

## **Guía de uso prudente de antibióticos en Instituciones Prestadoras de servicios de salud**

### **Revisión y actualización**

#### **Autores:**

Jorge Alberto Cortés (1), Carlos Hernando Gómez (2), Carlos Arturo Álvarez (1,3), Patricia Reyes (3), Sandra Valderrama (2)

1. Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia
2. Unidad de Infectología, Hospital Universitario San Ignacio y Pontificia Universidad Javeriana
3. Clínica Universitaria Colombia, Organización Sanitas Internacional.

Fecha de actualización: junio 24 de 2010

## Introducción

Como parte de la colaboración entre la Secretaría Distrital de Salud, la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y la Universidad Nacional de Colombia, se desarrolló en el 2006 una revisión de la literatura y una serie de recomendaciones para el uso prudente de antibióticos en Instituciones prestadoras de salud(1). Esta guía correspondió a uno de los pasos iniciales entre las estrategias para mejorar el uso de este grupo de medicamentos entre el personal de salud a nivel hospitalario.

Poco tiempo después de su desarrollo apareció en la literatura internacional la guía correspondiente de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés)(2). Esta guía amplió el contexto para el desarrollo de este tipo de estrategias en los hospitales, teniendo en cuenta los escenarios de práctica clínica comunes en los Estados Unidos. Pero además introdujo cierta nomenclatura y estrategias no consideradas en la guía distrital.

Dado la importancia de la implementación de las estrategias para el uso prudente de antimicrobianos, desde la secretaria distrital de Salud se propuso la actualización y difusión de la guía de uso con el fin de establecer una intervención en el uso racional de antimicrobianos. A continuación se ilustrará el proceso de revisión y actualización de la guía de práctica clínica para el uso prudente de antibióticos al año 2010.

## Materiales y métodos

### ***Estrategias de búsqueda***

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos previa realización de un protocolo metodológico desde 2007 a 31 de mayo de 2010, se incluyeron estudios en idioma español, inglés y francés por dos revisores JC y CG con términos MeSH previamente consensuados. Los desacuerdos en la elección de los estudios fueron resueltos por consenso si no se lograba un consenso se exponían las diferencias a un tercer evaluador que definía la inclusión o no del estudio SV. Se excluyen las publicaciones que se encuentran duplicadas dejando una sola de las mismas en la selección final.

Se realizó la búsqueda en las bases de datos *Pubmed*, *Scielo*, *Lilacs*, *google académico* desde 2007 a la fecha.

### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es el papel de los programas de uso prudente de antimicrobianos en la población hospitalaria en el control de la resistencia antimicrobiana?

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes hospitalizados en estancia general y en Unidades de Cuidado Intensivo

### **Criterios de exclusión:**

1. Mujeres embarazadas
2. Población pediátrica
3. Uso de terapia antimicrobiana en el contexto de la hospitalización domiciliaria OPAT, (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*)

### **Tipos de estudio**

1. Estudios clínicos controlados
2. Meta-análisis de estudios clínicos controlados homogéneos
3. Guías de práctica clínica

### **Términos MeSH:**

*Anti-Bacterial Agents/therapeutic use, Cross Infection/prevention & control\* ,Drug Resistance, Microbial\* ,Formularies, Hospital ,Guideline Adherence, Humans ,Infection Control ,Practice Guidelines as Topic.*

*((("Anti-Bacterial Agents/therapeutic use"[Mesh] AND "Cross Infection/prevention and control"[Mesh]) AND "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) AND "Formularies, Hospital"[Mesh]) AND "Infection Control"[Mesh]*

*Limits Activated: Humans, Male, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, French, Spanish, All Adult: 19+ years, published in the last 3 years.*

### **Resultados**

Se encontraron 95 artículos de los cuales se seleccionaron 18 que se consideraron relevantes. Estos se agrupan de acuerdo al tipo de estudio o intervención estudiada.

### **Revisiones sistemáticas**

En 2005 y 2006 se identificaron 2 revisiones sistemáticas desarrolladas por el mismo grupo de autores(3, 4). Estas revisiones sistemáticas, como la guía distrital, evaluaron la información sobre uso hospitalario de los antimicrobianos.

### **Identificación de factores de riesgo para uso inapropiado**

Una cohorte de más de 100.000 pacientes en Canadá permitió reconocer algunos factores para el uso inapropiado de antibióticos (5). Entre estos factores se encontró el tiempo de práctica (en contra del uso adecuado) (RR 1.78, 95% CI 1.30–2.44), y el volumen de ejercicio (médicos con más pacientes usaban más antibióticos de forma no proporcional) (RR 1.27, 95% CI 1.09–1.48).

### **Series de tiempo**

Un estudio australiano identificó a través de series de tiempo el mejoramiento en el uso de antibióticos para neumonía adquirida en la comunidad a través de una estrategia educativa inicialmente OR =2.79 [1.88, 4.14],  $p < 0.01$  y posteriormente a través de la sistematización de protocolos computarizados OR = 1.99 [1.07, 3.69],  $p = 0.02$ . Ambas estrategias fueron efectivas sobre la línea de base para lograr un uso más racional y acorde de los antibióticos(6).

Otros estudios con estrategias multidisciplinarias han mostrado beneficios que puede verse limitados por la disponibilidad de información microbiológica adecuada y otras(7).

### **Cohortes**

Un interesante artículo norteamericano muestra el impacto cultural de dejar espacios de tiempo en los cuales no están vigentes las restricciones de uso de antibióticos (8). En estos espacios de tiempo los antimicrobianos formulados suele ser, con mayor frecuencia, no apropiados o tener menor continuidad en el tiempo.

Otro estudio similar, demostró una limitación de las estrategias restrictivas al demorar en más de 2 horas el momento en el cual el paciente recibe el antimicrobiano prescrito (independientemente de si es o no el correcto) (OR 1.78; 95% CI 1.39-2.21).(9).

### ***Estudios aleatorizados***

Se identificó un estudio aleatorizado en el que se comparó una estrategia de un grupo dedicado a una estrategia de uso prudente de antimicrobianos vs. El seguimiento de guías en pacientes médicos hospitalizados(10). Este estudio mostró la superioridad de la estrategia de uso prudente de antimicrobianos para lograr un tratamiento apropiado ya fuera de forma empírica o dirigida (RR=2.28, 95% CI 1.64–3.19).

### ***Encuestas***

Una encuesta canadiense realizada en 2006 identificó los hospitales con programas de uso prudente de antibióticos. Los programas fueron identificados en 72% de las instituciones, pero solo en 29% se realizaba seguimiento de la resistencia como desenlace de interés(11).

### ***Estrategias de medición del consumo de antibióticos***

Un estudio publicado en 2007 comparó la estrategia conocida y recomendada por OMS (y recomendada por nuestra guía) con otra estrategia alternativa conocida como día de terapia (*days of therapy – DOT*)(12). Este estudio gigantesco de seguimiento de pacientes con antibióticos encontró similitudes y diferencias en ambas estrategias sin poder definir alguna que fuera mejor. No tiene desenlaces de resistencia que evalúen el impacto de una u otra medida.

### ***Política***

Un interesante documento publicado en 2008 revisa los diferentes problemas asociados con la resistencia y la necesidad de esfuerzos conjuntos para detener el desarrollo de la resistencia(13). Un impacto enorme se desarrolla a partir de industrias no relacionadas con la salud humana.

### ***Programas en internet***

Un estudio norteamericano evaluó el impacto de un programa de uso prudente de antibióticos desarrollado y manejado desde el internet (14). El programa incluía aspectos educativos y del uso de antibióticos en la práctica clínica. Además de ahorros económicos importantes, hubo disminución del consumo de antibióticos y mejoras en el proceso de administración con una disminución del uso de antimicrobianos restringidos.

## Guía de práctica clínica y consenso

Como se mencionó previamente, poco tiempo después del desarrollo de la guía local, apareció la guía de la IDSA (2). Previamente, en 2006, se había publicado un consenso chino para el uso prudente de antibióticos (15). Este consenso introdujo el término inglés “*stewardship*” que incluye no solamente el concepto de uso prudente o racional de antimicrobianos sino también aspectos gerenciales o administrativos y lleva el uso del medicamento al escenario hospitalario. La traducción apropiada podría ser “**administración correcta**”: Programas para administración correcta de antimicrobianos. El consenso incluye la siguiente definición: “**Uso prudente** (o administración correcta) de antimicrobianos incluye la selección óptima, dosificación y duración del tratamiento antimicrobiano que resulta en el mejor desenlace para el tratamiento o prevención de la infección, con mínima toxicidad para el paciente e impacto mínimo en resistencia subsecuente”.

La guía introdujo el concepto de “auditoria prospectiva del uso antimicrobiano con interacción directa y retroalimentación” (2). Este concepto es homologable al concepto de método persuasivo de nuestra guía. Otro concepto introducido fue el de “restricción del formulario y requerimientos de preautorización”. Este concepto es homologable al concepto de estrategias restrictivas.

La guía puede tener limitaciones a la hora de ser implementada y se deben usar estrategias como talleres, modelos de unidades de negocios, estrategias comunicativas, etc. (16, 17). Es importante tener en cuenta estrategias para disminuir el impacto de las limitaciones y de esta manera mejorar la posibilidad del éxito de la guía. También se deben tener en cuenta barreras económicas y de relaciones administrativas y científicas al interior de los hospitales y sus contratantes (18). Uno de los elementos destacados tiene que ver con intervenciones de comportamiento y cambio cultural. En un estudio estos aspectos fueron relevantes para mejorar la prescripción en cerca del 30% de las ocasiones (19).

### ***Estrategia de retroalimentación***

Este estudio desarrollado en el Hospital John Hopkins mostró que cerca de 30% de las prescripciones requieren algún tipo de retroalimentación y pueden ubicarse en alguna de las categorías preventivas de los CDC (20). La observancia a las recomendaciones de retroalimentación fue alta (72%).

## **Discusión**

El uso prudente, racional, correcto, de los antimicrobianos es una preocupación creciente de las sociedades, usualmente en el contexto de beneficios clínicos, disminución de la toxicidad y un mejor impacto ecológico sobre la resistencia antimicrobiana.

La búsqueda de la literatura científica realizada entre 2006 y el presente año mostró un número limitado de intervenciones diversas para mejorar el uso de antimicrobianos. Vale la pena resaltar tan solo la presencia de un estudio clínico aleatorizado (10) y la pobre utilización de otras estrategias válidas para el estudio de intervenciones (cohortes, series de tiempo).

En el período desde el desarrollo de la guía se han encontrado pocas innovaciones, entre las cuales se destaca aquella basada en el Internet, teniendo en cuenta el crecimiento que esta herramienta ha tenido en nuestro medio. Sin embargo, hay que reconocer que muchos hospitales aún no tienen herramientas de este tipo para uso diario.

En la guía norteamericana se hizo aún más explícita las estrategias fundamentales que en nuestra guía habíamos denominado persuasivas y restrictivas. Ahora podemos hablar de auditoría prospectiva con retroalimentación vs. Estrategias de preautorización y restricción. Aunque la estrategia debe definirse claramente, no implica un cambio grande en la conceptualización de la guía. Más aún desconocemos si alguna de estas intervenciones es mejor que la otra.

Finalmente los desenlaces de estos programas han sido pobremente estudiados. De estos podríamos mencionar algunos relevantes, cuya evidencia aún falta:

- Uso de tratamientos apropiados (microbiológicamente). Este desenlace presente con alguna frecuencia en los estudios se debe utilizar como marcador (Proxy) de tratamiento correcto y, por tanto, disminución de la mortalidad asociada con las patologías infecciosas.
- Impacto sobre la resistencia antimicrobiana. En este sentido poseemos más información local a través de los esfuerzos del grupo GREBO y la Universidad Nacional, que en el estudio de Buitrago et al (21) se identificó este desenlace y se realizó una aproximación al impacto de diversos antimicrobianos. Esta estrategia nos permitirá priorizar las moléculas y los escenarios de control.

Se dispone información con la cual estos programas tienen unos impactos sobre la disminución del consumo y una reducción de los costos. Estos desenlaces *per se* son suficientes para estimular este tipo de iniciativas.

En conclusión, la guía de uso prudente de antibióticos sigue vigente en sus conceptos y estrategias y se propone la actualización de las dos estrategias fundamentales: 1) estrategias restrictivas por restricción y preautorización; y 2) estrategias persuasivas por auditoría prospectiva con retroalimentación. Existe mayor información sobre estos programas en general sin que haya un consenso de las mejores estrategias o formas de lograr la reducción y limitaciones a la hora de analizar los desenlaces. Por último, existe alguna información sobre las limitaciones en el momento de implementar este tipo de programas que se debe tener en cuenta para su aplicación.

## Referencias

1. Alvarez C A, Cortés J A, R. TJ, G R. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C., Dirección de Salud Pública; 2008.
2. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., 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 Jan 15;44(2):159-77.
3. 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 Feb;12(2):211-6.
4. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD003543.
5. Cadieux G, Tamblyn R, Dauphinee D, Libman M. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. CMAJ. 2007 Oct 9;177(8):877-83.
6. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, et al. Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone?-- A time series analysis. BMC Med Inform Decis Mak. 2008;8:35.
7. Hadi U, Keuter M, van Asten H, van den Broek P. Optimizing antibiotic usage in adults admitted with fever by a multifaceted intervention in an Indonesian governmental hospital. Trop Med Int Health. 2008 Jul;13(7):888-99.

8. 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 May;28(5):551-6.
9. Winters BD, Thiemann DR, Brotman DJ. Impact of a restrictive antimicrobial policy on the process and timing of antimicrobial administration. *J Hosp Med*. 2010 Jan;5(1):E41-5.
10. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Oct;30(10):931-8.
11. Nault V, Beaudoin M, Thirion DJ, Gosselin M, Cossette B, Valiquette L. Antimicrobial stewardship in acute care centres: A survey of 68 hospitals in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008 May;19(3):237-42.
12. 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 Mar 1;44(5):664-70.
13. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, 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 Jan 15;46(2):155-64.
14. 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 Sep 15;47(6):747-53.
15. Ho PL, Cheng JC, Ching PT, Kwan JK, Lim WW, Tong WC, et al. Optimising antimicrobial prescription in hospitals by introducing an antimicrobial stewardship programme in Hong Kong: consensus statement. *Hong Kong Med J*. 2006 Apr;12(2):141-8.
16. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jan;30(1):97-8.
17. Deuster S, Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Feb;35(1):71-8.

18. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm.* 2009 Mar;15(2 Suppl):S18-23.
19. Kisuule F, Wright S, Barreto J, Zenilman J. Improving antibiotic utilization among hospitalists: a pilot academic detailing project with a public health approach. *J Hosp Med.* 2008 Jan;3(1):64-70.
20. Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers For Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jun;28(6):641-6.
21. Buitrago G, Alvarez CA, Leal AL, Sánchez R, Martínez J, Castillo JS, et al. Estudio de la resistencia bacteriana y sus factores determinantes por medio del modelado de series de tiempo en instituciones colombianas de tercer nivel de atención. *Infectio.* 2010;14(S1):1.