



El reto de evaluar la adherencia en las infecciones bacterianas

CARMEN LÓPEZ

Redactora de Gaceta Médica.

Las infecciones bacterianas graves, constituyen un problema de gran magnitud para el sistema sanitario de cualquier país. A pesar de que más de la mitad de las infecciones totales están causadas por bacterias gramnegativas, las grampositivas 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. Sin embargo, hasta ahora no se había medido las consecuencias de la falta de adherencia a los tratamientos en las infecciones.

KEY WORDS: Adherencia, infecciones, bacterias, grampositivas, evaluación, hospitalización, asistencia ambulatoria, dalbavacina, antibióticos, incumplimiento terapéutico.

Las causas de la pérdida de efectividad de los antibióticos son múltiples: un mal uso, no terminar el tratamiento, tomarlo cuando no es adecuado o su prescripción incorrecta. Aquí es donde empezó todo, hasta hoy, donde nos encontramos con un escenario 'desolador' con las resistencias bacterianas a la cabeza de las amenazas sanitarias mundiales.

A lo largo de diferentes reportajes de esta publicación se han repasado estas causas. Quizás la falta de adherencia al tratamiento antibiótico sea una de las grandes incógnitas, que en este número trataremos de despejar.

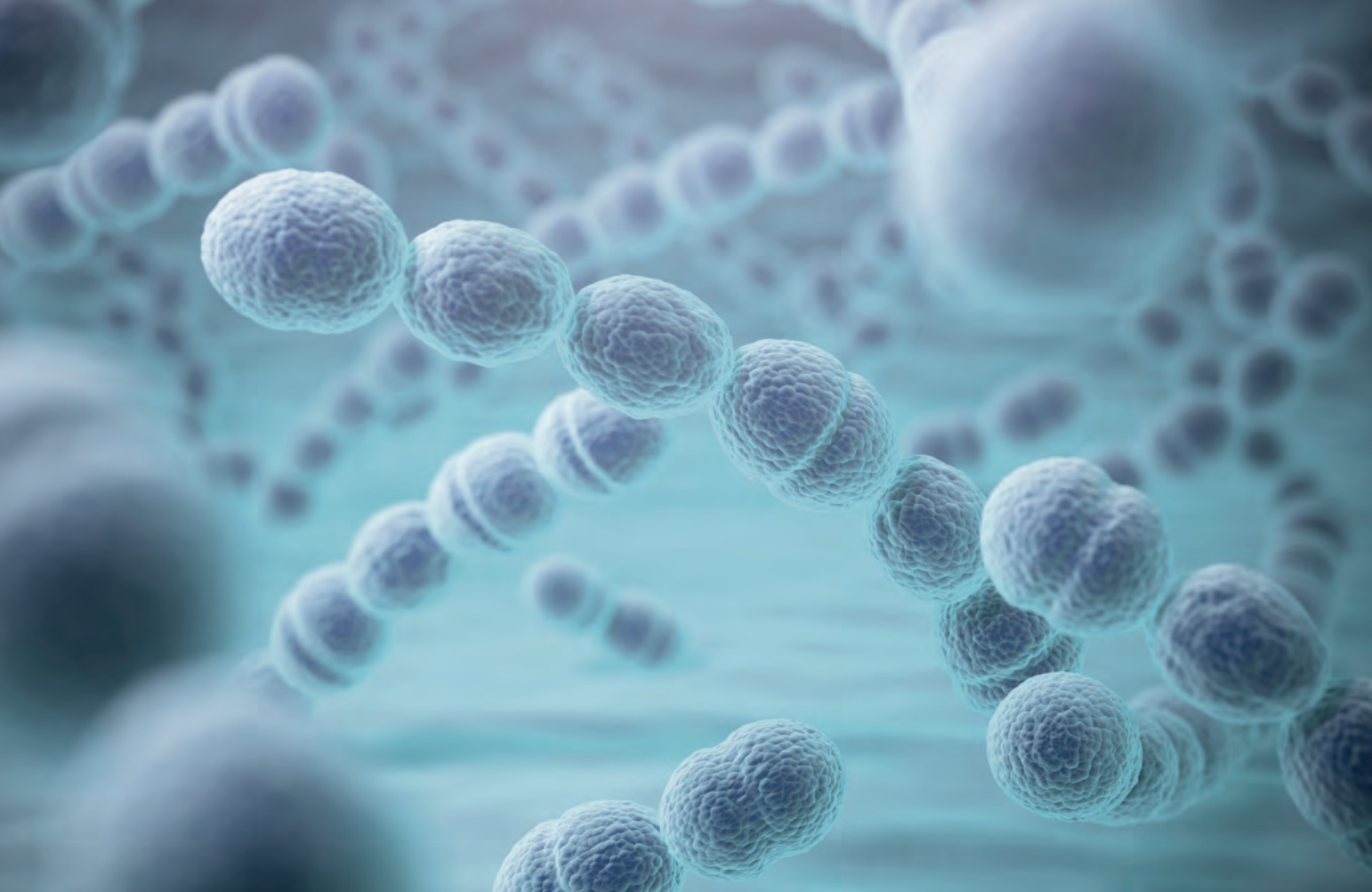
La falta de adherencia de los pacientes con enfermedades infecciosas se ha estimado en un 37-58 por ciento, por lo que se trata de un problema muy prevalente, que afecta a la eficacia del tratamiento y repercute en los costes sanitarios. No solo eso, incumplir con el tratamiento antibiótico, no solo tiene consecuencias sobre el éxito del tratamiento de la infección, también supone incrementar el riesgo de aparición de resistencias microbianas, y por tanto, agravar el problema. (Ver EDS, Vol. 12 N. 2)

En este sentido, la posología y forma de administración del fármaco posee una gran influencia en adherencia terapéutica, permitiendo en determinados casos asegurar el cumplimiento del tratamiento, la reducción de los días de hospitalización, evitando complicaciones asociadas e incluso posibilitando el manejo extrahospitalario en ciertos casos (*early discharge*).

Recientemente, se han autorizado antibióticos con actividad frente a bacterias grampositivas que presentan grandes novedades y ventajas en esta materia. Nos referimos a lipopeptídicos como dalbavacina.

Autor para correspondencia:

Carmen M. López
C/ Barón de la Torre, 5
28043 Madrid
913 83 43 24
mail: clopez@wecare-u.com



Como explican los expertos, se trata de moléculas que presentan ventajas en materia farmacocinética y resuelven los problemas de adherencia. Terapias que permiten su administración en dosis semanales o incluso en una única dosis. Esto a la vez que facilita el cumplimiento, también permite el manejo ambulatorio de ciertos pacientes.

Este hecho es de gran relevancia, ya que permite que los pacientes con infecciones por bacterias gram-positivas y que requieren un tratamiento antibiótico por vía parenteral puedan ser tratados sin la necesidad de mantener una hospitalización prolongada. Además, permite el tratamiento parenteral en aquellos pacientes con problemas de accesos venosos. Por otra parte, se presentan como una buena opción terapéutica en los casos en que se sospeche que

podría haber una falta de adherencia al tratamiento antibiótico por vía oral de forma ambulatoria.

Otra de las principales novedades radica en la posibilidad de tratar pacientes afectados de infecciones de la piel y partes blandas con una dosis única de antibiótico. Esta práctica podría dar lugar a una reducción de la estancia hospitalaria y, por tanto, de los costes de hospitalización.

El estudio *'Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: a systematic review, network meta-analysis and cost analysis'*, recientemente publicado en la revista *Clinical Microbiology and Infection*, concluye que los lipoglucopeptidos son fármacos menos costosos que el tratamientos estándar de las infecciones de piel complicadas.

INFECCIONES DERIVADAS DE LA ASISTENCIA SANITARIA

Según el estudio, *'Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods'*, los hospitales asumirán cada vez más los costes de las afecciones adquiridas por la atención médica. En Europa, las infecciones derivadas de la asistencia sanitaria son culpables de cuatro millones de afectados, 16 millones de días extra de estancia hospitalaria y 37.000 muertes; suponiendo un gasto de 7 billones de euros en costes directos anualmente.

En España, los datos no se presentan más halagüeños. Según el Informe Epine, afectan en torno al 8 por ciento de los pacientes hospitalizados, 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.

Los datos registrados en los resultados de los Programas Zero (Bacteriemia, Resistencia, Flebitis, y Tolerancia) destacan que las infecciones más frecuentes son: las infecciones de heridas quirúrgicas, seguido de respiratorias, urinarias y bacteriemias e infecciones asociadas a catéter.

En este escenario, los antibióticos más consumidos por orden son el grupo de las penicilinas, seguidos de las quinolonas, macrólidos y cefalosporinas; ya sea por vía oral o parenteral.

Pero para ahondar más en los problemas de adherencia al tratamiento, según datos del estudio Epine los pacientes hospitalizados son los que registran un mayor uso de antibióticos, recibiendo dichos fármacos en el 46 por ciento de los casos.

En España se estima que las prescripciones de antibióticos y la adherencia en el ámbito ambulatorio son inadecuadas en casi la mitad de los casos.

Por otra parte, a nivel hospitalario, como recoge varios informes de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 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.

En general, se calcula que el 13,5 por ciento 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.

POBLACIONES CON MAYOR RIESGO DE FALTA DE ADHERENCIA

En todo este contexto, aparece una nueva incógnita. Si la falta de adherencia es un problema de primer grado en el tratamiento de las infecciones bacterianas graves en la población en general, ¿qué ocurre con los pacientes con infecciones en riesgo de exclusión social? Un sector de la población que empieza a preocupar a los expertos, ya que el problema se puede extender, y las resistencias no entienden de fronteras sociales.

El jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar de Barcelona, y miembro de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Seimc), Juan Pablo Horcajada, explica que este tipo de pacientes presenta más problemas de adherencia.

En Europa, las infecciones derivadas de la asistencia sanitaria son culpables de cuatro millones de pacientes afectados



Actualmente, no existen estudios que evalúen el riesgo de estos enfermos con enfermedades infecciosas, pero sí hay datos de pacientes con VIH.

De manera similar, se ha demostrado que ocurre lo mismo en enfermos de tuberculosis. Una enfermedad en la que el paciente precisa de tratamiento continuado debido a su grado de contagio.

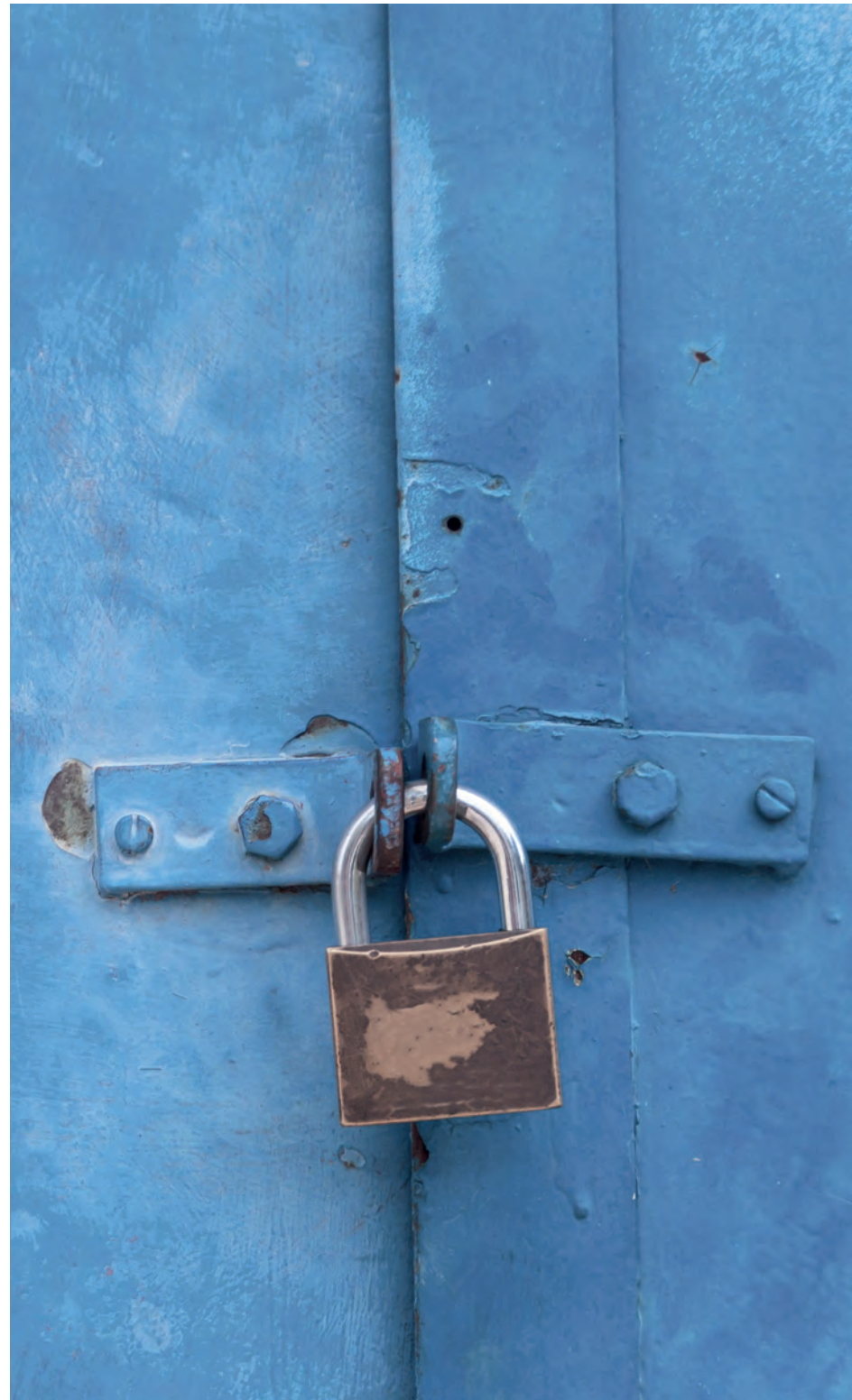
“Son tratamientos que se tienen que tomar todos los días”, aclara Horcajada, al tiempo que explica que para ello se diseñaron servicios clínicos de adherencia al tratamiento.

Barcelona es pionera porque cuenta con sistemas de terapia directamente observada donde cada día determinados profesionales se encargan de asegurar que los pacientes en riesgo de exclusión social y dificultades para cumplir con la medicación confirmen que han tomado la medicación.

En el caso de los antimicrobianos, Horcajada explica que es un fenómeno similar, sin embargo, no existen evidencias, puesto que son enfermedades más comunes. Esta falta de datos también entronca con la duración de los tratamientos que suelen ser más cortos.

Este tipo de pacientes, además, presenta dificultades para llevar a cabo un seguimiento, debido a su falta de colaboración y participación con el médico, en la mayoría de casos. “No es lo mismo un paciente crónico que un paciente al que ves brevemente”, aclara.

En el día a día, el experto comenta que se ha observado que la falta de adherencia al tratamiento en enfermedades más comunes, genera retrasos de respuesta clínica; reingresos hospitalarios e incluso resistencias por mal uso de tratamiento. En general, “constatamos que la falta de cumplimiento en estos pacientes genera fracasos clínicos”.



En este sentido, indica que el hecho de tener fármacos con una vida media más larga, es decir, con dosis de una vez al día, dosis semanal o incluso dosis única, asegura que el paciente recibirá correctamente la medicación.

La exclusión social es un hecho que en muchos países está sin solucionar. Además no existen protocolos ni planes de actuación a nivel hospitalario para este tipo de pacientes, si bien, desde trabajo social sí que se está avanzando. “Desde el punto de vista médico no es fácil tener protocolos porque el paciente no colaborará”, lamenta Horcajada.

Hay que tener en cuenta que son pacientes muy concretos con otro tipo de problemas muy específicos. Además de la propia enfermedad, en este caso la infección, tienen dificultades como por ejemplo, la falta de un domicilio, lo que imposibilita el seguimiento del paciente.

Muchos son usuarios de drogas intravenosas, lo que complica, aún más, su tratamiento. Asimismo, muchos padecen problemas psiquiátricos, con lo que requieren un tipo de atención muy concreta.

Ante esta dificultad se pueden dar pasos desde el punto de vista ambulatorio. En la actualidad, existen dos maneras de mejorar la adherencia del paciente en una infección grave: prolongando el ingreso hasta que el clínico considera que la situación de riesgo ha cedido y confiar en el papel de control terapéutico que pueden ejercer los servicios de hospitalización domiciliaria, 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.

No existen protocolos ni planes de actuación a nivel hospitalario para pacientes en riesgo de exclusión social con infecciones

EL ALTA PRECOZ Y LA CALIDAD DE VIDA

Hay que destacar que antibióticos como dalbavancina y oritavancina, recientemente aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) pueden facilitar el alta precoz de los pacientes con infecciones graves por grampositivas. La elevada vida media de estos fármacos permite su administración semanal o incluso en una sola dosis para el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos. De esta manera, permite a los pacientes que puedan ser dados de alta precozmente y ser tratados a nivel extrahospitalario, facilitando así la adherencia. Es precisamente, una ventaja para pacientes con factores de riesgo de incumplimiento como los que explicaba Horcajada.

El riesgo de reingreso es otro de los desafíos actuales en la atención sanitaria de cualquier paciente grave. Hospitales, administraciones sanitarias e industria están poniendo el acento en encontrar estrategias como el seguimiento ambulatorio temprano para pacientes que hayan recibido el alta hospitalaria para prevenir complicaciones. Los expertos apuntan a que los pacientes con un seguimiento farmacoterapéutico inadecuado pueden tener hasta 10 veces más probabilidades de una rehospitalización. Es por ello, que el seguimiento ambulatorio se asocia con una mejor adherencia a la medicación en los pacientes.

Santiago Grau, Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital del Mar y experto en antibioterapia, incide en los estudios de OPAT (tratamiento antibiótico a nivel de hospitalización domiciliaria) que han estado focalizados además de en el análisis de la adherencia, en la eficacia terapéutica de esta estrategia.



La terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria se ha convertido en una opción de tratamiento establecida para el suministro de antimicrobianos parenterales. El objetivo primordial de OPAT es permitir que los pacientes con infecciones clínicamente sensibles tengan una estancia hospitalaria acortada o evitada, manteniendo un cuidado seguro y estructurado con los insumos médicos, de enfermería y farmacia en curso.

Desde sus inicios, OPAT se ha extendido por todo el mundo. Los factores claves han incluido una mejor calidad de vida para el paciente, la elección de ser manejado en el hogar, la reducción de los ingresos y por ende los costes de hospitalización asociados, la reducción del riesgo de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y la disponibilidad de nuevos antimicrobianos con semivida más larga, junto con dispositivos de acceso vascular más sofisticados.

Las OPAT no están instauradas en todos los hospitales porque precisan de recursos económicos y humanos

Según diversos estudios este tipo de terapia es una estrategia de tratamiento eficaz para una amplia variedad de infecciones, siempre y cuando el riesgo clínico se minimice mediante el cumplimiento de las directrices de la práctica. Sin embargo, su relación coste-efectividad solo se ha evidenciado en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés). El estudio '*Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective*', examina la eficacia clínica y la rentabilidad de un servicio de OPAT basado en un gran hospital de Reino Unido. Los resultados muestran que de los episodios de OPAT, el 87 por ciento dio como resultado una mejoría al término de la terapia intravenosa. La tasa de readmisión fue del 6,3 por ciento, y la satisfacción del paciente fue alta. OPAT supuso el 41 por ciento de los costes de hospitalización equivalentes para una Unidad de Enfermedades Infecciosas, el 47 por ciento de los costes de hospitalización equivalentes, te-

niendo en cuenta los costes de la media nacional y el 61 por ciento de los costes de hospitalización.

De este modo, los expertos constataron que utilizando este modelo de servicio, OPAT es seguro y clínicamente eficaz, con bajas tasas de complicaciones / readmisiones y altos niveles de satisfacción del paciente. "OPAT es rentable cuando se compara con la atención de pacientes hospitalizados en el Reino Unido", apunta el documento.

Para llevar a cabo esta estrategia, es necesario un equipo de seguimiento, que esté formado por un médico y por enfermeras que son los que se encargan de cada día atender al paciente en su domicilio y administrarle el fármaco. "Es una estrategia que se puso en marcha en Estados Unidos y se ha ido extendiendo aunque no todo lo que debería ya que está sujeta a necesidades económicas", indica Grau.

En esta línea, el farmacéutico asegura que en España, aunque hay hospitales que los han puesto en marcha no está consolidado. "Solo se ha instaurado en unos pocos hospitales españoles, no está instaurada porque precisa de medios, y de equipos especializados y de seguimiento". El Hospital del Mar, por ejemplo, está apostando actualmente por la ampliación de pacientes que pueden ser atendidos en su domicilio y ampliará su inversión de recursos en este modelo.

Con todo, y a raíz de estos datos, sería posible asegurar que la posibilidad del manejo extra-hospitalario de las infecciones graves con antibióticos de vida media larga, mejora la calidad de vida de los pacientes, reduce la carga de los familiares, mejorando, así, la adherencia al tratamiento y reduciendo los costes sanitarios.

En opinión del farmacéutico, habría que añadir una variable en la complejidad de analizar la adherencia en este

tipo de tratamientos y son las características del antibiótico, que en ocasiones pueden suponer un condicionante para el cumplimiento. En su opinión, independientemente de cómo actúe el grupo de facultativos "que intentarán que el paciente cumpla con la terapia", a día de hoy es posible hacer un salto cualitativo muy importante para la calidad de vida de los pacientes: las nuevas terapias antimicrobianas que han aparecido. "Estas moléculas tienen la característica de que con una única dosis se cubre todo el tratamiento, con lo cual se puede administrar la dosis de antibiótico en el hospital facilitando el alta del paciente o en el domicilio, y, con lo que el enfermo no tiene que colaborar en el cumplimiento".

Grau recuerda que actualmente hay una única molécula comercializada en España con características que permitan asegurar la adherencia al tratamiento: dalbavancina. "El futuro tiene que ir por esta línea con moléculas que permitan mejorar la adherencia", concluye el experto.

En la actualidad, existen pocos datos publicados que muestren la falta de adherencia en el tratamiento oral de las infecciones. Los expertos insisten, por tanto, en la falta de herramientas para realizar un seguimiento terapéutico. Serían necesarios sistemas que lo posibiliten.

Con todo, parece que hay que seguir avanzando en todo este contexto de los antibióticos y las resistencias. La evidencia dice que la falta de adherencia está relacionada con el fracaso terapéutico, y a su vez, con el auge de las resistencias. Parece que el tiempo ha dado la razón a Flemming, pionero en predecir que las bacterias se volvían resistentes a los antibióticos, con lo que las infecciones seguirán siendo una amenaza de primer orden si no se siguen buscando soluciones. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/COSTES%20DE%20LA%20NO%20EGURIDAD_Infecciones.pdf
- EPINE [Internet]. Available from: <http://hws.vhebron.net/epine/>
- AEMPS- Uso de antibióticos en España [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
- ECDC- Resistencia a los antibióticos [Internet]. Available from: http://ecdc.europa.eu/es/eaad/Documents/Hospital%20Factsheet_ESP.pdf
- Agarwal R, Bartsch SM, Kelly BJ, Prewitt M, Liu Y, Chen Y, Umscheid CA. Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: a systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clinical Microbiology and Infection* (2017), doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.028.