



La eficacia de los PROA en la contención de la resistencia bacteriana

Gabriel Levy Hara

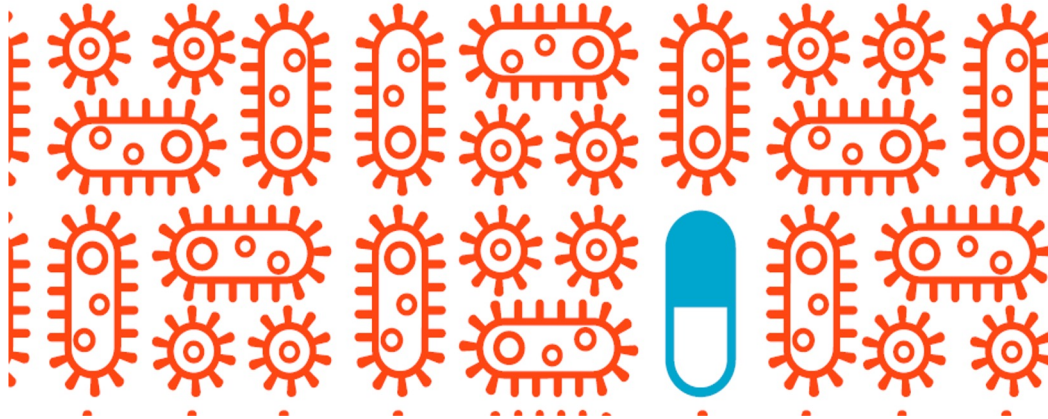
Unidad de Infectología, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires

**Consultor Internacional OPS/OMS
líneas antimicrobianos**

- El presente material médico-científico tiene fines educativos, está dirigido exclusivamente a profesionales de la salud.
- Los conceptos emitidos aquí son responsabilidad del autor y no necesariamente representan las opiniones y recomendaciones de Pfizer.
- Presentación patrocinada por auspiciadores del evento .

Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean:

Manual for Public Health Decision-Makers



PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

EN INSTITUCIONES SANITARIAS DE LOS PAISES

DE INGRESOS BAJOS Y MEDIANOS

MANUAL PRÁCTICO DE LA OMS



The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later

Ramanan Laxminarayan, Thomas Van Boeckel, Isabel Frost, Samuel Kariuki, Ejaz Ahmed Khan, Direk Limmathurotsakul, D G Joakim Larsson, Gabriel Levy-Hara, Marc Mendelson, Kevin Outterson, Sharon J Peacock, Yong-Guan Zhu

- En los últimos seis años, se han aumentado los esfuerzos para luchar contra la RAM:

Programas para reducir el consumo de ATB

Mayor vigilancia (GLASS, otras)

Más campañas para la comunidad

Más incentivos al desarrollo de nuevas moléculas


LID, Feb 2020


Cochrane Database of Systematic Reviews

Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients

Cochrane Systematic Review - Intervention | Version published: 30 April 2013 [see what's new](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub3>

 This is not the most recent version

 [view the current version](#)
09 February 2017



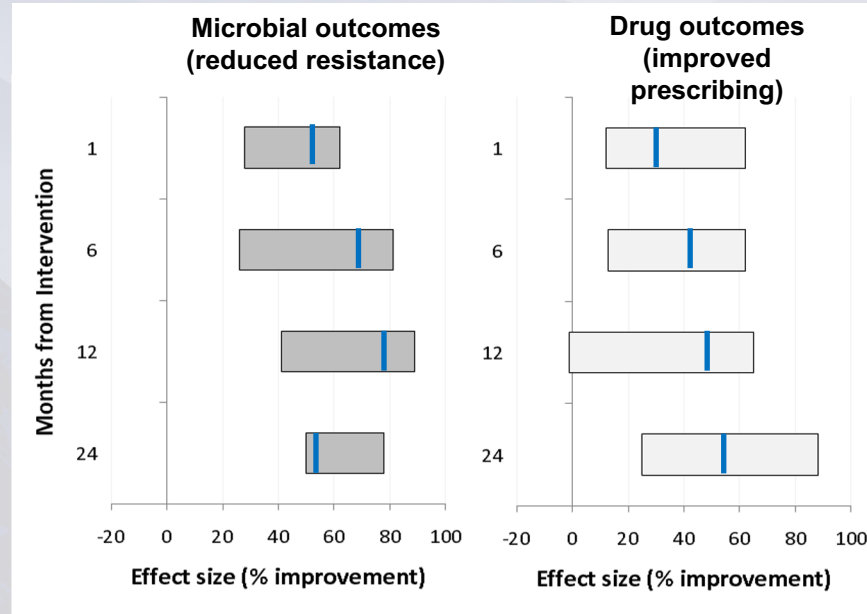
Used in 10 guidelines

[View article information](#)

 [Peter Davey](#) | [Erwin Brown](#) | [Esmita Charani](#) | [Lynda Fenelon](#) | [Ian M Gould](#) | [Alison Holmes](#) | [Craig R Ramsay](#)
| [Philip J Wiffen](#) | [Mark Wilcox](#)

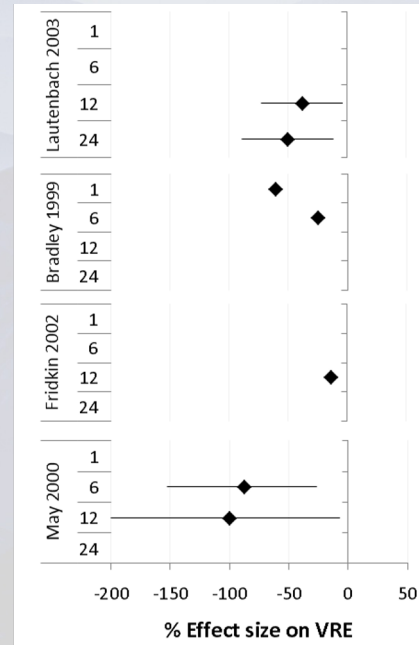
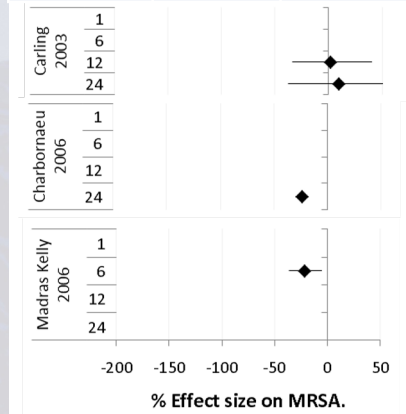
[View authors' declarations of interest](#)

Overall effects by months from intervention



Microbial Outcomes Gram-Positive

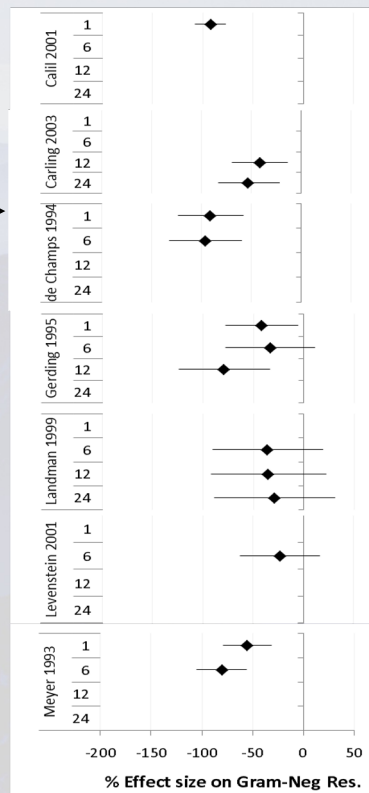
Study type	Number studies	Median effect
ITS	6	-24%
CBA	1	-32%



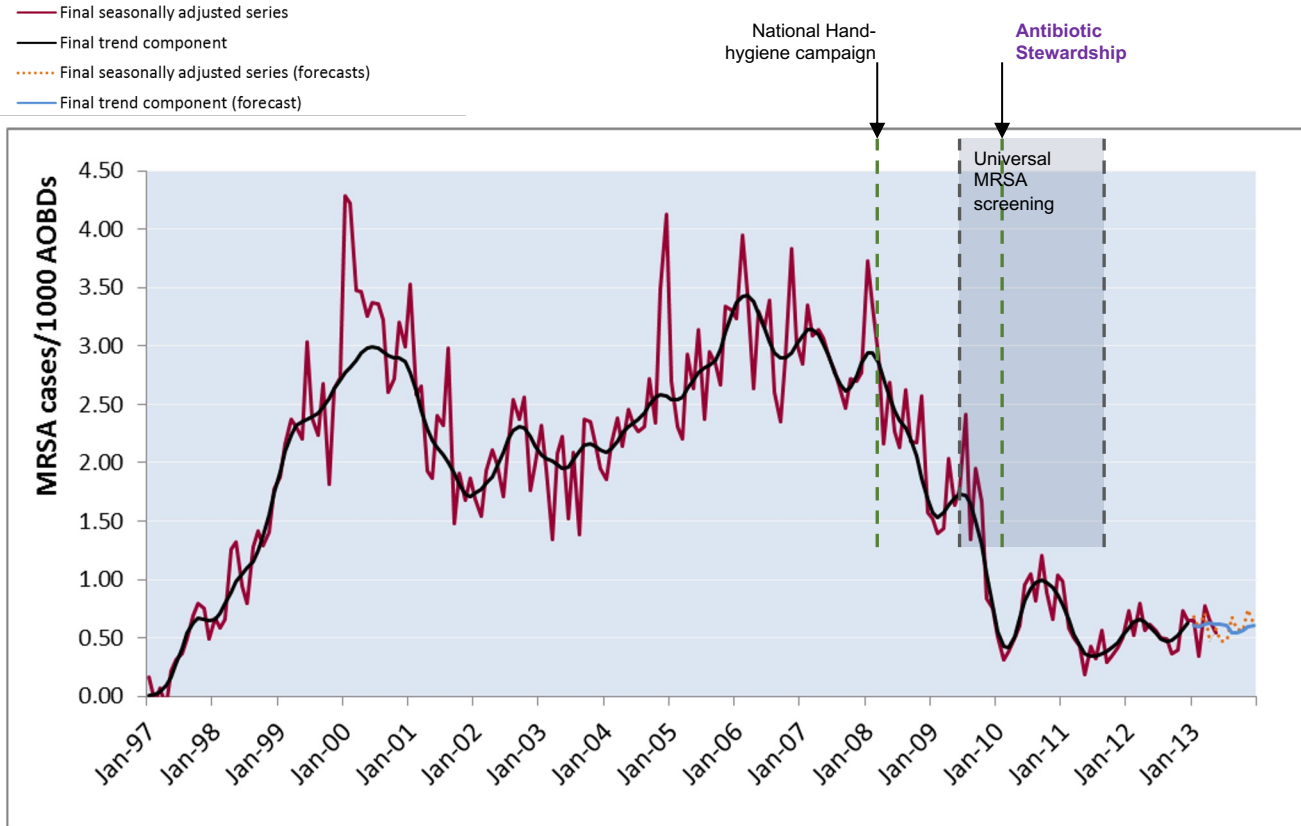
Microbial Outcomes

Gram-negative resistance

Study type	Number studies	Median effect
ITS	7	-47%
CCT	1	+39%
cCCT	1	-68%



Impacto de los PROA en la reducción de SAMR



Gould et al. Lancet Infect Dis. 2015

Lawes T, Gould IM, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. Lancet Infect Dis. 2015 Dec;15(12):1438-49.

Benefits of Antimicrobial Stewardship Program

— Reduced infection and colonization

- A systematic review and meta-analysis concluded that ASP reduced the incidence of infections and colonization with
 - Multidrug-resistant Gram-negative bacteria (51% reduction; IR 0·49, $p < 0·0001$),
 - Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria (48%; $p = 0·0428$), and
 - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (37%; $p = 0·0065$),
 - Incidence of *C difficile* infections (32%; $p = 0·0029$).

Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs

Styliani Karanika,^a Suresh Paudel,^a Christos Grigoras,^a Alireza Kalbasi,^b  Eleftherios Mylonakis^a

Infectious Diseases Division, Warren Alpert Medical School of Brown University, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA^a; Medical Oncology Department, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA^b

August 2016 Volume 60 Number 8

Metaanálisis de 26 estudios

Diferencia de riesgo de infecciones por:


- SAMR: - 0.017
- *P.aeruginosa* carbapenemes R: -0.079
- *K.pneumoniae* BLEE: -0.104

REVIEW

Open Access

Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review



Dilip Nathwani¹, Della Varghese², Jennifer Stephens^{2*} , Wajeeha Ansari³, Stephan Martin² and
Claudie Charbonneau⁴

- 18/22 estudios midieron resultados relevantes relacionados con la RAM
- 11 (61%) mostraron beneficios significativos del PROA alrededor de los dos años de implementación.
- **La mitad de los estudios demostraron disminución de la resistencia de al menos una cepa bacteriana frente a un antimicrobiano**
- **Dos (11%) estudios demostraron disminución de la resistencia de al menos un antimicrobiano PERO con un aumento de la resistencia frente a otro.**
- ...el uso favorecido de una determinada clase de antibióticos puede aumentar la presión de selección hacia la resistencia?

IMPACTO DEL PROA FRENTE A LA INCIDENCIA DE BACILOS GRAM (-) RESISTENTES A CARBAPENEMS

METODOLOGÍA

Se realizó un análisis de **series de tiempo interrumpido un año antes y dos años después de iniciar el PROA** para evaluar :

- **el consumo de carbapenem,**
- **la incidencia de BGN –CR ,**
- **las tasas de mortalidad** de eventos centinela y otras variables potencialmente relacionadas con la incidencia de BGN –CR (**las tasas No cambiaron**)

Gentileza Dra María Virginia Villegas

IMPACTO DEL PROA FRENTE A LA INCIDENCIA DE BACILOS GRAM (-) RESISTENTES A CARBAPENEMS

RESULTADOS A DOS AÑOS

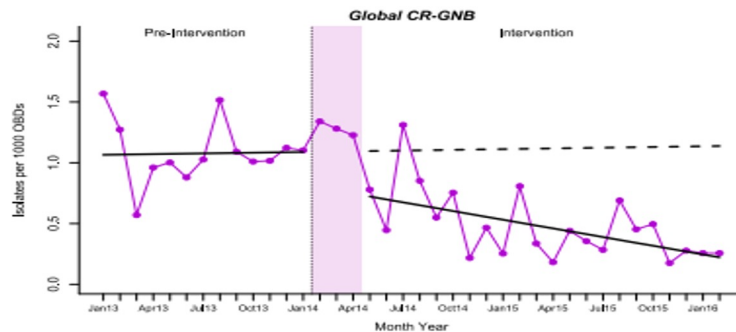
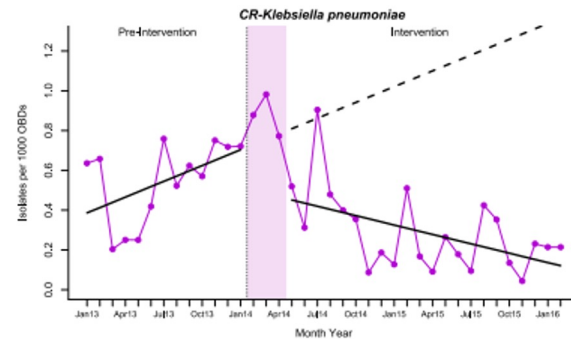
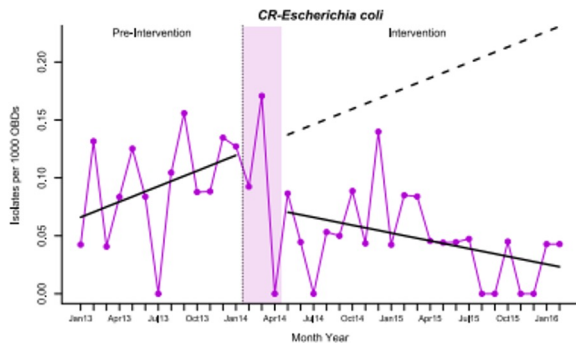
Reducción marcada en el consumo de carbapenem (efecto relativo -83,51%; IC del 95%: -87,23 a -79,79).

Reducción de incidencia de BGN-CR en -0,915 casos por 1000 días de cama ocupados (IC del 95%: -1,743 a -0,087).

Mayor efecto en ***K. pneumoniae*-CR** y ***E.coli* -CR** , con **reducción relativa de -91,15%** y **-89,93%** respectivamente.

Gentileza Dra María Virginia Villegas

Análisis de series de tiempo interrumpido de cambios en tendencias de densidad de incidencia global de bacilos Gram (-) resistentes a carbapenem (BGN-CR), *K. pneumoniae* –CR y *E. coli*- CR observada antes y después de la intervención.



Impacto de un PROA frente a la susceptibilidades bacterianas y costo de los antibióticos

Variaciones de sensibilidad entre enero de 2018 y diciembre de 2020.

- Para *Pseudomonas aeruginosa*, aumento significativo de susceptibilidad a amikacina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, meropenem, piperacilina y piperacilina/tazobactam ($p < 0,05$).
- Reducción significativa de susceptibilidad a los carbapenémicos tanto para *Klebsiella pneumoniae* ($p = 0,034$) como para *Escherichia coli* ($p = 0,014$)
- **Opinión Dra MV Villegas:** la dinámica de la resistencia obedece a muchos factores por lo cual hace difícil la asociación entre PROA y disminución de la resistencia bacteriana

Gentileza Dra María Virginia Villegas



Antimicrobial stewardship in hospitals in Latin America and the Caribbean: a scoping review

Jennifer Hegewisch-Taylor,¹ Anahí Dreser-Mansilla,¹ Julián Romero-Mónico,¹ and Gabriel Levy-Hara²

Suggested citation Hegewisch-Taylor J, Dreser-Mansilla A, Romero-Mónico J, Levy-Hara G. Antimicrobial stewardship in hospitals in Latin America and the Caribbean: a scoping review. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e68. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.68>

TABLE 1. Antimicrobial stewardship structure, process, and outcome elements: human resources, types of interventions, and outcome/process measures in Latin America and the Caribbean hospitals, 1985 – 2019

Publications (n = 147) by country (18) ^a	Baseline measures-only n (%)	Reported human resources n (%)	Reported antimicrobial stewardship interventions							Reported outcomes					
										Process measures		Outcome measures			
			Educational n (%)	Guidelines n (%)	Persuasive n (%)	Restrictive n (%)	Information technologies n (%)	Laboratory & diagnostic capacities n (%)	Non- specified ^b n (%)	Compliance with guidelines n (%)	Other process measures n (%)	Antimicrobial consumption n (%)	Clinical outcomes n (%)	Microbiological outcomes n (%)	Economic outcomes n (%)
Argentina (22)	4 (2.7)	15 (10.2)	6 (4.1)	7 (4.8)	11 (7.5)	8 (5.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	10 (6.8)	6 (4.1)	15 (10.2)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (2.7)
Barbados, Guyana, St. Lucia ^c (1)	1 (0.7)	1 (0.7)													
Bolivia (2)	2 (1.4)														
Brazil (47)	13 (8.8)	28 (19.0)	6 (4.1)	10 (6.8)	21 (14.3)	13 (8.8)	7 (4.8)	3 (2.0)	1 (0.7)	18 (12.2)	15 (10.2)	22 (15.0)	12 (8.2)	15 (10.2)	8 (5.4)
Chile (11)	6 (4.1)	9 (6.1)	3 (2.0)	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (2.7)		1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (3.4)	2 (1.4)	4 (2.7)	3 (2.0)
Colombia (17)	4 (2.7)	7 (4.8)	2 (1.4)	5 (3.4)	3 (2.0)	6 (4.1)	4 (2.7)		1 (0.7)	8 (5.4)	5 (3.4)	10 (6.8)	4 (2.7)	8 (5.4)	4 (2.7)
Costa Rica (4)	2 (1.4)				1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)			2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)			
Cuba (16)	6 (4.1)	11 (7.5)	6 (4.1)	8 (5.4)	6 (4.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)		6 (4.1)		9 (6.1)	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (1.4)
Guatemala (2)	1 (0.7)	1 (0.7)							1 (0.7)			1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)
Guyana (1)	1 (0.7)														
Honduras (2)	2 (1.4)	1 (0.7)													
Jamaica (1)	1 (0.7)	1 (0.7)													
Mexico (13)	3 (2.0)	7 (4.8)	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.7)	4 (2.7)		3 (2.0)	5 (3.4)	3 (2.0)	6 (4.1)	4 (2.7)	7 (4.8)	3 (2.0)
Peru (1)	1 (0.7)														
Dominican Republic (1)	1 (0.7)														
Trinidad & Tobago (3)	3 (2.0)														
Uruguay (3)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)						2 (1.4)		1 (0.7)	
Total	52 (35.4)	81 (55.1)	26 (17.7)	36 (24.5)	46 (31.3)	39 (26.5)	21 (14.3)	6 (4.1)	9 (6.1)	52 (35.4)	32 (21.8)	71 (48.3)	28 (19.0)	45 (30.6)	25 (17.0)

^a Total percentages are computed based on column counts. Rows reflect partial percentages.

^b Programs and policies without explicit interventions.

^c These countries belong to the same publication.

Entonces...qué podemos hacer?: diagnóstico oportuno y adecuado

1. Obtención adecuada de cultivos pre-tratamiento y comunicación fluida entre laboratorio microbiológico y prescriptores: adecuación del ATB en no más de 48- 72 hs
2. Evitar tomar urocultivos, ...*pensarlo dos o tres veces!* : sondados, bacteriurias asintomáticas, pacientes en UCI con fiebre o sepsis con otro foco altamente sospechoso (CVC, respiratorios, abdominales).
3. Procurar contar con métodos rápidos, incluyendo PCR multiplex

Entonces...qué podemos hacer?: tratamiento antimicrobiano equilibrado...

1. Evitar igual terapia empírica para todos los pacientes sin considerar epidemiología de la sala y con espectro demasiado amplio:

- ...Ceftriaxona para infecciones de la comunidad (ITU, NAC, abdominales), excepto ITUs complicadas en sitios con alta prevalencia de R a quinolonas
- ...Meropenem ± vancomicina para todos y todas...frecuente *gold standard* en muchos hospitales y muchos países de América Latina 🥲 (Levy Hara et al, JAC 2022)

Entonces...qué podemos hacer?: tratamiento antimicrobiano equilibrado...

2. Evitar combinaciones cuya evidencia no muestra ventajas:

- NAV y bacteriemias por *Acinetobacter* spp (Durante-Mangoni, CID 2013; Sirjatuphat AAC 2014; Kaye NEJM Evid 2022)

Entonces...qué podemos hacer?: tratamiento antimicrobiano equilibrado...

2. Evitar combinaciones cuya evidencia no muestra ventajas:

- Infecciones no bacteriémicas por *P. aeruginosa* o Enterobacterales **no productores de carbapenemasas, excepto shock séptico, pte neutropénico o alta prevalencia de R en la unidad** (Paul, BMJ 2004; Micek, AAC 2010; Tang, Exp Ther Med 2018)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Review

Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy

Gabriel Levy Hara ^{a,*}, Souha S. Kanj ^b, Leonardo Pagani ^{c,d}, Lilian Abbo ^e,
Andrea Endimiani ^f, Heiman F.L. Wertheim ^{g,h}, Carlos Amábile-Cuevas ⁱ, Pierre Tattevin ^j,
Shaheen Mehtar ^k, Fernando Lopes Cardoso ^l, Serhat Unal ^m, Ian Gould ⁿ

^a Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

^b American University of Beirut Medical Centre, Beirut, Lebanon

^c Infectious Diseases Unit, Bolzano Central Hospital, Bolzano, Italy

^d Antimicrobial Stewardship Programme, Annecy-Genevois Hospital Centre, Annecy, France

^e University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

^f Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland

^g Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, UK

^h Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

ⁱ Fundación Lusara, Mexico City, Mexico

^j Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pontchaillou University Hospital, Rennes, France

^k Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa

^l Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^m Department of Infectious Diseases, Medical Faculty, Hacettepe University, Ankara, Turkey

ⁿ Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen, Scotland, UK

Cuándo usar biterapia por sospecha o confirmación de PAE o A.b?

- ▶ Resultaría prudente recomendar inicio de dos drogas (colistina, carbapenemes, aminoglucósidos u otras dependiendo del patrón de resistencia local) en:
 - Sepsis severa o shock séptico
 - Sepsis en neutropénicos (u otros inmunodeprimidos)
 - Sepsis en pacientes con internación en UTI actual o reciente, siempre según epidemiología local.

Entonces...qué podemos hacer?: tratamiento antimicrobiano equilibrado...

3. Enterobacteriales productoras de carbapenemasas

En casi todos los casos, combinar al menos dos ATB activos, incluyendo el tratamiento empírico ante la sospecha por epidemiología de la sala.

Colistina monoterapia vs terapia combinada

Tres metaanálisis confirman **MAYOR MORTALIDAD con monoterapia:**

- Zusman (JAC 2017):¹ 22 estudios (19 RCT, 3 observacionales retrospectivos): OR 1.58, 95% CI 1.03–2.42
- Samal (Indian J Crit Care, 2021):² 39 estudios (6 RCTs, 11 observacionales prospectivos y 22 retrospectivos): OR 0.81, 95% CI 0.65–1.01 con terapia combinada.

1. Zusman O, et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2017 Jan;72(1):29-39.

2. Samal S, et al. Polymyxin Monotherapy vs. Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-resistant Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Crit Care Med. 2021 Feb;25(2):199-206.

Colistina monoterapia vs terapia combinada

Tres metaanálisis confirman **MAYOR MORTALIDAD** con monoterapia:

- Vardakas (IJAA 2018):³ 32 (3 RCTs, 6 prospectivos, 22 retrospectivos y uno combinado): RR 0.80, 95% CI 0.69–0.93 con terapia combinada

Similares resultados combinando carbapenemes vs otras (tigeciclina, fosfomicina y aminoglucósidos)

3. Vardakas KZ, et al. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2018 Apr;51(4):535-547. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.020. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288723.

ARTICLES | VOLUME 18, ISSUE 4, P391-400, APRIL 2018

Download Full Issue

Purchase Subscribe Save

Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

Mical Paul, MD • Prof George L Daikos, MD • Emanuele Durante-Mangoni, MD • Dafna Yahav, MD • Prof Yehuda Carmeli, MD • Yael Dishon Benattar, MA • et al. [Show all authors](#)

Published: February 15, 2018 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)

Check for updates

Summary

Summary

EVIDoat2200131.pdf

Mostrar todo X

Paul M, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018 Apr;18(4):391-400.

ORIGINAL ARTICLE

Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms

Keith S. Kaye, M.D., M.P.H.,¹ Dror Marchaim, M.D.,² Visanu Thamlikitkul, M.D.,³ Yehuda Carmeli, M.D.,⁴ Cheng-Hsun Chiu, M.D., Ph.D.,⁵ George Daikos, M.D.,⁶ Sorabh Dhar, M.D.,⁷ Emanuele Durante-Mangoni, M.D.,⁸ Achilles Gikas, M.D.,⁹ Anastasia Kotanidou, M.D.,¹⁰ Mical Paul, M.D.,¹¹ Emmanuelle Roilides, M.D.,¹² Michael Rybak, Pharm.D., Ph.D.,¹³ Michael Samarkos, M.D.,¹⁴ Matthew Sims, M.D.,¹⁵ Dora Tancheva, M.D.,¹⁶ Sotirios Tsiodras, M.D.,¹⁷ Daniel Kett, M.D.,¹⁸ Gopi Patel, M.D.,¹⁹ David Calfee, M.D.,²⁰ Leonard Leibovici, M.D.,²¹ Laura Power, M.D.,²² Sylvia Munoz-Price, M.D.,²³ Kurt Stevenson, M.D.,²⁴ Laura Susick,²⁵ Katie Latack,²⁵ Jolene Daniel,¹ Christine Chiou, M.D.,²⁶ George W. Divine, Ph.D.,²⁵ Varduhi Ghazyaran, M.D.,²⁶ and Jason M. Pogue, Pharm.D.²⁷

Table 3. Twenty-Eight-Day Mortality.*

Cause of Mortality	Colistin plus Placebo	Colistin plus Meropenem	Difference (95% CI) †	P Value
Overall	92/213 (43)	77/210 (37)	6.5 (−2.8 to 15.8)	0.17
Pneumonia	69/152 (45)	59/146 (40)	5.0 (−6.2 to 16.2)	
BSI	23/61 (38)	18/64 (28)	9.6 (−6.8 to 26.0)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	76/165 (46)	69/164 (42)	4.0 (−6.7 to 14.7)	
CRE	11/34 (32)	6/35 (17)	15.2 (−4.9 to 35.3)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10/23 (43)	5/20 (25)	18.5 (−9.3 to 46.2)	

* Data are n/N (%), where n is the number of patients who died and N represents the total number of patients in the subgroup. BSI denotes bloodstream infection; CI, confidence interval; and CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales.

† Differences and 95% CIs are listed as differences in percentage points of ([colistin plus placebo] − [colistin plus meropenem]). The widths of the CIs have not been adjusted for multiplicity. Thus, the CIs should not be used to reject or not reject treatment effect hypotheses.

- Predominio de *A. baumannii* en ensayos OVERCOME y AIDA
- CPE y *P. aeruginosa* representaron menos del 25% de los patógenos
- Ambos ensayos informaron de reducciones de la mortalidad a 28 días con el tratamiento combinado en comparación con colistina monoterapia para la
 - CPE (32% vs. 17% y 35% vs. 21% en OVERCOME y AIDA, respectivamente) y
 - *P. aeruginosa* (43% vs. 25% y 31% vs 25%), *pero no tenían potencia suficiente para evaluar diferencias significativas.*

Ceftazidima-avibactam

- Buenas experiencias clínicas frente a BGN productores de carbapenemasas (...*Tamma, CID 2021; Yang, BMJ 2023*)
- Recaídas podrían ser frecuentes, más aún con monoterapia (*Di Bella, JGAR 2021*)
- Tres metaanálisis/RS no mostraron diferencias de eficacia ni mortalidad con monoterapia (*Onorato, IJAA 2019; Fiore, Antibiotics 2020; Li, Front. Pharmacol. 2021*)...
- ...pero dos mostraron mayor número de cepas resistentes post tratamiento (*Li, Front. Pharmacol. 2021, Di Bella, JGAR 2021*)
- ***Necesidad de uso combinado en era de MDR???***

CONCLUSIONES

- Existe evidencia sobrada respecto de que los PROA reducen la incidencia infecciones por bacterias resistentes y adicionalmente mejoran la sensibilidad a diferentes clases de antibióticos
- Es necesario enfocar una o dos estrategias dentro del PROA que permitan trasladar estos beneficios a nuestra institución.
- Cuidar las pocas alternativas existentes frente a MDR – incluso con combinaciones cuya evidencia es aún debatible- también debiera ser contemplada como parte del PROA



***MUCHAS GRACIAS POR
LA ATENCIÓN!!!***