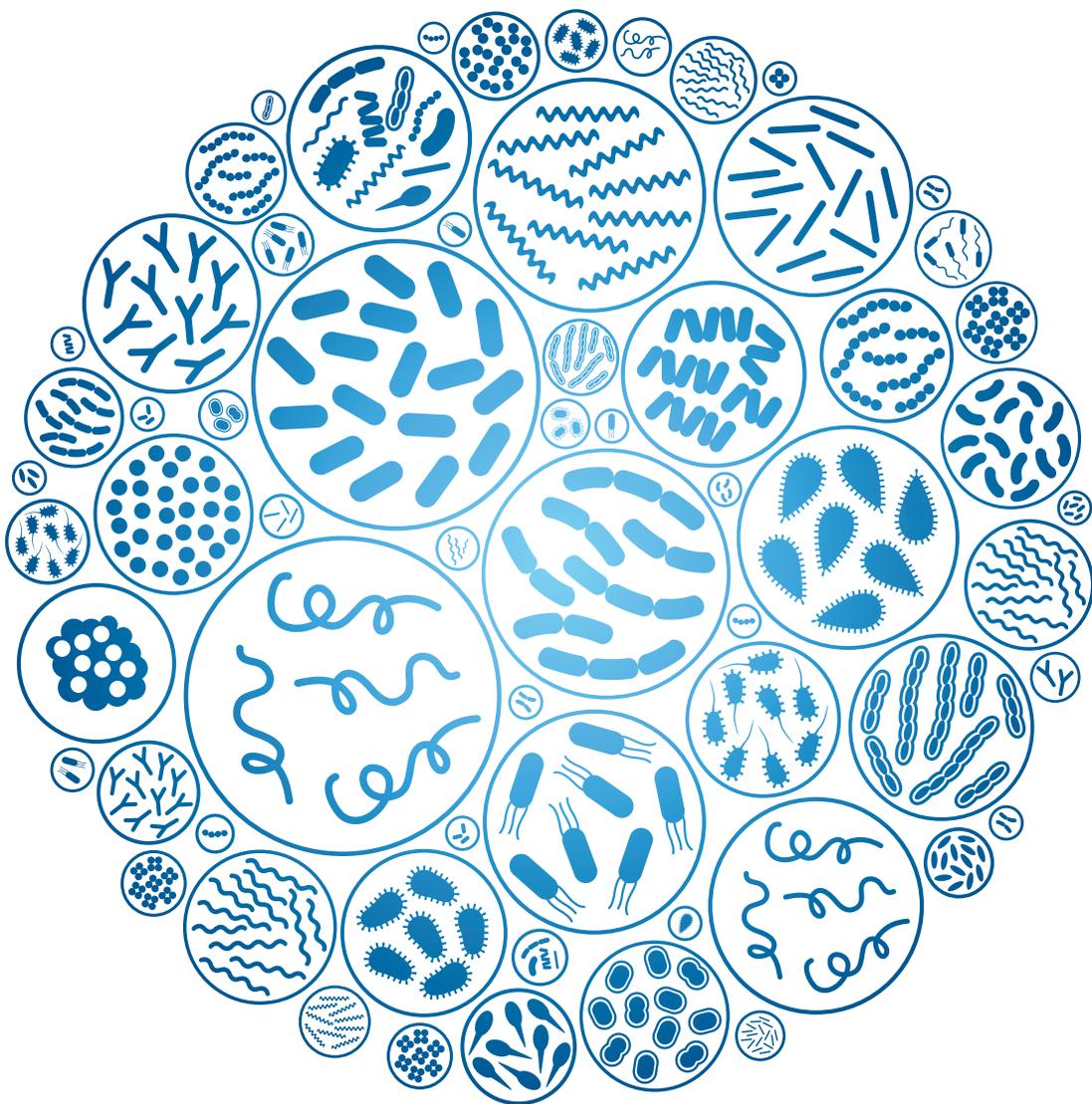


Informe
Grupo de trabajo

Adherencia:

elemento clave en el éxito del
manejo de infecciones graves



Grupo de Trabajo Adherencia: elemento clave en el éxito del manejo de infecciones graves

PANEL DE EXPERTOS

Santiago Grau

*Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital del Mar y experto en
antibioterapia, Dirección de Farmacia de Cataluña.*

Vicente Abril López de Medrano

Sociedad de Enfermedades Infecciosas de la Comunidad de Valencia (SEICV).

Roberto Güerri Fernández

Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica (SCMIMC).

Francesc Gudiol Munté

Dirección de Atención Especializada de Cataluña.

Lluís Puig Verdí

Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia (SCCOT).

Juan Carlos Rodríguez Díaz

Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Alicante, (SEIMC).

Pedro Carpintero

Sociedad Andaluza de Traumatología y Ortopedia (SATO).

José Barberán

Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

Jaime Esteban Moreno

Departamento de Microbiología de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, (SEIMC).

Mercedes Palomar

*Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias
(SEMICYUC).*

Francisco Javier Martínez Marcos

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).

Carlota Gudiol González

*Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona),
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).*

Los miembros del panel de expertos no están necesariamente de acuerdo en la totalidad de las cuestiones analizadas. El documento se ha elaborado con las aportaciones de dichos expertos y refleja sus diferentes visiones y opiniones, y algunas de ellas pueden no contar con la unanimidad de los miembros.

Posicionamiento, consideraciones y conclusiones finales alcanzadas

Las infecciones bacterianas graves constituyen un problema de gran magnitud para los Sistemas Nacionales de Salud con motivo de la morbilidad, coste y mortalidad que ocasionan. Sólo las infecciones derivadas de la asistencia sanitaria son culpables de 4 millones de afectados, 16 millones de días extra de estancia hospitalaria y 37.000 muertes; suponiendo un gasto de 7 mil millones de euros en costes directos anualmente en Europa (1),(2). En España afectan en torno al 8% de los pacientes hospitalizados, especialmente en el área de cuidados intensivos (3).

El éxito en el tratamiento de las infecciones graves radica en la correcta elección del antimicrobiano, junto con la adherencia al mismo. Asimismo, es importante tener en cuenta la adecuación de la duración del tratamiento dependiendo del tipo de infección, evolución de la misma y las características del paciente.

Tras un período de hospitalización, en determinados casos es posible continuar el tratamiento antimicrobiano de las infecciones graves (vía oral, parenteral o intramuscular) de manera extrahospitalaria. Clásicamente, la administración de tratamientos intravenosos se ha asociado a la necesidad de ingreso hospitalario, sin embargo, cada vez es más habitual continuar el tratamiento mediante terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria (OPAT). La OPAT consiste en proporcionar terapia antimicrobiana por infusión parenteral sin hospitalización y está ligada con una mayor satisfacción del paciente, menor riesgo asociado a complicaciones nosocomiales y con ahorros para los sistemas sanitarios (4).

Aunque el alta temprana de los pacientes conlleva indudables ventajas, la administración extrahospitalaria de antimicrobianos puede afectar a la adherencia farmacológica, dependiendo de diversos factores como: el tipo de infección, las características del paciente, duración del tratamiento, vía de administración o posología. Esta inadecuación farmacológica adquiere una especial relevancia en el manejo de infecciones graves debido a que puede favorecer la aparición de resistencias, que pueden convertirse en un problema de salud pública, entre otras consecuencias negativas como mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios (5), (6).

En este sentido, es importante considerar las últimas innovaciones terapéuticas que, por su posología, permiten un cómodo manejo extrahospitalario y facilitan la adherencia terapéutica.

La creación de este grupo de trabajo se realiza con el objetivo de generar un documento que analice la situación actual de infecciones graves, centrándose en el papel de la adherencia como elemento clave en el manejo de las mismas, así como la gran importancia de los fármacos innovadores en este contexto.

Por este motivo la Fundación de Ciencias del Medicamento y Productos Sanitarios (Fundamed) ha reunido un panel de expertos y representantes del sector sanitario, que exponen las principales conclusiones:

- Globalmente los **microorganismos Gram negativos** son responsables de más del **65% de las infecciones hospitalarias**, principalmente enterobacterias como *Escherichia coli*. No obstante, el porcentaje de **Gram positivos aumenta en el caso de infecciones relacionadas con dispositivos médicos o infecciones del sitio quirúrgico**, tal es el caso de *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp*.
- Las **resistencias a los antimicrobianos** han ido en aumento en los últimos años y representan un reto para el futuro del Sistema Nacional de Salud (SNS). Una de las bacterias resistentes más habituales es **S. aureus resistente a meticilina (SARM)**, agente responsable de infecciones de la piel y tejidos blandos, entre otras infecciones. En microorganismos Gram negativos destaca la difusión de **enterobacterias** productoras de β -lactamasas de espectro extendido (**BLEE**), la emergencia de **carbapenemasas** en enterobacterias y la resistencia de ***Pseudomonas aeruginosa*** a múltiples antibióticos.
- Para el manejo extrahospitalario del tratamiento de infecciones graves se puede recurrir a la **terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria (OPAT)**, siempre que sea posible según el microorganismo implicado y los fármacos disponibles (7). La OPAT permite a los pacientes recibir antibióticos intravenosos sin necesidad de que permanezcan hospitalizados, lo cual tiene un **impacto positivo a nivel sanitario, social y económico**. Si bien, el manejo extrahospitalario de infecciones graves requiere equipos multidisciplinares que garanticen el seguimiento adecuado.
- En el caso de infecciones causadas por bacterias **Gram positivas**, como *S. aureus* resistente a meticilina las opciones para el tratamiento en OPAT son vancomicina, teicoplanina o daptomicina. Los dos últimos, en dosis única diaria. Dalbavancina, aunque actualmente no cuenta con uso tan extendido, es una opción a tener en cuenta debido a su régimen de administración (dosis única o dos dosis separadas por una semana). Las infecciones causadas por bacterias **Gram negativas**, como *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, tienen diferentes opciones en función del antibiograma, del tipo de infección y de las características del paciente.
- Existen ciertas diferencias en cuanto a la **disponibilidad de nuevos antibióticos** entre hospitales, debido a que la aprobación de inclusión de nuevos fármacos depende de Comisiones locales (Infecciones y Farmacia) de cada centro. Asimismo, las condiciones de control de los antibióticos post-aprobación también son muy variables entre centros. Estas diferencias deberían estar justificadas por razones epidemiológicas que condicionan la política de antibióticos local.

- La pauta de administración de los fármacos tiene un gran impacto en la adherencia al tratamiento extrahospitalario. Los **nuevos antibióticos** pertenecientes al grupo de los lipoglucopeptidos, debido a su elevada vida media, poseen un régimen de administración **compatible con el manejo extrahospitalario de las infecciones, facilitando además la adherencia al tratamiento**. Esto supone una indudable ventaja, especialmente en pacientes con factores de riesgo de incumplimiento (marginalidad, difícil acceso a los servicios sanitarios, rápida mejoría clínica inicial, etc.). Sin embargo su uso es variable entre hospitales. Por otro lado, actualmente se desconoce la influencia de la larga vida media de los nuevos antibióticos, en la generación de resistencias.
- La creación de la **Especialidad de Enfermedades Infecciosas** es crítica, siendo la única manera de asegurar la formación regular de los especialistas en enfermedades infecciosas por la prestigiosa vía MIR. Asimismo, la gran complejidad de los procesos infecciosos requiere que sean manejados por profesionales formados en este campo. El reconocimiento de la especialidad de enfermedades infecciosas tendría un impacto positivo en la salud del paciente, la prevención de la aparición de resistencias antimicrobianas y, por tanto, en la sostenibilidad de sistema sanitario.
- La **reducción de las complicaciones** asociadas a la terapia parenteral, como las derivadas de la manipulación de catéteres, es una ventaja crucial de los nuevos antibióticos parenterales con elevada vida media que se añade al hecho de facilitar la adherencia terapéutica (8).
- En **la evaluación económica** de medicamentos antimicrobianos, es necesario considerar todos los costes, no solo los de la medicación, administración, monitorización y estancias. Las últimas innovaciones terapéuticas parenterales, permiten la **disminución de la estancia hospitalaria** del paciente entre 7 y 10 días, además de **eliminar la necesidad de cateterización prolongada** y el uso de catéteres centrales de inserción periférica (PICC) y por tanto sus complicaciones asociadas. Todo ello tiene un **impacto económico positivo** que debe ser considerado (8).

Cuestiones analizadas	Sinopsis de las conclusiones alcanzadas
<p>1. Situación actual de las infecciones hospitalarias</p>	<p>La prevalencia de infecciones hospitalarias en España es un 7,92%. En su mayoría son de tipo quirúrgico (28,1%), respiratorias (21,8%), urinarias (20%) o por bacteremias o infecciones asociadas a catéter (14,8%). Los agentes causales más prevalentes son <i>Escherichia coli</i> (15,5%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10,5)%, <i>Staphylococcus aureus</i> (9,9%) y <i>Klebsiella pneumoniae</i> (8,6%) (3). Entre las bacterias resistentes a antimicrobianos más habituales en Gram positivos destaca <i>S. aureus</i> resistente a meticilina (SARM), suponiendo el 20-30% de los aislados de este patógeno (9). Asimismo, existen grandes diferencias entre centros que es necesario conocer para que la elección de los tratamientos empíricos sea más adecuada.</p>
<p>2. Actual manejo extrahospitalario de las infecciones</p>	<p>El manejo extrahospitalario de infecciones graves habitualmente se basa en la OPAT, mediante hospitalización domiciliaria o a través del hospital de día (7). En algunos casos también existe la posibilidad de la administración de antibióticos por vía oral o intramuscular a nivel ambulatorio.</p> <p>Los tratamientos más utilizados actualmente en OPAT para infecciones causadas por bacterias Gram positivas son daptomicina y teicoplanina. Además, dalbavancina, aunque actualmente no cuenta con un uso tan extendido, es una opción a tener en cuenta debido a su novedoso régimen de administración (dosis única o dos dosis separadas por una semana). Las infecciones causadas por bacterias Gram negativas productoras de betactamasas tienen diferentes opciones en función del antibiograma, del tipo de infección y de las características del paciente.</p>
<p>3. Diferencias asistenciales</p>	<p>Las únicas diferencias asistenciales relevantes dependen de la disponibilidad de nuevos antibióticos. Las diferencias ocurren también entre hospitales dado que la aprobación de inclusión de nuevos fármacos depende de Comisiones en cada centro, función de las variaciones epidemiológicas, entre otros factores.</p>
<p>4. Herramientas para mejorar la adherencia terapéutica extrahospitalaria.</p>	<p>Los servicios de hospitalización domiciliaria, los hospitales de día o las consultas externas pueden ejercer un papel de control y fidelización terapéutica. La monitorización de los pacientes vía telefónica o telemática tendría un impacto positivo en la adherencia. Asimismo, el régimen de administración del antimicrobiano también tiene un papel relevante en este sentido.</p> <p>Para la mejora de la adherencia se requiere la sinergia de todo el equipo de la OPAT. Por otro lado, la integración de Atención Primaria y de Enfermería en los equipos de tratamiento de infecciones resulta fundamental.</p>

Cuestiones analizadas	Sinopsis de las conclusiones alcanzadas
<p>5. Nuevos antibióticos lipogluco péptidos y adherencia farmacológica</p>	<p>Los nuevos antibióticos pertenecientes al grupo de los lipogluco péptidos (dalbavancina y oritavancina), debido a su elevada vida media, poseen un régimen de administración más espaciado y compatible con el manejo extrahospitalario, favoreciendo la adherencia terapéutica.</p> <p>Además de mejorar la adherencia, el régimen de administración de estos fármacos permite reducir las complicaciones asociadas a la terapia parenteral derivadas de la manipulación de catéteres (10). De esta forma se reduce la estancia hospitalaria entre 7 y 10 días y por tanto tiene un impacto económico positivo (8). Por otro lado, la influencia de la larga vida media de los nuevos antibióticos, en la que el descenso de las concentraciones es lento y progresivo, en la generación de resistencias aún no ha sido evaluada.</p>
<p>6. Tratamiento antimicrobiano de infecciones bacterianas de la piel y partes blandas (IPTB) con alta sospecha clínica de SARM</p>	<p>En la actualidad ante la sospecha de infección por SAMR y en función de la gravedad del paciente, es común iniciar tratamiento empírico frente al mismo. Entre las diferentes opciones de tratamiento, la elección se realiza en función del tipo de infección, y de las características del paciente.</p> <p>Aunque se sigue empleando vancomicina, su uso está siendo sustituido mayoritariamente en los últimos años por daptomicina, ceftarolina o linezolid oral. También se considera el uso de dalbavancina. Este antibiótico ofrece como ventaja, su régimen de administración (dos dosis separadas por un intervalo de 7 días), lo cual reduce el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis y permite su uso extrahospitalario.</p>
<p>7. Penetración de las últimas innovaciones terapéuticas en antibióticos</p>	<p>A pesar de la aprobación de los nuevos antimicrobianos parenterales por parte de las agencias reguladoras, su uso, así como su incorporación en las guías farmacoterapéuticas, es variable entre hospitales y entre CCAA. En muchos de ellos los nuevos antibióticos aún se encuentran pendiente de aprobación por los comités o son de uso restringido.</p>
<p>8. Reducción del riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis</p>	<p>La reducción de las complicaciones asociadas a la terapia parenteral, derivadas de la manipulación de catéteres, es una ventaja crucial de los nuevos antibióticos parenterales. Cabe destacar el papel potencial de dalbavancina en este sentido ya que, a pesar de administrarse por vía parenteral, el tratamiento de 2 semanas se cubre con una única dosis (perfusión de 30 minutos) o dos dosis (30 minutos cada una) separadas por una semana. Esto permite la retirada precoz del catéter y por consiguiente el riesgo derivado de su manipulación repetida (8), (10).</p>

Cuestiones analizadas	Sinopsis de las conclusiones alcanzadas
<p>9. Evaluación económica de los nuevos fármacos de este tipo</p>	<p>Es necesario considerar todos los costes, no solo los de la medicación, administración, monitorización y estancias. Raramente se efectúan análisis de coste-efectividad que evalúen los beneficios potenciales de las nuevas moléculas más allá de la consideración de los costes de adquisición. Con frecuencia los nuevos antibióticos aportan beneficios distintos a los observados en los ensayos clínicos que dan lugar a su comercialización.</p>
<p>10. Impacto económico del uso de los nuevos antibióticos en OPAT que permiten reducir la estancia hospitalaria y complicaciones derivadas de la cateterización.</p>	<p>Según ponen de manifiesto algunos estudios recientes, el uso de nuevos antibióticos, como dalbavancina puede suponer un ahorro de entre 7 y 10 días de hospitalización frente a fármacos como daptomicina. Debido a su pauta posológica, también elimina la necesidad de cateterización prolongada y el uso de PICC con sus complicaciones asociadas, lo cual conlleva un impacto económico positivo.</p> <p>Por ello, deberían efectuarse evaluaciones de coste-efectividad en el contexto de las OPAT, que incluyeran todas las variables.</p>

Grupo de trabajo

El desarrollo de grupos de trabajo en el seno de Fundamed, se sitúa como uno de los objetivos del último Plan Estratégico de la misma.

Este grupo de trabajo ha sido una iniciativa de Fundamed, debido a la necesidad de reflexionar sobre el papel de la adherencia en el manejo de las infecciones graves y de qué manera es posible mejorar este aspecto.

Se ha de considerar que la creación y el planteamiento de la sistemática seguida en el desarrollo de los grupos de trabajo en el seno de Fundamed, se encuentra especificado en el Procedimiento PC-06 ("Creación y desarrollo de grupos de trabajo en Fundamed") aprobado por el vicepresidente de Fundamed.

Grupo de trabajo adherencia elemento clave en el manejo de infecciones graves

Fundamentaciones, objetivo y metodología

La correcta elección del tratamiento antimicrobiano, junto con la adherencia al mismo, son factores vitales en el éxito del tratamiento de las infecciones graves. En este sentido, la falta de adherencia farmacológica repercute en la efectividad del tratamiento, en los costes y que puede ocasionar también la aparición de resistencias a los antimicrobianos.

Por ello, en el seno de Fundamed, se ha justificado la creación de un grupo de trabajo sobre la adherencia como elemento clave en el manejo de infecciones que aborde la situación existente hoy en día en España.

La creación de este grupo de trabajo se realiza con el objetivo de generar un documento a partir de las opiniones de un panel de expertos que analice la situación actual de las infecciones hospitalarias, la posibilidad de manejo extrahospitalario como opción terapéutica en algunos tipos de infecciones, las medidas y herramientas para mejorar adherencia al tratamiento, las ventajas de las últimas innovaciones terapéuticas, especialmente en el manejo de infecciones causadas por cepas resistentes, así como su impacto económico.

Para ello se ha propiciado un debate intelectual de alto nivel con un grupo de expertos en materia sanitaria, con diferente experiencia en el sector. Finalmente, el conjunto de aspectos tratados por el grupo de trabajo junto con sus conclusiones, son recogidos como consenso en este informe final.

Introducción

Las infecciones bacterianas graves constituyen un problema de gran magnitud para los Sistemas Nacionales de Salud con motivo de la alta morbilidad, coste y mortalidad que ocasionan. A pesar de que más de la mitad de las infecciones totales están causadas por bacterias Gram negativas, las Gram positivas adquieren una especial relevancia debido a la gravedad de sus infecciones, que implican un manejo hospitalario, su relación con el uso de dispositivos médicos y su perfil multirresistente.

El éxito del tratamiento de las infecciones graves depende de la correcta elección del tratamiento antimicrobiano, junto con la adherencia al mismo. Además, es importante tener en cuenta la adecuación de la duración del tratamiento dependiendo del tipo de infección, evolución de la misma y las características del paciente. Tras un período de hospitalización, en determinados casos, es posible continuar la terapia antimicrobiana (vía oral, parenteral o intramuscular) de manera extrahospitalaria. Durante mucho tiempo, la administración de tratamientos antimicrobianos intravenosos se ha asociado a la necesidad del ingreso hospitalario del paciente, sin embargo, el tratamiento mediante OPAT es cada vez más habitual y permite continuar el tratamiento antimicrobiano intravenoso sin necesidad de hospitalización (7), (12).

Por otro lado, aunque el alta temprana de los pacientes (*early discharge*) conlleva indudables ventajas, la administración extrahospitalaria de antimicrobianos puede influir en la adherencia farmacológica (12). La falta de adherencia constituye un grave problema que afecta a la eficacia del tratamiento y repercute en los costes sanitarios (5). Además, la falta de adherencia no solo tiene consecuencias sobre el tratamiento de la infección, sino que puede ocasionar la aparición de resistencias a los antimicrobianos. En este sentido, la posología y vía de administración del fármaco puede llegar a tener una gran repercusión en la adherencia terapéutica, permitiendo un manejo extrahospitalario más conveniente.

En Europa, sólo las infecciones derivadas de la asistencia sanitaria son culpables de 4 millones de afectados, 16 millones de días extra de estancia hospitalaria y 37.000 muertes; suponiendo un gasto de 7 mil millones de euros en costes directos anualmente (1),(2). En España afectan en torno al 8% de los pacientes hospitalizados (3), especialmente en la unidad de cuidados intensivos, debido a la mayor susceptibilidad de este tipo de pacientes por la presencia de heridas quirúrgicas o la colocación de dispositivos invasivos como la intubación o catéteres (3),(13). Las infecciones más frecuentes son: infecciones de heridas quirúrgicas (28,16%), seguido de infecciones respiratorias (21.85%), urinarias (20%) y bacteriemias e infecciones asociadas a catéter (14.81%). La prevalencia de infecciones también aumenta en pacientes de edad avanzada, con enfermedad subyacente, quimioterapia o desnutrición. Los antibióticos más consumidos

son el grupo de las penicilinas (62,6%), seguidos de las quinolonas (12.2%), macrólidos (9.7%) y cefalosporinas (7.9%); ya sea por vía oral o parenteral (14),(15). Los pacientes hospitalizados son los que registran un mayor uso de antibióticos, recibiendo dichos fármacos en el 46% (3).

En cuanto a los agentes causales más prevalentes destaca *Staphylococcus aureus*, que se sitúa como microorganismo más frecuente después de *Escherichia coli* (14). Asimismo, cabe señalar la aparición y propagación de cepas resistentes como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que actualmente representa hasta el 41.2% de los aislados de este patógeno a nivel mundial, en el torno al 25% en España (14), (16).

La aparición de resistencias a los antimicrobianos se está viendo acelerada como consecuencia del consumo excesivo de antibióticos tanto de uso humano como veterinario, la falta de adherencia al tratamiento pautado o su prescripción inadecuada (9),(17),(18). En España se estima que las prescripciones de antibióticos y la adherencia al tratamiento son inadecuadas en casi la mitad de los casos en la comunidad (18),(6). Además, en la mayoría de las ocasiones, la elección del tratamiento antimicrobiano se hace inicialmente de forma empírica en base a los microorganismos más habitualmente implicados en cada situación, la presentación clínica y el patrón de resistencias del entorno (19). En general, se calcula que el 13.5% de las infecciones están causadas por bacterias resistentes, ocasionando a los Sistemas Nacionales de Salud europeos gastos adicionales de 1.500 millones de euros y provocando 25.000 muertes anualmente (6), (20),(21).

Ante este escenario de complejidad en el manejo de las infecciones graves y el aumento de las resistencias, es fundamental el establecimiento de estrategias de Salud Pública a nivel mundial y nacional con un enfoque preventivo (9), (22), (23). La Asamblea Mundial de la Salud aprobó el Plan de Acción Global frente a la Resistencia a los Antimicrobianos en mayo de 2015. El Plan establece como objetivos principales: mejorar la concienciación, utilizar de forma óptima los antibióticos y aumentar la inversión en el desarrollo de nuevos antimicrobianos, medios de diagnóstico, vacunas, entre otras intervenciones (24). Más recientemente, la UE ha lanzado un nuevo Plan de acción sobre resistencia a los antimicrobianos (25).

En España, en 2013 se creó el Plan Nacional de Lucha contra las Resistencias coordinado por la Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el que colaboran diversas organizaciones con el objetivo de intensificar la cooperación para el uso adecuado de antibióticos (26). En este contexto, el Proyecto Resistencia Zero ha sido de gran utilidad para la prevención de la emergencia y/o diseminación de bacterias multirresistentes en pacientes críticos (27). Desde la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recientemente se ha elaborado un decálogo de recomendaciones para combatir las resistencias a los antimicrobianos (28). Además, existen programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario

con el que colaboran diferentes profesionales sanitarios que se encargan de analizar los principales agentes etiológicos de las infecciones, las resistencias y recomiendan enfoques terapéuticos mediante protocolos consensuados. En un futuro, llevará a cabo la certificación de los equipos de PROA a nivel de hospitalario, con el fin de evaluarlos de forma estandarizada.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es la incorporación de las últimas innovaciones terapéuticas que permiten una mayor comodidad de administración, por su menor número de dosis, facilitando la adherencia terapéutica, elemento clave para el manejo de las infecciones y evitando las complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis.

Asimismo se están poniendo en marcha medidas alternativas a la hospitalización convencional para el tratamiento de procesos infecciosos, que contemplan el manejo extrahospitalario de los pacientes mediante la hospitalización domiciliaria y los hospitales de día (29).

Sin duda, las medidas de prevención de infecciones junto con un manejo adecuado de las mismas, tendrán un impacto positivo sobre la salud pública y supondrá una optimización importante en los recursos sanitarios.

Cuestionario realizado a los miembros del grupo de trabajo

Primera cuestión: ¿Cuál es la situación actual de las infecciones intrahospitalarias: prevalencia, agentes causales, resistencias, etc?

Resultado del cuestionario

La prevalencia de infecciones nosocomiales en los hospitales españoles representa de media el 7,92% según datos de la encuesta nacional EPINE (3). Si bien, las cifras varían en función del tamaño del hospital, siendo los hospitales de más de 500 camas los que presentan una prevalencia mayor, del 9,7% (IC 8,9-10,7), los de entre 200 y 500 camas del 5,1% (IC 4,5-5,9) y los de menos de 200 camas del 4,9% (4,0-5,8). Por otra parte, en los monográficos la tasa alcanzó el 6,6% (IC 4,2-10,1) (30). En cuanto a los datos por CCAA, no en todas ellas existen datos públicos al respecto.

La localización de las infecciones nosocomiales: son en su mayoría quirúrgicas (28,1%); seguido de respiratorias (21,8%); urinarias (20%); bacteriemia e infección asociada a catéter (14,8%) y otras (24,5%) (3).

Con respecto a los agentes causales, los microorganismos Gram negativos son responsables globalmente de más del 65% de las infecciones nosocomiales, principalmente enterobacterias como *Escherichia coli*. No obstante, los microorganismos Gram positivos son los causantes de la mayoría de infecciones relacionadas con dispositivos médicos o del sitio quirúrgico, tal es el caso de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp* (31).

Cabe destacar el aumento de las resistencias a los antimicrobianos en los últimos años. Actualmente, una de las bacterias resistentes más habituales es *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que supone el 20-30% de los aislados de este patógeno, y es uno de los agentes responsables de las infecciones de la piel y tejidos blandos, aunque no el único, tanto a nivel hospitalario como comunitario (9). Por este motivo, dependiendo de la gravedad del paciente, en la terapia empírica de las infecciones graves de presumible etiología estafilocócica se recomienda la inclusión de un agente anti SARM.

Los principales problemas en el tratamiento de los Gram negativos es la difusión de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), la emergencia de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* y la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los carbapenémicos a través de porinas y metaloenzimas. La situación de las resistencias en Gram negativos condiciona los protocolos de tratamiento empírico, muy

variables en función del contexto clínico y epidemiológico del paciente y el síndrome para el que van dirigidos.

Tabla 1. Microorganismos aislados más frecuentemente en infecciones nosocomiales en España

Fuente: Datos EPINE y ECDC.

Microorganismo	Prevalencia (%)	Cepas resistentes (Según datos ECDC)	Tinción Gram	Patologías frecuentes
<i>Escherichia coli</i>	15,5	<i>E. coli</i> : 63,9% (aminopenicilinas); 31,6% (fluoroquinolonas), 11,6% (cefalosporinas de 3ª generación); de los aislados de este patógeno.	(-)	Bacteremia, infecciones tracto urinario
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,5	<i>P. aeruginosa</i> : 22,5% (carbapenémicos), 14,2% (mulirresistentes); de los aislados de este patógeno.	(-)	Neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteremia, infecciones vías urinarias
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,9	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina (SARM): 25,3% de los aislados este patógeno.	(+)	Infecciones de la piel y tejidos blandos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,6	<i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos: 2,2% este patógeno.	(-)	Infecciones del tracto urinario, neumonías, sepsis...

En cualquier caso, los expertos han señalado la necesidad de contar con bases de datos a nivel regional y nacional que recojan el escenario de las infecciones en España, más allá de los datos obtenidos a través de la encuesta EPINE.

Segunda cuestión: En aquellas situaciones en las que tras un periodo de hospitalización se contemple el manejo extrahospitalario de la infección ¿Qué tratamientos se están utilizando?

Consideraciones previas

El manejo extrahospitalario de las infecciones graves comprende la administración de antimicrobianos al paciente vía oral, parenteral o intramuscular. Clásicamente la administración de tratamientos intravenosos se ha asociado a la necesidad de ingreso hospitalario, sin embargo la OPAT es una alternativa terapéutica cada vez más habitual, posibilitando el manejo extrahospitalario de las infecciones graves en pacientes con una situación clínica estable y con buena accesibilidad al centro de cuidados. En caso de pacientes clínicamente estables, también puede contemplarse la administración de antibióticos intravenosos en el hospital de día. Aunque el alta temprana de los pacientes conlleva indudables ventajas, la administración extrahospitalaria de antimicrobianos puede afectar a la adherencia farmacológica, dependiendo de factores como la posología, vía de administración o de las características del paciente.

Resultado del cuestionario

Siempre que el estado del paciente lo permita, el futuro del tratamiento de las infecciones graves es la asistencia extrahospitalaria, debido a las indudables ventajas tanto para el paciente como para la sostenibilidad del sistema.

El manejo terapéutico de las infecciones se hace según el mejor criterio clínico, aprovechando los diferentes niveles asistenciales, hospitalario y atención primaria, con la opción de tratamiento domiciliario a través de equipos hospitalarios en pacientes seleccionados. El manejo extrahospitalario depende de la etiología de infección, aunque, según algunos expertos, en general se tiende a priorizar el tratamiento oral. Para tratamientos que requieren continuar terapia parenteral, habitualmente se recurre a la administración de antibióticos en el hospital de día u hospitalización domiciliaria. Por otro lado, la OPAT, dependiendo de la pauta de administración, se puede relacionar con una mejor adherencia debido a la percepción del propio paciente sobre la importancia o gravedad de la infección, entre otras causas. Sin embargo sería necesario llevar a cabo estudios clínicos al respecto (32).

En el caso de infecciones cardiovasculares causadas por bacterias Gram positivas que requieren continuar terapia parenteral, la alternativa más utilizada en la actualidad es daptomicina o teicoplanina en dosis única diaria en hospital de día u hospitalización Domiciliaria. Un número más reducido de casos pasan a linezolid por vía oral. Este antibiótico supone una alternativa adecuada en infecciones de piel y partes blandas y neumonía, pero falta suficiente evidencia científica en endocarditis, bacteriemia o infecciones asociadas a catéteres vasculares, además, en el caso de infecciones de la

piel y tejidos blandos con sospecha de SARM, se puede utilizar dalbavancina. Los nuevos lipoglicopéptidos de vida media larga suponen una nueva opción para el tratamiento de infecciones graves por bacterias Gram positivas. Debido a su régimen de administración, el uso de antibióticos como la dalbavancina posibilita que los pacientes puedan ser dados de alta precozmente y su uso a nivel extrahospitalario, facilitando la adherencia al tratamiento.

Las bacterias Gram negativas, como es el caso de *E. coli* o *K. pneumoniae*, se tratan con ertapenem o ceftriaxona en dosis única diaria por vía parenteral. En ciertos casos se emplea Amikacina por su régimen de administración (1 vez al día e intramuscular).

Para bacilos Gram negativos no fermentadores y/o resistencias a carbapenémicos las alternativas terapéuticas son individualizadas y difíciles de sistematizar.

Tercera cuestión: ¿Qué cambios se deben realizar para beneficiarse del valor integral de las vacunas en el adulto?

Consideraciones previas

La ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de abril, establece que el SNS es el conjunto de servicios de salud de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas, e integra todas las funciones y prestaciones sanitarias que son responsabilidad de los poderes públicos para el debido cumplimiento del derecho a la protección de la salud.

Asimismo, establece la universalidad de la cobertura como una de las características básicas del sistema español al determinar que la asistencia sanitaria pública se extenderá a toda la población.

Para salvar el riesgo que podía conllevar la descentralización de la prestación sanitaria pública, la ley 14/1986 crea el Consejo Interterritorial del SNS que, según establece la ley de Cohesión y Calidad de 2003, es el órgano permanente de coordinación, cooperación y comunicación entre la administración General del estado y las comunidades autónomas.

El 30 de diciembre de 2014, se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, añadiéndose un nuevo párrafo en el Artículo 88.1. en lo referente al principio de igualdad territorial y procedimiento coordinado, se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el SNS, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las comunidades autónomas en ejercicio de sus competencias. Dichas medidas no producirán diferencias en las condiciones de acceso a los medicamentos y productos sanitarios financiados por el SNS, catálogo y precios.

Su misión es, por tanto, promover la cohesión del SNS a través de la garantía efectiva y equitativa de los derechos de los ciudadanos en todo el territorio del Estado.

Por otra parte, establece en su artículo 3 del capítulo primero, que los medios y actuaciones del sistema sanitario estarán orientados, no sólo al tratamiento de la enfermedad sino, de igual modo, a su prevención y a la promoción de la salud.

Por tanto, el MSSSI tiene como una de sus principales misiones potenciar la cohesión del SNS y velar por la equidad en el acceso, entendida ésta como la garantía de que el acceso y las prestaciones sanitarias se realizarán en condiciones de igualdad efectiva, garantizando la máxima calidad en la atención, en la prevención y promoción de la salud, a todos los ciudadanos con independencia de su lugar de residencia.

Resultado del cuestionario

Las únicas diferencias asistenciales relevantes dependen de la disponibilidad de nuevos antibióticos que permitan a los clínicos seleccionar agentes más activos y/o más cómodos o convenientes para el paciente y los equipos asistenciales extrahospitalarios (33). En este sentido, la restricción en la prescripción por motivos económicos es considerable, ya que existen situaciones en las que se restringe el uso de los antibióticos más costosos, lo que claramente afecta al pronóstico del paciente y tiene un impacto en la calidad de vida.

En algunas comunidades, las diferencias ocurren también entre hospitales dado que la aprobación de inclusión de nuevos fármacos depende de Comisiones locales (Infecciones y Farmacia) en cada centro, en función de la variabilidad epidemiológica. Las condiciones de control de los antibióticos post-aprobación también son muy variables entre centros.

Por ello, algunos los expertos señalan la necesidad de unificar los criterios de aprobación, una vez aprobado el producto por las autoridades sanitarias, y así evitar diferencias asistenciales entre centros.

Cuarta cuestión: Teniendo en cuenta que la adherencia es un elemento clave en el manejo de las infecciones graves ¿Qué medidas existen en su CC.AA u hospital para mejorar la adherencia de los pacientes en su tratamiento de infecciones graves de forma extra-hospitalaria?

Consideraciones previas

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica. Aunque la tasa de incumplimiento puede variar mucho según la patología, en general se estima que puede alcanzar hasta

el 47%, especialmente en el caso de pacientes crónicos, mayores de 65 años y polimeditados (34).

En el caso de las enfermedades infecciosas, en general, el incumplimiento terapéutico se sitúa de media en torno al 37%, aunque dependiendo del tipo de infección, las cifras llegan hasta el 58% (5). La falta de adherencia al tratamiento antibiótico adquiere una especial relevancia debido a la aparición de resistencias, que pueden convertirse en un problema de salud pública, además de otras consecuencias negativas como mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios (6), (5).

Resultado del cuestionario

En la actualidad existen dos maneras de mejorar la adherencia al tratamiento en un paciente con una infección grave: prolongando el ingreso hasta que el clínico considera que la situación de riesgo ha cedido y/o confiar en el papel de control y fidelización terapéutica que pueden ejercer los servicios de hospitalización domiciliaria, los hospitales de día o desde consultas externas. En algunos casos también existe la posibilidad de la administración de antibióticos por vía intramuscular a nivel ambulatorio. Asimismo, un mayor control y acceso de los pacientes vía telefónica o telemática tendría un impacto positivo en la adherencia.

En este sentido, es imprescindible la formación y sinergia de equipos multidisciplinares que abarquen toda la cadena asistencial. La integración de Atención Primaria y enfermería en los equipos de tratamiento de las infecciones podría tener un impacto positivo en la adherencia. Sin embargo, los médicos de Atención Primaria se encuentran sobrecargados y no siempre pueden asumir el control de la adherencia del tratamiento de una infección grave de forma extra-hospitalaria. La cita frecuente en la consulta especializada del hospital durante el periodo de tratamiento corre el riesgo de no surtir el efecto deseado y el paciente puede abandonar los controles una vez que se siente mejor aunque no haya finalizado el tratamiento. Esto supone un importante riesgo de recaída o de complicaciones de la infección.

Asimismo, es importante tener en cuenta el perfil del paciente, especialmente en el caso de pacientes polimeditados, en riesgo de exclusión social o con difícil acceso a los servicios sanitarios, para llevar a cabo una correcta monitorización del tratamiento.

Quinta cuestión: Actualmente están siendo aprobados nuevos antibióticos pertenecientes al grupo de lipoglucopeptidos por las agencias reguladoras (FDA, EMA y AEMPS), ¿En qué medida cree que los mismos pueden mejorar la adherencia terapéutica y se incorporarán a las guías farmacoterapéuticas de los hospitales de su CC.AA?

Consideraciones previas

En el grupo de los glucopeptidos, además contar con vancomicina y teicoplanina, recientemente se han aprobado dalbavancina y oritavancina. En España solo está autorizada la dalbavancina, indicada en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas producidas por microorganismos Gram positivos (35),(36). Estos antimicrobianos se unen al extremo terminal de las cadenas de peptidoglucanos, provocando inestabilidad de la pared celular bacteriana y consiguiendo un efecto bactericida.

Entre sus características destaca un régimen de administración compatible con el tratamiento extrahospitalario, debido a la elevada vida media del principio activo (35).

Dalbavancina ha mostrado actividad frente a la mayoría de bacterias Gram positivas, incluyendo cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina y algunas cepas de *S. aureus* con susceptibilidad reducida a los glucopeptidos, así como a estreptococos patógenos. Además, posee un perfil farmacocinético que permite la administración intravenosa en dosis única de 1500mg o en dos dosis separadas por un intervalo de una semana (1000mg día 1 y 500mg día 8). En los estudios de fase III dalbavancina mostró no inferioridad frente a linezolid y vancomicina.

Por otra parte, oritavancina ha mostrado eficacia frente a infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras, con una única dosis intravenosa. En dos estudios clínicos pivotaes oritavancina mostró no-inferioridad frente al comparador vancomicina en la respuesta clínica temprana, cese de la difusión o reducción en el tamaño de la lesión, y en tasa de curación clínica (37).

Resultado del cuestionario

La elevada vida media de dalbavancina y oritavancina permite su administración en dosis única o dos dosis separadas por un intervalo de una semana en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por SARM. Esta posología novedosa, posibilita que los pacientes puedan ser dados de alta precozmente y ser tratados a nivel extrahospitalario, facilitando además la adherencia al tratamiento. Esto supone una indudable ventaja, en ocasiones crucial, para pacientes con factores de riesgo de incumplimiento (marginalidad, difícil acceso a los servicios sanitarios, rápida mejoría clínica inicial, etc.). Es uno de los argumentos, junto con la reducción de complicaciones

asociadas a la terapia parenteral al eliminar la necesidad de uso de catéter central de inserción periférica (PICC), para justificar su incorporación a las guías farmacoterapéuticas.

Con respecto a dalbavancina, y a falta de experiencia al respecto, se prevé que pueda sustituir a linezolid en algunos casos de pacientes concretos o en tratamientos prolongados en los que linezolid pueda producir efectos adversos (38) (39).

Tampoco hay que olvidar el antibiótico linezolid puede administrarse indistintamente por vía parenteral y oral y que presenta unas características farmacocinéticas excelentes (40). Si bien, la administración de tratamientos antibióticos orales de forma ambulatoria no puede considerarse siempre como una garantía de adherencia al tratamiento y en algún estudio se ha relacionado el incumplimiento del tratamiento con fallos terapéuticos. (41).

Al margen de los antibióticos pertenecientes al grupo de lipoglucopeptidos, también se ha aprobado recientemente otro antibiótico, tedizolid, eficaz para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos causados por SARM (10). Tedizolid es una nueva oxazolidinona que presenta bastantes coincidencias con linezolid, con ventajas frente a su precursor al evitar alguno de los mecanismos de resistencia, poderse administrar una vez al día y relacionarse con una frecuencia inferior de efectos adversos hematológicos (42). Sin embargo, su coste de adquisición es un factor muy limitante para que pueda ocupar el mercado que ostenta actualmente linezolid.

En este contexto, para la incorporación de los nuevos antibióticos deben considerarse todos los aspectos más allá del coste de adquisición del fármaco en sí mismo. Un buen resultado terapéutico, basado en la correcta elección del tratamiento, implica un menor tiempo de estancia hospitalaria, tasa de complicaciones y por tanto un ahorro de costes considerable, tal y como demuestran estudios (8).

En cualquier caso, es imprescindible la utilización de los nuevos antibióticos dentro de los principios de los PROA, bajo la dirección de equipos multidisciplinares de profesionales. Estos se basan en un diagnóstico y tratamiento correcto de la infección para, a su vez, prevenir la aparición de resistencias. En este sentido, la creación de la especialidad de enfermedades infecciosas resultaría de vital importancia. Además, es fundamental la educación del propio paciente para concienciar a la población sobre la importancia de la adherencia.

Asimismo, se debe tener en cuenta la necesidad de seguir investigando nuevas moléculas eficaces contra bacterias Gram negativas, que actualmente son consideradas una prioridad debido a la propagación de cepas multirresistentes (43).

Sexta cuestión: En casos de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas con alta sospecha clínica o alta prevalencia local de infección por SARM, ¿Qué régimen de administración están utilizando mayoritariamente en su CC.AA u hospital?

Consideraciones previas

Las infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB) son de las más frecuentes en el ámbito hospitalario y comunitario y comprenden un espectro clínico muy variable. Según la Food and Drugs Administration (FDA) engloban todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm² que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas y abscesos cutáneos mayores.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), recomienda, además, para la evaluación de la gravedad de la infección, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso (44), (45).

Entre los agentes causales de este tipo de infecciones, predominan bacterias Gram positivas y el patógeno más frecuentemente implicado es *S. aureus*. Asimismo cabe destacar que, a nivel global, un porcentaje importante de los aislados de este patógeno (23-43%) presenta resistencia a la meticilina (SARM) (14). La prevalencia de SARM varía considerablemente entre países, situándose en torno al 25% en España (17).

El tratamiento de las IPTB requiere un abordaje multidisciplinar, incluyendo tratamiento antibiótico y, en determinados casos, cirugía. El tratamiento antimicrobiano, muy heterogéneo y habitualmente empírico, está condicionado por los microorganismos que colonizan la piel del área afectada, el lugar de adquisición de la infección (hospitalaria o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos.

Aunque no existe consenso para establecer la terapia de IPTB, se recomienda el uso de vancomicina, daptomicina, linezolid, ceftarolina o dalbavancina, en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas o no purulentas severas de la piel y tejidos blandos (35).

Por otra parte, teniendo en cuenta el contexto actual en el que se observa un aumento considerable de la prevalencia de SARM se hace necesaria la aparición de nuevos antibióticos con mayor actividad frente a este patógeno que puedan ser útiles en el manejo terapéutico actual de las IPTB.

Resultado del cuestionario

En la actualidad, la tasa de resistencia a la meticilina obliga al uso empírico de un agente anti-SARM. Aunque se sigue empleando vancomicina en esta indicación, su uso está

siendo sustituido mayoritariamente en los últimos años por daptomicina habitualmente en combinación con una cefalosporina o carbapenémico, en función de la gravedad clínica del síndrome y del enfermo. La elección de daptomicina o linezolid suele estar condicionada por la patología de base del paciente y el riesgo o sospecha clínica de bacteriemia y sus complicaciones (presencia de catéteres permanentes, prótesis, etc).

También se considera el uso de dalbavancina, en aquellos casos de IPTB en los que haya una alta sospecha clínica o alta prevalencia local de infección por SARM (35). Este antibiótico ofrece como ventaja, su régimen de administración (dosis única o dos dosis espaciadas 7 días), lo cual reduce el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis y permite su uso extrahospitalario (35), (46).

Otros antibióticos que se están utilizando en estos casos son: cotrimoxazol y clindamicina. El primero está constituido por una combinación de dos antibióticos con efecto sinérgico bactericida: sulfametoxazol, una sulfonamida que inhibe la síntesis bacteriana de ácido dihidrofólico, y trimetoprim, inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Cotrimoxazol presenta un espectro antimicrobiano amplio, especialmente frente a enterobacterias y Gram positivos, incluyendo SARM. Clindamicina es un antibiótico sistémico indicado para IPTB entre otras (47).

Séptima cuestión: ¿Se están incluyendo las últimas innovaciones terapéuticas en antibióticos principalmente en tratamiento parenteral prolongado?

Resultado del cuestionario

El uso de nuevos fármacos parenterales de vida media prolongada, fundamentalmente dalbavancina, es variable entre los hospitales y en algunos de ellos se encuentra pendiente de aprobación por los comités.

En la mayoría de ocasiones, el uso de los nuevos antimicrobianos se reserva para casos en los que los tratamientos convencionales no son una opción válida y su uso está siempre controlado por los expertos en enfermedades infecciosas para asegurar la optimización de los tratamientos antimicrobianos.

Los expertos asistentes indicaron que, por ejemplo, en los hospitales de la Comunidad Valenciana el uso de dalbavancina se limita a casos aislados por necesidades terapéuticas concretas. Tedizolid en su forma intravenosa u oral se suele reservar para pacientes con indicación de uso de linezolid y necesidad de seguridad adicional por riesgo de interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o citopenias.

En hospitales de Andalucía la dalbavancina, telizolid, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam y ceftarolina se están utilizando pero no están incluidos en todos los centros o son de uso restringido.

Octava cuestión: ¿Considera importante el uso de antibióticos que debido a su régimen de administración puedan reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis?

Consideraciones previas

Según los datos proporcionados por el programa EPINE se estima que alrededor del 70% de los pacientes ingresados son portadores de catéteres vasculares en algún momento de su estancia (48).

El uso de estos dispositivos para la administración parenteral de fármacos, va ligado a un aumento del riesgo de infección, que puede ser localizada o sistémica (ej. bacteremia, metástasis séptica) (46).

Como consecuencia de estas complicaciones se produce un aumento de la morbilidad y de los costes (49). Por lo tanto se hace necesario implantar medidas que ayuden a reducir procesos clínicos potencialmente evitables.

Resultado del cuestionario

La reducción de las complicaciones asociadas a la terapia parenteral, fundamentalmente las derivadas de la manipulación de catéteres, es una ventaja crucial de estos fármacos que se añade al hecho de facilitar la adherencia terapéutica y a una potencial reducción de la tasa de complicaciones metastásicas de las infecciones bacteriémicas

Cabe destacar el papel potencial de dalbavancina en este tema ya que, a pesar de precisar su administración parenteral, el hecho de poder administrarse en una dosis única o máximo en dos dosis separadas por una semana, permite la retirada precoz del catéter y por consiguiente el riesgo derivado de su manipulación repetida (8).

Por otro lado, cabe señalar que aunque el régimen de administración es una característica necesaria a tener en cuenta al realizar la indicación un antibiótico, también se deben tener en cuenta, en primer lugar, la efectividad y la seguridad por efectos secundarios directos e interacciones.

Novena cuestión: ¿Cómo valora la evaluación económica de medicamentos en el ámbito de antibióticos de uso hospitalario?

Consideraciones previas

En España, la crisis económica ha llevado a políticas de contención del gasto, financiación selectiva o establecimiento de prioridades en el entorno sanitario. Los recursos son limitados por lo que se tienen que adecuar los costes a la disponibilidad económica del sistema.

A partir de la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (50), se han publicado diferentes normativas que incluyen aspectos económicos que se tienen en cuenta en la financiación de los medicamentos. El real decreto-ley 9/2011, además de los criterios de financiación selectiva, incorpora el impacto presupuestario y el beneficio clínico incremental del medicamento, teniendo en cuenta su relación coste-efectividad (51).

Mediante la evaluación económica es posible comparar varias alternativas en términos de costes y efectividad. A pesar de que tradicionalmente la evaluación económica se ha utilizado a nivel de política sanitaria (macrogestión) o a nivel de centros (mesogestión), progresivamente se ha ido incorporando a la toma de decisiones en la gestión clínica (microgestión), por ejemplo como herramienta para la priorización de nuevos medicamentos (51).

Resultado del cuestionario

La evaluación económica es fundamental dado el precio elevado de los nuevos fármacos, aunque los antibióticos se han convertido, en general, en fármacos de bajo coste en comparación con otros tratamientos como la hepatitis C o el tratamiento antirretroviral. Si bien, la evaluación económica tradicional resulta de utilidad en el caso de equivalentes terapéuticos para poder decidir entre alternativas, en el caso de los antibióticos de uso hospitalario deben prevalecer otros aspectos.

La valoración económica de los antibióticos cuando aparecen en el mercado se efectúa en base a los datos procedentes de los ensayos clínicos pivotaes. Esta práctica constituye una limitación ya que raramente se efectúan análisis de coste-efectividad que evalúen los beneficios potenciales de las nuevas moléculas más allá de la consideración de los costes de adquisición. Con frecuencia los nuevos antibióticos aportan beneficios distintos a los observados en los ensayos clínicos que dan lugar a su comercialización.

Algunos expertos sostienen que o bien se deberían exigir a la Industria Farmacéutica que aporte un número mayor de ensayos clínicos en diferentes indicaciones y en poblaciones especiales o las entidades reguladoras deberían introducir un registro de utilización de los antibióticos en indicaciones "off label" para poder realizar evaluaciones más allá de las que se efectúan en la actualidad (52).

Desde las sociedades científicas como la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de la Comunidad Valenciana (SEICV) y la SEIMC, entre otras, defienden el desarrollo de nuevos antibióticos para combatir la resistencia. Asimismo, consideran interesante poder disponer de fármacos más seguros para el paciente y que permitan una mejora posológica con el fin de conseguir mejores tasas de cumplimentación de los tratamientos. Las dificultades en la inclusión de un nuevo antibiótico en función únicamente del precio del vial supone una visión excesivamente simplista desgraciadamente adoptada en ocasiones por los gestores y decisores.

Es necesario considerar todos los costes, no solo los de la medicación, también los de administración, monitorización y estancias. En el coste del tratamiento de una infección, el condicionante más importante acaba siendo el resultado terapéutico basado en una correcta elección del tratamiento empírico más allá del coste de adquisición del fármaco en sí mismo.

Por otro lado, cabe destacar que existe una disimetría entre la evaluación económica que hacen los prescriptores del tratamiento antibiótico, escasa en general, y la que hace la administración del centro, prioritaria.

Décima cuestión: ¿Qué impacto económico tendrá el uso de nuevos antibióticos que permitan la disminución de la estancia hospitalaria del paciente así como la reducción de días de cateterización y la eliminación del uso de un Catéter Central de Inserción Periférica (PICC) y sus complicaciones derivadas?

Resultado del cuestionario

Aunque en muchas ocasiones resulta complejo atribuir los incrementos de coste en el tratamiento de las infecciones, la estancia hospitalaria es un parámetro sencillo de medir y constituye una variable de suma importancia en los estudios farmacoeconómicos. La disminución de días de hospitalización tiene un impacto claro en la disminución de costes.

Recientemente se han publicado los resultados de un meta-análisis y análisis de costes sobre los nuevos lipoglucopeptidos que concluye que los nuevos antimicrobianos han demostrado una eficacia y seguridad comparable a los tratamientos estándar para las IPTB complicadas y que, en base a los datos disponibles, el uso de dalbavancina y oritavancina resulta en una reducción de costes con respecto al tratamiento estándar para infecciones por SARM (8). Según se recoge en las respuestas de los expertos, si tomamos el ejemplo de dalbavancina administrada en una o dos dosis (la segunda en hospital de día), puede suponer un ahorro de entre 7 y 10 días de hospitalización frente a fármacos como daptomicina. Dalbavancina se infunde a través de un catéter periférico

en 30 minutos, esto elimina también la necesidad de cateterización prolongada y el uso de PICC. La menor tasa de complicaciones tiene también un impacto económico positivo derivado del uso de antibióticos con esta pauta posológica.

El impacto económico potencial será elevado si únicamente se valoran los costes de adquisición de los nuevos fármacos. En este sentido, deberían efectuarse evaluaciones de coste-efectividad que incluyeran todas las variables necesarias, como el impacto que los nuevos antimicrobianos pueden tener a nivel social derivadas del alta temprana del paciente.

Algunos expertos indican que probablemente, el hecho de disponer de antibióticos genéricos como linezolid, cotrimoxazol o clindamicina con posibilidad de ser administrados por vía oral, podría dejar a antibióticos parenterales en segundo término.

Asimismo, cabe destacar el papel que tienen los PROA y los Proyectos Zero en la sostenibilidad del SNS, reduciendo costes por estancias hospitalarias y días de tratamiento farmacológico al evitar complicaciones clínicas. Se ha estimado que el ahorro anual generado por los PROA puede llegar a superar los 600.000 euros, dependiendo de la magnitud del programa (53). Según datos de Sanidad, en 2010 el coste de la cama en las unidades de cuidados intensivos era de 3.030 euros al día, con los programas Zero se ha conseguido un ahorro en estancia hospitalaria de 400 millones de euros gracias al proyecto Neumonía Zero y de 600 millones de euros gracias a la implementación de Bacteriemia Zero (54).

Undécima cuestión: ¿Se están incorporando en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales de su CC.AA. las últimas innovaciones en estos tratamientos?

Resultado del cuestionario

A pesar de la aprobación de los nuevos fármacos por parte las agencias reguladoras de medicamentos, la incorporación en las guías farmacoterapéuticas de las novedades terapéuticas en antimicrobianos es dispar entre hospitales. En ocasiones su incorporación es demasiado dependiente de decisiones locales arbitrarias y en unas condiciones de prescripción restringidas. Asimismo, es importante señalar que la disparidad en la incorporación de nuevos fármacos obedece, en parte, a las diferencias epidemiológicas y que la política de antibióticos se base primero en la eficacia y la seguridad, y solo ante la igualdad de ambas en el coste.

En la actual lucha contra las resistencias microbianas la incorporación de las novedades terapéuticas a la práctica clínica es esencial. Permite el tratamiento en ocasiones más

adecuado de infecciones bien por espectro, bien por reducción de la toxicidad, bien por vía de administración más apropiadas. Y a la vez contribuye al mensaje central de los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) como programas de intervención principalmente de medidas educativas, persuasivas, no restrictivas. Lo contrario, la no incorporación de las novedades terapéuticas va en contra del beneficio del paciente y en contra del éxito de los PROA. Necesitamos prescriptores bien formados, no restricción del acceso a los nuevos antibióticos. Las medidas restrictivas no resultan útiles en el medio-largo plazo y son preferibles las políticas colaborativas y educativas. Es por ello que resulta fundamental el uso correcto en indicación y duración de los nuevos antibióticos. La sociedad debe poder beneficiarse de la innovación terapéutica a la vez que se hace un uso responsable que preserve la utilidad de estos fármacos para las generaciones futuras.

Coordinación y elaboración del documento

Santiago de Quiroga

Vicepresidente Ejecutivo de Fundamed

Marta Estévez

Consultora Sanitaria de Fundamed

Almudena Díez

Responsable de Calidad de Fundamed

Fundamed agradece a Angelini Farmacéutica el patrocinio que ha hecho posible la edición de este documento. Angelini Farmacéutica no ha intervenido en su redacción.

Bibliografía

1. Roberts RR, Scott RD, Hota B, Kampe LM, Abbasi F, Schabowski S, et al. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. *Med Care*. 2010 Nov;48(11):1026–35.
2. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Informes, estudios e investigación 2015: Costes de la no seguridad, las infecciones asociadas a la atención sanitaria. [Internet]. Available from: https://www.seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2015/COSTES%20DE%20LA%20NO%20SEGURIDAD_Infecciones.pdf
3. EPINE [Internet]. Available from: <http://hws.vhebron.net/epine/>
4. Mischlinger J, Lagler H, Harrison N, Ramharter M. Dalbavancin for outpatient parenteral antimicrobial therapy of skin and soft tissue infections in a returning traveller : Proposal for novel treatment indications. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Aug 3;
5. Compliance in anti-infective medicine [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/ASM_6_7C_652-658_R1.pdf
6. *Revista Española de Economía de la salud: En busca de una nueva penicilina*. 2016;V11/N5:784–99.
7. Ruiz-Campuzano M, García-Vázquez E, Hernández-Roca JJ, Gómez-Gómez J, Canteras-Jordana M, Mené-Fenor E, et al. Design and implementation of an outpatient parenteral antimicrobial therapy program in primary care: the experience at a second level hospital. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 2017 Feb;30(1):19–27.
8. Agarwal R, Bartsch SM, Kelly BJ, Prewitt M, Liu Y, Chen Y, et al. Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: a systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Sep 4;
9. OMS | Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. WHO. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
10. Tatarkiewicz J, Staniszevska A, Bujalska-Zadro ny M. New agents approved for treatment of acute staphylococcal skin infections. *Arch Med Sci AMS*. 2016 Dec 1;12(6):1327–36.
11. SEQ, SEMI, AEC. Guía terapéutica- Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos [Internet]. 2006 [cited 2017 Oct 10]. Available from: http://www.seq.es/seq/0214-3429/19/4/gui_terapeutica_2006.pdf
12. Nazarko L. Avoiding admission and facilitating early discharge through OPAT. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 2014 Jul;23 Suppl 14:S30-36.
13. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :320–7.
14. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :543–5

15. AEMPS-Usos de antibióticos en España [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. [cited 2017 Oct 31]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en>
17. ECDC-Resistencia a los antibióticos [Internet]. Available from: http://ecdc.europa.eu/es/ead/Documents/Hospital%20-%20Factsheet_ESP.pdf
18. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento [Internet]. FarmaIndustria. Available from: <http://www.farmaindustria.es/web/documento/plan-adherencia-al-tratamiento/>
19. SEFH-Antimicrobianos [Internet]. Available from: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1315.pdf>
20. La resistencia antimicrobiana cuesta a los SNS de la UE 1.500 millones de euros [Internet]. www.elglobal.net. Available from: <http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/la-resistencia-antimicrobiana-cuesta-a-los-sns-de-la-ue-1-500-millones-de-euros-GB434109>
21. European Medicines Agency - Public health threats - Antimicrobial resistance [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp
22. DRUG-RESISTANT INFECTIONS A Threat to Our Economic Future [Internet]. Available from: <http://pubdocs.worldbank.org/en/527731474225046104/AMR-Discussion-Draft-Sept18updated.pdf>
23. Jim O'Neill. Tackling drug-resistant Infections globally: Final report and Recommendations [Internet]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
24. OMS | Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. WHO. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>
25. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: http://www.fibao.es/media/uploads/amr_action_plan_2017_en.pdf
26. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Segunda edición 2015 - plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
27. Proyecto Resistencia Zero [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: <https://www.seguridadelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/proyecto-resistencia-zero/>
28. SEIMC. Decálogo de recomendaciones de la SEIMC para combatir la resistencia antimicrobiana en España .pdf [Internet]. Available from: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2016-Decalogo_Recomendaciones_SEIMC_Resistencia_Antimicrobiana.pdf

Bibliografía

29. Gaceta Médica. Avanza el tratamiento ambulatorio de las enfermedades infecciosas comunes [Internet]. Available from: <http://www.gacetamedica.com/politica/avanza-el-tratamiento-ambulatorio-de-las-enfermedades-infecciosas-comunes-BE512311>
30. VINCat [Internet]. CatSalut. Servei Català de la Salut. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/vincat/>
31. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :108–13.
32. Sánchez G, Ángel M, Garde Orbáiz C. Antibioticoterapia parenteral domiciliaria. *Semin Fund Esp Reumatol*. :177–82.
33. Daniel GW, Schneider M, McClellan MB. Addressing Antimicrobial Resistance and Stewardship: The Priority Antimicrobial Value and Entry (PAVE) Award. *JAMA*. 2017 Sep 26;318(12):1103–4.
34. Escamilla Fresnadillo JA, Castañer Niño O, Benito López S, Ruiz Gil E, Burrull Gimeno M, Sáenz Moya N. Motivos de incumplimiento terapéutico en pacientes mayores polimedcados, un estudio mediante grupos focales. *Aten Primaria*. 2008 Feb 1;40(2):81–5.
35. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba®) - IPT-dalbavancina-Xydalba.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 1]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dalbavancina-Xydalba.pdf>
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Boletín mensual de La AEMPS - Enero 2015 [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2015/enero/boletin-enero.htm>
37. Ficha técnica Orbactiv, INN-oritavancin [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150319131069/anx_131069_es.pdf
38. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Apr;59(4):1849–55.
39. Kishor K, Dhasmana N, Kamble SS, Sahu RK. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):553–9.
40. Raghavan M, Linden PK. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drugs*. 2004;64(15):1621–42.
41. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Macias-Gil R, May L, Miller LG. Relationship between Adherence to Oral Antibiotics and Postdischarge Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with Staphylococcus aureus Skin Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr 22;60(5):2941–8.
42. Ferrández O, Urbina O, Grau S. Critical role of tedizolid in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Dec 22;11:65–82.
43. WHO. Antibacterial agents in clinical development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 6]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258965/1/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?ua=1>

44. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections - WC500003417.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf
45. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf
46. Leuthner KD, Buechler KA, Kogan D, Saguros A, Lee HS. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Jun 7;12:931–40.
47. Ficha técnica CLINDAMICINA [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/63667/FT_63667.pdf
48. Ferrer C, Almirante B. Venous catheter-related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Feb;32(2):115–24.
49. Global E. Las infecciones por catéter cuestan 2 millones por hospital [Internet]. www.elglobal.net. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/las-infecciones-por-cateter-cuestan-2-millones-por-hospital-HI903832>
50. Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boe núm 178 de jueves 27 de julio de 2006. Pág 28122-65 [Internet]. [cited 2017 Mar 2]. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>
51. Evaluación económica de medicamentos [Internet]. Available from: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/eval_econom.pdf
52. S, Grau, JR, Paño-Pardo. Prescripción fuera de indicación de ceftazidima/avibactam: ¿paso necesario o principio del fin de su desarrollo? *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2017 In Press;
53. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* :22.e1-22.e23.
54. Madrid CML. Las comunidades autónomas avanzan en resultados con los “compromisos” Zero [Internet]. www.gacetamedica.com. [cited 2017 Oct 11]. Available from: http://www.gacetamedica.com/hemeroteca/las-comunidades-autonomas-avanzan-en-resultados-con-los-compromisos-zero-KWLG_979377



**Fundación de Ciencias del Medicamento
y productos Sanitarios (FUNDAMED)**

Barón de la Torre, 5 - Madrid 28043
Tel.: 91 383 43 24 (Ext.: 2003)
www.fundacionfundamed.org