



Artículo especial

Política de antibióticos: irrupción de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA)



Antibiotics policy: The arrival of antimicrobial stewardship programmes

Josep M. Mòdol Deltell^{a,b,c,*}, Marlene Álvarez Martins^{b,c,d}, Maria Méndez Hernández^{b,e} y Montserrat Giménez Pérez^{b,c,f}

^a Dirección Médica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

^b Programa VINCat, Barcelona, España

^c Programa asistencial de experiencia del Institut Català de la Salut (PROA PADEICS), Badalona, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

^e Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

^f Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de octubre de 2017

Aceptado el 13 de octubre de 2017

On-line el 11 de diciembre de 2017

Introducción

«Una era postantibiótica en la que infecciones comunes vuelvan a ser mortales, lejos de ser una fantasía apocalíptica es una posibilidad muy real para el siglo XXI»¹. Esta sentencia tan contundente corresponde a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es que, tras décadas de abuso en las prescripciones antibióticas, el fenómeno de la resistencia antimicrobiana ha emergido en los últimos años como una grave amenaza para la salud pública². En similares términos se han manifestado, entre otros, el *European Centre for Disease Control and Prevention*³ y la casa Blanca⁴. Hay quien ha establecido un paralelismo con el fenómeno del cambio climático, aunque con menor concienciación social y política que la que existe con el calentamiento del planeta⁵.

Se estima que las infecciones producidas por bacterias multirresistentes causan cerca de 25.000 muertes al año y comportan un gasto extra en salud y pérdida de productividad de 1,5 billones de euros³ en Europa. La situación no es muy diferente en EE.UU., donde se estiman 23.000 muertes, pero con unas pérdidas globales que superan los 50 billones de dólares al año por este motivo⁶.

Para luchar contra esta situación, al margen de los esfuerzos de las administraciones por estimular a la industria farmacéutica

a la creación de nuevas moléculas y la potenciación de los equipos de control de la infección nosocomial, desde hace una década se han hecho populares los programas conocidos como *antimicrobial stewardship*⁷. Estos incluyen la adecuada selección, dosificación, vía de administración y duración del tratamiento antibiótico⁸. Tal término, que no tiene una adecuada traducción al castellano, ha venido a denominarse «programas de optimización del uso de antimicrobianos», conocidos popularmente como PROA.

Breve revisión de la introducción de los antibióticos y la aparición de resistencias

La evolución natural de las bacterias contempla el desarrollo de mecanismos de resistencia que se ven potenciados por la presión selectiva que ejercen sobre ellas los antibióticos. De esta manera, la aparición de cada nuevo antibiótico ha venido acompañada del posterior desarrollo de resistencias al mismo (fig. 1).

La era antibiótica se inicia con las sulfonamidas, la primera clase de antimicrobianos que se produjo y utilizó a gran escala. Introducidas en la práctica clínica en 1935, las primeras resistencias fueron detectadas a finales de esa misma década^{9,10}. Algunos años antes, en 1928, Alexander Fleming descubrió la penicilina, el primer antibiótico betalactámico. Las resistencias se describieron en 1940¹¹, previamente a su comercialización, que tuvo lugar en 1943^{10,12}.

Durante los años 40-60 del siglo pasado se sucedió la llamada edad de oro de la terapia antimicrobiana, en la que se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmmold.germanstrias@gencat.cat (J.M. Mòdol Deltell).

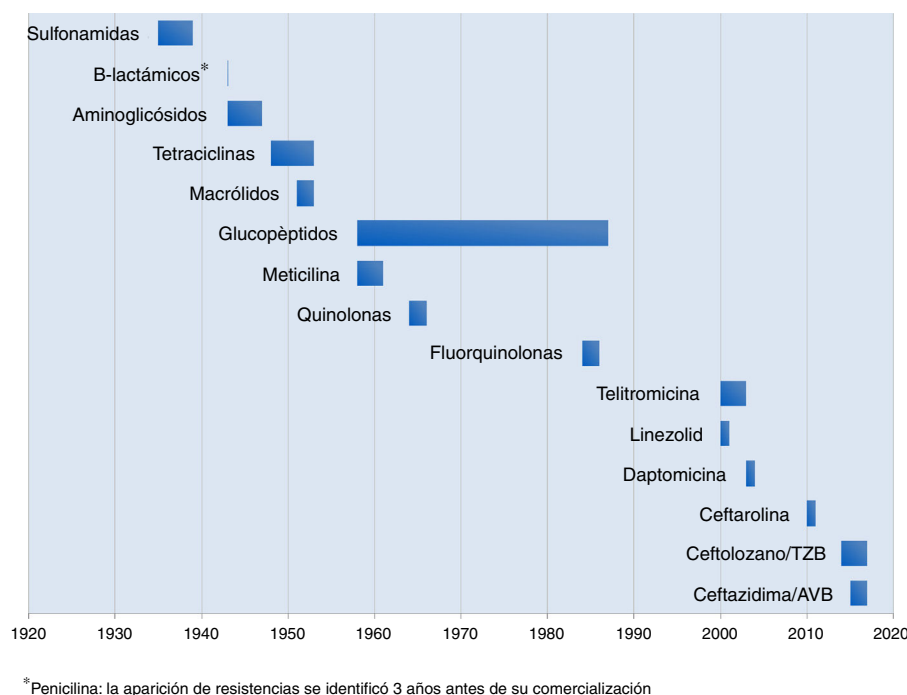


Figura 1. Tiempo entre la introducción de los antibióticos y la aparición de resistencias. AVB: avibactam; TZB: tazobactam. Fuente: Gould⁹; Davies y Davies¹⁰; y Aminov¹¹.

descubrieron las clases de antimicrobianos que se siguen utilizando actualmente: aminoglucósidos, anfenicoles, tetraciclinas, macrólidos, glucopéptidos y quinolonas, entre otros⁹. Dentro del grupo de los betalactámicos, a partir de la década de los 60, se comercializaron las cefalosporinas, y a mediados de los 80 surgieron los carbapenems¹³. A partir de entonces se desarrollaron modificaciones dentro de las mismas clases de antimicrobianos para intentar paliar la creciente aparición de resistencias, ampliar el espectro antimicrobiano y mejorar la seguridad y el perfil farmacocinético. Con el cambio de siglo pudimos disponer, de manera modesta, de nuevas clases de antibióticos.

En el año 2000 aparece el linezolid, una oxazolidinona activa principalmente frente a bacterias grampositivas y con una baja probabilidad de desarrollar resistencias, como alternativa a los glucopéptidos. Sin embargo, ya en 2001 y 2002 se publicaron los primeros casos de infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, que desarrollaron resistencia durante el tratamiento^{14,15}.

La daptomicina, el primer lipopéptido, se introdujo en la clínica en 2003. De gran interés por su actividad frente a bacterias grampositivas resistentes a vancomicina y meticilina, en 2004 y 2005 se diagnosticó el primer caso de aparición de resistencia durante el tratamiento de sendas infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *E. faecium* resistente a vancomicina¹⁶.

En la última década los nuevos antibióticos sistémicos que han aparecido en el mercado pertenecen esencialmente a las familias ya descritas. En 2014 la dalbavancina, único de los glucopéptidos de segunda generación o lipoglucopeptidos disponible actualmente en España¹⁰, es activa frente a bacterias grampositivas, incluidas las resistentes a meticilina y vancomina, y aporta ventajas en el perfil farmacocinético. En el mismo año se lanzó el tedizolid, una oxazolidinona con espectro similar y actividad frente a ciertas cepas resistentes a linezolid. En el grupo de los betalactámicos en 2010 apareció la ceftarolina, con actividad frente a SARM, el ceftolozano/tazobactam en 2014 y la ceftazidima/avibactam en

2015, con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Este último no está comercializado todavía en España. Solo la bedaquilina, aprobada para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, pertenece a una nueva clase, las diarilquinolinas. Desafortunadamente, en la línea de lo descrito anteriormente, las resistencias no se han hecho esperar. Ya en 2011 se identificaron cepas de SARM resistentes a ceftarolina¹³ y en 2013 se detectó un caso de resistencia de alto nivel con CMI >32 mg/l¹⁷. Este año se ha comunicado la situación de emergencia de resistencia a ceftolozano/tazobactam en infecciones por *P. aeruginosa*¹⁸ y a ceftazidima/avibactam en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems¹⁹.

Desarrollo de nuevos fármacos

El período que transcurre entre el descubrimiento de un antibiótico y su disponibilidad para uso clínico es de un promedio de 10 años, y se ha estimado que este proceso tiene un coste de entre 800 millones y un billón de dólares¹². Si a esto le añadimos la posibilidad de una vida útil corta debido a la aparición de resistencias y a la restricción de su uso, se convierten en productos poco atractivos para la industria farmacéutica. La mayoría de las principales empresas ha interrumpido la investigación en este ámbito y, actualmente, menos del 5% de los fármacos en investigación son antibióticos²⁰. La preocupación por esta situación ha llevado a los organismos internacionales a proponer estrategias para intentar mejorar esta tendencia^{20–22}. La OMS apunta a la necesidad de desligar el coste de la inversión en investigación y desarrollo del precio y del volumen de ventas, y establece como uno de los objetivos de su plan de acción un aumento de la inversión en nuevos medicamentos²⁰. A nivel global las autoridades están tomando iniciativas en este sentido: modificación de los requisitos regulatorios para la aprobación de antibióticos, cambios legislativos para mejorar los incentivos de las empresas y fórmulas de asociación de capital público-privado²².

Algunas consideraciones en relación con las resistencias bacterianas

El conocimiento de los mecanismos por los que las bacterias desarrollan resistencias a los antibióticos es crucial para poder establecer políticas de optimización del uso de los antibióticos y para el control de la infección nosocomial.

No todas las bacterias son inicialmente sensibles a todos los antimicrobianos. Una determinada bacteria puede ser resistente a un antibiótico sin que medie ninguna adquisición. Se trataría en este caso de una *resistencia natural o intrínseca*, como la resistencia de las bacterias gramnegativas a los glucopéptidos o la resistencia a carbapenems de *Stenotrophomonas maltophilia*. En contraposición, se habla de *resistencia adquirida* cuando una especie que es naturalmente sensible a un antibiótico se hace resistente por mutaciones o mediante la incorporación de genes de resistencia por transferencia horizontal. La *resistencia terapéutica*, diferente de la microbiana, está condicionada por muchos factores dependientes del hospedador (enfermedades de base, alteraciones inmunitarias, lugar de la infección, presencia de cuerpos extraños como catéteres y prótesis), del antimicrobiano (dosis, farmacocinética, farmacodinamia) y del microorganismo (inóculo, factores de virulencia, capacidad de supervivencia ambiental). Una determinada sensibilidad a un antimicrobiano *in vitro* no necesariamente implica eficacia clínica, y por tanto el fracaso de un tratamiento antibiótico puede deberse tanto a la resistencia microbiológica natural o adquirida, como a la resistencia terapéutica²³.

Un aspecto preocupante de la adquisición de resistencias es su diseminación en el mundo microbiano y su incremento no solo en el ámbito hospitalario, sino también en la comunidad. En la actualidad las familias de antibióticos más afectadas por este aumento de las resistencias son los β -lactámicos, los glucopéptidos y las quinolonas, siendo cada vez más abundantes los ejemplos de microorganismos que poseen varios mecanismos de resistencia (corresistencia), que afectan a diferentes clases de antibióticos (multirresistentes)²⁴.

El uso de antibióticos puede seleccionar parte de la población bacteriana con sensibilidad disminuida y, por otro lado, la acumulación de mutaciones o genes de resistencia en determinados clones permite que sobrevivan a los tratamientos antibióticos y se multipliquen, lo que facilita su diseminación.

La selección y dispersión de clones resistentes constituye el principal problema en el control de la resistencia a los antimicrobianos, sobre todo en escenarios con alta densidad de uso y consumo. Los clones resistentes o *high risk clones* tienen una gran capacidad de colonizar, diseminarse y persistir en una gran variedad de reservorios. Entre los más notables destacan la dispersión de SARM, de *E. faecium* resistente a vancomicina, de *K. pneumoniae* o *Enterobacter cloacae* con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas y de *P. aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. La multirresistencia es una oportunidad para la multiselección, de forma que un mismo clon puede seleccionarse a través del uso de muy distintos tipos de antimicrobianos. Las cefalosporinas y las quinolonas tienen un papel importante en la selección de estos clones, que se añade a la transmisión horizontal que se produce en el ambiente familiar o en centros sanitarios²⁴.

Como complemento de la dispersión clonal es cada vez más frecuente la identificación de situaciones en las que el aumento de la resistencia se debe a un incremento de las bacterias resistentes, sin relación epidemiológica alguna, pero que comparten un mismo carácter genético responsable de la resistencia (alodemia). Este hecho ilustra situaciones como la generada por el aumento de las resistencias a las cefalosporinas de amplio espectro por la producción de BLEE, en las que el incremento de estas cepas no siempre se debe a la dispersión de un clon, sino a la presencia de numerosos clones que comparten un plásmido que porta el gen

BLEE. Situaciones similares que actualmente tienen una gran trascendencia clínica y epidemiológica son las que se producen con la diseminación de cepas productoras de carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC) o metalo- β -lactamasas (NDM-1, VIM, IMP, entre otras) que hidrolizan los carbapenems²³.

En la [tabla 1](#) se señalan los tipos y mecanismos de aparición de resistencias de los principales microorganismos causantes de infección y la política de antibióticos que puede contribuir a su control^{23,25}.

Concepto de política de antibióticos

Se ha definido la política de antibióticos como el conjunto de estrategias y actividades llevadas a cabo para organizar el tratamiento antimicrobiano en el hospital, hacer un uso apropiado de los antibióticos y mejorar los resultados en salud para los pacientes²⁶. En los hospitales coinciden bacterias patógenas y grandes cantidades de antibióticos, lo que permite la situación de emergencia de resistencia, el intercambio de genes de resistencia y su diseminación, y es donde se han llevado a cabo la mayor parte de las intervenciones efectivas. No obstante, el 90% del consumo humano de antibióticos tiene lugar en la comunidad²⁷, por lo que conviene diseñar estrategias comunes que impliquen al medio hospitalario y a la atención primaria. Además, cabe destacar que hasta el 80% de la venta de antibióticos es para uso animal, principalmente para la promoción del crecimiento y la profilaxis de infecciones¹⁰, con lo que se puede seleccionar microorganismos resistentes en los animales que llegan al hombre por contacto directo o a través de la cadena alimentaria²⁸.

A pesar de que los principios básicos para el uso de los antimicrobianos ([tabla 2](#)) ya estaban perfectamente definidos hace 4 décadas²⁹, la prevalencia de pacientes bajo tratamiento con antimicrobianos en los hospitales españoles no ha parado de crecer —actualmente se sitúa en el 46%–³⁰ y, lo que resulta más preocupante, siguen existiendo a nivel global hasta un 50% de prescripciones antibióticas inapropiadas. Esto implica una reducción en las posibilidades de curación de las infecciones, un aumento del riesgo de muerte y complicaciones graves y un incremento de los efectos adversos⁸. Entre estos últimos estarían los efectos ecológicos, como la generación y diseminación de resistencias²⁶ y la infección por *Clostridium difficile* (ICD).

De las políticas de antibióticos clásicas a los programas de optimización del uso de antimicrobianos

Hasta muy recientemente la estrategia para evitar el desarrollo de resistencias y minimizar los gastos en no pocos hospitales se centraba en la restricción de aquellos antibióticos de más reciente aparición y de mayor coste por parte de las comisiones de infecciones y antibióticos, y el principal indicador que se utilizaba era el gasto farmacéutico. Estas iniciativas a menudo no eran bien recibidas por los profesionales, que consideraban que lo mejor para el paciente era administrarle el antibiótico más nuevo, aunque el coste fuera superior. Dichas estrategias no demostraron un efecto beneficioso en los resultados clínicos⁵ y, en ocasiones, provocaban el incremento en el uso de antibióticos alternativos y el desarrollo de resistencias a los mismos²⁶.

Ante esta situación de escasez de nuevas moléculas y de incrementos alarmantes en las resistencias a los antimicrobianos, los PROA incorporan como primer objetivo el mejorar la evolución clínica de los pacientes minimizando los efectos adversos de los antibióticos (toxicidad, selección de organismos patógenos como *C. Difficile* y la situación de emergencia de resistencias). En segundo lugar, se proponen reducir los costes sanitarios sin afectar a la

Tabla 1

Tipo y mecanismo de aparición de resistencias a los antibióticos de diferentes microorganismos y políticas antibióticas correctoras

Microorganismos	Tipo de resistencias	Mecanismos de aparición	Políticas antibióticas correctoras
Enterobacterias	BLEE	Uso de cefalosporinas de 3 ^a generación y aztreonam Uso de quinolonas	Reducir el consumo de antibióticos en la comunidad Uso preferente de aminoglucósidos, penicilinas con inhibidores de β-lactamasas
	β-lactamasas cromosómicas	Uso de cefalosporinas de 3 ^a generación	Uso racional de antibióticos sin limitaciones estrictas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenemasas	Uso de carbapenems	Reducir el uso de quinolonas, ceftazidima y carbapenems
	Pérdida de porinas	Uso de carbapenems	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cefalosporinasas y carbapenemasas	Uso de ceftazidima, quinolonas y carbapenems	Uso racional de antibióticos
	Bomba de eflujo		
	Impermeabilidad	Uso de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de 3.º y 4.º generación y carbapenems)	
	β-lactamasas plasmídicas (TEM u OXA)		
	Sobreexpresión de β-lactamasa cromosómica (AmpC)		
SARM	Carbapenemasas	Uso de quinolonas Uso de cefalosporinas	Uso preferente de cefalosporinas de 1 ^a generación, cotrimoxazol, clindamicina, amoxicilina-ác. clavulánico Uso adecuado de cefalosporinas de 3 ^a G, carbapenems y vancomicina
	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos		
	Alteración de la diana (vía de biosíntesis de peptidoglucano). Impermeabilidad		
	Bombas de eflujo		
Enterococos	Mutación gen <i>mecA</i>	Uso previo de cefalosporinas, carbapenems, ciprofloxacino y aminoglucósidos	Disminuir consumo de nuevos macrólidos (claritromicina, azitromicina) en la comunidad
	Alteraciones de las PBP		
	β-lactamasas		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos	Uso previo de cefalosporinas y vancomicina Consumo excesivo de macrólidos	
	Alteración de la diana (vía de biosíntesis del peptidoglucano). Fenotipos <i>VanA</i> , <i>VanB</i>		
	Cambios en <i>gyrA</i> y <i>ParC</i>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Genes <i>Erm</i> de resistencia MLS _B C,i y <i>Mef</i> de resistencia MS _B	Consumo excesivo de macrólidos	
	por bomba de expulsión		

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido; PBP: *penicillin-binding proteins*.

calidad asistencial⁸ y se han mostrado eficaces respecto a ambos objetivos^{8,31}.

En la figura 2 se puede constatar la evolución de la presencia del equivalente al término PROA (*antimicrobial o antibiotic stewardship*) en el título de las publicaciones científicas. Desde la publicación de Dellit et al. en 2007⁸ se observa cómo esta se ha multiplicado exponencialmente.

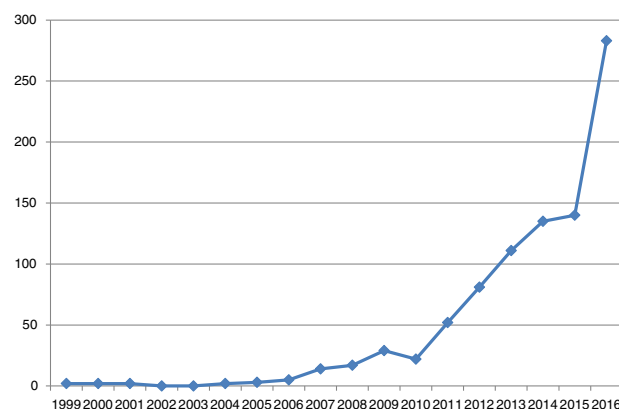
Los PROA son llevados a cabo por equipos multidisciplinarios, el núcleo de los cuales debe estar constituido por un clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico y un microbiólogo^{7,8}. Es básico contar también con la enfermería de control de la infección nosocomial y médicos de servicios fundamentales en la prescripción antibiótica como urgencias, medicina intensiva y pediatría. El equipo debe estar en íntima colaboración con los grupos de control de la infección nosocomial, las comisiones de antibióticos y debe tener el soporte explícito de la dirección del centro hospitalario⁸. También debe ser el responsable del diseño del programa, de la institucionalización del mismo, de su difusión, de su seguimiento y de su evaluación⁷. El equipo PROA debe elaborar las guías locales de antimicrobianos basadas en la epidemiología local³¹ y consensuadas con los profesionales implicados y, obviamente, tiene que encargarse de las actividades de intervención, de la formación y de la elaboración de informes periódicos²⁶.

El liderazgo debe ser asumido por un clínico con formación en enfermedades infecciosas⁸. En grandes centros se ha mostrado el beneficio de que dedique la totalidad de su tiempo al desarrollo de los PROA². El microbiólogo desempeña un papel clave en la política de antibióticos mediante la información selectiva o en cascada del resultado del antibiograma según las guías de tratamiento locales³¹, asegurando un diagnóstico precoz y la información rápida y personalizada de los resultados críticos y proporcionando información anual sobre los resultados acumulados de sensibilidad de los principales microorganismos causantes de infección frente a los antibióticos recomendados en las guías de tratamiento. El farmacéutico participa activamente en el circuito de utilización de

Tabla 2

Puntos clave para el uso apropiado de los antibióticos en pacientes hospitalizados

- Utiliza los antibióticos para tratar infecciones bacterianas significativas y evita su uso para tratar «fiebre» o colonizaciones sin signos de infección
- Toma las muestras microbiológicas adecuadas antes del inicio del antibiótico e interpreta los resultados cuidadosamente
- En el tratamiento empírico ten en consideración el foco de la infección, los factores de riesgo para microorganismos multirresistentes y la epidemiología y sensibilidad antibiótica local
- Prescribe los fármacos a las dosis, vía de administración y duración adecuadas al proceso y a las características del paciente que estás tratando
- Utiliza las combinaciones de antibiótico solo en las indicaciones en que existe evidencia de su beneficio
- Evita cuando sea posible el uso de antimicrobianos con alta probabilidad de generar resistencias
- Drena los focos de infección de forma precoz y retira los catéteres que puedan estar infectados
- Desescala el tratamiento siempre que sea posible

Fuente: adaptada de Levy et al.²⁷.**Figura 2.** Publicaciones que contienen el término *antimicrobial o antibiotic stewardship* en el título (Pubmed).

los antibióticos desde su evaluación, selección y posicionamiento a través de las comisiones de fármaco-terapéutica e infecciones, hasta el seguimiento y control de su utilización en el paciente; y de esta forma está en una posición ideal para trabajar en la optimización del uso de antibióticos, siendo recomendable su incorporación dentro de los equipos PROA^{2,31,32}. Las intervenciones farmacéuticas más habituales consisten en el ajuste de las dosis según las características del paciente o los niveles plasmáticos, en la implantación de alertas automáticas de interacciones farmacológicas, en el seguimiento del uso de los antibióticos restringidos, en la duración del tratamiento y horario de administración más adecuado y en la terapia secuencial^{31,33}. Muchas de estas intervenciones se pueden optimizar mediante sistemas de prescripción electrónica asistida y alertas relacionadas con los medicamentos³³.

Metodología de los programas de optimización del uso de antimicrobianos

Existen 2 aproximaciones complementarias dentro de los PROA, las *estrategias post-prescripción o persuasivas* que consisten en auditorías prospectivas y *feedback*, en las que el equipo PROA revisa determinados tratamientos y aconseja al clínico continuar, ajustar, cambiar o suspender el antibiótico y las *estrategias preautorización, pre-prescripción o restrictivas*, en las que determinados antibióticos requieren de preautorización³¹ y que en nuestra opinión debería reservarse para algunos antibióticos destinados a tratar infecciones por microorganismos multirresistentes.

La preautorización se ha mostrado efectiva en la reducción de las resistencias bacterianas y los costes, y se ha mostrado superior a las estrategias persuasivas en la reducción de la ICD, sin efectos adversos para los pacientes. Sin embargo, puede provocar un incremento en el uso y desarrollo de resistencias en los antibióticos alternativos³¹.

Las estrategias persuasivas mejoran el uso antibiótico, reducen las resistencias y la incidencia de ICD sin impacto negativo para el paciente y suelen contar con una mejor aceptación por los clínicos²⁶, especialmente en aquellas que cuentan con *feedback*. En todo caso, creemos que deberían ser complementadas siempre por la formación, que es un elemento clave en el éxito de los programas PROA³¹.

Dentro de las estrategias posprescripción los 2 instrumentos más sencillos y al mismo tiempo efectivos son la *desescalada* y la *duración de los tratamientos*. Ambos se basan en el hecho de que la eficacia de la antibioterapia se acumula en los primeros días de tratamiento y no mejora con su prolongación y, en cambio, el desarrollo de las resistencias, la toxicidad y el coste se incrementan de forma más tardía⁵. La desescalada consiste en la sustitución de antibióticos con una buena cobertura empírica por alternativas basadas en los aislamientos de los cultivos y su sensibilidad, teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente. De un modo amplio incluiría la retirada de tratamientos innecesarios y el paso de la administración de vía endovenosa a vía oral⁸.

Otro de los objetivos de los PROA debe ser que la duración de los tratamientos antibióticos sea la más corta posible. En la [tabla 3](#) se muestran algunas entidades en las que pautas cortas se han mostrado igual de eficaces que las largas en el tratamiento de infecciones específicas.

En una encuesta realizada hace pocos años menos de la mitad de los hospitales españoles participantes realizaba una política antibiótica activa³⁴. En los últimos tiempos esta situación se parece estar virviendo, y ya se han publicado experiencias exitosas en hospitales de diferente complejidad^{35,36}. Al mismo tiempo han ido apareciendo iniciativas de las administraciones. En Cataluña, el programa VINCat, acrónimo de vigilancia de las infecciones nosocomiales en Cataluña, permite desde el año 2006 la comparación

Tabla 3

Duración de la antibioterapia

Infección	Duración
Pielonefritis no complicada	5-7 días
Pielonefritis complicada	7-10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	3-5 días
Neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica sin sospecha de BGN no fermentador	8 días
Neumonía asociada a ventilación mecánica con sospecha de bacilo gram-negativo no fermentador	14 días
Sinusitis aguda	5 días
Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	5 días
Peritonitis bacteriana espontánea	5 días
Infección intraabdominal con control de foco	4-7 días
Infección intraabdominal sin control de foco	7-10 días tras la resolución clínica
Celulitis	5-6 días
Bacteriemia no estafilocócica con respuesta inicial adecuada	7-10 días

Fuente: Levy et al.²⁷; y Barlam et al.³¹.

del consumo antibiótico entre los centros hospitalarios y hacer *benchmarking*³². Más recientemente se ha desarrollado un programa asistencial de experiencia basado en la asesoría de un grupo de expertos, impulsado desde el *Institut Català de la Salut*, PROA-PADEICS, que permite el desarrollo de objetivos comunes de los hospitales y atención primaria. En Andalucía el programa PIRASOA, que incluye la implementación de los PROA en todos los hospitales y distritos de atención primaria, está consiguiendo excelentes resultados³⁷.

Indicadores de calidad en política de antibióticos

Para medir el grado de consecución de los objetivos y las oportunidades de mejora de estos programas de calidad se debe disponer de una serie de indicadores. Estos pueden ser de proceso o de resultado.

Indicadores de calidad de la prescripción antibiótica (de proceso)

Es fundamental para un PROA poder medir la adecuación del uso de antibióticos. Para ello se han diseñado diferentes indicadores de calidad que se centran en la adecuación a las guías locales, a la toma de muestras para cultivo antes del inicio del antibiótico, a la reducción del espectro antibacteriano una vez se dispone de resultados microbiológicos, al paso a vía oral del antibiótico y a la duración, entre otros³⁸.

Indicadores de consumo (de resultado)

La vigilancia del consumo de los antimicrobianos es un pilar básico en los diferentes programas desarrollados para luchar contra las resistencias bacterianas^{20,22}. La monitorización del consumo, aunque no exenta de limitaciones, permite establecer comparaciones respecto a otros países, regiones y centros, cuantificar la presión ejercida sobre los microorganismos y relacionarla con la aparición de resistencias, diseñar estrategias para corregir problemas potenciales asociados a su uso y evaluar el impacto de las intervenciones propuestas para contribuir al uso adecuado de los mismos^{7,39}.

Para poder estandarizar el cálculo del consumo de fármacos en humanos la OMS dispone de un sistema basado en la clasificación terapéutica y las dosis diarias definidas (DDD). La DDD corresponde

a la dosis diaria de mantenimiento del fármaco para su principal indicación en adultos y es la más utilizada. Tiene la desventaja de que puede cambiar con los años y que no representa el ajuste de dosis en pediatría o en situaciones especiales, como en la insuficiencia renal. Otras unidades utilizadas son las dosis diarias prescritas, que se ajustan más a la situación real del hospital pero no están estandarizadas para hacer *benchmarking*, y los días de tratamiento, DDT o DOT en inglés, que son independientes de la dosificación y cantidades utilizadas y son aplicables a cualquier tipo de pacientes, con el inconveniente de que no miden la intensidad de las dosis⁷.

Para poder dimensionar el consumo este dato se relaciona con un volumen de población. En los hospitales habitualmente se utilizan las DDD/100 estancias y en el ámbito ambulatorio las DDD/1.000 habitantes/día, en concordancia con lo establecido por la OMS^{39,40}. Se recomienda utilizar como indicador complementario las DDD/100 altas. Mientras que las DDD/100 estancias reflejan la exposición del hospital a los antimicrobianos, las DDD/100 altas reflejan la exposición por paciente y ayudan a interpretar las tendencias de consumo en el tiempo al tener en cuenta los cambios en la actividad del hospital (número de altas y días de ingreso)⁴⁰. Para mejorar el análisis de los resultados también debe tenerse en cuenta la periodicidad de la medición, la estratificación por áreas o servicios del centro y la clasificación de los antibióticos por grupo o a nivel individual⁷.

Otros indicadores de resultado

Es conveniente complementar los indicadores de consumo con otros indicadores de resultado. Se han propuesto la *tasa de ICD*, en la que la adecuación del tratamiento antibiótico suele tener un impacto evidente y la *estancia hospitalaria*, los *reingresos a 30 días* y la *mortalidad hospitalaria* en determinadas entidades como la bacteriemia^{7,8,31}. Se debe disponer siempre de *indicadores de resistencia antibiótica*, en los que al tener una causa multifactorial los resultados son divergentes⁷.

Por otro lado es fundamental evaluar *indicadores de coste económico*⁸, en donde los PROA se han mostrado muy útiles en la reducción del mismo. Se recomienda medir los costes basándose en las prescripciones en lugar de en las compras³¹.

Conclusiones

Los PROA nacen ante la necesidad de optimizar el uso de los antibióticos debido a la creciente aparición de nuevos mecanismos de resistencia y al aumento de sus tasas, así como a la crisis en la generación de nuevas moléculas. Sus objetivos fundamentales son la mejora de los resultados clínicos, minimizando los efectos adversos derivados del uso de los antibióticos, y la promoción de tratamientos coste-efectivos. Se trata de formar equipos multidisciplinares en los que un clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico y un microbiólogo deben constituir el núcleo central. La estrategia más conveniente en los PROA debe incluir una combinación de medidas persuasivas y restrictivas, siempre complementadas con la formación, teniendo en cuenta que los esfuerzos deben centrarse en la desescalada, en el tratamiento secuencial y en la duración adecuada de las pautas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al resto de miembros del equipo PROA del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol por su colaboración: Dra. Luisa Pedro-Botet,

Dr. Fernando Arméstar y Sra. Ana Pulido. Al Dr. Jordi Trelis y al Dr. Miquel Pujol por sus comentarios.

Bibliografía

- World Health Organization. Antimicrobial resistance, global report on surveillance 2014 [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2014 [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>
- European Center for Diseases Prevention and Control. The bacterial challenge: Time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents, 2009 [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER.The.Bacterial.Challenge.Time.to.React.pdf
- The White House. National action plan for combating antibiotic-resistance bacteria, 2015 [consultado 20 sept 2017]. Disponible en: https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf
- Pasquau J, Sadyrbaeva S, de Jesús SE, Hidalgo-Tenorio C. El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29 Suppl 1:47–51.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: CDC; 2013 [consultado 20 sept 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-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 SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:e1–22e23.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. 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.
- Gould K. Antibiotics: From prehistory to present day. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:572–5.
- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74:417–33.
- Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol*. 2017;133:4–19.
- Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? *Yale J Biol Med*. 2017;90:135–45.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. Part 1: Causes and threats. *2015;40:277–83*.
- Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;358:207–8.
- Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al. Emerging linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:751–4.
- Lewis JS, Owens A, Cadena J, Sabol K, Patterson JE, Jorgensen JH. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1664–5.
- Long SW, Olsen RJ, Mehta SC, Palzkill T, Cernoch PL, Perez KK, et al. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6668–74.
- Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: Clinical effectiveness and evolution of resistance. *Clin Infect Dis*. 2017;65:110–20.
- Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02097–16.
- Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016 [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf>
- Organización de las Naciones Unidas. Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016 [consultado 20 sept 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/commitment-antimicrobial-resistance/es/>
- European commission. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR) 2017 [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
- Ausina V, Giménez M, Molinos S. Tipos y mecanismos de aparición de las multirresistencias. En: Mesalles E, Reig R, editores. *Medicina crítica práctica. Infecciones por microorganismos multirresistentes en el paciente crítico*. Barcelona: EDIKA MED y Sociedad Española de Medicina intensiva y Unidades coronarias; 2008. p. 1–14.

24. Canton R, Horcajada JP, Oliver A, Ruiz 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.
25. Giménez M, Rodrigo C. Resistencia a antimicrobianos. En: Noguera A, Saavedra L, Núñez M, editores. *Infectología pediátrica avanzada. Abordaje práctico*. Editorial médica Panamericana y SEIP; 2014. p. 343–52.
26. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:533–6.
27. Levy G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, et al., Working Groups of the International Society of Chemotherapy. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: A consensus from the antimicrobial stewardship and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:239–46.
28. Reynaga E, Navarro M, Vilamala A, Roure P, Quintana M, García-Núñez M, et al. Prevalence of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis*. 2016;16:716.
29. Cobo-Elosua M. Política de antibióticos. *Rev Med Univ Navarra*. 1976;20:135–41.
30. Estudio EPINE-EPPS 2016. Informe global de España [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202016%20Informe%20Global%20de%20España%20Resumen.pdf>.
31. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e51–77.
32. VINCAt. Programa de Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya (VINCAt). Manual 2017. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2017 [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/manuals/Manual-2017.pdf>
33. Smith T, Philmon CL, Johnson GD, Ward WS, Rivers LL, Williamson SA, et al. Antimicrobial stewardship in a community hospital: Attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm*. 2014;49:839–46.
34. Paño-Pardo JR, 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:19–25.
35. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe A, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:82–8.
36. Ugalde J, Bilbao J, Sanjuan AZ, Floristán C, Elorduy L, Viciola M. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:183–9.
37. Servicio Andaluz de la Salud. Programa PIRASOA: Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos [Consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/gestioncalidad/piraso/ProgPIRASOA.20140404.pdf>
38. Van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher EJ. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60:281–91.
39. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. «ATC/DDD methodology» [consultado 20 Sept 2017]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
40. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás 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.