



## Top 2015 - 2016 en Microbiología “Papers de impacto”

Lina María Echeverri Toro  
Médica Microbióloga  
Hospital Universitario y Centros Especializados de  
San Vicente Fundación

# Top 2015 - 2016 en Microbiología “Papers de impacto”

Diagnóstico rápido y oportuno de las enfermedades infecciosas



Programas de optimización del uso de antimicrobianos

# Top 2015 - 2016 en Microbiología “Papers de impacto”

## Diagnóstico microbiológico rápido combinado con programas de optimización de uso de antibióticos

### Porqué es importante?

- ✓ Desde el 2014 la OMS convocó a todos los países a trabajar juntos para mejorar la vigilancia del uso de antibióticos y para hacer frente a la resistencia bacteriana.
- ✓ Un método eficaz que se promueve para mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales consiste en la creación de los programas de control del uso de antibióticos, conocidos como “antimicrobial stewardship”.
- ✓ Lo anterior combinado con un diagnóstico etiológico rápido de las enfermedades infecciosas
  - ✓ Evita el uso innecesario de antibióticos.
  - ✓ Disminuye el tiempo de exposición a éstos.
  - ✓ Disminuye efectos adversos.
  - ✓ Disminuye aparición de resistencia.
  - ✓ Disminuye estancia hospitalaria y costos.

# Top 2015 - 2016 en Microbiología “Papers de impacto”

## Métodos diagnósticos en microbiología Qué hay de nuevo?

**MALDI-TOF**  
Espectrometría de masas



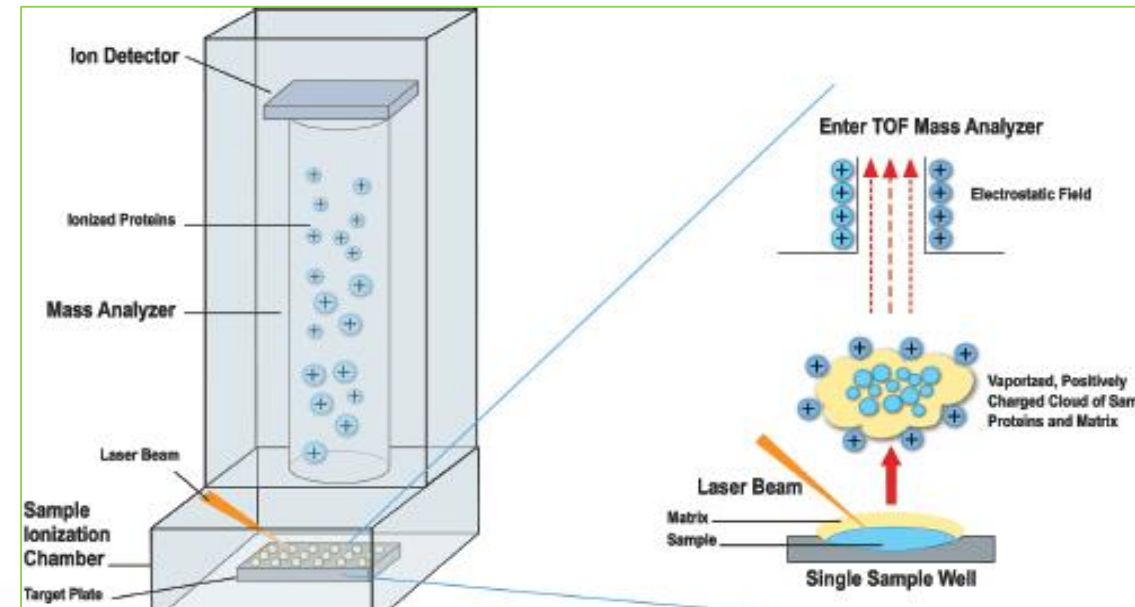
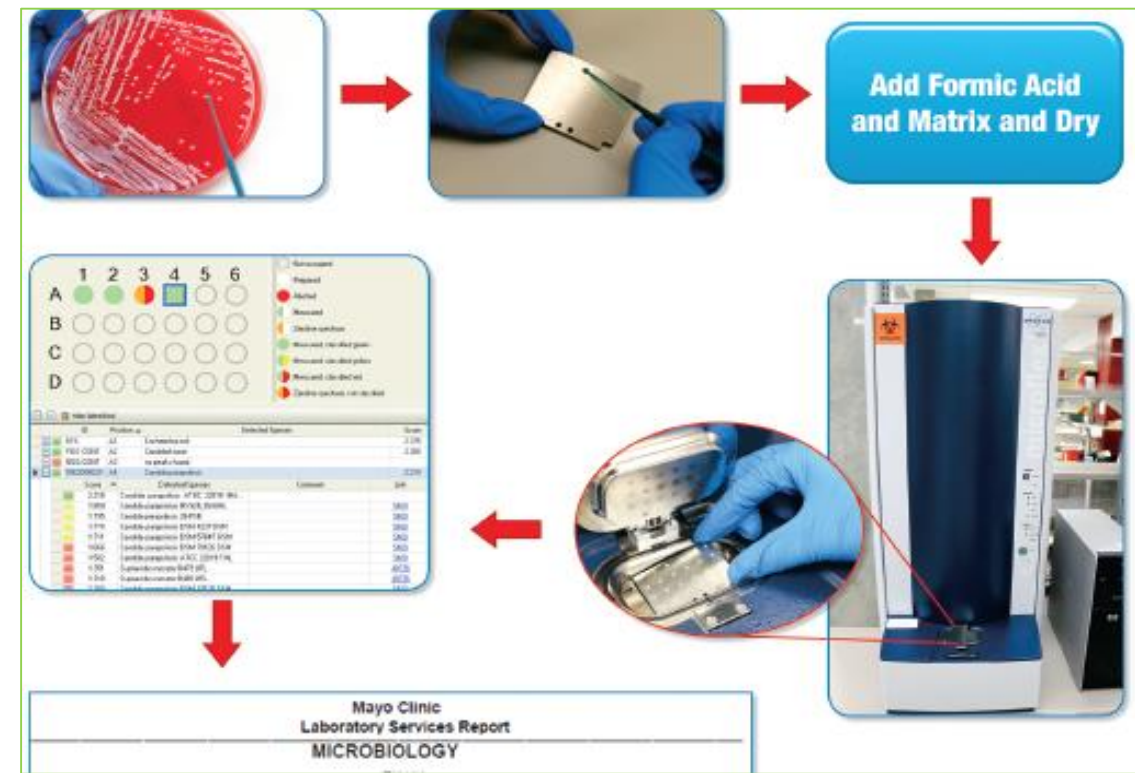
**Panel FilmArray**  
PCR múltiple



# Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: MALDI-TOF

Sistemas aprobados por la FDA: VITEK®MS de bioMérieux y MALDI Biotyper de Bruker.

- ✓ Tecnología láser: ioniza las moléculas bacterianas
- ✓ Se mueven según relación masa/carga hacia un detector de iones: las más pequeñas llegan primero.
- ✓ Se genera un espectro de masas (según # de iones.)
- ✓ El software analiza el resultado comparándolo con su base de datos: identificación rápida del germen.
- ✓ Permite identificar genes de resistencia (carbapenemasas OXA-48, NDM y KPC).



# Nuevos métodos diagnósticos en microbiología

## MALDI-TOF

Espectrometría de masas

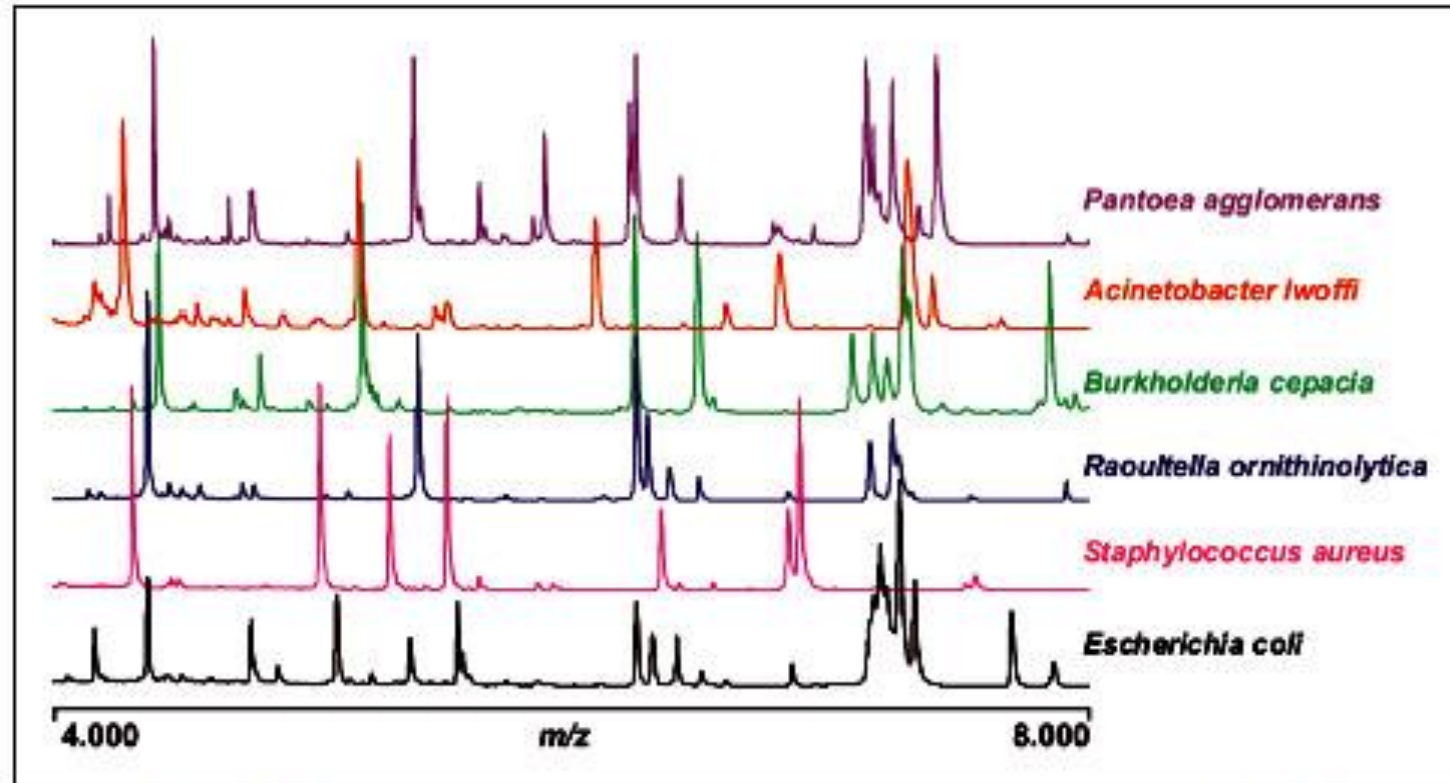


Figura 1. Diferentes perfiles de proteínas obtenidas para diferentes bacterias por MALDI-TOF MS (cortesía bioMérieux).

Las principales son las proteínas ribosomales.

## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: Sistema FilmArray®

- ✓ Sistema de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para el diagnóstico etiológico de enfermedades infecciosas.
- ✓ Permite la detección simultánea de virus, bacterias, levaduras, parásitos y genes de resistencia.

- Infecciones del tracto respiratorio superior: 20 patógenos
- Infecciones gastrointestinales: 22 patógenos
- Meningitis/encefalitis: 14 patógenos
- Identificación de los microorganismos en hemocultivos positivos: 27 patógenos



### Ventajas de ambas técnicas:

- ✓ Diagnóstico etiológico rápido en 1 hora.
- ✓ Permite orientar la terapia antibiótica adecuada.

### Desventajas:

- ✓ No da resultados de sensibilidad.
- ✓ Costos.

# Top 2015 - 2016 en Microbiología “Papers de impacto”

## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: MALDI-TOF y FilmArray®

- ✓ Las bacteriemias se asocian con alta mortalidad.
- ✓ El diagnóstico rápido del agente causal es crucial para asegurar una terapia efectiva.
- ✓ Los hemocultivos convencionales pueden requerir hasta 72 horas para dar un resultado.



- Haigh JD. Rapid identification of bacteria from bioMerieux BacT/ALERT blood culture bottles by MALDI-TOF MS. *Br J Biomed Sci* 2013.

-Schieffer K. Multicenter evaluation of the Sepsityper™ extraction kit and MALDI-TOF MS for direct identification of positive blood culture isolates using the BD BACTECTM FX and VersaTREK diagnostic blood culture systems. *J Appl Microbiol* 2014.

-La Scola B. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One* 2009.



## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: MALDI-TOF

MALDI-TOF directly from positive blood culture flasks allows rapid identification of bloodstream infections in immunosuppressed hosts. Egli A, et al. Transp Infec Dis.2015

- ✓ Estudio realizado en un hospital universitario de Suiza entre julio y septiembre de 2013.
  - ✓ Compararon la identificación bacteriana usando el MALDI-TOF vs método convencional (VITEK2) para evaluar su validez en la identificación partiendo de hemocultivos positivos en inmunosuprimidos.
  - ✓ Se incluyeron 62 hemocultivos positivos (procesados por el BactAlert 3D).
- Trasplante de órgano sólido o de médula ósea (23=37.1%)
  - Neutropenia febril (39=62.9%).

A los hemocultivos positivos se les realizaba coloración de GRAM:

Gram positivos (35/62): se sembraban en agar sangre por 18 horas a 37°C y luego identificación.

Gram negativos (27/62): se llevaban directamente a identificación al MALDI-TOF.

## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: MALDI-TOF

MALDI-TOF directly from positive blood culture flasks allows rapid identification of bloodstream infections in immunosuppressed hosts. 2015

Species	Sensitivity, %	Score, median (IQR)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	50	2.121 (-)
<i>Enterobacter cloacae</i> gro	100	2.202 (2.144-2.225)
<i>Escherichia coli</i>	100	2.268 (2.21-2.279)
<i>Haemophilus influenzae</i>	100	1.779 (-)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	2.200 (-)
<i>Moraxella osloensis</i>	0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	2.398 (-)
<i>Veillonella parvula</i>	---	---
<i>Enterococcus faecium</i>	100	2.289 (2.142-2.458)
<i>Staphylococcus aureus</i>	100	1.929 (1.922-2.107)
<i>Staphylococcus caprae</i>	100	1.897
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18.3	1.852 (1.736-1.987)
<i>Staphylococcus haemolyticu</i>	100	2.088 (-)
<i>Staphylococcus hominis</i>	75	1.895 (1.866-1.973)
<i>Staphylococcus saprophyticu</i>	0	-
<i>Streptococcus mitis/oralis</i> g	0	-

### Conclusiones:

MALDI-TOF da identificación rápida y segura de la mayoría de especies bacterianas directamente a partir de hemocultivos en inmunosuprimidos:

Especificidad del 100% para BGN y CGP.

Sensibilidad del 92,6% para BGN y del 60% para CGP

100% *S. aureus*  
100% *S. haemolyticus*  
75% *S. hominis*  
18,3% *S. epidermidis*.

La mediana de tiempo de positividad de hemocultivos fue: 24.3 horas para CGP y 18.2 horas para BGN.

MALDI-TOF mostró reducción significativa del tiempo vs metodología estándar desde la toma muestra hasta ID : **27.4 hr vs 46.6 hr (p<0.0001)**.

**Ventaja:** elección rápida del antibiótico dirigido podría impactar morbilidad y mortalidad en bacteriemia.

Se requieren más estudios.



## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: MALDI-TOF

MALDI-TOF directly from positive blood culture flasks allows rapid identification of bloodstream infections in immunosuppressed hosts. *Transp Infec Dis.* 2015

### Impacto en la terapia antibiótica

Clerc et al. (CID 2013): estudio observacional prospectivo en hospital de Suiza, enero-dic 2010.

Incluyeron 202 pacientes con bacteriemia por BGN.

**Objetivo:** evaluar impacto del MALDI-TOF vs Gram en la elección o cambio del tratamiento antibiótico empírico.

**Conclusión:** la coloración de Gram produjo cambios en la terapia antibiótica en un 20.8% (42/202), mientras que MALDI-TOF influyó el antibiótico empírico en 35,1% (71/202).

Principal cambio observado: disminución del espectro antibiótico (31/71= 43,7%).

- Clerc et al. *Impact of MALDI-TOF on Clinical Management of Patients With Gram-negative Bacteremia: A Prospective Observational Study.* CID 2013.
- Nagel JL. *Impact of antimicrobial stewardship intervention on coagulase-negative Staphylococcus blood cultures in conjunction with rapid diagnostic testing.* J Clin Microbiol 2014.



## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: MALDI-TOF

MALDI-TOF directly from positive blood culture flasks allows rapid identification of bloodstream infections in immunosuppressed hosts. *Transp Infec Dis.* 2015

**Nagel et al.** (*Jour Clin Microb* 2014): estudio realizado en hospital de Michigan, sept-nov 2012.

Incluyeron 324 pacientes con hemocultivos positivos con SCN: 246 contaminación y 78 bacteriemia.

**Objetivo:** analizar impacto del MALDI-TOF + programa de control de antibióticos en pacientes con hemocultivos positivos con SCN.

**Conclusión:** Identificación de contaminantes como SCN + PCA:

- ✓ Reduce días de antibiótico innecesario: 1,31 vs 3,89 días ( $p=0,032$ )
- ✓ Reduce días innecesarios de vancomicina: 0,88 vs 1,95 días ( $p=0,001$ ).

## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: sistema FilmArray®

Implementation and performance of the BioFire FilmArray® Blood Culture Identification panel with antimicrobial treatment recommendations for bloodstream infections at a midwestern academic tertiary hospital. Southern T et al. Diagn Microbiol and Infect Dis. 2015

- ✓ Estudio realizado en hospital de Nebraska, nov-dic 2013
- ✓ **Objetivo:** evaluar el desempeño del panel FilmArray de hemocultivos vs método convencional, combinados con programa de control de antibióticos.
- ✓ Total 146 hemocultivos positivos, incubados por 5 días en equipo automatizado.
- ✓ A todos se les hizo coloración de Gram, panel de FilmArray e identificación por método convencional.
- ✓ La sensibilidad general del panel fue de 94.3 % y la especificidad del 100%:
  - Sensibilidad del 80% para grampositivos.
  - Sensibilidad del 80.9% para gramnegativos.
  - También identificó hongos.

Table 3

Comparison of culture results with BCID results for the ID of microbial pathogens from positive polymicrobial blood cultures.

Case	Culture result	BCID result
1	<i>Escherichia coli</i> CoNS	Enterobacteriaceae; <i>Escherichia coli</i>
2	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	Enterobacteriaceae; <i>Proteus</i>
3	<i>Escherichia coli</i>	Enterobacteriaceae; <i>Escherichia coli</i> <i>Candida tropicalis</i>
4	MRSA	<i>Staphylococcus</i> ; <i>mecA</i> Enterobacteriaceae; <i>Klebsiella oxytoca</i>
5	MSSA <i>Clostridium clostridiiforme</i>	<i>Staphylococcus</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Citrobacter amalonaticus</i>	Enterobacteriaceae; <i>Klebsiella pneumoniae</i>
7	<i>Enterococcus faecalis</i> CoNS	<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i> ; <i>mecA</i>
8	CoNS <i>Propionibacterium</i>	<i>Staphylococcus</i>

**Conclusión:** este estudio soporta la eficacia de combinar la identificación rápida con guías de uso de terapia antibiótica: resultó en intervención apropiada de uso de antibióticos para el 99.2% de hemocultivos positivos detectados por el panel.

## Nuevos métodos diagnósticos en microbiología: sistema FilmArray®

Efficacy of the FilmArray blood culture identification panel for direct molecular diagnosis of infectious diseases from samples other than blood. Micó M, et al. J Med Microbiol. 2015 Dec;64(12):1481-8

- ✓ **Objetivo:** evaluar el rendimiento del panel de identificación de hemocultivos en muestras diferentes a sangre LCR, líquido articular, ascítico, pus y LBA.
- ✓ Compararon con resultados de 88 muestras cultivadas por métodos convencionales.
- ✓ Porcentaje de concordancia entre los dos métodos fue 75%.
- ✓ Sensibilidad global del panel FilmArray de hemocultivos fue 71% y la especificidad 97%.
- ✓ La sensibilidad fue menor en muestras con baja carga bacteriana → Líquidos pleural o ascítico (25%)  
Pus 89%.

**Conclusión:** estos hallazgos sugieren que el panel FilmArray de hemocultivos podría ser útil para hacer diagnóstico microbiológico directamente desde muestras biológicas distintas a sangre, ya que ofrece sensibilidad aceptable y concordancia con los métodos convencionales.

- ✓ Faltan estudios de costo-beneficio antes de introducirlo como método diagnóstico.

## “Papers de impacto” Programas de control del uso de antibióticos

Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. Miyake L, et al. Braz Journ of Infect Dis. 2015

- ✓ Los desenlaces que se usan comúnmente para evaluar la efectividad de los programas de control de antibióticos incluyen indicadores como
  - ✓ Estudio de cohorte retrospectivo, 7 meses en 2013, en un hospital universitario público de Brasil con 550 camas y promedio de ocupación 60%.
  - ✓ Incluyó pacientes >18 años, en UCI o salas generales, con prescripción de antibióticos.
  - ✓ Cuenta con un programa de control de antibióticos durante 5 días a la semana: 2 médicos infectólogos y un farmacólogo.
  - ✓ Los pacientes recibían dos tipos de estrategias diferentes:
- ✓ Consumo de antibióticos.  
✓ Días de terapia.  
✓ DDD.  
✓ Reducción de la resistencia.  
✓ Tasa de infecciones por *C.difficile*.

### Programa de control de antibióticos convencional vs programa estructurado (paquete de medidas)

**Control pasivo:** se buscan los PRM y se discute el caso con el médico infectólogo.  
Si se requiere una intervención se hace vía telefónica.

**Búsqueda activa de PRM, resultados de laboratorio, revisión de HC, discusión de casos con MD para aumenten o disminuyan espectro antibiótico, educación de los que prescriben, seguimiento continuo:**  
usado actualmente en HUSVF y CESVF.

## “Papers de impacto” Programas de control del uso de antibióticos

Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. Miyake L, et al. Braz Journ of Infect Dis. 2015

- ✓ El principal desenlace evaluado fue la mortalidad a 30 días.
- ✓ 186 pacientes en cada grupo, 34% tuvieron desenlace fatal: mortalidad general 30 días fue 1.6 muertes por 100 días-paciente.

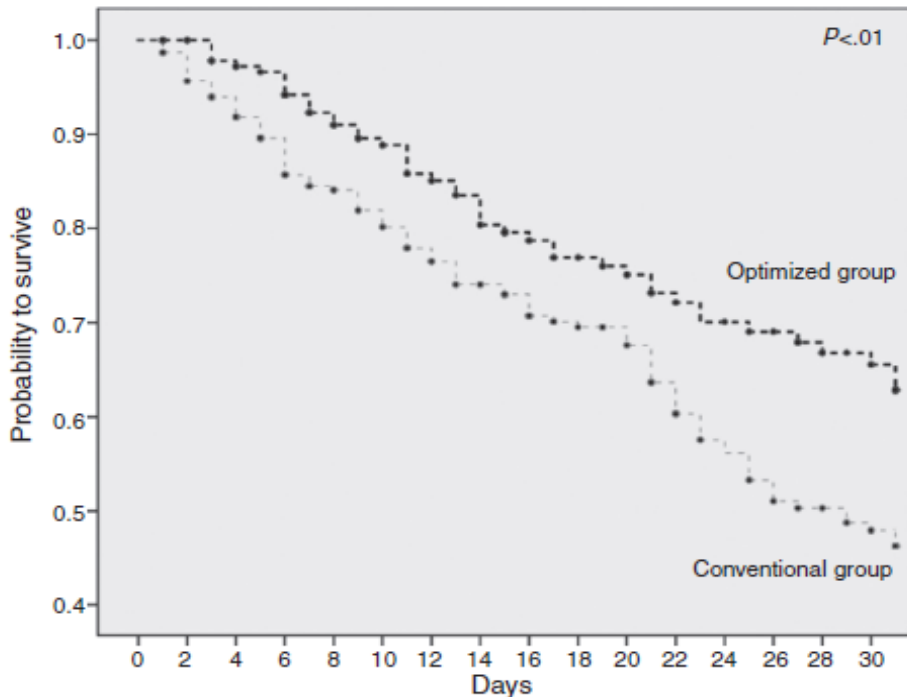


Fig. 1 – Survival curves of different ASP strategies.

### Conclusiones:

- ✓ Hubo diferencia significativa entre ambos grupos con tasas de mortalidad de 1.1 vs 1.9 muertes/100 días-paciente ( $p= 0.002$ ).
- ✓ El análisis de sobrevida: mortalidad a 30 días fue menor en grupo de estrategia estructurada ( $p < 0.01$ ) (RR= 0.72 IC 95% 0.54-0.94)
- ✓ Se observó reducción absoluta del riesgo del 10.7% (IC 95% 2.41-19.14): por cada 9 pacientes que reciben estrategia estructurada de control de antibióticos, uno se va a beneficiar de la intervención.



## “Papers de impacto” Programas de control del uso de antibióticos

Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: Is there value in early reviewing within 48 h of antibiotic prescription?. Liew Y, et al. Intern Journ of Antim Agent. 2015.

**Objetivo:** evaluar el impacto que tienen las intervenciones de auditoría tempranas, a las 48 horas de la prescripción, en los desenlaces y en la seguridad del paciente.

- ✓ Hospital de tercer nivel de 1579 camas en Singapur.
- ✓ Revisión prospectiva de bases de datos de pacientes con intervención por el equipo de control (infectólogo, microbiólogo clínico y farmacólogo), a las 48 horas de la prescripción de antibióticos entre enero-diciembre 2012.
- ✓ Dos tipos de intervención: basadas en terapia empírica e intervenciones en terapia antibiótica guiada según cultivo.
- ✓ A los pacientes incluidos se les hizo revisión de la prescripción a las 48 horas, 72 horas y a los 7 días.
- ✓ Las prescripciones se consideraban inapropiadas si:

- ✓ Se podía usar un menor espectro según antibiograma.
- ✓ No había infección bacteriana.
- ✓ No adherencia a las guías institucionales sin justificación válida.
- ✓ Dosis o ruta inadecuadas.

## “Papers de impacto” Programas de control del uso de antibióticos

Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: Is there value in early reviewing within 48 h of antibiotic prescription?. Liew Y, et al. Intern Journ of Antim Agen. 2015.

✓ El 48.8% de las intervenciones se hicieron en las primeras 48 hr después de la prescripción del antibiótico.

### Conclusión:

Se logró una disminución significativa de la duración de la prescripción y disminución de la mortalidad general a 30 días y de la mortalidad atribuible a procesos infecciosos (  $p < 0.05$ ): explicado por la adecuación de la elección del antibiótico en las primeras 48 horas (incluida la terapia empírica).

**Table 3**

Clinical outcomes of patients<sup>a</sup>.

Outcomes for empirical treatment	Accept ASP intervention (n = 291)	Reject ASP intervention (n = 130)	P-value
DOT (mean ± S.D.)	3.61 ± 1.37	6.25 ± 2.61	<0.001*
LOS (mean ± S.D.)	9.74 ± 22.25	13.40 ± 30.17	0.178
14-day CDI	1 (0.3)	2 (1.5)	0.227
30-day all-cause mortality	20 (6.9)	23 (17.7)	0.003*
30-day infection-related mortality	7 (2.4)	13 (10.0)	0.002*
30-day re-admission	60 (20.6)	26 (20.0)	1.000
30-day infection-related re-admission	20 (6.9)	6 (4.6)	0.512
Outcomes for culture-directed treatment	Accept ASP intervention (n = 129)	Reject ASP intervention (n = 39)	P-value
DOT (mean ± S.D.)	2.26 ± 0.91	5.56 ± 3.27	<0.001*
LOS (mean ± S.D.)	12.67 ± 16.75	16.10 ± 16.85	0.261
14-day re-infection	0 (0)	0 (0)	1.000
14-day CDI	5 (3.9)	3 (7.7)	0.389
30-day all-cause mortality	8 (6.2)	2 (5.1)	1.000
30-day infection-related mortality	2 (1.6)	0 (0)	1.000
30-day re-admission	36 (27.9)	11 (28.2)	1.000
30-day infection-related re-admission	14 (12%)	5 (14%)	0.775

ASP, antimicrobial stewardship programme; S.D., standard deviation; DOT, duration of audited antibiotic therapy; LOS, length of hospital stay; CDI, *C. difficile* infection.

<sup>a</sup> Data are n (%) unless otherwise stated.

\* Statistically significant at  $P < 0.05$ .



## “Papers de impacto” Programas de control del uso de antibióticos

The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review.  
Coulter S, et al. Intern Journ of Antim Agen. 2015

- ✓ Revisión sistemática.
- ✓ **Objetivo:** analizar la rentabilidad de los programas de control del uso de antibióticos.
- ✓ Se incluyeron 36 estudios realizados en países con capacidades económicas similares: EEUU, Reino Unido, Canadá, Francia, España, Japón, Israel, Eslovenia, Bélgica y Alemania.
- ✓ Las estrategias evaluadas fueron:
  - ✓ **Auditoria prospectiva con intervención y retroalimentación** → **estrategia más comúnmente implementada**
  - ✓ Uso de métodos diagnósticos rápidos (PCR, el MALDI-TOF, PNA FISH, E-test).
  - ✓ Cambio temprano de terapia IV a VO.
  - ✓ Restricción de la formulación más auditoria prospectiva.
  - ✓ Cambio temprano de terapia IV a VO más auditoria prospectiva.

## “Papers de impacto” Programas de control del uso de antibióticos

The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review.  
Coulter S, et al. Intern Journ of Antim Agen. 2015

### Conclusiones de la revisión sistemática :

- ✓ La evidencia presentada demuestra que los programas de control de antibióticos pueden reducir los costos por antibióticos y los costos generales de hospitalización.
- ✓ La evidencia demuestra que la suma de la tecnología diagnóstica y los programas de control, mejoran los desenlaces de los pacientes, al reducir el tiempo de estancia hospitalaria.
- ✓ Se identificó una necesidad urgente de hacer evaluaciones económicas completas que permitan la identificación de las estrategias de control que sean más rentables en los hospitales.

## Top 2015 - 2016 en Microbiología “Papers de impacto”

### Diagnóstico oportuno de enfermedades infecciosas y programas de optimización del uso de antimicrobianos.

En conclusión es necesario crear y fomentar programas de control de uso de antibióticos en los hospitales en combinación con técnicas de diagnóstico rápido de enfermedades infecciosas, con el fin de hacer un uso apropiado de antibióticos, buscando así controlar la resistencia y mejorando los desenlaces en los pacientes hospitalizados, como la disminución de efectos adversos, de estancia hospitalaria y la disminución en la mortalidad general, lo cual finalmente se ve reflejado en disminución de costos para el sistema de salud.





Gracias por su atención

[www.sanvicentefundacion.com](http://www.sanvicentefundacion.com)

