



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN
DE MURCIA

DISCURSO DE TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

Dr. JOSÉ MARÍA LÓPEZ LOZANO

PRESENTA: Excelentísima Dra. Doña María Trinidad
Herrero Ezquerro

Murcia 8 de junio de 2023

Umbrales en el uso de antibióticos: ¿Es posible calcular cuantos pacientes podemos tratar con antibióticos sin desarrollar resistencia?

JOSÉ MARÍA LÓPEZ LOZANO

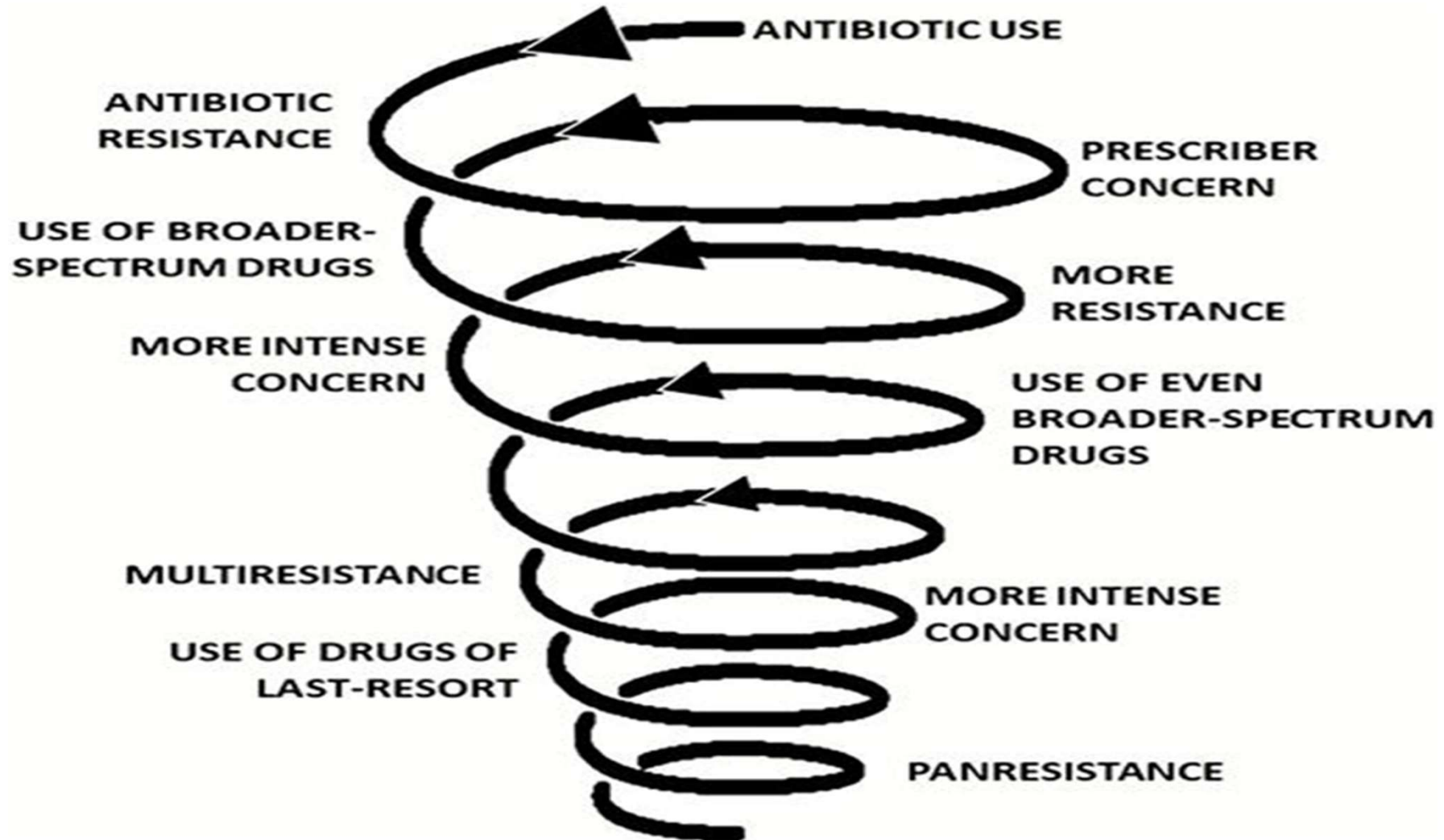
Investigador Emérito, IMIB.es

Prof Col Hon, Universidad de Murcia

¿QUÉ ES LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS?

- Es la **capacidad de resistir** a la acción de **los antibióticos** que son los medicamentos dirigidos a eliminar dichas bacterias.
- **las bacterias que adquieren resistencia, evitan ser eliminadas por los antibióticos** y continúan su acción en el ser humano **produciendo infecciones** y en casos extremos, **la muerte del paciente**.
- En el caso del resto de microorganismos, en que no se utilizan antibióticos, también existe resistencia a los antifúngicos, los antivirales, etc. Se denomina Resistencia MICROBIANA

LA ESPIRAL DE LA RESISTENCIA



LA RESISTENCIA, UN PROBLEMA DE GRUPO

- **Transmisión** similar al resto de enfermedades transmisibles
 - Interés para epidemiólogos
- **Riesgo** por pertenecer al grupo
 - Necesidad de estudiar los grupos o poblaciones
- El grupo es el **sujeto del fenómeno epidemiológico**
 - uso de antibióticos,
 - adherencia o no a prácticas de higiene,
 - factores estructurales (como sobrecarga asistencial en hospitales)

Factores Ligados a las prácticas de higiene y el ambiente hospitalario

- Sobreuso
- Maluso
- Co-uso

Uso de
antimicrobianos



Resistencia bacteriana en
hospitales

- Control de la IN
- Sobrecarga de trabajo
- Brotes epidémicos
- Reservorios
- Transmisión entre pacientes

Control de la
Infección Nosoc.

Pacientes

- Cuidados Intensivos
- Mayor edad
- Mayor instrumentación

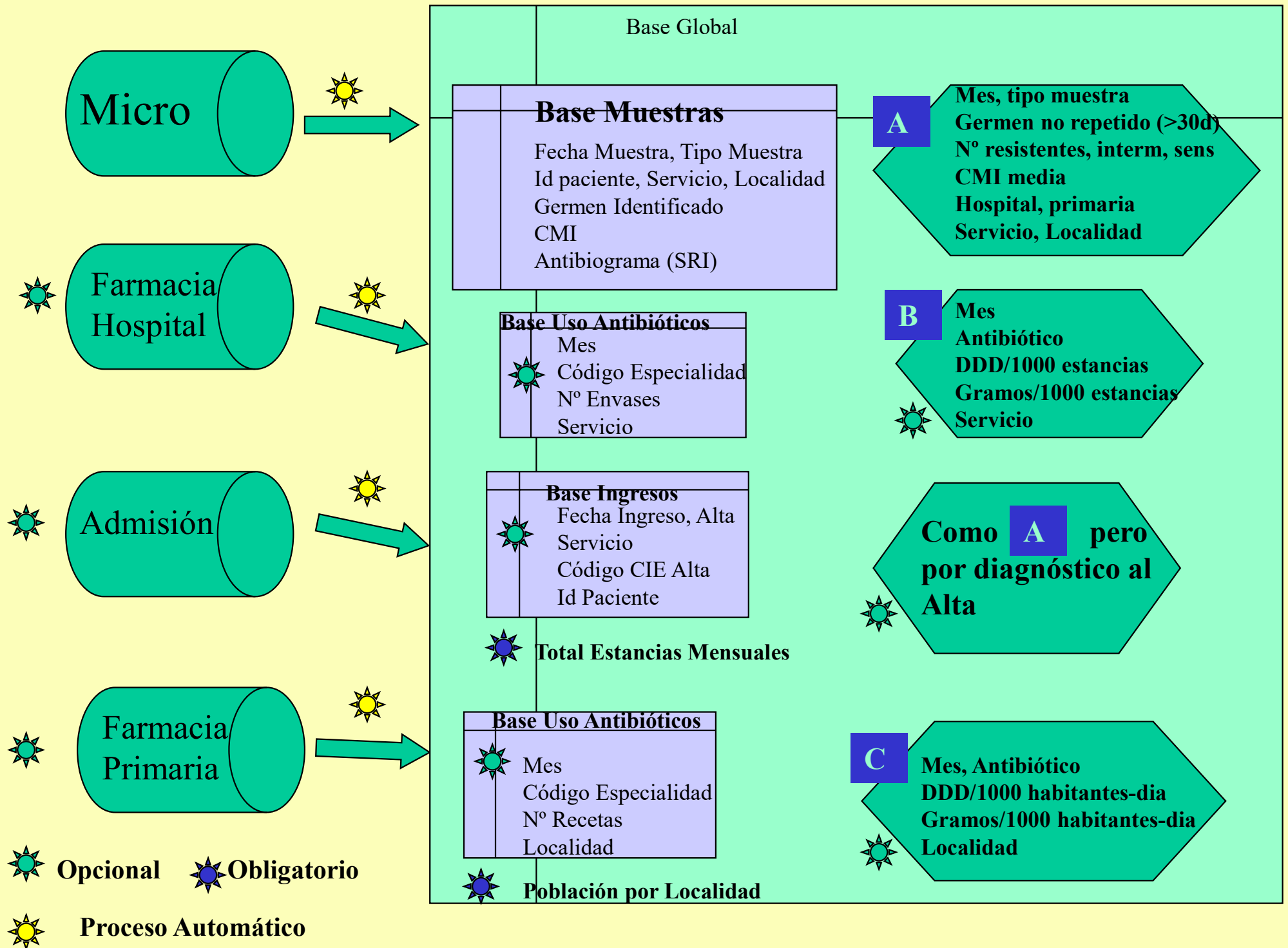
Comunidad

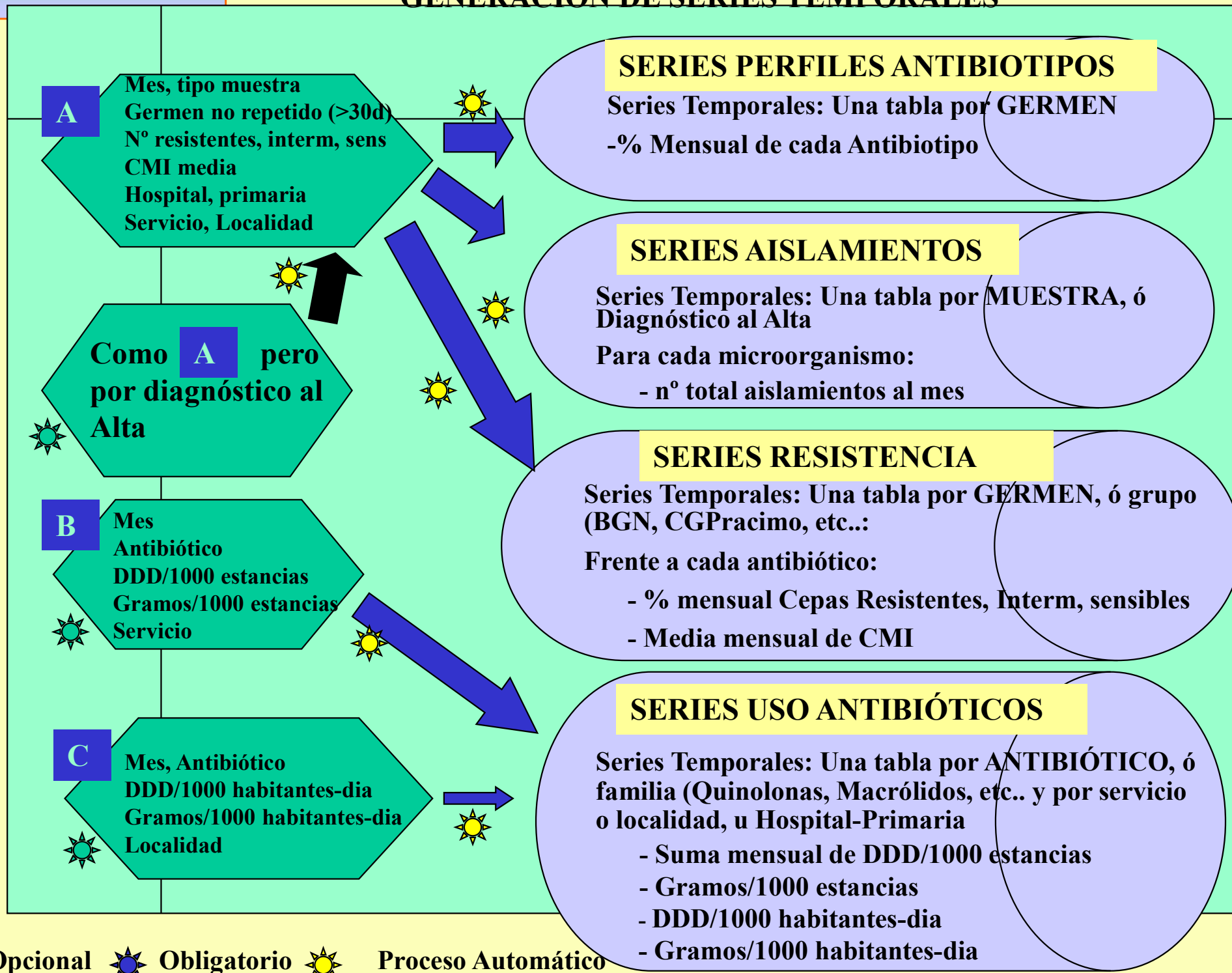
- Prevalencia de la resistencia
- Uso de antibióticos en personas y animales

LA RESISTENCIA, UN PROBLEMA DE GRUPO

- Necesidad de medir
 - Establecer Indicadores
 - Sistemas de vigilancia
 - **Analizar la información.**
 - **programas de control.**
 - **Evaluar la efectividad** y replantear, nuevas intervenciones.

ACCESS





ESQUEMA GENERAL

Guía Antibioterapia Empírica

- Abucasis
- Hospital (Intranet / Orion Clinic)

PROA

- Diseño
- Evaluación

Microorganismo
esperado

Resistencia
esperada

Microbiología
Antibiogramas



Quadro de mandos
interactivo

Uso de
Antibióticos
(DDD)

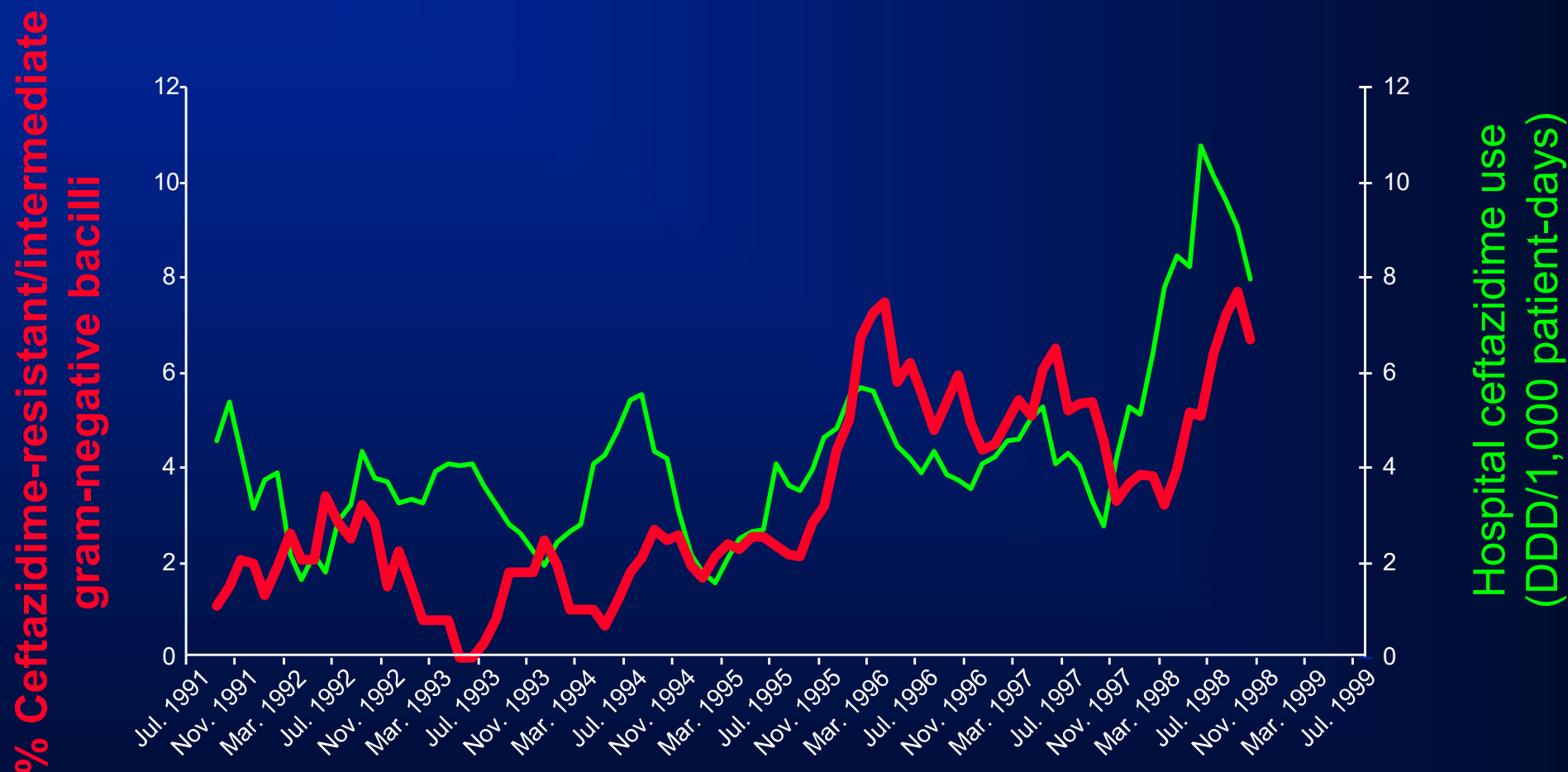
Admisión:
(Estancias)

Análisis de datos e Investigación

- Impacto Uso-Resistencia
- Estudios Uso Ab
- Umbrales

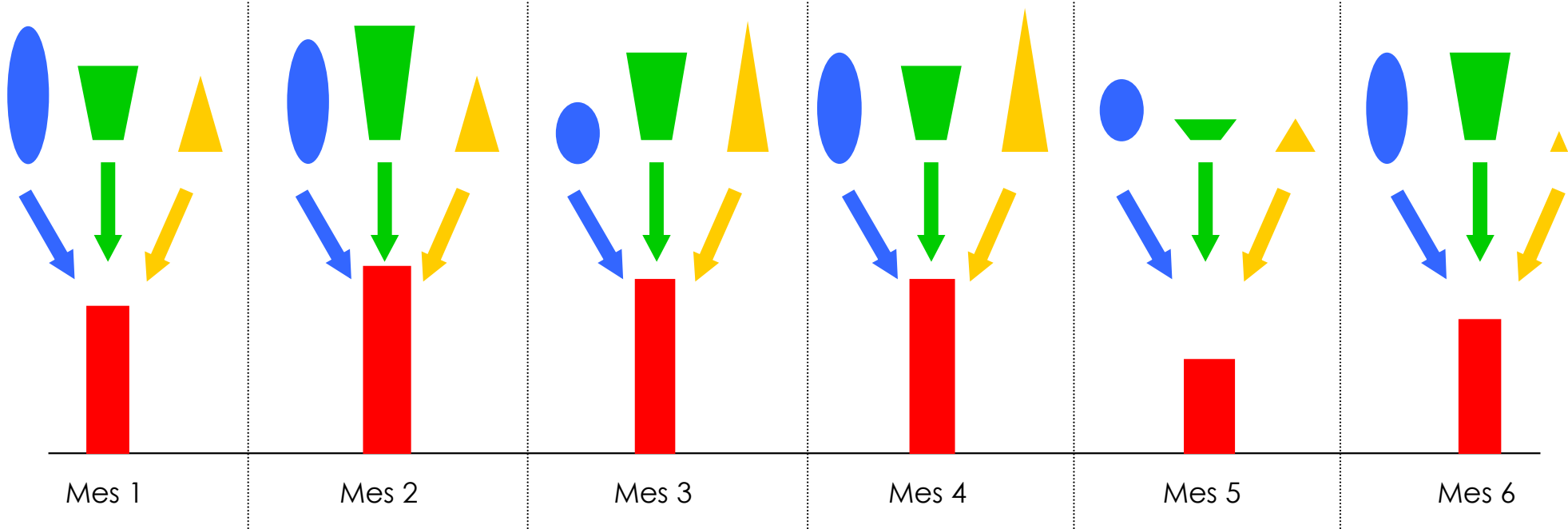


Media móvil centrada de periodo 5 del porcentaje mensual de Bacilos Gram - resistentes/intermedios a ceftazidima y uso hospitalario de ceftazidima, Hospital Vega Baja, 1991-1998



Fuente: López-Lozano JM, et al. Int J Antimicrob Agents 2000;14:21-30.

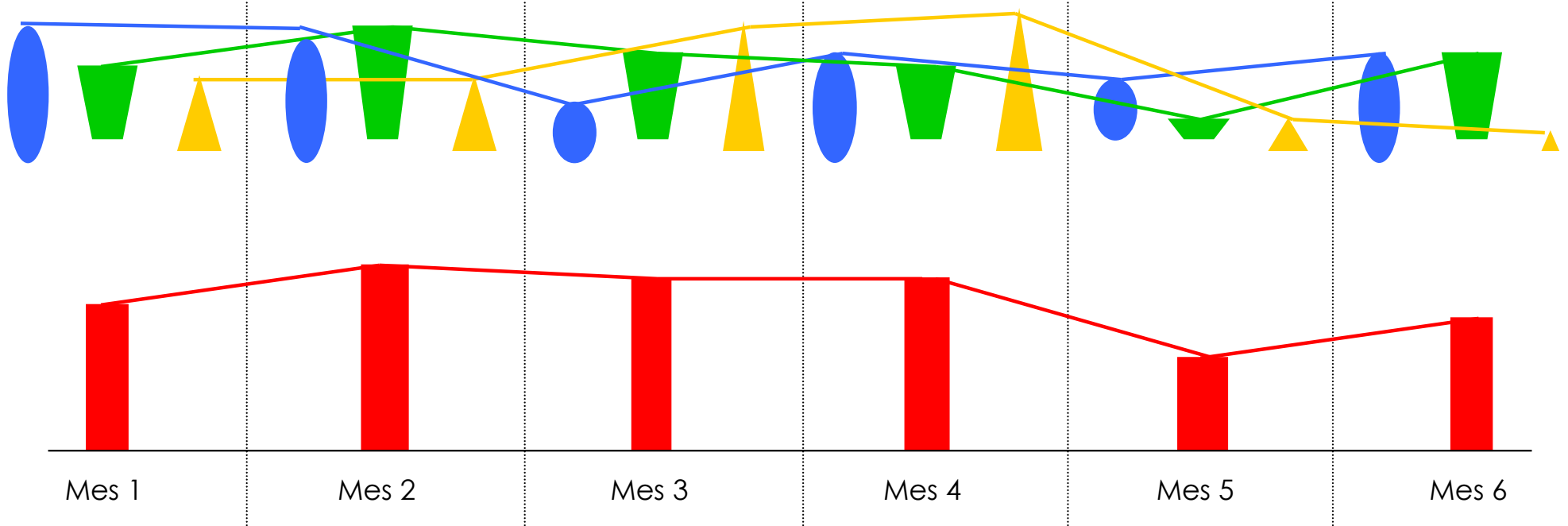
MODELO ESTÁTICO



El efecto de cada factor sería contemporáneo e independiente de momentos anteriores



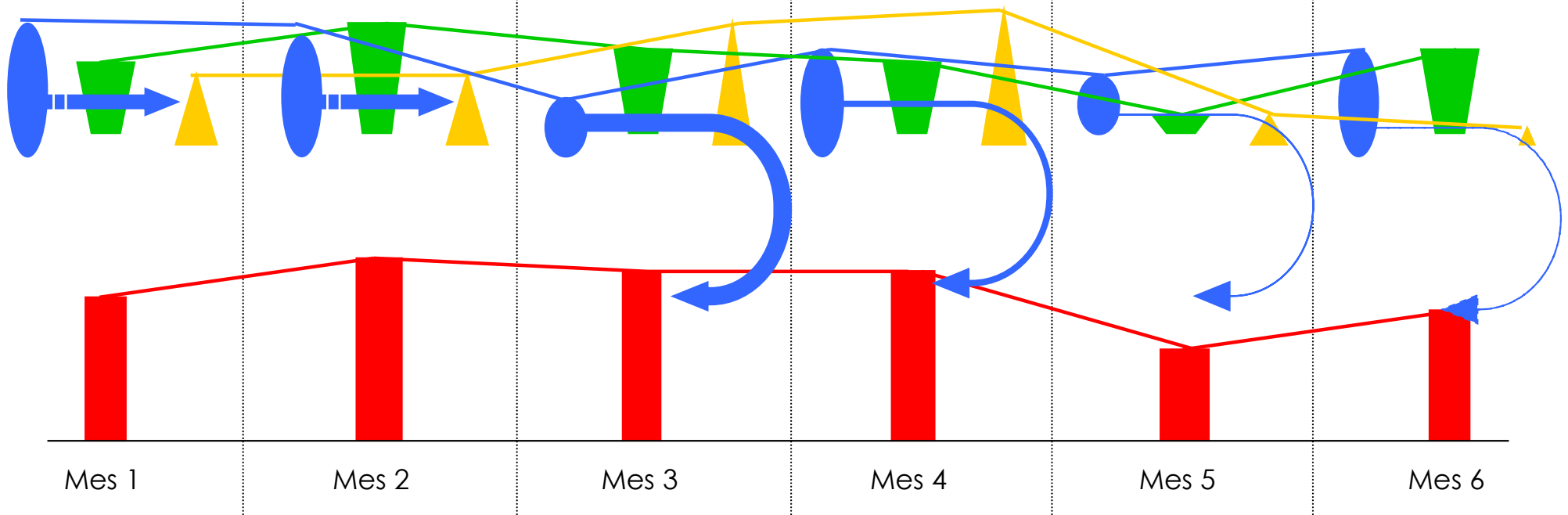
MODELO DINÁMICO



Todos los factores varían a lo largo del tiempo en su magnitud y tienen relación con los momentos anteriores



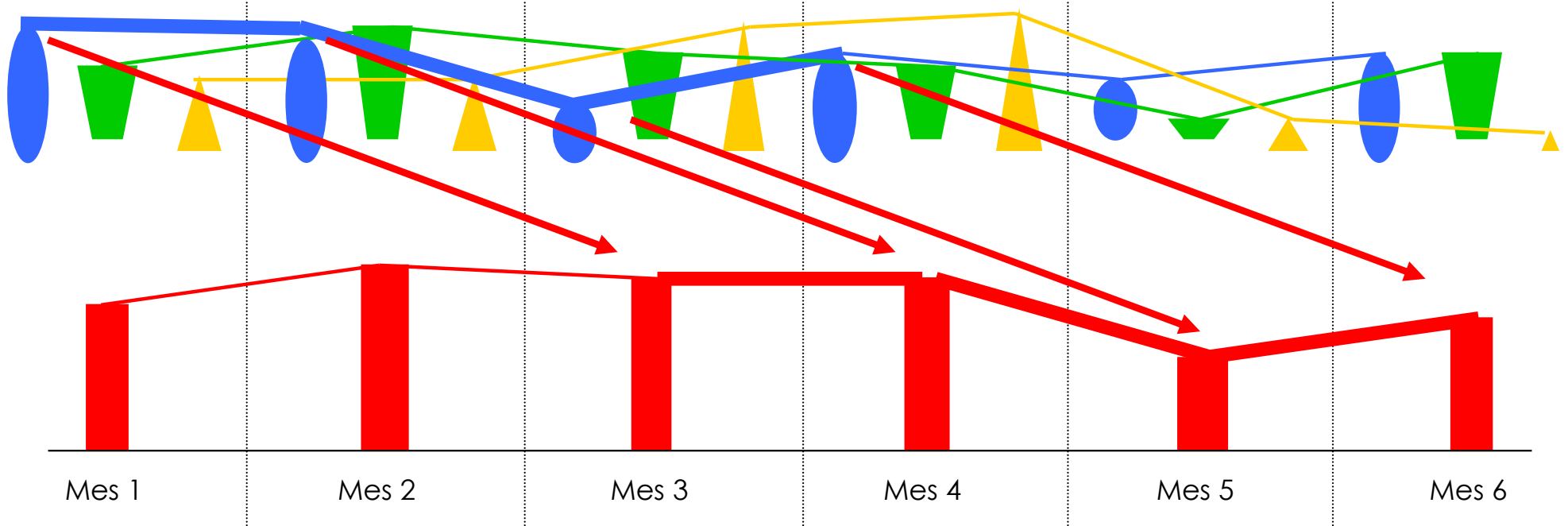
MODELO DINÁMICO



El efecto antibiótico altera la biodiversidad de la flora tras un retardo y este efecto disminuye progresivamente



MODELO DINÁMICO



El resultado final es que el efecto del uso de antibióticos sobre la resistencia está retardado: paralelo y no simultáneo



JAC - Antimicrobial Resistance

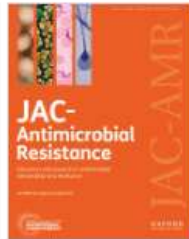
Education and research in antimicrobial stewardship and resistance



Issues Submit ▼ Alerts About ▼

JAC-Antimicrobial Resistan ▼

Advanced Search



Volume 5, Issue 1
February 2023

Article Contents

Abstract

Introduction

JOURNAL ARTICLE

Systematic review of time lag between antibiotic use and rise of resistant pathogens among hospitalized adults in Europe

Edith Poku, Katy Cooper, Anna Cantrell, Sue Harnan, Muna Abu Sin, Arina Zanuzdana, Alexandra Hoffmann ✉

JAC-Antimicrobial Resistance, Volume 5, Issue 1, February 2023, dlad001,
<https://doi.org/10.1093/jacmr/dlad001>

Published: 20 January 2023 Article history ▼

PDF Split View Cite Permissions Share ▼



More metrics information

PDF

Help

Email alerts

Article activity alert

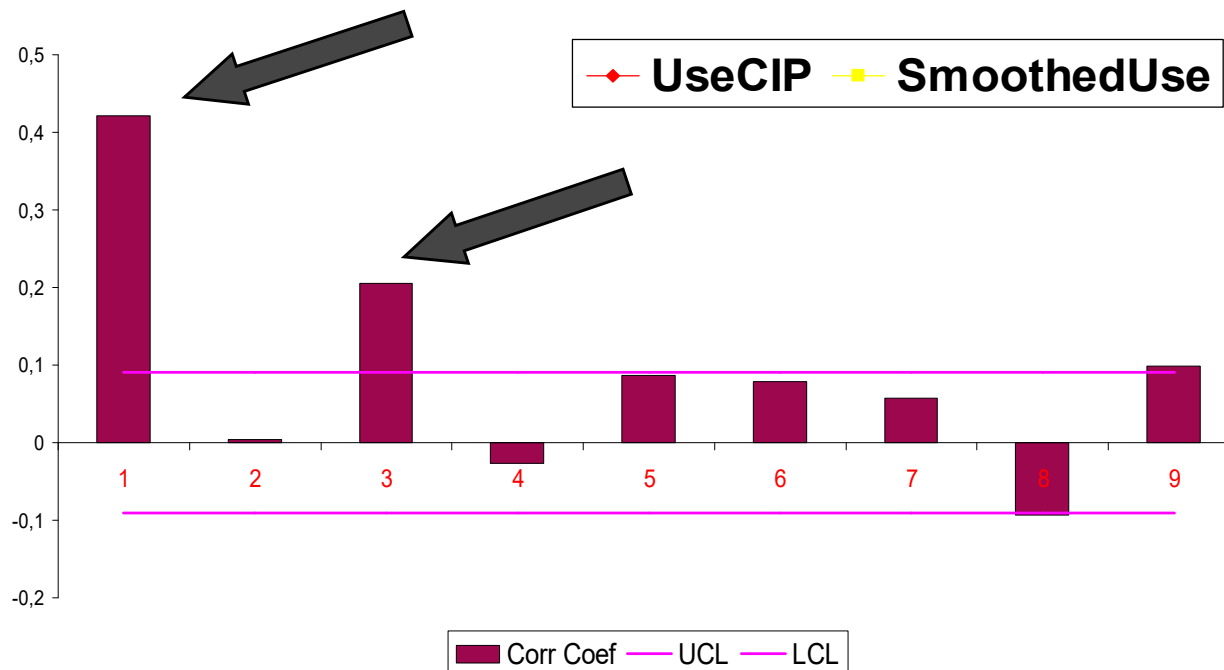
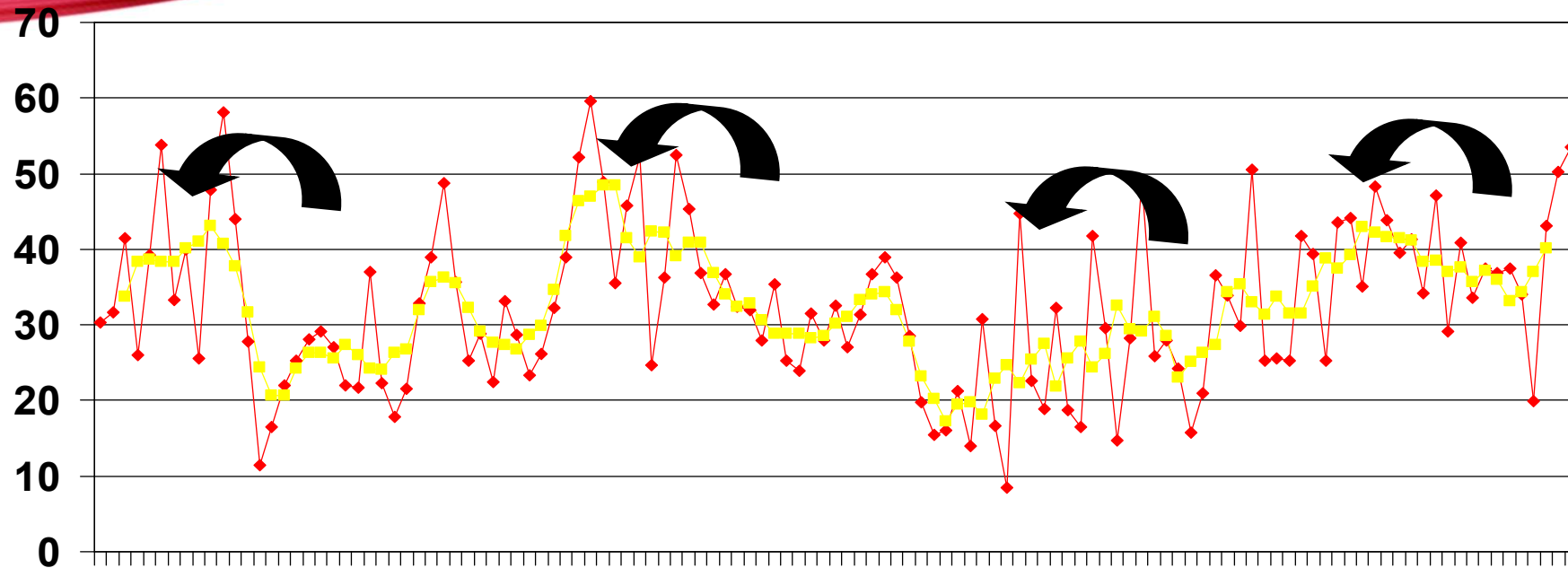
Advance article alerts

New issue alert

In progress issue alert

En una muy reciente revisión (febrero 2023) se afirma la verosimilitud de la existencia de retardos (entre 1 y 6 meses) entre el uso de antibióticos y la generación de resistencia a nivel de grupos.

Concepto de autocorrelación para series univariantes



**El uso de ciprofloxacino
está relacionado con sus
valores previos de 1 y 3
meses antes**

DEFINICIÓN DE IMPACTO

- A menudo, en la literatura, **se menciona el impacto** del uso de antibióticos sobre la resistencia o el ecosistema bacteriano, pero **ni se define ni se calcula ni se cuantifica**. A lo sumo que se llega es a proclamar, de forma vaga, que nuestro programa ha hecho bajar la resistencia en cierta medida.
- La **evaluación** de las medidas de control necesita **indicadores cuantificables**, precisos, medidos en unidades concretas: por paciente tratado, por DDD/1000 estancias, por litro de sol hidroalcohólica/1000 estancias,... de manera que podamos planificar nuestras decisiones de forma cuantitativa
- El **acto médico de prescribir un antibiótico supone un riesgo para el ecosistema**. Este riesgo **debe cuantificarse** para todas las posibles alternativas terapéuticas de que disponga el médico con el fin de que, entre otras consideraciones, escoja aquella que sea menos lesiva para el ecosistema.

DEFINICIÓN DE IMPACTO

- Definición: Se trata de la **modificación del ecosistema bacteriano local** consecuencia de las variaciones en las magnitudes de ciertos factores relacionados:
 - **Uso de antibióticos**, medida como DDD/1000 estancias
 - Variables relacionadas con las **prácticas de higiene**: tasa de uso de soluciones hidroalcohólicas, frecuencia media de lavado de manos, etc.
 - Variables relacionadas con la **sobrecarga hospitalaria**: estancia media, ocupación hospitalaria, etc.
 - Medidas de **control de la infección**: tasa de aislamiento, screening, programas ZERO, etc.
- La modificación es medida en forma de cambio en las tasas de densidad de incidencia o de porcentajes de cepas resistentes, etc.

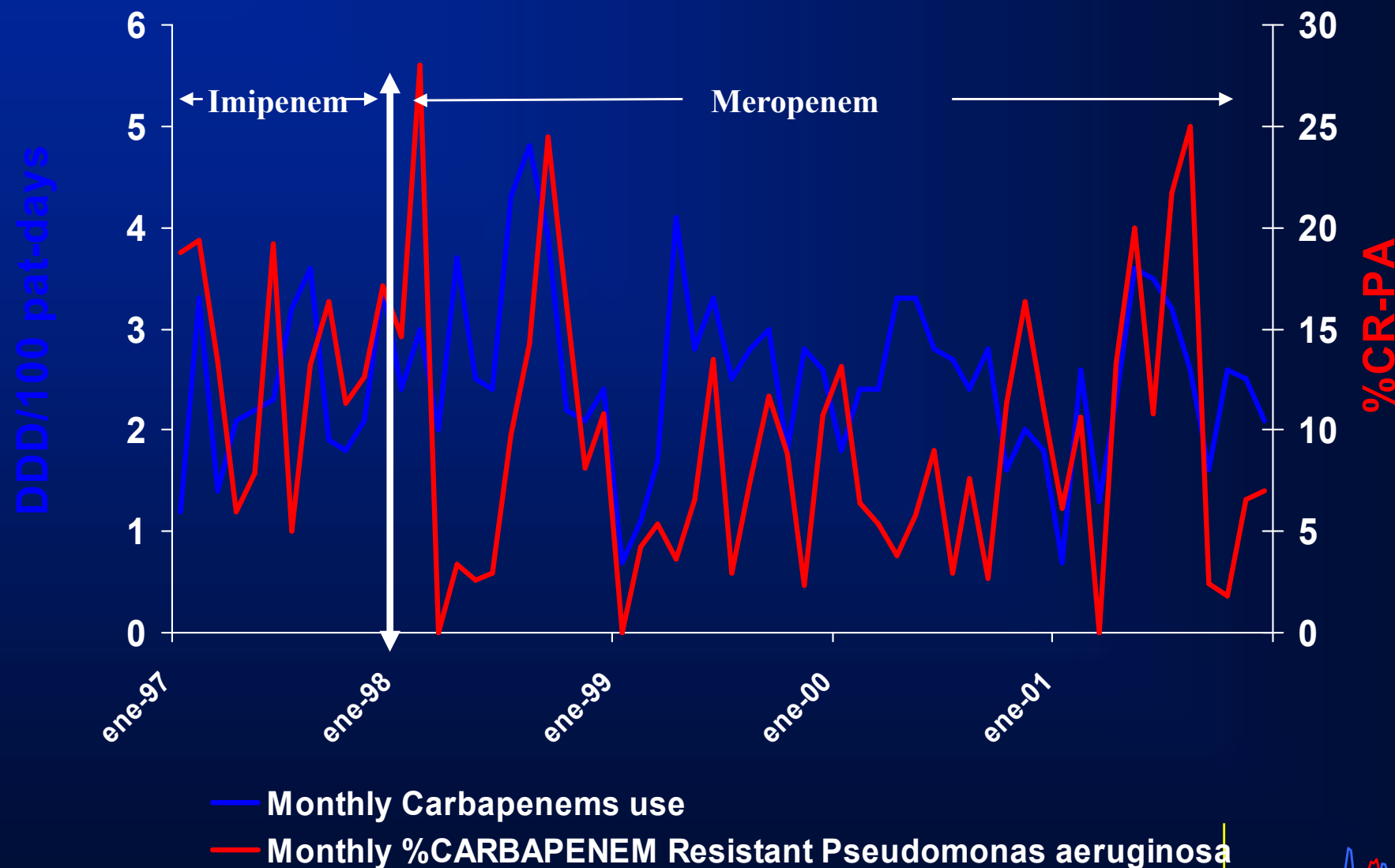
DEFINICIÓN DE IMPACTO

- En general, el impacto **necesita un cierto tiempo** para ser evidente: 1,2,3,...6... meses, según la experiencia acumulada.
- Utilizar otra escala temporal (trimestres, semestres, años) impide medir este fenómeno pues la relación evidenciable se calcula a partir de las variaciones en las series modelizadas. Una escala mayor “**borra**” las variaciones enmascarando la relación.
- La situación ideal sería bajar más todavía en la escala temporal: quincenas, semanas,..., cosa difícil dada la endeblez de las agrupaciones de casos muy reducidas.

DEFINICIÓN DE IMPACTO

- El impacto se puede **interpretar como el riesgo asociado a las decisiones terapéuticas**: ¿Cómo afecta al ecosistema local si yo, en vez de tratar a mi paciente con cefotaxima lo trato con ciprofloxacino?.
- Puesto que la resistencia es un fenómeno de tipo poblacional, el impacto **se evidencia no solo en el fenómeno de resistencia asociado al microorganismo concreto que infecta nuestro paciente frente al antibiótico elegido, sino a otros microorganismos y frente a diversos otros antibióticos**.
- **Cualquier actividad** o programa de control de la resistencia a los antimicrobianos, **debe incluir la medida, la cuantificación, del impacto**

Evolution of the Monthly % of Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (%CR-PA) and Monthly Consumption of Carbapenems (imipenem until Dec-97 and meropenem from Jan-98 to Dec-01). Antwerp University Hospital



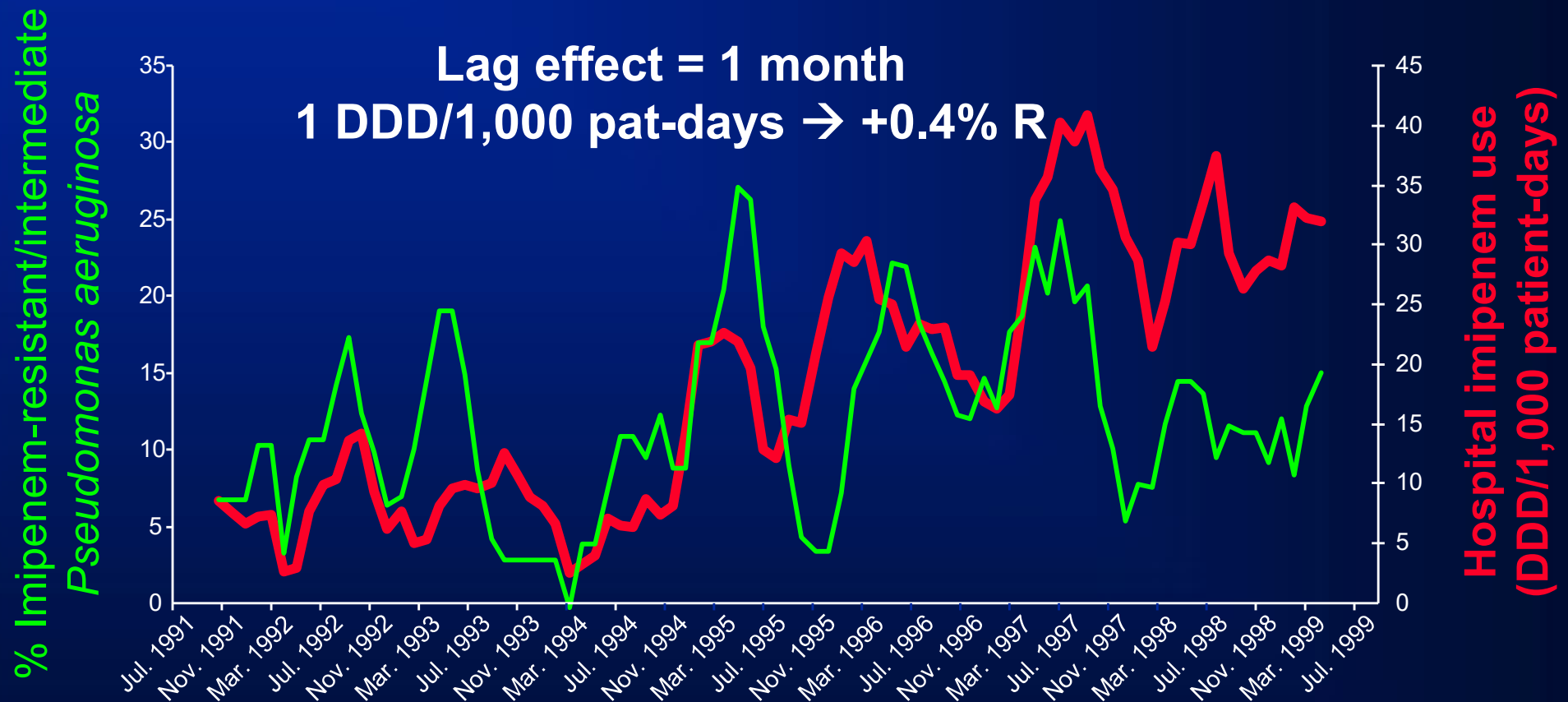
Evolution of the Monthly % of Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (%CR-PA) and Monthly Consumption of Carbapenems (imipenem until Dec-97 and meropenem from Jan-97 to Dec-02). Antwerp University Hospital

Time Series Analysis model interpretation

- $\%CR-PA = 0.5*Imp(-2) + 0.1*Mer(0) + 0.2*Mer(-2) + 0.27*\%CR-PA(-1) - 0.34*\%CR-PA(-4)$

-
- Imipenem impact on resistance is 0.5% (*)
 - Meropenem impact on resistance is $= 0.1 + 0.2 = 0.3\%$ (**)
 - (*) per each DDD/1000 pat-day of imipenem used, two months later, resistance will increase 0.5%
 - (**) per each DDD/1000 pat-day of meropenem used, two months later, resistance will increase 0.34%
 - **Meropenem impact on resistance is 60% of imipenem impact**

5-Month Moving Average Percent Imipenem-Resistant/Intermediate *P. aeruginosa* and Hospital Imipenem Use, Hospital Vega Baja, Spain, 1991-1998



Fuente: López-Lozano JM, et al. Int J Antimicrob Agents 2000;14:21-30.

INTERPRETACIÓN

- Puesto que la DDD se mide como una tasa por 1000 estancias, en nuestro hospital, con una tasa media mensual de 7000 estancias, ese uso equivale a 7 DDD absolutas mensualmente.
- Cada nuevo tratamiento (alrededor de 7 días: 7 DDD) en nuestro hospital añadirá 0'4% SOBRE EL NIVEL PRECEDENTE DE RESISTENCIA, un mes después. Es decir, si el mes anterior había un 10% de cepas resistentes, el mes siguiente, un nuevo paciente tratado con imipenem, hará que ese nivel se sitúe en: $10 + 0'4\% = 10'4\%$
- Este es el riesgo sobre el ecosistema POR CADA NUEVO PACIENTE TRATADO
- La cuantificación del riesgo, nos permite comparar entre sí diversos antibióticos: ¿qué antibiótico debo usar en mi hospital? : aquel que genere menos resistencia

ANALIZAR LA INFORMACIÓN RECOGIDA



International Journal of Antimicrobial Agents 14 (2000) 21–31

INTERNATIONAL JOURNAL OF
**Antimicrobial
Agents**

www.ischemo.org

Original article

Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis

José-María López-Lozano ^{a,*}, Dominique L. Monnet ^b, Alberto Yagüe ^a,
Amparo Burgos ^a, Nieves Gonzalo ^a, Pilar Campillos ^a, Marc Saez ^c

^a *Investigation Unit, Microbiology Laboratory and Pharmacy, Hospital Vega Baja, 03314 Orihuela, Alicante, Spain*

^b *National Centre for Hospital Hygiene, Statens Serum Institut, 2300 Copenhagen S, Denmark*

^c *Department of Economics, University of Girona, Campus de Montilivi, 17071 Girona, Spain*

Received 11 June 1999; accepted 14 October 1999



Articles & Issues ▾ Collections ▾ For Authors ▾ Journal Info ▾

All Content ▾

Search

[Advanced Search](#)

< Previous Article

2001 Volume 7, Supplement 5, Pages 29–36

Next Article >

Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models

[D.L. Monnet^{a,*}](#), [J.-M. López-Lozano^b](#), [P. Campillos^b](#), [A. Burgos^b](#), [A. Yagüe^b](#), [N. Gonzalo^b](#)

[Open Archive](#)  PlumX Metrics

DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00071.x>

[Article Info](#)

Abstract

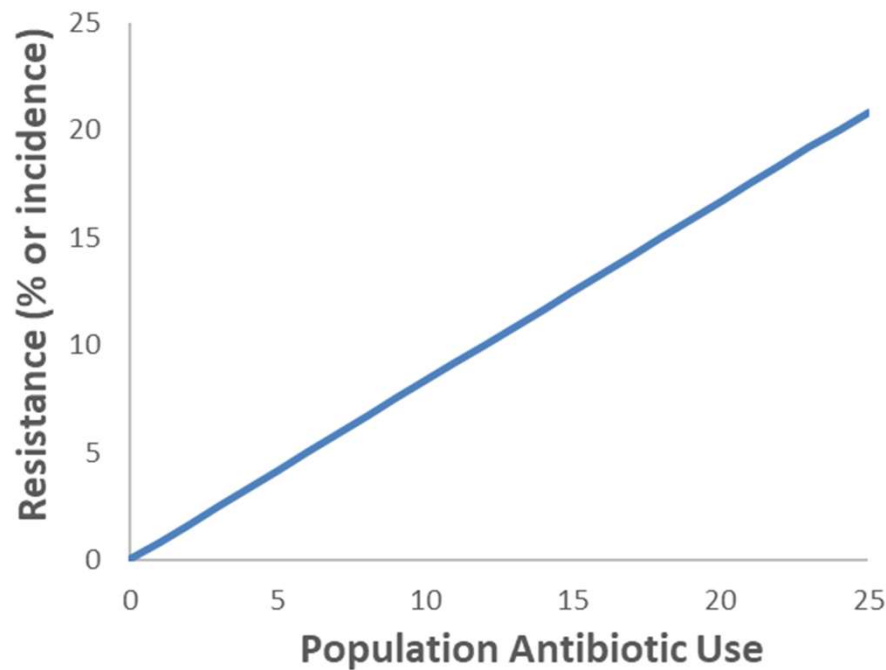
Full Text

Images

References

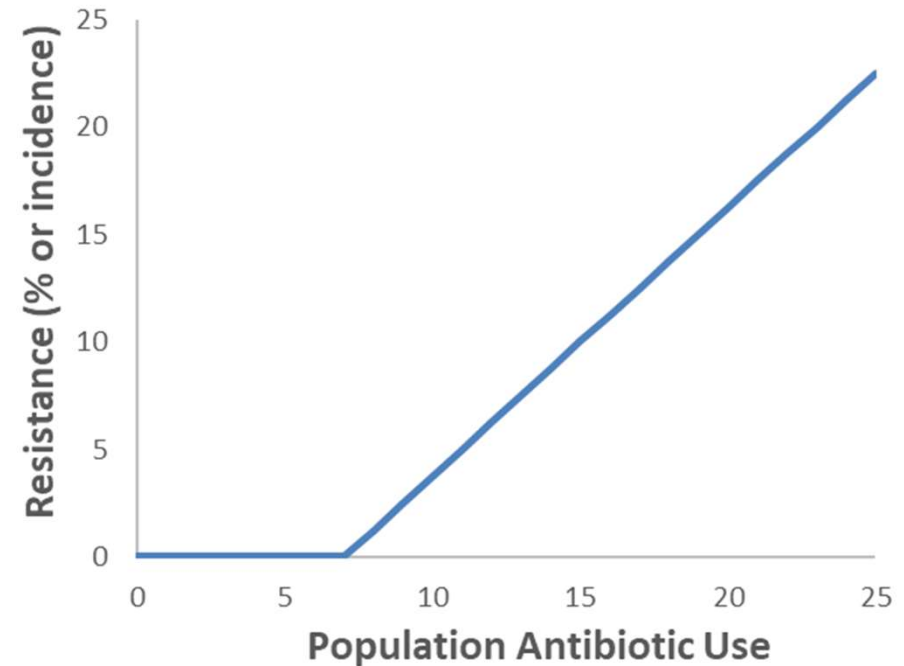
BACKGROUND

Reducing antibiotic use: how far should we go?



From linear.....

Any level of antibiotic use causes resistance to increase



.....to non-linear

Antibiotic use becomes a problem above critical 'total use' thresholds

Umbrales en el Uso de Antibióticos

- Establecer umbrales equivale a **determinar el número máximo de pacientes a tratar con cada antibiótico**
- **es necesario optimizar el uso de lo que está disponible**



BMJ Open 2015;5:e006596 doi:10.1136/bmjopen-2014-006596

Infectious diseases

Turning the tide or riding the waves? Impacts of antibiotic stewardship and infection control on MRSA strain dynamics in a Scottish region over 16 years: non-linear time series analysis

Timothy Lawes¹, José-María López-Lozano², César Nebot³, Gillian Macartney⁴, Rashmi Subbarao-Sharma⁴, Ceri R J Dare⁵, Giles F S Edwards⁶, Ian M Gould⁵

[+ Author Affiliations](#)

Correspondence to

Dr Timothy Lawes; t.lawes@nhs.net

Received 10 September 2014

Revised 17 February 2015

Accepted 4 March 2015

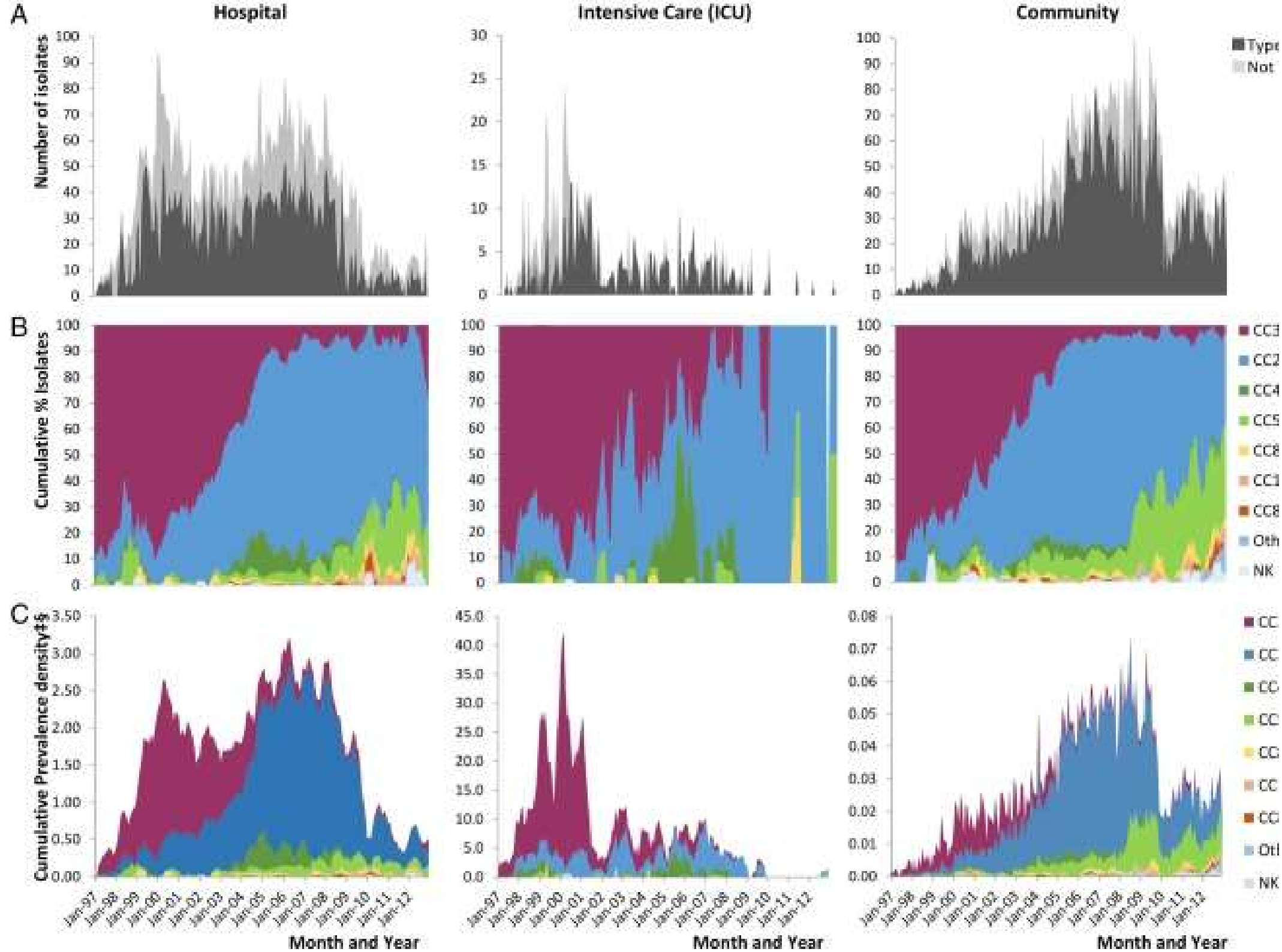
Published 26 March 2015

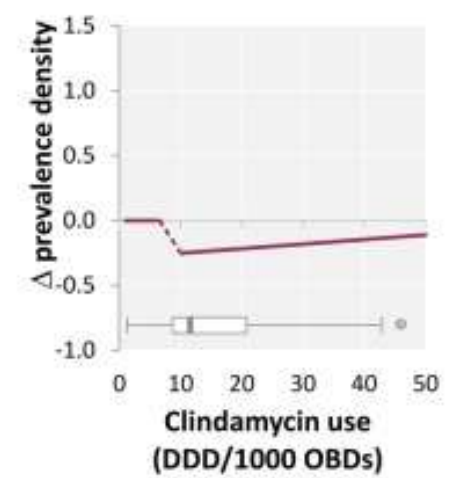
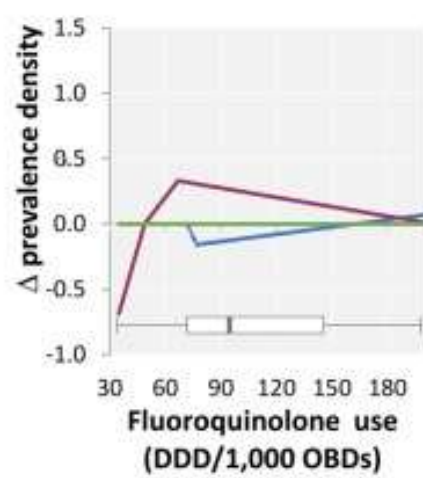
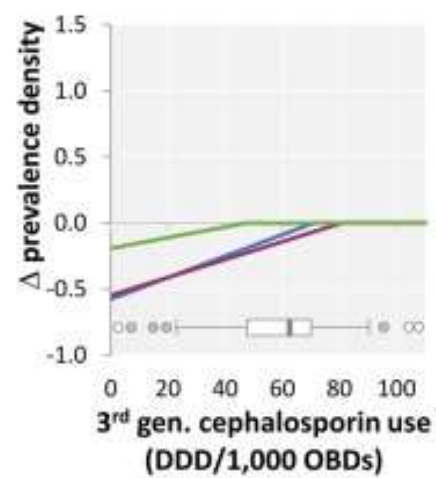
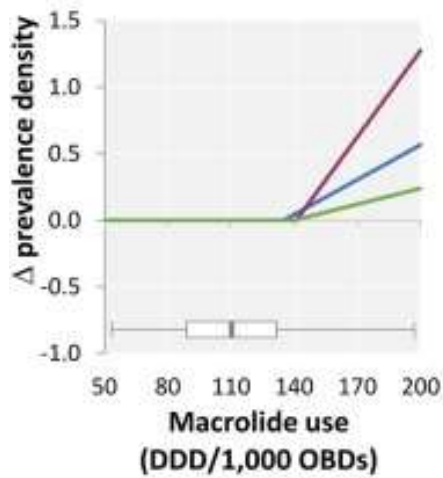
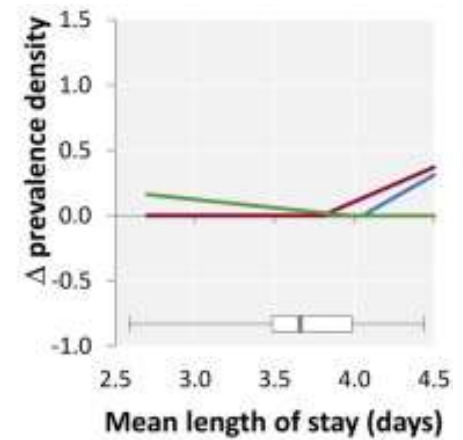
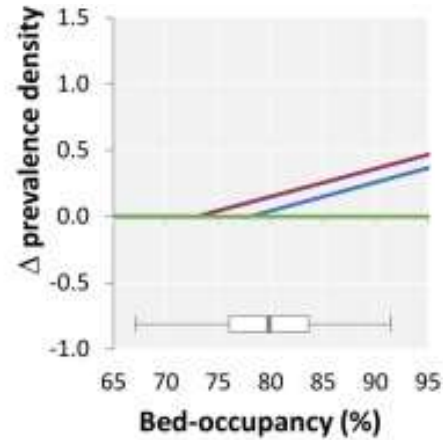
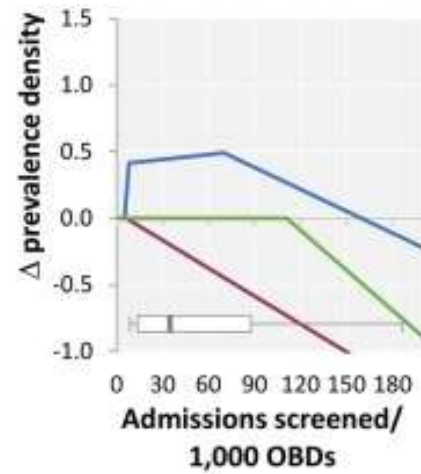
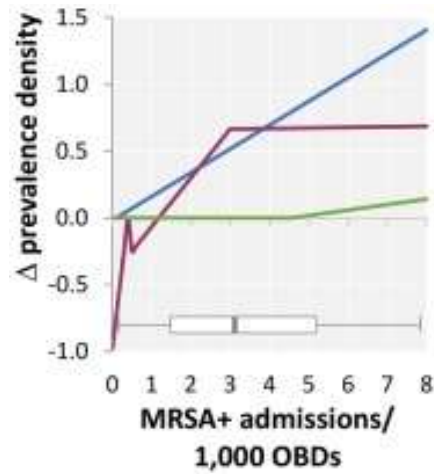
This Article

- [Abstract](#)
- [Full text](#)
- [PDF](#)
- [Previous versions](#)
- [Review history](#)
- [Supplementary Data](#)

Services

- [Email this link to a friend](#)
- [Alert me when this article is cited](#)
- [Alert me if a correction is posted](#)
- [Alert me when eletters are published](#)
- [Article Usage Statistics](#)
- [Similar articles in this journal](#)
- [Similar articles in PubMed](#)
- [Add article to my folders](#)
- [Download to citation manager](#)
- [Request permissions](#)





Key:

— CC22
— CC30
— CC5/Other strains

Median and Interquartile range (IQR) of explanatory variable
Range for explanatory variable
Outliers.

[Home](#) [Journals](#) [Specialties](#) [The Lancet Clinic](#) [Global Health](#) [Multimedia](#) [Campaigns](#)

THE LANCET Infectious Diseases

[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Multimedia](#) [Information for Authors](#)

All Content

Search

[Advanced Search](#)

[< Previous Article](#)

Volume 15, No. 12, p1438–1449, December 2015

[Next Article >](#)

Articles

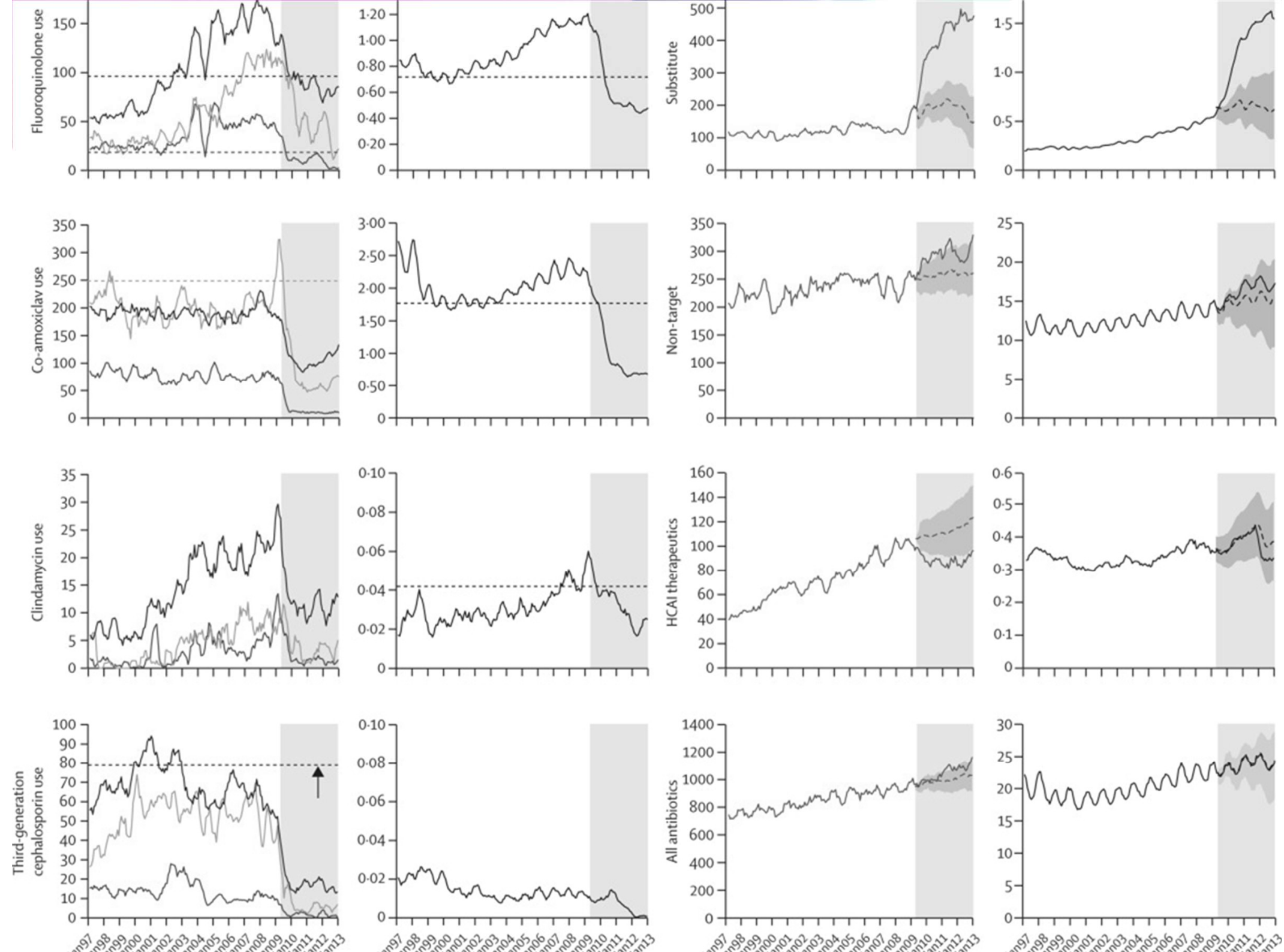
Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study

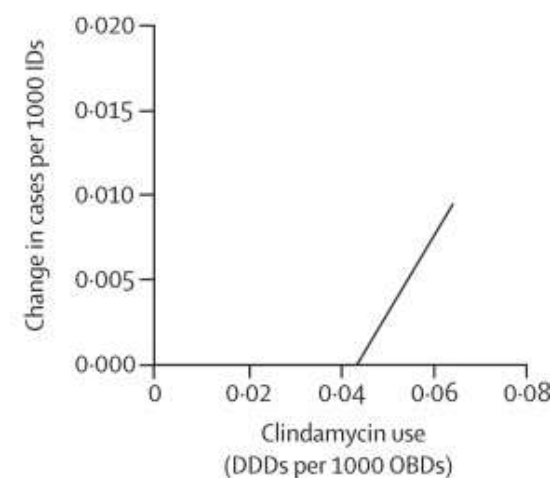
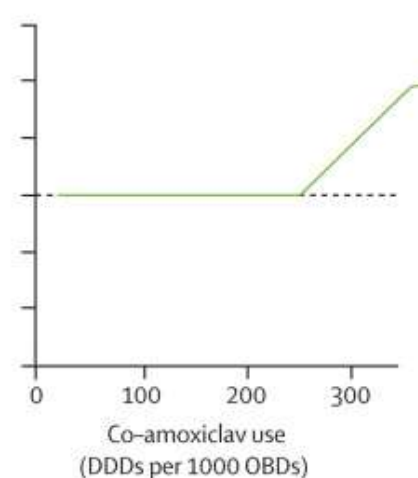
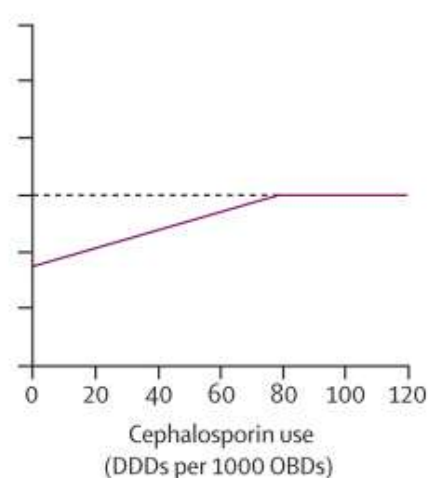
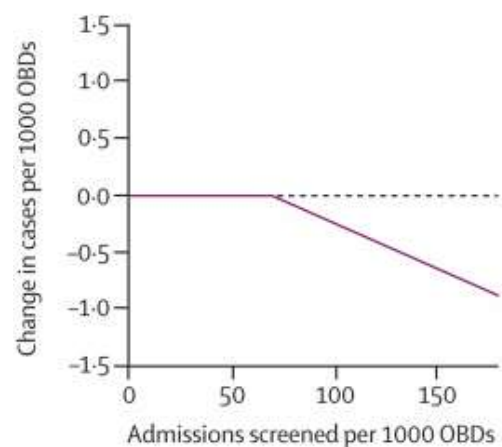
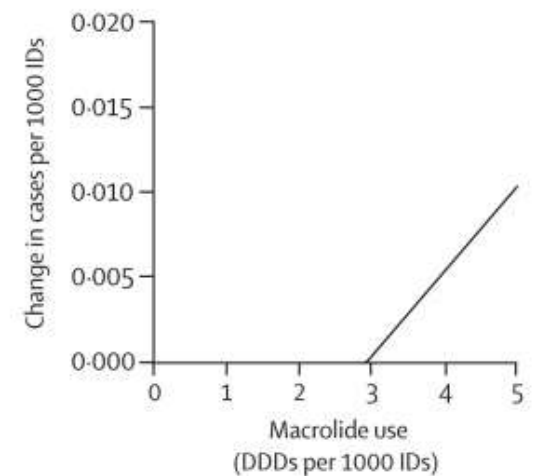
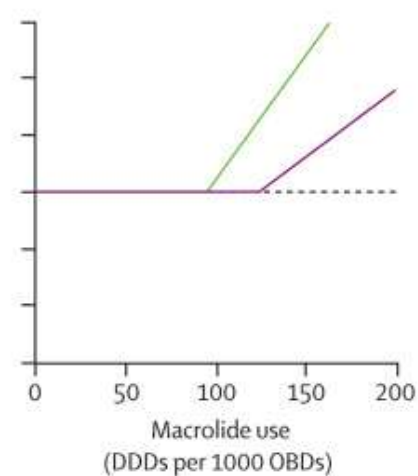
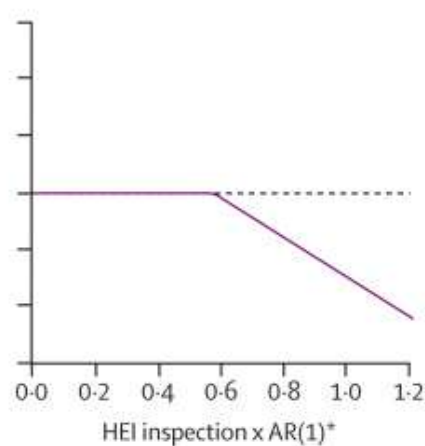
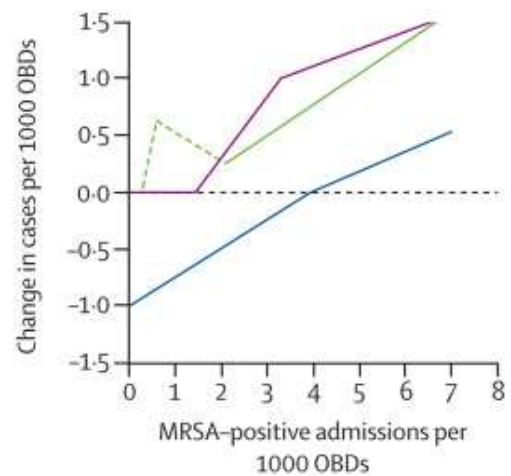
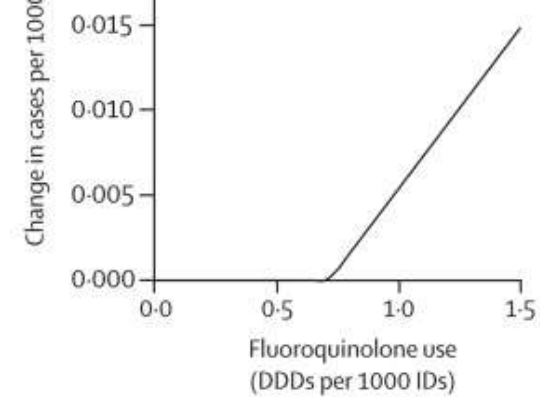
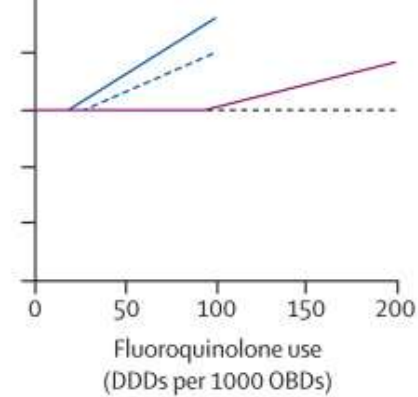
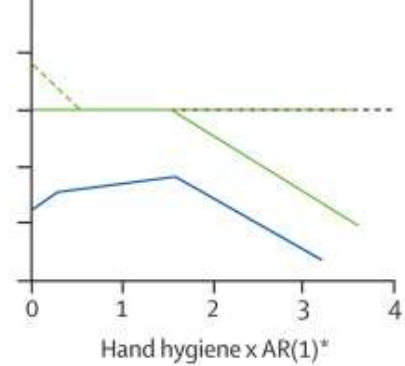
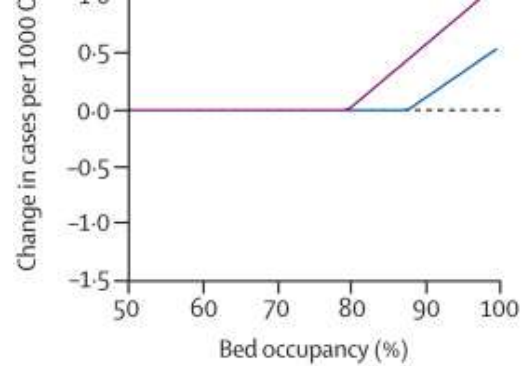
Timothy Lawes, MSc  , José-Maria Lopez-Lozano, PhD, Cesar A Nebot, MSc, Gillian Macartney, MSc, Rashmi Subbarao-Sharma, MSc, Ceri RJ Dare, MSc, Karen D Wares, MSc, Ian M Gould, MBChB

Published: 24 September 2015

Altmetric

37





Association Association at different lag

Hospital 1 —

Hospital 2 —

Hospital 3 —

Community —

THE LANCET Infectious Diseases

[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Multimedia](#) [Information for Authors](#)

[All Content](#) [Search](#) [Advanced Search](#)

[< Previous Article](#)

[Online First](#)

[Next Article >](#)



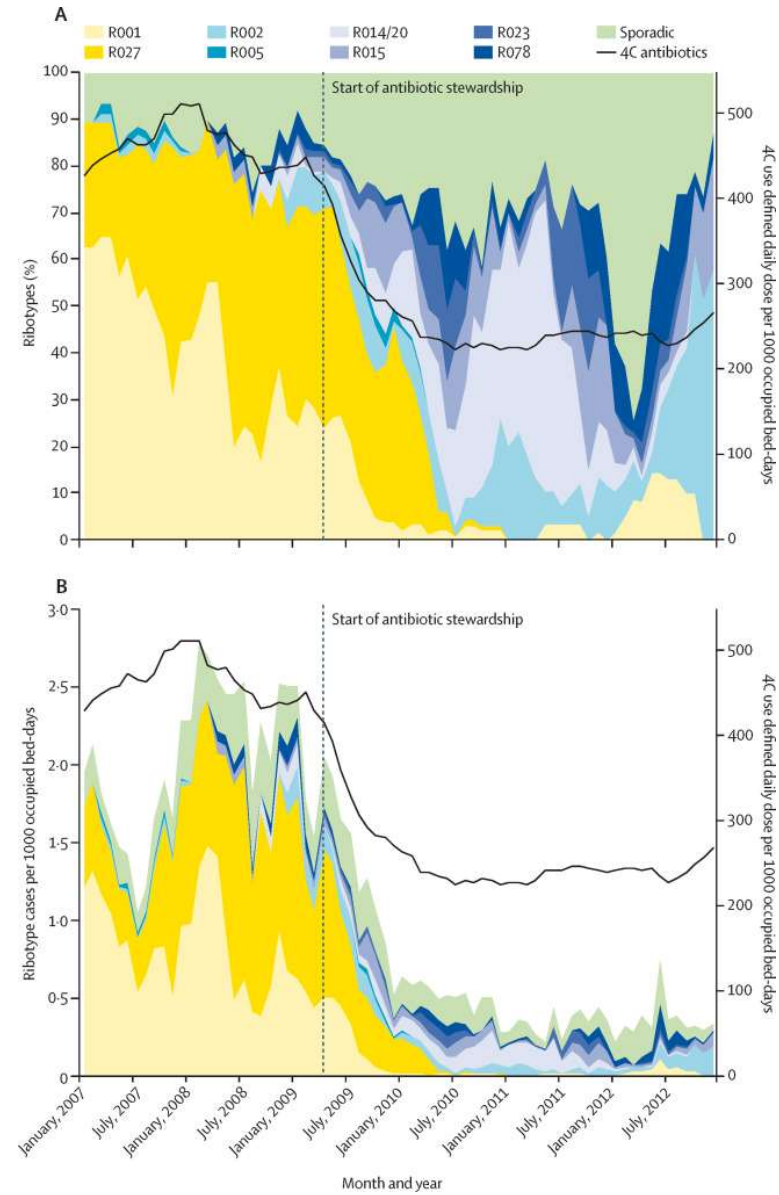
Articles

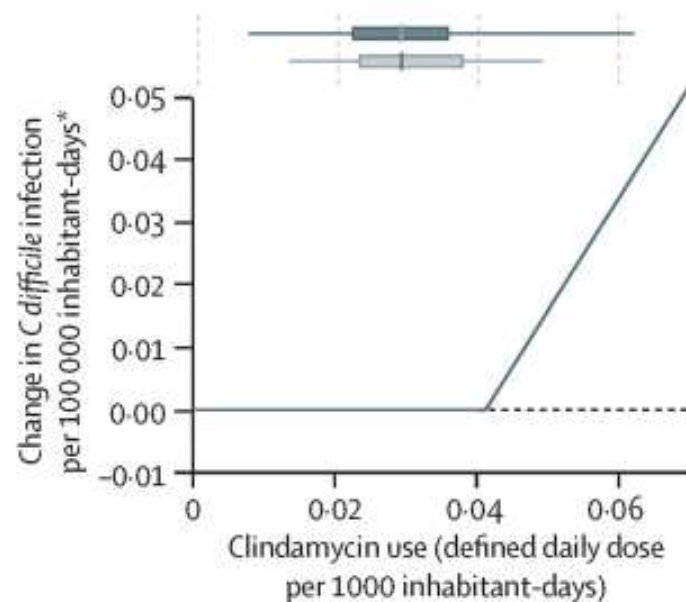
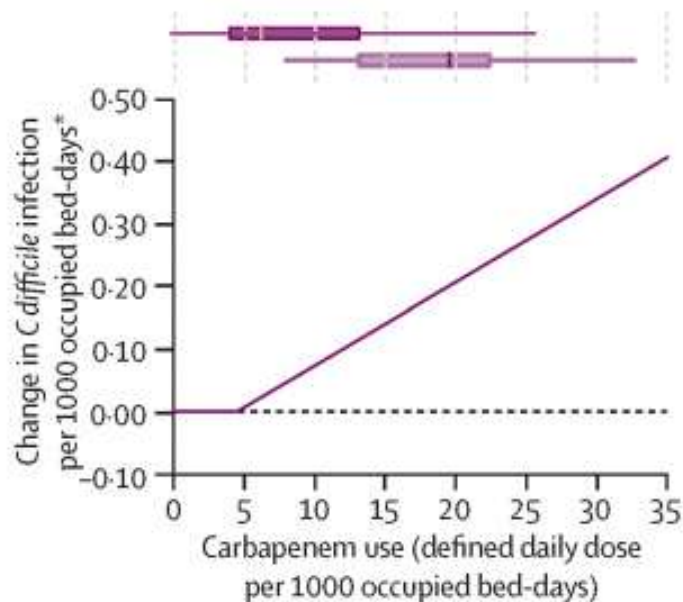
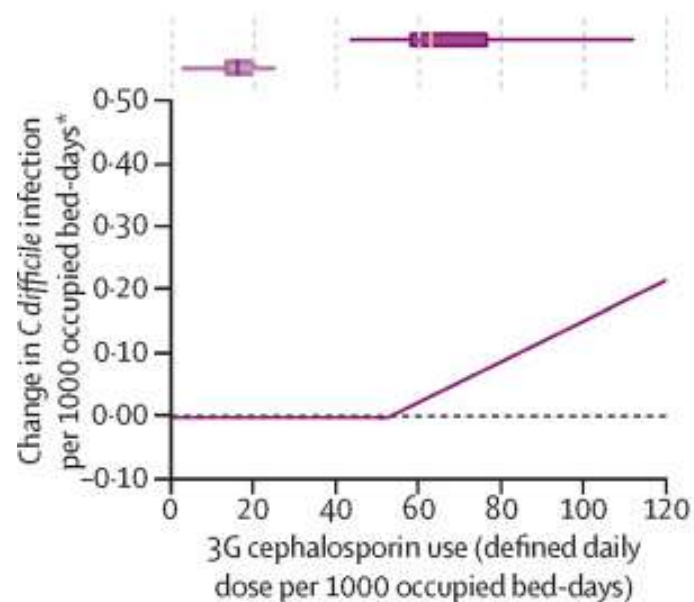
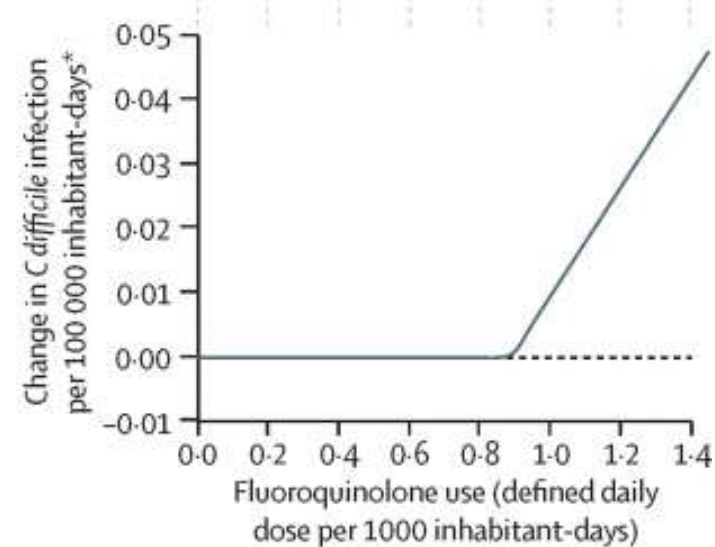
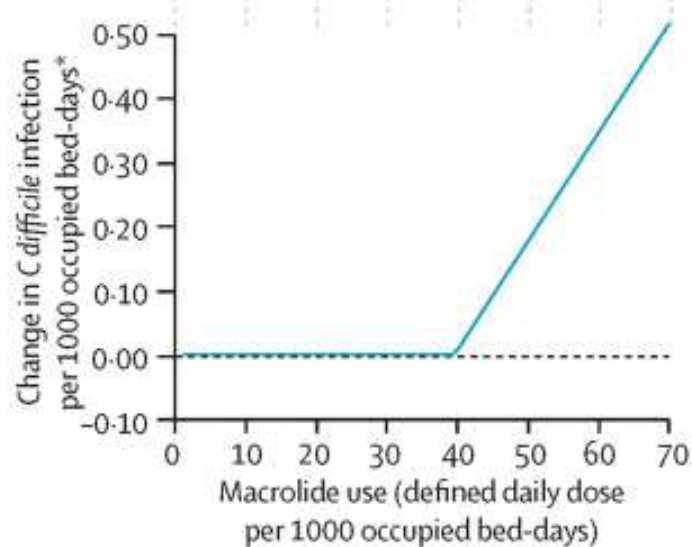
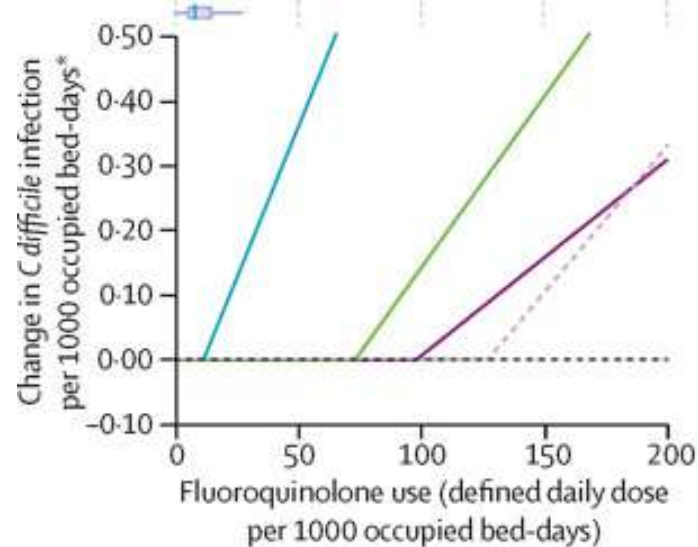
Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis

Dr Timothy Lawes, MSc  , José-María Lopez-Lozano, PhD, Cesar A Nebot, MSc, Gillian Macartney, MSc, Rashmi Subbarao-Sharma, MSc, Karen D Wares, MSc, Carolyn Sinclair, MSc, Ian M Gould, MBChB

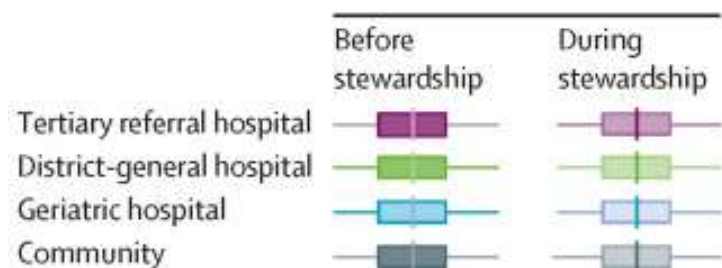
Published: 04 November 2016

 97

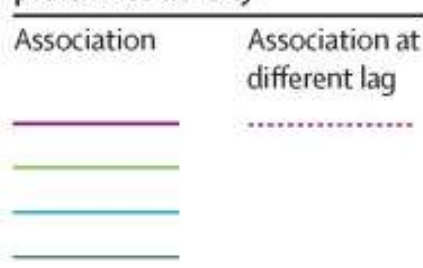




Box plot of antibiotic use
Median, IQR, and range



Association between antibiotic use and *C difficile* infection prevalence density

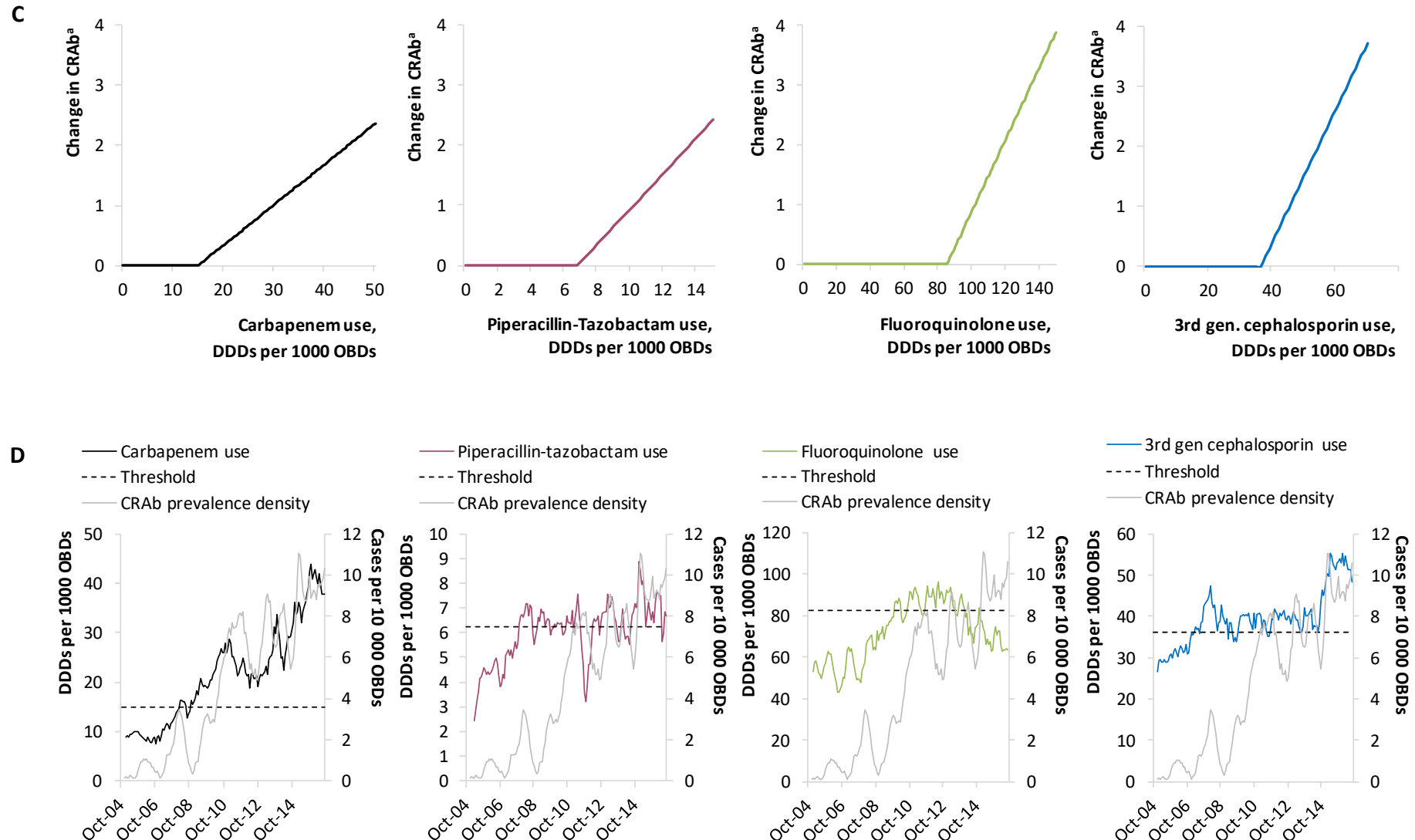


A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance

José-María López-Lozano¹, Timothy Lawes^{2*}, César Nebot³, Arielle Beyaert⁴, Xavier Bertrand^{5,6}, Didier Hocquet^{5,6}, Mamoon Aldeyab⁷, Michael Scott⁸, Geraldine Conlon-Bingham⁸, David Farren⁹, Gábor Kardos¹⁰, Adina Fésűs¹¹, Jesús Rodríguez-Baño^{12,13}, Pilar Retamar^{12,13}, Nieves Gonzalo-Jiménez¹⁴, Ian M. Gould¹⁵ and THRESHOLDS study group¹⁶

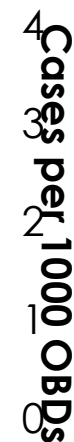
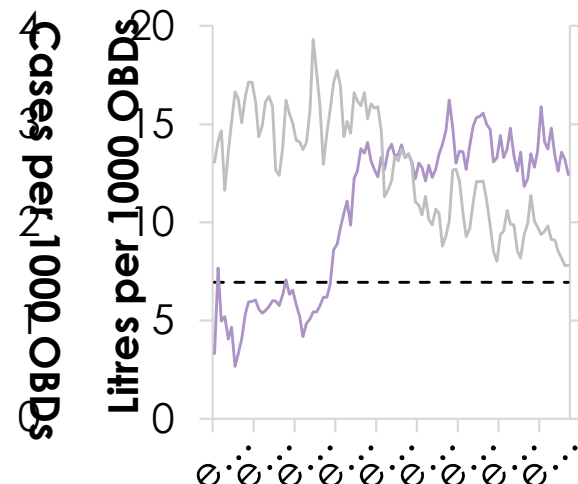
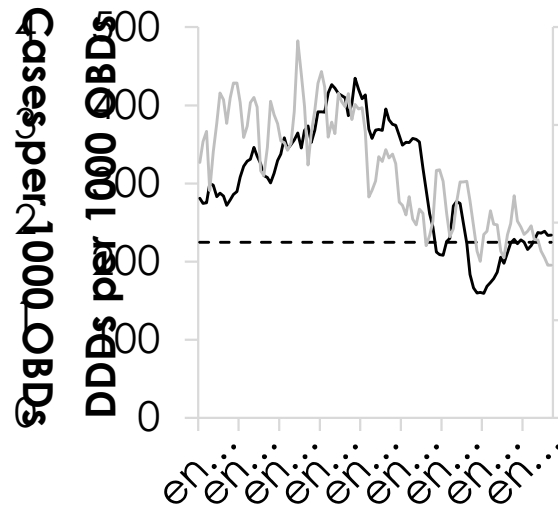
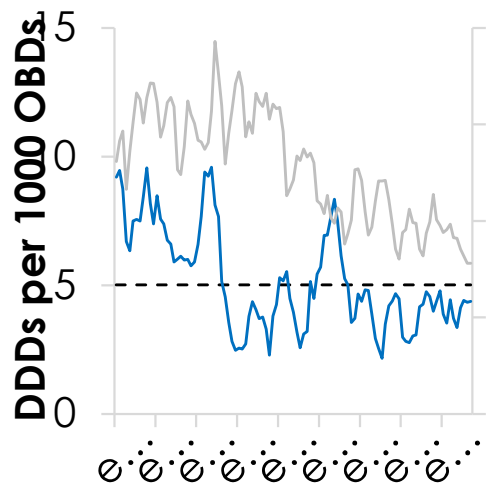
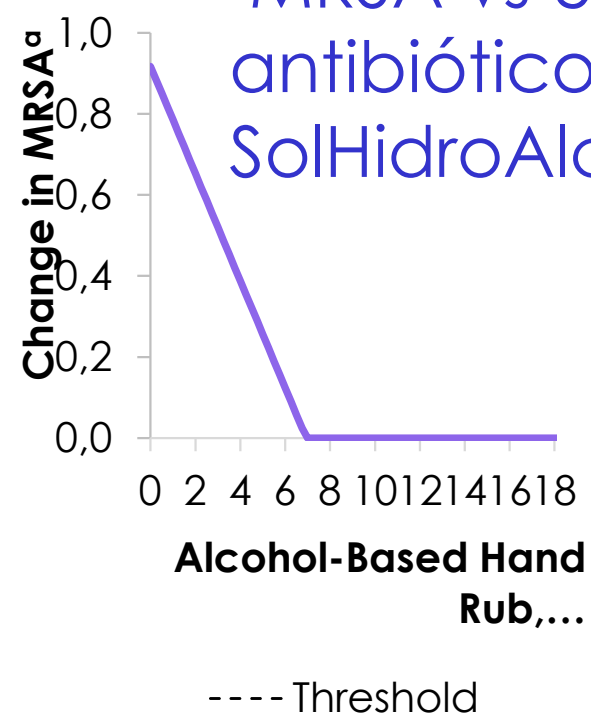
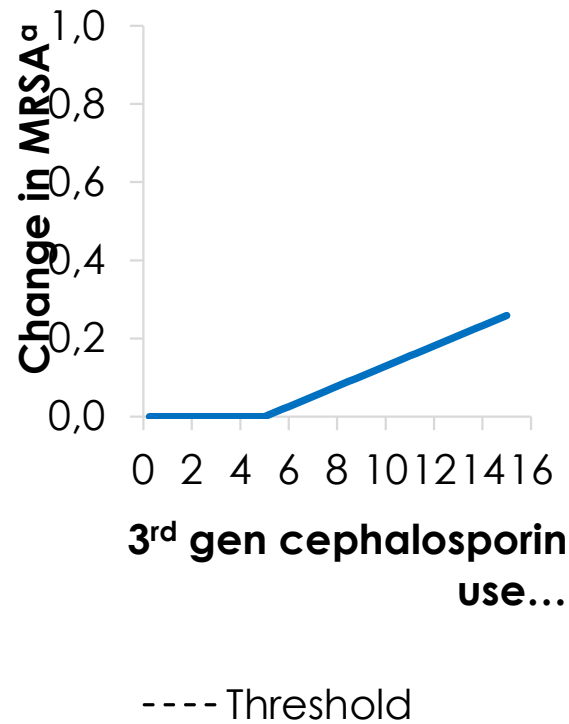
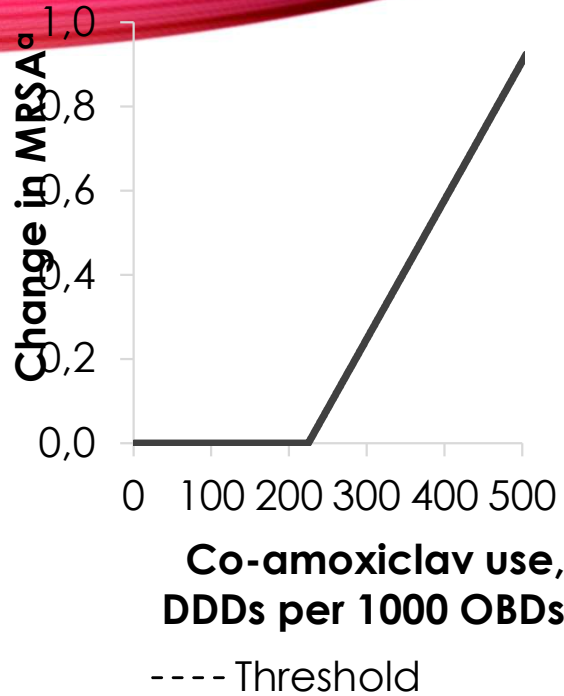
Balancing access to antibiotics with the control of antibiotic resistance is a global public health priority. At present, antibiotic stewardship is informed by a ‘use it and lose it’ principle, in which antibiotic use by the population is linearly related to resistance rates. However, theoretical and mathematical models suggest that use-resistance relationships are nonlinear. One explanation for this is that resistance genes are commonly associated with ‘fitness costs’ that impair the replication or transmissibility of the pathogen. Therefore, resistant genes and pathogens may only gain a survival advantage where antibiotic selection pressures exceed critical thresholds. These thresholds may provide quantitative targets for stewardship—optimizing the control of resistance while avoiding over-restriction of antibiotics. Here, we evaluated the generalizability of a nonlinear time-series analysis approach for identifying thresholds using historical prescribing and microbiological data from five populations in Europe. We identified minimum thresholds in temporal relationships between the use of selected antibiotics and incidence rates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (Hungary), extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (Spain), cefepime-resistant *E. coli* (Spain), gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (France) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Northern Ireland) in different epidemiological phases. Using routinely generated data, our approach can identify context-specific quantitative targets for rationalizing population antibiotic use and controlling resis-

Debrecen (Hungary): Carbapenem-resistant *A.baumannii*



ANTRIM

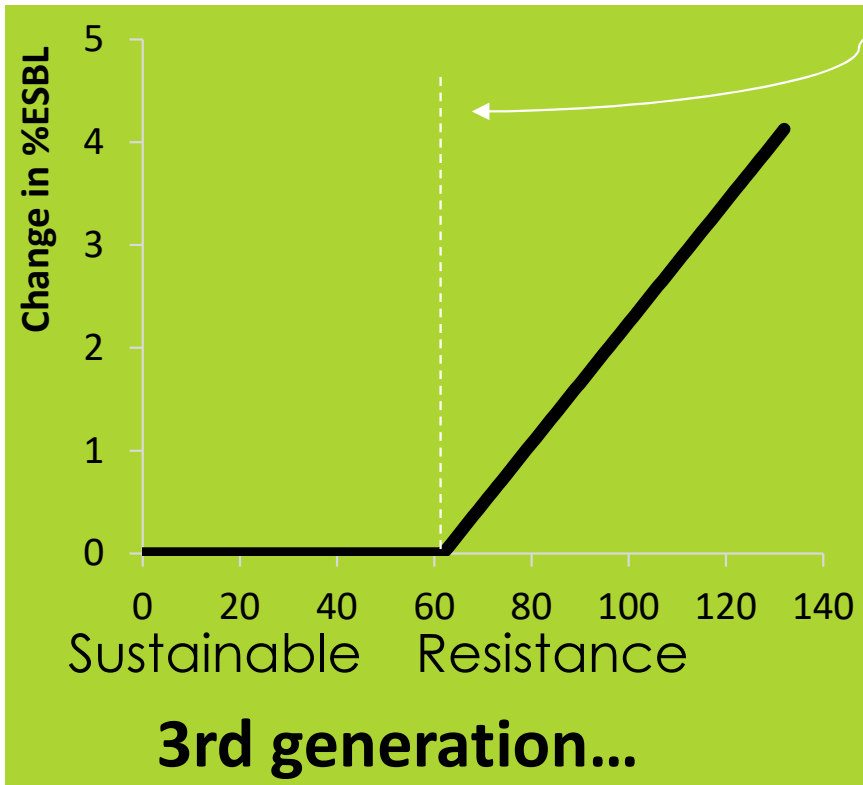
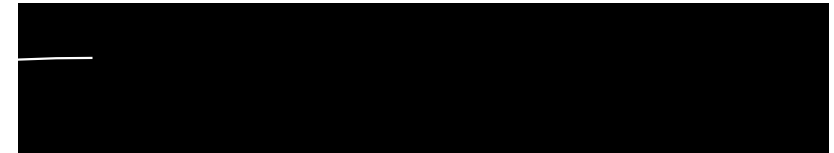
MRSA vs Uso antibióticos y SolHidroAlcoh



IMPLICATIONS

(2) Total antibiotic use & other critical thresholds

- May identify **cost-effective** level of intervention



Num máximo de pacientes a tratar con Cefas 3ª	Número
DDD's per 1,000 OBDs	60
Num a tratar por 1,000 OBDs (7 DDDs = 1 tmt)	8'5
OBDs /month	7,000
OBDs / year	84,000
Person(s) treatable/month	60
Person(s) treatable / year	720

RESULTS

Translating results into policy recommendations

$$\begin{array}{|c|} \hline \text{Threshold as} \\ \text{Total DDDs per} \\ \text{month in hospital} \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|} \hline \text{Population} \\ \text{(Total OBDs or} \\ \text{IDs per month)} \\ \hline \end{array} \times \begin{array}{|c|} \hline \text{Threshold} \\ \text{(DDD\textsubscript{s} per 1000 OBDs or IDs)} \\ \hline \end{array}$$

$\div 7$

Antibiotic use	Patient treatment courses (7-days) per month		
	Maximum suggested by threshold	Average use in last 12 months	Suggested change in use
Hospital population			
Fluoroquinolone	97	165	↓ 68 (41%)
3 rd generation cephalosporins	57	78	↓ 21 (26%)
Community population			
Fluoroquinolones	80	66	Further restriction not required, maintain below threshold
Co-amoxiclav	192	277	↓ 85 (33%)

Table 2: Translation of thresholds identified in non-linear models into population-specific antibiotic stewardship policy suggestions

Antibiotic	Patient treatments per month ^{a,b}		
	Maximum suggested by threshold	Average use in last 12 months of study	Suggested reduction in use to contain at threshold levels (%)
1. Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAb) [‡] Debrecen, Hungary			
Carbapenems	84	226	142 (63%)
Third-generation cephalosporins	203	299	96 (32%)
Fluoroquinolones	478	375	Maintain below threshold
Piperacillin-tazobactam	35	41	6 (15%)
2. Extended-spectrum β -lactamase producing <i>Escherichia coli</i> (%Ec-ESBL+) Orihuela, Spain			
a) Hospital population			
Fluoroquinolones	97	165	68 (41%)
Third-generation cephalosporins	57	78	21 (26%)
b) Community population			
Fluoroquinolones	80	66	Maintain below threshold
Co-amoxiclav	192	277	85 (33%)
3. Cefepime-resistant <i>Escherichia coli</i> (%EcFepR) Seville, Spain			
Fluoroquinolones	392	287	Maintain below threshold
Third- and fourth-gen. cephalosporins	130	173	43 (25%)
4. Gentamicin-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (GRPa) , France			
Gentamicin and tobramycin	83 ^c	68 ^c	Maintain below threshold
Fluoroquinolones	422	223	Maintain below threshold

The THRESHOLDS Study Group

Who are we?



Hospitales de

España

Escocia

Irlanda del
Norte

Francia

Malta

Italia

Eslovenia

Croacia

Israel

Australia

Hungría

CONCLUSION

Enfoque no-lineal de Series Temporales

- Permiten identificar umbrales críticos en la relación entre uso de antimicrobianos y resistencia
- Estos umbrales máximos de uso seguro suponen dianas adecuadas para limitar el uso por debajo de los umbrales detectados
- Son una prolongación de las técnicas lineales ampliamente usadas de Análisis de Series Temporales
- Su calculo es posible debido a la gran cantidad de datos disponibles en los hospitales

AGRADECIMIENTOS

- - Microbiólogos: Nieves Gonzalo y Alberto Yagüe
 - - Farmacéuticas: Amparo Burgos y Pilar Campillos
 - - Enfermeras: Josefina Salinas y Susana Blasco
 - - Preventivista: Alberto Cabrera
 - - Infectólogos: Joan Gregori, Inma G Cuello
-
- Dominique Monnet (ECDC – Estocolmo)
 - Ian Gould (ARI Aberdeen Escocia)
 - Tim Lawes (ARI Aberdeen Escocia)
 - Xavier Bertrand (CHU Besançon Francia)
 - Gabor Kardos (Debrecen Hungría)
 - Mamoon Aldeyab (Belfast Irlanda del Norte)
 - Geraldine Conlon (Craggaivon Irlanda del Norte)
 - Fernando Baquero (H Puerta de Hierro, Madrid)
 - Stephan Harbarth (HG Ginebra – Suiza)
 - Cristina Mussini y Marianna Meschiari (H Clinico Modena Italia)
 - Arielle Beyaert (Universidad de Murcia)
 - Jesús Rodríguez Baño y Pilar Retamar (HUV Macarena)
 - Domingo Pérez Flores (U Murcia)