25 países en 2011

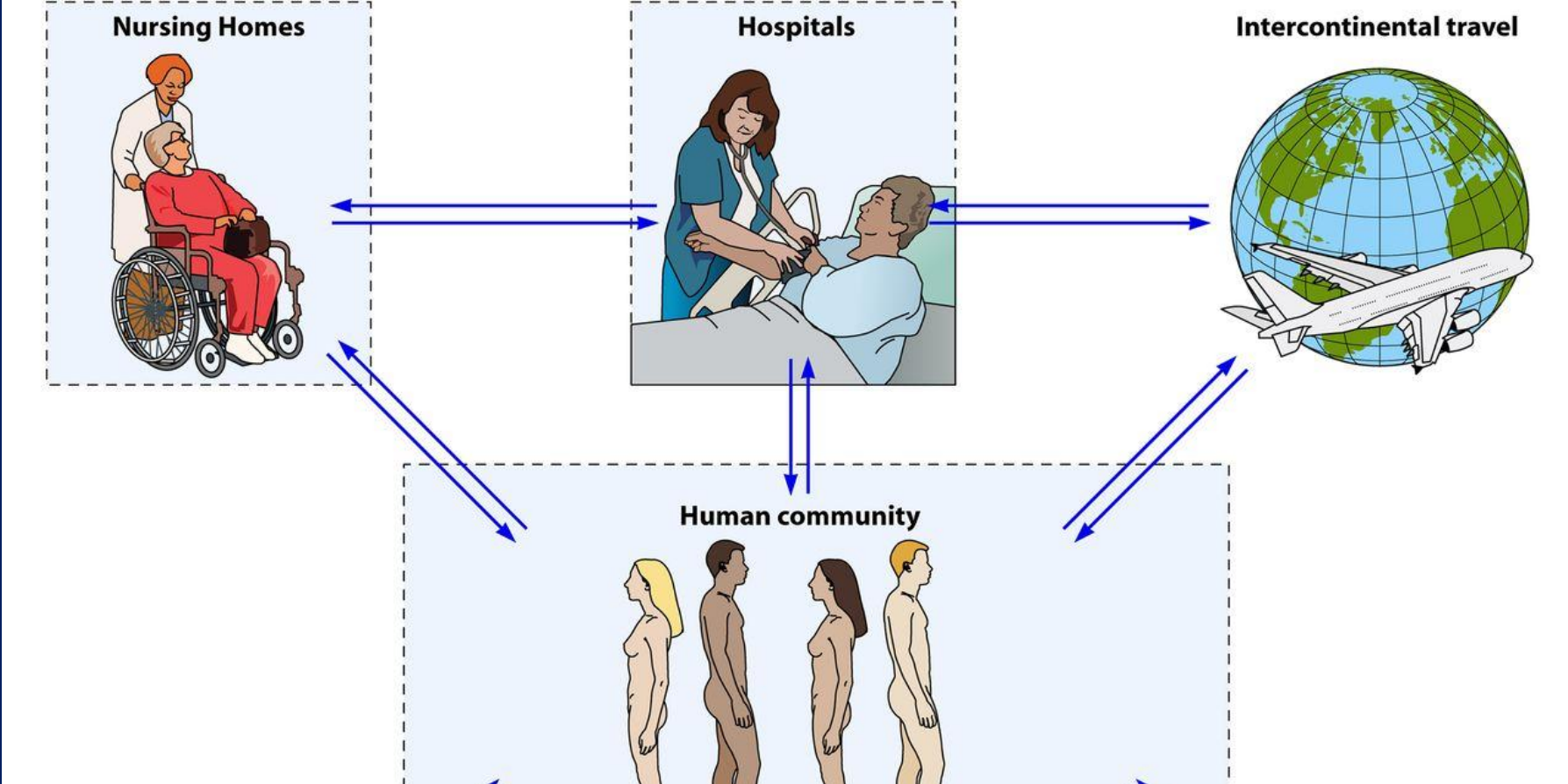


## DATOS DE ESPAÑA



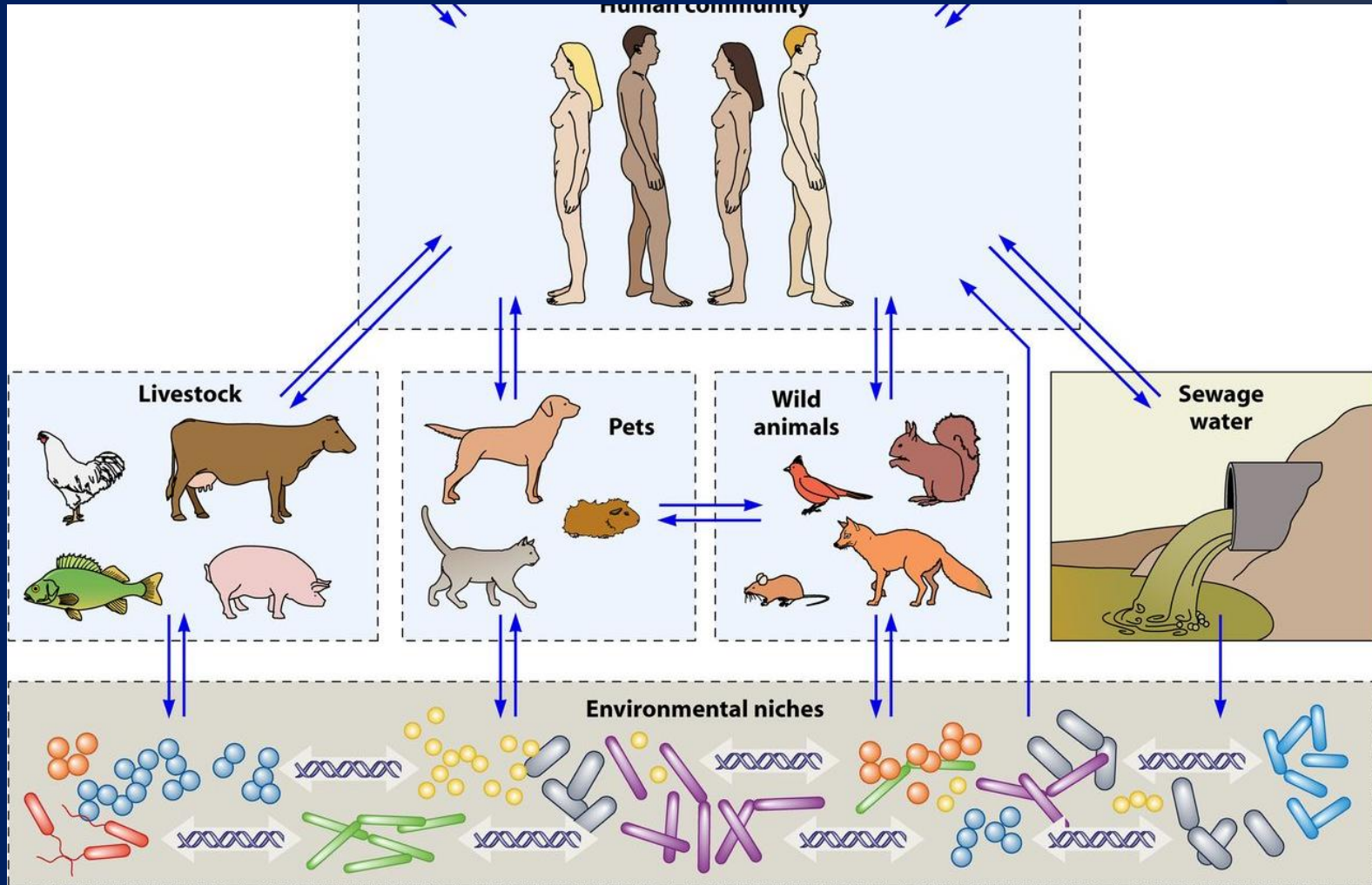


# Representation of the main digestive or environmental reservoirs of ESBL-E to which the worldwide human community belongs and is also exposed.



Woerther P et al. Clin. Microbiol. Rev. 2013;26:744-758

# Representation of the main digestive or environmental reservoirs of ESBL-E to which the worldwide human community belongs and is also exposed.



Woerther P et al. Clin. Microbiol. Rev. 2013;26:744-758

# The Lancet Infectious Diseases Commission

## Antibiotic resistance—the need for global solutions



*Ramanan Laxminarayan, Adriano Duse, Chand Wattal, Anita K M Zaidi, Heiman F L Wertheim, Nithima Sumpradit, Erika Vlieghe, Gabriel Levy Hara, Ian M Gould, Herman Goossens, Christina Greko, Anthony D So, Maryam Bigdeli, Göran Tomson, Will Woodhouse, Eva Ombaka, Arturo Quishpe Peralta, Farah Naz Qamar, Fatima Mir, Sam Kariuki, Zulfiqar A Bhutta, Anthony Coates, Richard Bergstrom, Gerard D Wright, Eric D Brown, Otto Cars*

The causes of antibiotic resistance are complex and include human behaviour at many levels of society; the consequences affect everybody in the world. Similarities with climate change are evident. Many efforts have been made to describe the many different facets of antibiotic resistance and the interventions needed to meet the challenge. However, coordinated action is largely absent, especially at the political level, both nationally and internationally. Antibiotics paved the way for unprecedented medical and societal developments, and are today indispensable in all health systems. Achievements in modern medicine, such as major surgery, organ transplantation, treatment of preterm babies, and cancer chemotherapy, which we today take for granted, would not be possible without access to effective treatment for bacterial infections. Within just a few years, we might be faced with dire setbacks, medically, socially, and economically, unless real and unprecedented global coordinated actions are immediately taken. Here, we describe the global situation of antibiotic resistance, its major causes and consequences, and identify key areas in which action is urgently needed.

*Lancet Infect Dis* 2013;  
13: 1057–98

Published Online  
November 17, 2013  
[http://dx.doi.org/10.1016/  
S1473-3099\(13\)70318-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)

This online publication  
has been corrected twice.  
The first corrected version  
first appeared at [thelancet.  
com/infection](http://thelancet.com/infection) on Nov 21,  
2013, and the second





GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

# JORNADA DE PRESENTACIÓN DEL PLAN DE ACCIÓN SOBRE RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

**MADRID, 18 DE NOVIEMBRE DE 2013**

- 09:00-09:30 **Recepción y Acreditación**
- 09:30-09:40 **Presentación de la Jornada**  
Pilar Farjas Abadía  
Secretaria General de Sanidad y Consumo  
Presidenta de la AEMPS
- 09:40-09:55 **Presentación del Plan Estratégico y de acción para reducir el riesgo de  
selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos**  
Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga  
Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS
- 9:55-10:10 **Presentación de Actividades del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio  
Ambiente**  
Valentín Almansa de Lara  
Director General de Sanidad de la Producción Agraria

- 10:10-10:30 **El Día Europeo de los Antibióticos y las Redes de Vigilancia Europeas EARS-Net y ESAC-Net**  
José Campos Marqués  
ECDC-Punto Focal "Antimicrobial Resistance-Antimicrobial consumption"
- 10:30-10:50 **Redes de vigilancia Europeas en veterinaria; Proyecto ESVAC.**  
Cristina Muñoz Madero.  
ESVAC-Punto Focal "Antimicrobial consumption"
- 10:50-11:30 **EUCAST (Comité europeo del antibiograma): armonización en Europa con el acuerdo del ECDC y la EMA**  
Rafael Cantón Moreno  
Presidente de EUCAST
- 11:30-11:50 **Pausa-Café**
- 11:50-12:20 **El Comité Español del Antibiograma: En sintonía con EUCAST**  
Luis Martínez Martínez  
Presidente del COESANT
- 12:20-12:50 **Programas de Optimización de Uso de Antibióticos**  
José Miguel Cisneros Herreros  
Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva  
Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen Macarena
- 12:50-13:30 **Globalización de la resistencia a los antimicrobianos. Transferencias entre los ecosistemas humano, animal y el medio ambiente**  
Carmen Torres Manrique  
Centro Científico Tecnológico. Universidad de la Rioja

# ***USO PRUDENTE DE LOS ATBs***

**Tratar infección y no colonización o contaminación**

**Conocer los datos locales**

- Resistencia local**
- tipo de población**

**No todas las infecciones necesitan tratamiento**



# ***USO PRUDENTE DE LOS ATBs***

## ***Parar el tratamiento ATB***

- **Quando se ha curado la infección**
- **Quando los cultivos son negativos y la infección no es probable**
- **Quando no se diagnostica infección**

*18 de Noviembre de 2013*

# **Día Europeo** **para el Uso Prudente** **de los Antibióticos**



Una iniciativa europea para la salud



# *Dos acciones principales para prevenir y controlar la resistencia a antibióticos.*

## ● **Uso prudente**

**(sólo cuando son necesarios, dosis correcta / intervalos y duración adecuados.)**



## ● **Control de la infección** **(higiene de manos, screening, aislamiento)**



Doctor esta usted seguro que este antibiótico me va a quitar el dolor de cabeza que tengo?

Claro, tengo mas de 30 años de experiencia

