



TEMA 1. La necesidad del uso apropiado de los antimicrobianos.

Las resistencias microbianas y el agotamiento de los antibióticos.

El programa PIRASOA y los PROA.

Autores: Rocío Fernández Urrusuno y José Miguel Cisneros Herreros

(UGC de Farmacia, Distrito Aljarafe-Sevilla Norte, Unidad Clínica Intercentros de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla).

1. Los antimicrobianos: nacimiento, esplendor y ¿ocaso? de unos fármacos extraordinarios.

Los antibióticos se acaban, es tiempo de actuarⁱ. Con este mensaje desesperado la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) se dirigía a la comunidad médica en el año 2008. Desafortunadamente, este mensaje sigue vigente hoy en día porque los dos problemas a los que pedía hacer frente, las resistencias bacterianas y el agotamiento de la eficacia de los antibióticos, no han dejado de aumentar. El problema es de tal magnitud que, el año pasado, la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió **la resistencia a los antimicrobianos como una grave amenaza para la Salud Pública mundial** y realizó un llamamiento a todos los países para desarrollar estrategias para optimizar el uso de estos medicamentosⁱⁱ.

Los antibióticos constituyen uno de los hitos más trascendentes de la medicina. Desde su descubrimiento, han salvado millones de vidas, y han hecho posibles avances médicos inimaginables, como las cirugías complejas, los trasplantes de órganos o la quimioterapia para la curación del cáncer. Sin embargo, su uso indiscriminado e inadecuado es un factor clave en la aparición de las resistencias bacterianas. En muchos países, como el nuestro, son frecuentes las infecciones por bacterias sensibles a un solo antimicrobiano, y crecen los casos de infecciones causadas por bacterias pan-resistentes, es decir resistentes a todos los antibióticos conocidos.



2. Las resistencias bacterianas: la amenaza creciente.

En 1942, una mujer en New Haven, Connecticut, se estaba muriendo por una sepsis estreptocócica a pesar de los mejores esfuerzos de la ciencia médica contemporánea. La administración de una nueva sustancia llamada penicilina, la salvó y vivió hasta los 90 años. Sesenta y seis años después, una mujer de 70 años con endocarditis causada por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina moría en San Francisco a pesar de la administración de los mejores antibióticos disponibles. ¿Representan estos ejemplos el regreso a la era preantibiótica?ⁱⁱⁱ

Las resistencias de *Staphylococcus aureus* a penicilina empezaron a detectarse pronto tras su introducción, y a finales de los 60 aparecieron los primeros *S. aureus* resistentes a meticilina. El último episodio de esta guerra biológica que vamos perdiendo, es la diseminación mundial de enterobacterias resistentes a carbapenemas^{iv}.

Las resistencias bacterianas a los antibióticos producen una enorme cantidad de muertes, de sufrimientos, y de gasto sanitario, y además, suponen una seria amenaza para los avances médicos anteriormente citados y para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Según estimación de los CDC, cada año mueren por infecciones por bacterias resistentes 23.000 personas en Estados Unidos y 25.000 personas en la Unión Europea. Los costes sanitarios directos derivados de ellas, alcanzan en USA los 20.000 millones de dólares^v.

En este escalofriante escenario internacional, **España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante y ocupa uno de los primeros lugares en incidencia de infecciones por bacterias resistentes**. El consumo extrahospitalario de antimicrobianos en España en el año 2013 fue un 48% superior al de Alemania (20,9 DHD vs 14,1 DHD) según datos de la European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)^{vi}. En cuanto a las resistencias, por citar un ejemplo, en nuestro país en tan sólo 10 años, la tasa de resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbapenemas ha aumentado un 90%, de tal modo que sólo el 18% de los aislados de *A. baumannii* son sensibles a este grupo de antibióticos^{vii}. Para los pacientes infectados por bacterias multirresistentes, los *magic bullets* se nos acaban. Es tiempo de actuar^{viii}.

3. ¿Qué entendemos por uso adecuado de los antimicrobianos?





Uso apropiado de antimicrobianos



La OMS define el uso adecuado de los antimicrobianos, como aquel dirigido a curar procesos infecciosos al mismo tiempo que se minimiza la selección y diseminación de microorganismos resistentes. Esta definición es inteligente porque el motivo más importante para el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos es el uso excesivo e inapropiado de los mismos y esto ocurre con demasiada frecuencia.

Una de cada dos prescripciones de estos fármacos es innecesaria o se realiza de manera inadecuada, y la razón principal es que **la formación médica en antimicrobianos es deficiente**, porque existe un balance negativo entre la ingente cantidad de conocimientos que sobre las enfermedades infecciosas, las resistencias bacterianas y los antibióticos se genera continuamente y el tiempo de formación que los médicos en general le dedican.

Y lo peor es que **las consecuencias de este uso inadecuado de los antimicrobianos son muy graves**: incremento de la mortalidad y morbilidad de los pacientes con infecciones graves; de las reacciones adversas; de las resistencias bacterianas y aumento del gasto sanitario.

Los principales errores en el uso de antimicrobianos son los siguientes:

Tratamiento empírico

Injustificado	Ausencia de diagnóstico de infección y/o de signos de gravedad
Inapropiado	Demora en el inicio del tratamiento en pacientes con sepsis grave o shock séptico
	Elección inapropiada del antimicrobiano
	Dosificación inapropiada
	Elección inapropiada de la vía de administración
	Duración inapropiada, generalmente mayor de la necesaria

Tratamiento dirigido

Injustificado	Tratamiento de un microorganismo que sólo causa colonización o contaminación del cultivo
	Combinaciones de antimicrobianos injustificadas
Inapropiado	Elección inapropiada del antimicrobiano
	Dosificación inapropiada
	Elección inapropiada de la vía de administración
	Duración inapropiada, generalmente mayor de la necesaria





Uso apropiado de antimicrobianos



Profilaxis perioperatoria

Injustificado	Indicación en la que no está probada la eficacia de la profilaxis
Inapropiado	Elección inapropiada del antimicrobiano
	Momento de administración inapropiado
	Duración inapropiada, mayor de la necesaria

Gran parte de estos errores suceden como consecuencia de que conceptos equivocados se han hecho muy populares, y se transmiten con el convencimiento de que son grandes verdades. Algunos de ellos son los siguientes:

- “Fiebre es igual a infección, si infección tratamiento antibiótico, luego si fiebre tratamiento antibiótico”.
- “Los antibióticos son inocuos”.
- “Hay que cubrir todas las posibilidades diagnósticas”.
- “Dos mejor que uno”
- “Como va bien no lo cambio”
- “Más vale que sobre”

4. Medidas para luchar contra la crisis de los antibióticos.

La investigación para descubrir nuevas moléculas y conseguir nuevos antibióticos, y la formación de los médicos para optimizar la utilización de los antimicrobianos, son las medidas más importantes para luchar contra la crisis de los antibióticos.

a) **La investigación.** El desarrollo de nuevos antibióticos, que se había reducido en los últimos años, está ahora en una etapa estimulante. La investigación básica, limitada tradicionalmente a la iniciativa privada, se ha ampliado con convenios mixtos de financiación, como *The Innovative Medicines Initiative* (IMI), la mayor iniciativa público-privada europea para desarrollar fármacos. Específicamente el topic 3 de la octava convocatoria está enfocado al descubrimiento y desarrollo de nuevos antimicrobianos frente a las infecciones por bacilos gram negativos^{ix}. También la Unión Europea, a través del Séptimo Programa Marco, ha financiado la investigación de ensayos clínicos independientes con antimicrobianos en situación *off label*, como el proyecto MagicBullet: *Optimisation of treatment with off-patent antimicrobial agents of ventilator-associated pneumonia*,



Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

IAVANTE
Formación y Evaluación de
Competencias Profesionales



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



Uso apropiado de antimicrobianos



ensayo clínico internacional coordinado desde Andalucía^x. Y en España, el Instituto de Salud Carlos III, ha priorizado la financiación de ensayos clínicos independientes y creado red temática de investigación cooperativa, para apoyar y facilitar este tipo de estudios^{xi}. Gracias a estas iniciativas, se han puesto en marcha en nuestro país ensayos clínicos exentos de intereses comerciales que serán útiles para “prolongar la vida” de los antibióticos disponibles.

b) **La formación.** La formación es la base fundamental de las estrategias de intervención para mejorar el uso de los antimicrobianos. En Atención Primaria las estrategias de intervención multidimensionales y en Hospitales las intervenciones educativas han demostrado su utilidad en la modificación de hábitos inadecuados de prescripción. La formación es imprescindible para trasladar correctamente la información que produce la investigación a la práctica clínica. La formación cristaliza en el momento en que el médico que atiende a un paciente prescribe el tratamiento. Esta decisión es el resultado de una cadena de decisiones tomadas tras hacer la pregunta y la respuesta correctas, y que van desde la indicación o no de tratamiento, a la selección del antibiótico adecuado, en la dosis, la vía de administración y la duración correctas. Para que la decisión final sea la apropiada, es fundamental una buena formación en antibioterapia, en nuestro país esta formación es deficiente^{xii}. En una encuesta reciente realizada a médicos en formación (MIR) se comprobó que éstos dudaban frecuentemente a la hora de decidir sobre cuestiones básicas del proceso de prescripción de los antimicrobianos^{xiii}. El 50% de los MIR desconfiaron en suspender los antibióticos a pacientes sin signos de gravedad y con diagnóstico incierto, el 50% se sintieron inseguros para decidir la finalización del tratamiento y el 30% al seleccionar el antimicrobiano más apropiado.

Este déficit de formación es estructural. Los antimicrobianos son prescritos prácticamente por todos los MIR y especialistas de las diferentes áreas clínicas. Sin embargo, la antibioterapia no forma parte de los planes de estudios de los médicos en formación, ni está regulada en la formación continuada de los especialistas. A este déficit se añade en nuestro país, la ausencia inexplicable de la especialidad de enfermedades infecciosas, que impide la formación reglada de futuros especialistas. Este déficit favorece el impacto de la formación patrocinada por la industria farmacéutica que promueve el uso de los antibióticos priorizando los intereses comerciales.

5. Los Programas para la Optimización del tratamiento Antimicrobiano (PROA).

Probablemente **los programas para la optimización de antimicrobianos (PROA) son la mejor medida para mejorar la formación^{xiv}**. En Andalucía, se han publicado resultados muy favorables con los PROA aplicados en atención primaria^{xv}, mejorando la calidad de la



Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

IAVANTE
Formación y Evaluación de
Competencias Profesionales



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



Uso apropiado de antimicrobianos



prescripción y, en el hospital,^{xvi} reduciendo en el primer año la presión antibiótica en 300 dosis/diarias/definidas cada día, y el gasto directo en antibióticos en un millón de euros.

El apoyo institucional a los PROA es básico para concienciar sobre la gravedad del problema y dotar de los recursos necesarios para llevarlos a cabo. En Andalucía, en el año 2012, se incluyeron los PROA en el Contrato Programa del Servicio Andaluz de Salud con los hospitales. Y en el año 2013, la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía y el SAS aprobaron **el programa PIRASOA^{xvii} (Programa institucional de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos) para todo el Sistema Sanitario Público de Andalucía** (SSPA). El programa tiene como objetivos reducir la incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, en especial las producidas por bacterias resistentes, optimizar el uso de antimicrobianos, y reducir la mortalidad, la morbilidad y el gasto sanitario. Actualmente, este programa está siendo desarrollado por un equipo multidisciplinar de expertos en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones, procedentes de las Sociedades Científicas Andaluzas de Medicina Familiar y Comunitaria, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Farmacia Hospitalaria, Farmacia de Atención Primaria, de Centros Socio-Sanitarios, Microbiología y Parasitología, Medicina Intensiva, Enfermedades Infecciosas y Enfermería. La formación, impartida por equipos locales multidisciplinarios, y organizada en torno a las Unidades de Gestión Clínica, es la base del programa, y de las cuatro medidas que integran el programa: a) la revisión de las guías locales con el diagnóstico y tratamiento de los principales síndromes de las enfermedades infecciosas, b) las asesorías clínicas entre pares, c) el registro de los indicadores y la retroalimentación de los resultados con periodicidad trimestral, y d) la inclusión entre los objetivos clínicos prioritarios del hospital y del distrito así como de las unidades clínicas.

Los objetivos de este curso son dos: a) mejorar la formación de los EIR (Especialistas Internos Residentes) en el manejo de los antimicrobianos, conscientes de que son la nueva generación de médicos y de que el futuro de estos fármacos está en sus manos, y b) difundir los PROA puestos en marcha en todos los hospitales, Distritos de Atención Primaria y Áreas de Gestión Sanitaria del SSPA, dentro del programa PIRASOA, para que los conozcan y se incorporen a la realización de los mismos.

Es paradójico, que en el momento actual, con la mayor disponibilidad de antibióticos de la historia, 10 familias con más de 60 fármacos distintos, estemos cada vez más desprotegidos frente a las infecciones. Por ello, “es tiempo de actuar”. Sabemos cómo hacerlo: con investigación y con formación, mediante los PROA desarrollados por equipos multidisciplinarios, con liderazgo profesional y con apoyo institucional. Hace 85 años que Alexander Fleming descubrió la penicilina y abrió un tiempo nuevo para la humanidad. No dejemos que se cierre de nuevo.



Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

IAVANTE
Formación y Evaluación de
Competencias Profesionales



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



Uso apropiado de antimicrobianos



Conceptos claves que no olvidarás

1. Los antibióticos se acaban, es tiempo de actuar.
2. La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es una grave amenaza para la Salud Pública mundial (OMS).
3. España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos e incidencia de infecciones por bacterias resistentes.
4. Una de cada dos prescripciones de antimicrobianos es innecesaria o se realiza de manera inadecuada. La razón principal es que la formación médica en antimicrobianos es deficiente.
5. Las consecuencias del uso inadecuado de los antimicrobianos son muy graves: incremento de la mortalidad y morbilidad de los pacientes con infecciones graves; de las reacciones adversas; de las resistencias bacterianas y del gasto sanitario.
6. La investigación, y la formación de los médicos para optimizar de la utilización de los antimicrobianos, son las medidas más importantes para luchar contra la crisis de los antibióticos.
7. Los programas para la optimización de antimicrobianos (PROA) son la mejor medida para mejorar la formación.
8. Estos programas están integrados en el Programa PIRASOA, una iniciativa profesional en el Sistema Sanitario Público de Andalucía que tiene como objetivos reducir la incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, en especial las producidas por bacterias resistentes, y optimizar el uso de antimicrobianos, tanto en Atención Primaria como en el Hospital.





Errores frecuentes que nunca más repetirás

1. Sobre la indicación del tratamiento antibiótico:
 - “Fiebre es igual a infección, e infección es igual a tratamiento antibiótico”.
 - “Los antibióticos son inocuos”.
2. Sobre la elección del antibiótico:
 - “Hay que cubrir todas las posibilidades diagnósticas”.
 - “Dos mejor que uno”
3. Sobre la simplificación del tratamiento dirigido:
 - “Como va bien no lo cambio”
4. Sobre la duración del tratamiento:
 - “Más vale que sobre”
5. Sobre las resistencias bacterianas:
 - “Las resistencias bacterianas no tienen remedio”



Bibliografía

ⁱ Spellberg B, Guidos R, Gilbert D et al. Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46:155-64.

ⁱⁱ Antimicrobial resistance Draft global action plan on antimicrobial resistance. WHO, 12 december 2014. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_20-en.pdf

ⁱⁱⁱ Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century. A clinical super-challenge. N Eng J Med 2009;360:439-43.

^{iv} Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital Signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Mar 8;62(9):165–70.

^v Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

⁶ Country overview of antimicrobial consumption 2013. ECDC. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx

^{vii} Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, Pachón J, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Pascual A; grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010. In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of Acinetobacter spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:4-9.

⁸ Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>

⁹ The Innovative Medicines Alternative. Disponible en: <http://www.imi.europa.eu/>

¹⁰ Magic Bullet. Disponible en: <http://www.magicbullet7fp.eu/>

¹¹ Redes temáticas de investigación cooperativa en salud (RETICS). Disponible en:

<https://sede.isciii.gob.es/anouncements.jsp?type=RD>

¹² Cisneros JM. Poor Antimicrobial Training of Clinicians in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31:197-8.

¹³ Navarro-San Francisco C, Del Toro MD, Cobo J, 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.

¹⁴ Rodriguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:e1–23.



Uso apropiado de antimicrobianos



^{xv} Fernández Urrusuno R, et al. Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local antimicrobial guide in both levels of care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1011-20.

^{xvi} Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M^aV, et al. for the PRIOAM team. Global Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Prescribing Practice in a Tertiary Hospital Center. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:82-8

¹⁷ Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos. Disponible en: <http://www2.iavante.es/programas/piraso/>



Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

IAVANTE
Formación y Evaluación de
Competencias Profesionales



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD