

EIMC-D-11-00239 REVISADO

**PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS
(PROA) EN HOSPITALES ESPAÑOLES: DOCUMENTO DE CONSENSO
GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH**

Autores: Jesús Rodríguez-Baño^{1*}, José Ramón Paño-Pardo^{2*}, Luis Alvarez-Rocha³, Ángel Asensio⁴, Esther Calbo⁵, Emilia Cercenado⁶, José Miguel Cisneros⁷, Javier Cobo⁸, Olga Delgado⁹, José Garnacho-Montero¹⁰, Santiago Grau¹¹, Juan Pablo Horcajada¹², Ana Hornero¹³, Javier Murillas-Angoiti¹⁴, Antonio Oliver¹⁵, Belén Padilla⁶, Juan Pasquau¹⁶, Miquel Pujol¹³, Patricia Ruiz-Garbajosa¹⁷, Rafael San Juan¹⁸, Rafael Sierra¹⁹.

(Por orden alfabético excepto *coordinadores del documento)

Afiliación: (1) Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena y Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. (2) Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario La Paz – IDIPAZ, Madrid. (3) Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. (4) Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Puerta de Hierro, Madrid (5) Servicio de Medicina Interna, Hospital Mutua de Terrasa, Terrasa (Barcelona). (6) Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. (7) Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. (8) Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal – IRYCIS, Madrid. (9) Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca (10) Servicio de Cuidados Críticos, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. (11) Servicio de Farmacia, Hospital Universitario del Mar, Barcelona. (12) Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Mar, Barcelona (13) Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. (14) Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. (15) Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases,

VERSION DEFINITIVA

Palma de Mallorca. (16) Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. (17) Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal – IRYCIS, Madrid. (18) Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. (19). Servicio de Cuidados Críticos, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

Autor para la correspondencia:

Jesús Rodríguez Baño

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Virgen Macarena

Avda Dr Fedriani 3

41009 Sevilla

Correo electrónico: jesusrb@us.es

Palabras clave: Uso de antimicrobianos, política de antibióticos, resistencias bacterianas, documento de consenso, antimicrobial stewardship, recomendaciones.

RESUMEN (ABSTRACT)

Los antimicrobianos son fármacos distintos al resto. Su eficacia en reducción de morbilidad y mortalidad es muy superior a la de otros grupos de medicamentos. Por otra parte, son los únicos fármacos con efectos ecológicos, de manera que su administración puede contribuir a la aparición y diseminación de resistencias microbianas. Finalmente, son utilizados por médicos de prácticamente todas las especialidades. La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y del aumento de las resistencias hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA).

Este documento de consenso define los objetivos de los PROA (mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluyendo aquí las resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces) y establece recomendaciones para su implantación en los hospitales españoles. Las líneas maestras de las recomendaciones son: La constitución de un equipo multidisciplinar de antibióticos, dependiente de la Comisión de Infecciones. Los PROA necesitan ser considerados programas institucionales de los hospitales donde se desarrollen. Deben incluir objetivos específicos y resultados cuantificables en base a indicadores, y basarse en la realización de actividades encaminadas a mejorar el uso de antimicrobianos, principalmente mediante actividades formativas y medidas no impositivas de ayuda a la prescripción.

El texto completo del documento, con las tablas y referencias bibliográficas, se puede encontrar en la versión on-line de la revista. Se presentan a continuación las recomendaciones del documento, clasificadas en niveles básico, avanzado y excelente.

ABSTRACT (ENGLISH)

The antimicrobial agents are unique drugs for several reasons. First, their efficacy is higher than other drugs in terms of reduction of morbidity and mortality. Also, antibiotics are the only group of drugs associated with ecologic effects, because its administration may contribute to emergence and spread of microbial resistance. Finally, they are used by almost all medical specialties. Appropriate use of antimicrobials is very complex because of the important advances in the management of infectious diseases and the spread of antibiotic resistance. Thus, the implementation of programs for optimizing the use of antibiotics in hospitals (called PROA in this document) is necessary.

This consensus document defines the objectives of the PROA (namely, to improve the clinical results of patients with infections, to minimize the adverse events associated to the use of antimicrobials including the emergence and spread of antibiotic resistance, and to guaranty the use of the most cost-efficient treatments), and provides with recommendations for the implementations of these programs in Spanish hospitals. The key aspects of the recommendations are as follows. Multidisciplinary antibiotic teams should be committed, under the auspices of the Infection Committees. The PROA must be borne institutional and part of the strategic objectives of the hospital. The PROA should include specific objectives based in measurable indicators, and activities aimed at improving the use of antimicrobials mainly through educational activities and interventions based more on aiding activities directed to prescribers than just on restrictive measures. The recommendations are classified into basic, advance and excellence levels.

I. Introducción

I.1. Justificación

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 (curación de infecciones) como indirectos (permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves, como los trasplantes, la ventilación mecánica, etc.)^{1,2}. De hecho, este período de la Medicina ha sido denominado por algunos “era antibiótica”. 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 reducción de la mortalidad^{3,4}; ninguna otra intervención terapéutica en Medicina tiene un impacto semejante⁵.

Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia^{6,7}. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples y con frecuencia difícilmente individualizables, pero cabría destacar la transmisión horizontal de microorganismos resistentes o de mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos⁸. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos durante la próxima década^{9,10} indican que este modelo no puede mantenerse. En la práctica clínica, cada vez es más complicado acertar en la elección empírica de un antimicrobiano activo en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos. Se estima que en Europa fallecieron aproximadamente 25.000 personas en 2008 en relación con infecciones producidas por microorganismos resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en los próximos años¹¹. Esta situación se ha denominado “crisis antibiótica” y se considera el preludio de una “era postantibiótica” en la que se anticipa un número creciente de muertes de pacientes con infecciones graves por falta de disponibilidad de tratamientos antimicrobianos con garantías¹².

VERSION DEFINITIVA

Este problema ha sido reconocido desde hace años por múltiples instituciones científicas, sanitarias y políticas a nivel mundial, siendo considerado actualmente uno de los principales problemas de Salud Pública, lo que ha motivado el diseño e implantación de estrategias dirigidas a paliar el problema^{9,13,14,15,16}. Estas estrategias se han dirigido a tres áreas. La primera pretende favorecer y agilizar el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos con actividad frente a los microorganismos más problemáticos en el momento actual. La segunda se centra en optimizar los mecanismos de control de la infección en los centros sanitarios. Y la tercera, con la intención de alargar la vida útil de los antimicrobianos y de obtener los mejores resultados clínicos en los pacientes con infecciones graves, persigue la optimización del uso de los antimicrobianos.

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. Los antimicrobianos 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 aproximadamente el 60% de los pacientes recibe al menos una dosis durante su ingreso¹⁷) y, aunque habitualmente seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves. En un estudio español que evaluó la frecuencia de efectos adversos a fármacos en pacientes hospitalizados, el de los antimicrobianos fue el grupo terapéutico en el que se observó una mayor frecuencia¹⁸. Recientemente se ha observado que los efectos 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 digoxina¹⁹. Por último y desde una perspectiva institucional no se debe olvidar que en algunos países desarrollados los antibióticos suponen un porcentaje importante del gasto farmacéutico hospitalario²⁰ y que el uso no óptimo de los antibióticos se asocia además con costes indirectos, como la prolongación de la estancia hospitalaria.

De forma repetida a lo largo del tiempo y en distintos ámbitos geográficos se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable

en el 30-50% de los casos^{21,22,23}. Son muchas las razones que influyen en esta cifra tan elevada²⁴. En primer lugar, la existencia 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 requieren 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 desproporcionados²⁵. Finalmente existen barreras en las propias instituciones sanitarias que dificultan la utilización óptima de los antimicrobianos en los hospitales, como las limitaciones prácticas para un rápido y correcto procesamiento de las muestras microbiológicas ó los retrasos entre la prescripción y la administración de los antimicrobianos²⁴.

Por estos motivos nacieron hace años los programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos, que en inglés se denominan más frecuentemente *antimicrobial stewardship programs*. El término *stewardship*, que se refiere a la responsabilidad de cuidar u organizar algo que no es propio, no tiene una traducción literal al castellano aplicable para esta acepción²⁶, lo que motiva probablemente que en nuestro idioma no exista un término mayoritariamente aceptado para describir este tipo de actividades. Son múltiples las intervenciones que pueden plantearse con la intención de mejorar el uso de antimicrobianos a nivel hospitalario, habiendo sido evaluada su eficacia de forma sistemática²⁷. Debido a la importancia de este tipo de actividades y a la gran variabilidad de opciones posibles la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* elaboró recientemente una guía clínica definiendo el marco de actuación y la dinámica de funcionamiento de este tipo de programas en hospitales norteamericanos²⁸.

Existe escasa información sobre la frecuencia con la que se realizan intervenciones de mejora de uso de antibióticos en hospitales españoles. Recientemente se han publicado los datos de una encuesta nacional dirigida a miembros de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en la que apenas el 40% de los 78 hospitales encuestados realizaban algún tipo de medida programada dirigida a la mejora de la utilización de antibióticos en hospitales²⁹.

Destacaba además una significativa variabilidad geográfica así como la escasez de recursos específicamente destinados a este fin como muestra del escaso apoyo institucional percibido por las personas que participaban en este tipo de actividades.

En este contexto, la SEIMC y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI; Instituto de Salud Carlos III) han realizado recientemente una serie de actividades encaminadas a poner de manifiesto la importancia del problema de la resistencia a los antibióticos y la necesidad de acciones específicas encaminadas a tratar el problema desde diversas perspectivas, incluyendo la promoción del uso adecuado de estos fármacos³⁰.

1.2. Objetivos del documento

Por todo lo anterior, a iniciativa del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) se ha realizado este documento de consenso, que ha sido elaborado y consensado además con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Este documento pretende justificar la necesidad de implementar programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en los hospitales españoles y proponer a los profesionales sanitarios y a las administraciones sanitarias implicados en el problema recomendaciones para la implantación de PROA basadas en un modelo de funcionamiento adaptado a las diferentes circunstancias sociosanitarias de la atención hospitalaria en nuestro país. Para ello tiene como objetivos específicos formular recomendaciones sobre:

1. Los objetivos y prioridades de los PROA.
2. Las actividades realizables en el seno de los PROA.
3. La estructura y organización de los PROA en los hospitales españoles.
4. La evaluación del impacto de las actividades desarrolladas por los PROA.

La filosofía general que este documento plantea sobre los PROA es que deben funcionar como instrumentos de ayuda al prescriptor en la toma de decisiones sobre utilización de antimicrobianos, priorizando los aspectos no impositivos y los formativos sobre los restrictivos. Por otro lado, su funcionamiento debe estar basado en una

estrategia de la mejora continua, debiendo contemplar de manera global los distintos aspectos del uso apropiado de los antimicrobianos.

El documento está dirigido a los profesionales que deben realizar las tareas específicas de mejora de uso de antimicrobianos en los centros y a los gestores sanitarios que deben fomentarlas.

I.3. Metodología de elaboración del documento

Las sociedades científicas firmantes designaron a un grupo multidisciplinar de profesionales expertos, incluyendo las áreas de Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Medicina Intensiva, Medicina Preventiva y Microbiología, así como de Enfermería, con experiencia en actividades de mejora de uso de antimicrobianos.

Aunque se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica sobre los aspectos relacionados con cada apartado, se consideró fuera de los objetivos de este documento revisar sistemáticamente las cuestiones metodológicas de los estudios publicados en que se evalúan medidas encaminadas a la mejora del uso de antimicrobianos y su impacto. El motivo es que son escasos los estudios aleatorizados y controlados y que la mayoría se basan en un diseño cuasiexperimental con comparación antes-después pero con importantes deficiencias metodológicas, debido a la dificultad intrínseca para realizar este tipo de estudios. En los estudios publicados se han evaluado frecuentemente varias medidas implantadas a la vez o de forma progresiva, raramente se ha controlado el impacto de otras variables, sus objetivos han sido frecuentemente diversos, y se han realizado en distintas situaciones epidemiológicas e históricas no siempre bien definidas. Todo ello dificulta, si no imposibilita, realizar recomendaciones sobre la mayoría de aspectos específicos de los PROA estrictamente basados en la evidencia científica, más allá de que existe evidencia de que las intervenciones para mejorar la prescripción de antibióticos en hospitales son eficaces²⁷. Así, determinadas actuaciones que muestran un mayor grado de evidencia científica pueden ser innecesarias en muchos centros, por ser incongruentes con su situación epidemiológica, y viceversa. Por ello, hemos evitado clasificar las recomendaciones en base a la fuerza con que se realiza y la calidad de la evidencia que la sustenta.

En su lugar se decidió establecer un sistema de gradación de las recomendaciones en tres niveles de aplicabilidad según el grado de desarrollo PROA deseado. Se definió un nivel básico para aquellas medidas que debieran ser incorporadas

VERSION DEFINITIVA

por todos los hospitales, un nivel avanzado para medidas recomendables en centros con un grado mayor de madurez en la implantación de los programas y un nivel excelente en el que se incluyeron medidas a aplicar por hospitales de referencia en este área. El texto final y las recomendaciones fueron consensuadas por todo el grupo redactor.

Finalmente, el documento estuvo disponible para comentarios y sugerencias de los socios de las sociedades firmantes, incorporándose aquellas que el equipo redactor acordó por consenso.

II. Definición. Necesidades, requerimientos y herramientas para el desarrollo de PROA

Los PROA han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de: a) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; b) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias); y c) garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces³¹. 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^{28,32,33,34}.

II.1. Aspectos organizativos

II.1.1. La Comisión de Infecciones

La Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos (o la Comisión de Antibióticos si existe) 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 ésta 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 debe igualmente contar con el impulso y apoyo de la Comisión de Calidad del hospital, que deben considerarlos como programas estratégicos para toda el área hospitalaria.

II.1.2. El Equipo de Antibióticos

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 junto con otras sociedades científicas²⁸ en base a los numerosos trabajos científicos que muestran la utilidad de esta estrategia^{35,36,37,38,39,40,41}. Los criterios básicos para la composición de este equipo en base a estas recomendaciones son los siguientes: (a) Debe ser multidisciplinar y un número de miembros reducido. (b) El núcleo imprescindible debe estar formado por un infectólogo ó clínico experto en

VERSION DEFINITIVA

enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos, y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobianos. (c) Además, 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^{42,43,44,45,46}. Dada la importancia estratégica de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) 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 multidisciplinar de control de infecciones, por lo que debe valorarse 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:

A. 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.

B. 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. La Dirección Médica, como garante de la calidad asistencial de los hospitales, tiene la responsabilidad de asumir este grave problema de salud. 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.

C. Difusión del programa a todos los profesionales del centro. Para conseguir la aceptación del programa es imprescindible explicarlo previamente a los prescriptores, incluyendo residentes, y mantener un *feed-back* periódico. Los mensajes clave son: 1) El problema: “utilizamos mal los antimicrobianos”. 2) 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”. 3) Las consecuencias: “el aumento de la mortalidad-morbilidad de las infecciones graves; el incremento de las resistencias y; la reducción de los antimicrobianos disponibles”; y 4) 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^{47,48,49,50}. 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.

D. Seguimiento y evaluación del programa. Los miembros del equipo deben realizar las tareas de campo del programa, por lo que deben realizar una parte de su tarea asistencial 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.

II.2. 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 base a 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

VERSION DEFINITIVA

en el Equipo de Antibióticos en base a 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 Farmacia⁵¹ se muestran en el listado de recomendaciones.

III. Objetivos e indicadores de los PROA

III.1. Objetivos de los PROA

Los objetivos genéricos de los PROA en los hospitales consisten en: (1) Mejorar los resultados clínicos, (2) reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia, y (3) garantizar una terapia coste-efectiva³¹. Estos objetivos deben figurar en el PROA del centro, que además debe añadir objetivos específicos en cada uno de ellos. El orden de los elementos enumerados es intencionado. Puede parecer sorprendente priorizar los resultados clínicos cuando los antimicrobianos resultan tan eficaces. Sin embargo, es bien conocido que el tratamiento antimicrobiano inadecuado es causa de mortalidad en pacientes con sepsis y la frecuencia con que esto ocurre es sorprendentemente elevada⁵. 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 adyuvantes y 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 indicados⁵². Se comprende entonces que la disponibilidad de equipos multidisciplinares que establezcan estrategias encaminadas a la mejora no sólo 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 significativas. Habitualmente también, la mejora de los resultados clínicos conlleva reducciones de los costes, al menos de los indirectos⁵³.

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 de los que consumen, es decir, que su propio funcionamiento permite retornar, habitualmente con creces, la inversión inicial necesaria para su puesta en marcha y funcionamiento²⁸.

Como se discutirá, las evidencias respecto de la reducción de las resistencias mediante los PROA no son robustas. No obstante, los beneficios de estos programas justifican su puesta en marcha, incluso en el supuesto de que su influencia en el desarrollo de resistencias no pudiera demostrarse.

Los beneficios teóricos, y por tanto los objetivos de los PROA, no terminan aquí. La instauración de estos programas mejora la satisfacción de los profesionales y de los propios pacientes, ya que ambos se sienten más protegidos y mejor atendidos. Además, las actividades organizativas respaldadas por la dirección de la institución, cuando van encaminadas tan directamente a los resultados clínicos, son bien aceptadas por los profesionales. Por otra parte los PROA, al incluir siempre actividades y elementos educativos, contribuyen a la formación continuada y la formación de postgrado (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 calidad⁵⁴.

III.2. 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, dos 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 influenciados 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 tanto que los PROA establezcan objetivos específicos clínicos, microbiológicos y económicos, así sus indicadores deberán monitorizar estos aspectos^{27,55}.

La cuestión de los indicadores de los PROA es probablemente uno de los aspectos en los que más se debe avanzar con la puesta en marcha de estos programas. A menudo se ha confundido la obtención de determinados indicadores relativamente accesibles (porcentaje de resistencias, consumo de antibióticos) con los propios objetivos de los programas. Sin duda, las instituciones deben monitorizar el consumo de antibióticos y las resistencias bacterianas, dado que su conocimiento será esencial para detectar problemas, conocer el medio y, también, para medir indicadores de ciertos problemas en el control de infecciones. Sin embargo, hasta ahora la mayor parte de los PROA no han definido prioritariamente objetivos clínicos, en parte por la dificultad para medir indicadores relacionados, pero sobre todo, por haber buscado la justificación o el apoyo institucional en función de resultados económicos. En coherencia con la misión enunciada, los PROA deben elegir prioritariamente objetivos e indicadores clínicos, que pueden relacionarse con los económicos mediante la expresión de ratios coste/efectividad.

La mayor parte de los estudios sobre el impacto de los PROA en el consumo y sobre todo en la resistencia antimicrobiana tienen limitaciones metodológicas debido a la dificultad de diseñar estudios controlados para evaluar el impacto de intervenciones sanitarias. En todo caso, es importante que se tengan en cuenta las recomendaciones metodológicas para diseñar estudios que evalúen el impacto de las intervenciones⁵⁵.

III.2.1. Monitorización del consumo de antimicrobianos e impacto de los PROA sobre el consumo de antimicrobianos

Habitualmente, la medida del consumo de antimicrobianos en el hospital se lleva a cabo con datos agregados, considerando, de menor a mayor precisión, la cantidad

global de antibióticos comprados, dispensados o administrados en el lugar y período que se desea analizar. En los ámbitos sanitarios en que no se factura al paciente habitualmente se utilizan datos de dispensación. En este caso, idealmente habría que considerar también las cantidades de antibiótico retornadas.

Con frecuencia se comete el error de adjudicar mayor relevancia a los antibióticos con mayor coste directo. Por el contrario, se debe intentar monitorizar el consumo hospitalario de todos los antimicrobianos, ya que las reducciones en el consumo de determinados antibióticos suele verse acompañada del aumento de consumo de otros, que incluso pueden tener mayor repercusión ecológica o suponer cambios en la eficacia clínica.

La medición del consumo utilizando datos agregados permite monitorizar la evolución del consumo de antimicrobianos en el hospital de forma global o por áreas y grupos de fármacos así como establecer, teóricamente, comparaciones con otros centros. Las principales unidades de medida sobre el consumo de antimicrobianos se enumeran en la **Tabla 1**. La dosis diaria definida (DDD) es, en el momento actual, la unidad más empleada ya que permite establecer comparaciones de una forma más generalizada aunque no está exenta de importantes limitaciones, entre las que cabe destacar la imposibilidad de comparar áreas como Pediatría o Nefrología (en las que las dosis utilizadas discrepan significativamente de la DDD) y, sobre todo, el hecho de que una misma DDD puede expresar exposiciones a los antibióticos muy diferentes en distintas áreas en función del tipo de dosificación empleada y su duración (**Tabla 2**)^{56,57}. Como denominadores, se utilizan clásicamente las estancias y los ingresos, que pretenden indicar la población potencialmente expuesta, pudiendo usarse ambos, que pueden ser complementarios⁵⁸.

En la medición del consumo mediante datos agregados deben considerarse las siguientes cuestiones:

- La periodicidad de la medición (trimestral, semestral, anual), que dependerá del tamaño del centro/unidad y de las medidas implantadas.
- La unidad a la que se refiere el análisis. Los datos deben calcularse para el hospital completo y, al menos, estratificados por tipos de servicios (cuidados críticos, servicios médicos y servicios quirúrgicos). Idealmente, deben proporcionarse datos

VERSION DEFINITIVA

individualizados para las unidades de mayor consumo o importancia estratégica, como las Unidades de Cuidados Intensivos.

- Qué antimicrobianos medir y como clasificarlos. Deben calcularse el consumo global (todos los antimicrobianos), por grupos e, individualmente, de aquellos de mayor consumo o importancia estratégica o sometidos a intervención. Los antimicrobianos suelen agruparse por grupos farmacológicos (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, etc), pero esta clasificación tiene importantes limitaciones ya que las indicaciones pueden ser muy diferentes (por ejemplo, cefazolina y ceftazidima). Una alternativa muy útil y no excluyente con la anterior es clasificar los antimicrobianos teniendo en cuenta las indicaciones clínicas de los antimicrobianos (por ejemplo, evaluar el consumo de todos los antipseudomónicos o de todos los fármacos usados frente a Gram positivos resistentes).

En cualquier caso, estas medidas no evalúan la exposición individual de los pacientes a los antibióticos ni la calidad de las prescripciones. A pesar de sus limitaciones, la monitorización del consumo de antimicrobianos en una institución permite detectar diferencias en los patrones de uso respecto a otros centros y, sobre todo, los cambios dentro de un determinado centro, indicando la existencia de problemas potenciales de utilización de antibióticos que requieran estudios e intervenciones específicas. Es, por tanto, recomendable que los PROA monitoricen el consumo de antimicrobianos en el hospital, y que esta medición incluya por una parte, indicadores que permitan la comparabilidad con otros centros, y por otra, consideraciones específicas en función del tipo de hospital, hábitos de prescripción y principales problemas existentes. Es conveniente que los PROA diseñen informes estándar de consumo de antimicrobianos en función de sus circunstancias y que estos informes sean presentados de forma periódica a la Dirección Médica y a la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica. Estos informes deben, además, ser remitidos a todos los Servicios y utilizarse en sesiones específica de análisis al menos con los Servicios más relevantes. Sin embargo, también es importante que estos programas sean capaces de explorar de una manera flexible el consumo de antimicrobianos más allá de los informes estándares, como estrategia de búsqueda de problemas relacionados con la prescripción.

III.2.2. Monitorización de las resistencias

La monitorización de las resistencias deber ser un elemento obligatorio en cualquier institución hospitalaria ya que resulta imprescindible para el establecimiento de guías locales de tratamiento empírico.

La ecología de la resistencia a antibióticos es un fenómeno extremadamente complejo, sujeto a múltiples condicionantes que pueden dificultar enormemente su análisis⁵⁹. Muchos de los mecanismos de resistencia afectan a antibióticos de diversas clases, pudiéndose por tanto seleccionar resistencias cruzadas. Por otro lado, los genes de resistencia frecuentemente están localizados en elementos genéticos móviles que pueden portar múltiples determinantes de resistencia, de tal forma que la utilización de un antibiótico que seleccione resistencia a sí mismo o a su grupo estará también seleccionando resistencias a otros antibióticos. Otros factores como la distinta capacidad de los antimicrobianos para seleccionar resistencias, el impacto de la duración y la dosificación del tratamiento así como las políticas de control de la infección o el flujo de pacientes entre instituciones pueden explicar los cambios observados en mayor grado que el impacto de un PROA. De igual forma, existen diferencias importantes en la estabilidad y coste biológico de los diferentes mecanismos de resistencia. Desde el punto de vista microbiológico, la resistencia a antibióticos puede estar mediada por la selección de mutaciones cromosómicas durante la exposición al antibiótico, la adquisición de determinantes de resistencia por mecanismos de transferencia horizontal y la diseminación clonal de cepas resistentes^{7,8}. La utilización de los antibióticos tiene un impacto importante pero desigual en los tres casos; mientras que en el primero el impacto es directo e inequívoco, el segundo y sobre todo el tercero están muy influenciados por la epidemiología local y por las políticas de control de las infecciones de cada centro.

Tampoco resulta sencillo decidir qué y cómo monitorizar. Los puntos de corte habitualmente utilizados (los establecidos por el *Clinical Laboratory Standard Institute* [CLSI] y por European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) para definir las bacterias resistentes se encuentran alejados de los valores de CMI modales que presentan las poblaciones salvajes carentes de mecanismos de resistencia. Por esta razón solo podrían inferirse mecanismos de resistencia de alto nivel, excluyendo los de bajo nivel de resistencia que en numerosas ocasiones preceden a los de mayor nivel⁶⁰. Como alternativa es posible emplear los llamados puntos de corte

epidemiológicos (*epidemiological cut-off* o ECOFF) y que separa las poblaciones salvajes de aquellas que presentan cualquier mecanismo de resistencia, incluyendo los de bajo nivel de expresión (www.eucast.org).

Por otra parte se deberían monitorizar los fenotipos asociados a los mecanismos de resistencia y no exclusivamente los datos brutos de resistencia por antimicrobianos. Los principales indicadores de resistencia que pueden ser utilizados (combinaciones de microorganismos y mecanismos de resistencia) y el impacto relativo de la presión antibiótica y los factores epidemiológicos locales se recogen en la Tabla 3. Estos indicadores se deben monitorizar de forma integrada, ya que una medida concreta encaminada a reducir la presión selectiva ejercida por un antibiótico concreto para disminuir la resistencia a ese antibiótico puede determinar el aumento de la utilización de otros antibióticos con el consiguiente aumento de resistencia.

Finalmente, además de elegir los indicadores adecuados y de contextualizarlos en el marco epidemiológico local, es importante definir cómo se miden estos indicadores. La aproximación más sencilla y habitual es la determinación periódica de los porcentajes de resistencia a los diferentes antibióticos de los diferentes microorganismos (Tabla 4). Si bien esta información es necesaria y útil, particularmente si se realiza un análisis pormenorizado en las distintas áreas del hospital, es obligado trabajar conjuntamente con los responsables del control de la infección nosocomial y compartir la información epidemiológica sobre la incidencia de microorganismos resistentes en la institución (recientemente se han publicado recomendaciones al respecto en EEUU)⁶¹ ya que ambas aproximaciones pueden ofrecer información complementaria de utilidad en la monitorización del impacto de los PROA (Tabla 4)^{62,63}. Es conveniente incluir solo un microorganismo por paciente, aunque en algunos casos, los distintos aislados de un mismo paciente puedan tener cambios en la sensibilidad. Además, es importante separar los microorganismos según su procedencia. Como resulta imposible recoger información epidemiológica de todos los aislados (aunque esto debe intentarse con todos los microorganismos multirresistentes de interés nosocomial), una norma sencilla y útil, aunque no exacta, es considerar como nosocomiales aquellos aislados de pacientes ingresados, y como de procedencia comunitaria aquellos procedentes de Atención Primaria, consultas externas y Urgencias. Finalmente, resulta útil diferenciar los aislados que proceden de UCI.

Como hemos mencionado, resulta muy difícil establecer relaciones causales entre los PROA y la evolución de las resistencias. Además, pocos estudios han investigado con una metodología robusta su impacto microbiológico. Hasta ahora, la evidencia más convincente se ha obtenido en los estudios encaminados a la reducción de la incidencia de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*⁶⁴.

III.2.3. Calidad de la prescripción y resultados clínicos

Estudios de calidad de las prescripciones. Con objeto de detectar los problemas locales del empleo de antimicrobianos, los PROA deben incluir estudios periódicos de la calidad de la prescripción. En función de las circunstancias y necesidades, se realizará en todo el centro, en áreas ó unidades concretas, en determinados síndromes o situaciones clínicas (pacientes con neumonía, bacteriemia, bacteriuria, etc) ó antimicrobianos específicos. Así como se ha demostrado que los PROA mejoran sustancialmente la calidad del uso de antibióticos^{65,66}, pueden emplearse estudios de calidad de la prescripción como indicadores de objetivos específicos del PROA. Metodológicamente hay varios aspectos a considerar:

1) **Definiciones.** En la literatura se emplea habitualmente el término *tratamiento apropiado* para referirse a aquel que es activo frente al patógeno causante de la infección, mientras que reservaríamos el término de *tratamiento adecuado* para el que, además de ser apropiado es correcto en dosificación, duración y vía de administración, así como que siga las recomendaciones de tratamiento vigentes, sean externas o locales. Los tratamientos deben clasificarse como profilácticos (indicados para la prevención de una potencial infección), empíricos (utilizados antes de conocer la etiología y sensibilidad del patógeno causante) o dirigidos (utilizados una vez conocidas éstas, se hayan tenido o no en cuenta).

2) **Evaluación transversal vs longitudinal.** La evaluación puede realizarse de manera transversal (en un día concreto) o longitudinal (a lo largo de toda la prescripción). En el primer caso, pueden evaluarse el porcentaje de prescripciones adecuadas o inadecuadas en base a los distintos criterios usados; estos estudios son más sencillos de realizar y

analizar, requieren menos recursos y pueden realizarse de manera repetida. Son muy útiles para identificar áreas prioritarias de intervención. En el segundo caso, suelen medirse los días de tratamiento inadecuado y los días de tratamiento innecesario. Son más complejos de analizar y requieren más recursos, pero permiten identificar con mayor precisión puntos de intervención en distintos momentos de la prescripción.

3) **Patrón oro.** Debe identificarse el patrón oro con el que se van a comparar la calidad de las prescripciones. Suelen considerarse como tal las guías o protocolos del propio hospital (opción preferida por los autores de este documento) ó las guías y recomendaciones externas (guías clínicas de sociedades científicas, etc). En ambos casos se debe considerar su calidad y la adecuación a la situación epidemiológica local. No se aconseja el criterio de los propios evaluadores como patrón oro.

4) **Las personas** que realizan la evaluación deben estar entrenadas en la tarea. Obviamente, los propios prescriptores no deben juzgar sus prescripciones.

5) **La fuente de datos** para la evaluación. Habitualmente se realiza revisando la historia clínica, incluyendo los datos microbiológicos, analíticos, radiológicos, etc. Se ha recurrido a observadores “ciegos” que evalúan los tratamientos mediante resúmenes de los casos (“*case vignettes*”); esta metodología hace más complejo el proceso y no está exenta de problemas⁶⁷. La evaluación de la adecuación del tratamiento debe considerar el tipo de paciente (por ejemplo, neutropénico, o en situación paliativa, etc), síndrome infeccioso, gravedad y, en su caso, el microorganismo en cuestión, la dosificación, la vía y la duración.

6) Es importante recoger información que permita identificar áreas de intervención (por ejemplo, si la prescripción se hizo en Urgencias y se ha continuado, si no se han revisado los datos microbiológicos, etc).

Resultados clínicos. Dado que tradicionalmente muchas de las intervenciones de los PROA se han dirigido a la reducción del empleo de antibióticos mediante estrategias restrictivas, el principal indicador clínico que se ha medido en la mayoría de ellos ha sido la “seguridad”, con el objetivo de demostrar que la intervención era capaz de reducir el consumo de antimicrobianos sin perjudicar los resultados clínicos. Una revisión reciente confirma que, efectivamente, es así⁶⁸. Clásicamente se han empleado la mortalidad durante el ingreso, la mortalidad precoz (a los 7 ó 14 días), la mortalidad relacionada con la infección o la curación o mejoría clínica en un día concreto de la evolución. Otros indicadores pueden centrarse en los efectos adversos más comúnmente

asociados a los antimicrobianos como la diarrea asociada a *C. difficile*, los cuadros de hipersensibilidad, el desarrollo de insuficiencia renal o las flebitis relacionadas con catéteres. Más allá de “no hacer daño”, hemos aprendido que la intervención especializada sobre el manejo clínico de infecciones graves mejora los resultados clínicos medidos en términos de curación, recidivas, estancias o mortalidad atribuible. Es el caso de la bacteriemia estafilocócica^{69,70,71}, de la candidemia⁷², de las bacteriemias en general⁷³ o de la sepsis grave⁷⁴. Estos hechos están llevando a los promotores de los PROA a buscar beneficios clínicos más allá de la posible reducción del consumo de antibióticos o de las resistencias y, por tanto, a establecer objetivos e indicadores sobre resultados clínicos. Ya se mencionó como ejemplo de objetivo clínico la mejora en la atención a la bacteriemia estafilocócica. En este sentido, el PROA puede asociarse a otros programas como las campañas de detección precoz y manejo de la sepsis.

Serán esos indicadores los que nos informarán realmente de la utilidad del programa y su funcionamiento y los que nos permitirán ofrecer información útil a los prescriptores y a los directivos de la institución⁷⁵. Resulta evidente que sólo será posible disponer de buenos indicadores si se cuenta con recursos suficientes para generar y mantener sistemas de información rigurosos. Finalmente, como todo programa de calidad, la aceptación y satisfacción por parte de los “clientes” (en este caso, esencialmente, los prescriptores) habrá de ser uno de los indicadores a monitorizar. En la tabla 5 se muestra una relación de posibles indicadores a seleccionar.

IV. Tipos de intervenciones para la mejora del uso de antimicrobianos

Una vez evaluadas la situación de la utilización de antimicrobianos y planteados los objetivos a conseguir y la forma de medirlos, los PROA deben planificar las intervenciones a realizar. Hay múltiples tipos de intervenciones dirigidas a mejorar el uso de antimicrobianos. En función de su naturaleza han sido clasificadas en: a) educativas, cuando están destinadas a la formación de los prescriptores sin estar desencadenadas por prescripciones individuales; b) restrictivas, cuando la intervención limita la autonomía del prescriptor; y c) no restrictivas o de ayuda a la prescripción, cuando aún desencadenadas por prescripciones concretas la actuación de PROA no limita la actuación del clínico. También hay que considerar las intervenciones que desde Microbiología pueden contribuir a una mejor utilización de los antibióticos.

IV.1. Intervenciones educativas

La toma de decisiones apropiadas en relación con la prescripción antibiótica exige un conocimiento avanzado sobre los antibióticos, así como sobre aspectos clínicos y microbiológicos de los diferentes síndromes infecciosos y de las circunstancias epidemiológicas de la institución, precisando todos ellos una formación específica. Es por ello por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su estrategia global para el control de la resistencia antimicrobiana propone como una de las principales áreas de actuación el desarrollo de medidas educativas encaminadas a promover el uso prudente de los antimicrobianos en los prescriptores y dispensadores tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario⁷⁶. En este sentido hay que destacar que si los PROA tienen como objetivo último contribuir a mejorar la utilización de los antibióticos en los hospitales, uno de las principales formas de lograrlo es mejorando el proceso de toma de decisiones a través de actividades formativas que deben integrarse en un programa formativo continuo en uso de antibióticos, que sea evaluable.

Sin embargo también hay que considerar que la prescripción de antibióticos no depende exclusivamente del grado de conocimiento teórico de todos los aspectos anteriormente mencionados, sino que además está enormemente influenciada por los hábitos de prescripción del clínico⁷⁷. Por ello, el médico especialista en formación, que todavía no ha consolidado sus hábitos de prescripción, debe ser una de las dianas preferenciales de las actividades formativas de los PROA, sobre todo cuando los propios residentes así lo reclaman. En una encuesta recientemente realizada en cinco

centros hospitalarios españoles mostró que el 70% de los residentes consideraron que la formación recibida en esta materia era escasa o muy escasa⁷⁸.

A la hora de decidir el enfoque de las actividades docentes es necesario tener en cuenta el escaso impacto en la mejora de la prescripción que tienen las actividades educativas tradicionales como por ejemplo, la realización de seminarios didácticos⁷⁹. Por el contrario, las actividades formativas que involucran activamente al clínico en la toma de decisiones en escenarios clínicos concretos se han mostrado mucho más eficaces⁸⁰. Por ello, y al margen de que los PROA tengan en sí mismos una naturaleza educativa, el desarrollo de actividades docentes sobre utilización de antimicrobianos debe ser considerado como un área prioritaria de actuación de estos programas debiendo tener un enfoque eminentemente práctico basado en la solución de problemas clínicos. Las actividades formativas deben planificarse en el contexto de una estrategia global de formación en cada centro. Los PROA deben mantener su independencia en el diseño y conducción de actividades formativas. Más allá de esto y dado que es responsabilidad de PROA planificar las actividades formativas relacionadas con la utilización de antimicrobianos en el hospital es conveniente que en las instituciones con PROA se informe con antelación al programa de las actividades formativas relacionadas con utilización de antibióticos que se vayan a realizar en el centro, especialmente aquellas promovidas por o con participación de agentes externos. De esta manera se podrá verificar su adecuación a las normas y acuerdos de política antibiótica local. Dado que la formación es una de las principales áreas de actuación de PROA, las actividades formativas realizadas por estos programas deben ser evaluadas y computadas como una parte más de los objetivos de estos programas. Como actividad nuclear de estos programas, las actividades formativas deben ser promovi

La Tabla 6 incluye algunos de los principales aspectos del uso de antibióticos que deberían ser tratados en las actividades formativas programadas, adaptando el contenido al ámbito asistencial de los destinatarios. El formato de estas actividades puede ser tanto presencial preferentemente en grupos reducidos, como virtual, aprovechando los principios y oportunidades del *e-learning*. Independientemente de su naturaleza presencial o virtual, el desarrollo de estas actividades docentes en hospitales con PROA se vería significativamente facilitado si existieran herramientas comunes en forma módulos docentes fácilmente compatibles, en formato electrónico, para su utilización a demanda en cada centro tal y como ocurre en otros países de nuestro entorno^{81,82} (Tabla

7); el desarrollo de una plataforma formativa central o común precisa el apoyo de las instituciones sanitarias.

Otro aspecto relevante de la formación del uso de antimicrobianos es el de su contextualización dentro del conjunto de oportunidades formativas de los facultativos. En el caso de los residentes es recomendable que se diseñen actividades desde su incorporación al centro, junto con el resto de actividades formativas iniciales comunes, siendo conveniente asegurar en la medida de lo posible su participación, para lo que es necesario el acuerdo y apoyo de las Comisiones de Docencia.

Independientemente de que el residente sea un destinatario prioritario de las actividades formativas programadas desarrolladas por los PROA, éstas deben dirigirse también a los especialistas, reeditándolas periódicamente en función de la demanda en el contexto de las actividades de Formación Médica Continuada de la institución. Asimismo, los PROA deben ser capaces de detectar y responder a las demandas formativas tanto de los médicos especialistas como del resto de profesionales relacionados con la utilización de antimicrobianos. Una forma de detectar estas necesidades es a través de encuestas y/o del registro y categorización de las consultas sobre antibioterapia realizadas a los consultores para el tratamiento de infecciones teléfono específico de antibióticos en los PROA donde éste exista.

En resumen, las actividades formativas constituyen unas de las intervenciones esenciales de los PROA con el objetivo de influir en los hábitos de prescripción y utilización de antibióticos. Para la puesta en marcha de estas actividades se necesita el apoyo institucional que garantice la viabilidad de los recursos y deben estar adaptadas a las características funcionales y estructurales propias de cada centro.

IV.2. Intervenciones restrictivas

Las directrices para la optimización del uso de antibióticos en los hospitales, elaboradas conjuntamente por la IDSA han identificado dos líneas estratégicas, proactivas, basadas en la evidencia científica, que favorecen la utilización adecuada de los antibióticos²⁸. Estas son: a) estrategias restrictivas, es decir, que limitan el uso de determinados antibióticos y b) estrategias no restrictivas o no impositivas, entre las que destacan las auditorias prospectivas, con intervenciones y retroalimentación. Ambas líneas de actuación son complementarias y en general, durante la implementación de programas de optimización del uso de antibióticos, se utilizan simultáneamente.

VERSION DEFINITIVA

Las estrategias restrictivas se basan en limitar el uso de determinados antimicrobianos a unas indicaciones específicas mediante fórmulas diversas que restringen su uso. Las estrategias restrictivas y sus problemas principales se resumen en la Tabla 8.

Dado que, en nuestro medio, los fármacos precisan haber sido incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) para su uso, la no inclusión de antimicrobianos en la GFT es una medida restrictiva que se aplica sistemáticamente en nuestro entorno. La decisión sobre la inclusión o no de un nuevo fármaco puede ser controvertida, dado que es habitual que los ensayos clínicos realizados para el registro del fármaco demuestren simplemente la no inferioridad en eficacia con respecto al fármaco de referencia y similares datos de seguridad, y suelen ser fármacos más caros que los ya disponibles. En esta situación, otras evidencias como son la situación epidemiológica del centro, la actividad frente a determinados patógenos o situaciones en base a estudios *in vitro*, en modelos animales o estocásticos y estudios observacionales, el impacto ecológico o la necesidad de disponer de alternativas por cuestiones clínicas o estratégicas deben tenerse en cuenta. Por tanto, es necesario disponer de una metodología adecuada y unificada para la evaluación de antibióticos en los hospitales. Es obvio que los antibióticos no deben ser evaluados bajo los mismos parámetros que otro tipo de fármacos, puesto que se trata de los únicos medicamentos con impacto ecológico y cuya utilidad depende de la situación epidemiológica local. El Equipo de Antibióticos debe tener un papel protagonista en la evaluación de los antimicrobianos para su inclusión en la guía del centro.

En cuanto a las restricciones que pueden establecerse para la dispensación de un fármaco, pueden usarse distintas estrategias: aprobación previa a la dispensación por el Equipo de Antibióticos, aprobación diferida (se facilitan las primeras dosis y se evalúa la prescripción posteriormente, aprobando su continuidad o requiriendo un cambio de tratamiento) y aprobación en base a una solicitud por escrito o informatizada específica, que es la menos efectiva de todas. En los hospitales de EEUU son frecuentes las fórmulas basadas en la aprobación individualizada previa a la dispensación. En general, las experiencias publicadas han mostrado reducción substancial en el uso de los fármacos restringidos, y reducción de costes asociados a dichos fármacos^{83,84,85}, e incluso reducciones en determinadas tasas de resistencias bacterianas⁸⁶. La mayoría de estos estudios no incluyen resultados a largo plazo. Las otras estrategias han sido menos

evaluadas. En general, se considera que las estrategias restrictivas tienen efectos inmediatos, desde el momento de su instauración, y permiten un control muy directo sobre el consumo de antibióticos. En contrapartida, comportan una notable sensación de pérdida de autonomía para los médicos prescriptores y ocasionan frecuentemente mecanismos o estrategias que obvian la restricción, como pueden ser la deficiente cumplimentación de la solicitud de aprobación⁸⁷ o la prescripción nocturna⁸⁸ para obviar el periodo de validación. Finalmente, puede que en situaciones en que el uso de fármaco restringido sea razonable se obvие su uso para evitar la traba burocrática de la aprobación, optándose por otros fármacos no restringidos pero menos adecuados para esa situación clínica o con peor impacto ecológico. Por otra parte, las políticas restrictivas con justificación y aprobación de la prescripción exigen una disponibilidad y dedicación notables por parte del equipo que facilita la aprobación de los fármacos, para evitar retrasos en la dispensación y disfunciones (que en caso de necesitar aprobación previa a la dispensación, debe ser de 24 horas al día, todos los días).

Uno de los principales motivos del fracaso de estas estrategias es la falta de los recursos suficientes para su aplicación. La introducción de sistemas computerizados de soporte en tiempo real, que incluyen el análisis de datos clínicos básicos y de los resultados microbiológicos, y que conduce a una prescripción electrónica concreta (y por tanto, restringida) en base a los datos introducidos, facilita la toma de decisiones⁸⁹. Estos programas pueden ser también no impositivos, por lo que se tratarán más adelante. Con el desarrollo de nuevas tecnologías computerizadas, algunas basadas en internet^{90,91}, se han mejorado la comunicación entre usuarios, consiguiendo una mayor eficacia en la administración de antibióticos y mejorando significativamente la satisfacción de los médicos prescriptores promoviendo además una disminución del gasto farmacéutico.

La implementación de órdenes automáticas de retirada de un antibiótico, estarían en la misma línea de aprovechamiento de recursos informáticos. Aunque se han publicado pocos estudios, la experiencia de algún estudio piloto ha demostrado la posibilidad de suspensión automática de un antibiótico bajo determinadas condiciones, sin que supusiera un riesgo añadido para el paciente⁹²; sin embargo, los importantes riesgos de esta práctica, con la posible excepción de la profilaxis antibiótica en cirugía, no la hacen recomendable para los autores de esta guía salvo en situaciones muy concretas.

Las principales evidencias sobre la eficacia de las medidas restrictivas en disminuir la emergencia de resistencias bacterianas se han basado en la relación entre la restricción de un grupo de antibióticos y el control de un brote epidémico o de un problema de resistencia antibiótica concreto^{93,94,95,96}. Sin embargo, no siempre las restricciones de un determinado antimicrobiano se han seguido de una caída del número de aislamientos del microorganismo resistente que se pretendía controlar^{97,98,99}. La tabla 9 enumera los problemas de resistencia antibiótica actualmente más frecuentes y los grupos de antibióticos en que se puede considerar una reducción de su consumo como ayuda para su control. La restricción de un grupo de antibióticos y el éxito en el control de un brote epidémico puede tener como consecuencias no deseadas el aumento en el consumo de un grupo alternativo¹⁰⁰. Este a su vez puede ser responsable de una presión antibiótica selectiva aumentada sobre otro microorganismo o sobre un determinado mecanismo de resistencia con la generación de un problema añadido⁹⁷. En este sentido, algunos grupos son más partidarios de favorecer las estrategias de diversificación en la prescripción de antibióticos que de las estrategias restrictivas por la problemática anteriormente expuesta. Esta opinión se corresponde con la experiencia de hospitales de Nueva York¹⁰⁰, en los que una política restrictiva para las cefalosporinas de amplio espectro implementada con la intención de controlar un incremento de resistencias en *Klebsiella* spp. condujo a un incremento notable del consumo de carbapenems, a la diseminación clonal de una cepa de *Acinetobacter baumannii* resistente a los mismos y posteriormente a la emergencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp. también resistentes a imipenem (problema que ha sido denominado como el fenómeno *squeezing the balloon*^{95,100}). Las conclusiones de esta experiencia cuestionan la utilización de políticas restrictivas para el control de la resistencia antibiótica si no se acompañan de otras estrategias básicas de control de infección que eviten la transmisión cruzada de microorganismos y una vigilancia detallada del consumo del resto de antimicrobianos, y ponen de manifiesto la necesidad de los enfoques globales en los programas de antibióticos, evitando políticas con visión “en cañón de escopeta”, obviando los efectos indeseables de una intervención concreta.

La rotación cíclica de antibióticos puede considerarse también una estrategia de restricción antibiótica. Está dirigida básicamente hacia el tratamiento antibiótico empírico, aunque también modifica el dirigido. Se ha ensayado con grados variables de éxito en diferentes escenarios con un elevado consumo de antibióticos, como las UCI.

La base racional para estos programas radica en que se considera que la resistencia antibiótica sigue un esquema cíclico¹⁰¹; la introducción de un nuevo antibiótico se acompaña de un uso intenso del mismo, muchas veces excesivo. Cuando se sobrepasa un determinado umbral, se produce la emergencia de resistencias bacterianas, el antibiótico deja de utilizarse y se cierra el ciclo con la introducción de un nuevo antibiótico. El concepto es preservar la actividad de los antibióticos mediante la rotación programada de los mismos, disminuyendo la presión selectiva causada por el uso continuado de la misma clase de antibióticos en una población determinada¹⁰². La duración de cada ciclo depende de la capacidad de los microorganismos en desarrollar resistencias y en cómo el antibiótico es utilizado. Es una estrategia restrictiva porque no está permitida la utilización de otros grupos de antibióticos durante el ciclo de un antibiótico específico. Las primeras experiencias fueron publicadas por Gerding et al, quienes practicaron una rotación entre gentamicina y amikacina¹⁰³ durante un periodo prolongado de 10 años debido a unas elevadas tasas de resistencia a la gentamicina en bacilos Gram negativos. Aunque la mayor parte de estudios se han efectuado en unidades de Hematología y de Cuidados Intensivos^{104,105,106}, los resultados en general ha sido poco alentadores y han favorecido la instauración de otras estrategias de control de las resistencias bacterianas¹⁰⁷.

IV.3. Medidas no impositivas de ayuda a la prescripción

Para que la prescripción prudente de antibióticos forme parte del comportamiento de los profesionales y para conseguir una mejora continua de la calidad de prescripción es necesario adoptar un abordaje holístico del problema, que tenga en cuenta los factores que influyen en el manejo y prescripción de los antibióticos. En este sentido las denominadas medidas de ayuda a la prescripción se consideran de las más importantes, por su mejor aceptación por parte de los profesionales y por su potencial eficacia a largo plazo. El médico clínico necesita herramientas que le permitan realizar una prescripción optimizada de los antimicrobianos; entre estas herramientas destacan las guías de tratamiento y profilaxis antimicrobiana, las auditorías de optimización del uso de antibióticos, la posibilidad de consultar a expertos, los grupos de apoyo multidisciplinarios y las tecnologías de la información aplicadas a este entorno. Las buenas prácticas deben ser reforzadas positivamente a través de un entorno de trabajo que facilite y refuerce prescripciones optimizadas, manteniendo al mismo tiempo la capacidad de decidir libremente por parte del prescriptor.

IV.3.1. Guías de práctica clínica externas

La difusión e implantación local de las guías de práctica clínica realizadas en su mayoría por sociedades científicas es una de las medidas de ayuda a la mejor prescripción antibiótica. Una inmensa mayoría estudios que lo han estudiado han constatado el mejor pronóstico de los pacientes cuando se sigue en el tratamiento empírico lo recomendado en estas guías, incluyendo la neumonía comunitaria^{108,109,110,111,112} y la meningitis¹¹³. Un estudio reciente, sin embargo, mostró peores resultados en neumonías nosocomiales graves con riesgo de patógenos multirresistentes; este estudio sugiere que es necesario considerar que la aplicabilidad de las guías clínicas en función de las circunstancias epidemiológicas locales¹¹⁴.

IV.3.2 Protocolos y guías locales de tratamiento empírico y dirigido

Quizás sea más interesante la elaboración por cada hospital de protocolos de profilaxis y tratamiento antibiótico empírico y dirigido. A diferencia de las Guías de Práctica Clínica, el protocolo tiene un carácter más normativo y no tiene por qué incluir niveles de recomendación basados en la evidencia científica¹¹⁵. Para su realización se puede recurrir a las guías de sociedades científicas pero además es imprescindible un profundo conocimiento de la epidemiología local. Es importante la participación multidisciplinar, incluyendo la participación de todas las especialidades implicadas en el proceso para así favorecer su aceptabilidad y posterior seguimiento. Estos protocolos deben además actualizarse periódicamente incluyendo las posibles nuevas opciones terapéuticas y adaptándose a los cambios de los patrones de resistencias. Los procesos infecciosos frente a los que se recomienda que cada hospital elabore sus protocolos específicos de tratamiento empírico y dirigido se resumen en la Tabla 10.

Los protocolos deben incluir el tratamiento de primera línea y al menos un tratamiento alternativo así como contemplar situaciones particulares o frecuentes tales como insuficiencia renal, hepática, alergia a betalactámicos o el embarazo. Además, debe contemplarse el tratamiento dirigido y la duración del mismo.

En el caso de neumonía asociada a ventilación mecánica existen evidencias de que el desarrollo e implementación de protocolos hospitalarios se ha asociado a un aumento de la adecuación de la terapia empírica y a una reducción de la duración del tratamiento antibiótico aunque sin demostrarse en estos estudios una reducción en la mortalidad.

^{116,117}

IV.3.3. Protocolos de profilaxis antibiótica

Una buena parte de los antimicrobianos utilizados en el hospital se prescriben como profilaxis. En este caso se recomienda también formalizar la profilaxis antibiótica a través de protocolos hospitalarios consensuados por los distintos especialistas implicados. Hoy en día, la mayor parte de la profilaxis antibiótica por vía sistémica en cirugía se reduce a una dosis que debe administrarse en los 60 minutos previos a la incisión de la piel y solo en algunos casos (cirugía prolongada, sangrado intraoperatorio cuantioso) es necesario administrar una segunda dosis.

El no seguimiento de los protocolos de profilaxis es un factor que se asocia de forma independiente con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico, siendo un factor más relevante la no administración de la dosis intraoperatoria¹¹⁸. El análisis y difusión anual de los resultados de tasas de infecciones quirúrgicas facilita el seguimiento de los protocolos de profilaxis y contribuye a mantener tasas bajas de infecciones quirúrgicas¹¹⁹.

IV.3.4 Programas de auditorías

Los programas basados en recomendaciones personalizadas no impositivas, también denominados *audits*, se fundamentan en el asesoramiento específico sobre una serie de tratamientos antibióticos que se consideran *a priori* como susceptibles de optimización. Es necesario desterrar de estos programas la idea que frecuentemente se tiene del término auditoría como proceso potencialmente punitivo o estresante. A diferencia de lo que ocurre con las estrategias impositivas, se basan en realización de una evaluación de una prescripción y en la elaboración de recomendaciones específicas al respecto para los médicos prescriptores, sin que dichas recomendaciones impliquen una acción restrictiva o impositiva sobre la prescripción. Obviamente, las auditorías deben realizarse en tiempo real.

Es lógico pensar que estas estrategias no impositivas gozan de mejor aceptación por parte de dichos médicos prescriptores y presentan una mayor función educativa a largo plazo si bien sus resultados son menos eficaces a corto plazo y más difícilmente mensurables que en los programas impositivos. Hasta ahora, estas actividades han centrado sus objetivos en los siguientes puntos: 1) Emplear precozmente antibióticos de espectro suficiente, acorde a la sospecha clínica, en los casos de infección grave. 2) Optimizar y adecuar el espectro antibiótico una vez conocido el patrón de sensibilidad

VERSION DEFINITIVA

del microorganismo causal de la infección. 3) Ajustar la duración de los tratamientos antibióticos. 4) Evitar el empleo de antibióticos de manera empírica indiscriminada cuando la clínica no sugiere una infección bacteriana. 5) Evitar el empleo de la vía parenteral en antibióticos con buena biodisponibilidad digestiva cuando la situación clínica lo permite, promocionando la terapia secuencial (paso de la vía intravenosa a oral).

La mayoría de estos programas requieren para su funcionamiento en la práctica clínica las siguientes condiciones:

1. Acuerdo previo con todos los servicios hospitalarios y *feed-back* continuado de los resultados que facilite la implicación de todos los prescriptores en el programa.
2. Disponibilidad de un sistema de información diaria relativa a los antibióticos prescritos que permita seleccionar los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el programa. Como alternativa, se pueden realizar los *audits* sobre todas las prescripciones de los servicios de manera rotatoria durante periodos establecidos de tiempo, o en pacientes con determinados diagnósticos microbiológicos (bacteriemias, etc) (Tabla 11).
3. Revisión de la información clínica y microbiológica de los pacientes seleccionados, y siempre que sea posible y así se haya acordado, incluyendo la visita médica de los pacientes, que permita realizar recomendaciones respecto del tratamiento antibiótico. Las recomendaciones pueden dejarse en forma escrita en la historia clínica, de manera permanente o no (es decir, pueden ser retiradas posteriormente para evitar la sensación de que si no se siguen se puede incurrir en responsabilidad profesional), existiendo la posibilidad alternativa de la comunicación verbal directa, muy bien acogida por muchos prescriptores pero que dificulta la medición del impacto. Es clave que las conversaciones sobre la prescripción y el auditor se realicen en un contexto amable, evitando enfrentamientos, descalificaciones, etc., de manera se establezca una relación de discusión que conduzca al aprendizaje y a la confianza mutua. Obviamente, las recomendaciones deben ser realizadas por expertos reconocidos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas (el Equipo de Antibióticos), lo que mejora su seguimiento por parte de los médicos prescriptores^{28, 31-37}.

Las principales recomendaciones que pueden establecerse en las auditorías son: el paso a la vía oral (tratamiento secuencial)¹²⁰, la optimización de la dosis o forma de administración, el cambio del antimicrobiano prescrito y la suspensión de uno o todos los antimicrobianos (Tabla 12). Un primer aspecto relevante en cuanto a la eficacia de estos programas es que la acogida suele ser muy favorable, con una tasa de aceptación de las recomendaciones que supera el 80% en los programas de estas características que han sido evaluados tanto en España^{121,122} como en otros países.^{123,124} Estos programas han logrado un consumo más racional de los antibióticos y una mejor implantación de las pautas de terapia secuencial, siendo la retirada de antibioterapia y la terapia secuencial precoz las recomendaciones más frecuentemente aceptadas. Cabe destacar la reducción conseguida con estas actuaciones en el consumo cercana al 50% de antibióticos parenterales con buena biodisponibilidad oral (fundamentalmente de quinolonas parenterales) así como en algunos grupos de antibacterianos como los anti-pseudomónicos y los glucopéptidos. Estos resultados se traducen en un notable ahorro económico directo en antimicrobianos (alrededor del 20%) y la reducción en la incidencia de algunas infecciones nosocomiales como la diarrea por *C. difficile*. En todos los estudios publicados se constata que la aplicación de los programas son seguros y no contribuyen negativamente en la mortalidad ni en el número de reingresos. Además, estos programas tienen un importante impacto educativo. Así, Briceland et al comprobaron como durante el primer mes de implantación se establecieron recomendaciones en el 98,6% de los casos, mientras que sólo se consideraron necesarias modificaciones en el 54,4% de los tratamientos antibióticos en el séptimo mes¹²⁴. Es necesario señalar la rapidez con que se regresa a la situación de base en cuanto se interrumpe el programa²⁰.

En nuestra opinión, estos programas no impositivos, basados en recomendaciones que no discuten la libertad prescriptora del médico se adaptan mejor a la idiosincrasia de la medicina hospitalaria en España. Son programas de más difícil implantación y de mayor complejidad para su evaluación. Por otro lado, requieren de un alto grado de liderazgo científico y de ciertas habilidades de relación y convencimiento por parte del equipo que los desarrolla así como el consenso previo con las unidades hospitalarias implicadas. Se trata de programas intermedios entre los impositivos y los basados exclusivamente en protocolos o guías, y probablemente cuentan con las ventajas de unos y otros (buen cumplimiento de los impositivos y buena aceptación de las

recomendaciones estandarizadas). Probablemente lo óptimo es la combinación de varios de ellos (como en las experiencias de Rüttimann et al¹²⁵ o la de Bantar et al³⁸, basada en un equipo multidisciplinar que aplicó el programa en diferentes escalones).

John et al²⁰, en su artículo de revisión sobre este tema, comentan alguna de las claves para el éxito de estos programas: Cualquiera de los sistemas debe mantenerse a lo largo del tiempo para que conserve su eficacia; son más exitosos aquellos más cercanos al prescriptor; tienen más éxito aquellos en los que la acción del especialista en enfermedades infecciosas es más prominente; en cualquiera de ellos debe primar el beneficio del paciente sobre el simple ahorro económico; requieren un esfuerzo continuado por parte del Equipo de Antibióticos (en un hospital terciario, el mínimo de dedicación calculado que se requiere es media jornada diaria de un facultativo especialista en Enfermedades Infecciosas¹²²).

IV.3.5 Consultoría a expertos y programas de apoyo al manejo de determinados problemas infectológicos

Se ha demostrado que determinados procesos infecciosos potencialmente graves tienen una mejor evolución clínica y una menor mortalidad cuando el abordaje se ha hecho con la colaboración de especialistas en enfermedades infecciosas¹²⁶. En esos mismos estudios se observó que los expertos utilizaban menos antibióticos de amplio espectro, desescalaban a un menor espectro con mayor frecuencia, y realizaban terapia secuencial más precozmente. En estudios más recientes, el problema se centra en microorganismos concretos. En el caso de las bacteriemias por *S. aureus* se ha demostrado que el seguimiento de las recomendaciones realizadas por especialistas en enfermedades infecciosas se asocia con una mejor evaluación del caso y un manejo clínico más optimizado, un aumento en la frecuencia de curación y una disminución en las recidivas y de la mortalidad^{69,70,71,127,128}. Otros procesos en los que el manejo de los antibióticos se puede optimizar mediante la consulta a expertos son las infecciones y/o colonizaciones debidas a microorganismos multirresistentes y hongos, aunque en estas dos áreas la bibliografía es escasa^{129,130}. Un ámbito en el que la consulta al experto para el manejo de los antibióticos es más frecuente es el quirúrgico. Un estudio realizado en Ginebra demostró que la intervención de un especialista en enfermedades infecciosas en una unidad de sépticos de cirugía ortopédica disminuía el consumo de antibióticos y el

gasto derivado, sin un aumento del número de recurrencias de las infecciones tratadas¹³¹.

Los CDC incluyen la consulta a los expertos para el tratamiento de patologías infecciosas serias entre su campaña para la prevención de resistencias (CDC. Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings. <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/>. Consultada el 6/2/2011). Por tanto, la rápida disponibilidad y fácil accesibilidad de infectólogos para la consultoría, habitualmente mediante busca o teléfono móvil, es recomendable en todos los centros.

Por tanto, se recomienda la disponibilidad de infectólogos para la realización de consultoría en el manejo de infecciones diversas y uso de antimicrobianos.

Además, existen muchas experiencias exitosas de la eficacia de programas activos de apoyo al manejo de determinados procesos infecciosos. Los más clásicos son aquellos que basan su actividad en el seguimiento de las bacteriemias (“programas de bacteriemias”), con excelentes resultados clínicos y de coste-efectividad a través de la adecuación del manejo clínico y de la terapia antimicrobiana en base a los resultados de los hemocultivos^{132,133}. Estos programas funcionan en muchos hospitales españoles, y su utilidad hace recomendable su extensión al resto¹³⁴. Además, pueden diseñarse programas para otro tipo de infecciones, para el manejo de infecciones por microorganismos de difícil tratamiento, etc. Estos programas, aunque no dirigidos específicamente al uso de antimicrobianos, pueden utilizarse como complementarios dentro de los PROA.

En conclusión la consulta al experto en enfermedades infecciosas y los equipos de apoyo a la prescripción son medidas de gran aceptación y necesarias en cualquier programa de optimización del uso de antimicrobianos.

IV.3.6 Sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica en la prescripción de antibióticos

Los Sistemas Informatizados de Apoyo a la Decisión clínica, en su acrónimo inglés CDSS (Computerized Decision Support System), son sistemas de consulta clínica que, usando datos de estadísticas poblacionales y datos del propio paciente, asisten al médico en el diagnóstico y en la elección del tratamiento. Estos sistemas se

han demostrado eficaces en mejorar la atención médica, reducir errores de prescripción y mejorar la adherencia a las recomendaciones^{89,135}.

Existe un creciente número de publicaciones de estos sistemas; sin embargo es difícil extraer conclusiones sobre la utilidad de los mismos por problemas metodológicos en el diseño de estos estudios y por la ausencia de indicadores de eficacia que hagan referencia a resultados clínicos e impacto de estos programas sobre las resistencias a los antibióticos.

Estos programas no deben sustituir el juicio clínico sino aumentar la información disponible al clínico prescriptor para que tome la decisión correcta, de manera ágil y rápida, evitando el bombardeo de alarmas innecesarias¹³⁶. Es aconsejable que formen parte del plan global de control de antibióticos. Se han identificado algunas características importantes para el desarrollo de CDSS, resumidas en la Tabla 13, algunas de las cuales han demostrado ser especialmente relevantes. En una revisión sistemática se demostró que los aspectos de un CDSS que se asociaban independientemente a mayores posibilidades de éxito de la intervención eran: que el sistema estuviera integrado en el proceso clínico, que proveyera la recomendación en el momento y lugar de la toma de decisiones, y que promoviera acciones, no limitándose a aportar valoraciones¹³⁷.

Existen varios tipos de herramientas de apoyo a la decisión clínica en prescripción de antibióticos¹³⁸, ordenados de menor a mayor complejidad: 1) Sistemas que facilitan el acceso a la información, tanto a datos del paciente como a fuentes de conocimiento. 2) Sistemas que alertan al médico antes de determinados resultados de laboratorio, de posibles interacciones o disparidades antibiótico escogido-antibiograma, dosis excesivas, etcétera). 3) Sistemas que elaboran consejos de acuerdo a las características del paciente y sus resultados.

Existen múltiples descripciones de intervenciones de este tipo de sistemas informatizados de apoyo a la decisión médica. Las posibilidades de ayudas automatizadas a lo largo de la prescripción son múltiples (incluyendo consulta de criterios diagnósticos de sepsis y foco de infección, recomendaciones de tratamiento, de patrones epidemiológicos locales, alarmas de alergias, ajustes de dosificación por peso, función renal y/o hepática y parámetros PK/PD, recuerdos de suspensión de profilaxis quirúrgica y duración estándar de tratamientos, promoción de la terapia secuencial,

etc.). En primer lugar, existen herramientas diseñadas para identificar pacientes con signos de sepsis y activar una alarma que permita diagnosticar y tratar precozmente estos enfermos. Una vez diagnosticado un síndrome clínico, un sistema de ayuda puede recuperar información epidemiológica local sobre la etiología más frecuente y su perfil de sensibilidad antibiótica. A la hora de seleccionar el antimicrobiano, sistemas informatizados de prescripción no muy complejos permiten prescribir según diagnóstico, descargando el antibiótico protocolizado por el hospital para indicación. Existen también descripciones de aplicaciones más complejas que incluyen algoritmos o cálculos probabilísticos para asistir al clínico en la elección del antibiótico.

Gran parte de los sistemas informáticos de prescripción comercializados incorporan ya alarmas de alergias y existen numerosas descripciones de sistemas para dosificar adecuadamente aminoglucósidos y vancomicina. En los sistemas integrados de historia clínica y prescripción electrónicas, es relativamente sencillo introducir herramientas de ajuste de dosis a función renal. Existen también aplicaciones sencillas para sistemas de prescripción electrónica de fomento de la utilización de quinolonas vía oral que detectan pacientes con quinolonas vía parenteral y con dieta y otros fármacos vía oral y elaboran una sugerencia al médico sobre la utilización de esa vía. En sistemas integrados, existen herramientas que permiten detectar tratamientos antibióticos discordantes de acuerdo al antibiograma del microorganismo aislado. Finalmente, la mayor parte de los sistemas electrónicos de prescripción permiten prescribir con fecha de fin o introducir alarmas o recordatorios de duración de tratamiento.

Por último, las herramientas más complejas son los sistemas avanzados de apoyo a la prescripción de antibióticos que utilizando datos específicos del paciente (del registro de sus observaciones clínicas, datos de laboratorio, resultados microbiológicos, patológicos y radiológicos) integra esta información con datos epidemiológicos locales y fuentes de conocimiento o recomendaciones terapéuticas y elabora recomendaciones a lo largo de todo el proceso de prescripción de antibióticos. De estos sistemas, los que más información han generado son dos. El conocido como HELP (Health Evaluation through Logical Processing) desarrollado en el Hospital LDS en Salt Lake City¹³⁹. Este Asistente de Antibióticos Automatizado elabora una recomendación específica del paciente, en tiempo real sobre el tipo de antimicrobiano, dosis, vía de administración y duración. Ha demostrado su utilidad en profilaxis quirúrgica, tratamiento dirigido y tratamiento empírico, la parte más compleja del sistema. El otro sistema, basado en

redes de probabilidad bayesiana, conocido como TREAT ha sido testado en la práctica clínica en varios centros, lo que aporta algo que falta a menudo en los estudios de estas aplicaciones, la reproducibilidad en diferentes lugares⁶⁶.

En conclusión, las medidas de ayuda a la prescripción son una herramienta necesaria y útil en cualquier programa de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales. Entre ellas, algunas se deben considerar básicas como la existencia de protocolos de tratamiento antimicrobiano o la posibilidad de la consulta al experto, y otras avanzadas como los programas de auditoría no impositiva o la utilización de algunas rutinas informáticas para facilitar la prescripción.

IV.4. Aportaciones del laboratorio de Microbiología a la optimización individualizada de la prescripción de antibióticos

El laboratorio de Microbiología clínica tiene un papel crítico en el uso adecuado de antimicrobianos ya que proporciona la identificación de los patógenos implicados en el proceso infeccioso y realiza las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos de los mismos. Esta información es muy valiosa para optimizar el tratamiento antimicrobiano individual ya que guía la elección del mismo y permite el desescalamiento, pero además se puede utilizar como estrategia para evitar el uso de antimicrobianos de amplio espectro y favorecer el uso de otros también activos pero con menor impacto ecológico. Por otra parte, esta información sirve de ayuda en el control de la infección mediante la vigilancia de microorganismos resistentes. Finalmente, los datos de monitorización de resistencias incluidos en el apartado III.2.2 son facilitados por los Servicios de Microbiología.

Otra de las importantes aportaciones del laboratorio de Microbiología al control de la infección es la aplicación de técnicas moleculares que permiten la identificación de patógenos difíciles de cultivar, evitando potencialmente prolongados tratamientos antimicrobianos empíricos de amplio espectro y que son de gran ayuda para la investigación de brotes.

Puesto que la información incluida en el antibiograma es de gran utilidad para las estrategias de mejora en el uso de antibióticos, es necesario que la determinación de sensibilidad a antimicrobianos, su interpretación y su informe se basen en normas

estandarizadas y desarrolladas por diferentes comités nacionales o internacionales como el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)¹⁴⁰ o el *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)¹⁴¹. Del mismo modo, también se deben estandarizar los métodos para detectar fenotipos de resistencia nuevos o emergentes y para ello los laboratorios deben estar adscritos a programas de control de la calidad. La realización de pruebas de determinación de sensibilidad a antimicrobianos debe establecer prioridades en cuanto a los antimicrobianos a estudiar, según el microorganismo y la unidad hospitalaria de que se trate: estudio de un número variable pero que permita la inferencia adecuada de mecanismos de resistencia, determinación de su actividad cualitativamente (categorización clínica de sensible, resistente u otras) o cuantitativamente (valor de la concentración mínima inhibitoria –CMI-). Por otra parte, el laboratorio debe realizar un antibiograma interpretado para anticipar mecanismos de resistencia difíciles de detectar y evitar la utilización inadecuada de antimicrobianos¹⁴². También debe priorizar los informes de sensibilidad a emitir, en los que debe prevalecer el interés clínico pero que siempre han de ser selectivos, listando los agentes de primera línea en primer lugar y limitando el número de antimicrobianos informados, siendo recomendable un número de seis; es necesario que esta información esté consensuada. Además se debe evitar proporcionar de manera habitual datos de sensibilidad a antimicrobianos no incluidos en el formulario del hospital o restringidos¹⁴³. La selección de los antimicrobianos a informar será variable según la prevalencia de resistencia en el hospital y en el área extrahospitalaria, el coste y las indicaciones aprobadas por diferentes agencias y debe estar consensuada entre el laboratorio y los especialistas más implicados en el manejo de las enfermedades infecciosas. Los casos de resistencias inesperadas (por ejemplo, de *S. aureus* a la vancomicina o de *Escherichia coli* a carbapenemas, u otros fenotipos no descritos, si ocurrieran) deben informarse siempre y en los casos en que es probable la selección de resistencia *in vivo* es recomendable incluir comentarios adicionales a los resultados que ayuden a realizar una mejor elección del antimicrobiano a utilizar.

Finalmente, el papel del laboratorio es importante en la identificación y la investigación de brotes mediante técnicas de epidemiología molecular que ayudan a enfocar las adecuadas intervenciones y conducen a reducir las infecciones nosocomiales y los costes. Actualmente el desarrollo de técnicas rápidas de detección de

microorganismos resistentes como de *S. aureus* resistente a meticilina facilita su vigilancia y permite una rápida implementación de las medidas de control¹⁴⁴.

IV.5. Intervenciones específicas de los PROA en las UCI

El uso de antibióticos, generalmente de amplio espectro y elevado costo, es muy habitual en los Servicios de Medicina Intensiva. Además, con frecuencia estos antimicrobianos se prescriben en combinación y por periodos prolongados. Esta realidad se justifica por varios motivos que pueden resumirse en que la importancia del tratamiento empírico adecuado precoz. Este hecho es de particular importancia en pacientes críticos^{3,145}. Además, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico inadecuado se asocia a una mayor estancia en UCI y hospital con el consiguiente costo asociado¹⁴⁶. Además, en estos pacientes puede ser difícil diferenciar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de causa infecciosa del de causa no infecciosa¹⁴⁷, y con frecuencia es difícil en estos pacientes reconocer el foco de infección. Por ello, es importante desarrollar medidas para mejorar la prescripción del tratamiento antimicrobiano específicas en los pacientes críticos con los siguientes objetivos^{148,149}

1. Mejorar la adecuación del tratamiento antibiótico empírico.
2. Optimización de la dosificación según los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos.
3. Suspender precozmente el tratamiento antibiótico en los casos en que no se demuestre patología infecciosa.
4. Favorecer el tratamiento dirigido con antibióticos del espectro más reducido posible.
5. Evitar los tratamientos innecesariamente prolongados.

Los dos primeros objetivos persiguen una reducción de la mortalidad de los pacientes con sepsis grave o shock séptico mientras que en los objetivos 2 al 5 están más dirigidos a reducción de complicaciones asociadas al uso de antibióticos y evitar la selección de patógenos multirresistentes en la Unidad.

VERSION DEFINITIVA

Las distintas medidas para la mejora de la prescripción de antimicrobianos tienen particularidades específicas en las UCI. Así, la introducción del consejo del especialista en Enfermedades Infecciosas puede mejorar la adecuación del tratamiento antibiótico y la adherencia a las guías locales¹⁵⁰. Sin embargo, el seguimiento de los consejos es irregular, y se realiza más frecuentemente cuando la opción propuesta es continuar con la misma terapia antibiótica¹⁵¹. Por ello, se requiere además la realización de protocolos locales de tratamiento con participación multidisciplinar, incluyendo la participación activa del intensivista experto en enfermedades infecciosas en el consejo del tratamiento antibiótico¹⁴⁸.

En cuanto a las guías clínicas, se ha demostrado que el empleo de tratamiento antibiótico acorde a las guías internacionales reduce la mortalidad de los pacientes que ingresan en UCI con infecciones graves como neumonía comunitaria o meningitis^{111,112,152}.

Protocolos locales. En el caso de infecciones nosocomiales sabemos que los patógenos implicados dependen de la ecología local y que pueden ser muy diferentes de una Unidad a otra incluso dentro del mismo hospital, es necesario desarrollar protocolos locales de tratamiento basándose en la epidemiología del hospital. Su desarrollo e implementación se ha asociado a un aumento de la adecuación del terapia empírica y a una reducción de la duración del tratamiento antibiótico aunque sin demostrarse en estos estudios una reducción en la mortalidad^{153,154}.

En cuanto a las campañas formativas, en el ámbito del paciente crítico han demostrado reducir la mortalidad en el contexto de la *Surviving Sepsis Campaign*, siendo uno de los factores que contribuyen la mejoría en la prescripción antibiótica y su precocidad de administración^{155,156}.

Principalmente son dos las estrategias de manejo antibiótico en el paciente crítico que se han desarrollado en los últimos años: des-escalamiento terapéutico y la rotación de antibióticos. Mientras que la utilidad de la segunda está cuestionada, el “des-escalamiento” terapéutico se ha adoptado en otros ámbitos fuera del paciente crítico.

La optimización mediante reducción del espectro (“des-escalamiento” o *streamlining*) consiste en la administración inicial de tratamiento empírico de amplio espectro con la intención de cubrir todos los posibles patógenos seguido de un ajuste del

tratamiento estrechando el espectro antibiótico una vez conocido el agente etiológico. Obviamente, es esencial la toma de cultivos antes del inicio de la antibioterapia para después poder ajustar el tratamiento. Con frecuencia los clínicos son muy reacios a reducir el espectro antibiótico en un paciente en situación crítica: “si el paciente va bien prefiero no modificar el tratamiento” o “si la evolución no es buena no voy a reducir el tratamiento antibiótico” son argumentos por todos conocidos. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que es una estrategia segura y que puede llevarse a cabo en el día a día. En un grupo heterogéneo de pacientes críticos, se llevó a cabo el des-escalamiento en el 60% de ellos. Comparados con aquellos en los que no se realizó, no se observaron diferencias en la mortalidad si bien la recurrencia de infecciones fue menor en el grupo de “des-escalamiento”¹⁵⁷. Sin embargo, es sin duda en la neumonía asociada a la ventilación mecánica donde se ha preconizado y analizado con más detalle esta estrategia. La tasa de “des-escalamiento” se sitúa en torno al 30-50% de los pacientes con terapia adecuada, la evolución clínica en los que se realiza es similar al grupo comparador^{158,159} o incluso la mortalidad es menor comparado con los que no modifican la terapia antibiótica¹⁶⁰.

La rotación de antibióticos se ha descrito con anterioridad. En las UCI, los estudios realizados han tenido resultados contradictorios respecto a la reducción de bacteria multirresistentes (especialmente bacilos Gram negativos)^{161,162} y no se ha logrado demostrar un aumento de la adecuación del tratamiento empírico¹⁶³, por lo que hoy en día no se recomienda su empleo.

IV.6 Aspectos relacionados con la seguridad en la utilización de antimicrobianos

Los efectos adversos relacionados con la utilización de antimicrobianos constituyen un problema importante de salud en el ámbito hospitalario. El sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales es complejo, abarca diferentes etapas e implica la participación de diferentes profesionales y está sujeto a errores. Según el *ADE Prevention Study*¹⁶⁴, el 56% de los errores se originan en el proceso de prescripción, el 34% en la administración, el 6% en el proceso de transcripción y el 4% en la dispensación. Un porcentaje importante de estos errores son evitables o prevenibles. Está fuera de los objetivos de este documento revisar las recomendaciones para evitar los errores en la dispensación y administración de medicamentos. Cada institución sanitaria debe identificar los procesos en los que se producen errores con

VERSION DEFINITIVA

más frecuencia y desarrollar medidas de prevención específicas para cada etapa y para cada uno de los profesionales implicados, dirigidas a mejorar la seguridad en la utilización de los medicamentos^{165,166}. En el caso de los antimicrobianos, existen algunos aspectos específicos a considerar:

- Momento de la administración de la primera dosis. Existe relación entre el retraso en la administración de la primera dosis de antimicrobiano activo y la mortalidad en diversas infecciones graves (meningitis, sepsis grave o shock^{3,4,5}). Deben implementarse medidas que garanticen una rápida disponibilidad del fármaco y su inmediata administración, sin esperar a los horarios estándar para la medicación.
- Horario de las dosis siguientes. Es imprescindible no olvidar ninguna dosis del antimicrobiano, y administrarlo según la pauta de dosificación indicada.
- Compatibilidad de infusiones. Debe comprobarse en todos los casos que la administración de más de un fármaco se realice por la misma luz del catéter.
- Velocidad de la infusión intravenosa: deben seguirse las indicaciones para la administración (en bolo, en perfusión extendida o en perfusión continua). En caso de indicarse la administración en perfusión extendida o continua debe comprobarse la estabilidad del fármaco.
- Alergias a antibióticos: No por obvio, y aunque no sea específico de los antimicrobianos, debe omitirse en este apartado la necesidad de considerar la historia de alergia a antimicrobianos antes de prescribir y administrar los antibióticos que, en ocasiones, por la necesidad de ganar tiempo en la administración de la primera dosis, puede pasar inadvertida. A este respecto considerar también que la mayoría de las ocasiones en que un paciente dice ser alérgico a un antibiótico no lo es realmente y que esto puede conducir a la utilización de fármacos menos eficaces, más tóxicos y más costosos que los tratamientos de primera línea. Por ello en caso de que un paciente afirme ser alérgico a antibióticos es fundamental hacer una historia clínica detallada que se centra en el tipo de reacción experimentada, en la utilización reciente de antibióticos de la misma familia que el supuestamente causante de la alergia y si el paciente ha sido evaluado específicamente por un alergólogo. En caso de que la anamnesis no permita descartar razonablemente un cuadro alérgico es recomendable asumir el diagnóstico, plantear una alternativa terapéutica y remitir al paciente a dicho especialista.

VERSION DEFINITIVA

La administración de medicamentos es una actividad interdependiente del Diplomado en Enfermería. Las capacitaciones que ha de tener el profesional de Enfermería para responsabilizarse de la administración de fármacos se basan en el conocimiento de estado clínico del paciente, el nombre genérico y comercial del medicamento, presentación y concentración, la dosis terapéutica mínima y máxima, efectos primarios y secundarios, la vida media del medicamento en la sangre, metabolismo y forma de eliminación del fármaco, el sinergismo y antagonismo del medicamento con otros medicamentos, los requerimientos para la conservación de las cualidades físicas y químicas y las normas relativas a la prescripción de medicamentos.

El farmacéutico hospitalario tiene un papel fundamental en la identificación sistemática precoz de efectos adversos, de pacientes susceptibles de monitorización farmacológica así como de dosis subóptimas e interacciones farmacológicas. Es deseable que desde los PROA se faciliten este tipo de intervenciones.

V. SEGUIMIENTO DEL DOCUMENTO

Recientemente en nuestro país se ha realizado la primera encuesta sobre las actividades para la mejora de uso de antibióticos y las percepciones de los profesionales²⁹. Tan sólo un 40% de los hospitales encuestados disponía de un PROA. La mayor parte de intervenciones se realizaron sobre el desescalamiento, la terapia secuencial y la monitorización de antibióticos estratégicos. Es de destacar que una gran proporción de los hospitales llevaban a cabo estas actividades sin un programa estructurado y sin el apoyo institucional necesario, en detrimento no sólo de los recursos destinados sino también de la autoridad del mismo programa. Vistos estos datos, existe una gran oportunidad para ampliar la implantación de los PROA como instrumento de mejora en los hospitales del país.

Tal y como queda reflejado en el presente documento, no existe una correlación perfecta entre la instauración de un PROA eficaz y la reducción de las resistencias, dado que el impacto ecológico causado por el uso de antibióticos está más allá de su consumo en los hospitales¹⁶⁷. Así mismo quedan por determinar los mejores indicadores para evaluar el beneficio de los PROA. La intención de los autores del documento es hacer hincapié sobre la necesidad de un uso racional de los antibióticos para evitar no sólo el impacto ecológico nefasto que su mal uso comporta sino también para garantizar tanto la seguridad del paciente, como la adecuación de los costes así como la gestión racional de un recurso limitado. En este contexto, este documento marco pretende servir para concienciar a los entes de gobierno sobre la necesidad de dotar de recursos económicos y humanos a los PROA, teniendo en cuenta que a la larga estos programas se sustentan por el propio ahorro que generan.^{125,168}

La difusión del documento se llevará a cabo a través de las sociedades firmantes, mediante su publicación en la revista de la especialidad, su distribución a las comisiones de antibióticos de todos los hospitales del país, autoridades sanitarias con responsabilidad en la calidad asistencial y la presentación a los medios de comunicación general. En un segundo tiempo, al año de su publicación, se plantea la realización de una nueva evaluación de la situación del país mediante una nueva consulta realizada con la misma encuesta citada previamente. En esta segunda consulta se incidirá tanto en las políticas de intervención como en los sistemas de evaluación de los indicadores de resultados y de proceso.

VI. RECOMENDACIONES

Aspectos organizativos

Nivel básico

- Conformación y nombramiento del Equipo de Antibióticos dependiente de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica, formado al menos por especialistas en estas áreas: Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria y Microbiología, con elección de sus miembros en base al liderazgo científico y profesional en el uso de antimicrobianos y las resistencias. Considerar la inclusión de especialistas en Medicina Intensiva y Medicina Preventiva.
- Establecimiento de las funciones del Equipo de Antibióticos, que incluyen: el diseño del PROA adaptado al centro, institucionalización del programa, difusión a todos los profesionales implicados del centro, y seguimiento del mismo.

Nivel avanzado

- Normalización de las actividades del Equipo de Antibióticos, actas de reuniones, presentación de informes y evaluación periódica de objetivos.

Nivel excelente

- Diseño de mapa de competencias para los distintos miembros necesarios en el Equipo de Antibióticos y acreditación de las actividades profesionales de los integrantes del Equipo de Antibióticos en sus actividades específicas.
- Acreditación en Calidad del PROA.

Institucionalización

Nivel básico

- Aprobación del PROA por la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica del centro, con apoyo explícito de la Dirección del Hospital.

Nivel avanzado

VERSION DEFINITIVA

- Inclusión del PROA entre los objetivos estratégicos del Hospital.

Nivel excelente

- Inclusión de incentivos ligados a objetivos del PROA para los distintos servicios asistenciales y los miembros del Equipo de Antibióticos.

Recursos técnicos y humanos

Nivel básico

- Realización de un análisis detallado de las necesidades de recursos humanos en base a las actividades y objetivos planteados.
- Disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en base al análisis realizado para las actividades básicas del PROA; en caso de que exista necesidad de ampliar los recursos humanos, establecer acuerdos con la Dirección del centro respecto a la redistribución de tareas de los profesionales de los servicios implicados y/o el aumento del número de profesionales.
- Disponibilidad de un lugar para reuniones del Equipo de Antibióticos, disponibilidad de recursos informáticos y medios para la formación, acceso a bibliografía actualizada.
- Accesibilidad a datos hospitalarios básicos necesarios para la medición de indicadores (estancias e ingresos totales y por servicios).
- Microbiología: medios necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias.
- Farmacia: medios necesarios para el cálculo fiable de consumos de antimicrobianos y para la implantación de la prescripción electrónica generalizada.

Nivel avanzado

- Recursos humanos: Disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en base al análisis realizado para las actividades avanzadas del PROA.

VERSION DEFINITIVA

- Accesibilidad a datos hospitalarios para la medición de indicadores avanzados (estancia y mortalidad por GRD).
- Microbiología: medios necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias, incluyendo un aislamiento por paciente y diferenciado por tipos de servicios.
- Farmacia: Prescripción electrónica asistida con disponibilidad de alertas informáticas para alergias medicamentosas, duración de los tratamientos, riesgos de interacciones farmacológicas y fomento de la terapia secuencial.

Nivel excelente

- Recursos humanos: Disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en base al análisis realizado para las actividades excelentes del PROA
- Microbiología: medios necesarios para la realización de informes periódicos de incidencia de patógenos resistentes de interés en base a mecanismos de resistencia específicos y clonalidad.
- Farmacia: Sistemas de prescripción asistidas con consejo de ajuste de dosis según la función renal y/o hepática del paciente, el peso y parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Objetivos e indicadores de los PROA

Nivel básico

- El PROA debe especificar que sus objetivos genéricos son, por este orden: a) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; b) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias); y c) garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces.
- El PROA debe definir indicadores medibles tanto de proceso como de resultado en base a los objetivos fijados, que permitan evaluar el grado de consecución de esos objetivos.

VERSION DEFINITIVA

- En una fase inicial, el PROA debe establecer como prioridad el conocimiento de la situación basal de los indicadores y su análisis para el establecimiento y priorización de los objetivos específicos, así como la elección de estándares externos en el consumo (por ejemplo, datos del ESAC), resistencias (por ejemplo, datos del EARSS, considerando que estos datos son solo de bacteriemias), calidad de prescripción y resultados clínicos.
- La periodicidad (mensual, trimestral, semestral, etc.) con que deben recogerse los indicadores dependerá del propio indicador, del tamaño del centro ó unidad y de las intervenciones implantadas.
- En la medida de lo posible, los distintos indicadores de consumo de antimicrobianos y de resistencias se referirán a los mismos periodos de tiempo y unidades o servicios.
- El indicador básico de consumo de antimicrobianos recomendado es DDD/100 estancias, medido en base a antimicrobianos dispensados. Este indicador debe ofrecerse para el consumo global de antimicrobianos y para el consumo de antimicrobianos por áreas (médicas, quirúrgicas y de medicina intensiva), y por subgrupos ó subfamilias de antimicrobianos en base a su utilización clínica, e incluyendo además el consumo de antimicrobianos específicos en base a su mayor consumo o relevancia en cada situación.
- Realización de informes acumulados periódicos de resistencia a antimicrobianos en base a los puntos de corte recomendados por CLSI ó EUCAST, incluyendo un aislado por paciente, y clasificando los mismos en “extrahospitalarios” y “hospitalarios” (ver texto), y clasificando de manera individual los de las Unidades de Cuidados Intensivos.
- La selección de los microorganismos y mecanismos de resistencia, y los antibióticos para estos informes se realizará de acuerdo con el equipo de control de infecciones siguiendo las recomendaciones de la tabla 4.
- El PROA definirá al menos un indicador de resultado clínico pronóstico de la antibioterapia medibles en el centro (tabla 5).

VERSION DEFINITIVA

- Los indicadores debe remitirse regularmente a la Dirección del Centro y a la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica, con la realización de un informe reflexivo sobre los mismos, y a todos los servicios del hospital.

Nivel avanzado

- Una vez conocido el nivel de situación de partida, el PROA debe incluir objetivos específicos dentro de los genéricos, priorizados en base al análisis de la situación local.
- De manera adicional al indicador del consumo de antimicrobianos en DDD/100 estancias se añade el de DDD/100 ingresos
- Los indicadores de consumo se deben medir adicionalmente por grupos de antimicrobianos en base a indicaciones clínicas (antipseudomónicos, fármacos frente a Gram positivos resistentes, etc).
- Adicionalmente a lo referido anteriormente respecto de los informes de resistencia, se incluirá en estos la interpretación de fenotipos asociados a mecanismos de resistencia.
- Se realizarán evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos mediante estudios transversales que permitan la identificación de áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionados en base a la reflexión de datos de consumo, resistencia o datos clínicos.
- Se utilizará como referencia de calidad de prescripción el protocolo o guía del centro, y en su defecto, una guía clínica externa evaluada y adaptada a la situación epidemiológica local. Para la metodología, ver texto.
- Como indicadores de resultado, se incluirán al menos un indicador relacionado con efectos adversos y uno relacionado con el pronóstico de las infecciones tratadas con antibióticos (tabla 5).

Nivel excelente

VERSION DEFINITIVA

- Se realizará un análisis periódico sobre el nivel de cumplimiento de los objetivos en base a los indicadores medidos, con realización de planes de mejora y elaboración de nuevos objetivos en base a estos.
- La medición de DDD se realizará en base a antimicrobianos administrados.
- Adicionalmente, se medirán las DDP y DDT para unidades o antimicrobianos específicos.
- Adicionalmente a lo referido anteriormente respecto de los informes de resistencia, adicionalmente se realizarán informes en base a puntos de corte epidemiológicos (ECOFF).
- Se realizarán evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos mediante estudios longitudinales que permitan la identificación de áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionados en base a la reflexión de datos de consumo, resistencia o datos clínicos.
- Como indicadores de resultado pronóstico, se incluirán al menos uno relacionado con efectos adversos y al menos dos relacionados con el pronóstico (tabla 5).

Intervenciones educativas

Nivel básico

- Establecimiento de un programa formativo continuo en uso de antibióticos, evaluable, dirigido al menos a los prescriptores más relevantes, incluyendo especialistas en formación.
- Priorización de actividades encaminadas a la resolución de casos prácticos y toma de decisiones.

Nivel avanzado

- Evaluación de las necesidades formativas de los prescriptores. Registro de consultas sobre antibioterapia por los consultores y miembros del Equipo de Antibióticos, y análisis de los indicadores para diseño de estrategias formativas.

VERSION DEFINITIVA

- Acreditación del programa o programas formativos con obtención de créditos de formación.
- Inclusión de actividades formativas en los objetivos individuales de las unidades y los especialistas del centro.
- Inclusión del programa de antibioterapia en el plan de formación específica y obligatoria de especialistas en formación, mediante acuerdo con Comisión de Docencia.

Nivel excelente

- Uso de herramientas de *e-learning*.

Intervenciones restrictivas

Nivel básico

- Guía fármaco-terapéutica: existencia de un procedimiento normalizado para la inclusión/exclusión de fármacos específico para antimicrobianos, que incluya el informe del Equipo de Antibióticos.
- Cualquier medida restrictiva para la indicación de fármacos debe haber sido explicada a los prescriptores, adaptarse a las costumbres del centro, tener la menor carga burocrática posible y ser razonablemente flexibles. En ningún caso, las medidas restrictivas serán las únicas, ni serán priorizadas sobre las medidas de ayuda a la prescripción.
- Pueden considerarse medidas restrictivas para los antimicrobianos nuevos (de manera temporal), de muy alto coste o de alta toxicidad.
- Se desaconsejan las órdenes de suspensión automáticas (salvo en profilaxis quirúrgica) y la rotación cíclica de antibióticos salvo circunstancias excepcionales.

Nivel avanzado

- Evaluación periódica de los antibióticos e indicaciones incluidos en la guía fármaco-terapéutica del hospital.

VERSION DEFINITIVA

- Evaluación periódica del impacto positivo y negativo de las medidas restrictivas para fármacos concretos.
- Deben considerarse medidas restrictivas temporales para determinados fármacos en determinadas situaciones epidemiológicas, que puedan ser de ayuda para el control de dicha situación.

Nivel excelente

- Disponibilidad del Equipo de Antibióticos las 24 horas del día, todos los días.

Medidas no impositivas de ayuda a la prescripción

Nivel básico

- Realización de guías o protocolos locales de profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento dirigido, basados en adaptación de guía externas a la situación epidemiológica y costumbres locales, realizados mediante consenso de los distintos servicios implicados y aprobados por la Comisión de Infecciones (ver texto).
- Revisión periódica de los mismos (al menos bienal)
- Disponibilidad de infectólogos o expertos en el manejo clínico de enfermedades infecciosas y antibioterapia para consultoría.
- Acceso informatizado a datos analíticos, microbiológicos y radiológicos de los pacientes en tiempo real.
- Antibiogramas: realización, interpretación e informe según normas estandarizadas establecidas por comités internacionales (CLSI, EUCAST) y laboratorio adscrito a programas de control de la calidad. Selección consensuada de antibióticos a estudiar e informar, con comentarios cuando proceda.
- Establecimiento de procedimientos que garanticen la administración segura de los antimicrobianos: administración inmediata de la primera dosis del antibiótico una vez prescrito, cumplimiento de la pauta y dosificación de administración, evaluación de posibles alergias, compatibilidad de infusiones, tiempo de estabilidad de los fármacos.

VERSION DEFINITIVA

- Aspectos específicos de UCI: priorizar el seguimiento de protocolos y guías clínicas, campañas formativas, importancia de la toma de muestras antes de iniciarlo cambiar la antibioterapia, necesidad de desescalar o ajustar el tratamiento con datos microbiológicos, normalizar la consulta a enfermedades infecciosas.

Nivel avanzado

- Evaluación sistemática (mediante AGREE) de la calidad de las guías externas y adaptación sistematizada de las mismas al entorno epidemiológico local para la elaboración de los protocolos locales
- Programa de auditorías (*audits*) con objetivos prefijados en unidades prescripciones o situaciones priorizadas, o de manera rotatoria, con evaluación de la prescripción y realización de recomendaciones no impositivas en tiempo real, previo acuerdo con los prescriptores.
- Programas activos de apoyo al manejo de determinados problemas, como las bacteremias, microorganismos de difícil tratamiento, etc.
- Sistemas de alerta ante disparidad entre sensibilidad y antibiótico prescrito, dosificaciones potencialmente inadecuadas.
- Uso de técnicas rápidas para identificación de microorganismos resistentes que permitan la optimización precoz de tratamientos, cuando sean coste-efectivas.

Nivel excelente

- Evaluación de las guías locales en cuanto a su grado de acierto en los tratamientos empíricos y sus resultados clínicos.
- Auditorías de prescripción en tiempo generalizadas en todo el hospital.
- Sistemas expertos de apoyo a la prescripción en base a datos del paciente y epidemiológicos

AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN

Este documento ha sido financiado en su totalidad por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa" FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Agradecemos a los miembros de las sociedades firmantes los comentarios y sugerencias realizadas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

J. Rodríguez-Baño ha sido ponente para MSD, Pfizer, Wyeth, Astra, Novartis y Janssen; ha realizado tareas de asesoría para MSD, Pfizer, Novartis y Janssen-Cilag; y ha recibido financiación para investigación de Wyeth y Novartis. J.R. Paño ha realizado tareas de asesoría para Gilead, Merck y Wyeth y ha recibido fondos de investigación de Gilead. S. Grau ha sido ponente para Novartis, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Gilead, Schering-Plough y Astellas, y ha recibido financiación para investigación de Pfizer, Novartis y Janssen. J.P. Horcajada ha sido ponente para Astellas, Novartis, Janssen-Cilag y AstraZeneca, y ha recibido financiación para la investigación de AstraZeneca. A. Oliver ha recibido fondos para investigación de Janssen-Cilag, Cubist Pharmaceuticals y Calixa Therapeutics. J. Cobo ha sido consultor para AstraZeneca, Wyeth y Novartis. recibido fondos de investigación de Pfizer y ha recibido ayudas para organización de actividades de formación de AstraZeneca. E. Cercenado ha sido ponente para Novartis. J. Pasquau ha recibido ayudas económicas por asesorías o conferencias, o para actividades de formación o investigación, de Janssen, Novartis, Wyeth, MSD, Pfizer, Astra Zeneca, Gilead, BMS, Roche, GSK, Boehringer Ingelheim y Abbott. El resto de los autores no tienen conflictos de interés.

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 Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher, HW, Scheldt M et al. 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.

VERSION DEFINITIVA

- ³ Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraseet VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462-74.
- ⁴ Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light BE, Parrillo JE, Sharmaet 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ Clatworthy AE, Pierson E, Hunget DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007;3:541-8.
- ⁷ Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infect Dis*. 2002;8:347-54.
- ⁸ Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistance to antibiotic drugs: causes, consequences, and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl. 4):4-9.
- ⁹ Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.
- ¹⁰ Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:577-9.
- ¹¹ European Center for Diseases 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. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Last accessed November 27, 2010.
- ¹² Livermore DL. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(Suppl 1):i29-36.
- ¹³ Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1081-3.
- ¹⁴ Center for Disease Control and Prevention. Get Smart: Know When Antibiotics Work. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/> Last accessed November 27th, 2010.
- ¹⁵ Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Campaña Uso Prudente del Antibiótico. Available at: http://www.seimc.org/noticias/index.asp?apV=noticias&apV1=noticias&apnv0=noticias_usoprudenteanti_microbianos.htm Last accessed November 27th, 2010.
- ¹⁶ Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Supplement 5):S397-S428.
- ¹⁷ Infome EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España). Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Available at: <http://www.sempsph.com>. Last accessed: March 11th 2010.
- ¹⁸ Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:81-7.
- ¹⁹ Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43.
- ²⁰ John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24:471-85.
- ²¹ Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*. 1970; 213:264-7.
- ²² 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.

VERSION DEFINITIVA

- ²³ Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003;163:972-8.
- ²⁴ 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
- ²⁵ Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1350-3.
- ²⁶ Wikipedia contributors. Stewardship [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Stewardship> Last accessed: Nov 27th, 2010.
- ²⁷ Davey P, Brown E, Fenelon L, Roger Finch, Ian Gould, Giles Hartman et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005;19:CD003543.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez M, Moreno-Romero 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 (1):19-25.
- ³⁰ Almirante B, Campos J, Cantón R, Gudiol F, Pachón J, Pascual A, et al. Prudent use of antimicrobials. Have we done the best we can? The SEIMC and REIPI statement. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:485-486
- ³¹ MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:638-56.
- ³² MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:937-54.
- ³³ Patel D, Lawson W and Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:209-22.
- ³⁴ 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(Supl 4):28-31.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med.* 2006;119 (Suppl. 1): S53-61.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al. 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;37:180-6.
- ³⁹ Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thébault A, Chouaid C et al. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect.* 2003;53:177-82.
- ⁴⁰ van Kasteren ME, Gyssens IE, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ et al. [Optimizing antibiotics policy in the Netherlands. V. SWAB guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. Foundation Antibiotics Policy Team]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:2049-55.
- ⁴¹ Causse R, Chouaid C, Callaert S, Le Paih MF, Cohen R, Thebault A. [Impact of a multidisciplinary approach for monitoring prescribing of antibiotics in a hospital]. *Presse Med.* 1998;27:1371-5.
- ⁴² Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA.* 1995;274:29-34.
- ⁴³ Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br Med J.* 2000;320:771-3.

VERSION DEFINITIVA

- ⁴⁴ National Quality Forum. Safe Practices for Better Healthcare-2009 Update: A consensus report. Washington, DC: NQF; 2009. 2003.
- ⁴⁵ McGowan JE. Minimizing Antimicrobial Resistance: The Key Role of the Infectious Diseases Physician. *Clin Infect Dis*. 2004;38:939-42.
- ⁴⁶ McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli MP, et al. The value of Infectious Diseases Specialists: non-patient care activities. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1051-63.
- ⁴⁷ Power E. Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(Suppl. 5):25-34.
- ⁴⁸ Paterson, DL. The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing within Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl 2):S90-5.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ 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.
- ⁵² Isturiz RE. Optimizing antimicrobial prescribing. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(suppl 3):S19-S22
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q* 1966; 4: 155-164.
- ⁵⁵ Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:764-71.
- ⁵⁶ Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:159-67.
- ⁵⁷ Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:664-70.
- ⁵⁸ de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006;34:91-4.
- ⁵⁹ Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:437-40.
- ⁶⁰ Baquero F. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. *Drug Resist Update*. 2001;4:93-105.
- ⁶¹ Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, et al. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:901-13.
- ⁶² Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in human antibiogram. *J Antimicrob Chemoter*. 2004;53:853-9.
- ⁶³ Masterson RG. Antibiotic policies and the role of strategic hospital leadership. *J Hosp Infect* 1999;42(Suppl):261S-4.
- ⁶⁴ Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:211-6.

VERSION DEFINITIVA

- ⁶⁵ Bernard C, Camins Mark D, King, MD, MSc, Jane B, Wells. The impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a Randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:931-8.
- ⁶⁶ Paul M, Andreassen S, Taconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1238-45.
- ⁶⁷ Schwartz DN, Wu US, Lyles RD, Xiang Y, Kieszowski P, Hota B, et al. Lost in translation? Reliability of assessing inpatient antimicrobial appropriateness with use of computerized case vignettes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:163-71.
- ⁶⁸ Ho PL, Cheng JCF, Ching PTY, Kwan JKC, Lim WWL, Tong WCY, et al. Optimising antimicrobial prescription in hospitals by introducing an antimicrobial stewardship programme in Hong Kong: consensus statement. *Hong Kong Med J.* 2006;12:141-8.
- ⁶⁹ Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2010;123:631-7.
- ⁷⁰ Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine* 2009;88:263-7.
- ⁷¹ Nagao M, Inuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A, et al. Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1783-8.
- ⁷² Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, Jones MG, Moser SA, Baddley JW. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52:29-34.
- ⁷³ Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:60-6.
- ⁷⁴ Girardis M, Rinaldi L, Donno L, Marietta M, Codeluppi M, Marchegiano P, et al. Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock in patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Crit Care.* 2009;13:R143.
- ⁷⁵ Nathwani D, Gray K, Borlandz H. Quality indicators for antibiotic control programmes. *J Hosp Infect* 2002;50:165-9.
- ⁷⁶ WHO Global Strategy for Antimicrobial Resistance Containment. Available at URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Last accessed: Jan 7th, 2011
- ⁷⁷ Sbarbaro JA. Can we influence prescribing patterns? *Clin Infect Dis.* 2001;33(Suppl3):S240-4.
- ⁷⁸ Navarro C, Rodríguez-Baño J, Cobo J, de Gea-García JH, Vañó S, Moreno-Ramos F et al. Perceptions and knowledge about antimicrobial resistance among junior and senior residents of 5 Spanish hospitals. 21st European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), P1279.
- ⁷⁹ Davis D, O'Brien MAT, Freemantle N, et al. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds and other continuing education activities change physician behaviour or health outcomes. *JAMA.* 1999;282:867-74.
- ⁸⁰ Schwartzberg G, Guttman R. Effect of training on physicians attitudes and practices in home and community care of the elderly. *Arch Fam Med.* 1997;6:439-44.
- ⁸¹ PAUSE. Prudent Antibiotic User Web Page. Available at URL: <http://www.pause-online.org.uk/>. Last accessed: Nov 28th, 2010.
- ⁸² Pagani L, Gyssens IC, Huttner B, Nathwani D, Harbarth S. Navigating the Web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions. *Clin Infect Dis.* 2009;48:626-32.
- ⁸³ McGowan JE Jr, Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification. *J Infect Dis.* 1974;130:165-8.
- ⁸⁴ Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL 3rd. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med.* 1987;83:817-23.

VERSION DEFINITIVA

- ⁸⁵ Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, Granzella NB, O'Hanley PD. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med.* 1991;90:439-44.
- ⁸⁶ White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997;25:230-9.
- ⁸⁷ Linkin DR, Paris S, Fishman NO, Metlay JP, Lautenbach E. Inaccurate communications in telephone calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:688-94.
- ⁸⁸ LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR. Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of "stealth dosing". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:551-6.
- ⁸⁹ Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1116-25.
- ⁹⁰ Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:608-16.
- ⁹¹ Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis.* 2008;47:747-53.
- ⁹² Connor DM, Binkley S, Fishman NO, Gasink LB, Linkin D, Lautenbach E. Impact of automatic orders to discontinue vancomycin therapy on vancomycin use in an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:1408-10.
- ⁹³ Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1020-5.
- ⁹⁴ White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997;25:230-9.
- ⁹⁵ Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;280:1233-7.
- ⁹⁶ Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:53-8.
- ⁹⁷ Burke JP. Antibiotic resistance--squeezing the balloon? *JAMA.* 1998;280:1270-71.
- ⁹⁸ Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S, et al. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1998;26:1893-9.
- ⁹⁹ Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis.* 2003;36:440-6.
- ¹⁰⁰ Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002;34:499-503.
- ¹⁰¹ Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. *Clin Microbiol Infect.* 1996;1:223-5.
- ¹⁰² Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med.* 2001;29(Suppl 4):N135-42.

VERSION DEFINITIVA

- ¹⁰³ Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1284-90.
- ¹⁰⁴ Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE Jr. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(Suppl1):S4-8.
- ¹⁰⁵ Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1040-8.
- ¹⁰⁶ Martínez JA, Nicolás JM, Marco F, Horcajada JP, Garcia-Segarra G, Trilla A, et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med.* 2006;34:329-6.
- ¹⁰⁷ Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis.* 2006;43(Suppl 2):S82-8.
- ¹⁰⁸ Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2002;122:612-7.
- ¹⁰⁹ McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rule. *Arch Intern Med.* 2009;169:1525-31.
- ¹¹⁰ Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R, et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med.* 2009;169:1515-24.
- ¹¹¹ Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1709-16.
- ¹¹² Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther.* 2010;32:293-9.
- ¹¹³ Georges H, Chiche A, Alfandari S, Devos P, Boussekey N, Leroy O. Adult community-acquired bacterial meningitis requiring ICU admission: epidemiological data, prognosis factors and adherence to IDSA guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:1317-25.
- ¹¹⁴ Kett D, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:181-9.
- ^{115v} Ochoa C. Diseño y evaluación de protocolos clínicos. *Nuevo Hospital* 2002;2:1-21.
- ¹¹⁶ Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29:1109-15.
- ¹¹⁷ Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:525-33.
- ¹¹⁸ Miliani K, L'Hériteau F, Astagneau P; INCISO Network Study Group. Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1307-15.
- ¹¹⁹ Rioux C, Grandbastien B, Astagneau P. Impact of a six-year control programme on surgical site infections in France: results of the INCISO surveillance. *J Hosp Infect.* 2007;66:217-23.
- ¹²⁰ Carratalá J, Navas E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez V. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC 2006. Consultado el 13 de febrero de 2011. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia3_2006_TSA.pdf.
- ¹²¹ Cobo Reinoso J, Oliva Domínguez J, Soler Vigil M, Martínez-Beltrén J, Pedraza Cezon L, Moreno Guillén S. Evaluación de un programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico. *Rev Clin Esp.* 2002;202:78-83.

VERSION DEFINITIVA

- ¹²² Lopez-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:186-90.
- ¹²³ Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med*. 1997;157:1689-94.
- ¹²⁴ Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med*. 1988;148:2019-22.
- ¹²⁵ Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis*. 2004;38:348-56.
- ¹²⁶ Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer A. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:493-500.
- ¹²⁷ Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ et al. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1000-8.
- ¹²⁸ Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J et al. Mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation: a study of 521 patients in Germany. *J Infect*. 2009; 59: 232-9.
- ¹²⁹ Sutepvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:370-3.
- ¹³⁰ Lemmen SW, Hafner H, Kotterik S, Lutticken R, Topper R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behaviour and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 2000;28:384-7.
- ¹³¹ Uçkay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect*. 2009;58:205-12.
- ¹³² Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Papy E, Farfour É, Andremont A, Yeni P, et al. Evaluation of initial antibiotic therapy for bacteremia and role of an antibiotic management team for antibiotic stewardship. *Med Mal Infect* 2010;40:637-43.
- ¹³³ Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:816-25.
- ¹³⁴ Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Gálvez J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:815-29.
- ¹³⁵ Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med*. 1998;338:232-8.
- ¹³⁶ Burke JP, Mehta R. Role of computer assisted programs in optimizing the use of antimicrobial agents. En: Owens RC, Ambrose PG, Nightingale CH, editors. *Antibiotic optimization. Concepts and Strategies in Clinical Practice*. Editorial Mercel Dekker, New York, 2005, p: 327-352 .
- ¹³⁷ Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *Br Med J*. 2005;330:765.
- ¹³⁸ Thursky K. Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4 (3): 491-507.
- ¹³⁹ Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338:232-238

VERSION DEFINITIVA

- ¹⁴⁰ Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21st informational supplement. M100-S20, vol. 31, no. 1. Wayne, Pa. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- ¹⁴¹ European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Definitive Document E.DEF 2.1, August 2000: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, January 2011. Available at URL: <http://www.eucast.org>. Last accessed April 20th 2011.
- ¹⁴² Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:375-85.
- ¹⁴³ Alós JI, Rodríguez-Baño J. ¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo?. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:737-41.
- ¹⁴⁴ Wolk DM, Picton E, Johnson D, Davis T, Pancholi P, Ginocchio CC, et al. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) test as a rapid screening method for detection of MRSA in nares. *J Clin Microbiol.* 2009;47:758-64.
- ¹⁴⁵ Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2742-51.
- ¹⁴⁶ Garnacho-Montero J, Ortiz Leyba C, Herrera Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU by sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:436-41.
- ¹⁴⁷ Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2010;50:814-20.
- ¹⁴⁸ Álvarez Lerma F; Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2010;34:600-8.
- ¹⁴⁹ Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1223-1230.
- ¹⁵⁰ Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2008;36:283-90.
- ¹⁵¹ Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernats H, Bernardin G, Ichai C, et al. Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:546-50.
- ¹⁵² Georges H, Chiche A, Alfandari S, Devos P, Boussekey N, Leroy O. Adult community-acquired bacterial meningitis requiring ICU admission: epidemiological data, prognosis factors and adherence to IDSA guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:1317-25.
- ¹⁵³ Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29:1109-15.
- ¹⁵⁴ Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:525-33.
- ¹⁵⁵ Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:2707-13.
- ¹⁵⁶ Ferrer R, Artigas A, Levy M, Blanco J, Gonzalez Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294-303.
- ¹⁵⁷ Morel J, Casotto J, Jospe R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14:R225.
- ¹⁵⁸ Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C; ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10:R78.

VERSION DEFINITIVA

- ¹⁵⁹ Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma*. 2009;66:1343-8.
- ¹⁶⁰ Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:2183-90.
- ¹⁶¹ Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S, et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2003;31:1908-14.
- ¹⁶² Raineri E, Crema L, Dal Zoppo S, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1015-24.
- ¹⁶³ Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest* 2006;130:1672-8.
- ¹⁶⁴ Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
- ¹⁶⁵ Nolan TW. System changes to improve patient safety. *Br Med J*. 2000;320:771-3.
- ¹⁶⁶ National Quality Forum. Safe Practices for Better Healthcare-2009 Update: A consensus report. Washington, DC: NQF; 2009. 2003.
- ¹⁶⁷ Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:487-8.
- ¹⁶⁸ Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, Davey P. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:842-8.

TABLAS

Tabla 1. Unidades de medida más utilizadas para el cálculo del consumo de antimicrobianos (numeradores)

UNIDAD DE MEDIDA	DEFINICIÓN	CÁLCULO	Ventajas	INCONVENIENTES
DDD (dosis diarias definidas)	Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos. Definido por el <i>World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology</i> http://www.whocc.no/atcddd/	Sencillo	Sencillez de cálculo. Uso muy extendido que facilita comparaciones evolutiva en una unidad o centro y con otros centros (estándar).	No útil para poblaciones con dosificaciones especiales (p.ej. niños, insuficiencia renal, etc.). Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD (“sobreestima” el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo infraestima con dosis bajas).
DDP (dosis diarias prescritas)	Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico. Con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales	No estandarizado	Mayor aproximación a las dosis empleadas. Utilidad para comparación entre unidades de la misma especialidad en centros distintos.	Cálculo no estandarizado. Pueden existir variaciones para la DDP dentro de un mismo hospital y entre indicaciones. Dificultad para establecer comparaciones entre centros.
DDT (días de tratamiento)	Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas	Complejidad variable	Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas (discrepancia DDD/DDP). Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o insuficiencia renal	No considera las dosis empleadas. Precisa de una mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDDs y DDPs

VERSION DEFINITIVA

Tabla 2. Ejemplos de que el consumo medido en datos agregados (en este caso, DDD/100 estancias) puede no corresponderse con el nivel de exposición individual a antibióticos.

En todos los casos se trata de ejemplos ficticios que corresponderían a un consumo determinado en 100 estancias.

Hospital ó unidad A	Hospital ó unidad B	Comentario
<p>Dos pacientes recibieron el antibiótico X (dosis usada =DDD); uno 12 días y el otro 13 días.</p> <p>DDD total = 25</p>	<p>5 pacientes recibieron el antibiótico X (dosis usada= DDD) durante 2, 2, 3, 5, 6 y 7 días, respectivamente.</p> <p>DDD total = 25</p>	<p>El consumo es el mismo, pero en el hospital/unidad A solo dos pacientes estuvieron expuestos al antibiótico, mientras que en el B fueron 5 pacientes; las implicaciones pueden ser distintas.</p>
<p>La dosis a la que se prescribe (DDP) el antibiótico Y es 2 veces la DDD</p> <p>5 pacientes recibieron el antibiótico Y durante 5 días</p> <p>DDD total =5 0</p>	<p>La dosis a la que se prescribe el antibiótico Y es igual a la DDD</p> <p>5 pacientes recibieron el antibiótico Y durante 5 días</p> <p>DDD total = 25</p>	<p>El número de pacientes expuestos es igual en ambos centros, aunque uno tiene el doble de consumo que el otro. Si la dosis alta es protectora de desarrollo de resistencias, el efecto sería paradójico.</p>
<p>5 pacientes recibieron el antibiótico Z, durante 5 días cada uno. La dosis usada en 4 de ellos fue la mitad de la DDD por tener insuficiencia renal; en el otro era igual a la DDD.</p> <p>DDD total =15</p>	<p>5 pacientes recibieron el antibiótico Z durante 5 días cada uno. La dosis usada fue igual a la DDD.</p> <p>DDD total = 25</p>	<p>El número de pacientes expuestos y la cantidad de exposición por paciente es el mismo, pero el consumo medido sugiere una mayor exposición en el hospital ó unidad B.</p>

VERSION DEFINITIVA

Tabla 3. Principales indicadores de resistencia e impacto relativo de la presión antibiótica y los factores epidemiológicos locales.

Principales Indicadores de resistencia	Impacto esperado en el indicador de la utilización de antibióticos en el hospital	Impacto de factores epidemiológicos locales
<i>E. coli</i> BLEE+	++	++
<i>K. pneumoniae</i> BLEE+	++/+++	+++
<i>E. coli</i> R a fluoroquinolonas	++	++
<i>E. coli</i> R a amoxicilina/clavulánico	++	+
Enterobacter R a cefalosporinas de 3ª (AmpC)	+++	+
<i>Enterobacterias productoras de carbapenemasas</i>	++/+++	+++
<i>P. aeruginosa</i> resistente (sólo) a imipenem	+++	+
<i>P. aeruginosa</i> multiR*	++/+++	+++
<i>A. baumannii</i> multiR	++/+++	+++
Enterococo R a vancomicina	++/+++	+++
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	+ / ++	+++
<i>C.difficile</i>	+++	++

*Resistente a 3 o más grupos de antibióticos anti-pseudomónicos

VERSION DEFINITIVA

Tabla 4. Indicadores recomendados para el seguimiento de resistencias, a adaptar a las distintas situaciones epidemiológicas.

Indicador	Microorganismos/antimicrobianos o mecanismos de resistencia
Porcentaje de resistencias de patógenos comunitarios más relevantes	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilina, cefotaxima, eritromicina, levofloxacino)</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (oxacilina, levofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, eritromicina, rifampicina)</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> (eritromicina, clindamicina)</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> (ampicilina)</p> <p><i>Escherichia coli</i> (ver abajo)</p> <p><i>Salmonella spp</i> (ciprofloxacino, cefotaxima)</p>
Porcentaje de resistencias de patógenos nosocomiales más relevantes	<p><i>Staphylococcus aureus</i> (ver arriba)</p> <p><i>Enterococcus faecalis y faecium</i> (ampicilina, alto nivel aminoglucósidos, vancomicina)</p> <p><i>Escherichia coli</i> (ampicilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, ertapenem, imipenem o meropenem, ciprofloxacino, aminoglucósidos)</p> <p><i>Klebsiella spp.</i> (similar, sin ampicilina)</p> <p><i>Enterobacter spp.</i> (ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, imipenem ó meropenem, ciprofloxacino, aminoglucósidos)</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> (idem y resistentes a >3 de las familias anteriores)</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i> (imipenem, sulbactam, aminoglucósidos, colistina, y resistentes a todos los antimicrobianos salvo colistina)</p>
Incidencia nosocomial (casos nuevos por 1.000 estancias ó 100 ingresos)	<p><i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina</p> <p><i>Enterococcus spp.</i> resistentes a vancomicina</p> <p><i>Klebsiella y Enterobacter spp.</i> productor de β-lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> productores de metalobetalactamasas</p> <p><i>Clostridium difficile</i></p>

VERSION DEFINITIVA

Tabla 5. Panel de indicadores de resultado clínico del uso de antimicrobianos

Indicadores relacionados con efectos adversos de los antimicrobianos
Incidencia de efectos adversos grado III ó IV
Incidencia de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>
Incidencia de cuadros de hipersensibilidad
Incidencia de neurotoxicidad
Indicadores relacionados con el pronóstico de infecciones tratadas con antimicrobianos
Mortalidad (precoz, global; cruda, atribuible), curación y/o estancia hospitalaria en pacientes con:
Sepsis, sepsis grave, shock
Neumonía comunitaria
Meningitis comunitaria
Bacteriemia (global o por determinados microorganismos)
Neumonías asociada a ventilación mecánica
Infección de localización quirúrgica profunda o de órgano/espacio
Fiebre y neutropenia

VERSION DEFINITIVA

Tabla 6. Principales áreas para la organización de actividades educativas sobre la utilización de antibióticos en los hospitales

Principios del buen uso de antibióticos en el hospital

Consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos

Epidemiología microbiana. Espectro y seguridad de los principales antibióticos

Diagnóstico etiológico de los principales síndromes de las Enfermedades Infecciosas

Tratamiento antibiótico empírico y optimización posterior del mismo

Duración de los tratamientos antibióticos

Optimización de la dosificación de antimicrobianos

Uso de antibióticos en profilaxis quirúrgica

VERSION DEFINITIVA

Tabla 7. Plataformas web con recursos educativos en optimización del uso de antimicrobianos (adaptada de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID] y la British Society of antimicrobial Therapy [BSAC]).

PRUDENT ANTIBIOTIC USER WEBSITE (PAUSE)	http://www.pause-online.org.uk	Página web británica creada por la BSAC y avalada por la ESCMID con abundantes recursos formativos.
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION	http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.htm	Recurso del CDC que incluye la campaña: “ <i>12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance among Hospitalized Adults</i> ” con disponibilidad de material formativo.
HEALTHCARE INFECTION CONTROL SPECIAL INTEREST GROUP	http://www.asid.net.au/hicsigwiki/index.php?title=Antibiotic_stewardship_programs#Guides	Página web de Australia y Nueva Zelanda con un abordaje integral sobre aspectos formativos en uso de antimicrobianos en hospitales.
INFECTIONNET	http://infectionnet.org/	Blog coordinado por el Dr. J. Hutchinson (Canadá). Además de otros recursos y herramientas sobre “antimicrobial stewardship” incluye también algunas actividades docentes.

VERSION DEFINITIVA

Tabla 8. Principales estrategias restrictivas y sus principales inconvenientes específicos

Medida	Potenciales inconvenientes
Inclusión de fármacos en la guía farmacoterapéutica del hospital	Heterogeneidad en la toma de decisiones
Solicitud específica para el uso de un determinado fármaco	Aumento de la burocracia Estrategias para evitarlas: falsas indicaciones, solicitud inadecuadamente rellena
Aprobación personalizada por equipo de antibióticos previa a dispensación	Disponibilidad del equipo las 24 horas Posibilidad de retrasos en dispensación de 1ª dosis Baja aceptabilidad por los prescriptores y posibilidad de conflictos Posibilidad de que se obvie el uso de antibióticos restringido cuando son necesarios
Aprobación posterior (siguiente mañana laborable o al día 3)	Baja aceptabilidad por los prescriptores y posibilidad de conflictos
Órdenes de retirada automática de un fármaco	Riesgo de suspensión inadecuada Escasa aceptabilidad por los prescriptores
Rotación cíclica	Solo aplicable a determinadas unidades Determinadas situaciones existentes pueden hacer inviable su práctica (elevada resistencia a algunos fármacos incluidos en la rotación) Dificultad para mantener la disciplina y aceptabilidad en periodos prolongados Necesidad de romper la disciplina ante cambios epidemiológicos (aparición de un microorganismo resistente al fármaco que corresponde, etc)

VERSION DEFINITIVA

Tabla 9. Principales microorganismos resistentes y grupos de antimicrobianos en los que se pueden plantear la reducción del consumo como ayuda al control de los primeros.

Microorganismo	Reducción en consumo de:
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	Quinolonas y cefalosporinas*
Enterobacterias productoras de BLEE	Cefalosporinas (espectro extendido) y quinolonas
<i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenems	Carbapenems y quinolonas
<i>P. aeruginosa</i> resistente a quinolonas	Quinolonas
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	Carbapenems
<i>C. difficile</i>	Quinolonas, cefalosporinas, clindamicina

*Impacto muy moderado

VERSION DEFINITIVA

Tabla 10. Procesos infecciosos en los que se recomienda elaborar protocolos de tratamiento empírico y dirigido

-
1. Infecciones respiratorias
 - a. Neumonías adquiridas en la comunidad
 - b. Neumonía nosocomial no asociadas y asociadas a ventilación mecánica
 2. Infecciones de la piel, partes blandas y de las mucosas
 - a. Erisipela y celulitis
 - b. Fascitis necrotizante
 - c. Pie diabético
 3. Infecciones cardiovasculares
 - a. Endocarditis
 - i. Nativas
 - ii. Protésicas
 - b. Infecciones de marcapasos y Desfibriladores Automáticos implantables
 - c. Infecciones relacionadas con los catéteres vasculares
 4. Infecciones intrabdominales
 - a. Colecistitis y colangitis
 - b. Peritonitis secundaria
 - c. Peritonitis terciaria
 5. Infecciones del tracto urinario
 - a. Pielonefritis, prostatitis.
 - b. Bacteriuria asintomática (pacientes sondados y no sondados), cistitis.
 6. Infecciones del sistema nervioso central
 - a. Meningitis agudas
 - b. Encefalitis
 7. Infecciones osteoarticulares
 - a. Artritis aguda
 - b. Osteomielitis aguda
 8. Sepsis grave/ shock séptico sin focalidad
-

VERSION DEFINITIVA

Tabla 11. Ejemplos de criterios de inclusión programas de auditorías no impositivas

Criterio de inclusión en el programa de auditorías	Motivo
Selección aleatoria	Permite la revisión global del tratamiento con carácter pedagógico
Tercer día de prescripción de antibióticos	El tercer día de un tratamiento suele haber datos microbiológicos disponibles y datos evolutivos suficientes para valorar modificaciones (paso a vía oral, desescalada, aumento de espectro, suspensión, etc)
Séptimo día de prescripción	Permite valorar la posibilidad de suspensión del tratamiento en numerosos síndromes infecciosos
Prescripción de antimicrobianos con dosificación más baja o alta de lo habitual	Permite corregir dosis insuficientes o excesivas
Prescripción de determinadas combinaciones de antibióticos	Permite evitar combinaciones redundantes o inadecuadas
Antimicrobianos poco habituales en determinados servicios (ejemplo: carbapenemas en Psiquiatría)	Permite evaluar prescripciones no habituales que pueden servir como “alarma”

VERSION DEFINITIVA

Tabla 12. Principales recomendaciones a realizar en la realización de auditorias en el uso de antimicrobianos

Tipo de recomendación	Recomendaciones específicas	Potenciales ventajas
Toma de muestras para el diagnóstico microbiológico	Siempre antes del inicio del tratamiento antimicrobiano, y antes del cambio por fracaso	Permite el tratamiento dirigido de la infección
Tratamiento secuencial	Paso del tratamiento intravenoso a oral (con el mismo u otro antimicrobiano)	Reduce los riesgos del uso parenteral Reducción de costes
Optimización de dosis	Ajuste de dosis por peso, insuficiencia hepática, renal o interacciones Ajuste de dosis y forma de administración por criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos	Mejora de eficacia Reducción de toxicidad
Cambio del antimicrobiano prescrito	Reducción del espectro: sustitución del antimicrobiano por otro de menor espectro y/o menor impacto ecológico. Aumento del espectro Cambio por fármaco igualmente activo pero más recomendable por criterios de eficacia, toxicidad o coste	Mejora de eficacia Reducción de toxicidad Reducción del impacto ecológico Reducción de costes
Suspensión	Suspensión de todo el tratamiento antimicrobiano Suspensión de alguno de los antimicrobianos utilizados en régimen combinado	Reducción del impacto ecológico Reducción de toxicidad Reducción de costes

VERSION DEFINITIVA

Tabla 13. Características de los sistemas informatizados de apoyo a la decisión en selección de antibióticos

-
1. Características generales del sistema
 - a. Integración en el proceso de decisión, en la historia clínica o sistema de prescripción.
 - b. Procedimiento informatizado de generación de la recomendación.
 2. Características de la interacción del clínico con el sistema.
 - a. Recomendación de apoyo a la decisión establecida automáticamente como parte del flujo clínico.
 - b. No debe requerir la introducción adicional de información.
 - c. Debe argumentarse la razón de no adherirse a la recomendación.
 - d. Debe proponerse la recomendación en el momento y lugar de la toma de decisión clínica.
 - e. Debe requerirse la aceptación explícita de la recomendación para que se haga efectiva.
 3. Características del contenido de la recomendación:
 - a. Debe proveer una recomendación, no solo una valoración.
 - b. Debe promover la acción, más que la inacción.
 - c. Debe justificarse la propuesta.
 4. Características auxiliares:
 - a. Es aconsejable la implicación de los usuarios en el desarrollo.
 - b. Proveer recomendaciones a los pacientes.
 - c. Proveer de *Feed back* periódico de la adherencia a las recomendaciones de cada médico.
 - d. Es recomendable que vaya asociado a educación convencional
-