



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Editorial

### Impacto de los estudios de consumo de antimicrobianos en la adecuación de su prescripción en el ámbito hospitalario

### Impact of studies on antimicrobial consumption on the appropriate use of antimicrobials in a hospital setting

Santiago Grau

Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Desde el punto de vista ecológico, es obvio que el uso de los antibióticos lleva consigo la aparición de cepas de microorganismos resistentes. Esta situación aún es más frecuente cuando estos fármacos se usan de forma inadecuada. Cuando se observa la limitada incorporación de nuevos antibióticos durante los próximos años<sup>1</sup> es comprensible la necesidad de optimización en la prescripción de los disponibles en la actualidad. De hecho, el incremento en la adecuación de la prescripción de antibióticos se ha relacionado con mayores tasas de curación y ratios de resistencia más bajos<sup>2</sup>.

El consumo de antibióticos suele medirse mediante el cálculo de ratios agregados sobre el uso de estos fármacos con el objetivo de poder efectuar evaluaciones comparativas. Para elaborar estos ratios se utilizan principalmente dos unidades de referencia: la dosis diaria definida (DDD) o los días de terapia (DOT). Las DDD vienen determinadas por la Organización Mundial de la Salud y representan la dosis habitual de un antibiótico utilizada en la indicación más frecuente para la cual está aceptado<sup>3</sup>. Las DOT representan los días de terapia antibiótica a los que está sometido un paciente y evitan algunas de las limitaciones de las DDD. Sin embargo, las DOT no están exentas de limitaciones, principalmente las derivadas de los cálculos procedentes de aquellos pacientes que reciben terapia combinada con más de un antibiótico. Todo ello se complica aún más cuando se trata de calcular los diversos indicadores de densidad de uso de antimicrobianos. En este caso se han utilizado diferentes denominadores que incluyen, entre otros, estancias, ingresos, altas, pacientes tratados, lo cual dificulta aún más el objetivo de que puedan efectuarse comparaciones entre los valores obtenidos para estas variables procedentes de diferentes hospitales<sup>4</sup>. En el ámbito hospitalario, a pesar de que los estudios sobre el consumo de antimicrobianos se han efectuado mayoritariamente para realizar comparaciones entre distintos hospitales, algunos de ellos han tenido como objetivo analizar el impacto de la evolución del uso de determinadas moléculas e identificar

si su modificación podía dar lugar a un beneficio, cuantificado habitualmente en disminución de las resistencias de algún microorganismo concreto<sup>5</sup>.

En la revisión más extensa disponible en la literatura médica sobre intervenciones para mejorar la prescripción antibiótica hospitalaria puede observarse que el objetivo principal se dirige hacia la disminución del uso de antimicrobianos, concretamente en 52 estudios, frente a solo 6 estudios en los que se buscó el aumento en la prescripción de algunos antibióticos<sup>6</sup>. Es remarcable y preocupante que únicamente un número limitado de los estudios incluidos en esta revisión evaluara las consecuencias clínicas de las intervenciones efectuadas. En una revisión sobre el impacto de diversas intervenciones en la prescripción de antibióticos en pacientes críticos se observó que el resultado dio lugar principalmente a una reducción en el uso de antimicrobianos que osciló entre el 11 y el 38%, a una mayor adecuación en su prescripción y a una reducción de los costes y resistencias en la UCI<sup>7</sup>. Un programa de 7 años dirigido a la disminución de uso de antibióticos de amplio espectro y de antifúngicos se relacionó con una disminución de los costes desde 44.181 hasta 23.933 dólares por 1.000 pacientes-día (45%)<sup>8</sup>. La finalización de este programa dio lugar a un aumento inmediato en los costes derivados de un mayor uso de las moléculas con coste de adquisición más elevado.

Un brote hospitalario de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido pudo ser controlado tras la instauración de un programa educacional por parte de médicos infectólogos que llevó consigo la disminución del uso de cefuroxima y cefotaxima y un aumento de piperacilina/tazobactam<sup>9</sup>. La auditoría del uso de fluoroquinolonas seguida de un conjunto de recomendaciones para la disminución de su uso se relacionó con una disminución en los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a quinolonas y en los de *Streptococcus aureus* resistente a la metilina<sup>10</sup>. La introducción de ertapenem en un hospital, con el objetivo de mejorar la sensibilidad de *P. aeruginosa* a meropenem, imipenem y doripenem, dio lugar a una disminución significativa de las resistencias de este microorganismo a los carbapenémicos pero, paradójicamente, no debido a un menor consumo de estos fármacos sino a una disminución drástica en el uso de ciprofloxacino<sup>11</sup>.

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.006>

Correo electrónico: [sgrau@hospitaldelmar.cat](mailto:sgrau@hospitaldelmar.cat)

La adecuación de los protocolos de tratamiento de las infecciones evitando la recomendación del uso de quinolonas dio lugar a una reducción en el consumo de esta familia de antibióticos y a una disminución significativa en la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile*<sup>12</sup>.

Se ha propuesto que las estrategias orientadas a la restricción de la prescripción de determinados antimicrobianos tienen como ventaja principal la reducción sustancial del uso de estas moléculas y de los costes relacionados con las mismas. Sin embargo, precisan mayores recursos para su aplicación, pueden retrasar la instauración de la terapia antimicrobiana cuando esta requiere una autorización previa, con el riesgo que ello conlleva, y no están exentas de producir un aumento de resistencias a los antibióticos alternativos, así como de generar una sensación de falta de autonomía por parte de los médicos prescriptores<sup>13</sup>.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de las intervenciones dirigidas a la disminución del uso de antimicrobianos, con frecuencia para la contención de los costes de estos fármacos y, en menor grado, de las resistencias bacterianas. Estas resistencias pueden estar relacionadas con la selección de mutaciones cromosómicas durante la exposición al antibiótico, a través de mecanismos de transferencia horizontal y mediante diseminación de clones de cepas resistentes<sup>14</sup>. Las estrategias dirigidas a la modificación del uso de los antibióticos tienen un impacto principal sobre el primer mecanismo, mientras que su efecto es muy limitado en los otros dos. Tal como se comenta en el documento sobre programas de optimización de antibióticos (PROA), posiblemente el principal impacto para reducir las resistencias de los microorganismos hospitalarios podría obtenerse mediante la reducción del consumo de quinolonas, cefalosporinas y carbapenems<sup>15</sup>. Una encuesta elaborada en España incluyó entre sus objetivos analizar las actividades efectuadas para la optimización del uso de antibióticos en los hospitales de ámbito nacional. En 31 de los 78 hospitales de los que se obtuvo respuesta se disponía de actividades dirigidas a la mejora de uso de los antibióticos, y los carbapenémicos eran objeto de un especial seguimiento con respecto al resto de antibióticos<sup>16</sup>. Los resultados de la encuesta mostraron una baja aplicación de políticas restrictivas en los hospitales españoles, principalmente en el momento de la prescripción antibiótica inicial.

La información sobre estudios de consumo de antifúngicos es muy limitada. En el presente número de esta revista Olaechea et al. presentan datos de 4 años sobre la evolución del consumo de antifúngicos procedentes del registro ENVIN-HELICS<sup>17</sup>. A diferencia de la mayoría de estudios sobre consumo de antimicrobianos, destaca el diseño prospectivo y la utilización de indicadores no habituales en este tipo de análisis, ya que se incluyen datos adicionales sobre el número de pacientes tratados con estos fármacos, si la infección fue, o no, adquirida en la UCI, si el tratamiento era específico o dirigido y la distribución de la prescripción para cada antifúngico. El estudio facilita una información más inteligible que la que se desprende del cálculo de DDD, aunque la ausencia de este indicador hace que los resultados sean difícilmente comparables con la mayoría de experiencias sobre evolución de uso de los antimicrobianos.

En resumen, si bien se dispone de cierta evidencia sobre el impacto de estrategias que afectan el consumo de determinados antibióticos, muchas de ellas forman parte de experiencias que se aplican en un período limitado de tiempo. El frecuente abandono de estas estrategias, principalmente por falta de recursos, lleva implícita la posibilidad de regreso a la situación de partida previa a su instauración. La política de antibióticos no debería considerarse como una tarea que aporta un valor añadido sino incluirse

estrictamente entre los objetivos de gestión clínica hospitalaria. En un mundo de recursos económicos limitados es comprensible la dedicación de esfuerzos para reducir el uso de los antibióticos con coste de adquisición más elevado. Sin embargo, debería buscarse un equilibrio con el objetivo de mantener también las intervenciones sobre el consumo de los antibióticos implicados con mayor frecuencia en la selección de mutantes resistentes, moléculas de bajo coste económico pero de elevado coste ecológico. En este contexto, los programas de control impartidos desde las comisiones de infecciones y de antibióticos son esenciales. Aún queda un largo y difícil camino por recorrer.

## Bibliografía

1. New antimicrobial agents approved by U.S. Food and Drug Administration in 2010 and 2011 and new indications for previously approved agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5412.
2. Ohl CA, Dodds Ashley ES. Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies. *Clin Infect Dis*. 2011;53 Suppl 1:S23-8.
3. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:63-73.
4. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:163-8; Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*. 2008;36:549-59.
5. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes-what's missing? *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2275-7.
6. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19:CD003543.
7. Kaki R, Ellingsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1223-30.
8. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:338-45.
9. Tängdén T, Eriksson B-M, Melhus A, Svennblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1161-7.
10. Lafaurie M, Porcher R, Donay J-L, Touratier S, Molina J-M. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1010-5.
11. Cook PP, Gooch M, Rizzo S. Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: a 10-year study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5597-601.
12. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2168-74.
13. Septimus EJ, Owens Jr. RC. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis*. 2011;53 Suppl 1:S8-14.
14. Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistance to antibiotic drugs: causes, consequences, and importance to the public health system. *Enfer Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 4:4-9.
15. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPISH. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:22.e1-23.
16. Paño-Pardo R, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos en hospitales españoles: resultado de una encuesta nacional. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:10-25.
17. Olaechea-Astigarraga PM, Alvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, López-Pueyo MJ, Seijas-Betolaza I, et al. Evolución del consumo de antifúngicos en pacientes críticos. Estudio multicéntrico observacional, 2006-2010. *Enfer Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:435-40.