

Actualización

Uso racional y responsable de antimicrobianos **Rational and responsible use of antimicrobials**

Dra. Susana Cabrera

Profesora Adjunta de Clínica Médica.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 2-3: 74-80

Los antimicrobianos se consideran uno de los avances más importantes aportados por la investigación farmacéutica para mejorar la salud de la población. El uso inapropiado de los mismos, conlleva importantes consecuencias contribuyendo a la selección de resistencia bacteriana, malos resultados terapéuticos, efectos adversos innecesarios y un impacto económico negativo. Se han ensayado diversas estrategias con el fin de implementar un uso racional de los antibióticos que pueden agruparse en educativas y en reguladoras o impositivas. Es posible que sea necesario la aplicación de un conjunto de estas medidas de forma complementaria y el trabajo de equipos multidisciplinarios para obtener el impacto esperado. La implementación de políticas de uso racional de antibióticos exige un compromiso de especialistas, instituciones y de autoridades sanitarias. Estas políticas necesariamente deben basarse en la educación dirigida a prescriptores y la población general jerarquizando los beneficios de la racionalización en el uso de antibióticos tanto a nivel individual como colectivo. En la siguiente actualización se revisan los criterios que deben regir la selección de un antibiótico de modo que su indicación sea costo-efectiva tanto a nivel comunitario como hospitalario.

Palabras clave: Uso de antibióticos, Uso racional de antibióticos, Programas de uso de antibióticos

SUMMARY: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 2-3: 74-80

Antimicrobials are considered one of the most important contributions to improve people's health achieved through pharmaceutical research. Their inappropriate use entails important deleterious consequences, contributing to the selection of bacterial resistance, poor therapeutic results, unnecessary adverse effects and a negative economic impact. Several strategies have been attempted to ensure a rational use of antibiotics, ranging from educational to regulatory or tax-related measures. A successful impact may require the implementation of a set of these measures in a complementary form, and the joint work of multidisciplinary teams. The implementation of policies for the rational use of antibiotics requires the commitment of specialists, institutions and health authorities. These policies must be necessarily based on the education of prescribers and general public, creating awareness on the benefits derived from rationalization in the use of antibiotics, both at an individual and a collective level. The update herein revises the criteria that should guide the selection of an antibiotic so its prescription may be cost-effective both in community and nosocomial settings.

Key words: Use of antibiotics, Rational use of antibiotics, Programs for the use of antibiotics

IMPORTANCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el uso apropiado de los antimicrobianos como: "el uso (indi-

cación) costo-efectivo de los antimicrobianos, maximizando su uso terapéutico, minimizando sus efectos tóxicos o adversos y el desarrollo de resistencia". ⁽¹⁾ El uso inadecuado de antibióticos (ATB) es motivo de preocupación universal.

Recibido: 08.06.09 - Aceptado: 28.07.09

Correspondencia: Dra. Susana Cabrera. Clínica Médica "B". Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas. Avda. Italia s/n. CP: 11.600. Piso 12. Correo electrónico: susanacabrera1@gmail.com

Existe una relación bien establecida entre el uso de ATB y el surgimiento de resistencia bacteriana. La resistencia bacteriana tiene un impacto negativo en varios aspectos: generan una mayor morbilidad, mortalidad, demanda y gasto sanitario, además de deterioro de la eficacia del tratamiento de futuros pacientes. ⁽²⁻⁶⁾ El uso de ATB puede promover la aparición de resistencia bacteriana favoreciendo la mutación de bacterias y/o seleccionando cepas resistentes preexistentes. Sin embargo la colonización e infección por bacterias resistentes puede ocurrir independientemente de la exposición a ATB, tanto por adquisición desde otros colonizados-infectados, como por diseminación y transferencia de material genético entre bacterias. La diseminación entre individuos está bien demostrada en el ámbito hospitalario. También se ha demostrado la adquisición de cepas bacterianas resistentes en la comunidad, en el hogar, en viajeros a sitios con elevada prevalencia de resistencia bacteriana, en centros de cuidados crónicos (casas de salud, centros de hemodiálisis, etc.) e incluso en consumidores de aves alimentadas con raciones con ATB. ⁽⁷⁾ De las consideraciones anteriores claramente surge que el problema de la resistencia antimicrobiana obedece a múltiples y a una compleja interacción de factores, por lo tanto su abordaje debe ser multimodal. La promoción del uso apropiado de ATB es una estrategia más en la contención de la resistencia bacteriana, a la que ineludiblemente deben sumarse otras como programas activos y eficientes en control de infecciones asociadas a cuidados de salud, investigación en microbiología de determinantes de resistencia bacteriana, políticas sanitarias y legislación.

El uso inapropiado de ATB es un problema tanto a nivel extra como intrahospitalario. Las principales razones de uso inapropiado en la comunidad es la indicación de ATB en enfermedades de etiología viral, fundamentalmente a nivel respiratorio, así como la ausencia de regulaciones en la venta y la autoprescripción. En el hospital las causas fundamentales de uso inapropiado son el uso de esquemas de ATB asociados, el uso de ATB de amplio espectro y la falta de adecuación del tratamiento al microorganismo (MO) cuando éste se identifica.

La preocupación creciente en el uso inapropiado de antimicrobianos ha llevado al desarrollo de programas de intervención y educación, observándose en los últimos años datos alentadores en cuanto a la reducción del consumo de ATB, fundamentalmente a nivel comunitario. ^(8, 9) Sin embargo, mientras se verifica un descenso en el consumo global de ATB, también se informan aumentos en la indicación de ATB de amplio espectro en patologías banales y con escasa prevalencia de resistencia a nivel comunitario. Conducta que ha sido observada también a nivel hospitalario sin identificarse que la misma responda a cambios en los patrones locales de sensibilidad bacteriana. ^(10, 11)

Cuando se analizan los factores que contribuyen a un uso inapropiado de ATB claramente se pueden identificar factores conductuales y culturales relacionados tanto al médico como a la población. De lo que surge que, independientemente de los instrumentos utilizados en pro de una racionalización del uso de ATB, el componente fundamental de las campañas de promoción de un uso adecuado de los mismos es la educación. Esta educación debe estar dirigida tanto al médico u otros agentes de salud prescriptores como al público receptor. En consonancia con esta última premisa es que se han desarrollado campañas educativas con el fin de generar una cultura de uso de antimicrobianos, participación positiva en las decisiones y responsabilidad en la población general. ^(12, 13)

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRESCRIPCIÓN DE ATB

Existen diversas estrategias de intervención dirigidas a lograr un uso apropiado de ATB, que se pueden agrupar en impositivas y no impositivas. Las primeras se basan en la adopción de medidas restrictivas mientras que las no impositivas se basan en medidas educativas con la inclusión de guías clínicas, intervenciones de especialistas, recomendaciones y *feedback* de resultados. Mientras que las políticas de uso racional de ATB son difíciles de implementar y evaluar a nivel comunitario, éstas son más factibles a nivel hospitalario, donde existen experiencias con un demostrado beneficio. En el ámbito institucional se recomienda diseñar un programa de uso racional de antimicrobianos adaptado a la realidad y necesidades locales, que contenga un conjunto de intervenciones complementarias y elaborado por un equipo multidisciplinario integrado por especialista en enfermedades infecciosas y otras especialidades, farmacólogo clínico, microbiólogo y epidemiólogo. ⁽¹⁴⁾

El objetivo principal de la terapéutica antimicrobiana es obtener los mejores resultados finales en el paciente. Para que se cumpla este objetivo el médico debe conocer datos clínicos, microbiológicos, farmacológicos y epidemiológicos. En base a estos conocimientos, revisaremos a continuación los criterios para un uso racional y responsable de ATB a nivel comunitario y en el hospital, los que trataremos en conjunto dado que muchos de ellos son comunes a ambos ámbitos.

CRITERIOS PARA UN USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS

Tratar con ATB las infecciones de presumible etiología bacteriana.

La mayor parte de las consultas extrahospitalarias por patologías infecciosas se deben a infecciones respiratorias. Se sabe que aproximadamente 80% de estas infecciones, principalmente en niños, son de origen viral, que las de etiología bacteriana son generalmente autolimitadas y que en muchas de estas últimas es racional un tiempo de espera con tratamiento sintomático antes de prescribir un ATB. Sin embargo, los estudios de consumo de ATB extrahospitalario muestran que entre 60% a 80% de las prescripciones se realizan en pacientes con infecciones respiratorias.

Son ejemplos de etiología predominantemente viral y objeto frecuente de prescripción inadecuada de ATB las infecciones inespecíficas del tracto respiratorio superior (IITRS), las faringitis, las sinusitis y las bronquitis agudas. En las IITRS aún en presencia de secreciones puriformes no es predecible una etiología bacteriana y sus complicaciones son raras, por lo tanto los ATB no tienen una justificación. ⁽¹⁵⁾ En cuanto a las faringitis, menos de 10% son bacterianas en el adulto, siendo la mayoría por *Streptococcus β-hemoliticus* del grupo A (SBHA). El tratamiento antimicrobiano de la faringitis causada por SBHA en niños se realiza con el objetivo de evitar complicaciones locales y complicaciones no supurativas. La primera de las complicaciones puede prevenirse aún difiriendo el tratamiento por 48 horas y la segunda hasta 9 días, por lo que es razonable un tiempo de espera y observación. Por otra parte existen criterios clínicos con un aceptable poder predictivo de etiología bacteriana, estos pueden guiar la necesidad de realización de test diagnósticos rápidos y en caso de no disponer de ellos, son de utilidad para guiar la decisión de indicar o no un ATB. ⁽¹⁶⁾ En las sinusitis agudas es difícil establecer el diagnóstico etiológico; el mejor predictor clínico de etiología es el tiempo de duración de los síntomas. Cuando

es mayor a 7-10 días aumenta significativamente la probabilidad de que sea bacteriana.⁽¹⁷⁾ Más del 90% de las bronquitis agudas en adultos previamente sanos son de etiología viral y por lo tanto no requieren ATB. La duración de los síntomas puede ser hasta de 3 semanas sin que esto signifique una complicación bacteriana, sin embargo esto motiva múltiples consultas que muchas veces determinan una presión sobre el médico que lo induce a prescribir ATB.

Dosis, frecuencia y vías de administración adecuadas

En función de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los ATB, debe seleccionarse la dosis y la vía de administración más adecuada para obtener la máxima eficacia. La farmacocinética se refiere a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación. La farmacodinamia se ocupa de la actividad frente a un determinado MO y su relación con la concentración sérica del ATB. Como medida de esta última se utiliza la concentración inhibitoria mínima (CIM). De acuerdo a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un determinado ATB, la actividad de éstos, se puede clasificar como dependientes de la concentración o dependientes del tiempo.⁽¹⁸⁾ Los ATB con actividad dependiente de la concentración son aquellos cuya máxima actividad bactericida se correlaciona con *concentraciones pico* elevadas: quinolonas, aminoglucósidos, azitromicina, vancomicina. En estos ATB la frecuencia de administración así como la dosificación deben contemplar esta característica, requiriendo en algunos de ellos el monitoreo de concentraciones plasmáticas para adecuar la dosis. En ATB con actividad dependiente del tiempo es fundamental mantener las concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible. Son ejemplos de ellos: β -lactámicos, eritromicina, claritromicina, clindamicina, linezolid. Una vez que la concentración del ATB excede un valor crítico, entre 2 y 4 veces por encima de la CIM para un MO determinado, la destrucción bacteriana es máxima y el aumento en las concentraciones del ATB no mejora su eficacia. Por lo tanto, cuando se usan estos ATB los intervalos de dosificación deben asegurar un tiempo máximo por encima de la CIM. Así por ej., para los β -lactámicos se sugiere que el tiempo de permanencia por encima de la CIM debe ser 40% a 60% del intervalo de dosificación.

Tratar por tiempos adecuados

El uso de ATB por tiempos excesivamente prolongados es una causa frecuente de uso inapropiado. Esta conducta ha sido descrita frecuentemente en infecciones respiratorias y del tracto urinario bajo no complicadas.⁽¹⁹⁾ Existe un cuerpo creciente de evidencias respecto a la eficacia de tratamientos más cortos en algunas infecciones. La mayor parte de los estudios se han realizado en neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAV) donde tratamientos de 8 días versus 15 días han mostrado tener resultados similares en cuanto a eficacia, excluyendo aquellas provocadas por bacilos gram negativos (BGN) no fermentadores.⁽²⁰⁾ Más recientemente han surgido evidencias de resultados similares con tratamientos más cortos en las neumonías de origen comunitario tanto en adultos como en niños.⁽²¹⁻²³⁾

De modo similar, en mujeres con infecciones del tracto urinario bajo, pautas de 3 a 5 días con cotrimoxazol, quinolonas o cefalosporinas, se han mostrado tan efectivas como tratamientos más prolongados.⁽²⁴⁾

Conocer la bacteria más frecuentemente involucrada, así como los patrones de resistencia locales

Las bacterias causantes de algunas infecciones son fácilmente predecibles, fundamentalmente en infecciones de

origen extrahospitalario, así como sus patrones de sensibilidad a antimicrobianos. Cuando esta condición se cumple se recomienda optar por los ATB de espectro más reducido, a la dosis y por el tiempo necesario.

En la elección del ATB para una faringitis presumible o demostradamente estreptocócica, se debe tener presente que el SBHA permanece susceptible en un 100% a los β -lactámicos, por lo que se recomienda el uso de penicilina, amoxicilina o penicilina benzatínica como ATB de elección y sólo en alérgicos considerar alternativas.^(25, 26) En la sinusitis aguda maxilar los ATB se recomiendan cuando no hay resolución en los plazos establecidos, cuando hay peoría en los primeros 5 días y en algunas situaciones especiales como por ej. las que determinan inmunosupresión. Los microorganismos involucrados más frecuentemente son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, este último puede ser productor de β -lactamasas (BLE), por lo que se recomienda el uso de amoxicilina con inhibidor de β -lactamasas (IBL) y como alternativas azitromicina, claritromicina, moxifloxacina o cefalosporinas de segunda o tercera generación dependiendo de la gravedad.

En algunas infecciones respiratorias, se propone decidir el uso de ATB en base a estratificaciones de riesgo. Un ejemplo es la otitis media aguda en niños, donde la estrategia de observación en niños de bajo riesgo de complicaciones evita el uso de ATB en más de 60% de los casos sin condicionar negativamente el pronóstico.^(27,28) Similar ejemplo son los pacientes adultos con exacerbación aguda de bronquitis crónica (EABC) que en 25% a 50% son virales, por lo que se recomienda aquí también realizar evaluación del riesgo para definir la necesidad de tratamiento ATB inmediato y elegir los que cubran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (amoxicilina-IBL; moxifloxacina o levofloxacina).⁽²⁹⁾ Se debe considerar *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* en pacientes con bronquiectasias. La presencia de *P. aeruginosa* se ha relacionado con la severidad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de base, la presencia de bronquiectasias, con la frecuencia de las exacerbaciones y el uso de ATB en los meses previos.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) de origen comunitario y no asociada a catéteres son otro ejemplo donde la microbiología es predecible. Existe una predominancia de *Escherichia coli* en todas ellas. Sin embargo, mientras que en una mujer joven que se presenta con un cuadro clínico de cistitis por primera vez, la realización de un urocultivo se puede obviar y realizar tratamiento empírico, en ITU recurrentes, complicadas, pielonefritis y embarazadas, el urocultivo es necesario. En el primer caso un tratamiento en base a cotrimoxazol o nitrofurantoína seguramente será eficaz. En los otros casos, sobre todo en los previamente expuestos a ATB, existe la posibilidad de resistencia, especialmente a cotrimoxazol, por lo que se recomienda optar por un ATB con buena eliminación urinaria, acorde a la microbiología local para luego ajustar con el resultado del cultivo y el antibiograma.

En las infecciones intrahospitalarias es más dificultoso predecir el MO responsable, el conocimiento actualizado de la microbiología local y la difusión de estos resultados son una herramienta imprescindible a la hora de seleccionar el ATB más adecuado al tipo de infección. Según la gravedad, la localización de la infección y/o el lugar de internación del paciente, será razonable comenzar regímenes asociados y con amplia cobertura a los MO más probablemente involucrados. Esta conducta aumenta la probabilidad de seleccionar un ATB adecuado a la bacteria causal.⁽³⁰⁾

Realizar encuesta bacteriológica racionalmente

Es de gran jerarquía la racionalización de las solicitudes para la búsqueda del agente etiológico en base al rendimiento diagnóstico según el tipo de muestra. Se recomienda seguir los procesos normados en manuales para garantizar la calidad de la muestra así como la seguridad del transporte y rapidez del procesamiento y muchas veces tomar la decisión en conjunto con el laboratorio de microbiología.

Como regla general toda infección que se presente con criterios de severidad y candidatas a internación o aquellas de adquisición intrahospitalaria requieren de búsqueda etiológica. Otras infecciones donde el destino final del paciente es su domicilio con tratamiento en régimen ambulatorio o de internación domiciliaria, también pueden tener indicación de estudio microbiológico. Por ej.: un absceso que se drena, una pielonefritis, etc.

En las infecciones respiratorias altas existen escasas y bien establecidas indicaciones de diagnóstico etiológico. La probabilidad de una etiología estreptocócica en una faringitis depende de aspectos clínicos y epidemiológicos (alta prevalencia de infecciones por SBHA en la comunidad, mayor ocurrencia en edades entre 3 y 18 años, al final del invierno e inicios de la primavera). Desde el punto de vista clínico se propone la utilización de un score (Centor modificado) que consiste en asignar un puntaje a cada uno de los siguientes 5 criterios: fiebre (1), ausencia de tos (1), adenopatía cervical dolorosa (1), exudado faríngeo (1), edad de 3 a 14 años (1), de 15 a 44 años (0) y mayor a 44 años (-1). Si el resultado es igual o menor a 1, la probabilidad que se trate de una angina estreptocócica es menor a un 10%; si es 2 ó 3, la probabilidad alcanza a 35% y aquí se recomienda la realización de test de detección de antígenos para definir la necesidad de realizar ATB; si el resultado es 4 o 5, la probabilidad de un origen bacteriano se eleva a un 65% y pueden indicarse ATB sin necesidad de realizar test etiológico.⁽¹⁶⁾ Aún utilizando este score el poder predictivo es bajo, alrededor de un 10-20% de anginas estreptocócicas podrían quedar sin tratamiento pero un 40% serían sobretratadas. Si bien ésta puede ser una conducta razonable en adultos, en niños y jóvenes donde el tratamiento se realiza para evitar las complicaciones no supurativas, frente a un test de antígenos negativo (sensibilidad entre 60 y 80%), se ha propuesto la realización de cultivo faríngeo. El cultivo tiene una sensibilidad de 90% a 95% y especificidad entre 95% y 100%. El cultivo debería realizarse sólo para búsqueda de SBHA, salvo que se sospeche infección por *Neisseria gonorrhoeae* o *Corynebacterium diphtheriae*, la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y otras bacterias deben ser interpretadas como colonización y no verdadera infección. En las otitis media y sinusitis aguda raramente está indicado realizar un diagnóstico etiológico dado que el mismo requiere de procedimientos invasivos. Tampoco se realizan exámenes microbiológicos en pacientes con bronquitis aguda (más del 90% son virales). En las EABC se reconoce un agente etiológico bacteriano entre un 50% y 75%; por lo que en pacientes con exacerbaciones moderadas a severas se recomienda el cultivo (aún con altas tasas de falsos positivos por colonización) de la expectoración así como descartar neumonía.⁽³¹⁾

En la neumonía aguda comunitaria (NAC), el rendimiento del gram en el esputo depende de la capacidad de expectorar del paciente, la calidad de la muestra, su rápido transporte y procesamiento, así como de la ausencia de tratamiento ATB previo. Por lo tanto su realización así como el cultivo están indicados si estas condiciones se cumplen. Cuando existe derrame pleural está indicada la toracocentesis para realizar examen directo por tinción de gram y cultivo. Los hemocultivos tienen bajo rendimiento (aproximadamente 15%) en la NAC,

por lo que se recomienda realizarlos en pacientes que no han recibido ATB previamente, que se presentan con criterios de severidad o con alguna condición de inmunocompromiso. El test para detección de antígenos en orina para neumococos tiene como ventajas la rapidez, una sensibilidad aceptable con elevada especificidad (50-80% y 90%, respectivamente) y la posibilidad de mantenerse positivos luego de haber iniciado ATB. Es en esta última situación donde están especialmente indicados. El test de antígenos para *Legionella pneumophila* sólo está indicado frente a su sospecha. La realización de pruebas de inmunofluorescencia directa para virus (influenza, adenovirus, parainfluenza) tienen una sensibilidad variable con elevada especificidad y pueden ser de utilidad para confirmar una neumonía viral en la época de circulación de dichos virus y evitar un uso excesivo de ATB. Las pruebas serológicas para el diagnóstico de MO atípicos (*Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomydia psittaci*, otros) tienen poca utilidad práctica dado que se requiere demostrar la seroconversión entre la fase aguda y de convalecencia, su principal interés es de tipo epidemiológico ante la sospecha de infección o de brote por uno de estos MO.⁽²³⁾

En las ITU bajo, como ya fue expresado, sobre todo si se trata de un primer episodio o episodios esporádicos en una mujer sana no requieren urocultivo. Se recomienda la realización de urocultivos en las ITU bajo recurrentes, pielonefritis y en todas las infecciones urinarias "complicadas" (ITU en hombres, alteraciones del aparato urinario, diabéticos, otras co-morbilidades, catéteres urinarios, embarazo, intrahospitalaria, asociada a instrumentación). Los urocultivos rutinarios tienen indicaciones muy precisas y sólo en aquellos pacientes donde el tratamiento de una bacteriuria asintomática tiene un beneficio demostrado. Es el caso de embarazadas, transplantados renales o pacientes que van a ser sometidos a instrumentación urológica o cirugía con implante de prótesis. Los hemocultivos se deben realizar en pacientes con pielonefritis que se presenten con inestabilidad hemodinámica, uropatía obstructiva, diabéticos o insuficiencia renal, donde el rendimiento diagnóstico es de aproximadamente un 30%.

Tratar la infección y no la colonización

Este concepto está estrechamente ligado al anterior. No se recomienda realizar rutinariamente cultivos microbiológicos en situaciones donde es probable aislar un MO que no necesariamente requiere un tratamiento específico dado que su presencia sin síntomas y/o signos clínicos significa colonización y no infección. Son ejemplos los cultivos rutinarios de catéteres vasculares, de úlceras crónicas, de orina en pacientes con sonda vesical, etc. El aislamiento de un MO en estas situaciones con frecuencia determina la indicación de ATB de forma innecesaria e inefectiva.

Adaptar el ATB al microorganismo: "desescalar"

La conducta de desescalar (término en inglés "de-escalation") significa adecuar o ajustar la terapia ATB al perfil de sensibilidad del MO aislado. Este es un componente de gran importancia que contribuirá con seguridad a un uso racional de ATB. Por otra parte, parece de fácil implementación dado que el aislamiento del MO causal y su perfil de sensibilidad es una situación ideal a la hora de tratar una enfermedad infecciosa. Sin embargo pocas veces un médico cambia una indicación de ATB si el paciente tiene una buena respuesta, sobre todo si este cambio implica usar antimicrobianos más antiguos o de espectro más reducido. Las razones para esta conducta son muchas: falsas creencias, sensación de seguridad, comodidad, olvido.

Es habitual que se invoque a la severidad de la infección

como impedimento para realizar el desescalamiento desde un ATB de amplio espectro a uno de espectro reducido. Se debe tener presente, siguiendo los criterios anteriormente expuestos, que el ATB más adecuado es aquel más activo frente al MO causal, de espectro más reducido, en dosis y vía de acuerdo a las características FC/FD y al sitio de infección.

Además, la severidad de una infección no debe asumirse como resistencia bacteriana. Una infección grave puede ser provocada por un MO sensible, por ej.: infecciones neumocócicas, meningocócicas, estafilocócicas. Así, el tratamiento con vancomicina de infecciones bacteriémicas de cualquier origen por *S. aureus* metilino-sensible (SAMS) aumenta la mortalidad y el riesgo de complicaciones respecto al tratamiento con β -Lactámicos. Sin embargo el uso de vancomicina genera una falsa sensación de seguridad en los médicos que difícilmente cambian esta indicación en pacientes con aislamiento de estafilococos metilino-sensibles. (32, 33)

Seleccionar ATB con el menor potencial de promover y seleccionar resistencia.

Está bien demostrado que algunos ATB pueden provocar un impacto ecológico negativo, promoviendo el desarrollo de resistencias bacterianas. (34-38) El uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación favorecen el surgimiento de Enterococos resistentes a vancomicina (ERV), enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) productores de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE) y *S. aureus* metilino resistentes (SAMR). El uso de quinolonas se ha asociado al aumento de la incidencia de SAMR y BGN, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a quinolonas. Asimismo, el uso de quinolonas, clindamicina, cefalosporinas favorece las diarreas por *Clostridium difficile*. La presencia de enterobacterias productoras de BLEE es un problema de gran relevancia a nivel hospitalario, siendo en América Latina donde se reportan las mayores prevalencias. Actualmente este problema se ha extendido a la comunidad siendo causa importante y preocupante fundamentalmente de infecciones urinarias. La producción de BLEE suele estar acompañada por otros mecanismos de resistencia que comprometen la sensibilidad a aminoglucósidos y quinolonas. En el mismo sentido son numerosos los reportes de cómo las restricciones en el uso de determinados ATB van seguido de descenso en las tasas de aislamiento de MO resistentes así como de diarreas por *Clostridium difficile*. (39-41) Estas evidencias sustentan la instrumentación de medidas de restricción de uso de determinados ATB las cuales deben ser implementadas de acuerdo a la realidad microbiológica local.

Preferir el uso de ATB por vía oral y realizar Terapia Secuencial Antibiótica (TSA)

Existe una creencia muy difundida en la población y aún entre médicos acerca de que el uso de tratamientos farmacológicos por vía oral, incluyendo ATB, tendrán una eficacia menor. La disponibilidad de ATB con excelente biodisponibilidad hace que la vía oral deba ser considerada siempre en infecciones leves-moderadas con la seguridad que no comprometerán los resultados clínicos y microbiológicos.

El concepto de TSA significa el pasaje precoz de la vía intravenosa a la vía oral en pacientes estabilizados con mejoría clínica de su cuadro infeccioso, sin trastornos gastrointestinales que limiten su tolerancia y/o absorción y con una alternativa terapéutica oral adecuada a la infección a tratar. El pasaje a la vía oral se realiza al mismo ATB (sí se dispone) o a uno de espectro similar. (42) Además, cuando es posible, con microorganismo aislado, es la oportunidad de adaptar el

ATB al espectro de sensibilidad (“de-escalation”). El beneficio de la TSA radica en disminuir los problemas asociados a la presencia de accesos venosos y tiene la conveniencia de reducir los costos derivados de una internación prolongada. Las características que deben tener los ATB candidatos a ser utilizados por vía oral se resumen a continuación.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ATB A CONSIDERAR PARA REALIZAR TERAPIA SECUENCIAL ANTIBIÓTICA

Son infecciones candidatas y donde existen criterios bien establecidos, para hacer TSA: neumonía aguda comunitaria y nosocomial; pielonefritis aguda; infección de piel y partes blandas; algunas infecciones osteoarticulares; bacteriemia relacionada a catéteres a SAMS; endocarditis de válvula derecha a SAMS no complicada; neutropenia febril de bajo riesgo. (43-49)

No son infecciones candidatas a TSA: otras endocarditis; infecciones protésicas endovasculares; meningitis y absceso cerebral; abscesos no drenados; empiemas y mediastinitis.

Usar terapia ATB combinada racionalmente

Cuando se usa terapia antimicrobiana combinada debe optarse por ATB con mecanismos de acción diferente, con actividad sinérgica (el efecto bactericida de la combinación debe ser mayor que la suma de los efectos por separado de cada ATB) y sin toxicidad superpuesta.

El uso de terapia antimicrobiana combinada juega un rol en ciertos contextos clínicos bien definidos. Está justificada como terapia empírica inicial en pacientes con infecciones graves, sobre todo de origen intrahospitalario, con el objetivo de ampliar el espectro antimicrobiano y mejorar los resultados clínicos. En algunas infecciones esta estrategia se utiliza para evitar la emergencia de resistencia intratratamiento: tuberculosis, ciertas infecciones estafilocócicas. También se utilizan combinaciones de ATB sinérgicos en situaciones clínicas específicas: endocarditis infecciosa por estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus bovis*, enterococos, BGN, *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos fundamentalmente en las infecciones asociadas a prótesis. (50, 51)

Las evidencias no sustentan el uso de terapia combinada para infecciones por gram negativos incluidos infecciones bacteriémicas por *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, en infecciones severas y en hospitales donde la prevalencia de BGN multirresistentes es mayor de 20%, se recomienda el uso inicial empírico de terapia combinada, ya que aumenta las probabilidades de elegir al menos un agente activo lo que impacta favorablemente disminuyendo significativamente la mortalidad. (52, 53)

Disponer de guías locales de tratamiento

Las recomendaciones internacionales de manejo de patologías infecciosas específicas se basan en la epidemiología local. Sin embargo, la distribución y prevalencia de resistencia bacteriana a determinados ATB o familias de ATB, tiene diferencias significativas entre diversas áreas geográficas. Por lo que es recomendable disponer de guías terapéuticas elaboradas localmente considerando la realidad microbiológica y sus patrones de sensibilidad.

Las guías son recomendaciones generales, no son pautas rígidas aplicables a todos los pacientes por igual. Siempre la elección de un tratamiento deberá ser individualizada, pero los lineamientos propuestos en guías y consensos constituyen un marco científico para una elección racional. La disponibilidad y cumplimiento de guías en enfermedades infecciosas permiten uniformizar criterios de diagnóstico y tratamiento, evaluar

resultados y aseguran un estándar de cuidados. Por otra parte, el cumplimiento de pautas terapéuticas ha demostrado un efecto beneficioso sobre los resultados clínicos, estadía hospitalaria y costos. ⁽⁵⁴⁾

Vacunación

El impacto de la vacunación, especialmente anti influenza y anti neumocócica, sobre el uso de ATB ha sido escasamente evaluado.

La vacuna anti neumocócica ha reducido significativamente las tasas de infección por neumococos, fundamentalmente otitis media y enfermedad invasiva entre niños y la enfermedad por cepas de neumococos resistentes en este grupo etario. ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ Dado que la otitis media es la principal razón de uso de ATB en infecciones respiratorias en niños, es de prever como consecuencia una disminución en la prescripción de ATB por esta enfermedad. La vacunación en niños también incide sobre la infección en adultos disminuyendo la tasa de infecciones neumocócicas invasivas en este grupo. ⁽⁵⁸⁾ En adultos mayores y en pacientes con condiciones de inmunodepresión esta vacuna tiene demostrada eficacia en reducir la neumonía neumocócica, por lo que indirectamente es esperable también un impacto favorable sobre el uso de ATB. ⁽⁵⁹⁾

Existe un documentado efecto directo de la gripe sobre el aumento en el consumo de ATB. La vacunación en niños, donde esta vacuna no está sistemáticamente indicada, reduce la prescripción de ATB entre los mismos y sus contactos familiares. ^(60, 61) La vacuna contra la influenza reduce significativamente los ingresos hospitalarios, neumonías y muertes entre adultos mayores. ⁽⁶²⁾ Se ha reportado una reducción entre 50% y 77% de infecciones por SBHA en vacunados contra influenza. ⁽⁶³⁾ Por lo tanto, sería esperable aquí también un efecto favorable sobre la prescripción de ATB aunque aún no existen estudios que valoren directamente esta relación.

Sí bien existen escasas evidencias directas de un impacto del uso de las vacunas disponibles contra infecciones respiratorias sobre el uso de ATB, parece razonable que esta recomendación puede contribuir favorablemente a disminuir el consumo de los mismos.

CONCLUSIONES

Las consecuencias del uso inadecuado de ATB (generalmente por exceso) son de tipo clínico, ecológico y económico. La indicación de ATB debe ser un acto responsable fundamentado en conocimientos y principios de uso bien establecidos. La educación dirigida tanto a los agentes de salud como a la población general es una intervención necesaria y prioritaria para promover un uso racional y responsable de los ATB.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. 2001.
2. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 496-501.
3. Cosgrove SE, Sakoulas F, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9.
4. Diaz-Granados CA, Zimmer SM, Klein M, Jeringan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 327-33.
5. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 2): S82-9.

6. Gossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87
7. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 794-801
8. Molstad S, Lundborg CS, Karlsson AK, Cars O. Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 366-71.
9. Ganestam F, Lundborg GS, Grabowska K, Cars O, Linde A. Weekly antibiotic prescribing and influenza activity in Sweden: a study throughout 5 influenza seasons. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 836-42.
10. Kuyvenhoven MM, van Balen FAM, Verheij TJM. Outpatient antibiotic prescriptions from 1992 to 2001 in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 675-8.
11. Müller-Pebody B, Muscat M, Pelle B, Klein BM, Brandt CT, Monnet DL. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1122-6.
12. Get Smart: Know when antibiotics work. Disponible en: www.cdc.gov/drugresistance/community/Know-and-do.htm
13. La utilización de antibióticos de forma responsable nos beneficia a todos. Disponible en: www.antibiotics.msc.es/PDF/informacion_pacientes.pdf accedido en mayo 2009.
14. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing and Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77
15. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 490-4.
16. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of Pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291: 1587-95.
17. Desrosiers M, Kossek J-M, Benninger M. Management of acute bacterial rhinosinusitis: current issues and future perspectives. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 190-200.
18. Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinámicas como bases de la prescripción de ATB en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 230-7
19. Kahan NR, Chinitz DP, Kahan E. Longer than recommended empiric antibiotic treatment of urinary tract infection in women: an avoidable waste of money. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 59-63
20. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003; 290: 2588-98
21. Moussaoui R, de Borgie C, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355-61
22. Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet* 2008; 371: 49-56.
23. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-72.
24. Finh SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.
25. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 509-17.
26. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.
27. Mc Cormick CP, Choinmaitree T, Pitmann C, Sabed K, Friedman

- NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005; 115: 1455-65.
28. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006; 368: 1429-35.
 29. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respiratory Research* 2007; 8. Disponible en: <http://respiratory-research.com/content/8/1/30>
 30. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Frase VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 642-74
 31. Peces-Barba G, Barbera JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 271-81.
 32. Kim S-H, Kim K-H, Kim N-J, Kim E-C, Oh M, Choe K-W. Outcome of Vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents and Chemother* 2008; 52: 192-197.
 33. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, et al. A systemic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 329-37.
 34. Medina J, Formento C, Pontet J, Curbelo A, Bazet C, Gerez J, et al. Prospective study of risk factors in patients with Ventilador-Associated Pneumonia caused by *Acinetobacter* spp. *J Crit Care* 2007; 22: 18-27
 35. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. *JAMA* 2003; 289: 885-8
 36. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 971-8
 37. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluorquinolone-resistance *Pseudomonas aeruginosa* from fluorquinolone use in US-hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 497-503.
 38. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006; 119: S20-S28.
 39. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, et al. Limiting the emergence of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing enterobacteriaceae: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 279-286.
 40. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 699-706.
 41. Medina J, Pérez S, Paciel D, Berro M, Vila S, Gerez J. Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidents of *Acinetobacter* spp and improved susceptibility of *Pseudomonas Aeruginosa*. *47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*. Chicago, september 17-20, 2007.
 42. Aguado JM, Fortún J. Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA). En: Guías Clínicas SEIMC. 2006.
 43. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 722-7.
 44. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis* 2007; 41: 1373-406.
 45. Shuford JA, Steckelberg JM. Role of oral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 515-9.
 46. Smith JW, Chalupa P, Hasan S. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 309-14.
 47. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 810-20.
 48. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-8.
 49. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanok S, Lewis L, Hiemenz J. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11
 50. Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Serum bactericidal activity of Rifampin in combination with other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents and Chemother* 1986; 29: 611-3.
 51. Kang SL, Rybak MJ, McGrath BJ, Kaatz GW, Seo SM. Pharmacodynamics of Levofloxacin, Ofloxacin, and Ciprofloxacin, alone and in combination with rifampin, against Methicillin-Susceptible and-Resistant *Staphylococcus aureus* in an *In Vitro* infection model. *Antimicrob Agents and Chemother* 1994; 38: 2702-9.
 52. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004; 328: 668-81.
 53. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus B-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 149-58.
 54. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1783-90.
 55. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-63.
 56. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Mstet EZ, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668-74.
 57. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 865-73
 58. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043-51.
 59. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
 60. Esposito S, Gasparini R, Bosis S, Marchisio P, Tagliabue C, Tosi S, et al. Clinical and economic impact of influenza and respiratory syncytial virus infection on healthy children and their households. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 933-6.
 61. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lamberini L, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children of recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003; 21: 3162-8.
 62. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366: 1165-74
 63. Lee SE, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Influenza immunization and subsequent diagnoses of group A streptococcus-illnesses among U.S. Army trainees, 2002-2006. *Vaccine* 2008; 26: 3383-3386.