



Comentarios Iniciales

- Tanto las infecciones adquiridas en la comunidad como las nosocomiales siguen constituyendo hoy en día una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. Si bien las vacunas y las mejores condiciones de vida han permitido mejorar la esperanza de vida en muchas regiones del mundo, la gran mayoría de ellas sigue padeciendo de afecciones como tuberculosis, malaria, enfermedad diarreica aguda, enfermedad respiratoria aguda, etc. A ello se ha sumado la aparición de numerosas nuevas enfermedades de origen bacteriano, viral y micótico, tales como las infecciones por *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, *Bartonella* (*B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), rotavirus, calcivirus, *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, micobacterias atípicas, hantavirus, ébola, lassavirus, virus guaranito, virus sabia, *Hafnia*, *Edwarsiella*, coronavirus, HTLV1, VIH/sida, *Balamuthia mandrilaris* y, últimamente, el virus influenza H5N1, entre otros.
- Desde su aparición, los antibióticos han sido y son una importante arma para el tratamiento de muchas dolencias infecciosas, algunas de las cuales causaban gran mortalidad. Su uso permitió disminuir en forma importante y notable la morbimortalidad de algunas de estas enfermedades: por ello se pensó en forma equivocada que muchas de estas dolencias iban a desaparecer.
- Un primer problema con su uso fue la aparición de reacciones adversas de leves a severas. Luego se sumó la aparición cada vez más frecuente de bacterias resistentes y multirresistentes a uno o a varios antibióticos.
- Las bacterias Gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*) fueron las primeras en presentar resistencia. Luego se agregaron las bacterias Gram positivas: en los últimos años se ha encontrado que la proporción de aislamientos de SAMR se ha incrementado de casi 0% a 70 % en Japón y Corea, 40 % en Bélgica, 30 % en Gran Bretaña y 28 % en Estados Unidos en solo 10 a 15 años. En Argentina la cifra supera el 80 % en casos pediátricos y alrededor del 60 % en adultos.
- Estas altas tasas conllevan alto costo para el sistema de salud; por ejemplo, en EEUU se ha calculado en más de 7 mil millones de dólares anuales, por lo que ha sido clasificado como un riesgo de seguridad nacional.

Copia N° :	Representante de la Dirección:		Fecha:
	<u>Revisó</u>		<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend	
<u>Firma</u>			
<u>Fecha</u>	14/10	29/10	

- En los países en vías de desarrollo, el gasto del presupuesto en salud en antibióticos es en promedio de 35 % dada la creciente resistencia antibiótica y el mal uso que se le da en los centros de salud. Esto incrementa el problema de la resistencia (además de la facilidad de conseguir los medicamentos sin receta médica y la venta de medicinas de dudosa procedencia).
- Entre los problemas que enfrenta el médico, existen 3 importantes:
 - Desconocimiento y falta de confianza: al no tener la seguridad diagnóstica, prefiere usar un antibiótico por 2 razones principales: no perder la confianza del paciente (quien percibe que es tratado con un medicamento) y por presión médico-legal de no caer en negligencia médica.
 - Presión del mercado: dada por la inseguridad y el desconocimiento, la situación actual obliga, a veces, a medicar por demás, para no perder el “cliente” (el paciente)
 - Presión del paciente: en estos tiempos el paciente tiene un mayor acceso a la información (Internet, medios informativos) y exige, muchas veces, ser tratado con los medicamentos que él ve y/o lee.
- Existen otros problemas de tipo cultural, social, religioso, etc. que también influyen positiva o negativamente en la terapia racional de los medicamentos.
- **El antibiótico ideal es el que resulta más eficaz, menos tóxico, retarda el surgimiento de cepas resistentes, es de menor costo y de más fácil administración.** Por supuesto, no existe, pero las características de eficacia, toxicidad y costo son consideraciones básicas en la elección de la droga.

Generalidades de los Antibióticos

Farmacocinética y Farmacodinamia

- La farmacocinética estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. La curva farmacocinética y la vida media son ejemplos de estas variables.
- La farmacodinamia estudia las acciones y los efectos de los fármacos en el organismo. Su conocimiento proporciona información importante para predecir la acción terapéutica o toxicidad. Ejemplos farmacodinámicos clásicos incluyen la concentración inhibitoria mínima (CIM), la concentración bactericida mínima (CBM) y la tolerancia.
- De acuerdo a estos parámetros, existen dos grandes grupos de agentes antimicrobianos:
 - Los **antibióticos concentración-dependientes** (aminoglucósidos, quinolonas) logran su mayor efecto bactericida cuando alcanzan concentraciones mayores a la CIM: es decir, a mayor concentración, mayor actividad bactericida.
 - Los **antibióticos tiempo-dependientes** (β -lactámicos, glucopéptidos, macrólidos): su concentración debe superar la CIM durante el 40 % -60 % del intervalo de administración. Concentraciones muy altas no aumentan la actividad antibacteriana; en el caso de los β -lactámicos, el tiempo en que permanece el antibiótico por encima de la CIM es el parámetro más útil para predecir la eficacia del tratamiento.

Clasificación, Mecanismo de Acción, Espectro y Resistencia

- De acuerdo a su origen y composición química, se puede dividir a los antibióticos en varias familias. Aunque cada fármaco posee características propias en cuanto a farmacología y espectro de acción, resulta esquemático agruparlos para tener una visión general respecto a su utilidad clínica.

- Además, los antibióticos se pueden dividir en bacteriostáticos y bactericidas, según si inhiben el crecimiento bacteriano o si tienen una acción directa en su eliminación. Esto no implica necesariamente que un grupo sea mejor que el otro, pero sí adquiere relevancia en algunas infecciones graves intracerebrales y en el caso de pacientes con endocarditis infecciosa o inmunodeprimidos graves.
- Existen distintos mecanismos de acción antibiótica y diferentes mecanismos de resistencia; ésta puede ser relativa (si se logra vencer aumentando la dosis) o absoluta. Los mecanismos de resistencia intrínseca o adquirida y su diseminación van más allá de los objetivos de esta revisión.

Principales familias de antibióticos

→ Antiguos

- Penicilinas: penicilina V, penicilina benzatínica, penicilina, procaínica, penicilina clemizol, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina, ticarcilina, mezlocilina, entre otras.
- Aminoglucósidos: estreptomina, amikacina, netilmicina, gentamicina, kanamicina, tobramicina, entre otros.
- Cefalosporinas: de 1ra (cefadroxilo, cefadrina, cefalexina), 2da (cefuroxima, cefaclor, cefoxitina) y 3ra generación (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, cefoperazona).
- Macrólidos: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina.
- Lincosaminas: lincomicina, clindamicina.
- Tetraciclinas: oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina.
- Sulfonamidas: cotrimoxazol, trimetoprima, dapsona, sulfadiazina
- Carbapenemes: imipenem, meropenem, ertapenem
- Quinolonas: ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina.
- Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina.
- Monobactams: aztreonam.
- Otros: rifampicina, macrodantina, cloranfenicol, furazolidona, fosfomicina, colistina.

- Entre los mecanismos de resistencia se destaca la producción de β -lactamasas (incluidas las de espectro extendido [cepas BLEE]). Se han descrito más de 300 β -lactamasas, que pertenecen a 4 familias. Por esta razón, se han desarrollado inhibidores de beta-lactamasas (IBL), como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Los IBL han permitido volver a usar algunos antibióticos antiguos porque estos mantienen sus propiedades antimicrobianas. Las combinaciones usadas son: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam, entre otras.

→ Nuevos antibióticos

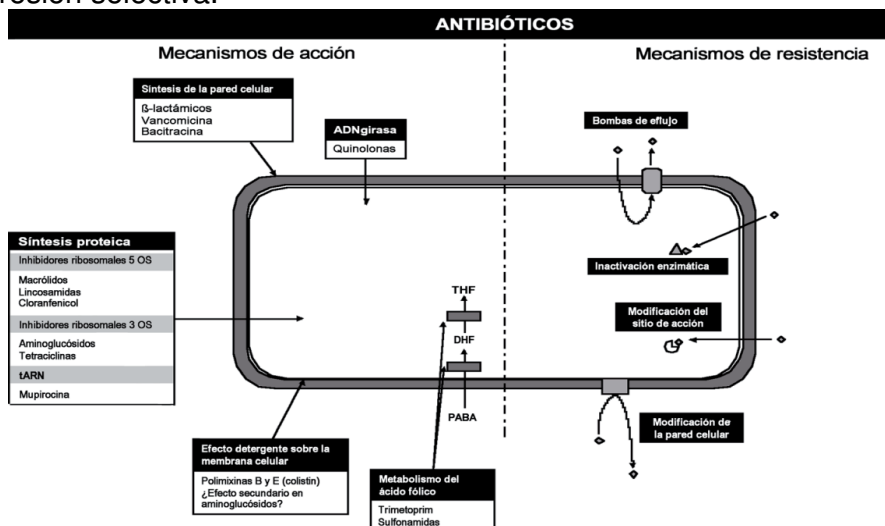
- Nuevas quinolonas: (“quinolonas respiratorias”): levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin
- Cefalosporinas de 4ta generación: cefepim
- Nuevos macrólidos: telitromicina.
- Nuevos glucopéptidos: daptomicina (único disponible en Argentina), dalbavancin, oritavancin.
- Nuevas tetraciclinas: tigeciclina.
- Nuevos carbapenemes: faropenem, semfriten, doripenem (actualmente no disponibles en Argentina)
- Otros: linezolid

Presión Selectiva y Desarrollo de Resistencia Bacteriana

- La sola exposición bacteriana a los antibióticos no determina directamente la aparición de resistencia sino que causa la eliminación de bacterias sensibles, permitiendo la proliferación de organismos resistentes de una subpoblación preexistente. Por otro lado, se han visto mutaciones espontáneas que aparecen durante la replicación del ADN o a través de la adquisición horizontal de genes de otra bacteria. Las bacterias también pueden contener genes “pre-resistentes”, los cuales confieren bajo nivel de resistencia, pero le permiten a la bacteria sobrevivir a concentraciones subterapéuticas de antibióticos.
- Dentro de una población bacteriana, algunas bacterias pueden sobrevivir (persistiendo) a las condiciones letales del antibiótico; se comportan como seres inactivos, incapaces de crecer en la presencia del antibiótico, pero reasumiendo su función metabólica cuando desaparece el mismo.

- Estas bacterias son fuente de acumulación de mutaciones o de la adquisición de elementos resistentes. **Por ello se considera que la concentración del antibiótico en el medio donde la bacteria está presente es de crítica importancia en términos de selección de resistencia**, ya que concentraciones sub-inhedorias pueden seleccionar recombinaciones genéticas, aumentando la tasa de transferencia entre bacterias. Esta transferencia genética se da a través de elementos genéticos móviles.
- En el ambiente clínico, la selección de un organismo resistente es un proceso complejo que no se explica únicamente por la presión directa que ejerce el antibiótico *per se*. Es importante considerar el fenómeno de **corresistencia**, en el cual el uso de un antibiótico conlleva a la resistencia de otra clase totalmente diferente de antibiótico(s).
- También debe tenerse en cuenta que el uso de antibióticos en animales y en el medio ambiente ha generado reservorios de genes resistentes que posteriormente se transmiten al humano.
- Algunos de los mecanismos de resistencia reportados en bacterias Gram negativas son:
 - producción de enzimas que inactivan un grupo importante de antibióticos (como β -lactámicos, quinolonas y aminoglicósidos, entre otros);
 - alteración del sitio de unión del antibiótico;
 - activación de las bombas de expulsión y
 - *down-regulation* o modificación de las porinas en la membrana externa.
- De todos los mecanismos descritos, la producción de β -lactamasas es el más prevalente en la actualidad y el de mayor impacto epidemiológico, clínico y terapéutico.
- Para entender cómo opera la resistencia antibiótica es importante diferenciar entre inducción y selección de resistencia.

- Inducción** es la activación de un gen resistente resultando en la producción de β -lactamasas. Por ejemplo, cuando una bacteria como *Enterobacter cloacae* es expuesta a un inductor (imipenem), el gen *AmpC*, que codifica para la producción de esta enzima se activa generando alta producción de la β -lactamasa AmpC. Sin embargo, es un fenómeno temporal ya que no ha ocurrido una mutación. Por eso cuando el inductor es removido, la producción de la β -lactamasa inducida se suspende y su concentración en el espacio periplásmico cae a su nivel basal en más o menos 6 u 8 horas.
- En contraste, ocurre **selección** cuando un antibiótico elimina las bacterias con un fenotipo silvestre (*wild type*) que tiene baja producción de β -lactamasas, pero no elimina a las mutantes híperproductoras de esta β -lactamasa. Muchos β -lactámicos como las penicilinas y cefalosporinas (a diferencia de los carbapenémicos) eliminarán las cepas silvestres, que son bajas productoras de β -lactamasas, pero no lograrán ser estables frente a un número alto de la producción de estas enzimas. Así, el antibiótico será hidrolizado y, después de pocas horas, las mutantes híperproductoras serán las predominantes y continuarán su replicación. En este caso, la selección es permanente.
- Por todo lo anterior, en pacientes infectados, el fenómeno final es la selección y no la inducción, ya que la bacteria sobrevive o muere de acuerdo al antibiótico escogido. Esta diferencia hace parte del concepto de presión selectiva.



Betalactámicos	
1. Penicilinas	
Naturales (Ej: penicilina V)	Gram (+) aerobios y anaerobios no productores de betalactamasas <i>Enterococo</i> <i>Neisseria</i>
Resistentes a penicilinasas (Ej: doxacilina)	Estafilococos y estreptococos
Aminopenicilinas (Ej: amoxicilina, ampicilina)	Aumento del espectro hacia Gram (-) no productores de betalactamasas
Carboxi, indanil y ureido penicilinas (Ej: ticarcilina, piperacilina)	Cubre además algunos Gram (-) productores de betalactamasas Algunos cubren algunas cepas de <i>P aeruginosa</i>
2. Cefalosporinas	
Primera generación (Ej: cefadroxilo, cefazolina)	Gram (+)
Segunda generación (Ej: cefuroxino, cefaclor)	Se agrega cobertura para algunos Gram (-)
Tercera generación (Ej: ceftriaxona, ceftazidima, cefpodoxima)	Igual al anterior Penetración a SNC Algunos cubren <i>P. aeruginosa</i>
Cuarta y quinta generación (Ej: cefepime, ceftarolina)	Agregan mayor estabilidad a betalactamasas y/o cobertura a SAMR
3. Carbapenémicos (ej: meropenem, imipenem, ertapenem)	
Gram (+) Bacilos Gram (-) entéricos Anaerobios Algunos cubren <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>	
4. Monobactámicos (Ej: aztreonam)	
Gram (-)	
5. Inhibidores de betalactamasas (Ej: ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam)	
Sin actividad antimicrobiana Inhiben las betalactamasas Se usan en combinación a otro betalactámico	

Glicopéptidos (Ej: vancomicina)

Gram (+)

En general indicado en infecciones graves por gérmenes resistentes a betalactámicos

Macrólidos (Ej: eritromicina, claritromicina, azitromicina)

Cocáceas Gram (+)

Infecciones por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, difteria y coqueluche

Claritromicina y azitromicina agregan cobertura a algunos bacilos Gram (-)

Claritromicina se usa en erradicación de *H. pylori* y como parte del tratamiento de micobacterias atípicas

Azitromicina se utiliza también en bartonelosis

Lincosamidas (Ej: clindamicina)

Gram (+)

Anaerobios

Aminoglucósidos (Ej: gentamicina, amikacina)

Bacilos Gram (-)

Micobacterias

Algunos cocos Gram (+)

Quinolonas

Segunda generación
(Ej: ciprofloxacino)

Bacilos Gram (-)

Algunos con actividad contra micobacterias

Tercera generación
("respiratorias")
(Ej: levofloxacino,
moxifloxacino)

Bacilos Gram (-)

Cocos Gram (+)

Levofloxacino tendría mejor actividad contra *pseudomonas*

Moxifloxacino tiene actividad contra anaerobios

Otros

Tetraciclinas: amplio espectro, muchas interacciones y reacciones adversas

Metronidazol: Anaerobios

Trimetoprim/Sulfametoxazol: amplio espectro, cobertura contra SAMR, mayor porcentaje de reacciones adversas en algunos grupos específicos

Entre otros

Combinación de Antibióticos

- La combinación de antibióticos se utiliza en 3 situaciones clínicas:
 - Para lograr sinergia antimicrobiana

- Para ampliar el espectro antimicrobiano
- Para prevenir la aparición de resistencia.

- No siempre al combinar 2 o más antibióticos se obtiene efecto sinérgico (cuando la suma de ambos tiene una respuesta mayor que la de cada uno por separado). Otros resultados pueden ser un efecto aditivo (cuando el resultado es igual a la sumatoria de la respuesta de 2 fármacos, sin ser ésta potenciada) o antagonico (cuando la actividad de un antibiótico interfiere con la del otro).

Penetración Intracelular

- Las bacterias intracelulares implicaron un desafío a comienzos de la era antibiótica, ya que sobrevivían en el interior de la célula y estaban protegidas del efecto bactericida de la mayoría de los antibióticos hasta entonces conocidos.

- Los antimicrobianos con capacidad de penetrar al medio intracelular y alcanzar niveles óptimos de acción son los macrólidos, fluoroquinolonas, clindamicina y tetraciclinas, cubriendo microorganismos como *Mycobacterium*, *Salmonella*, *Brucella*, *Legionella*, *Listeria*, *Rickettsia* y *Chlamydia*.

Penetración en la Barrera Hematoencefálica (BHE) Normal o Inflamada

- La entrada de fármacos al líquido cefalorraquídeo y su paso por la BHE está determinada por factores específicos como tamaño molecular, lipofilidad y unión a proteínas plasmáticas. Además, la BHE inflamada en contexto de meningitis se vuelve más permeable.

- Los fármacos que atraviesan la BHE independiente del grado de inflamación son cloranfenicol, metronidazol, rifampicina, sulfonamidas y cotrimoxazol.

- En contexto de inflamación también la atraviesan penicilina/ampicilina, algunas cefalosporinas de 3ra generación, carbapenenes, colistin, linezolid, ciprofloxacina y levofloxacina, entre otros.
- Finalmente, los fármacos con penetración mínima o impredecible de la BHE incluyen amikacina, gentamicina, macrólidos, cefazolina y moxifloxacina, entre otros.

Efecto del Inóculo

- Indica la disminución del efecto bactericida de los β -lactámicos en infecciones con alto número de bacterias. Los β -lactámicos inhiben la síntesis de la pared celular, por lo que solo actúan en fase de replicación bacteriana activa. En casos de alta carga bacteriana, algunas bacterias están en fase estacionaria. La adición de un antibiótico que actúe a nivel ribosomal (ej. clindamicina, la que es bactericida sobre el género *Streptococcus*) permite mantener una actividad sin resistencia fisiológica, independiente de la cantidad de bacterias presentes.
- Esto parece ser muy relevante en infecciones graves por estreptococos tales como shock tóxico, neumonía necrotizante o empiema pleural.

Elección del Medicamento para el Tratamiento de las Enfermedades

- Al momento de elegir un antimicrobiano, es necesario antes reevaluar el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que existen patologías infecciosas no bacterianas (virus, hongos, parásitos), patologías no infecciosas con presentación similar (reacciones adversas a medicamentos, enfermedades autoinmunes, síndromes paraneoplásicos) o bien una infección bacteriana autolimitada que se resolverá sin necesidad de antibióticos y sin aumentar significativamente el riesgo de complicaciones.
- En la elección del antibiótico se deben considerar los beneficios y perjuicios posibles, con el fin de utilizar el medicamento más idóneo. Para esto, es imprescindible conocer el espectro de acción, el mecanismo de acción, la adecuada penetración al órgano blanco, la vía de administración, las reacciones adversas, las contraindicaciones, las interacciones farmacológicas, las alergias y también el costo asociado.

- La toma de cultivos puede ser útil en caso que exista duda diagnóstica y previa al inicio de antibioterapia empírica, con el fin de confirmar el agente etiológico o evitar el aumento de resistencia antimicrobiana.
- Existe un sinnúmero de **reacciones adversas** descritas para estos fármacos, de distinta frecuencia y gravedad. Algunos efectos adversos habitualmente asociados son ototoxicidad y nefrotoxicidad para aminoglucósidos; diarrea o colitis pseudomembranosa para clindamicina y otros antibióticos; intolerancia gastrointestinal para macrólidos y reacciones alérgicas y diarrea para penicilinas.
- Las fluoroquinolonas pueden producir síntomas gastrointestinales, tendinopatías y alteraciones del sistema nervioso central en pacientes susceptibles; y aunque clásicamente se restringía su uso en niños debido a estudios animales que mostraban que podrían afectar el cartílago de crecimiento, esto no ha sido consistentemente demostrado en humanos.
- En algunos fármacos, la **dosis** deberá ser ajustada por el peso y la función renal o hepática, según corresponda. Por ejemplo, la mayor parte de los β -lactámicos requerirá ajustes en pacientes con enfermedad renal, al igual que quinolonas con algún grado de excreción renal (ciprofloxacina y levofloxacina), tetraciclinas, glucopéptidos y aminoglucósidos. En contraste, las alteraciones de la función hepática obligan a hacer ajustes o evitar el uso de compuestos tales como el metronidazol.
- El uso de antibióticos en el **embarazo** es realizado con precaución debido a su toxicidad y potencial teratogénico. En general no existen estudios adecuados en seres humanos que demuestren sus efectos, ya que las embarazadas suelen ser excluidas de los ensayos clínicos. Su uso en la práctica clínica se considera cuando es esencial y los beneficios superan los riesgos.
- La clasificación clásica para el uso de fármacos de la FDA los divide en categorías A (uso seguro en todas las etapas del embarazo), B (sin riesgo fetal en animales, sin estudios clínicos adecuados en humanos), C (efectos adversos fetales en animales, sin evidencias adecuadas en humanos), D (evidencias de riesgo fetal humano, su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratogénico) y X (medicamentos teratogénicos contraindicados en el embarazo).
- No existen antibióticos en la primera categoría, mientras que en la categoría B destacan penicilinas y cefalosporinas, ácido clavulánico, sulbactam,

clindamicina, eritromicina (excepto estolato), azitromicina, glucopéptidos y carbapenémicos. Por otra parte, en general se evitan en el embarazo las tetraciclinas, metronidazol, sulfonamidas y aminoglucósidos.

- Para el uso excepcional de antibióticos en categorías C y D, debe compararse el riesgo y el beneficio en cada caso.

Consecuencias del Uso Incorrecto de Antibióticos

- Una mala indicación del antibiótico o un mal cumplimiento de la prescripción puede provocar:
 1. Fracaso terapéutico.
 2. Desarrollo de resistencia bacteriana.
 3. Enmascaramiento de procesos infecciosos.
 4. Cronificación: la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias dará lugar a la persistencia de algunas que mantienen su grado de patogenicidad sin ocasionar manifestaciones agudas.
 5. Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación que provocará una recaída o una reinfección.
 6. Efectos adversos debidos a la acción del medicamento (independientes de su eficacia). La toxicidad de algunos antibióticos es potencialmente grave y su aparición es inaceptable si el paciente no necesitaba el fármaco.

Prevención de la Resistencia

- El conjunto de directrices y estrategias encaminadas a controlar y mejorar el uso de antimicrobianos es lo que se ha denominado clásicamente con el término *política de antibióticos*. Incluye la selección de los antimicrobianos disponibles en el formulario de centros hospitalarios, el grado de disponibilidad o las condiciones para emplear cada uno de ellos, la elaboración de guías de práctica clínica, la formación continua de los prescriptores, el estudio de la evolución del consumo y de las resistencias y, finalmente, la implementación de intervenciones específicas encaminadas a modificar la prescripción.

Estrategia	Paso	Observaciones
Prevenir la infección	Paso 1 Vacunación	Influenza, neumococo
	Paso 2 Uso adecuado de catéteres	Solo cuando es necesario Uso correcto Remover lo antes posible
Diagnóstico y tratamiento eficaces	Paso 3 Adaptar tratamiento al patógeno	Diagnóstico adecuado Cultivos en hospitalizados Correcto tratamiento empírico. Tratamiento definitivo según patógeno
	Paso 4 Acceso a expertos	Interconsulta con Infectología en casos complicados
Uso adecuado de antibióticos	Paso 5 Practicar control antimicrobiano	Comprometerse con programa local de uso apropiado de antimicrobianos
	Paso 6 Usar datos locales.	Conozca la sensibilidad y resistencia de su institución. Conozca la población de pacientes.
	Paso 7 Tratar la infección, no la contaminación	Antisepsia apropiada para hemocultivos. Evitar cultivar puntas de catéteres aisladas o periféricas
	Paso 8 Tratar la infección, no la colonización.	Tratar la neumonía, no el aspirado traqueal Tratar la infección del tracto urinario, no la colonización del catéter. Tratar la bacteriemia, no el cultivo de la punta del catéter. Tratar la infección ósea, no la flora de la piel



	<p>Paso 9 Conocer cuando NO usar vancomicina</p>	<p>SAMR puede ser sensible a otros antimicrobianos</p>
	<p>Paso 10 Suspenda el antibiótico</p>	<p>Cuando la infección ya está tratada. Cuando la infección no se ha diagnosticada. Cuando la infección no es probable</p>
Prevenir la transmisión	<p>Paso 11 Aislar el patógeno</p>	<p>Aislar al paciente con organismos multirresistentes</p>
	<p>Paso 12 Rompa la cadena de contagio</p>	<p>Cuidado de la cadena de transmisión del personal de salud</p>

Pautas Locales para Control de la Resistencia

- Vigilancia de la resistencia antimicrobiana con:
 - 1) Laboratorios de microbiología que brinden información sobre la sensibilidad antibiótica en cada región e institución.
 - 2) Comités de antibióticos, conformados de modo interdisciplinario con el fin de encontrar un equilibrio entre la necesidad de antibióticos de calidad y la situación financiera de cada institución.
 - 3) Formularios de antibióticos: los médicos deberían poder justificar la elección del antibiótico que se utilicen junto con las guías de práctica clínica y la información acerca de la dosis, duración y efectos adversos de los antibióticos utilizados.
 - 4) Guías de práctica clínica: de fácil acceso y lectura sencilla.

ITEM	Contenido	Observaciones
Metas	La meta de la guía debe ser la prescripción racional basada en la mejor evidencia. Optimizar el tratamiento Reducir la toxicidad. Limitar la emergencia de cepas resistentes Reducir costos	Deben regularse según las necesidades y condiciones locales
Limitaciones	No deben contener toda la información necesaria, deben poder acceder a documentos de consulta. Calificar la evidencia	Dan lineamientos generales para tópicos en particular.
Principios generales	Cuando prescribir antibióticos y cuando no hacerlo	Definir infección, colonización y contaminación
	Pasos previos al inicio del tratamiento	Insistir en el diagnóstico preciso. Tomar cultivos

	Terapia empírica de infecciones comunes	<p>Las recomendaciones deben basarse en los patrones de sensibilidad local y disponibilidad institucional de los antibióticos.</p> <p>Insistir en la necesidad del inicio rápido y temprano.</p> <p>Señalar vías de administración, dosis ideales y frecuencias.</p> <p>Enfatizar en el ajuste de dosis en caso de enfermedades concomitantes.</p> <p>Brindar alternativas en caso de alergias.</p> <p>Enfatizar en las circunstancias e indicaciones para cambiar un medicamento intravenoso a VO.</p> <p>Determinar la duración ideal.</p> <p>Insistir en la necesidad de cambio del antimicrobiano según los patrones de susceptibilidad encontrados en las muestras</p>
	Profilaxis antimicrobiana	Señalar terapia de elección y alternativas así como tiempo de inicio de la medicación.
Apéndice	Medicamentos de 1ra elección y alternativa	
	Medicamentos restringidos que requieren autorización.	

Restricción de Antibióticos: Medidas Impositivas Frente a no Impositivas

- Las estrategias para el control antimicrobiano pueden categorizarse como medidas impositivas o no impositivas. Las impositivas se basan en la restricción del formulario de antibióticos y la necesidad de aprobación previa de la prescripción de determinados antibióticos por parte de especialistas en enfermedades infecciosas. Estas estrategias son más eficaces a corto plazo y sus resultados más fáciles de medir, pero en general son mal aceptadas por los médicos a los que se les impone la restricción y carecen de una acción formativa.
 - Los antimicrobianos de uso no restricto por ningún prescriptor son “inocuos” (refiriéndose a resistencia bacteriana), eficaces y de un precio razonable, como es el caso de la amoxicilina; pueden ser prescritos sin la aprobación de los prescriptores de mayor jerarquía o de los subcomités de control de la infección o de antimicrobianos.
 - Los antimicrobianos de uso restricto pueden ser más caros o tener un espectro de acción más amplio o ser inductores de resistencia, como en el caso de ceftazidima o vancomicina. Necesitará la autorización adicional de un médico de mayor categoría que tenga la formación debida en el manejo de enfermedades infecciosas.
 - Los antimicrobianos de uso muy restricto son aquellos, como el linezolid o los carbapenemes, que convendría reservar para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales en las que el cultivo y el antibiograma hayan indicado resistencia a otros antimicrobianos eficaces y menos costosos.
- Las medidas no impositivas gozan de mejor aceptación por parte de los médicos prescriptores y, por tanto, de una mayor función educativa a largo plazo, aun cuando sus resultados son más difíciles de medir. Es claro, sin embargo, que dentro de las políticas de control antimicrobiano se recomienda reservar antibióticos cruciales.

Epidemiología de las Infecciones: Cocos Gram Positivos

Especie	Fenotipo	Comentario
<i>S. saprophyticus</i>	Aislamientos urinarios	No requiere antibiograma de rutina, ya que se inhibe con las concentraciones urinarias de todos los antibióticos, excepto fosfomicina
<i>S. epidermidis</i>	Aislamiento en hemocultivos de botellas tomadas por venopunción	Correlacionar el resultado con la historia clínica del paciente por posible contaminación. En infecciones documentadas clínicamente usar vancomicina, linezolid o daptomicina.
<i>S. aureus</i>	Sensibilidad a oxacilina por CIM o cefoxitina por disco o CIM	Puede usarse un β -lactámico activo contra <i>S. aureus</i> (oxacilina, cefazolina, ampicilina/IBL, etc). No se recomienda el uso de vancomicina, excepto en pacientes con alergia severa.
<i>S. aureus</i>	Sensibilidad intermedia a clindamicina	No se recomienda clindamicina por generar resistencia inducible
<i>S. aureus</i>	SAMR	Vancomicina: control de respuesta en 72 h. En infecciones graves evaluar otras alternativas ante respuesta tardía o falla terapéutica
<i>E. faecalis</i>	Sensibles a ampicilina	Ampicilina alcanza suficientes concentraciones en orina, en pacientes con función renal normal y es el tratamiento recomendado en las infecciones urinarias por <i>E. faecalis</i> . En infecciones sistémicas o complicadas considere adicionar gentamicina al tratamiento con ampicilina si el resultado de sinergia con gentamicina de alta carga es sensible.
<i>E. faecalis</i>	Aislamiento sensibles a ampicilina y vancomicina	Se sugiere evitar el uso de ampicilina en aislamientos de <i>E. faecium</i> en infecciones sistémicas. Vancomicina es el tratamiento de elección. Considerar adición de gentamicina o alternativas en infecciones graves
<i>Enterococcus</i>	Aislamiento resistente a vancomicina	Se sugiere aislamiento de contacto e interconsulta con infectología. Eventual daptomicina

<i>Streptococcus</i> β -hemolíticos	Todos los aislamientos	No se requiere antibiograma para β -lactámicos que constituyen el tratamiento de elección. Informar al laboratorio si se requiere el resultado de clindamicina, eritromicina o vancomicina que deben ser probados <i>in vitro</i> .
<i>S. pneumoniae</i>	Aislamiento respiratorio sensible a oxacilina.	Este aislamiento puede tratarse con un β -lactámico empleado en el manejo de neumonía. Considerar opciones en pacientes alérgicos.
<i>S. pneumoniae</i>	Aislamiento respiratorio resistente a oxacilina.	Se requiere la CIM para la interpretación de los β -lactámicos. En neumonía grave, considerar dosis altas del β -lactámico, uso de terapia combinada o alternativas hasta que el dato de la CIM esté disponible

Epidemiología de las Infecciones: Bacilos Gram Negativos

Especie	Fenotipo	Comentario
<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	Producción de BLEE confirmada con ácido clavulánico	Microorganismo productor de BLEE. No se recomienda el uso de cefalosporinas. El uso de piperacilina/tazobactam estará supeditado a CIM, localización y severidad de la infección y al criterio clínico. Considerar carbapenémicos en infecciones graves.
<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> <i>Aeromonas</i> <i>Citrobacter</i> <i>Morganella</i>	Producción de AmpC cromosoma inducible	Todas son especies productoras de AmpC. No se recomienda el uso de cefalosporinas de 3ra generación ni aztreonam. <i>Enterobacter</i> y <i>Serratia</i> son las especies con mayor tasa de "desrepresión" o hiper-expresión de AmpC que puede llevar a fallas terapéuticas. Se sugiere interconsulta con el infectólogo.
<i>Enterobacteriaceas</i>	Resistencia a carbapénicos con test de cabapenemasas positivos.	Los resultados son consistentes con producción de carbapenemasas. Se sugiere aislamiento de contacto del paciente, terapia combinada e interconsulta con el infectólogo.
<i>Enterobacteriaceas</i>	Resistencia a carbapénicos con test de cabapenemasas negativos	No se descarta la producción de carbapenemasas. Se sugiere aislamiento de

		contacto del paciente, terapia combinada e interconsulta con el infectólogo.
<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	Resistencia a la colistina	Se sugiere aislamiento de contacto. El uso de fosfomicina o tigeciclina está supeditado a criterio del infectólogo y nunca debe utilizarse como monoterapia. Revisar alternativas en el antibiograma.
<i>P. aeruginosa</i>	Resistencia a carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y cefepima.	Aislamiento multiresistente. Se sugiere terapia combinada, aislamiento de contacto e interconsulta con el infectólogo
<i>P. aeruginosa</i>	Resistente a todos los antibióticos	Aislamiento panresistente confirmado. Se sugiere terapia combinada, aislamiento de contacto e interconsulta con el infectólogo.
<i>A.baumannii</i>	Sensible a ampicilina/sulbactam y carbapenémicos	Se sugiere aislamiento de contacto
<i>A.baumannii</i>	Resistente a ampicilina/sulbactam y carbapenémicos con sensibilidad a colistina	<i>A.baumannii</i> multiresistente. Se sugiere aislamiento de contacto e interconsulta por el infectólogo. El uso de tigeciclina y colistina estará supeditado a criterio del infectólogo.



Bibliografía

- 1) Maguiña-Vargas C et al. Uso adecuado y racional de antibióticos. Acta Med Per. 2006; 23(1)
- 2) Alvo A et al. Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2016; 76: 136-147.
- 3) Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, (Dirección de Salud Pública). Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud, 2008.
- 4) Asociación Panamericana de Infectología 2016. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos a nivel hospitalario.
- 5) GPC de Colombia. Protocolo para el uso racional de antibióticos. 2015.
- 6) Ministerio de Salud de Chile. Norma de uso racional de antibióticos. 2011
- 7) Howard P et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. J Antimicrob Chemother 2015; 70(4):1245-55.
- 8) Calbo E et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31 Suppl 4:12-5.
- 9) Uso racional de antibióticos. SADI. 2008.