

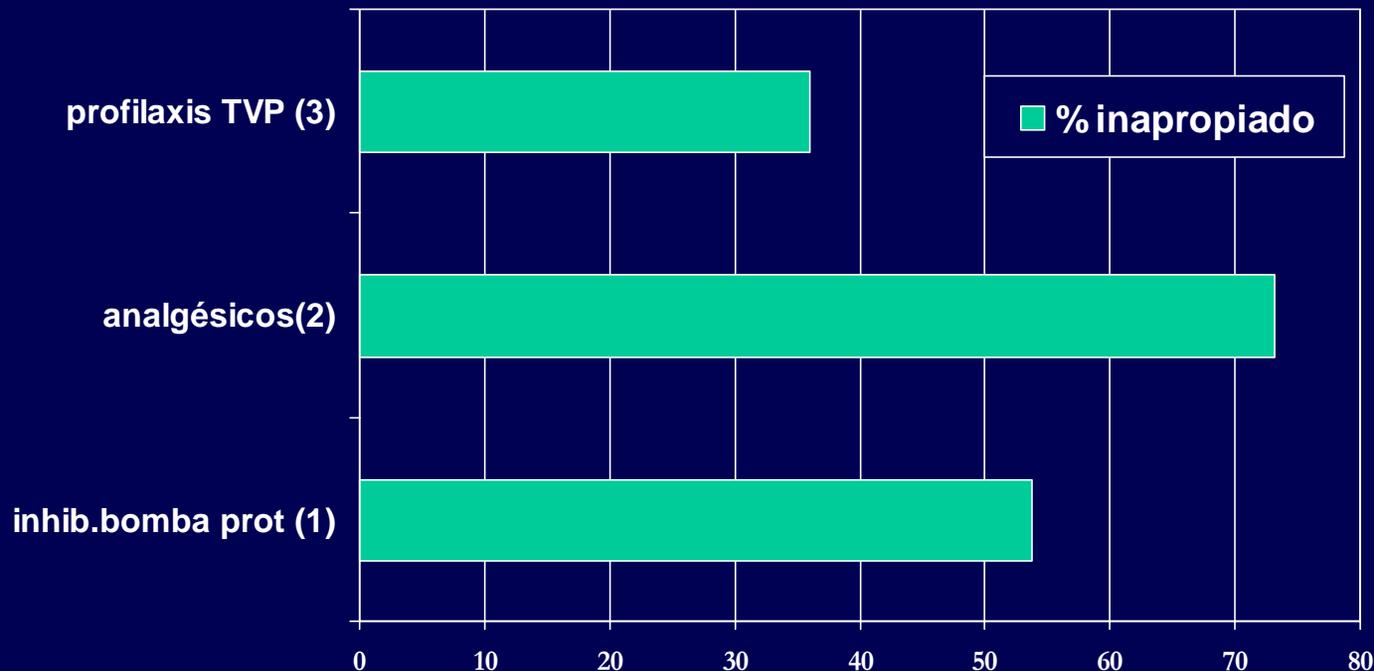
ORGANIZACIÓN Y CONTROL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS



Javier Cobo Reinoso
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

¿Sólo los antibióticos?

(grupos terapéuticos "transversales")



(1) Levy-Neumand. Gastroenterol Clin Biol. 2007 Jan;31(1):78-83.

(2) Vallano. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Jun;63(6):619-26. Epub 2007 Apr 20.

(3) Otero. Eur J Surg. 2001 Mar;167(3):163-7.

Los antibióticos

- ❑ Salvan vidas
 - ❑ Evitan complicaciones graves
 - ❑ Son seguros... (???)
-
- ❑ Frecuentes situaciones de incertidumbre
-
- ❑ Son muchos
 - ❑ “Presión” de la industria farmacéutica



ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents 29 (2007) 630–636

INTERNATIONAL JOURNAL OF
**Antimicrobial
Agents**

www.ischemo.org

Review

Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era?

Matthew E. Falagas^{a,b,*}, Ioannis A. Bliziotis^a

^a *Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 151 23 Marousi, Athens, Greece*

^b *Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA*

Received 8 December 2006; accepted 11 December 2006

Review articles

EMERGENCE OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT AND PANDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACILLI IN EUROPE

M Souli¹, I Galani¹, H Giamarellou (hgiamama@ath.forthnet.gr)¹

1. Fourth Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, Athens, Greece

Estrategias

- ❑ Formación
- ❑ Guías clínicas

- ❑ Formularios de justificación.
- ❑ Órdenes de parada automática
- ❑ Aprobación por infectólogo

- ❑ “Desescalamiento”
- ❑ Terapia secuencial
- ❑ Rotación cíclica
- ❑ Combinación
- ❑ Optimización de la dosificación
- ❑ Tratamientos cortos

EDUCATIVAS

RESTRICTIVAS

“OPTIMIZADORAS”

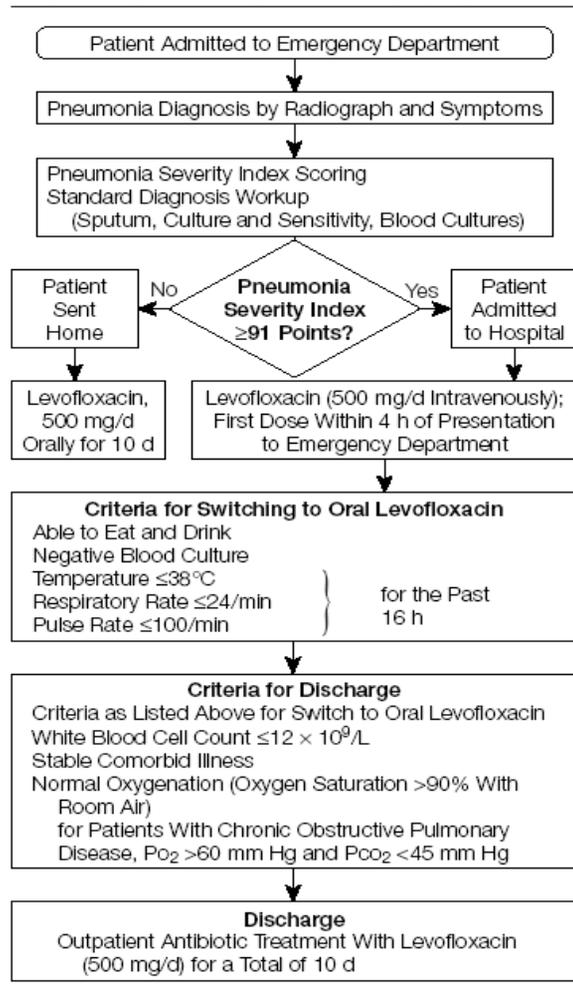
Educativas

- ❑ Formación (cursos, carteles, folletos...)
 - Elemento esencial de cualquier programa de control
 - Por sí misma (sin elementos de intervención) el impacto es escaso

- ❑ Guías clínicas
 - Elementos clave de programas de calidad
 - La selección de antibióticos sólo es un elemento del manejo adecuado de cada enfermedad infecciosa

Implementación de una guía clínica: estudio aleatorizado

Figure 1. Critical Pathway for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia



19 hospitales
1743 pacientes

Levofloxacin



	Convenc.	Guía clínica	
Estancias	9,6	8,2	<0,05
Trat. iv	6,3	4,6	<0,05
Monoterapia	27%	64%	<0,05
Ingresos I-III	49%	31%	<0,05
Mortalidad	6%	6%	ns
Reingresos	8%	9%	ns

Marrie TJ (JAMA 2000;283:749)

Estrategias restrictivas

- ❑ Las más eficaces para conseguir reducción del consumo
 - Órdenes de parada automática
 - ❑ Farmacia no suministra más tratamiento antibiótico salvo que se le justifique
 - Muy útil en profilaxis antibiótica
 - Formularios de justificación
 - ❑ Frecuente para antimicrobianos caros o nuevos (“restringidos”)
 - ❑ Control de brotes por patógenos MR
 - Aprobación por el experto
 - ❑ Autoridad del experto
 - ❑ Riesgo de conflictos
 - ❑ Retrasos en el tratamiento eficaz

Brote por
A.baumannii MR

Aprobación por
infectólogo (a)

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



Estudio “antes/después”
6 meses de duración
Impacto

- Gasto en \$
- Resistencia
- Evolución clínica

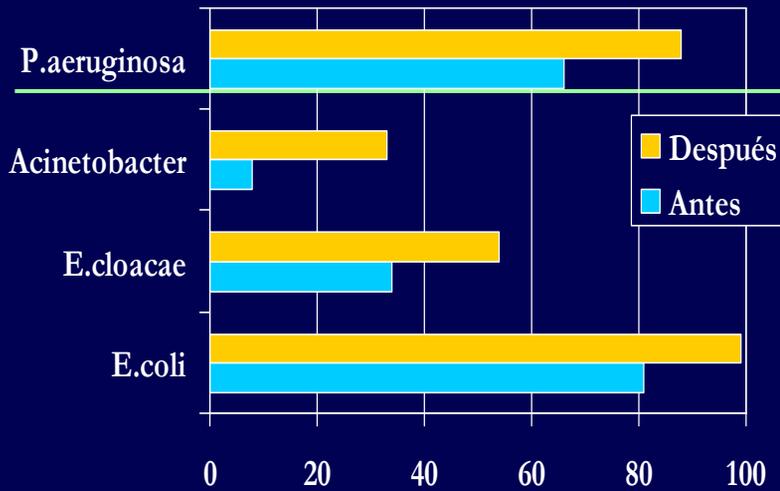
Reducción del 32% en el gasto

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

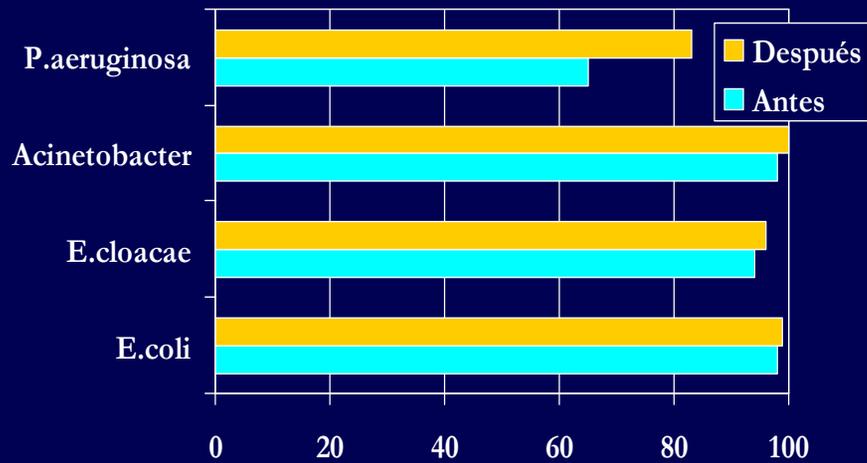
Antibiótico	Diferencia (%)
Ampi/sulbactam	-9
Cefazolina	+12
Ceftriaxona	+218
Gentamicina	-14
Tobramicina	+164
Vancomicina	+10
Tot.no-restrg	+25



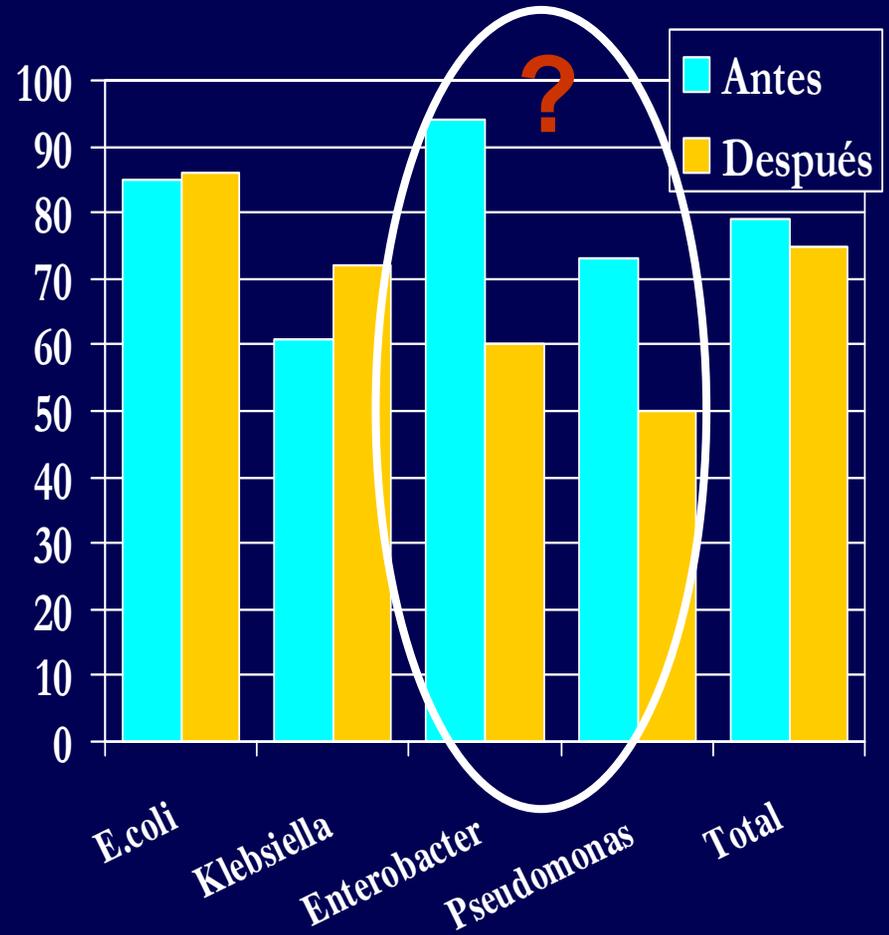
Sensibilidad a CAZ (UCI)



Sensibilidad a Imipenem (UCI)



Supervivencia a los 30 días (bacteriemia)



¿Restricción de “clase”?



Incremento (x6)
del uso de ceftazidima

Endemia de BLEE
Klebsiella

Epidemia de *P.aeruginosa*
resistente a imipenem

te (S)

?

A. baumannii
imipenem

control

de BLEE-*Klebsiella*
cinas

J. Rahal. JAMA 1998;280:1233-37

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

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

NY HMC Queens

Estrategias

- ❑ Formación
- ❑ Guías clínicas

- ❑ Formularios de justificación.
- ❑ Órdenes de parada automática
- ❑ Aprobación por infectólogo

- ❑ “Desescalada” terapéutica
- ❑ Terapia secuencial
- ❑ Rotación cíclica
- ❑ Combinación
- ❑ Optimización de la dosificación
- ❑ Tratamientos cortos

EDUCATIVAS

RESTRICTIVAS

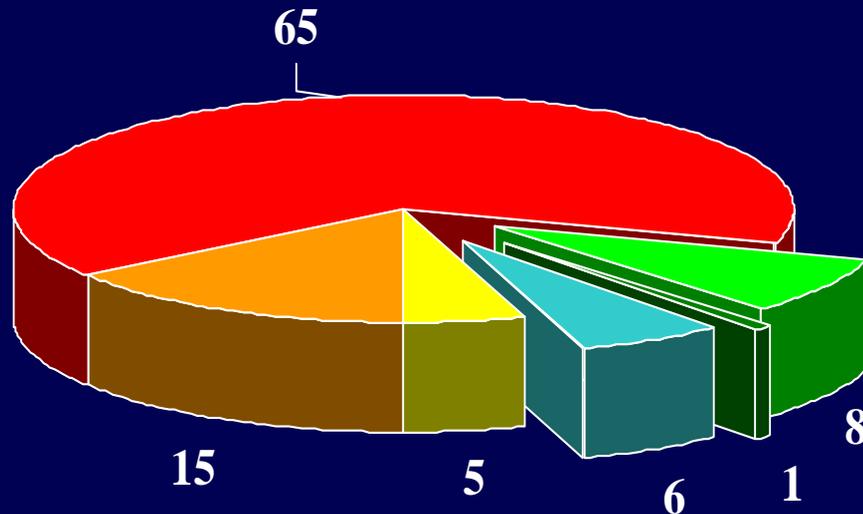
“OPTIMIZADORAS”

¿Modifican los clínicos el tratamiento antibiótico tras recibir el antibiograma?

- Estudio "MADRIM": multicéntrico con 100 casos evaluables
- "sin excusa" {
 - Infección única, monomicrobiana
 - Excluida endocarditis o intraabdominal
 - Pacientes hospitalizados
 - Fenotipo "sensible", experiencia contrastada
 - No alérgicos a beta-lactámicos

<i>S.aureus</i>	Hemocultivo	Cloxacilina, cefazolina
<i>S.pneumoniae</i>	Hemocultivo	Penicilina, Ampicilina
<i>S.pyogenes</i>	Hemocultivo	Penicilina, clindamicina
<i>Enterococcus</i>	Urocultivo	Penicilina, ampicilina
<i>E.coli</i>	Urocultivo	Ampicilina
<i>S.agalactiae</i>	Uroc/hemocultivo	Penicilina, ampicilina

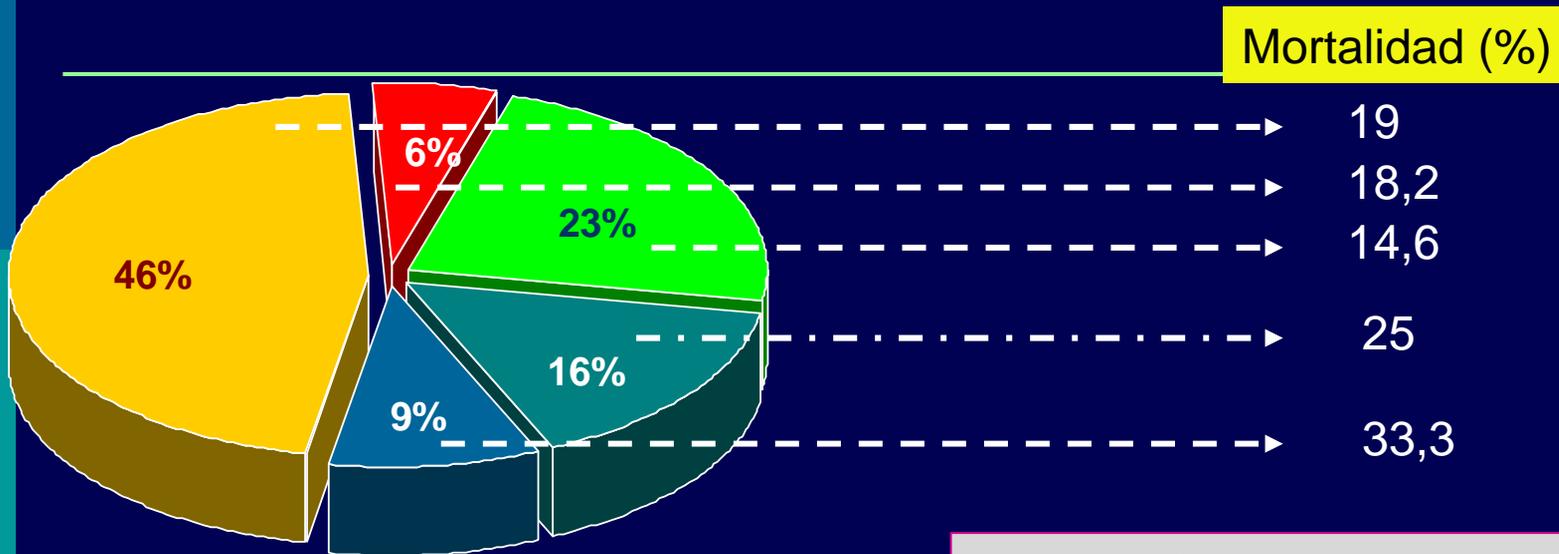
...no



- reducción parcial
- no cambio
- cambio elección
- inicio elección
- empírico elección
- inicio mayor espectro

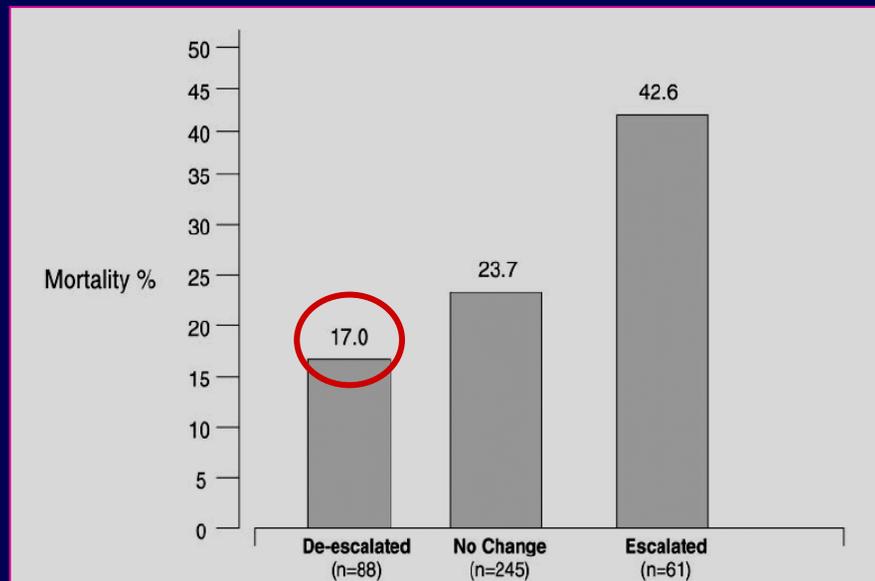
- 80% comentario en historia clínica
- Análisis univariante
 - Comunicación directa Microbiología
 - Interconsulta E.Infecciosas
 - Adquisición nosocomial
 - S.aureus*

“Desescalada”



- No patóg.
- Resist no camb.
- Sensible D
- Sensible No D
- Resist. Camb

Álvarez-Lerma. Crit Care 2006
Kollef. Chest 2006



Optimización

- “Desescalada” terapéutica
- **Terapia secuencial**
- Rotación cíclica
- Combinación
- Optimización de la dosificación
- Tratamientos cortos

Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA)

Editores: JM. Aguado, J. Fortún

www.seimc.org/documentos/...



Coordinador: Francesc Gudiol Munté

Autores:

Jordi Carratalá Fernández
Enrique Navas Elorza
Rafael San Juan
Francisco Soriano
Violeta Rodríguez Cerrato



Ingreso hospitalar

secuencial precoz

Alta hospitalaria

Gravedad
de la
infección

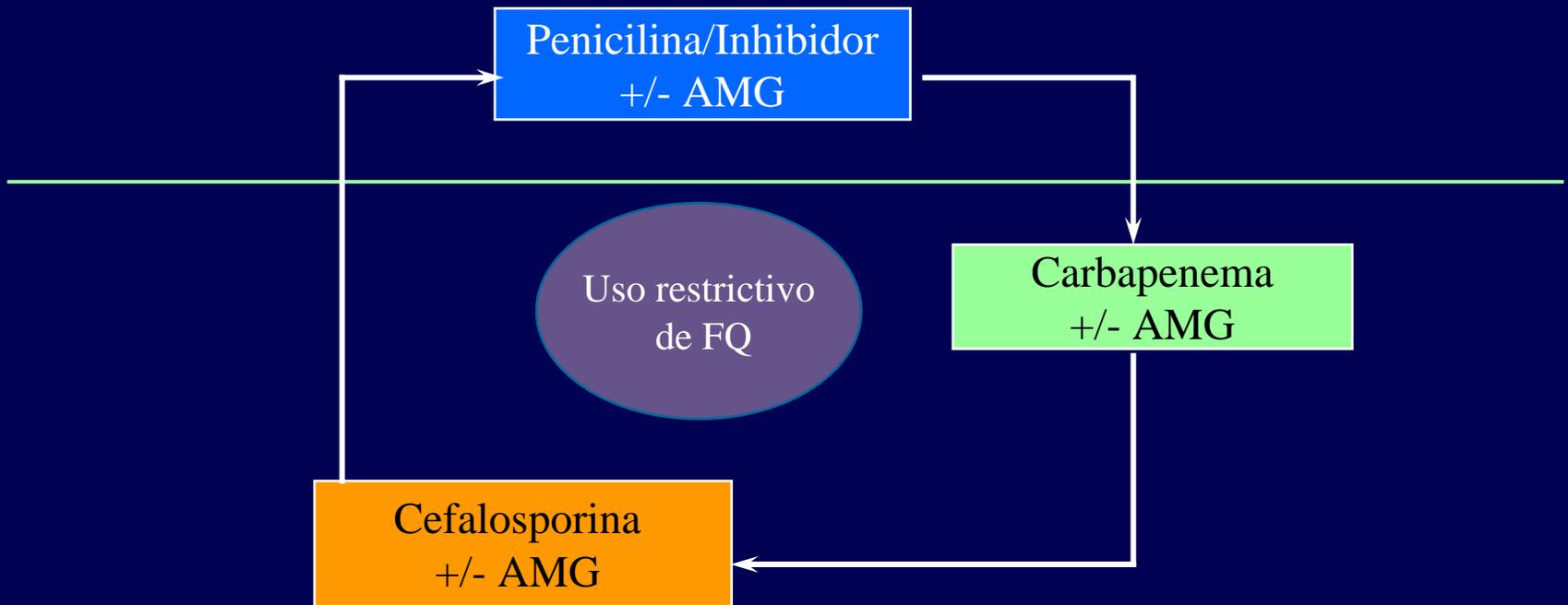
IV

al

mpo

Optimización

- ❑ “Desescalada” terapéutica
- ❑ Terapia secuencial
- ❑ **Rotación cíclica**
- ❑ **Combinación**
- ❑ Optimización de la dosificación
- ❑ Tratamientos cortos



□ Fundamentos

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



Simple y
mecanicista

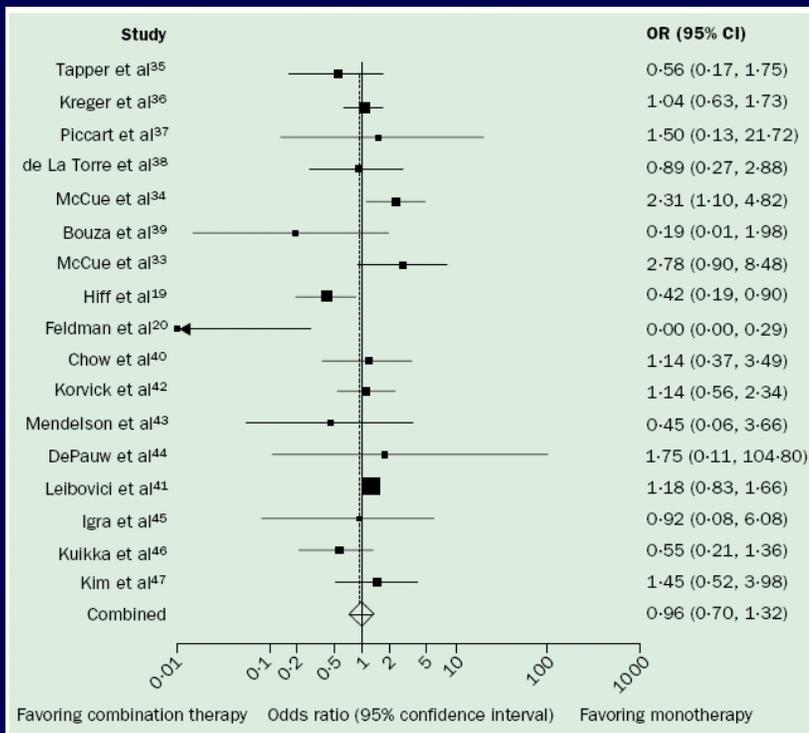
Un antibiótico = una resistencia
 Resistencia independiente para cada ABCo
 La resistencia se "pierde" en cada ciclo

Rotación cíclica

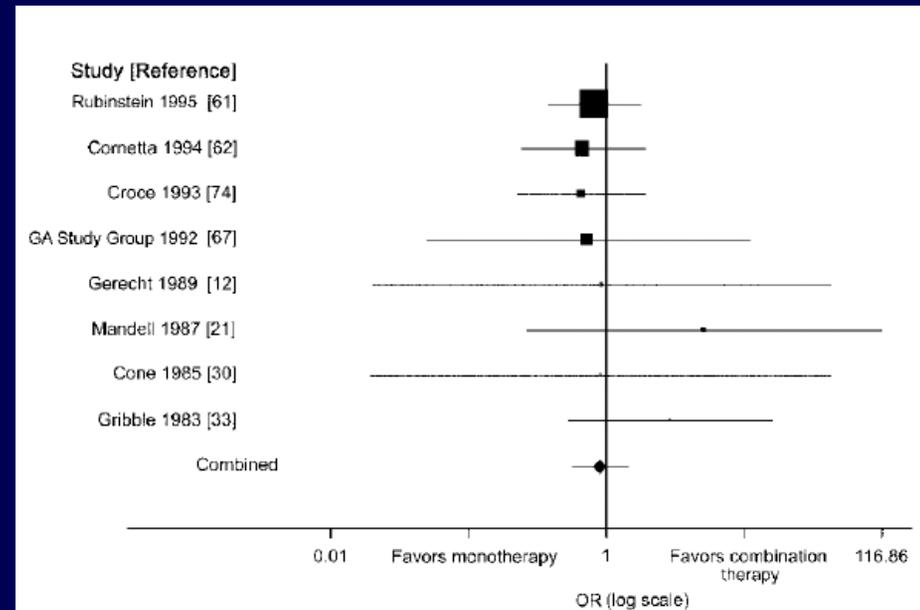
- ❑ No evidencias suficientes de su utilidad
 - Empleo simultáneo con otras estrategias
- ❑ Difícil de implementar
 - Elevado porcentaje de pacientes "off-cycle"
- ❑ Modelos matemáticos
 - favorecen diversificación frente a rotación

¿Terapia combinada frente a BGN?

NO EFECTO SOBRE MORTALIDAD



NO EFECTO SOBRE RESISTENCIA

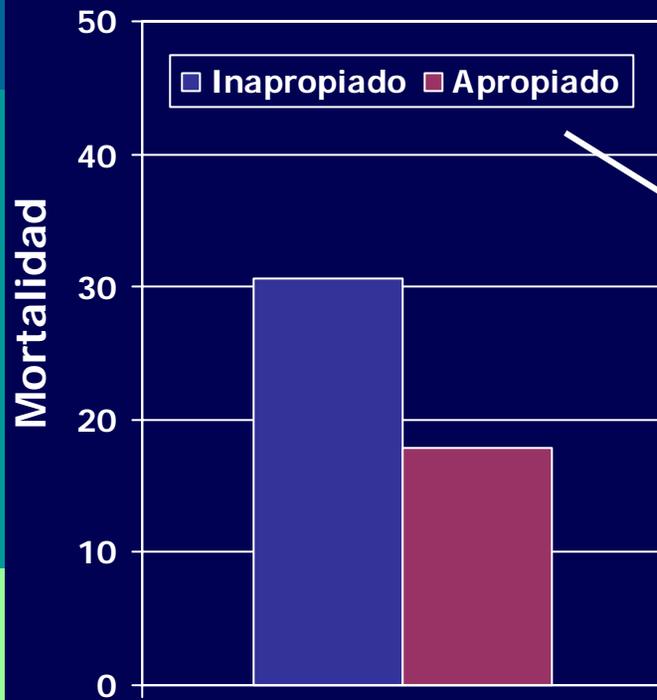


N.Safdar. Lancet Infect Dis 2004

IA.Bliziotis, CID 2005

Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

Scott T. Micek,¹ Ann E. Lloyd,¹ David J. Ritchie,^{1,2} Richard M. Reichley,³
Victoria J. Fraser,⁴ and Marin H. Kollef^{5*}



305 casos

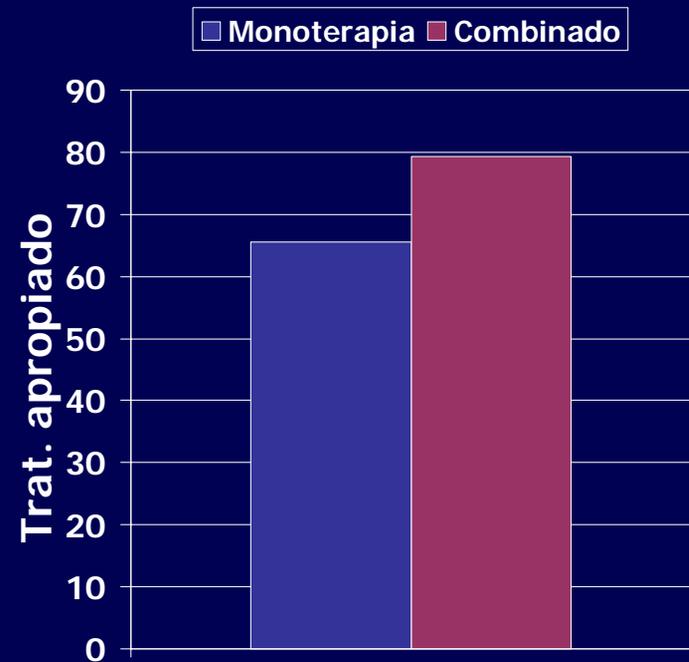


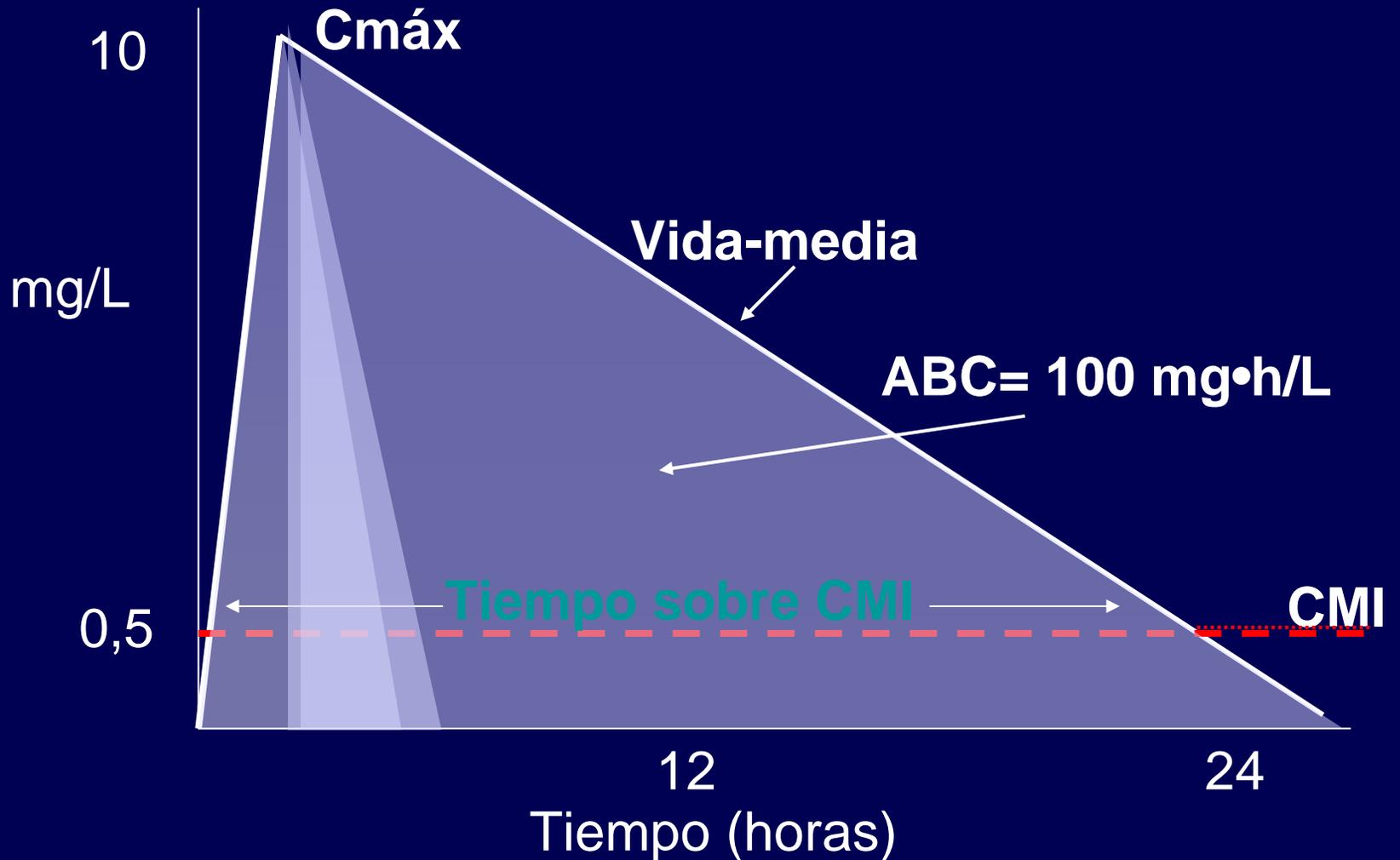
TABLE 5. Multivariate analysis of independent risk factors for hospital mortality^a

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial antimicrobial treatment	2.04	1.42-2.92	0.048
Respiratory failure	5.18	3.30-8.13	<0.001
Circulatory shock	4.00	2.71-5.91	<0001

Optimización

- “Desescalada” terapéutica
- Terapia secuencial
- Rotación cíclica
- Combinación
- **Optimización de la dosificación**
- **Tratamientos cortos**

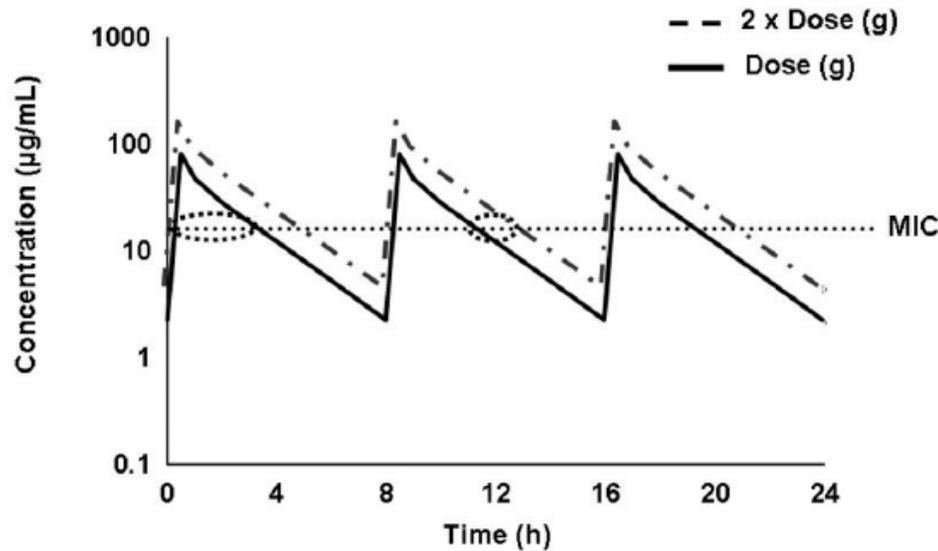
$$C_{\text{máx}}/C_{\text{MI}} = 10/0,5 = 20$$
$$ABC/C_{\text{MI}} = 100/0,5 = 200$$
$$T > C_{\text{MI}} = 24 \text{ h}$$



Parámetros farmacodinámicos

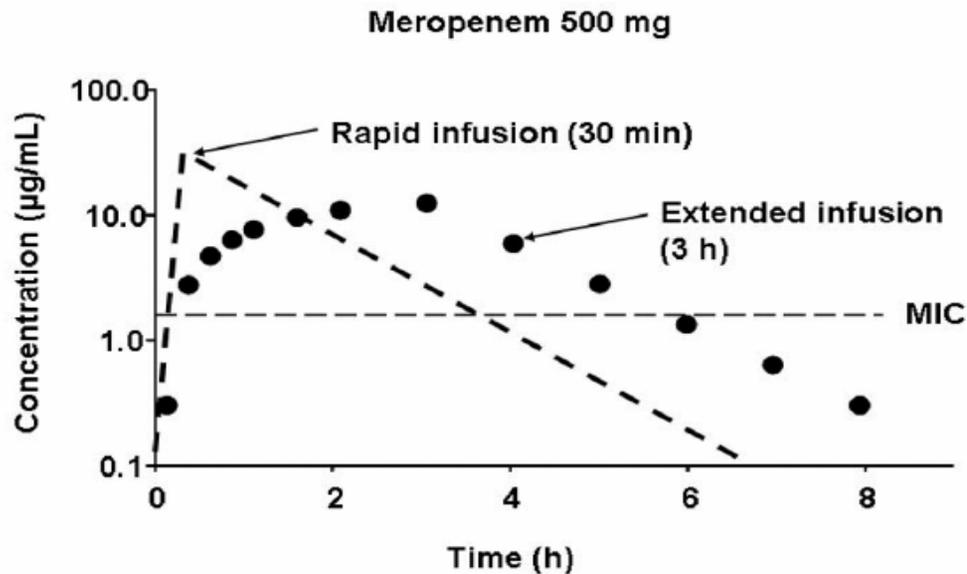
	T > CMI	ABC/CMI	C _{máx} /CMI
Ejemplo	<p>β-lactámicos ¿Vancomicina? Clindamicina Linezolid</p>	<p>Quinolonas Vancomicina Azitromicina ¿Linezolid? Tigeciclina</p>	<p>Aminoglucósidos Metronidazol Quinolonas Daptomicina</p>
Inhibición bacteriana	Tiempo-dependiente		Concentración-dependiente
Objetivo terapéutico	Incrementar el tiempo exposición	Incrementar la exposición global	Incrementar la dosis

Figure 2



Incrementar la dosis es menos eficiente desde el punto de vista farmacodinámico que realizar una infusión más lenta, en el caso de los beta-lactámicos

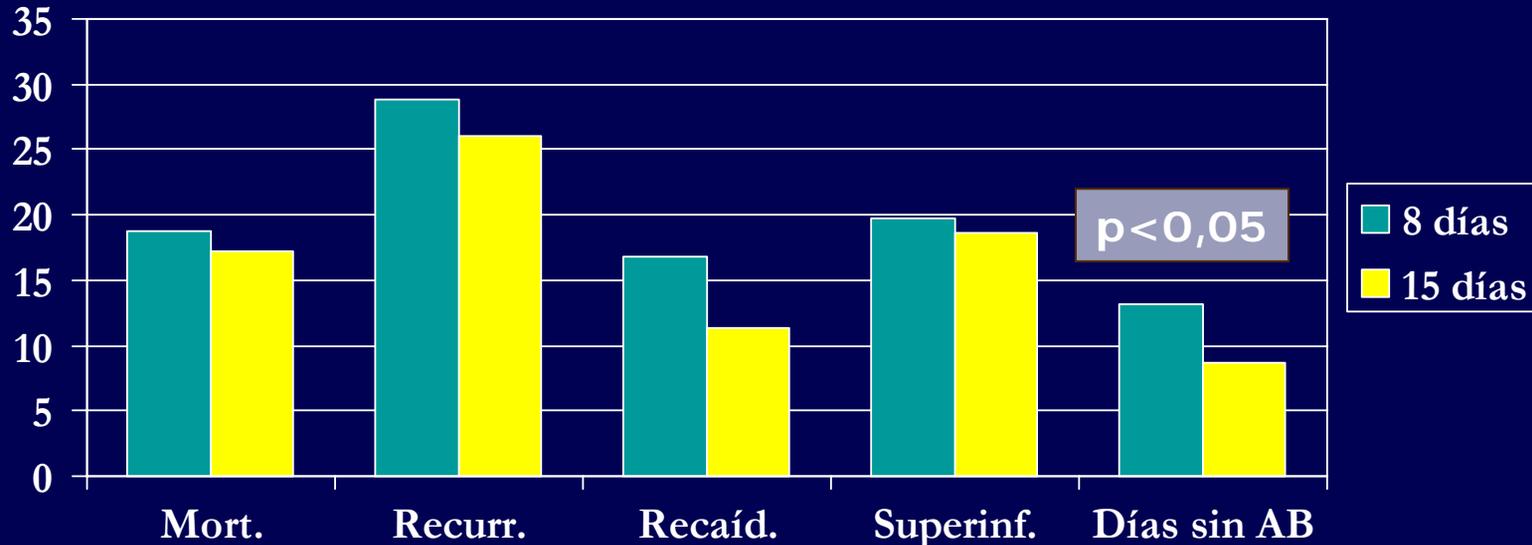
Figure 3



Aplicaciones de la optimización farmacodinámica

- ❑ Dosis única de aminoglucósidos
- ❑ Dosificación de fluoroquinolonas en pacientes críticos
- ❑ Decisiones en “política de antibióticos”
- ❑ Elección de puntos de corte de sensibilidad-resistencia
- ❑ Dosificación individualizada en pacientes concretos
- ❑ Infusión prolongada de beta-lactámicos (doripenem, meropenem, pip-tazo...)
- ❑ Elección de la dosificación en nuevos antimicrobianos (daptomicina)
- ❑ ...

8 vs. 15 días en la NAVM

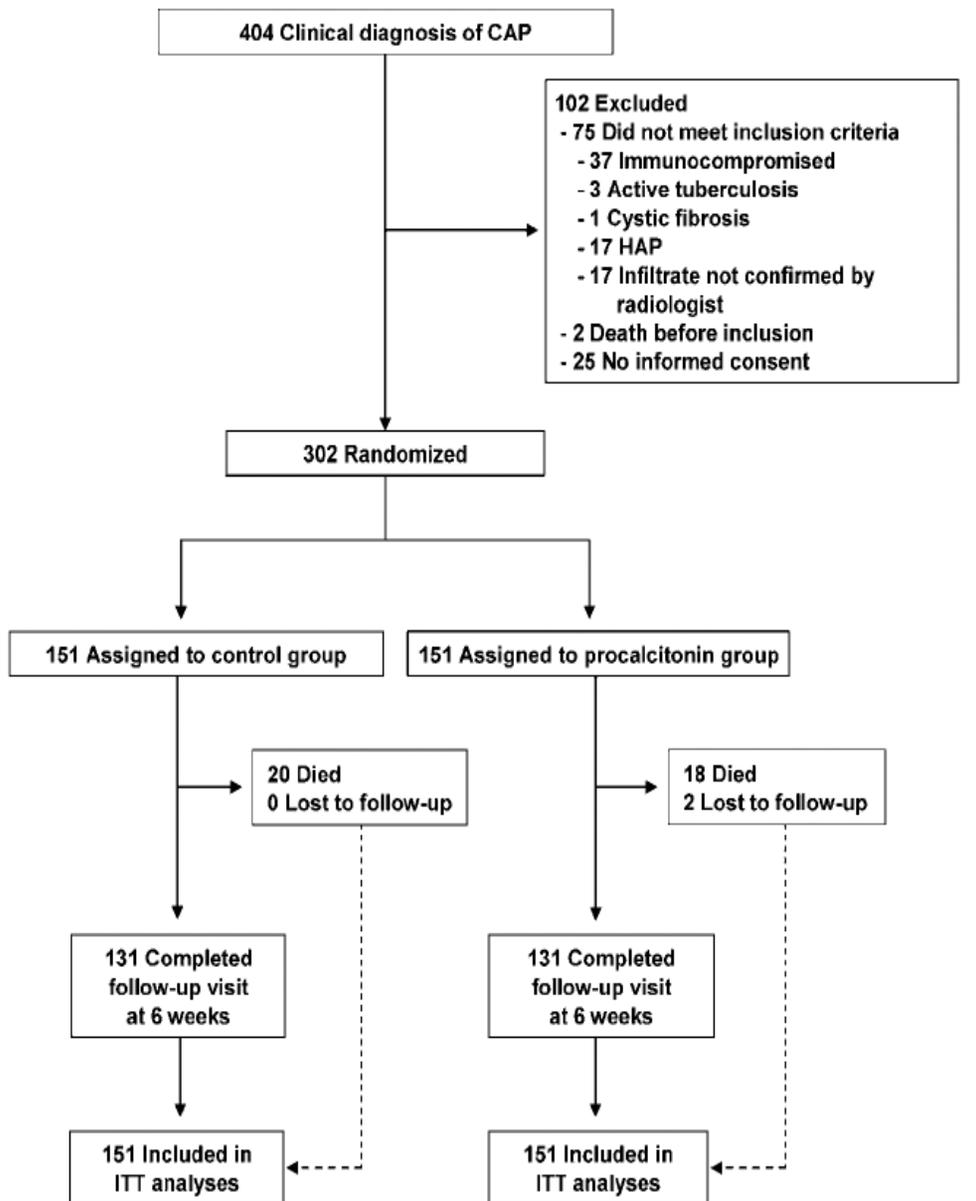


- ❑ Para BGNNF hubo mayor tasa de recaídas en el grupo de 8 días (40,6% vs. 25,4%).
- ❑ Sin embargo, en los casos de recurrencia, hubo más bacterias multirresistentes en el grupo de 15 días (62% vs 42%).
- ❑ No hubo diferencias en el caso de MRSA (21 pacientes en cada grupo con recaídas en menos del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

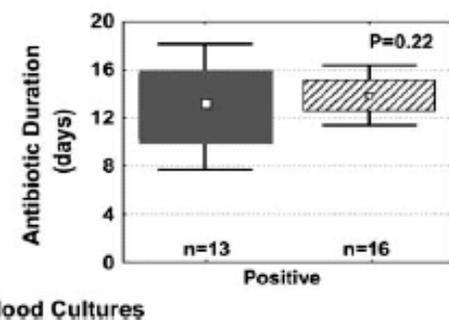
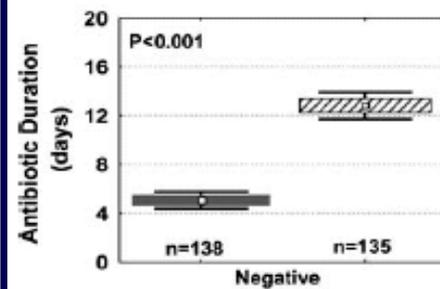
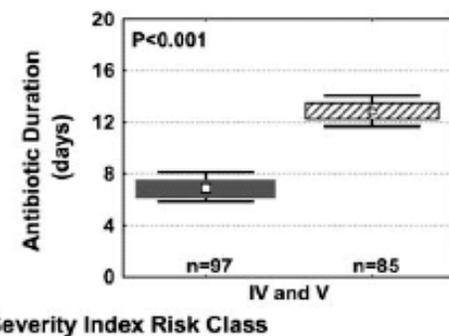
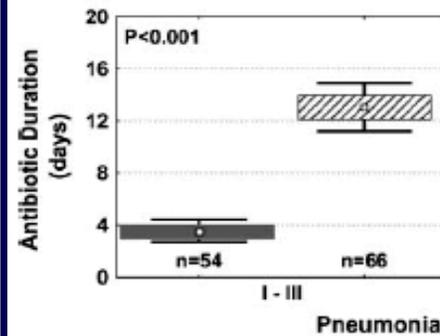
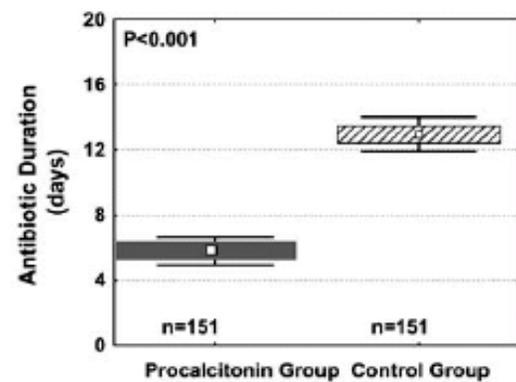
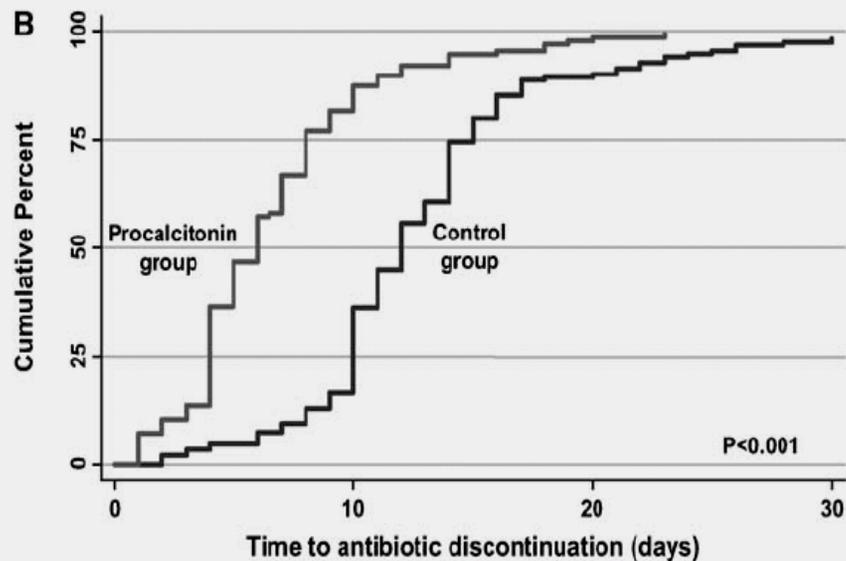
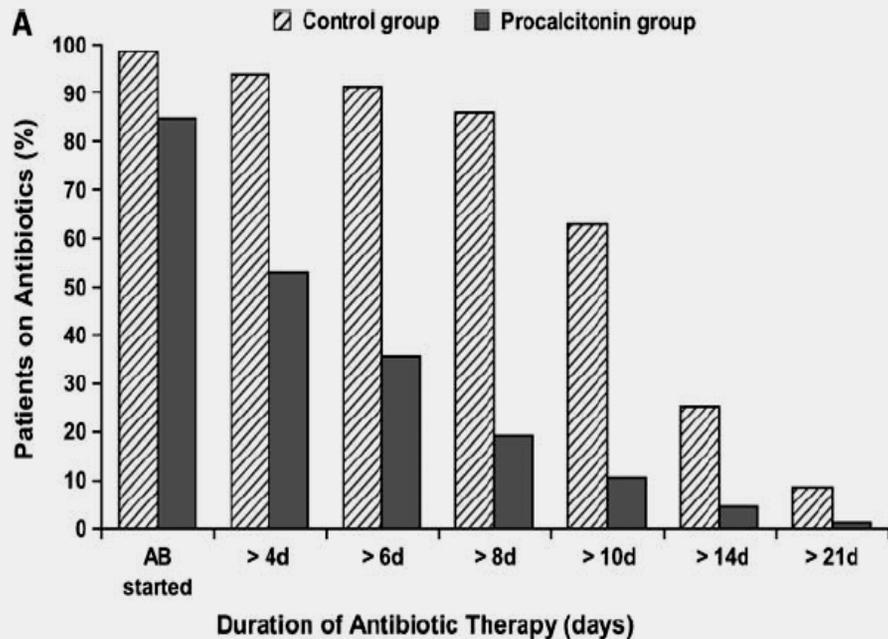
¿Café para todos?



PCT: basal, +4,+6, +8



Rango	Interpretación / recomendación
<0,1	Infec. bacteriana ausente: suspender
0.1-0,25	Inf. Bacteriana improbable: suspender
0,25-0,5	Inf.bacteriana probable: mantener
>0,5	Inf.bacteriana "segura": mantener



Recurrencias: 3% ambos
Muerte: 12 y 13%

Optimización

- “Desescalada” terapéutica
- Terapia secuencial
- Rotación cíclica
- Combinación
- Optimización de la dosificación
- Tratamientos cortos

Asesoría y feedback

- ❑ “Desescalada” terapéutica
- ❑ Terapia secuencial
- ❑ Optimización de la dosificación
- ❑ Tratamientos cortos (duración adecuada)

- ❑ Indicación y dosificación adecuadas
- ❑ Revisión de interacciones

Programas de control de uso de antibióticos (Antimicrobial stewardship)



Conjunto de iniciativas y esfuerzos institucionales encaminados a optimizar el empleo de antibióticos en los pacientes hospitalizados con el objeto de mejorar los **resultados** clínicos, asegurar e **coste-efectividad** y reducir los **efectos adversos** e inconvenientes de la terapia antibiótica, incluyendo la **resistencia** antibiótica
(Mac Dowal 2005)

Programas de control de antibióticos (Recomendaciones IDSA-SHEA)

- Características esenciales
 - Dirigidos a la mejora asistencial y la calidad
 - Multidisciplinarios
 - Apoyados por la institución
 - Conocido y aceptado por los responsables clínicos del hospital
 - Objetivos específicos y monitorización de indicadores

- Autofinanciados (en la práctica)

Organización y competencias

- ❑ Infectólogo (coordinador/director)+farmacéutico con formación específica en antibioterapia
 - Reconocidos-compensados por su labor específica
- ❑ En colaboración coordinación con
 - ❑ Microbiología
 - ❑ Epidemiología (control infección)
 - ❑ Comisión antibióticos/infecciones/farmacia
- ❑ Soporte administrativo (*data management*)
- ❑ Integrados en programa de Calidad de la institución

Indicadores

- ❑ Porcentaje de bacteriemias por *S.aureus* manejadas correctamente
- ❑ Porcentaje de pacientes con neumonía grave que reciben tratamiento empírico adecuado en las primeras 4 horas
- ❑ Porcentaje de bacteriemias por BGN que reciben tratamiento empírico adecuado

- ❑ Porcentaje de pacientes que reciben AMG de forma justificada
- ❑ Duración media del tratamiento de la NAC
- ❑ Tiempo de implementación de los resultados microbiológicos en determinadas infecciones graves
- ❑ Número de pacientes estudiados con alergia a penicilinas

- ❑ Consumo de determinados antimicrobianos
- ❑ Casos de diarrea por *C.difficile*
- ❑ Evolución de la resistencia de ciertos patógenos
- ❑ ...

Admit via: *

Admit to: Admit from Home
Admit from LTC
Transfer from Acute Care Facility *

MRSA Risk? *

P. Aeruginosa Risk? *

Beta Lactam Allergy? *

Has pt. received STAT dose(s) of abx? *

To Clear Values, check here:

Example, "Admit From:" Drop Down Menus

CHECK HERE for antibiotic guidelines:

Antimicrobial choice boxes become "checked" based on answers to the questions

To Override guidelines, check here:

STAT Orders

Order	Dose	Calc Dose	Dose Form	Route	Frequency
STAT DOSES - 6 item(s)					
<input type="checkbox"/> Azithromycin Inj		500	mg	IV INFUSION	stat
<input type="checkbox"/> Aztreonam Inj		*	mg	IV INFUSION	stat
<input type="checkbox"/> Cefepime Inj		*	mg	IV INFUSION	stat
<input type="checkbox"/> Ceftriaxone Inj		*	mg	IV INFUSION	stat
<input type="checkbox"/> Moxifloxacin Inj in 250 ml 0.8% NaCl		400	mg	IV INFUSION	stat
<input type="checkbox"/> Vancomycin Inj	*		mg	IV INFUSION	stat

Stat orders

Scheduled antimicrobial orders (note, full screen and all antimicrobial orders are not shown due to space limits on slide)

Refer to Guidelines message:

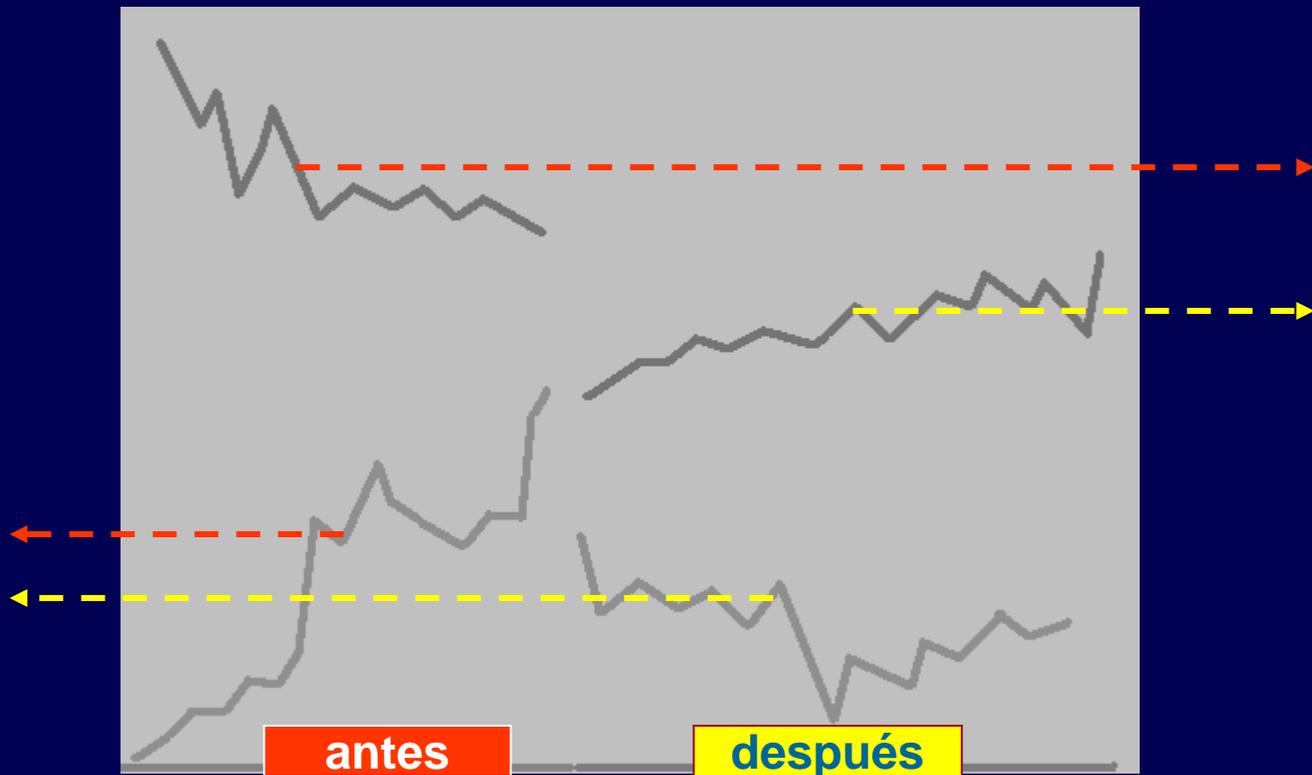
Order	Calc Dose	Dose Form	Route	Frequency	Duration	Start Date	Enter Start Time
Option 1 - SELECT BOTH ITEMS - 2 item(s)							
<input type="checkbox"/> Ceftriaxone Inj	*	mg	IV INFUSION	q24h	7 Days	T	Start At: hh:mm
<input type="checkbox"/> Azithromycin Inj	500	mg	IV INFUSION	q24h	7 Days	T	Start At: hh:mm
Option 2 - 1 item(s)							
<input type="checkbox"/> Moxifloxacin Inj in 250 ml 0.8% NaCl	400	mg	IV INFUSION	q24h	7 Days	T	Start At: hh:mm

OK Cancel

Problemas metodológicos de los estudios de intervención en política de antibióticos

- ❑ Sesgo de participación
- ❑ Ausencia de controles
- ❑ Temporalidad de la prescripción
- ❑ Ausencia de aleatorización
- ❑ Metodología antes/después
 - 3 o menos medidas en lugar de series temporales
 - ❑ “regresión a la media”
- ❑ 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

Análisis segmentado de regresión de series temporales interrumpidas



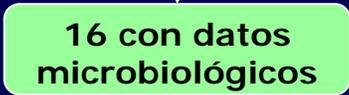
Evidencias

¿y las resistencias?

- ❑ Asesoría y feedback
 - Reduce uso inadecuado (AI)
- ❑ Restricción y preautorización
 - Reduce uso de antibióticos y costes (AII)
 - Beneficios en control de brotes (BII)
- ❑ Formación
 - Mejora aceptación de programa de control AIII)
- ❑ Guías clínicas
 - Mejora el empleo de antibióticos (AI)
- ❑ Desescalada (*Streamlining*)
 - Reducción de exposición a antibióticos y costes (AII)
- ❑ Terapia secuencial
 - Reducción de estancia hospitalaria y costes (AI)

Systematic Review of Antimicrobial Drug Prescribing in Hospitals

Peter Davey,*† Erwin Brown,‡ Lynda Fenelon,§ Roger Finch,¶# Ian Gould,** Alison Holmes,††
 Craig Ramsay,‡‡ Eric Taylor,§§ Phil Wiffen,¶¶ and Mark Wilcox,##****



- 2 Ensayos controlados aleatorizados
- 1 estudio controlado
- 15 series interrumpidas temporales

Resultados + con fuerte evidencia

Resultados + con evidencia "débil"

Resultados -

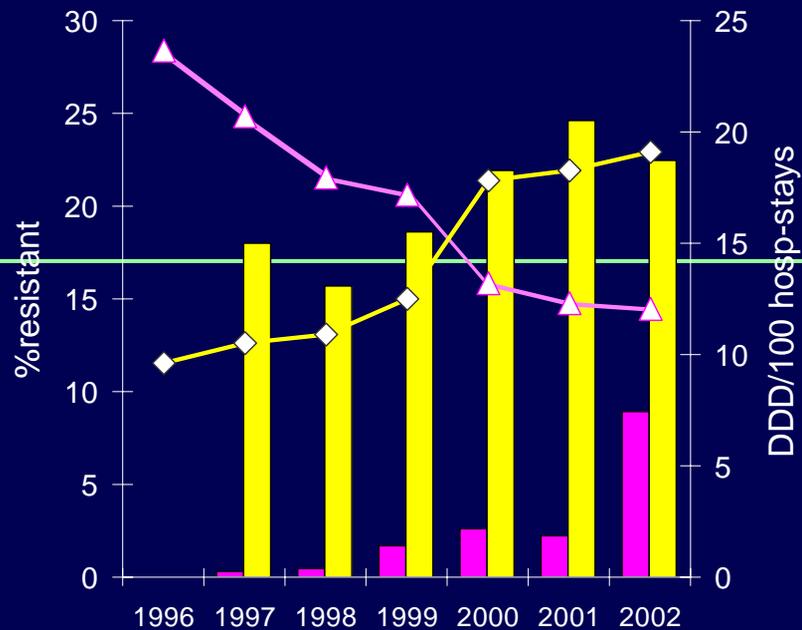
- *Clostridium difficile*: 4 de 5 estudios con resultados positivos
- BGN-resistentes: en general resultados menos consistentes
- Gram-positivos: Datos escasos, poco consistentes

Relación entre el uso de antibióticos y la resistencia

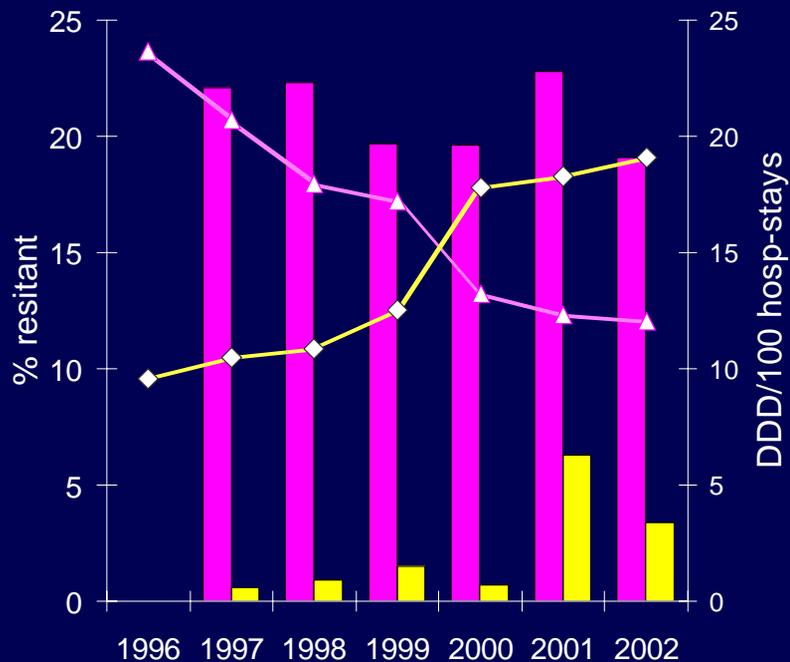
- ❑ Incrementos en el consumo de un antibiótico suelen preceder el incremento o la aparición de resistencia al mismo
- ❑ La resistencia es más prevalente en áreas de mayor utilización de antibióticos
- ❑ Los pacientes con infecciones por patógenos MR han recibido antibióticos con más frecuencia que los controles
- ❑ El incremento en la exposición a antibióticos incrementa la probabilidad de colonización por patógenos MR

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...
 - ...



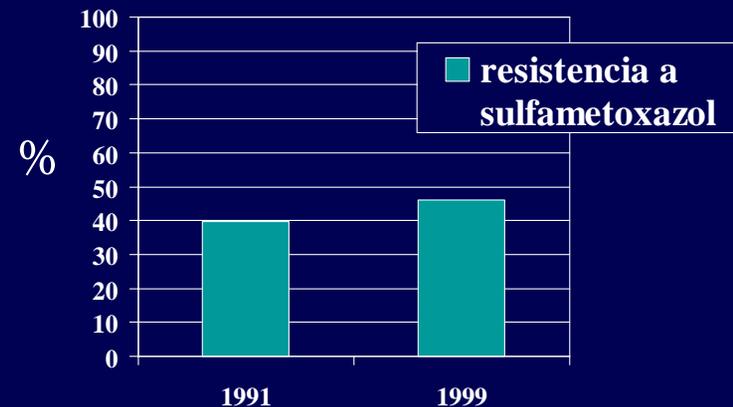
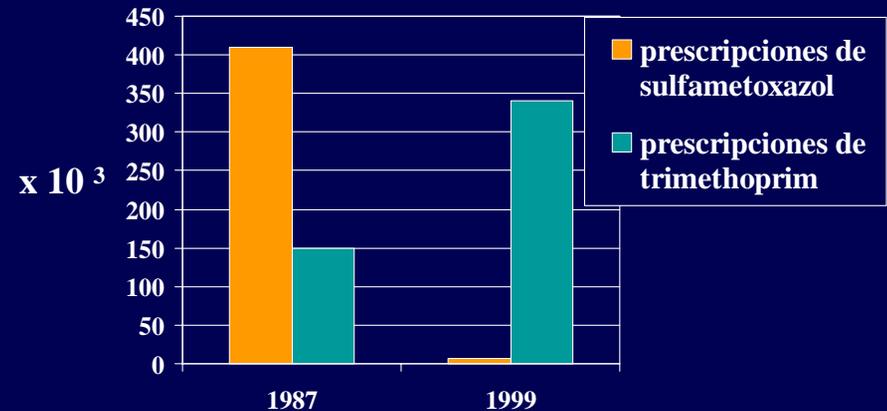
- CTX-resistant E.coli
- CIP-resistant E.coli
- ▲ Cephalosporin
- ◆ Quinolons



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

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...

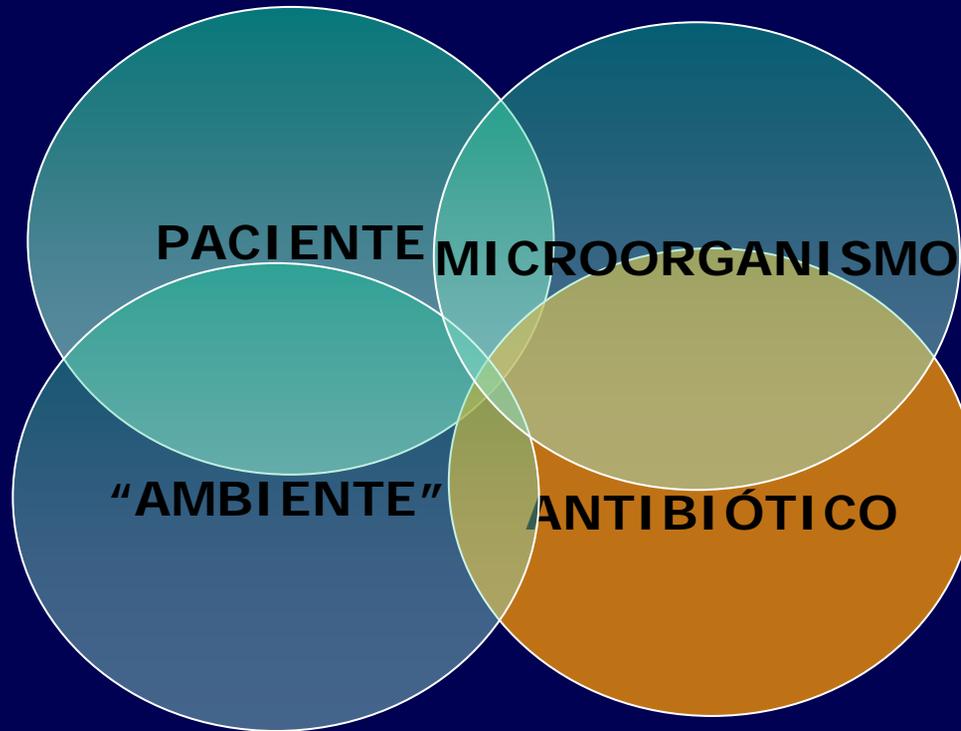
“Presión” de la colonización

- ❑ 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)



Factores implicados en la resistencia



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...)

Conclusiones

- ❑ Es posible reducir el consumo de antibióticos y mejorar su prescripción a través de variadas estrategias que constituyen los programas de control de antibióticos (PCA)
- ❑ No obstante la metodología de la mayor parte de los estudios presenta dificultades y deben interpretarse con precaución
- ❑ Existen pocas evidencias de que los PCA contribuyan sustancialmente a reducir la resistencia a antibióticos
- ❑ Los PCA, en cualquier caso, son necesarios como parte de la política de calidad de cualquier institución
- ❑ Los PCA deben ser multifacéticos, multiprofesionales, apoyados por la institución y dirigidos a la mejora de la calidad asistencial