


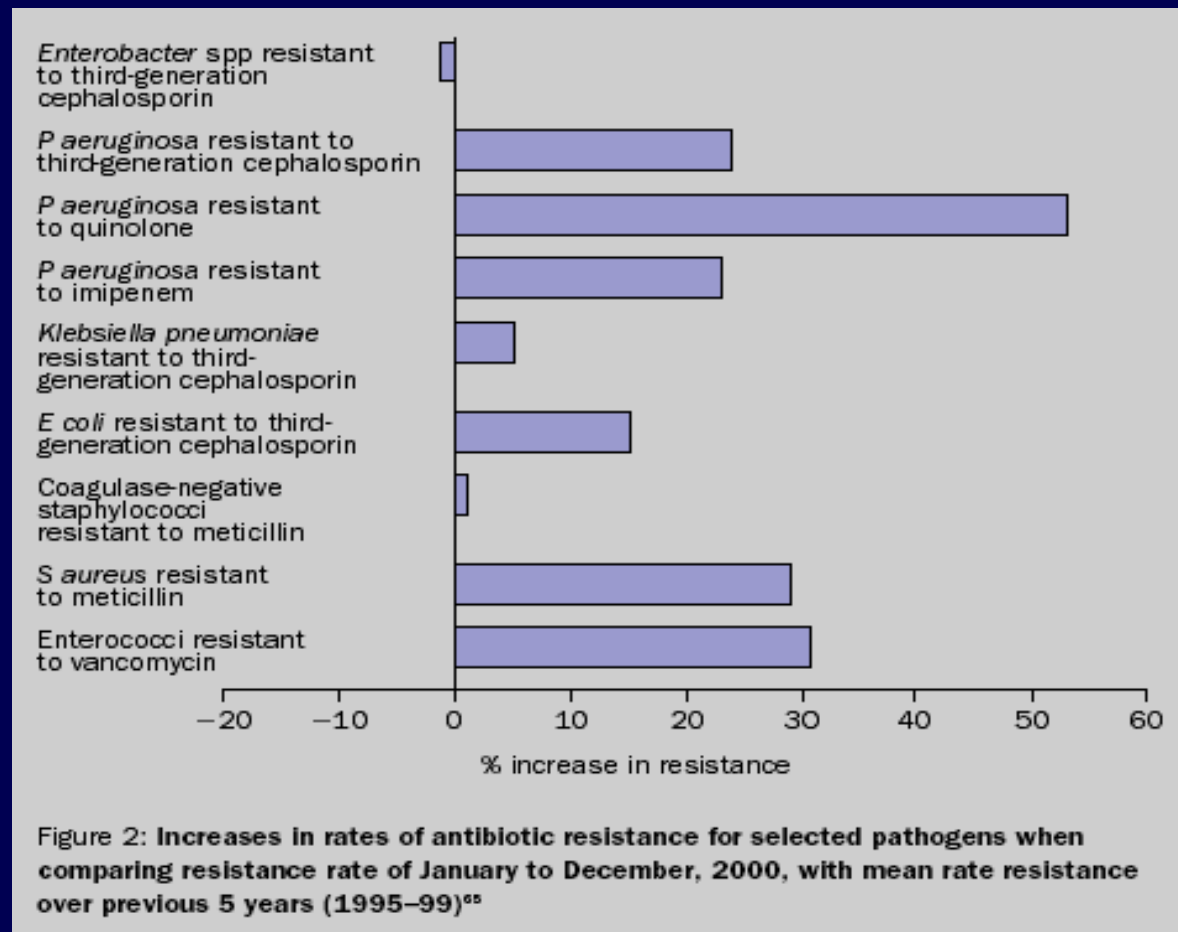
Política de Antibióticos y Control de Microorganismos Resistentes



Javier Cobo

**Servicio de Enfermedades Infecciosas
Comisión de Política de Antibióticos
Hospital Ramón y Cajal**

“Those that have devoted their careers to the prevention of antimicrobial resistance must find the results of their efforts disappointing” (*JAMA* 1996; 275:234.)



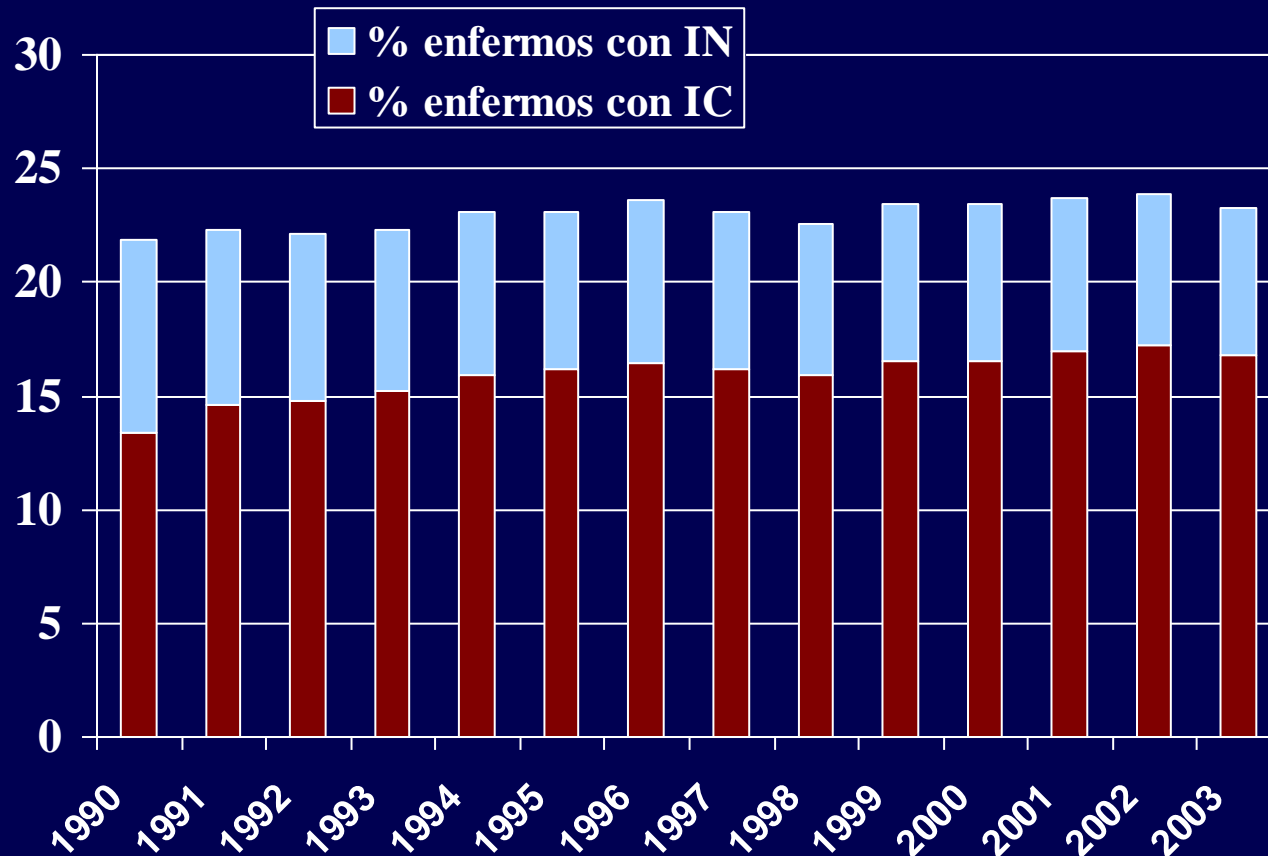
Origen de la resistencia...

- ❑ El principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama es...
 - ser mujer
- ❑ El principal factor de riesgo para tener un accidente de circulación es...
 - Viajar en coche
- ❑ El principal factor de riesgo para adquirir resistencia a los antibióticos es...
 - ...

Principios asumidos de la política de antibióticos

- ❑ Dado que el uso de antibióticos genera resistencias, debemos utilizar **menos antibióticos** para “desacelerar” el problema
- ❑ En la lucha contra la emergencia de resistencia a un antibiótico, la **reducción** de su consumo es esencial
- ❑ Debe fomentarse el empleo de antibióticos de **menor espectro** pues ejercen menor presión selectiva
- ❑ Los nuevos antibióticos deben **reservarse** como armas útiles para futuros problemas
- ❑ La similar eficacia de los antibióticos permite su **sustitución** en función de criterios de coste y toxicidad

¿Menos antibióticos?



Fuente: estudio EPINE

Prevalencia de infecciones en el hospital

Brote por
A.baumannii MR

Aprobación por
infectólogo (a)

- Ceftazidima
- Amikacina
- Ciprofloxacino iv
- Fluconazol iv
- Ticar/clavulánico
- Pip/tazobactam
- Aztreonam



Antibiótico	Diferencia (%)
Amikacina	-67
Aztreonam	-82
Ceftazidima	-63
Ciprofloxacino	-71
Imipenem	-40
Ticar/clav	-82
Tot.restring	-68

Antibiótico	Diferencia (%)
Ampi/sulbactam	-9
Cefazolina	+12
Ceftriaxona	+218
Gentamicina	-14
Tobramicina	+164
Vancomicina	+10
Tot.no-restrg	+25

Estudio “antes/después”

6 meses de duración

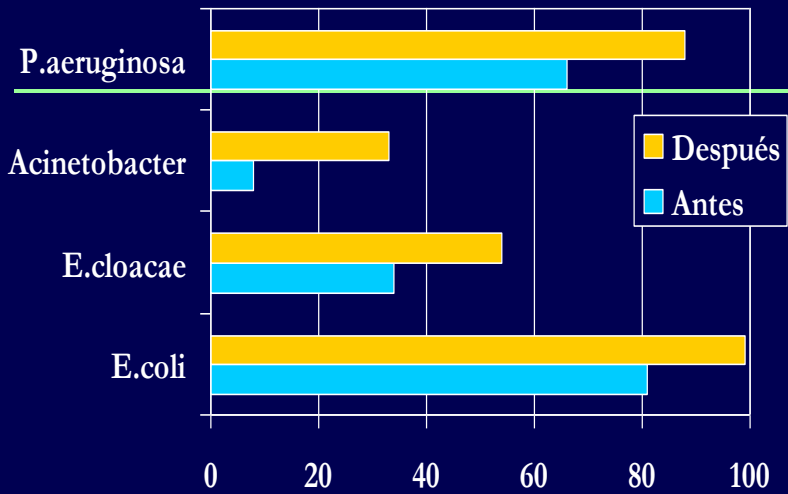
Impacto

- Gasto en \$
- Resistencia
- Evolución clínica

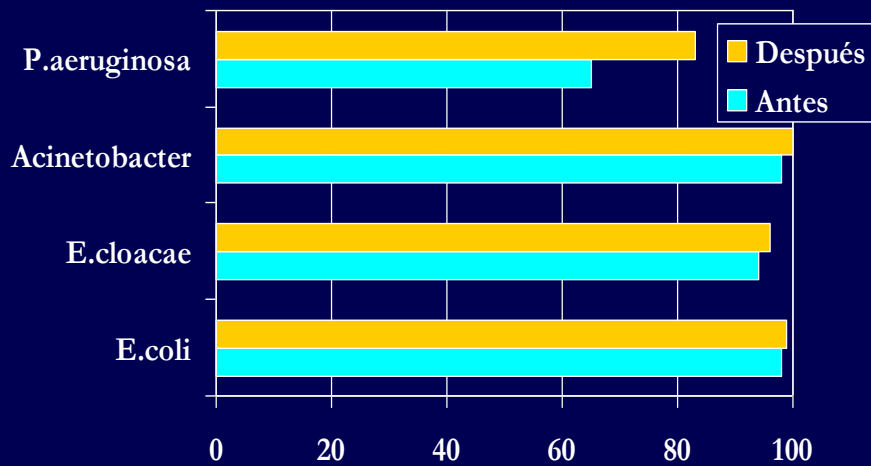
Reducción del 32% en el gasto



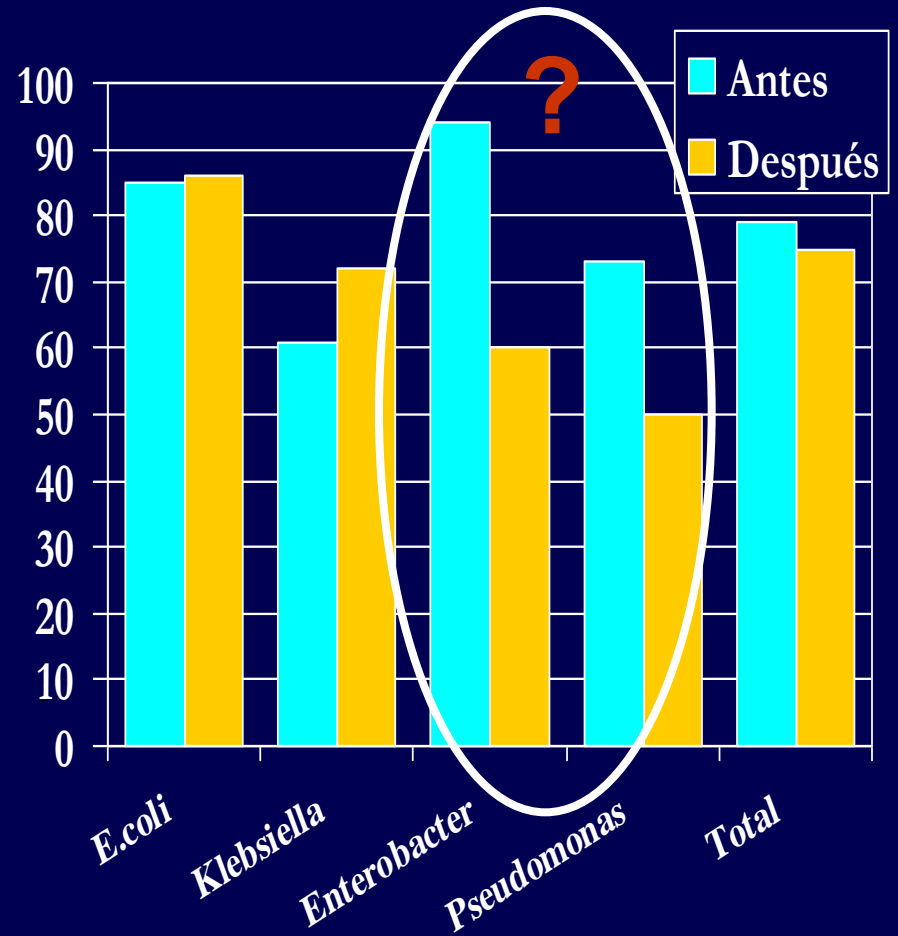
Sensibilidad a CAZ (UCI)



Sensibilidad a Imipenem (UCI)



Supervivencia a los 30 días (bacteriemia)



¿Restricción de “clase”?

Incremento (x6)
del uso de ceftazidim

Endemia de
Klebsiella

Epidemia de
resistente a

J. Rahal. JAMA

E. Go. Lancet 1994;344:1329-32

K.Meyer. Ann Intern Med 1993;119:353-8



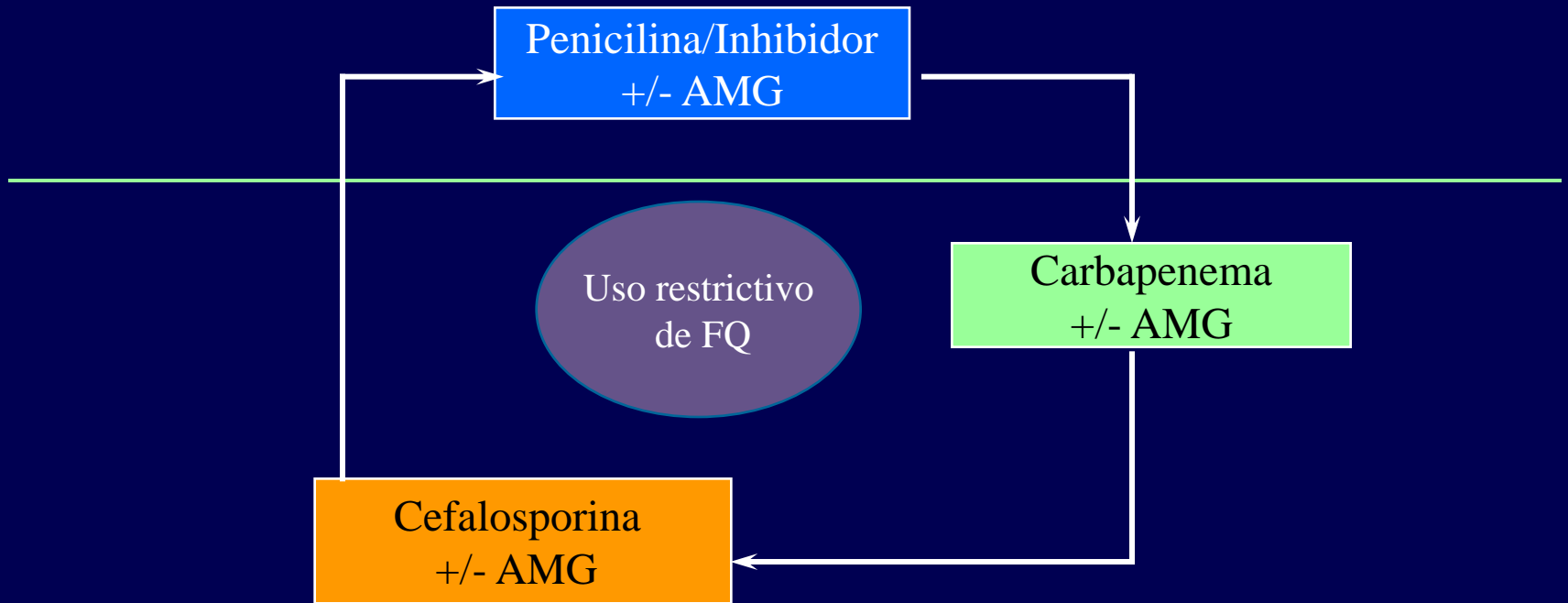
?

nnii

rol

E-Klebsiella

NY HMC Queens



□ Fundamentos

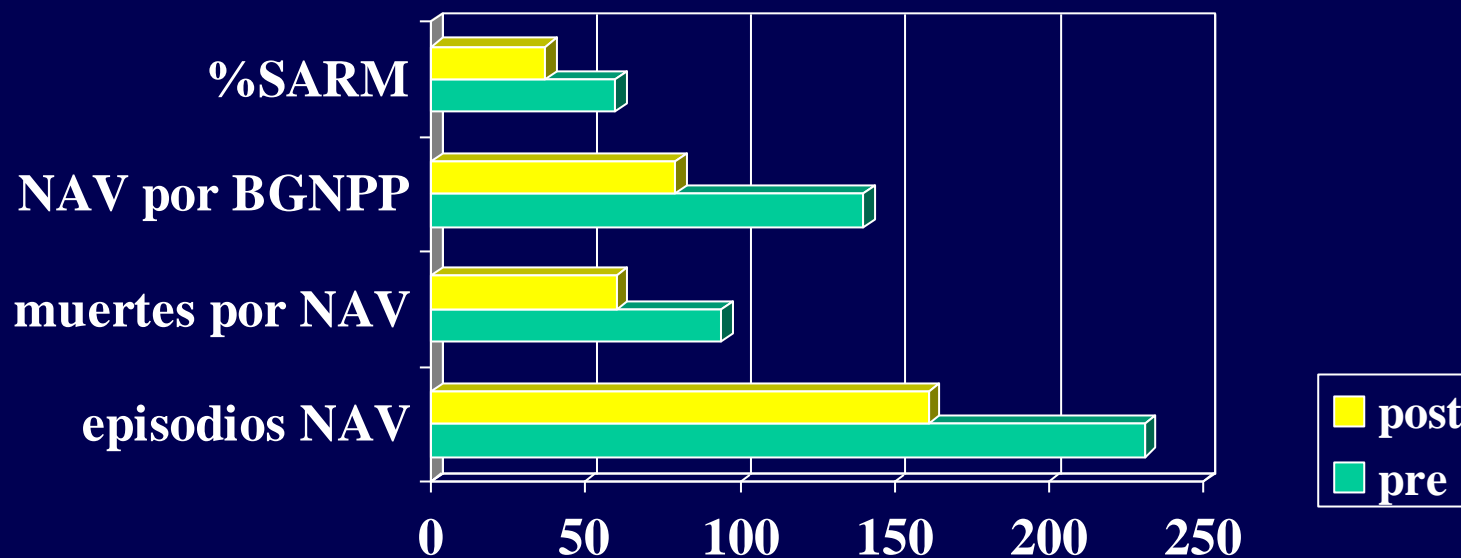
- Observación uso de AMG
- Observación brotes nosocomiales
- Tres estudios "antes-después"
- Modelo teórico subyacente



Simple y
mecanicista

Un antibiótico = una resistencia
 Resistencia independiente para cada ABCo
 La resistencia se "pierde" en cada ciclo

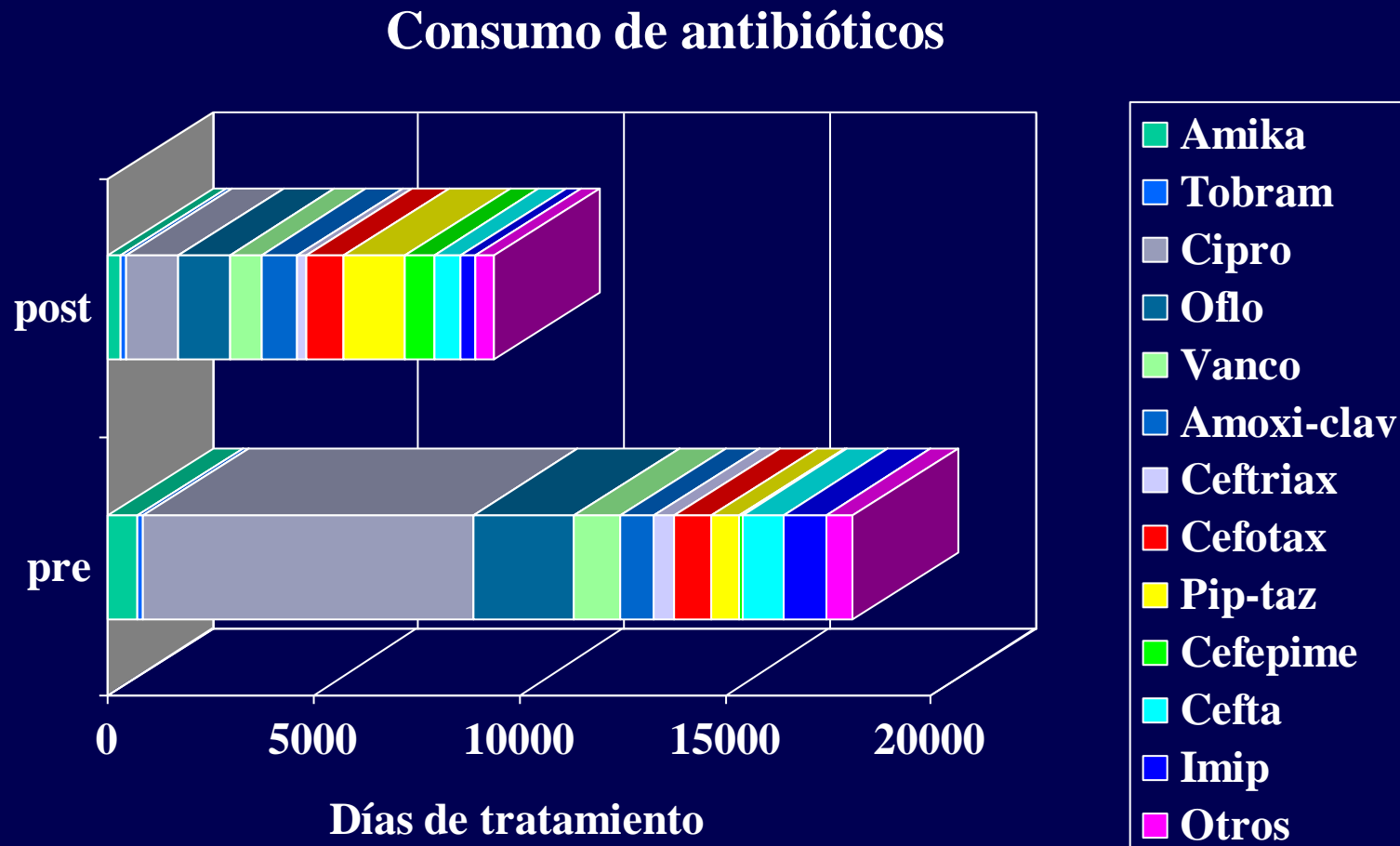
Resultados espectaculares



	episodios NAV	muertes por NAV	NAV por BGNPP	%SARM
post	161	60	79	37
pre	231	94	140	59,7

Gruson. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:837-42

Rotación... ¿o reducción drástica del consumo?



“Rotación” de aminoglucósidos

Resistencia de bacilos Gram-negativos a aminoglucósidos.
Minneapolis Veteran’s Affairs Center (1980-1990)

	Tiempo (Meses)	Uso (%)			Uso Total (Días-pac/mes)	Resistencia		
		Amika	Genta	Tobra		Amika	Genta	Tobra
Basal	3	1,2	76,6	22,2	496	3,8	12,0	9,5
Amika-1	26	92,3	5,3	2,4	705	3,2	6,4	4,8
Genta-1	12	31,5	66,5	2,1	777	3,9	9,2	6,0
Amika-2	27	97,5	0,9	1,6	934	3,1	5,8	4,0
Genta-2	51	29,8	68,5	2,0	908	2,9	5,7	4,2

Uso no regulado de aminoglucósidos

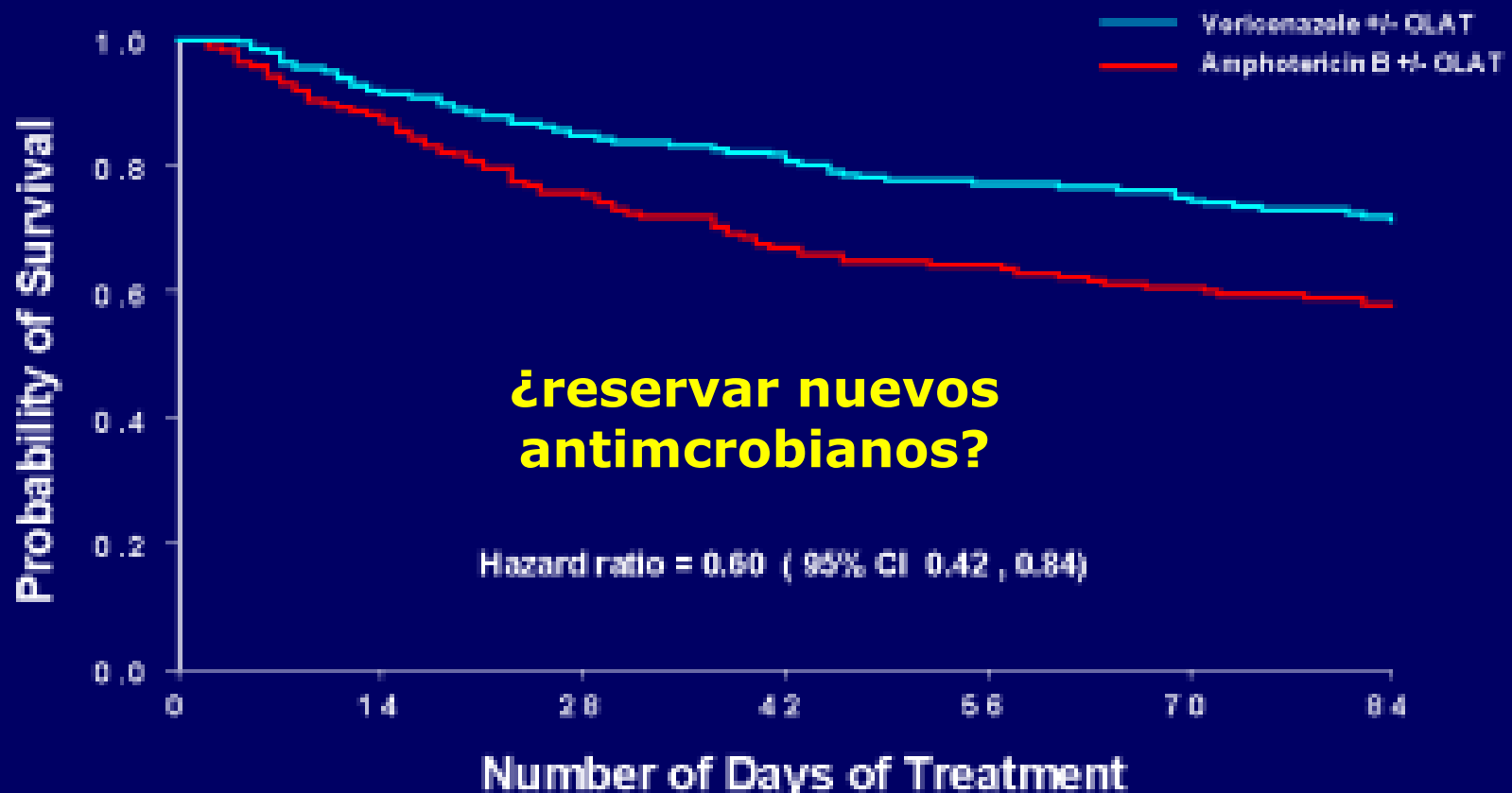
Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a aminoglucósidos
H. Ramón y Cajal (1990-1997).

	Uso (%)			Uso Total (DDD)	Resistencia		
	Amika	Genta	Tobra		Amika	Genta	Tobra
1990	14,1	33,4	52,5	28119	8		10
1992	14,4	35,8	49,8	26874		10	10
1994	27	25	48	24540	8	13	13
1995	18,9	29	52,1	22266	6		11
1997	20,2	28,8	51	24302	7	8	5

Comisión de Política de Antibióticos (H. RyC)

Global Comparative Aspergillosis Study (307/602)

Time to Death (Safety Population)



At Risk (Censored)

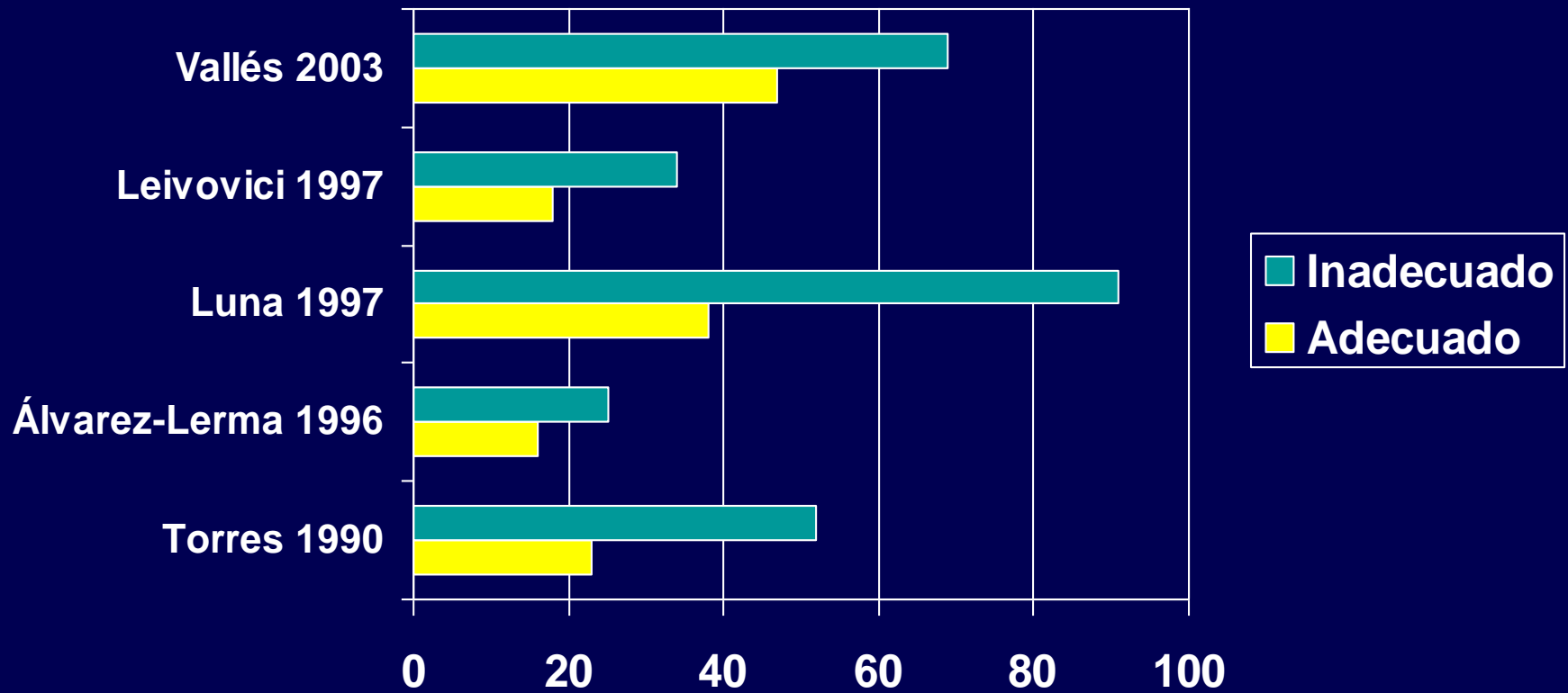
Vori	196 (0)	179 (0)	166 (0)	158 (0)	151 (0)	146 (0)	140 (0)
AMB	185 (0)	161 (0)	139 (0)	124 (0)	119 (0)	112 (0)	107 (0)

Nuevas ideas y conceptos

- ▣ Importancia del tratamiento precoz adecuado

El tratamiento empírico inadecuado aumenta la mortalidad

Mortalidad en pacientes con NAVM o bacteriemia



Impact of ID specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia.

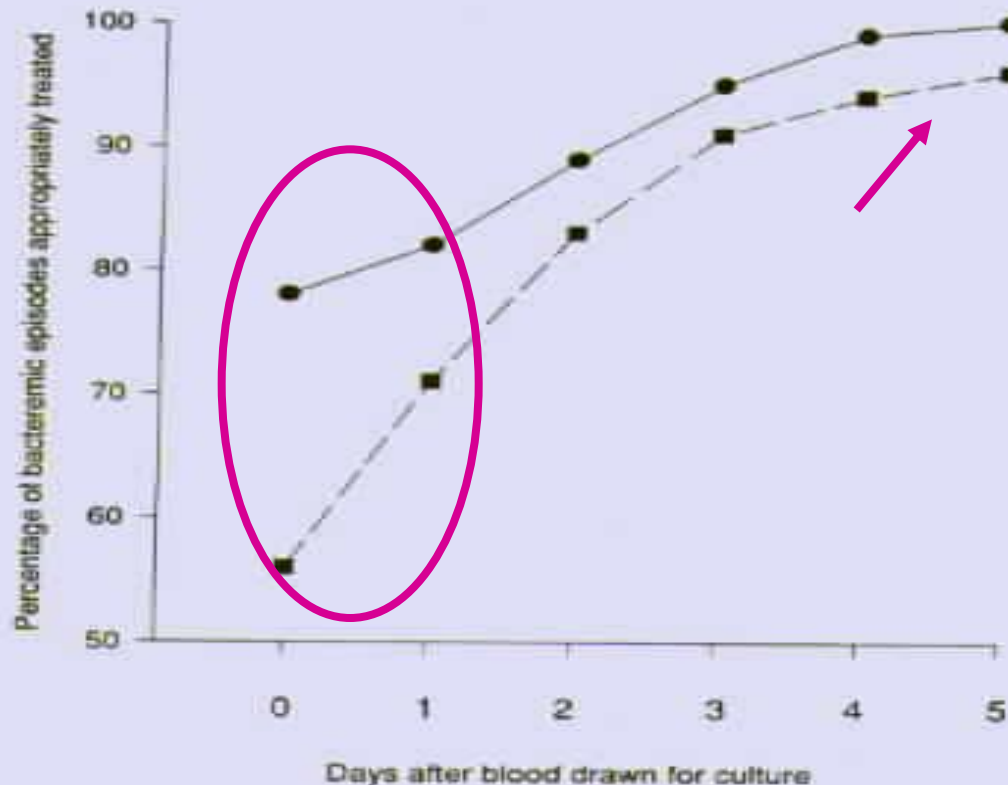
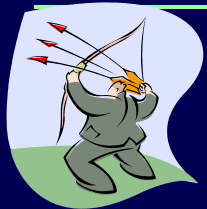
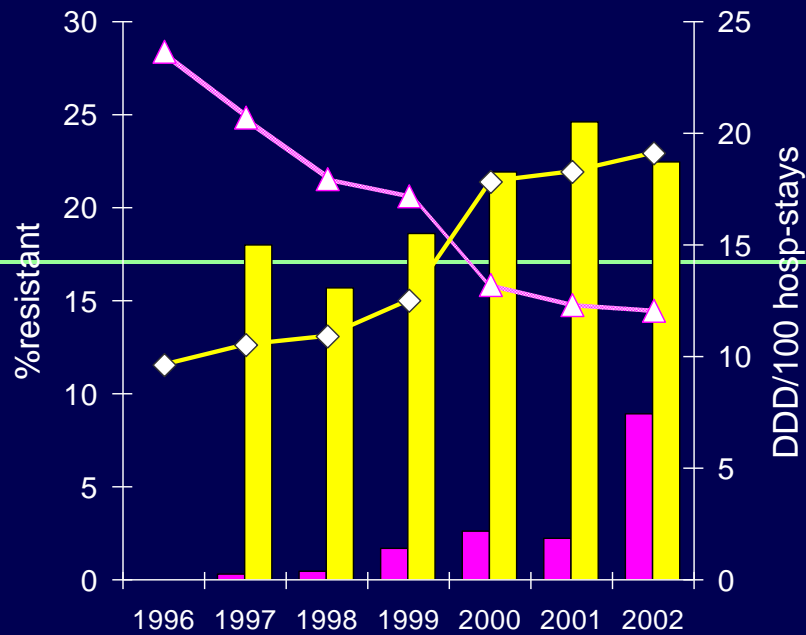


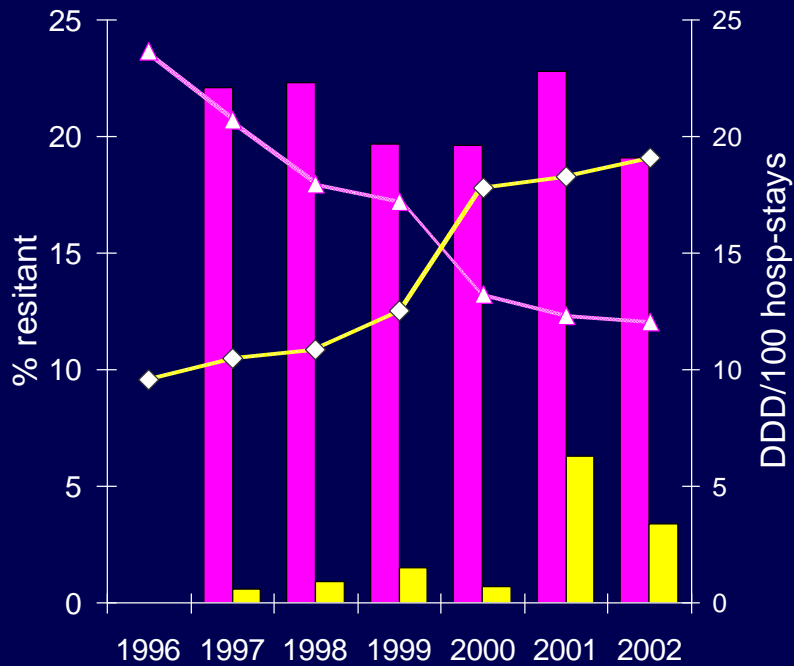
Figure 1. Proportion of bacteremic episodes appropriately treated by infectious disease specialists (*circles*) and other physicians (*squares*) over time. The difference between the two curves is statistically significant during the first 2 days ($P < .05$ [χ^2]).

Nuevas ideas y conceptos

- ▣ Importancia del tratamiento precoz adecuado
- ▣ Complejidad de la relación consumo-resistencia



- CTX-resistant E.coli
- CIP-resistant E.coli
- ▲ Cephalosporin
- ◆ Quinolons

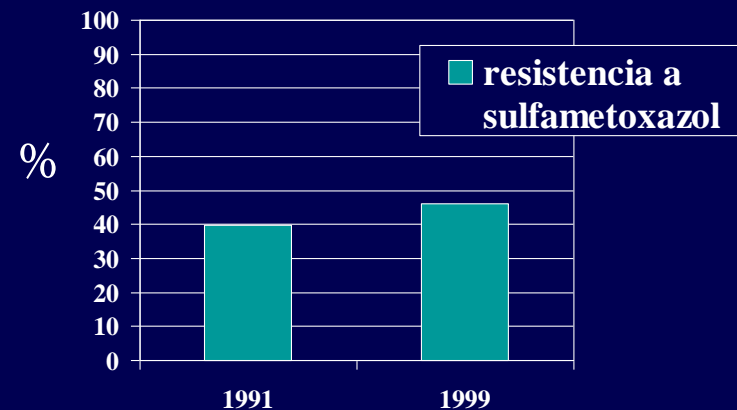
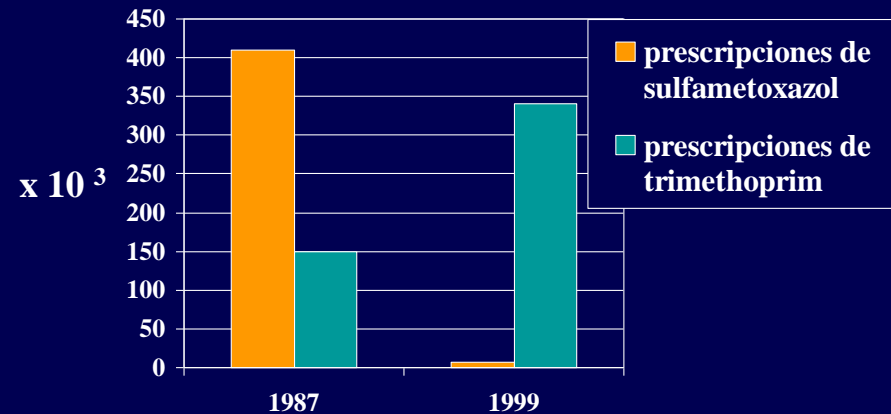


- CTX-resistant E.cloacae
- CIP-resistant E.cloacae
- ▲ Cephalosporin
- ◆ Quinolons

J.Cobo, R.Cantón. ICAAC 2003

No siempre la reducción del consumo de un antibiótico se sigue de recuperación de la sensibilidad al mismo

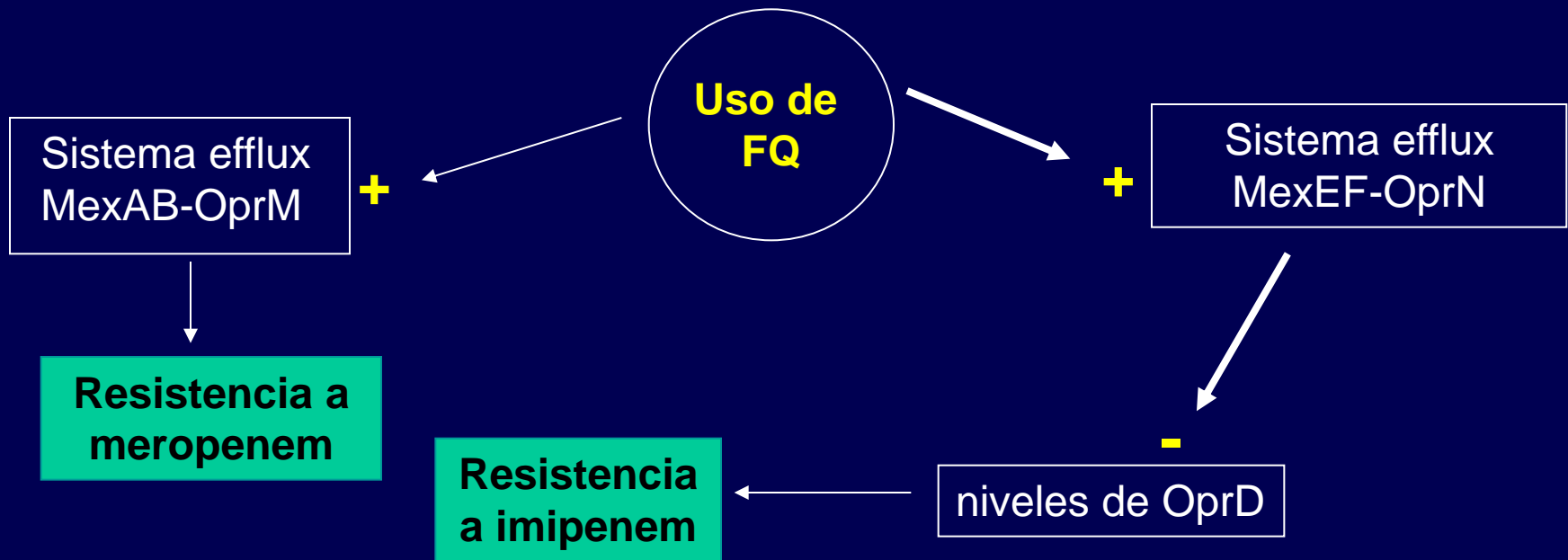
- ❑ Restricción del uso de sulfonamidas en el Reino Unido
- ❑ La resistencia se mantuvo estable.
- ❑ Se detectaron incrementos en la proporción de cepas con el gen *sul II*, que suele ir en plásmidos que con frecuencia codifican resistencia a múltiples antibióticos



Co-selección de determinantes de resistencia

- ❑ Varios genes en un mismo elemento
 - BLEES: *Klebsiella*, *E.coli*
 - ❑ Cefalosporinas de 3ª generación, TMP-SMZ, aminoglucósidos
- ❑ Un mecanismo afectando a múltiples antibióticos
 - Sistemas de efflux (“bombas de expulsión”):
Pseudomonas aeruginosa
 - ❑ Tetraciclinas, cloranfenicol, TMP-SMZ, quinolonas, eritromicina, β -lactámicos...

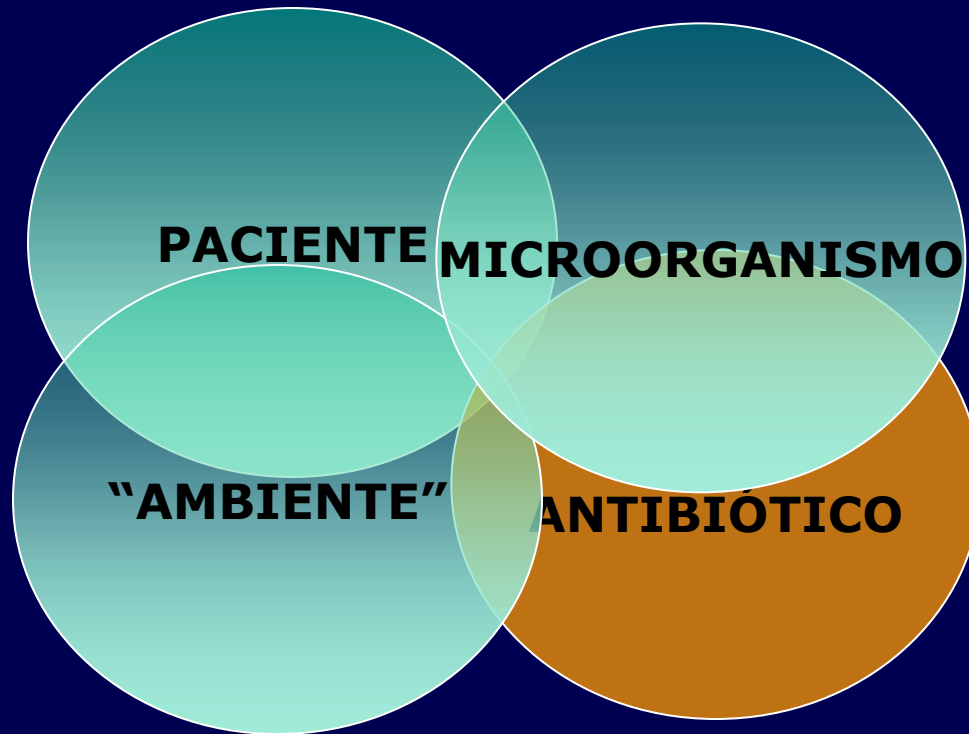
La asociación entre uso de FQ y resistencia a imipenem es plausible biológicamente



La realidad es más compleja

- La relación entre el uso de ABCos y la resistencia no es *tan simple*
 - Variable de unos antibióticos a otros
 - Variable en el tiempo
 - Variable geográficamente
 - Variable entre las distintas especies y géneros
 - Variable para colonización o persistencia de la colonización
 - Diferente para incrementos o decrementos en el consumo

Factores implicados en la resistencia



“Presión” de la colonización

- ❑ Factores asociados con adquisición de EVR en una UCI
 - Estudio prospectivo con muestras rectales
- ❑ Principales FR
 - Presión de la colonización
 - Nutrición enteral
 - Uso de cefalosporinas (límite)
- ❑ Cuando la presión de la colonización >50% la influencia de los otros factores es despreciable

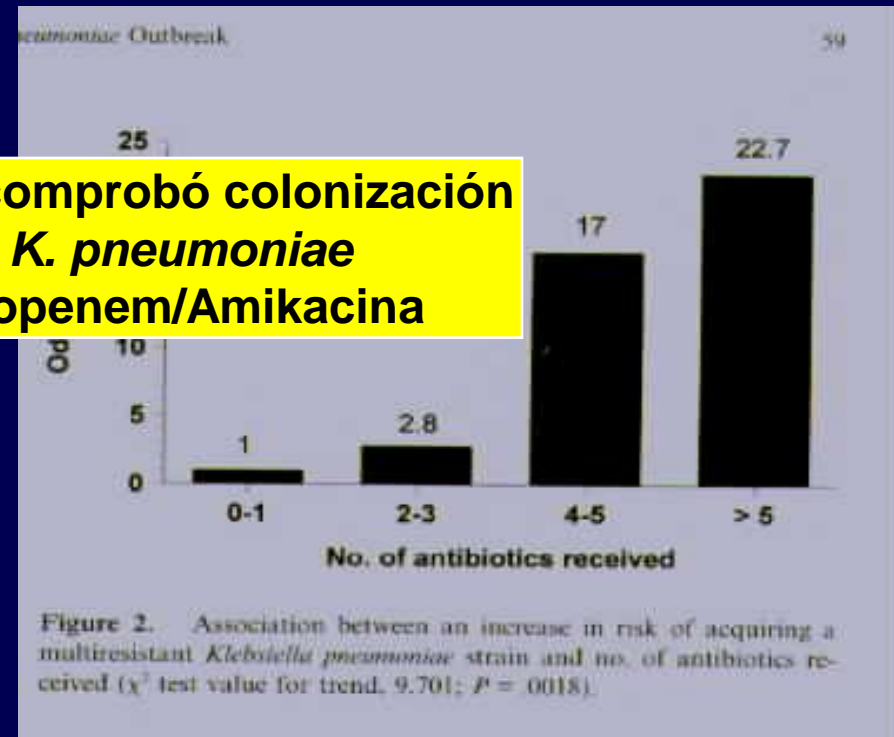
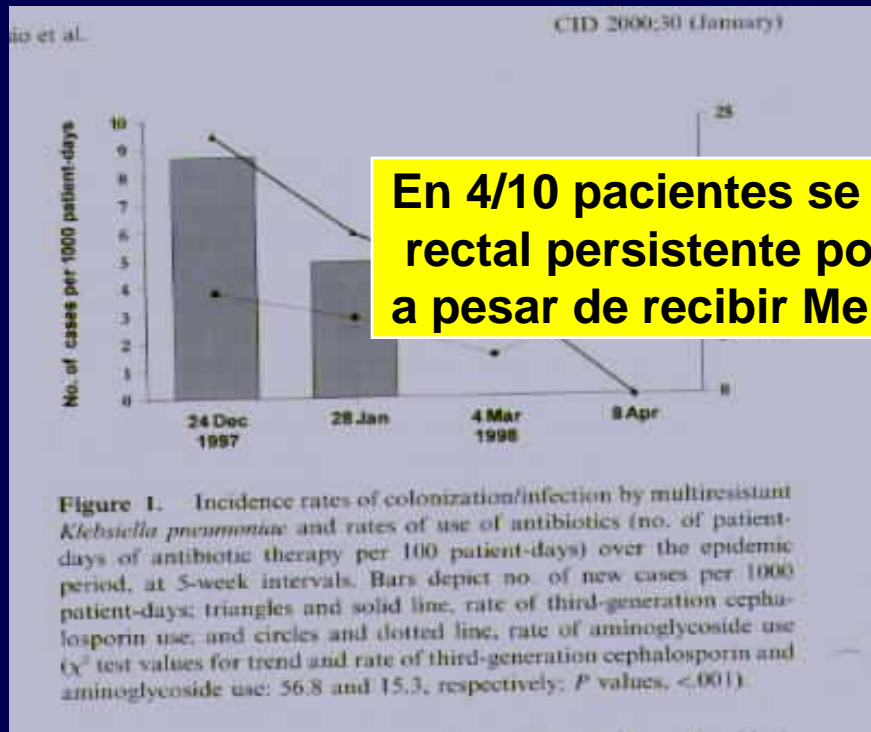
Bonten (Arch Intern Med 1998)



Microorganismo

- Capacidad para mantener la resistencia
 - “Easy to get, hard to lose” (Salyer AACCh 1997)
- Capacidad para mantener la colonización

Brote por *K. pneumoniae* multirresistente (BLEE) en UCI pediátrica H. RyC



Introducción desde el exterior

- ❑ PRSP (23F-“Spanish strain”)
- ❑ SAMR, ABRIM...
- ❑ MDR-tuberculosis (*M.bovis*)

- DEFECTOS EN LA IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES
- MOVILIDAD GEOGRÁFICA
- DEFICIENTES MEDIDAS DE CONTROL



A.Guerrero, J Cobo. Lancet 1997
S. Samper, C. Martín. AIDS 1997
A. Rivero, M.Márquez. CID2001

“search and destroy”



Nuevas ideas y conceptos

- ❑ Importancia del tratamiento precoz adecuado
- ❑ Complejidad de la relación consumo-resistencia
- ❑ Aspectos farmacodinámicos

Simulación de Montecarlo

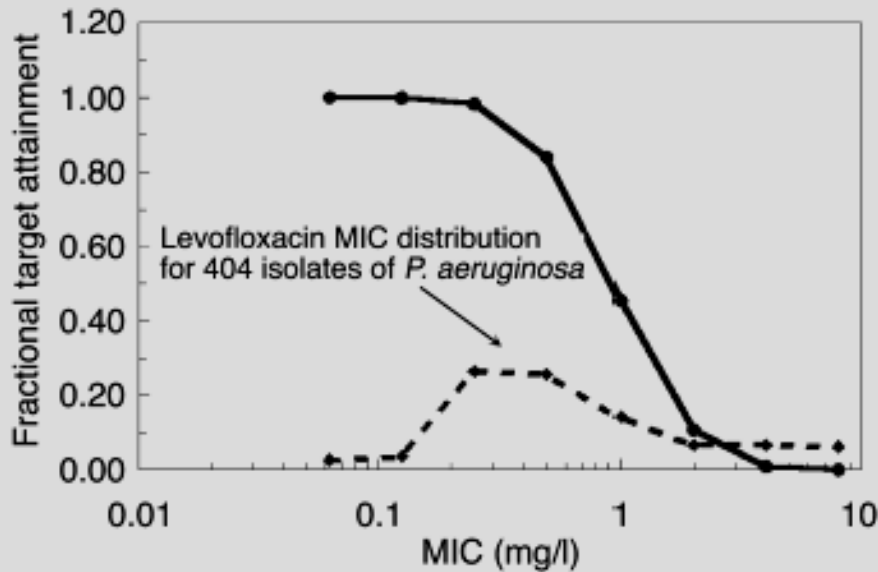


Figure 6

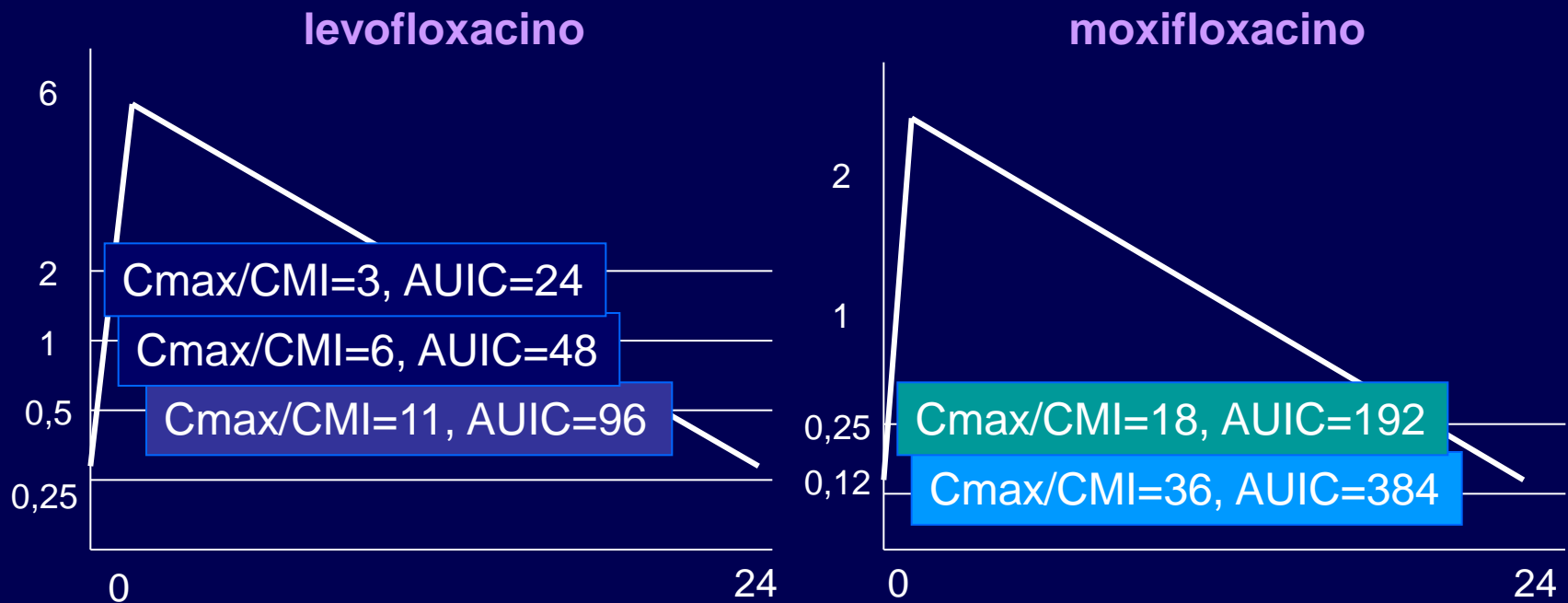
Target-attainment analysis. The fraction of 10,000 simulated subjects that attained an AUC/MIC ratio of 157:1 (target for suppression of resistance) is displayed as a function of the MIC for a distribution of 404 isolates of *P. aeruginosa*.

AUC/CMI >157
previene de la
aparición de
mutantes resistentes

Para cipro 200/12h y
cipro 400 mg/8 h sólo
el 25% y el 62%
alcanzaría el valor de
157, crítico para la
selección de mutantes
resistentes

Calculado para 750 mg/día

Elección de una quinolona para el tratamiento de la NAC



Schentag. Clin Infect Dis 2001;32:S39-S46

■ Resistencia a levofloxacino en NAC por neumococo (N Eng J Med 2002;346)

Nuevas ideas y conceptos

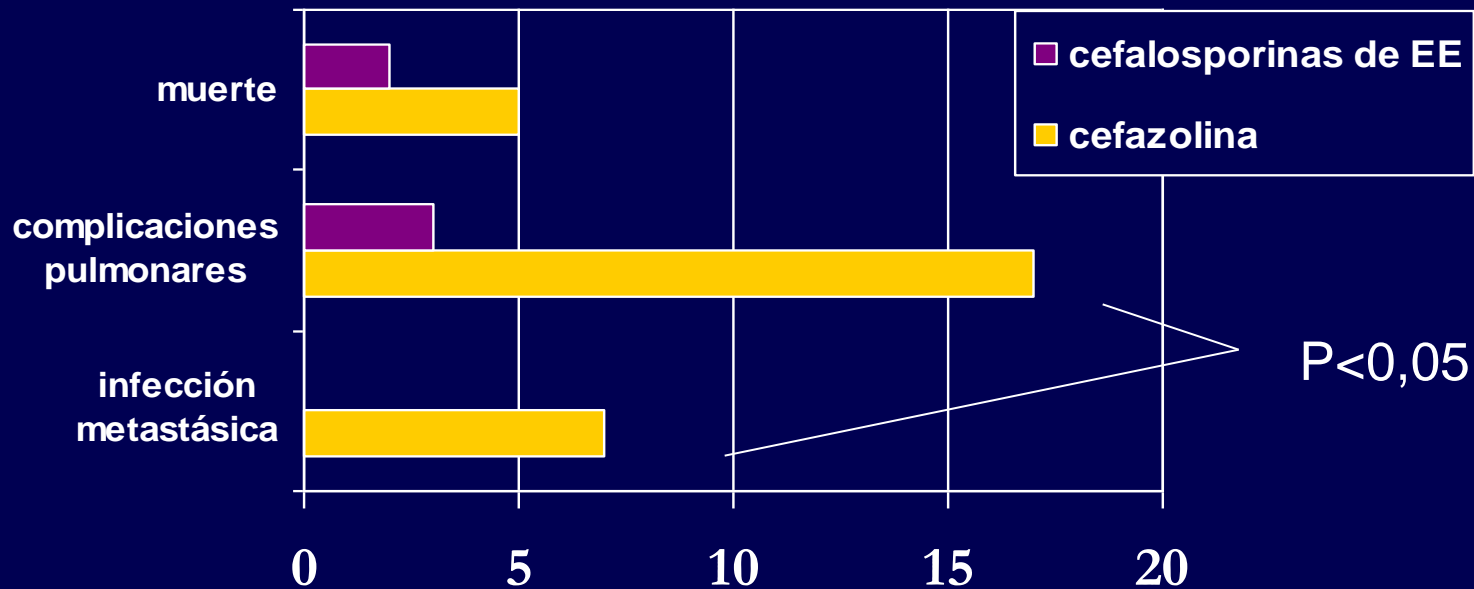
- ❑ Importancia del tratamiento precoz adecuado
- ❑ Complejidad de la relación consumo-resistencia
- ❑ Aspectos farmacodinámicos
- ❑ **Diferencias entre antibióticos**

Cefalosporinas de amplio espectro vs cefazolina en abscesos hepáticos por *K.pneumoniae*

- Análisis retrospectivo de 107 abscesos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* en Taiwan
- 59 (55%) tratados con cefazolina y 48 (45%) con cefalosporinas de espectro extendido

	Cefazolina (59)	Cef. amp.esp. (48)
Edad >60	31 (52,5)	23 (47,9)
Diabetes m.	35 (59,3)	22 (45,8)
APACHE III >40	14 (23,7)	14 (29,2)
Leucocitos >12.000	35 (59,3)	32 (66,7)
Bacteriemia	38 (64,4)	33 (68,8)
Tamaño >5 cm.	41 (69,5)	39 (81,3)
Gas	12 (20,3)	8 (16,7)
Absceso único	47 (79,7)	44 (91,7)

Cefalosporinas de amplio espectro vs cefazolina en abscesos hepáticos por *K.pneumoniae*



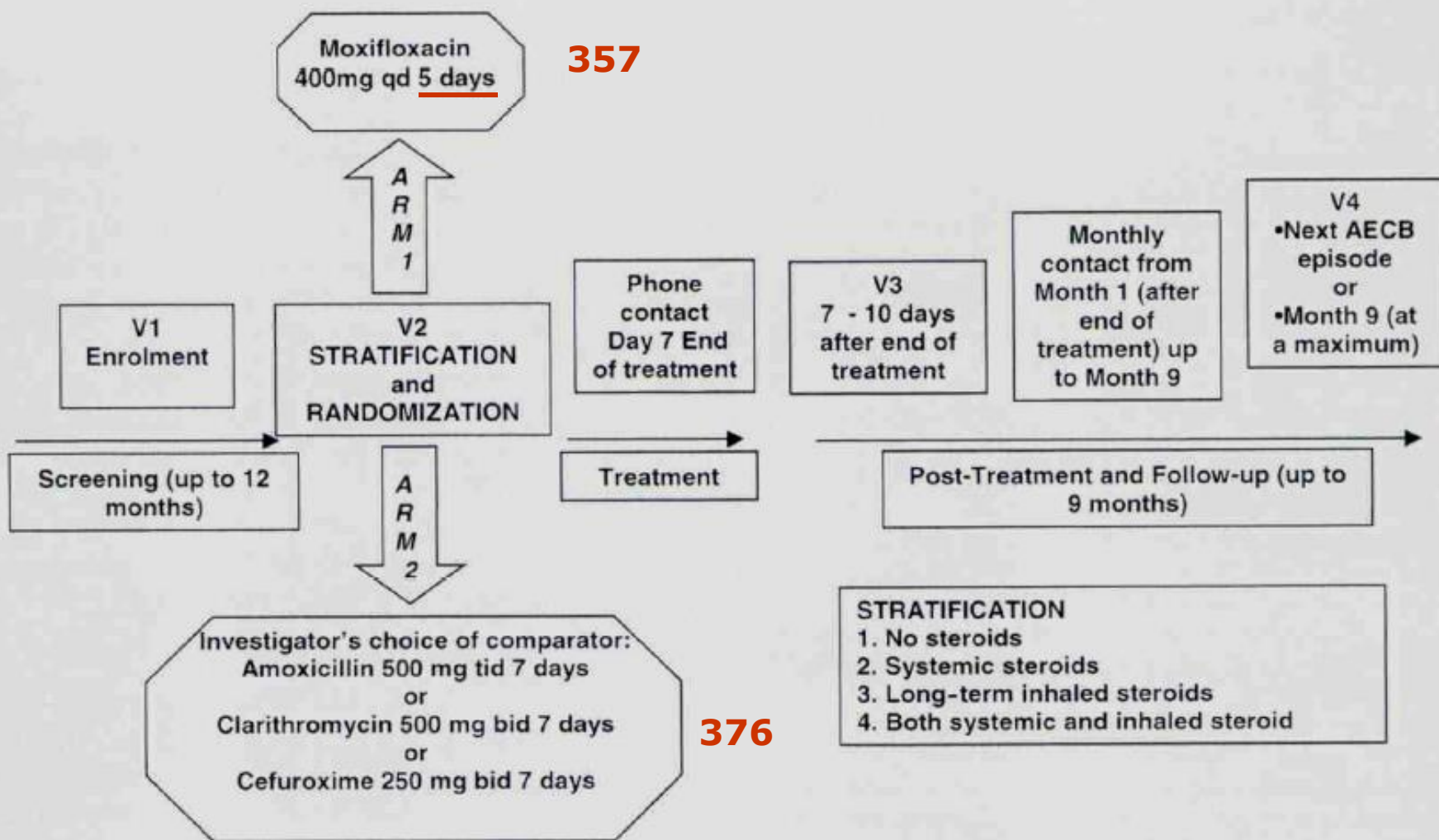
Análisis multivariante (factores asociados con ausencia de complicaciones graves)

1. Plaquetas >100.000
2. F.Alcalina < 300 U/L
3. APACHE < 40

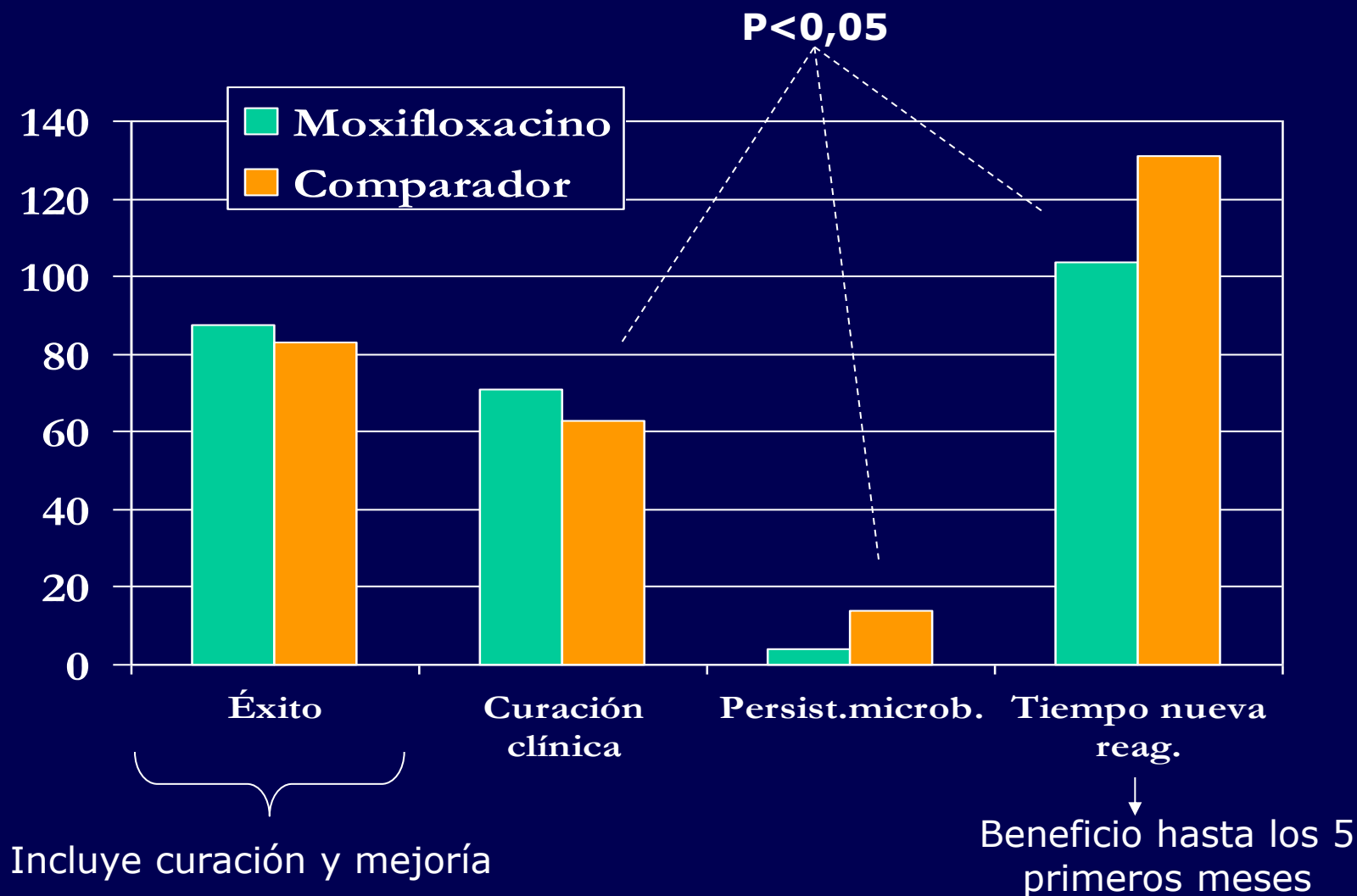
4. **Uso de cefalosporinas de EE**
5. **Drenaje en los 3 primeros días**

¿Efecto inóculo?
¿Menor penetración en tejidos?

Moxifloxacin vs “tratamiento estándar” en reagudizaciones de la bronquitis crónica



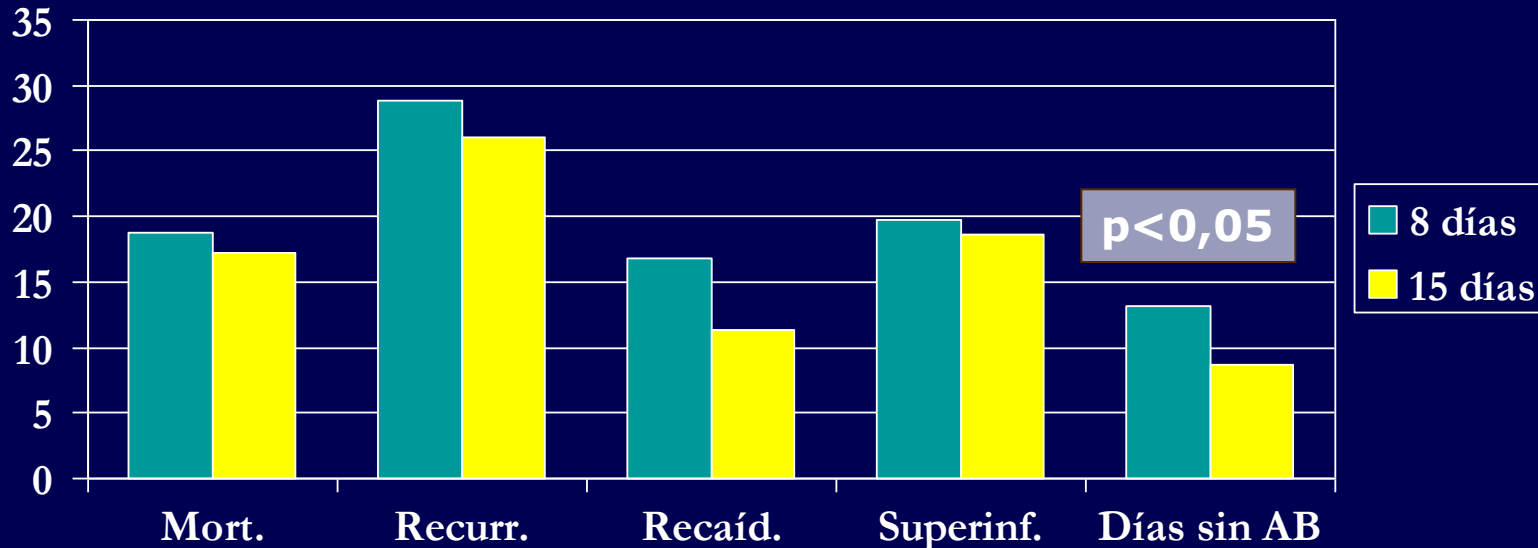
Resultados



Nuevas ideas y conceptos

- ❑ Importancia del tratamiento precoz adecuado
- ❑ Complejidad de la relación consumo-resistencia
- ❑ Aspectos farmacodinámicos
- ❑ Diferencias entre antibióticos
- ❑ **Tratamientos cortos**

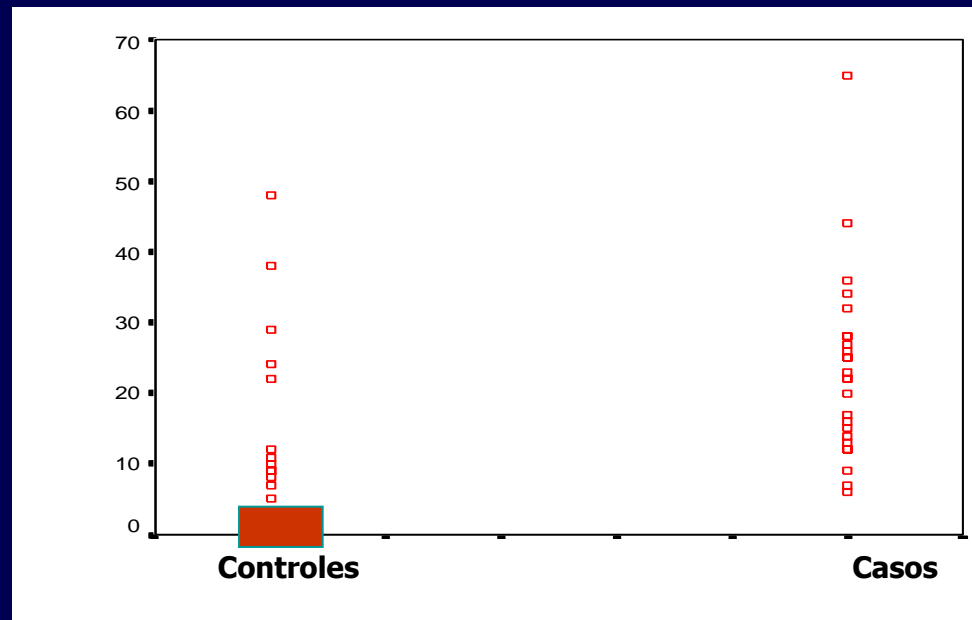
8 vs 15 días en la NAVM



- ❑ Para BGNNF hubo mayor tasa de recaídas en el grupo de 8 días (40,6% vs. 25,4%).
- ❑ Sin embargo, en los casos de recurrencia, hubo más bacterias multirresistentes en el grupo de 15 días (62% vs 42%).
- ❑ No hubo diferencias en el caso de MRSA (21 pacientes en cada grupo con recaídas en menos del 20%).

Factores de riesgo para la adquisición de candidemia en UCI de C.Cardíaca Pediátrica

- ❑ Riesgo de adquisición de la candidemia con más de 5 días de antibioterapia: OR: 78,7 (IC 95%: 9,6-643,6); $p < 0,01$



Nuevas ideas y conceptos

- ❑ Importancia del tratamiento precoz adecuado
- ❑ Complejidad de la relación consumo-resistencia
- ❑ Aspectos farmacodinámicos
- ❑ Diferencias entre antibióticos
- ❑ Tratamientos cortos
- ❑ Fomento de la terapia secuencial

La intervención del “tercer día”



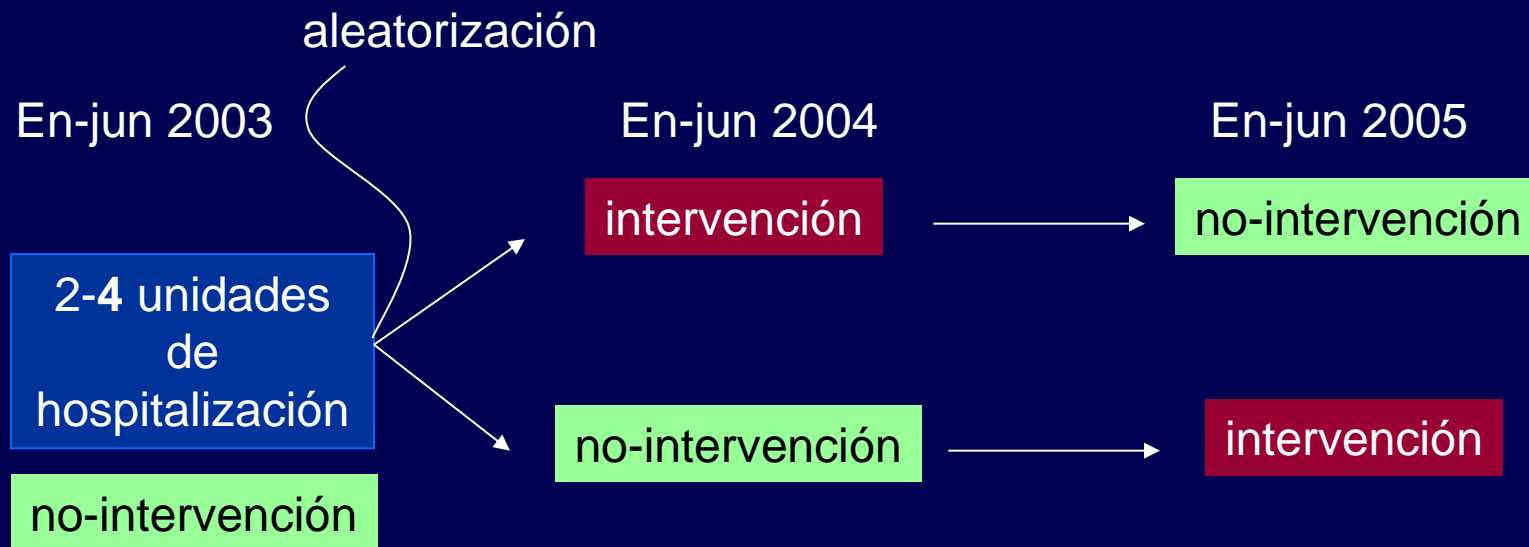
Resultados de la implementación de
un programa de política de
antibióticos basado en las
recomendaciones del infectólogo

Problemas metodológicos de los estudios de intervención en política de antibióticos

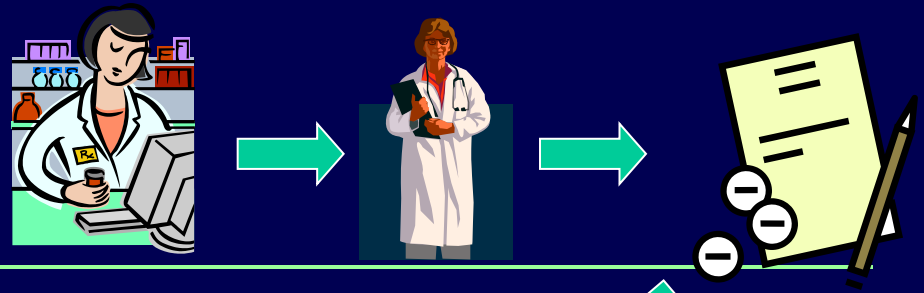
- ❑ Sesgo de participación
- ❑ Ausencia de controles
- ❑ Ausencia de aleatorización
- ❑ Metodología antes/después
 - 3 o menos medidas en lugar de series temporales
- ❑ Falta de seguimiento tras la intervención
- ❑ No se miden posibles EEAA de la intervención
- ❑ Escasez de estudios multicéntricos
 - Generalización y validez externa
- ❑ Dificultad para distinguir los efectos del programa de factores humanos e institucionales
- ❑ Temporalidad de la prescripción

Diseño del estudio

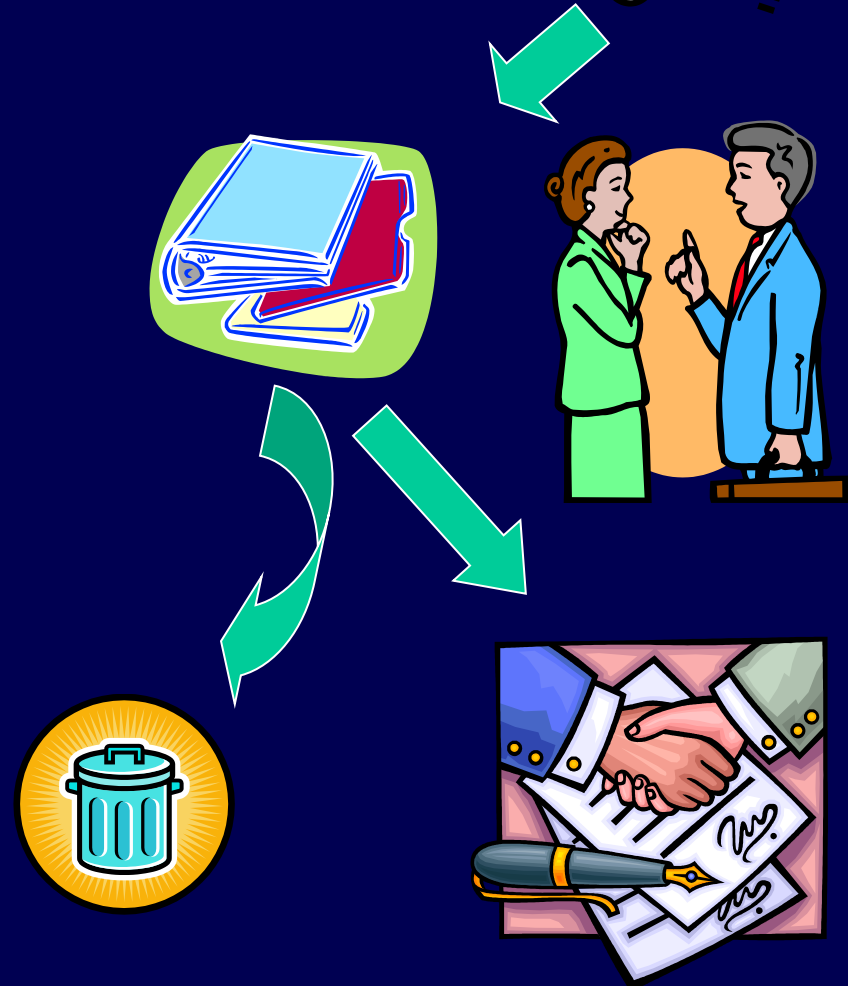
- Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado



Intervención



- Alerta desde Farmacia: todos los pacientes con más de tres días de antibiótico
- Obtención de información
 - **Historia clínica**
 - **Médicos**
 - **Enfermería**
 - **Microbiología**
 - **Visita a los pacientes**
- Elaboración de una recomendación:
 - Mantener
 - Modificar el tratamiento (se especifica)



Antibiotic policies and control of resistance

IM Gould. Curr Opin Infect Dis 2002

- ... we are dealing essentially with changing human behaviour, which has been described as an exercise of futility*

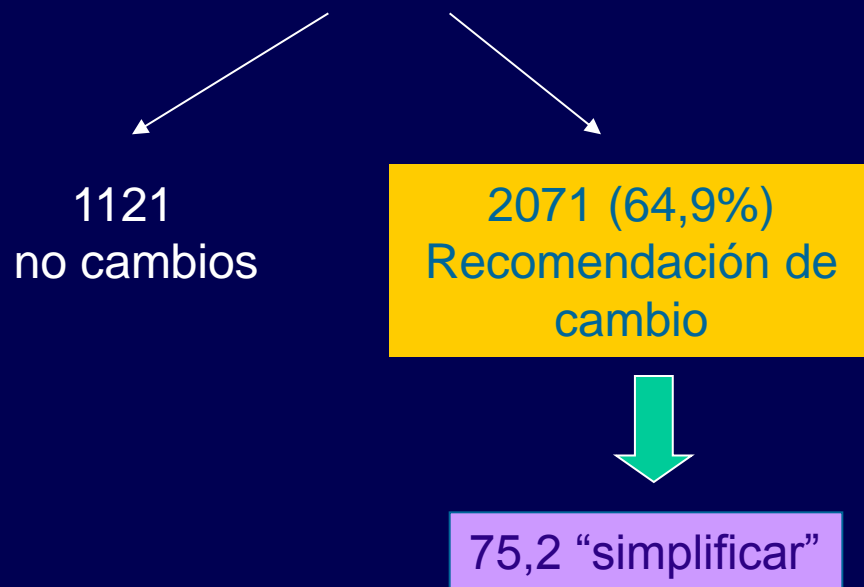
*Sbarabara. CID 2001



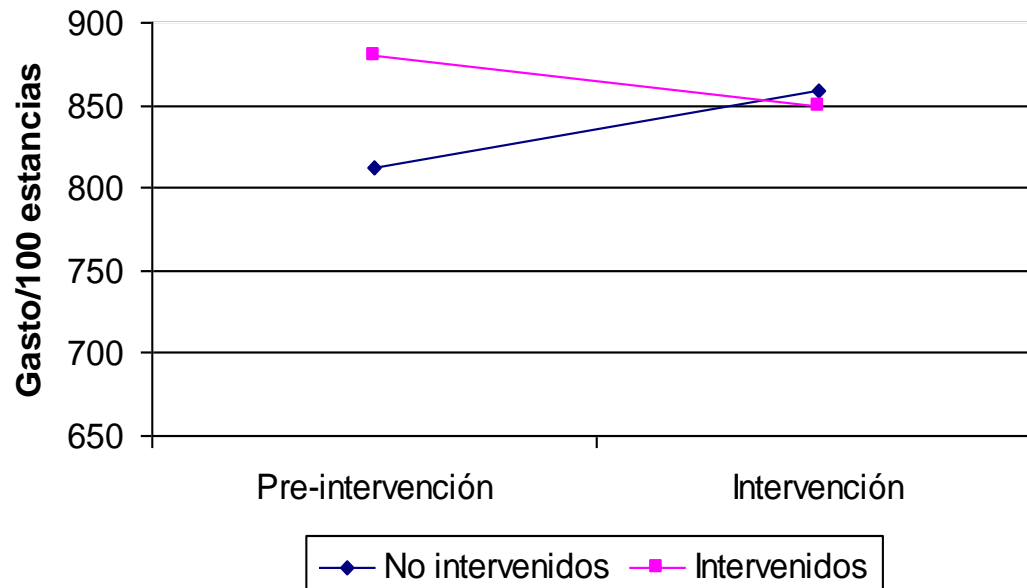
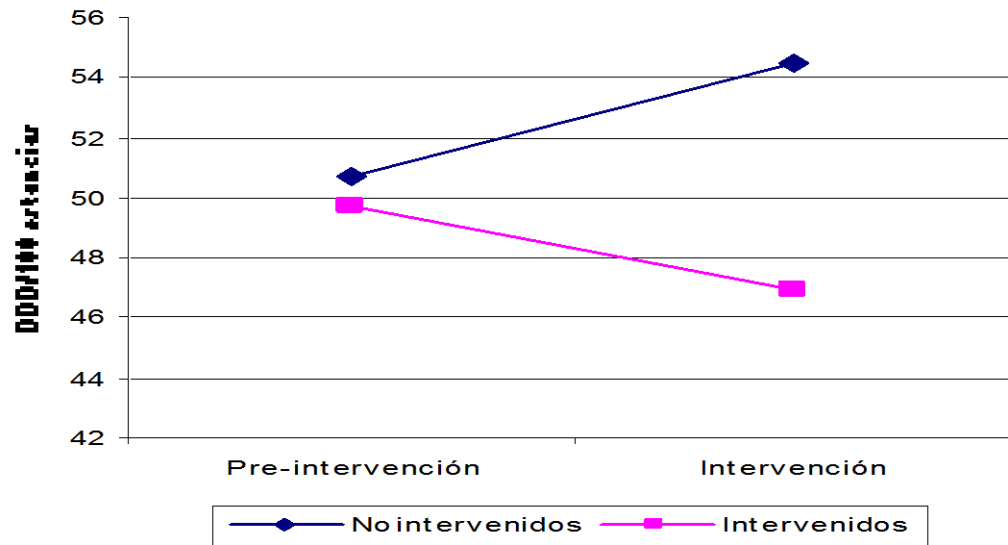
Resultados

ADHERENCIA
68,7% (66,7-70,7%)

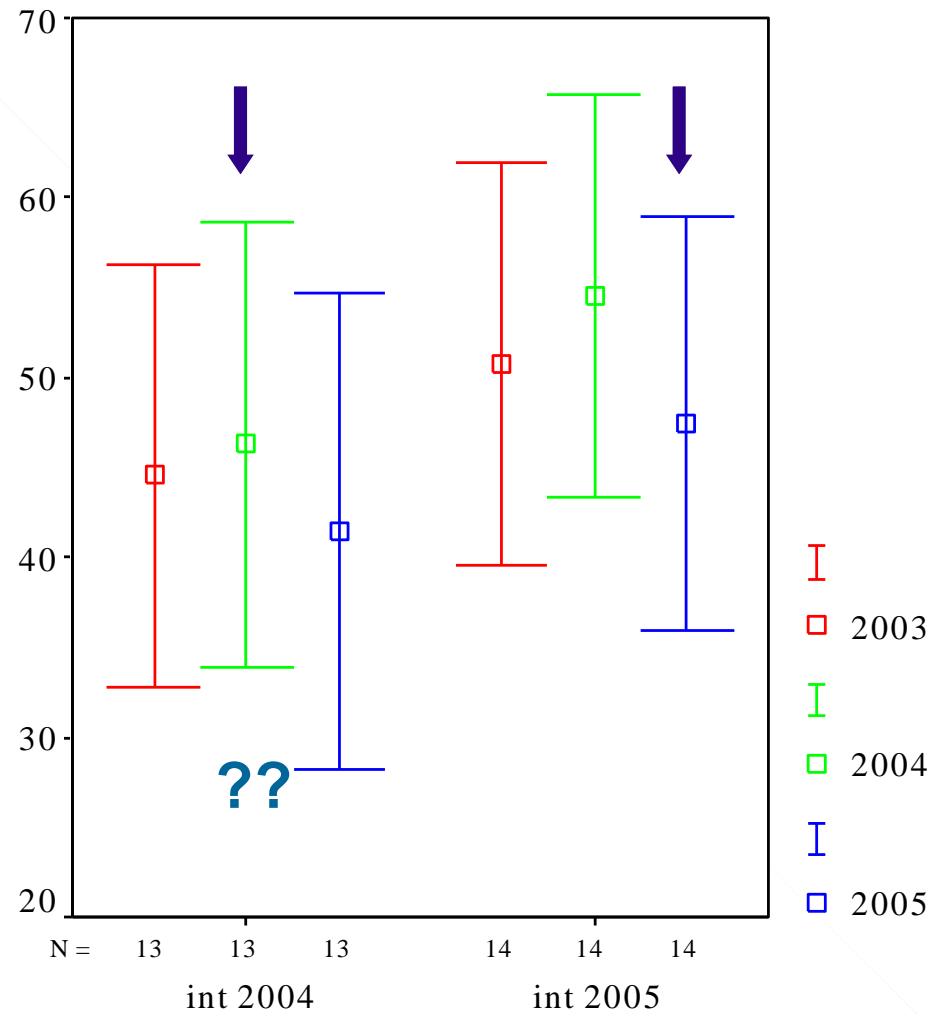
- 9 hospitales
- 28 U. de hospitalización
- 3192 intervenciones



Hospital de Bellvitge
Hospital Clinic
Hospital Parc Taulí
Hospital Ramón y Cajal
Hospital Santa Creu i Sant Pau
Hospital Son Dureta
Hospital Trias i Pujol
Hospital Vall d'Hebrón
Hospital Virgen Macarena



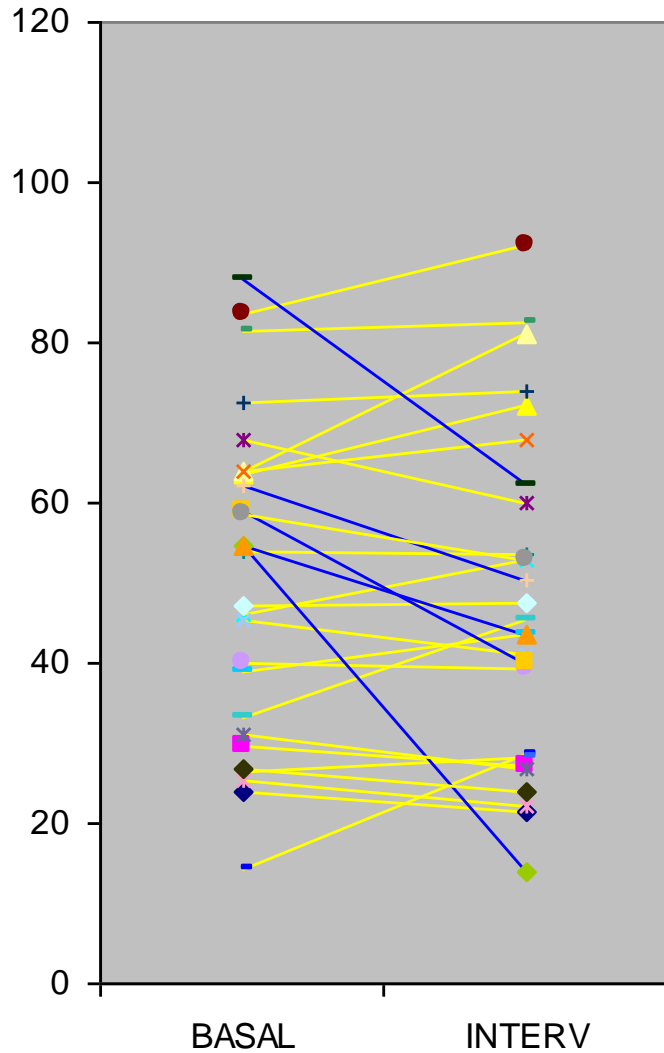
Consumo DDDs



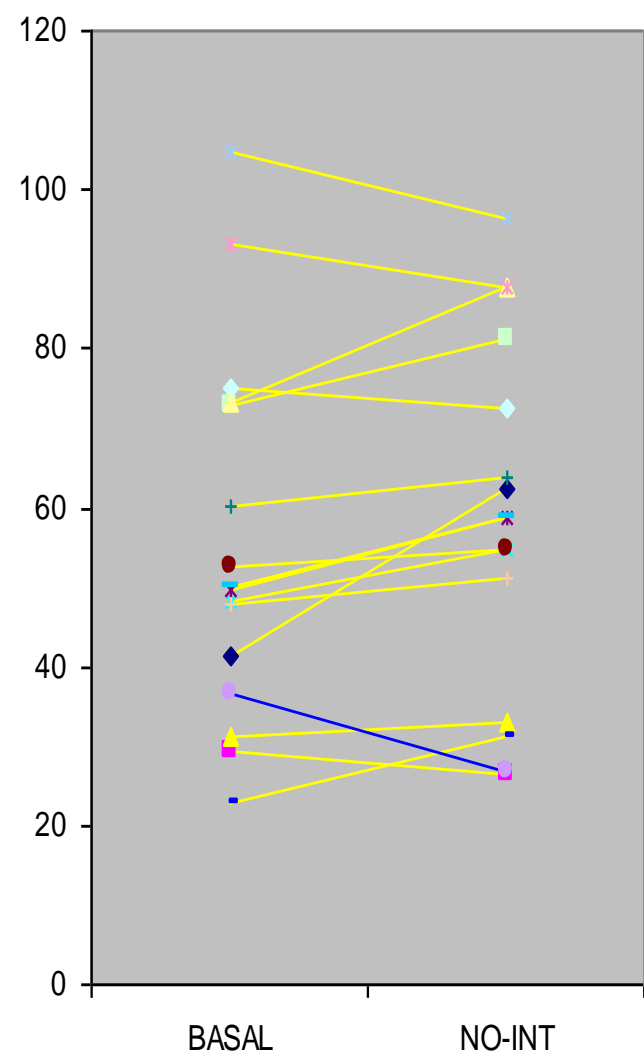
“Respondedores” (DDD)

En azul, descensos superiores al 15%

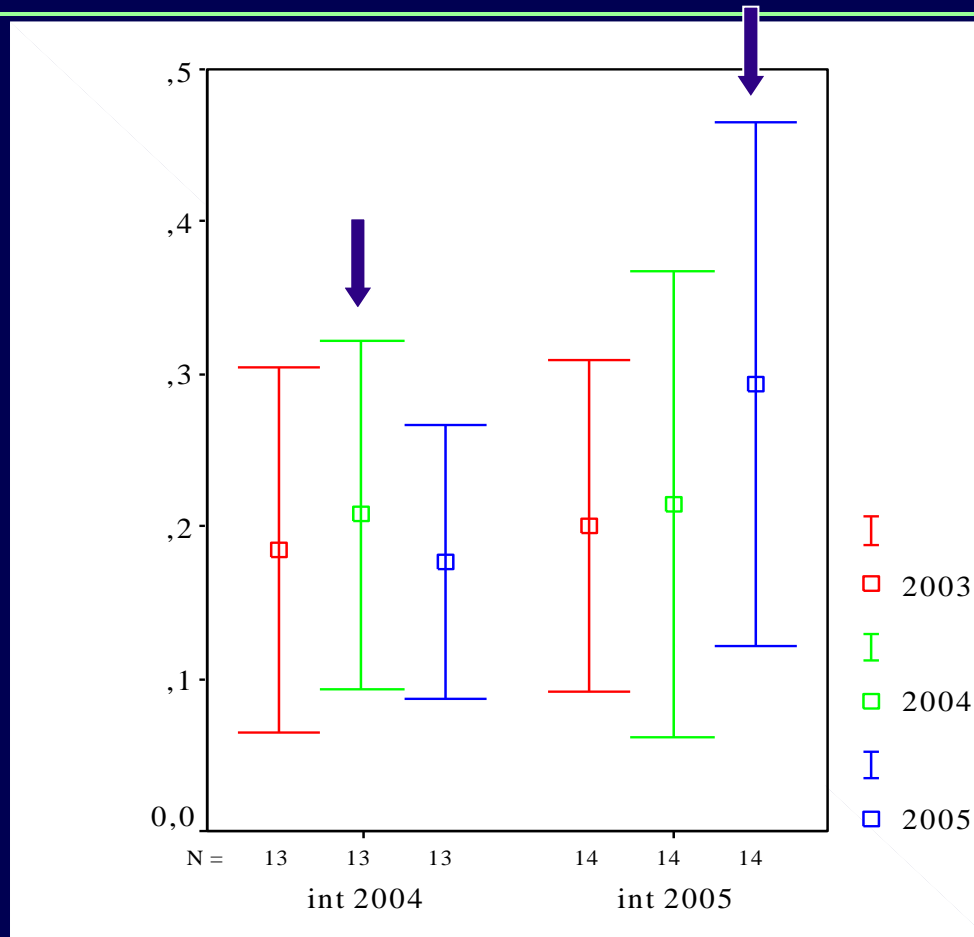
INTERVENIDOS (27)



NO-INTERVENIDOS (16)



Resistencias



Dos visiones

❑ Manipulación del formulario



Restricción global
Restricción "de clase"
Modificar PA según problemas
Rotación cíclica

❑ Optimización



Trat. empírico de amplio espectro
Optimización farmacodinámica
Simplificación (desescalada)
Tratamientos cortos



(CALIDAD ASISTENCIAL...)

Caso 1

MC: persistencia de la fiebre

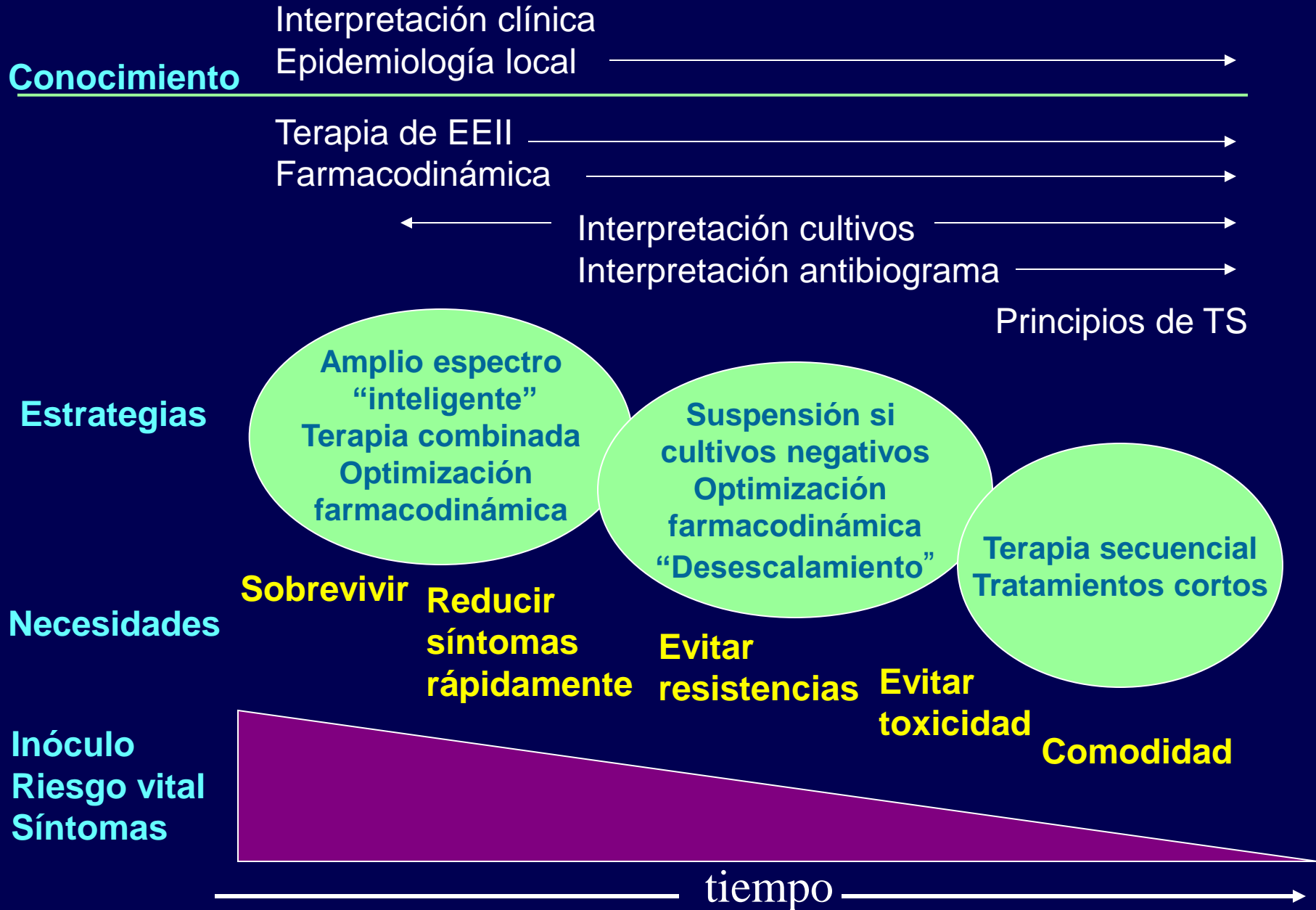
- ❑ 67 años. Mujer. Peso: 44 kg.
- ❑ AP: Alérgica a pencilina
- ❑ EA: Apendicitis complicada. Colecciones intraabdominales. Drenajes mediante "pig-tail".
- ❑ EV: Mejoría clínica y analítica pero persistencia de la fiebre. Drenaje de colección de pared abdominal. Persistencia de la fiebre.
- ❑ Recibe metronidazol 500 mg/8 h y ampicilina 80 mg/8 horas (día +23), ambos **"ajustado a protocolo"**
- ❑ Cultivos colecciones:
 - *S.aureus* oxa S,
 - *E.coli* cipro S, amox-clav S,
 - enterococo ampi-S

¿¿adecuado?? →

HIPOACUSIA E INICIO DE
TOXICIDAD VESTIBULAR

- ❑ Existen alternativas menos tóxicas
 - Tigeciclina
 - Aztreonam+metronidazol +/- glicopéptido
 - Levo+metronidazol +/- glicopéptido
- ❑ No se recogen datos respecto de la alergia
- ❑ No se hace interconsulta a Alergología
- ❑ Patógenos sin tratamiento
 - *S.aureus, E.faecalis*
- ❑ Vía de administración metronidazol inadecuada
- ❑ Dosificación inadecuada
 - Dosis fraccionada
 - No ajustada al peso
 - No monitorización

¿Qué necesita el paciente?



“Nuevos” principios en Política de Antibióticos

- El empleo innecesario o excesivo de antibióticos debe evitarse por un imperativo de **calidad**
- El primer objetivo de una PA hospitalaria debe ser **garantizar** la cobertura **precoz** de los patógenos causantes de infecciones graves
- El tratamiento de las infecciones es un asunto **dinámico** (en el que las necesidades pueden variar en el tiempo) y **complejo**, pues a menudo implica algo más que la elección de un antibiótico. Debe establecerse un **compromiso** entre **intensificación y simplificación**
- La resistencia se genera en pacientes concretos y puede reducirse mediante tratamientos **optimizados farmacológicamente** y/o por medidas adyuvantes

Retos

- ❑ Conseguir el empleo de terapia precoz adecuada en los pacientes graves
- ❑ Seleccionar los “mejores” antibióticos para el formulario
- ❑ Mejorar la formación de los clínicos en antibioterapia
- ❑ Proporcionar expertos en Enfermedades Infecciosas para el tratamiento de enfermos graves
- ❑ Optimizar la función del laboratorio de Microbiología para los pacientes graves
- ❑ Encontrar indicadores de calidad de prescripción de antibióticos que permitan establecer comparaciones y objetivos específicos
- ❑ Establecer estrategias sencillas de asesoramiento que mejoren la calidad de la prescripción



ADENA DE CHOC

