

Revisión

Joaquín Gómez^{1,2}
Cristina Bonillo³
Luis Humberto Navarro²
Alicia Hernández^{1,2}
Elisa García Vázquez^{1,2}

Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales

¹Servicio de Medicina Interna-Infeciosas, Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia.

²Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia.

³Área de Infecciosas. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

RESUMEN

El uso inadecuado de antibióticos es una realidad clínica a la que nos enfrentamos día a día. La gran peculiaridad de este grupo de fármacos es su influencia no solo en el paciente que tratamos y en el momento de su uso sino también en futuras infecciones del enfermo y de la población en general, en cuanto que favorecen alteraciones en los patrones de resistencia de la flora microbiana que coloniza a las personas. Es nuestra obligación como especialistas en patología infecciosa trabajar por la mejora en el uso de antibióticos

Palabras clave: Uso de antimicrobianos, Resistencias bacterianas, Programas de uso de antibiótico, Documento de consenso, Recomendaciones

Strategies to optimize the use of antibiotics in hospitals

ABSTRACT

The inadequate use of antibiotics is a clinical reality we are faced with day by day. The great peculiarity of this group of drugs is the influence they have not only on the patients and at the time of their use, but also of future infections and the general population, by favoring alterations in the resistance patterns of the bacterial microflora that colonize people. It is our obligation as experts in infectious diseases to work on improving the use of antimicrobials.

Keywords: Use of antimicrobials, Antimicrobial resistance, Antibiotic stewardship, Consensus document, Recommendations

Correspondencia:
Dr. Joaquín Gómez Gómez
Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia.
Carretera Madrid-Cartagena s.n. 30120
El Palmar. Murcia. España
E-mail: joagomez@um.es

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances de la medicina, tanto por sus efectos directos en la curación de pacientes con infecciones, como indirectos, permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos (trasplantes, ventilación mecánica, tratamientos inmunosupresores) asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves¹.

La expresión más llamativa del efecto positivo de los antimicrobianos se observa en los pacientes con infecciones graves (sepsis grave y shock séptico) en los que la utilización precoz de antibióticos adecuados se asocia a un beneficio muy marcado en términos de curación y reducción de la mortalidad^{2,3}.

Sin embargo, es una preocupación reciente en los últimos años el hecho documentado en distintos estudios que muestran que la calidad de su uso no es óptima y hasta el 50% de las prescripciones hechas en un hospital serían innecesarias o inapropiadas⁴ y que hasta el 29% de las prescripciones de antibióticos de amplio espectro no están justificadas⁵.

El uso inadecuado de antimicrobianos tiene consecuencias a tres niveles: sobre el propio paciente; en el ecosistema, favoreciendo la selección de cepas resistentes; y a nivel económico^{6,7}.

La mayor parte de las prescripciones inapropiadas lo son por un uso de antibiótico inadecuado, a dosis incorrectas, concentraciones no óptimas en el foco de infección, con duraciones demasiado prolongadas y sin secuenciación a la vía oral; es en estos aspectos en los que se recomiendan que se centren los programas de mejora. Pero no hay que olvidar que además una parte del uso inapropiado lo es por "insuficiente", lo cual puede tener graves consecuencias para el paciente. La razón fundamental del uso inapropiado es el conocimiento insuficiente, por parte de los prescriptores potenciales (estudiante, residente y médico del *staff*), del diagnóstico clínico-epidemiológico de infección bacteriana, así como de la limitada información que tienen acerca de la terapéutica antimicrobiana y la importancia de su uso ade-

cuada⁸⁻¹⁰. La información y los avances generados en las últimas 2 décadas sobre estos dos aspectos han sido extraordinarios, no siendo de extrañar, que especialistas médicos y quirúrgicos de disciplinas distintas a las enfermedades infecciosas, en las que el núcleo de la formación continuada no son las infecciones, tengan dificultades para integrar adecuadamente tal magnitud de conocimientos.

Las causas y las consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos tienen en el hospital su peor escenario posible y es en estos centros en los que se produce, como en ningún otro lugar, la principal consecuencia adversa del uso inapropiado de antimicrobianos: la muerte de pacientes con infecciones por bacterias multiresistentes adquiridas en el hospital, que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado¹¹.

ANTIBIÓTICOS DISPONIBLES EN NUESTRO PAÍS Y EVOLUCIÓN DEL USO

El uso de antibióticos, desde el año 2000 hasta el 2008, se ha mantenido estable, pero con un cierto repunte en los últimos años, debido seguramente al incremento en el uso de presentaciones de amoxicilina-clavulánico con mayor concentración de principio activo en el año 2008, lo que tiene un impacto importante en el consumo expresado como "dosis diaria definida por día" (DHD) e indica que el incremento observado se debe a un aumento en la dosis empleada por paciente y no a un aumento de la población expuesta¹². En los últimos años han aparecido nuevos preparados (ceftarolina, dalvabancina, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam...), cuya penetración en los distintos hospitales es irregular.

CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES

La cantidad de antimicrobianos que se administran en un hospital es muy elevada. Aproximadamente, el 60% de los pacientes hospitalizados recibe al menos 1 dosis de antimicrobiano durante su ingreso¹³.

El estudio realizado por la REIPI (Red Española de Patología infecciosa) indica que en el año 2008 el consumo global de antibacterianos en 5 grandes hospitales españoles fue de 83,5 dosis diarias definidas (DDD)/100 estancias, y estratificando por áreas alcanzó las 182,8 DDD/100 estancias en las UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) y las 77 DDD/100 estancias en las áreas no UCI. Aplicando estos datos a un centro de 1.000 camas con un índice de ocupación del 80%, diariamente se administran en ese centro 668 DDD de antibacterianos. Esta cifra expresa en qué medida el tratamiento antimicrobiano en el hospital es una competencia médica transversal que realizan decenas, centenas, de médicos pertenecientes a servicios y unidades asistenciales muy diferentes¹⁴.

CALIDAD DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN LOS HOSPITALES

El tratamiento antibiótico empírico de los pacientes ingre-

sados en un hospital salva muchas vidas pero con frecuencia la pregunta que un MIR realiza ante un paciente con fiebre es "¿qué antimicrobiano le pongo?" y no "¿cuál es el diagnóstico más probable?", y basándose en ello, "¿está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?". Por otro lado, los resultados de los cultivos microbiológicos, paradójicamente, en algunas ocasiones llevan a indicaciones inapropiadas de tratamientos antimicrobianos. Así sucede cuando se interpretan los resultados de los cultivos sin tener en cuenta el cuadro clínico y se prescriben tratamientos para microorganismos colonizantes o contaminantes. Ejemplos comunes son el tratamiento de pacientes con cultivos positivos de orina y/o de secreciones respiratorias, más aún en pacientes sondados o intubados, en ausencia de síntomas y de signos de infección, o el tratamiento de la seudobacteriemia por *Staphylococcus coagulasa* negativa.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La duración excesiva del tratamiento antimicrobiano obedece a 2 razones principales; la primera, objetiva: la falta de evidencia sobre la duración óptima del tratamiento antimicrobiano en muchos síndromes; y la segunda filosófica: los antibióticos se prescriben y muchas veces permanecen en el tratamiento, aunque no se confirme la existencia de un proceso infeccioso, o más allá de lo estipulado, simplemente "por descuido" del prescriptor, igual que el paciente prosigue con sonda vesical o con vías periféricas innecesarias. Frente a estas prácticas, la evaluación detenida y frecuente del paciente, característica de la atención al enfermo hospitalizado, es una herramienta extraordinaria para individualizar apropiadamente la indicación y la duración del tratamiento y evitar la indicación del prescribir por "miedo u olvido". En la actualidad el uso de biomarcadores como la procalcitonina puede ayudar en el seguimiento del paciente con infecciones graves, a la hora de poder suspender el tratamiento de forma precoz¹⁵.

La profilaxis perioperatoria es también una causa común de uso inapropiado de antimicrobianos, bien porque no se administran en el momento adecuado, o bien porque se prolongan de forma innecesaria¹⁶.

CONSECUENCIAS DEL USO INAPROPIADO DE ANTIMICROBIANOS

Las consecuencias del tratamiento antimicrobiano inapropiado son muy graves: incrementa la mortalidad y la morbilidad, produce reacciones adversas y aumenta la estancia hospitalaria, las infecciones secundarias, los microorganismos resistentes y el gasto sanitario¹⁷. La mortalidad, el mal uso de antimicrobianos y las resistencias microbianas están estrechamente relacionados. En pacientes con infecciones graves, el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde¹⁸. El uso inapropiado de antimicrobianos acelera el desarrollo de resistencias y las infecciones por bacterias resistentes son a su vez un factor independiente de mal

pronóstico¹⁹. En los últimos años, el desarrollo de resistencias ha sido tan rápido que en un buen número de hospitales, nos encontramos con enfermos sin antimicrobianos eficaces para el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de carbapenemasas²⁰.

LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas (a nivel básico y en su vertiente clínica), terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública.

Hay numerosos estudios, publicados sobre todo durante las 2 últimas décadas, que indican que la resistencia observada en infinidad de microorganismos clínicamente relevantes es la consecuencia de la expresión simultánea, incluso coordinada, de múltiples mecanismos, tanto naturales como adquiridos²¹. La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado²². Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además, la demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria, que influye negativamente en el coste de los servicios sanitarios²³.

En general, la aparición de resistencias es un fenómeno complejo en el que intervienen varios factores, no todos bien conocidos²⁴.

Podemos concluir que:

- Los cambios en el uso de antimicrobianos son paralelos a los cambios en la prevalencia de resistencias.
- Las resistencias son más frecuentes en infecciones nosocomiales que en las adquiridas en la comunidad.
- En los brotes nosocomiales de microorganismos resistentes, los pacientes afectados han recibido más antibióticos que los pacientes controles no infectados.
- Las áreas del hospital con la tasa más altas de resistencia son aquellas con la tasa más alta de uso de antimicrobianos.
- Cuanto más tiempo de exposición a antimicrobianos más probabilidad de colonizarse con bacterias resistentes.

El imparable aumento y la diseminación de microorganismos

resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multirresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de la infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

En los últimos años, no obstante, se han intensificado las campañas y los mensajes que llaman a un uso más prudente y racional^{25,26}. La monitorización del uso de antibióticos es un instrumento fundamental para conocer si se producen o no cambios en la tendencia de uso y, de este modo, orientar más adecuadamente los esfuerzos²⁷.

Esto ha llevado a que diversos organismos profesionales y sociedades científicas hayan publicado recomendaciones para la prevención y disminución de la resistencia antimicrobiana en los hospitales, haciendo hincapié en la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales²⁸, ya que, en un estudio nacional, sólo el 40% de los hospitales, tienen programas de optimización del uso de antibióticos²⁹, siendo esta estrategia imprescindible para el correcto funcionamiento de cada centro.

CONTROL DEL USO ADECUADO DE ANTIBIÓTICOS

Se ha documentado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos^{28,30,31}. Son muchas las razones que influyen en esta cifra tan elevada. En primer lugar, la presencia de microorganismos resistentes y su variabilidad entre hospitales e incluso dentro de las diferentes áreas de un mismo hospital hace necesario un buen conocimiento de la epidemiología microbiológica local. En segundo lugar, la selección óptima del antimicrobiano y su posología en los diferentes síndromes infecciosos requiere también una formación específica y actualizada. En tercer lugar, la actitud individual del clínico hacia el uso de estos fármacos frecuentemente se basa en una sensación de seguridad que condiciona una excesiva y evitable presión antibiótica, traducida en prolongaciones innecesarias de los tratamientos o espectros de cobertura redundantes o desproporcionados³². Finalmente existen barreras en las propias instituciones sanitarias que dificultan la utilización óptima de los antimicrobianos, como las limitaciones prácticas para un rápido y correcto procesamiento de las muestras microbiológicas o los retrasos entre la prescripción y la administración de los antimicrobianos³.

Es importante resaltar que el uso apropiado de antimicrobianos no sólo es necesario en aras de un beneficio ecológico (prolongación de la vida útil de los antibióticos) sino que, fundamentalmente, contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan. Además, la optimización de los tratamientos antibióticos debe minimizar la probabilidad de aparición de eventos adversos relacionados con su uso. Son uno de los medicamentos más utilizados en el hospital (entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos) y, aunque generalmente son seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves³³.

Se ha observado que los efectos adversos relacionados con los antibióticos suponen el 20% de las visitas a los servicios de Urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas, doblando la frecuencia de visitas asociadas a otros medicamentos tradicionalmente considerados de "alto riesgo" como los anticoagulantes orales, la insulina o la digoxina³⁴.

Ante esta situación es de gran interés mejorar la utilización de los antibióticos mediante la estructuración de las bases del uso razonado, estableciendo protocolos consensuados y la puesta en funcionamiento de medidas de control para su cumplimiento, lo que conducirá a una auténtica racionalización de la terapéutica antimicrobiana, ayudando a preservar el milagro de los antibióticos^{35,36}, que constituyen el avance de mayor significación en la medicina.

El primer criterio a tener en cuenta para el uso de los antibióticos se basa en la integración de forma unificada de criterios clínicos, microbiológicos y farmacológicos ("*common sense*"), considerando siempre como elemento fundamental la gravedad clínica inicial del paciente³⁷.

Esta práctica debe ser analizada en cada centro, en busca de puntos débiles o deficiencias que puedan ser corregidas. Para efectuar de modo correcto este control resulta imprescindible disponer de diversos datos referentes a los antibióticos y que están relacionados con:

- Número y tipo de procesos infecciosos asistidos en el hospital
- Consumo específico de algunas áreas especializadas
- Consumo global de antibióticos
- Sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos

PAPEL DE LA COMISIÓN DE POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

Uno de los papeles de estas comisiones, en las que están representados clínicos, cirujanos, microbiólogos y farmacéuticos, es lograr de forma consensuada, con todos los servicios del hospital, protocolos de antibióticos de aplicación en las principales infecciones asistidas en el centro hospitalario. Estos protocolos deben actualizarse cada 2-3 años, en relación con los cambios en los perfiles de resistencia del área, en la patología asistida en el centro y en la aparición de nuevos antibióticos. Pero es necesario "velar" por el cumplimiento de estos protocolos, y también es necesario puntualizarlo, por su "no cumplimiento" en los casos que así lo precisen, ya que es necesario admitir que un protocolo recoge la generalidad de las recomendaciones pero no necesariamente todas las individualidades terapéuticas, que también hay que saber identificar. En los últimos años, se han realizado diversos estudios, sobre la atención e intervención farmacéutica en la identificación de este cumplimiento terapéutico, siendo de gran interés y eficacia en la antibióticoterapia³⁸⁻⁴⁰.

En este sentido, en nuestro hospital, hemos realizado varios estudios prospectivos, encontrando varios elementos que influyen de forma independiente significativa en la optimización del uso de antibióticos y en la mejor evolución de los

pacientes con infecciones: 1) el uso de test de diagnóstico microbiológico rápido (E-test) en bacteriemias⁴¹, 2) la asistencia en un Servicio de Medicina Interna-Infecciosas⁴², 3) el cumplimiento de los protocolos de antibióticos consensuados⁴³ y 4) la participación activa del especialista clínico en Infecciosas en las infecciones graves (bacteriemias)⁴⁴. Por tanto, protocolización y participación del consultor de infecciosas son dos elementos muy importantes para la optimización del uso de antibióticos en los hospitales. Por todo ello es necesario estructurar nuevos impulsos a través de programas educativos⁴⁵, que posibiliten una mejora de los conocimientos y una mayor responsabilidad de los facultativos a la hora de la prescripción de la terapéutica antimicrobiana.

Finalmente señalar, que todo el conjunto de los apartados expuestos, hoy día tendrían que existir en todos los hospitales, constituyendo los denominados equipos multidisciplinarios (PROA), que son los nuevos programas para la optimización y mejora del uso de antibióticos.

PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS (PROA)

Definición, necesidades, requerimientos y herramientas para su desarrollo. Los PROA⁴⁶ han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de Losuna, institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de:

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones
- Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias)
- Garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces

Por tanto, son programas de mejora de calidad. Para su éxito es imprescindible que los PROA se constituyan como programas institucionales en los hospitales y que sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas.⁴⁷

Aspectos organizativos de la Comisión de Infecciones. La Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos tiene la competencia de dirigir la política de antimicrobianos del centro, por lo que constituye el marco de referencia natural para el diseño e instauración de un PROA. Pero las actividades de campo del PROA no pueden ser llevadas a cabo por la Comisión, sino que esta necesita crear un grupo operativo al que, bajo su tutela, encomiende el diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación de un programa global de optimización de antimicrobianos. Los PROA deben igualmente contar con el impulso y el apoyo de la Comisión de Calidad del hospital, que deben considerarlos como programas estratégicos para toda el área hospitalaria.

"Equipo de antibióticos" o grupo de trabajo "PROA". La creación de un equipo de profesionales encargado de llevar

a cabo las tareas del PROA es una estrategia fundamental para el éxito del programa, y así lo recomienda la IDSA (*Infectious Disease Society of America*) junto con otras sociedades científicas, basándose en los numerosos trabajos científicos que muestran la utilidad de esta estrategia⁴⁸⁻⁵⁰.

Los criterios básicos para la composición de este equipo según estas recomendaciones son los siguientes:

- Debe ser multidisciplinario y con un número reducido de miembros
- El núcleo imprescindible debe estar formado por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobianos.
- Cada centro considerará añadir los profesionales de las disciplinas que estime necesarios, considerando que el criterio de selección necesario debe ser el liderazgo profesional en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas^{51,52}.

Dada la importancia estratégica de las UCIs en el consumo de antimicrobianos, debe considerarse siempre la inclusión de un especialista en medicina intensiva en el equipo. Este equipo debe trabajar de manera coordinada con el equipo multidisciplinario de control de infecciones, por lo que hay que valorar también la inclusión de un especialista en medicina preventiva. Las tareas de coordinación del equipo las realizará idealmente el clínico experto en enfermedades infecciosas. Sería de interés el diseño de mapas de competencias para los profesionales que puedan integrarse en el equipo de antibióticos, que permita la elección de sus miembros y su desarrollo profesional en estas tareas, así como la potencial acreditación profesional de los integrantes del equipo.

Las funciones de este equipo son las siguientes:

- *Diseño del PROA.* Adaptado a las características de su hospital mediante la selección de las estrategias que mejor se ajusten a la situación del centro, a su contexto cultural y organizativo, y a los recursos técnicos y humanos disponibles y alcanzables.
- *Institucionalización del programa.* El equipo debe presentar el programa a la Comisión de Infecciones para su aprobación, tras lo cual realizarían las gestiones necesarias para que sea conocido y aprobado por las diferentes estructuras de gobierno del hospital: Junta Facultativa y Dirección Médica.

El objetivo es conseguir el máximo reconocimiento institucional y que el programa se incluya dentro de los objetivos estratégicos del centro e, idealmente, que el cumplimiento del mismo esté sujeto a incentivos. Un aspecto que puede contribuir a la institucionalización del programa es su certificación/acreditación en calidad. Este carácter institucional es básico para facilitar la aceptación del programa por todos los profesionales y para conseguir los recursos necesarios ya que normaliza las actividades del equipo responsable del mismo, al considerarlas tan importantes como cualquier actividad asistencial.

Difusión del programa a todos los profesionales del centro

Para conseguir la aceptación del programa es imprescindible explicarlo previamente a los prescriptores, incluyendo resi-

dentos, y mantener un *feedback* periódico. Los mensajes clave son:

- El problema: "utilizamos mal los antimicrobianos"
- La causa: "el conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas por la desproporción entre el volumen de conocimientos acumulado, las dificultades crecientes y el escaso tiempo disponible para la formación continuada en enfermedades infecciosas en la mayoría de las especialidades"
- Las consecuencias: "el aumento de la mortalidad-morbilidad de las infecciones graves, el incremento de las resistencias y la reducción de los antimicrobianos disponibles"
- La mejor solución posible: "un programa global para la optimización del uso de los antimicrobianos", resaltando que se trata de un programa profesional para mejorar la calidad asistencial, alejado de las medidas de control del gasto, y de cuyos resultados se informará puntualmente^{53,54}. El programa debe ser presentado a los servicios en sus sesiones formativas. Otra medida de difusión complementaria es la comunicación a través de la intranet u otras herramientas similares del centro.

Seguimiento y evaluación del programa

Los miembros del equipo deben realizar las tareas de campo del programa, por lo que una parte de su tarea asistencial ha de estar ligada al mismo.

El funcionamiento del equipo de antibióticos debe normalizarse y especificarse. Así, debe mantener un contacto frecuente con reuniones formales de periodicidad semanal, quincenal o mensual en función de las necesidades, cuyo contenido debe quedar documentado y debe ser comunicado a la Dirección del hospital, así como a la comisión de infecciones y/o de política antibiótica. Asimismo, se deben distribuir explícitamente a cada miembro del equipo las tareas y objetivos a realizar.

Recursos técnicos y humanos. El PROA necesita recursos humanos y materiales y corresponde a los servicios directamente implicados y a Dirección Médica proporcionarlos. Debe realizarse un análisis detallado de la necesidad de recursos humanos en función de la inversión de tiempo y esfuerzo, y los resultados esperables. En el caso de que hagan falta más recursos, se planteará la posibilidad de redistribuir las tareas de los servicios y unidades implicados en el equipo de antibióticos en función de una diferente priorización de sus actividades y/o la necesidad de que se aporten nuevos recursos por parte de la dirección del centro. Respecto a los recursos materiales, el equipo debe contar con un lugar adecuado para realizar sus reuniones y con los recursos técnicos necesarios para analizar la información y proporcionar la formación acordada (ordenadores, programas informáticos, proyectores, acceso a bibliografía actualizada, representación en la página web institucional, etc.). El hospital debe proveer el acceso de PROA a datos hospitalarios básicos necesarios para el cálculo de los distintos indicadores de proceso o de resultado (estancias, ingresos, mortalidad por GRD, etc.). Los recursos técnicos necesarios o aconsejables para llevar a cabo el programa desde los ámbitos de microbiología y farmacia⁵² se muestran en el listado de recomendaciones⁵⁵.

Objetivos de los PROA. Los objetivos genéricos de los PROA

en los hospitales consisten en:

- Mejorar los resultados clínicos
- Reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia
- Garantizar una terapia coste-efectiva

Estos objetivos deben figurar en el PROA del centro, que además debe añadir objetivos específicos en cada uno de ellos. Aunque los resultados clínicos dependen en parte del huésped, del microorganismo y de la gravedad del proceso, numerosas variables entre las que destacan la propia metodología diagnóstica, el momento de inicio del tratamiento, la correcta elección del agente, su dosificación y duración, la instauración de medidas complementarias y adyuvantes, así como el conocimiento de las interacciones farmacológicas tienen un impacto definitivo en el pronóstico. Si a esto se añade el elevado número de antimicrobianos disponibles, la necesidad de manejar información microbiológica (no siempre fácil de interpretar) y la creciente dificultad clínica en la evaluación de los pacientes, es fácil de entender la complejidad de la toma de decisiones en este área. Todo lo anterior se traduce en frecuentes tratamientos inapropiados, subóptimos o, directamente, no indicados.⁵⁶ Se comprende entonces que la disponibilidad de equipos multidisciplinarios que establezcan estrategias encaminadas a la mejora, no solo de la prescripción de los antibióticos, sino más concretamente, del manejo de las infecciones en el hospital, pueda generar beneficios directos para los pacientes.

Por otro lado, una prescripción de mayor calidad tendrá como consecuencias seguras la reducción de los efectos adversos y de las interacciones clínicamente significativas⁵⁷. La inclusión de estrategias de reducción de costes a igualdad de resultados clínicos es un aspecto institucionalmente relevante de los PROA. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos han demostrado de forma consistente ahorros anuales en consumo de antibióticos que, dependiendo de la magnitud del programa, pueden llegar a superar los 600.000 euros. Por tanto, se puede afirmar que este tipo de programas ahorran más recursos que los que consumen y aunque la evidencia de reducción de resistencias bacterianas mediante los PROA, no son sólidas, los beneficios de estos programas justifican su puesta en marcha, de forma casi obligatoria en los grandes hospitales

Por otra parte los PROA, al incluir siempre actividades y elementos educativos, contribuyen a la formación continuada y la formación de posgrado (especialistas en formación) y, por último, al utilizar datos centralizados, mejoran los sistemas de información y gestión del propio centro. Se trata, en definitiva, de programas de calidad, de alta importancia en el entorno hospitalario y de atención primaria, dada la necesidad de una mejor formación de los médicos en patología infecciosa y antibioterapia⁵⁸⁻⁶⁰

Indicadores de funcionamiento de los PROA. Cada una de las intervenciones realizadas en los PROA debe estar dirigida a la consecución de objetivos predeterminados. Como en cualquier programa de calidad, la verificación de la consecución

de los objetivos reside en la medición de indicadores. Los objetivos y sus indicadores deben responder al acrónimo «SMART» (eSpecificos, Medibles, reAlizables, Relevantes y precisos en el Tiempo).

En todo programa de calidad se distinguen, al menos, 2 tipos de indicadores: los de proceso y los de resultado.

Si, por ejemplo, se establece como uno de los objetivos del PROA «mejorar la atención a los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*», un indicador de proceso (cómo se están prescribiendo los antibióticos) podría consistir en medir el porcentaje de pacientes con dicha infección producida por cepas sensibles a meticilina que son tratados con cloxacilina o cefazolina y no con vancomicina. Por el contrario, un indicador de resultado (medida del efecto real de la intervención dirigida al objetivo) consistiría en medir la tasa de mortalidad y las complicaciones de la bacteriemia por *S. aureus*. Aunque los indicadores de resultado son, obviamente, los más relevantes, pueden estar influidos por otros factores externos al programa, de manera que los indicadores de proceso se encuentran más «ceranos» a los protagonistas de la intervención, nos informan más directamente sobre su funcionamiento y permiten comparaciones más precisas entre centros.

En resumen, podemos señalar, que los objetivos de un mejor uso de los antibióticos son, influir significativamente de forma positiva en la evolución de los pacientes con infecciones y disminuir el desarrollo de resistencias bacterianas. Para lograrlo, se precisa de la participación activa y multidisciplinaria de equipos PROA, teniendo el apoyo total de la Dirección-Gerencia de cada hospital y Área de Salud, presentándolo como unos de los grandes objetivos básicos. De esta forma podemos obtener, verdaderamente, una mejora notable de la calidad asistencia en Patología Infecciosa, con un mayor beneficio para todas las partes implicadas (paciente, institución, ecología, costes, etc.).

AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Doctores José Manuel Martínez Vázquez y Alberto Pahissa Berga, como homenaje a su histórica trayectoria en el campo de la patología infecciosa en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th Century. *JAMA*. 1999; 281:61-6.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light BE, Parrillo JE, Sharma S. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-96.
3. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empirical antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4851-63.

4. López-Medrano F, San JR, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Liza-soain M, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:186-90.
5. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 2:S90-S95.
6. Powers IH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1350-3.
7. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Ruiz Garbajosa P, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl 4): 3-11.
8. Navarro-San Francisco C, Del Toro MD, Cobo J, De Gea-García JH, Vañó-Galvan S, Moreno-Ramos F, et al. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: Results of a multicenter survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 199-204.
9. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, et al. Medical Students' Perceptions and Knowledge about Antimicrobial Stewardship. How are we Educating our Future Prescribers? *Clin Infect Dis*. cit370 first published online May 31, 2013 doi:10.1093/cid/cit370.
10. Gómez J, Bonillo C, García-Vázquez E, Hernández A, Autovaloración sobre la prescripción de antibióticos en un hospital Universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 507-510.
11. Rodríguez Baño J, Pascual A. Síndromes Infecciosos causados por bacterias multiresistentes. En (Gómez J, Gobernado M. Eds). *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª Edición 2013: 603-611.
12. Lázaro-Bengoa E, Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Nov;28 Suppl 4:10-6.
13. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159-77.
- 14.-Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 Suppl 4: 28-31.
15. Sridharan P, Cahmberlain RS. The Efficacy of Procalcitonin as a Biomarker in the Management of Sepsis: Slaying Dragons or Tilting at Windmills? *Surg Infect* 2013; 14: 489-511.
16. García Vázquez E, Fernández Lobato B, Pareja A, Gómez J, De la Rubia A. Resultados Farmacoeconómicos de una intervención para implantar un programa de profilaxis antibiotica quirúrgica en un hospital universitario. *Cir Esp* 2008; 84: 333-6.
17. Polk RE, Johmann SF, Medvedev S, Ibrahim OM. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1100-1110.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368-77.
19. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 2:82-9.
20. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG; Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:657-68.
21. Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 Suppl 3:S1-7.
22. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez- Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:855-63.
23. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Stud group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:722-8.
24. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-99.
25. Gudiol F. Uso prudente de antibióticos y propuesta de mejora en los centros sociosanitarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(Supl-4): 32-5.
26. Huttner B, Goosen H. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:17-31.
27. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolas J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 16-24.
28. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(4):256-9.
29. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Lopez MP, Moreno-Ramos F, Rico- Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Actividades de Monitorización y mejora del uso de Antibióticos en los hospitales españoles: resultados de una encuesta nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 19-25.
30. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970; 213:264-7.

31. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai L, Warachan B, Bailey TC, et al. Effectiveness of Education and an Antibiotic-Control Program in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:768-75.
32. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1350-3.
33. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:167-75.
34. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43.
35. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotic. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1445-50
36. Gómez Vargas J, Gómez J, Ruiz Gómez J, Sánchez ME, Simarro E, San Miguel T et al. Influencia de la protocolización razonada y consensuada en el uso de antibióticos en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 233-40.
37. Gómez J, Bonillo C, Ruiz J. Bases para optimizar el uso de antibióticos en la clínica práctica. En (Gómez J, Gobernado M Eds). *Enfoque Clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid. Ergón Ed. 5ª Edición 2013: 689-702.
38. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, Oliva ME A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(2):180-6.
39. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60 Suppl 1:i73-6.
40. Wickens HJ, Jacklin A Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(6):1230-7.
41. García Vázquez E, Moral escudero E, Hernández Torres A, Canteras M, Gómez J, Ruiz Gómez J. What is the impact of a rapid diagnostic E-test in the treatment of patients with Gram-negative bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 623-8.
42. Gómez J, García Vázquez E, Puertas JA, Ródenas J, Herrero JA, Albaladejo C, Canteras M, Alcaraz M. Valoración ClínicoEconómica de un Servicio de Medicina Interna-Infecciosas en un hospital general universitario (2005-06). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 70-4.
43. Gómez J, García Vázquez E, Bomillo C, Hernández Torres A, Canteras M. Use of antibiotics at a University Clinic Hospital: Effect of protocolized antibiotic treatment in the evolution of hospital patients with infections. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28: 302-9.
44. Hernández Contreras ME, Hernández Torres A, Gómez J, Ruiz J, Canteras M, García Vázquez E. Influencia en la evolución de los pacientes con bacteriemia/candidemia de la participación activa del especialista clínico en Patología Infecciosa. *Estudio de una cohorte prospectiva*. *Infectio*. 2016; 20:155-7.
45. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, Montejo M, Fariñas MC. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl-4): 31-7.
46. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez Roicha L, Asensio A, Calbo A, Cercenado E, et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de Consenso GEIH, SEIMC, SEFH, SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1-23.
47. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6:209-22.
48. Marwick C, Watts E, Evans J, Davey P. Quality of care in sepsis management: development and testing of measures for improvement. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:694-7.
49. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med*. 2006; 119 Suppl 1:S53-61.
50. Sourdeau L, Struelens MJ, Peetermans WE, Costers M, Suetens C, Hospital Care Working Group of Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals. *Acta Clin Belg*. 2006; 61:58-63.
51. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995; 274:29-34.
52. Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br Med J*. 2000; 320:771-3.
53. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infection: getting it right up front. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 Suppl 1:S3-13.
54. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:S177-83.
55. Delgado Sánchez O, Bautista Paloma J, Sora Ortega M, Moranta Ribas F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(s4):36-9.
56. Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 Suppl 3:S19-22.
57. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control*. 2010; 38:38-43.
58. Jacob JT, Gaynes RP. Emerging trends in antibiotic use in US hospital: quality, quantification and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 893-902.
59. Cisneros JM. Poor Antimicrobial Training of Clinical in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 197-8.
60. Bouza E. Infectious Diseases: A Friend in Need. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 29-31.