



# ESTRATEGIAS EXITOSAS EN EL CONTROL DE ANTIMICROBIANOS

**Sandra Liliana Valderrama Beltrán**  
**Médico Infectólogo. UN**  
**MSc Epidemiología con énfasis en IH**  
**Vicepresidente ACIN nacional**

# Implicaciones de la resistencia microbiana

- La resistencia antimicrobiana es un problema mundial
- Impacto sobre la atención médica
  - Falla terapéutica
  - Aumento de estancia hospitalaria
  - Ingreso a UCI
  - Mayor mortalidad
- Impacto económico
  - 4 billones USD anuales asociados a resistencia

Saravolatz et al. Ann Intern Med 1982;96:11-16  
Antimicrob Agents Chemother 1995;(Suppl.):1-23  
Phelps et al. Med Care 1989;27:194-203

# Resistencia en UCI - GREBO

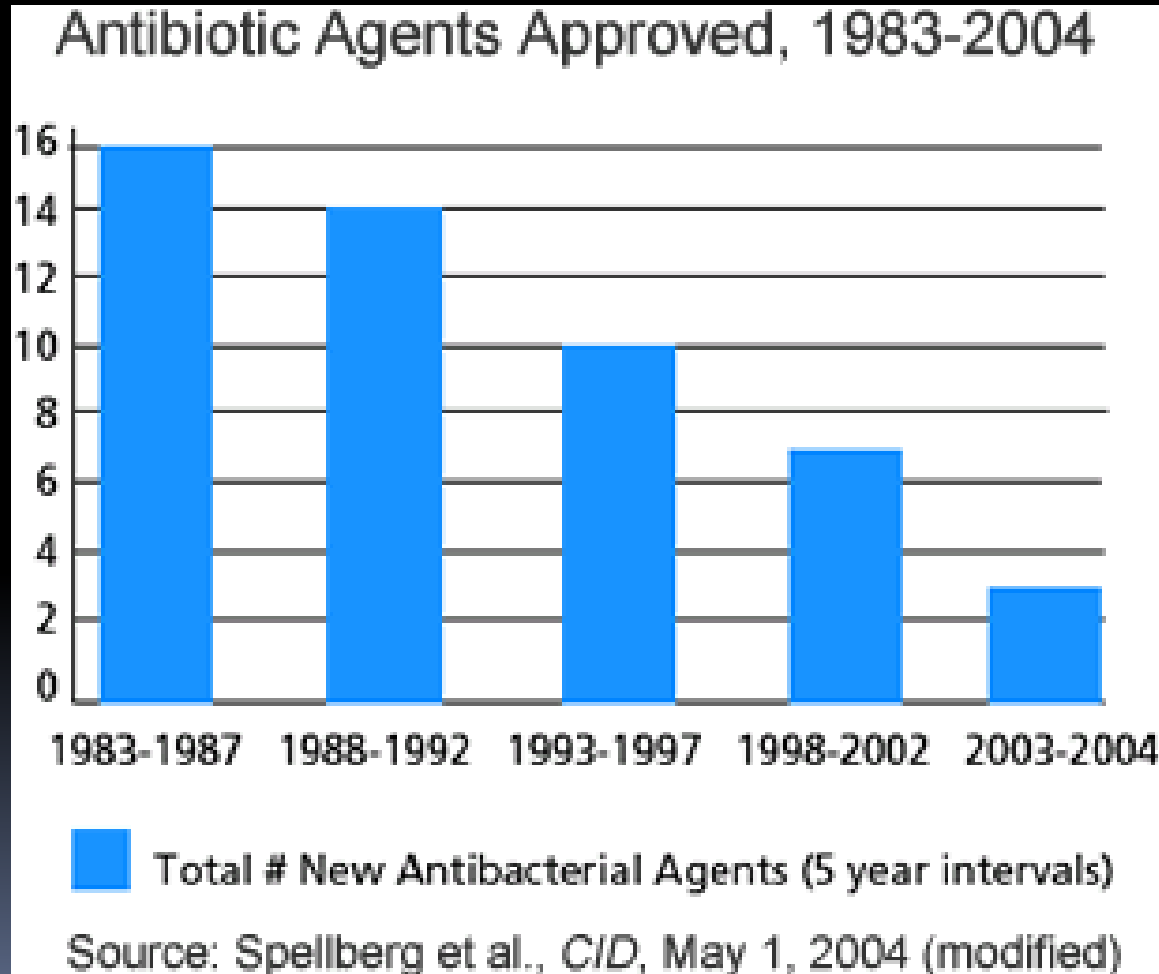
UCI Adultos 2014							
Antibióticos		Microorganismos					
		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
BLEE	n	1074	927				
	%	12,5	23,4				
SAM	n	1033	803	110	88	138	
	%R	38,9	46,7	56,4	71,6	37	
TZP	n	868	827	199	167	67	479
	%R	10,1	32,5	18,1	17,4	68,7	27,1
CAZ	n	1100	944	213	183	159	516
	%R	14,8	36,2	18,8	16,4	42,8	29,8
CRO	n	1100	944	214	183		
	%R	14,9	36,2	26,6	41		
CTX	n	717	367	101	82		
	%R	13	36,5	18,8	25,6		
FEP	n	1087	937	213	183	169	514
	%R	7,4	23,2	10,8	47,6	65,1	23,3
ATM	n	566	405	110	91	83	210
	%R	14,3	36	27,3	39,6	75,9	32,9
IPM	n	383	575	114	103	132	341
	%R	0,8	20,9	9,6	18,4	71,2	34,9
MEM	n	1083	932	213	184	133	510
	%R	0,8	20	6,6	14,1	69,2	30
ETP	n	574	650	128	117		
	%R	1,2	23,1	14,8	17,1		
DOR	n	797	600	165	131	100	350
	%R	0,6	12,3	4,2	7,6	40	8
AMK	n	1099	939	214	184	93	510
	%R	0,5	4,3	6,5	11,4	37,6	17,1
GEN	n	1099	941	214	184		
	%R	17,3	21,9	10,3	17,9		
CIP	n	1098	938	214	184		512
	%R	28,7	19,4	6,1	4,3		19,1

# Resistencia en hospitalización -

GREBO

Hospitalización Adultos 2014							
Antibióticos		Microorganismos					
		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
BLEE	n	4616	1797				
	%	12,1	27,9				
SAM	n	4098	1481	198	147	139	
	%R	33,6	49	52	78,2	38,1	
TZP	n	3363	1465	403	308	96	1108
	%R	5,8	30,8	20,1	16,9	60,4	21,6
CAZ	n	4687	1807	463	335	177	1222
	%R	15,3	40,3	24	15,8	40,1	24,7
CRO	n	4674	1805	464	336		
	%R	15,3	40,3	32,8	39		
CTX	n	3211	939	219	145		
	%R	13,7	40	23,3	34,5		
FEP	n	4488	1757	457	331	185	1218
	%R	6	23,6	11	21,4	53,5	19
ATM	n	2620	975	254	173	115	641
	%R	14,7	41,8	26,4	40,5	72,2	26,5
IPM	n	1537	880	248	191	125	692
	%R	1	17,4	7,3	12	63,2	33,7
MEM	n	4476	1752	456	331	154	1210
	%R	0,7	17,5	5	9,4	68,2	25,5
ETP	n	2466	1128	292	210		
	%R	1,2	18,6	15,8	10,5		
DOR	n	2896	1073	291	243	83	752
	%R	0,4	13,2	2,4	5,8	10,8	4,3
AMK	n	4677	1800	464	335	141	1214
	%R	0,3	3	5,8	11,3	30,5	18,6
GEN	n	4674	1799	464	336		
	%R	15,6	25	14,4	18,2		
CIP	n	4675	1797	464	335		1215
	%R	29,5	20,6	9,9	9		25,3

# Relación de antimicrobianos aprobados en USA



# *Klebsiella pneumoniae* KPC

- Resistencia a todos los betalactámicos incluyendo carbapenems

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2006, p. 2880–2882  
0066-4804/06/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00186-06  
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 8

## First Detection of the Plasmid-Mediated Class A Carbapenemase KPC-2 in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America

Maria Virginia Villegas,<sup>1</sup> Karen Lolans,<sup>2,6</sup> Adriana Correa,<sup>1</sup> Carlos Jose Suarez,<sup>1</sup> Jaime A. Lopez,<sup>3</sup>  
Marta Vallejo,<sup>4</sup> John P. Quinn,<sup>2,5,6\*</sup> and the Colombian Nosocomial Resistance Study Group

*CIDEIM (International Center for Medical Research and Training), Cali, Colombia*<sup>1</sup>; *John Stroger Hospital, Chicago, Illinois*<sup>2</sup>; *Hospital Pablo Tabon Uribe, Medellin, Colombia*<sup>3</sup>; *Hospital General de Medellin, Medellin, Colombia*<sup>4</sup>; *Rush University Medical Center, Chicago, Illinois*<sup>5</sup>; and *Chicago Infectious Disease Research Institute, Chicago, Illinois*<sup>6</sup>

Received 10 February 2006/Returned for modification 4 April 2006/Accepted 26 May 2006

# Factores de riesgo para aparición de *Klebsiella pneumoniae* KPC

- Estudio de casos-contrroles. Hospital de tercer nivel 900 camas
- De Enero 2006- Abril 2007
- 461 aislamientos de *K. pneumoniae* (88 KPC)
  - Uso previo de quinolonas OR 1.87 (IC 95 1,07-3,26)
  - Uso previo de carbapenemes OR 1.83 (IC 95 1,02-3,3)
  - Admisión a UCI OR 4.27 (IC 95 2,49-7,31)
  - Uso de al

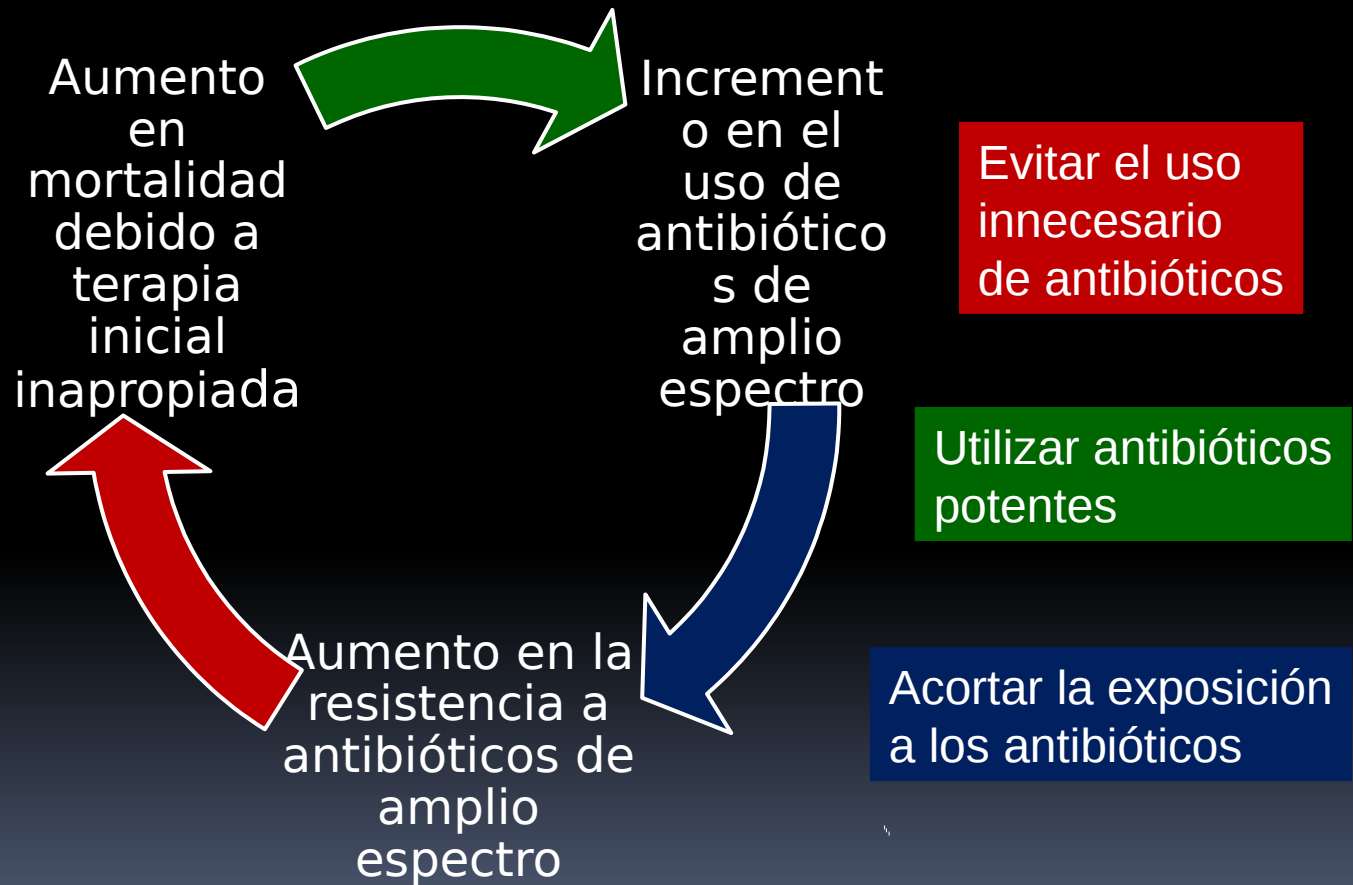
# Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study

Evangelos I. Kritsotakis<sup>1,2\*</sup>, Constantinos Tsioutis<sup>2</sup>, Maria Roubelaki<sup>2</sup>, Athanasia Christidou<sup>3</sup> and Achilleas Gikas<sup>1,2</sup>

- Estudio de casos y controles
- Hospital de 750 camas
- 96 casos y 151 controles
- Factores de riesgo
  - Interracción de carbapenems con fluoroquinolonas: OR 1.02 (1.00–1.04), p 0.009
  - Uso de betalactámicos mas inhibidor: OR 1.15 (1.05–1.26) p 0.001



# El dilema cotidiano: Uso de antibióticos y resistencia



# CDC: 12 Pasos para Prevenir la Resistencia a los Antimicrobianos: Adultos Hospitalizados

## Prevención de la infección

1. Vacune
2. Retire los catéteres:  
Sondas vesicales-  
cateteres vasculares  
-drenes

## Diagnóstico y tratamiento eficaces

3. Adapte el tratamiento al agente patógeno:  
Descalamiento
4. Consulte a los

## Uso acertado de los antimicrobianos

5. Practique el control de los antimicrobianos
6. Use datos locales
7. Trate la infección, no la contaminación
8. Sepa rechazar la vancomicina
9. Deje de tratar si la infección se cura o es poco probable

## Prevención de la transmisión

11. Aísle el agente patógeno
12. Rompa la cadena de contagio

# Programas de control de antimicrobianos

# Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship

**Timothy H. Dellit,<sup>1</sup> Robert C. Owens,<sup>2</sup> John E. McGowan, Jr.,<sup>3</sup> Dale N. Gerding,<sup>4</sup> Robert A. Weinstein,<sup>5</sup>  
John P. Burke,<sup>6</sup> W. Charles Huskins,<sup>7</sup> David L. Paterson,<sup>8</sup> Neil O. Fishman,<sup>9</sup> Christopher F. Carpenter,<sup>10</sup> P. J. Brennan,<sup>9</sup>  
Marianne Billeter,<sup>11</sup> and Thomas M. Hooton<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>Harborview Medical Center and the University of Washington, Seattle; <sup>2</sup>Maine Medical Center, Portland; <sup>3</sup>Emory University, Atlanta, Georgia;

<sup>4</sup>Hines Veterans Affairs Hospital and Loyola University Stritch School of Medicine, Hines, and <sup>5</sup>Stroger (Cook County) Hospital and Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; <sup>6</sup>University of Utah, Salt Lake City; <sup>7</sup>Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota;

<sup>8</sup>University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, and <sup>9</sup>University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>10</sup>William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan; <sup>11</sup>Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana; and <sup>12</sup>University of Miami, Miami, Florida

---

Antimicrobial Stewardship Guidelines • CID 2007:44 (15 January) •



# Guía de uso prudente de antibióticos en Instituciones Prestadoras de servicios de salud

## Revisión y actualización

**Autores:**

Fecha de actualización: junio 24 de 2010

Jorge Alberto Cortés (1), Carlos Hernando Gómez (2), Carlos Arturo Álvarez (1,3), Patricia Reyes (3), Sandra Valderrama (2)

# Objetivos

- Disminución de la resistencia antimicrobiana
- Disminución en el consumo de antimicrobianos
- Disminución de los costos por el consumo de antimicrobianos
- Mejorar los desenlaces clínicos
  - Mortalidad
  - Reingresos

Dellit T, et al. CID 2007; 44 (15 January)

# Programas de uso racional de antibióticos



# Estrategias

ESTRATEGIA	VENTAJA	DESVENTAJA
EDUCACIÓN/GUÍAS	Altera patrones de comportamiento	Educación pasiva inefectiva
FORMULARIO/RESTRICCIÓN	Control directo, educación individual	Pérdida de autonomía, horas de personal
REVISIÓN/RETROALIMENTACIÓN	Evita perdida de autonomía, educación individual	Cumplimiento de las recomendaciones
ASISTENCIA POR COMPUTADOR	Soporte al programa	Tecnología
CICLADO DE ANTIBIÓTICOS	Puede reducir resistencia	Dificultad para lograr adherencia



## Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review

- Búsqueda sistemática de 1996–2010.
- Se seleccionaron 24 estudios
  - 3 pruebas controladas aleatorizadas, 3 series de tiempo interrumpidas, 18 antes y después no controlados.
- Se identificaron seis tipos de intervenciones
  - Restricción de AB (n:6), consulta formal con infectología (n:5); implementación de guías de ajuste de AB (n:2), guías para profilaxis AB o tto (n:2), nueva evaluación formal al tercer día de tto por computadora

## Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review

- Reducción del consumo de AB (11%–38% DDD/1000 días paciente)
- Disminución del costo total de AB (US\$ 5–10/paciente-día)
- Disminución en el promedio de la duración del tratamiento antibiótico, en el uso inapropiado y en los efectos adversos
- No incremento la tasa de IH, ni la longitud de la estancia o la mortalidad

# Herramientas

- Optimizar PK/PD
- Evitar daño colateral
- De-escalar
- Acortar los tratamientos antimicrobianos
- Intervenciones multimodales

# I. OPTIMIZAR PK/PD

Paciente

Patógeno

Medicamento

# OPTIMIZAR PK/PD

Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 4, 2010

## Objetivos Farmacodinámicos

Carbapenems (fT/MIC)  $\geq 40\%$

PNC y cefalosporinas (fT/MIC)  $\geq 50\%$

Levofloxacin AUC/MIC  $\geq 87$

Ciprofloxacin AUC/MIC  $\geq 125$

pacientes

- Análisis farmacodinámico
- TRUST 2008 - MIC

Antibiotic Regimen (Infusion Duration)*	CFR, %†	
	<i>E coli</i>	<i>K pneumoniae</i>
Cefepime‡		
1 g q12h	96.4	93.6
2 g q12h	97.0	95.0
2 g q8h	97.6	95.9
Ceftazidime‡		
1 g q8h	95.7	90.6
2 g q8h	97.8	91.8
Ceftriaxone‡		
1 g q24h	94.3	90.4
2 g q24h	94.5	90.7
Ciprofloxacin§		
0.4 g q12h (1 h)	73.2	85.3
0.4 g q8h (1 h)	73.9	87.2
Doripenem		
0.5 g q8h (1 h)	99.0	96.4

Antibiotic Regimen (Infusion Duration)*	CFR, %†	
	<i>E coli</i>	<i>K pneumoniae</i>
Ertapenem		
1 g q24h	99.6	96.3
Imipenem		
0.5 g q8h	95.5	91.9
0.5 g q6h	97.6	94.7
1 g q8h	99.4	97.1
Levofloxacin¶		
0.75 g q24h (1.5 h)	74.4	88.9
Meropenem¶		
0.5 g q8h	99.8	97.5
0.5 g q6h	99.8	97.6
1 g q8h	99.9	97.8
Piperacillin/tazobactam‡		
3.375 g q8h (4 h)	96.6	92.2
3.375 g q6h	94.2	88.6
4.5 g q6h	95.4	90.3

Antibiotic Regimen (Infusion Duration)*	CFR, %†		Antibiotic Regimen (Infusion Duration)*	CFR, %†	
	<i>A baumannii</i>	<i>P aeruginosa</i>		<i>A baumannii</i>	<i>P aeruginosa</i>
Cefepime‡			Imipenem <sup>  </sup>		
2 g q12h	52.9	83.6	0.5 g q8h	60.2	63.2
2 g q8h	60.9	90.1	0.5 g q6h	63.7	71.6
2 g q8h (3 hours)	64.0	93.2	1 g q8h	66.8	78.0
Ceftazidime‡			1 g q8h (3 hours)	71.6	86.4
1 g q8h	34.4	78.8	Levofloxacin <sup>¶</sup>		
2 g q8h	53.4	91.5	0.75 g q24h (1.5 hours)	47.8	53.8
2 g q8h (3 hours)	55.2	93.3	Meropenem <sup>  </sup>		
Ciprofloxacin <sup>§</sup>			0.5 g q8h	59.4	80.7
0.4 g q12h (1 hour)	44.5	56.1	0.5 g q6h	62.7	85.5
0.4 g q8h (1 hour)	46.3	61.9	1 g q8h	64.4	87.9
Doripenem <sup>  </sup>			1 g q8h (3 hours)	68.9	93.7
0.5 g q8h (1 hour)	60.3	82.8	2 g q8h	69.6	93.0
0.5 g q8h (4 hours)	67.5	93.9	2 g q8h (3 hours)	74.9	97.0
1 g q8h (1 hour)	66.4	88.8	Piperacillin/tazobactam‡		
1 g q8h (4 hours)	72.8	97.2	3.375 g q8h (4 hours)	48.3	80.7
2 g q8h (1 hour)	73.7	93.1	4.5 g q6h	48.1	76.6
2 g q8h (4 hours)	80.6	98.8	4.5 g q6h (3 hours)	52.6	86.4

## Clinical Pharmacodynamics of Cefepime in Patients Infected with *Pseudomonas aeruginosa*<sup>∇</sup>

Jared L. Crandon,<sup>1</sup> Catharine C. Bulik,<sup>1</sup> Joseph L. Kuti,<sup>1</sup> and David P. Nicolau<sup>1,2\*</sup>

*Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford, Connecticut,<sup>1</sup> and Division of Infectious Diseases, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut<sup>2</sup>*

### Pacientes (n:56)

- Neumonía (66%)
- Infección de piel y tejidos blandos (25%)
- Bacteremia (8.9%)

### Fracaso 43%

- $fT > MIC < 60\%$ , : 77.8% fracasos
- $fT > MIC > 60\%$ , : 36.2% fracasos

### Dosis ideal

- Dosis ideal: Cefepime 2g IV cada 8 horas en infusión de 3 horas o en bolo



## II EVITAR EL DAÑO COLATERAL

- *“es el efecto adverso ecológico de la terapia antibiótica... esto es, la selección de microorganismos resistentes a antibióticos y el desarrollo indeseado de colonización o infección por esos microorganismos”*

Paterson DL et al. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 4):S341-S345.

## II EVITAR EL DAÑO COLATERAL

- *Cefalosporinas de tercera generación*
  - Enterobacterias productoras de BLEE
  - *Acinetobacter baumannii* resistente a betalactámicos
  - Enterococcus resistente a vancomicina
  - *Clostridium difficile*
- *Quinolonas*
  - *P. aeruginosa* resistente a quinolonas
  - Enterobacterias resistentes a quinolonas (↑ relación con BLEE)
  - *S. aureus* metilicilina resistente

Paterson DL et al. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 4):S341-S345.

Paterson DL et al Ann Intern Med 2004;140:26-32.

Paterson DL et al Clin Infect Dis 2000;30:473-478.

Lautenbach E et al Clin Infect Dis 2001;33:1289-1294.

# USO DE CARBAPENEMS

## Efficacy of Ertapenem for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

Vicki L. Collins,<sup>a</sup> Dror Marchaim,<sup>a</sup> Jason M. Pogue,<sup>b</sup> Judy Moshos,<sup>a</sup> Suchitha Bheemreddy,<sup>a</sup> Bharath Sunkara,<sup>a</sup> Alex Shallal,<sup>a</sup> Neelu Chugh,<sup>a</sup> Sara Eiseler,<sup>a</sup> Pragati Bhargava,<sup>a</sup> Christopher Blunden,<sup>a</sup> Paul R. Lephart,<sup>c</sup> Babar Irfan Memon,<sup>a</sup> Kayoko Hayakawa,<sup>a</sup> Odaliz Abreu-Lanfranco,<sup>a</sup> Teena Chopra,<sup>a</sup> L. Silvia Munoz-Price,<sup>d</sup> Yehuda Carmeli,<sup>e</sup> and Keith S. Kaye<sup>a</sup>

- Estudio de cohorte
- **2005 to 2010: 261** pacientes con bacteremia por *E. coli* y *K. pneumoniae*
- **Tasas de mortalidad: 6% vs 18%, (*p* 0.18).**

# USO DE ERTAPENEM

- Golstein et al (1)
- Disminución de la resistencia de Imipenem a Pseudomonas.
  
- Livermoore et al (2)
- Selecciona resistencia in vitro a carbapenem, pero este fenomeno ocurre brevemente *in vivo*.

1. Goldstein, E, et al. *Antimicrob. Agents Chemother* 2009; 53:5122–5126.
2. Livermore, et al. *J.Antimicrob. Chemother.* 2005; 55:306–311.

# USO DE ERTAPENEM

*J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 1392–1395  
doi:10.1093/jac/dkr141 Advance Access publication 1 April 2011

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

## Change in antipseudomonal carbapenem susceptibility in 25 hospitals across 9 years is not associated with the use of ertapenem

Kathryn J. Eagye<sup>1</sup> and David P. Nicolau<sup>1,2\*</sup>

- Lima et al (2)
- Disminución en la resistencia a carbapenems con disminución estadísticamente significativa

1. Goff, D. A., et al. *J. Infect.* 2008 **57**:123–127.

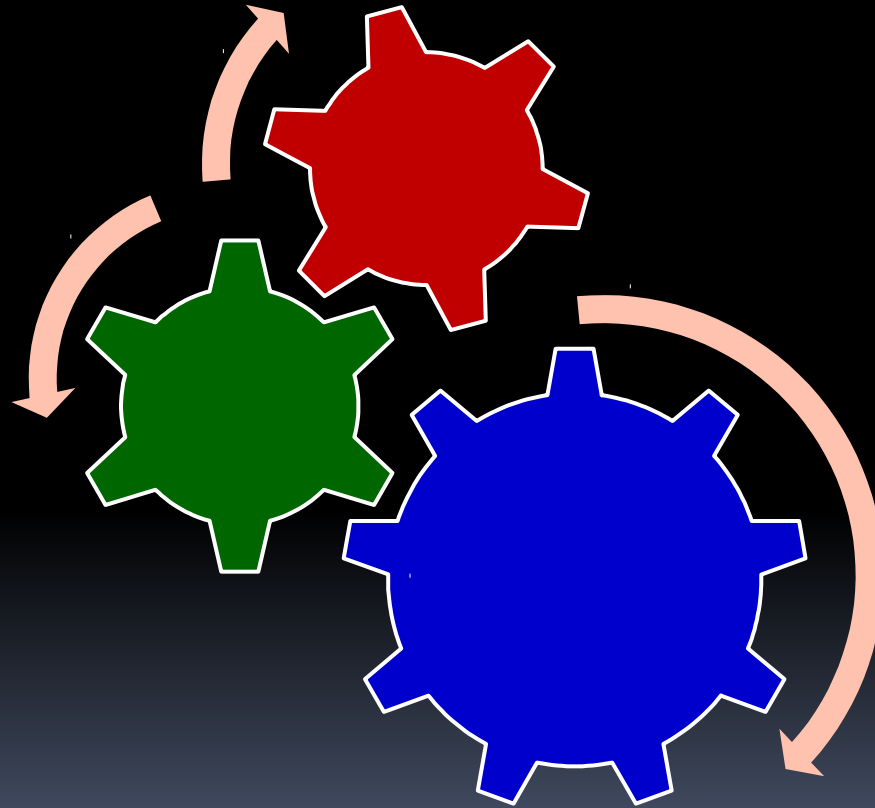
2. Lima, A. L. L., et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2009; **30**:487–490.

# III. Disminución de la duración del tratamiento antimicrobiano

## Effect of Procalcitonin-Guided Treatment in Patients with Infections: a Systematic Review and Meta-Analysis

- Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados
- 7 estudios
- 1458 pacientes
- Disminución en el inicio del tratamiento
- Disminución en la duración del tratamiento
- Disminución en la estancia de UCI
- No disminución en mortalidad

# ESTRATEGIAS MULTIMODALES



# Infection Reduction Strategies Including Antibiotic Stewardship Protocols in Surgical and Trauma Intensive Care Units Are Associated with Reduced Resistant Gram-Negative Healthcare-Associated Infections

- Combinación de un programa de control de antimicrobianos y de control de infecciones
- UCI quirúrgica y de trauma (inicio en 2002)
- Componentes del programa
  - 1. Desarrollo de protocolos de manejo antibiótico empírico y terapéutica en IACS
  - 2. Protocolos de profilaxis antibiótica (AB) quirúrgica
  - 3. Rotación



## Infection Reduction Strategies Including Antibiotic Stewardship Protocols in Surgical and Trauma Intensive Care Units Are Associated with Reduced Resistant Gram-Negative Healthcare-Associated Infections

- 2001 a 2008
- La proporción de IACS por Gram negativos multiresistentes (MDR) disminuyó de 37.4% a 8.5%
- La tasa de IACS por Gram negativos MDR x 1000 días paciente disminuyó -0.78 por año (IC 95% -1.28, - 0.27)
  - *P. aeruginosa* -0.14 x año, *A. baumannii* -0.49 x año, Enterobacterias -0.14 x año

## *Clinical Study*

### **Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting**

- Componentes del programa
  1. Desarrollo de protocolos de manejo antibiótico
  2. Protocolos de profilaxis antibiótica (AB)
  3. Rotación trimestral de AB / limitación de terapias combinadas.
- Disminución de consumo de Ciprofloxacina y ceftazidime
- No impacto en resistencia a *Pseudomonas spp*

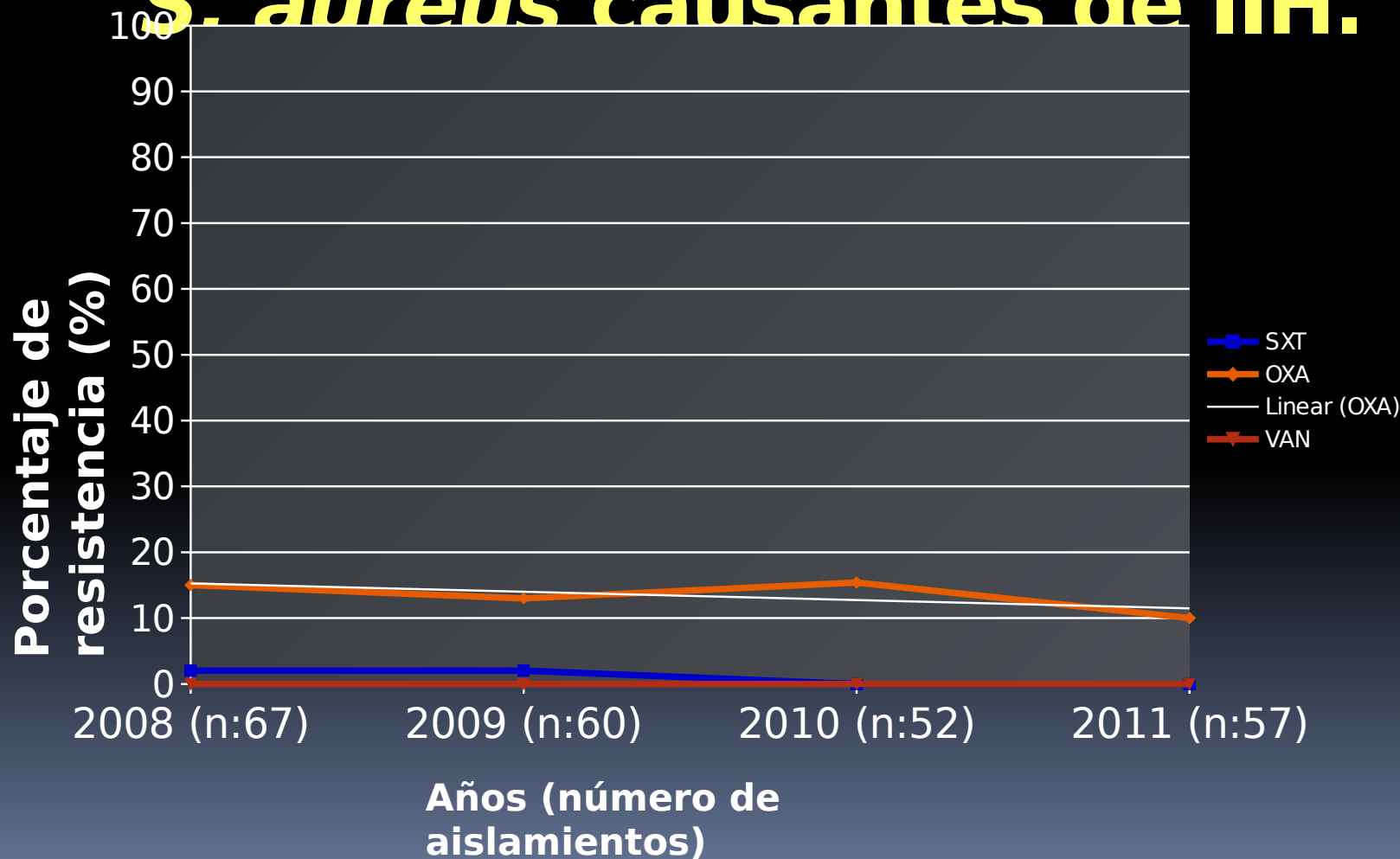
## Impacto económico y ecológico del infectólogo en los hospitales

- Estudio durante dos años (pre y postintervención)

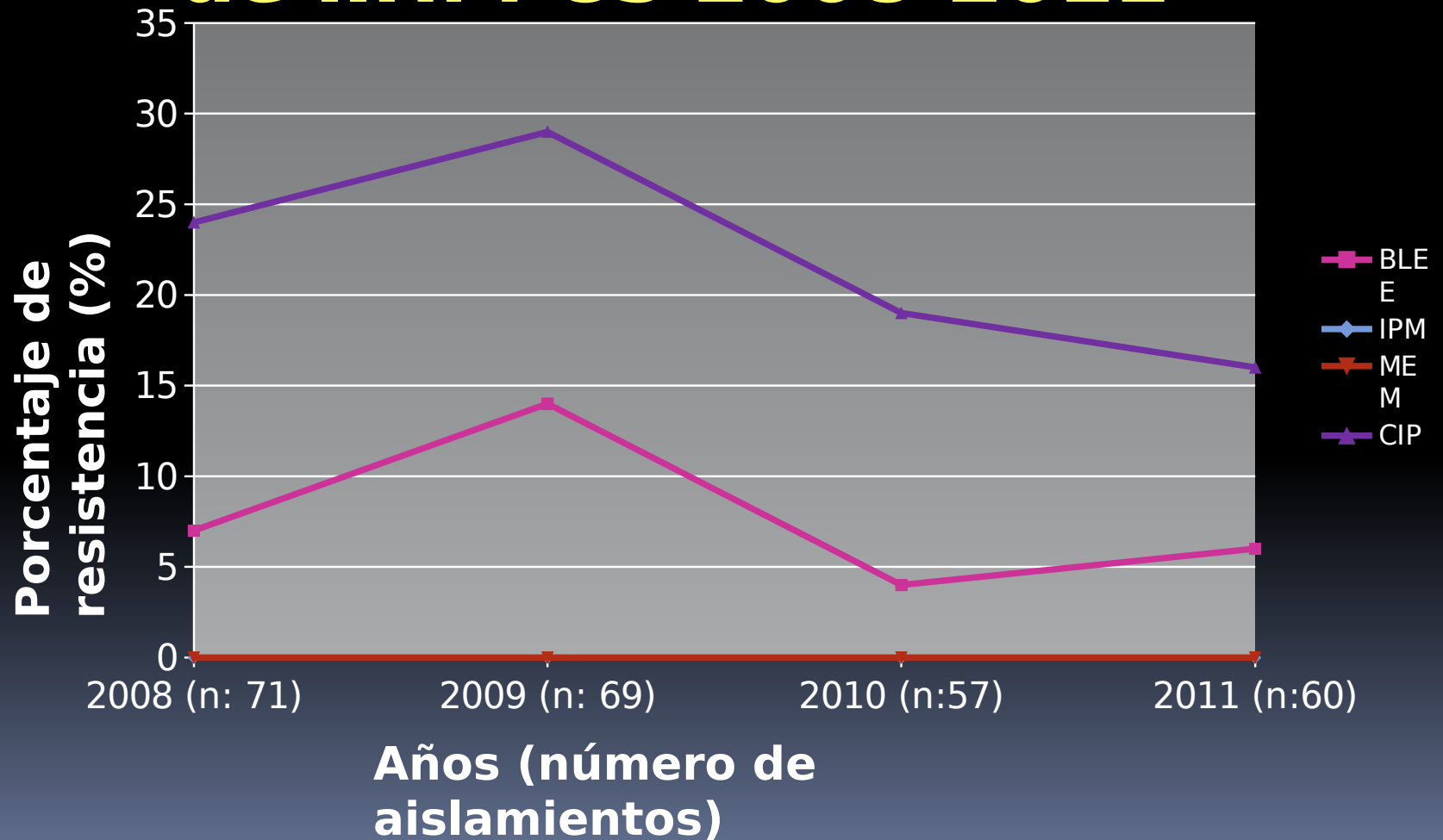
Artículo	DDD pre-intervención	DDD pos-intervención	P
LINEZOLID	4,77	2,60	< 0,0001
VANCOMICINA	30,20	20,35	< 0,0001
CEFEPIME	13,32	8,30	< 0,0001
MEROPENEM	49,36	15,17	< 0,0001
IMIPENEM	15,08	3,82	< 0,0001

- Disminución del consumo de AB en 28%
- Ahorro neto: \$

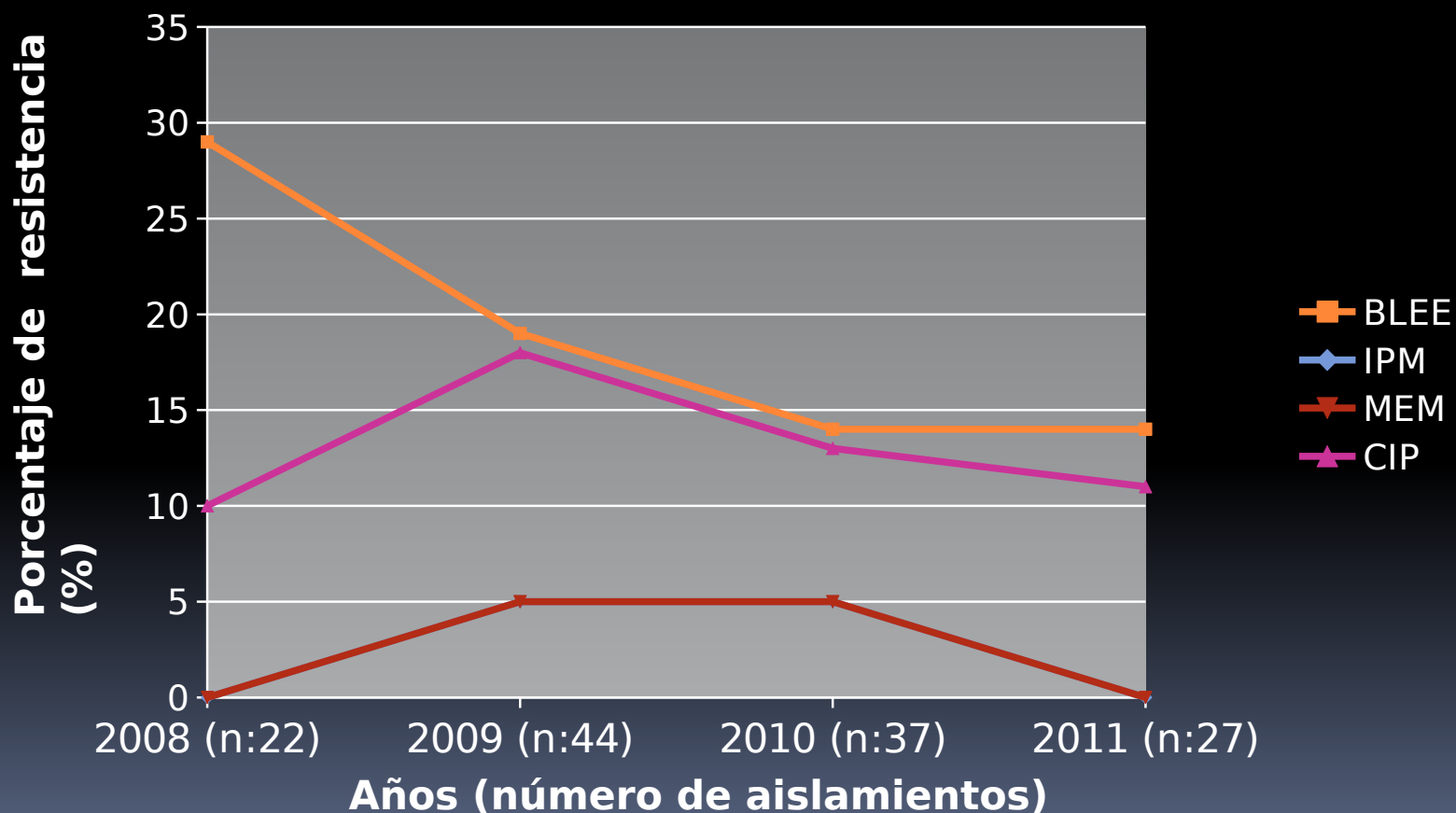
# Resistencia de los aislamientos de *S. aureus* causantes de IIH.



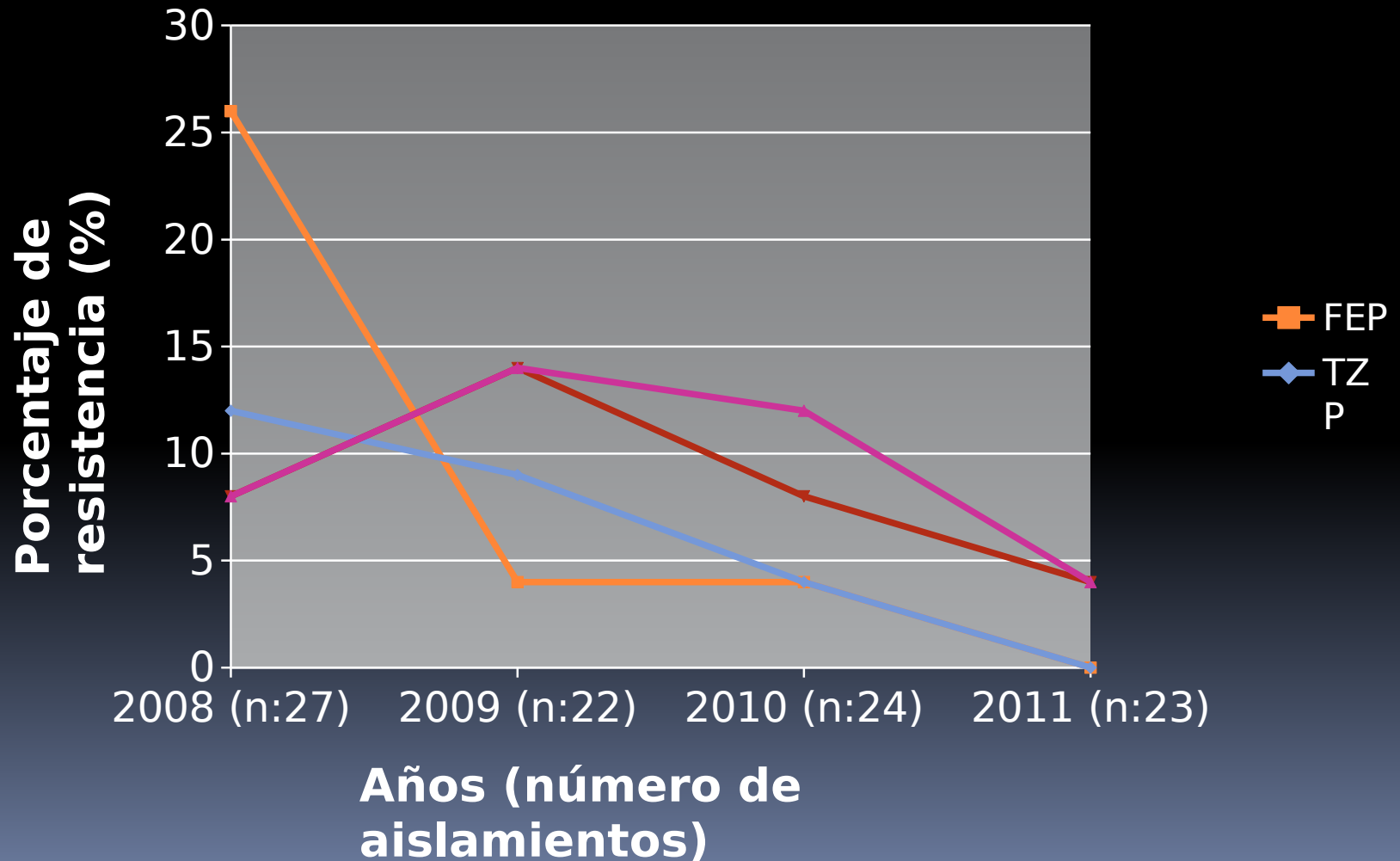
# Resistencia de los aislamientos de *E. coli* causantes de IH. FCS 2008-2011



# Resistencia de los aislamientos de *K. pneumoniae* causantes de IIH. FCS 2008-2011



# Resistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de IH. FCS 2008-2011



# CONCLUSIONES

- 1. Los programas de control de antimicrobiano son claves para el control de la resistencia bacteriana
- 2. Los programas de control de antimicrobiano para tener efectividad deben estar directamente relacionados a la implementación de estrategias de control de infecciones
- 3. Para el éxito debe existir un grupo interdisciplinario y un compromiso institucional.



**GRACIAS**

sandra.valderrama@gmail.com