

INTERVENCIONES EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL PARA FAVORECER EL USO PRUDENTE DE LOS ANTIMICROBIANOS

Orueta Sánchez R. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Sillería" (Toledo)
Toledano Sierra P. Especialista en Medicina Interna. Servicio Urgencias-Hospital "Virgen de la Salud" (Toledo)

*¿Sabías por qué el parabrisas es mayor que el retrovisor?
Porque el camino que tienes por delante es más importante que el que dejas atrás*

La prescripción de antimicrobianos en España es elevada y, con frecuencia, inadecuada. Conocer las distintas herramientas asistenciales que pueden favorecer el uso prudente de los mismos es esencial para revertir este problema.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos (AB) suponen uno de los avances más importantes que la investigación ha aportado para mejorar la salud de la población. Sin embargo, los gérmenes han reaccionado contra éstos y la resistencia a los mismos va aumentando hasta convertirse en una amenaza para la salud pública¹. El problema se agrava porque el ritmo de crecimiento de la resistencia sobrepasa al de la incorporación de nuevos fármacos, siendo considerados recursos no renovables. Por ello es necesario un uso adecuado de los mismos.

La OMS define como **uso apropiado** de AB el uso eficaz en relación con el costo con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y se minimiza su toxicidad y el desarrollo de resistencias². Recientemente ha comenzado a usarse el concepto de **uso prudente** de AB que significa emplearlos de forma adecuada y únicamente cuando esté plenamente justificado. Ambos términos indican que hay que elegir un AB que sea activo frente al patógeno causante de la infección, o a los posibles gérmenes implicados en tratamiento profiláctico o empírico, pero además la posología debe de ser correcta en dosificación, duración y vía de administración, así como que siga las recomendaciones de tratamiento vigentes.

Frente a estos conceptos, estarían los de **uso innecesario o injustificado** (empleo de un AB en circunstancias en las que no es necesario tratar) y de **uso inapropiado** (elección incorrecta del fármaco o de su posología) de los mismos, aunque ambos tienden a englobarse bajo el término de **uso inadecuado**. En la Tabla 1 se exponen las distintas formas de uso inadecuado.

Su consumo en España es elevado, con cifras superiores a las de los países de nuestro entorno³. Según el Eurobarómetro sobre Resistencia a Antibióticos de 2010, el 53% de los españoles había tomado algún AB en el último año, y aunque el 80-90% son prescritos en Atención Primaria, el medio hospitalario no es ajeno a esta sobreutilización y más del 60% de los

pacientes ingresados reciben algún AB, estimándose que cerca del 50% de los tratamientos pautados son innecesarios y/o inadecuados, con cifras similares en ambos niveles asistenciales^{1,4,5}.

CAUSAS

Conocer los factores implicados en el problema es esencial para determinar las intervenciones a implementar para dar respuesta al mismo. El uso excesivo e inadecuado de los AB tiene un origen multifactorial en el que influyen conocimientos, expectativas e interacciones entre profesional y paciente, incentivos, entorno normativo y características del sistema sanitario^{1,2,6,7}. Una revisión sistemática concluye que, a nivel de Atención Primaria, los dos factores que más influyen son el miedo y la complacencia⁸. A nivel hospitalario, la razón fundamental podría estar en el conocimiento insuficiente del cada vez más complejo abordaje diagnóstico y terapéutico de los procesos infecciosos⁶.

El diagnóstico basado en la anamnesis y la exploración física acostumbra a ser incierto (**incertidumbre diagnóstica**), y la tendencia es prescribir un AB. Un ejemplo son los picos de su consumo en los picos de incidencia de gripe.

Cuando se carece de un diagnóstico microbiológico se realiza un **tratamiento empírico**, con tendencia a la sobreutilización de AB y a la utilización de fármacos de espectro amplio. Además, el aumento de resistencias conlleva mayor dificultad en la selección empírica del tratamiento. La **profilaxis peroperatoria** es una causa de uso inadecuado de AB, por no ser necesaria, por no administrarse en el momento adecuado o por prolongarse de forma innecesaria.

Los avances sobre diagnóstico y tratamiento de los procesos infecciosos crecen exponencialmente, y los clínicos tienen dificultades para integrar y aplicar toda esta información (**déficit formativo**) con el riesgo de la utilización incorrecta de los AB. Además, existe un abandono de los AB "viejos" en beneficio de los de nueva aparición (**fascinación por las novedades**).

Tabla 1. Formas de tratamiento antimicrobiano inadecuado (*)

Tipo de tratamiento	Tipo de uso inadecuado	
	Innecesario	Inapropiado
Empírico	- Ausencia de diagnóstico de infección y/o signos de gravedad.	- Demora en el inicio del tratamiento en sepsis grave. - Elección inapropiada del tratamiento basándose en el diagnóstico clínico de infección. - Elección inapropiada del tratamiento basándose en la epidemiología local. - Elección inapropiada del tratamiento en base al paciente. - Dosis inapropiada. - Vía de administración inapropiada. - Duración inapropiada.
Dirigido	- Tratamiento de un microorganismo que sólo causa colonización o contaminación del cultivo. - Combinaciones de antimicrobianos injustificadas.	- Elección inapropiada del antimicrobiano basándose en datos de farmacocinética o farmacodinamia. - Dosis inapropiada. - Vía de administración inapropiada. - Duración inapropiada.
Profilaxis perioperatoria	- Indicaciones en las que no está probada la eficacia de la profilaxis.	- Elección inapropiada del antimicrobiano. - Momento de administración inapropiado. - Duración inapropiada.

(*) Tabla adaptada de referencia 6.

La elevada **carga de trabajo** obliga a tomar decisiones rápidas, existiendo pruebas de su relación con el aumento de la prescripción de AB y de su elección inapropiada. Además, también influye en la relación asistencial con el paciente y en la falta de una educación sanitaria adecuada.

Las **expectativas de los pacientes y la presión ejercida** para recibir un AB se asocian con aumento de su prescripción. La **industria farmacéutica** invierte en la **promoción** de sus productos con actuaciones dirigidas tanto a los profesionales como a la población, y hay evidencias de su influencia en el proceso de la prescripción de AB. Además, aunque son fármacos que obligatoriamente precisan, por ley, la presentación de receta médica, se pueden conseguir con facilidad sin este requisito, siendo el porcentaje de AB consumido en España por **automedicación** superior al de otros países de nuestro entorno, con evidencias de la relación entre automedicación y la génesis de resistencias.

En el hospital es sencillo asegurar el cumplimiento terapéutico, pero en el paciente ambulatorio la **falta de adherencia al tratamiento** AB supera el 50% de los tratamientos, dando lugar a fracasos terapéuticos, aparición de resistencias y futuras situaciones de automedicación.

CONSECUENCIAS-RESISTENCIAS

La **resistencia** no es el único problema derivado del uso excesivo e inadecuado de los AB, pero sí es el más relevante y está cobrando un ritmo acelerado, existiendo evidencias de la estrecha relación entre su uso elevado e inadecuado y la aparición de resistencias tanto a nivel individual como a nivel comunitario, así como entre el patrón de uso en un entorno y las resistencias existentes en el mismo^{1,9,10}. Además, el fracaso terapéutico debido a microorganismos resistentes aumenta su potencial de diseminación².

España, con consumos elevados ya comentados, presenta tasas de resistencias a distintos patógenos superiores a las existentes en países de nuestro entorno como demuestran los datos periódicos del *European Centre for Disease Prevention and Control*. (<http://www.ecdc.europa.eu>).

La pérdida de eficacia debida a resistencias y el retraso en la instauración de tratamientos eficaces en infecciones causadas por gérmenes resistentes genera **aumento de la morbi-mortalidad**^{1,2}. Se estima que en Europa fallecieron unas 25.000 personas en 2008, más que por accidentes de tráfico, por infecciones producidas por gérmenes resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en el futuro¹¹. Además, en pacientes con infecciones graves, el tratamiento inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico⁶. La respuesta a la aparición de resistencias a los fármacos clásicos es la **utilización de nuevos AB**, pero las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos fármacos a corto/medio plazo indican que este modelo no puede mantenerse¹. Todo ello genera un **aumento de los costes**^{1,2}.

INTERVENCIONES

Se denomina política de antibióticos al conjunto de actuaciones encaminadas a controlar y mejorar el uso de AB, incluyendo la selección de AB disponibles en el formulario del área de influencia, el grado de disponibilidad o las condiciones para emplearlos, la elaboración de guías de práctica clínica, la formación de prescriptores, el estudio de la evolución del consumo y de las resistencias y la implementación de actuaciones dirigidas a mejorar la prescripción. A nivel hospitalario, la política de antibióticos en España se ha centrado en la lucha contra la sobreutilización y contra la utilización de AB de amplio espectro, aunque se han comenzado a utilizar criterios de relación beneficio/riesgo y coste/efectividad en la selección. En Atención Primaria se dispone de información detallada del consumo, pero casi no hay tradición en el desarrollo de actividades de política de antibióticos.

Distintas instituciones y sociedades científicas han diseñado recomendaciones y estrategias para abordar el problema de las resistencias (Tabla 2), pero muchas de ellas superan el nivel asistencial en el que se centra este boletín (inmunizaciones, uso veterinario, ...). El programa PROA recoge distintas recomendaciones adaptadas a las diferentes circunstancias socio-sanitarias de la atención hospitalaria en España, priorizando aspectos no impositivos y formativos sobre los restrictivos¹². En Atención Primaria, el documento de consenso de 2006⁴ ocupa el hueco del programa PROA.

Dos consideraciones a tener en cuenta. Una, las intervenciones multifactoriales que engloban varias estrategias y las de abordaje interdisciplinar han demostrado ser las más eficaces.

Dos, una determinada intervención puede no ser efectiva en todas las circunstancias, pudiendo variar en función del contexto geográfico y sociocultural y del método de implementación¹³.

Tabla 2. Recomendaciones/campañas institucionales y de sociedades científicas

Institución	Referencia bibliográfica - Enlace web
OMS	Referencia 2. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html
Unión Europea	The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on the Microbial Threat, 1998. http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet_1998.pdf
	Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Official Journal of the European Communities, 2001. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:en:pdf
	Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Communities, 2009. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:en:PDF
Centers Disease Control (CDC)	CDC's campaign to prevent antimicrobial resistance in health-care settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:343. http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare
IDSA y otras Sociedades	Referencia 5. http://www.idsociety.org/stewardship_policy
Programa PROA	Referencia 12. http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geih/dcscientificos/documentos/geih-dyc-2011-PROA.pdf
Consenso A. Primaria	Referencia 4. http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_Documento_consenso_utilizacion_antibioticos_en_atencion_primaria.pdf

IDSA: Infectious Diseases Society of America. PROA: Programas de optimización de uso de antimicrobianos en hospitales.

Formación

El déficit de conocimientos sobre diagnóstico y tratamiento para las diversas infecciones son elementos que contribuyen a las prácticas de prescripción inapropiadas^{2,6}. La OMS, en su estrategia para el control de las resistencias, propone como una de las principales áreas de actuación el desarrollo de medidas educativas encaminadas a promover el uso prudente de los mismos en prescriptores y profesionales que los dispensan en todos los niveles asistenciales y en todos los periodos formativos². No obstante, una revisión Cochrane concluye que los métodos pasivos como clases, charlas, entrega de folletos o presentaciones de guías, son muy poco efectivos para cambiar los hábitos de prescripción¹³, siendo más eficaces las actividades formativas que involucran activamente al clínico^{2,12}.

Existen plataformas web con material formativo relacionado con el uso apropiado de AB; mencionar las de la *British Society of Antimicrobial Therapy* <http://www.pause-online.org.uk> y la del CDC <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.htm>.

Optimización de los datos clínicos

Aunque la clínica es un factor importante a la hora de decidir pautar o no un AB, establecer con certeza el diagnóstico clínico para decidir si es o no adecuada su prescripción puede ser difícil en la práctica clínica^{2,7}. Conocer la validez de los distintos síntomas/signos o de un conjunto de los mismos (modelos predictivos) puede mejorar la capacidad diagnóstica y, por tanto, favorecer el uso adecuado de los AB.

Aunque sólo el 20-30% de las faringoamigdalitis agudas en niños entre 3-15 años son debidos a estreptococo beta-hemolítico

del grupo A, el 80% reciben AB. Utilizar los criterios de Centor para el diagnóstico (Tabla 3) reduce el uso de AB¹⁴.

El papel de los AB en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es controvertido, pero ante la presencia de al menos dos de los criterios de Anthonisen (aumento de la disnea, aumento del volumen de esputo y purulencia del esputo) el uso de los mismos puede ser beneficioso, siendo el mejor predictor de origen bacteriano la presencia de esputo purulento (sensibilidad 99%; especificidad 77%)^{15,16}.

La neumonía tiene una etiología principalmente bacteriana mientras que cuadros como la bronquitis aguda suele ser viral. Los síntomas y signos clínicos pueden ayudar, nunca confirmar o descartar, de forma aislada a la orientación diagnóstica sobre una posible neumonía, pero existen reglas de predicción clínica que permiten una aproximación diagnóstica (Tabla 4), cuyo mayor valor predictivo es que ante la ausencia de los síntomas/signos incluidos la orientación es hacia un cuadro no neumónico¹⁷.

La infección del tracto urinario es la segunda causa de prescripción de AB. La disuria es el síntoma principal a valorar (sensibilidad 95%; especificidad 70%; valor predictivo negativo 99%; cociente probabilidad positivo 3; cociente probabilidad negativo 16) ya que se puede descartar razonablemente la presencia de infección en caso de síntomas urológicos pero sin disuria¹⁸.

Es importante mencionar que en Atención Primaria la prevalencia de las infecciones graves es más baja que en el medio hospitalario, afectando los valores predictivos positivos y negativos para las mismas.

Tabla 3. Criterios de Centor modificados (*)

Síntomas y signos	Puntos	CP(+)	Actuación recomendada
- Fiebre >38°C 1	0	0,05	No dar antibiótico ni realizar test complementarios
- Ausencia de tos 1	1	0,52	
- Adenopatía cervical anterior sensible 1	2	0,95	Test rápido (o cultivo) previo a decisión terapéutica
- Inflamación y/o exudado amigdalino 1	3	2,54	
- Edad >3 y <15 años 1	≥4	4,93	Indicar antibiótico (con o sin cultivo acompañante)
- Edad >45 años -1			

CP(+): Cociente de Probabilidad Positivo.

(*) Adaptada de: McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. CMAJ 2000;163(7):811-5.

Tabla 4. Validez diagnóstica para neumonía comunitaria de síntomas/signos y reglas de predicción clínica (*)

Síntomas y signos	CP(+) [#]	CP(-) [#]
Fiebre	1,7-2,1	0,6-0,7
Escalofríos	1,3-1,7	0,7-0,9
Taquipnea (>20 resp/min)	1,5-3,4	0,8
Taquicardia (>100 lat/min)	1,6-2,3	0,5-0,7
Disminución murmullo vesicular	2,3-2,5	0,6-0,8
Crepitantes	1,6-2,7	0,6-0,9
Roncus	1,4-1,5	0,8-0,9
Egofonía	2,0-8,6	0,8-1,0

Regla de Predicción	Síntomas/signos	VPP [#]	VPN [#]
Single	Presencia de fiebre, tos y crepitantes	-	73-87
Heckerling	Presencia de fiebre (>37,7°C), Taquicardia (>100 l/min), crepitantes y disminución murmullo vesicular Ausencia de asma	11-34	77-93
Melbye	Presencia de fiebre, disnea, dolor torácico y crepitantes Ausencia de rinorrea y dolor de garganta	6-36	70-86
Hopstaken	Presencia de tos seca, disnea y fiebre (>38°C)	17-69	73-90
González Ortiz	Presencia de dolor torácico, disnea, auscultación alterada y neutrofilia	15-31	74-100

CP(+): Cociente de probabilidad positivo. CP(-): Cociente de probabilidad negativo.

VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. (#): Intervalo de confianza del 95%,

(*) Tabla adaptada de referencia 17.

Tabla 5. Validez diagnóstica para infección del tracto urinario de la tira reactiva y regla de predicción (*)

Criterio	Sensibilidad	Especificidad	CP(+)
Nitritos	45-60	85-98	10,7-23,7
Leucocitos	48-86	70-93	4,1-7,3
Nitritos y/o leucocitos	68-88	96-97	17,3-46

Síntomas y signos	Puntos	CP(+)	Actuación recomendada
- Disuria..... 1	0-1	0,38	No dar antibiótico empírico y esperar urocultivo
- Leucocituria 1			
- Nitritos en orina..... 1	≥2	1,74	Tratamiento empírico

CP(+): Cociente de probabilidad positivo.

(*) Tabla de elaboración propia en base de múltiples fuentes y de referencia 20 en lo relativo a regla de predicción.

Utilización de métodos de diagnóstico rápido

Existen pruebas de fácil y rápida realización e interpretación sencilla, que complementan a la anamnesis y la exploración y ayudan a conocer la etiología del proceso.

La validez de la **tira de orina** (Tabla 5) la convierten en una prueba útil, aunque en Atención Primaria debe valorarse con precaución ya que la mayoría de los estudios son a nivel hospitalario¹⁹. Existe una regla de predicción clínica (Tabla 5) cuyo empleo ha evidenciado la reducción de la prescripción de AB y aumento de la adecuación de la misma²⁰.

La **prueba antigénica para detectar estreptococo β -hemolítico del grupo A (Strep-A)** es un método rápido para determinar la presencia de dicho germen en pacientes con faringoamigdalitis aguda que presenta buenos resultados de

sensibilidad y especificidad (85% y 96%) y con cocientes de probabilidad positivo y negativo significativos (22,2 y 0,15)²¹, que pueden verse mejorados si se combinan con los criterios de Centor (especificidad cercana al 100%)²², y que prácticamente la equiparan al cultivo del exudado. Existen pruebas sólidas de que su utilización reduce la prescripción de AB^{22,23}.

La determinación de la **proteína C reactiva (PCR)** es una técnica ampliamente utilizada para el diagnóstico y control de las infecciones en el medio hospitalario, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)²⁴. Su empleo en Atención Primaria está en discusión; aunque su uso puede determinar una reducción en la prescripción de AB, no existen datos suficientes para su empleo sistemático²⁵. La Tabla 6 recoge los puntos de corte establecidos para apoyar la prescripción o no de un AB.

Tabla 6. Puntos de corte de la PCR para el uso de antibióticos (*)

Nivel PCR	Prescripción de antibióticos
≤ 20 mg/l	Se puede retrasar el tratamiento antimicrobiano en la mayoría de los pacientes.
21-99 mg/l	La decisión debe basarse en la combinación de la historia clínica, la exploración física y el valor de la PCR, pudiendo retrasarse la prescripción de antimicrobianos en casos seleccionados.
≥ 100 mg/l	Se recomienda pautar antimicrobianos.

(*) Tabla basada en referencia 24.

Tabla 7. Puntos de corte de la procalcitonina para valorar el riesgo de infección (*)

Nivel procalcitonina	Interpretación
$>0,5$ ng/ml	Probable infección bacteriana grave. Se recomienda firmemente la instauración de tratamiento antimicrobiano.
0,25-0,5 ng/ml	Posible infección bacteriana grave. Se recomienda la instauración de tratamiento antimicrobiano.
$<0,25$ ng/ml	Infección bacteriana improbable. No se recomienda el inicio de tratamiento antimicrobiano.

(*) Tabla basada en referencia 24.

La determinación de la **procalcitonina** es habitual en el ámbito hospitalario para el diagnóstico, seguimiento y estimación del riesgo de infecciones graves bacterianas, así como para guiar la terapia AB en estos pacientes, con buenos niveles de sensibilidad y especificidad (85% y 83%) para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de SIRS²⁴. El manejo del tratamiento AB guiado por esta prueba reduce la tasa de prescripción y la duración de dicho tratamiento²⁶. Los puntos de corte de la procalcitonina para la recomendación de prescripción AB aparecen en la Tabla 7.

Optimización del tratamiento empírico

Un alto porcentaje de los tratamientos AB se realizan de forma empírica sin conocer el germen causal ni sus posibles resistencias. La Tabla 8 recoge recomendaciones que ayudan al uso adecuado de AB en tratamientos empíricos^{2,4}.

En dos circunstancias estaría indicado realizar tratamiento empírico AB:

1) Pacientes con infección con alta probabilidad de desenlace fatal (Ej. sepsis posesplenectomía): alta mortalidad si no se

pauta AB y los métodos diagnósticos no son lo suficientemente rápidos para iniciar tratamiento específico, por lo que se debe iniciar tratamiento empírico con modificación posterior si se precisa.

2) Pacientes con diagnóstico clínico de infección bacteriana (Ej. neumonía comunitaria): se inicia el tratamiento de forma empírica para cubrir los gérmenes más probables.

Como terapia empírica, las principales indicaciones del tratamiento combinado son la búsqueda de sinergismo (reducción en la concentración mínima inhibitoria al utilizar dos AB) y la ampliación del espectro en infecciones mixtas (Ej. infecciones abdominales). Sus desventajas son mayores costes, riesgo de colonización con bacterias resistentes, mayor riesgo de efectos secundarios y antagonismo si no se hace de forma apropiada (Ej. combinación de lincomicinas, cloranfenicol y macrólidos).

El escalonamiento o “desintensificación” representa la utilización dinámica de la información disponible. En infección potencialmente grave que no admita demora en el tratamiento, la elección inicial es empírica con fármacos de amplio espectro,

pero una vez identificado el agente se reduce el espectro de la terapia mediante la suspensión de los AB innecesarios y la modificación por otro de espectro más reducido.

Prescripción diferida

Es un tipo especial de tratamiento empírico que consiste en prescribir un AB para ser utilizado sólo en caso de que los síntomas persistan o empeoren al cabo de unos días, siendo válido sólo en casos en los que no se sospeche un cuadro grave.

Existen evidencias de su utilidad en la reducción en la utilización de AB. Una revisión sistemática sobre su efecto en infecciones respiratorias observó una reducción de prescripción sin

aumento de complicaciones²⁷. Otro estudio en infecciones del tracto urinario no complicadas, evidenció disminución en el consumo AB, con un ligero aumento de la duración de la sintomatología²⁸. La prescripción diferida es especialmente útil en caso de incertidumbre del profesional o presión del paciente.

Vigilancia epidemiológica

Las resistencias varían dependiendo de la localización geográfica y tipo de establecimiento sanitario y su conocimiento es esencial. La vigilancia es un factor crítico para contener el problema de las resistencias y requiere de un seguimiento de la magnitud y tendencias de la resistencia a los AB, así como del uso de estos medicamentos^{1,2,12}.

Tabla 8. Recomendaciones generales para el tratamiento empírico antimicrobiano^{2,4}

1. Antes de pautar un AB responder a la pregunta “¿Está justificada su indicación?”
2. Sólo deberá iniciarse en caso de pacientes con alta probabilidad de infección y desenlace potencialmente fatal y de pacientes con diagnóstico clínico de infección bacteriana.
3. Si es posible, recoger muestras biológicas con fines diagnósticos antes de iniciar el tratamiento.
4. El tratamiento debe ir dirigido a las infecciones más frecuentes y a los patógenos más probables en cada una de ellas (importancia de los datos locales).
5. Valorar las recomendaciones existentes (consensos, GPC, ...), priorizando las de ámbito local.
6. La elección del AB también estará condicionada por otros factores: localización de la infección; características del paciente (edad, factores de riesgo, embarazo/lactancia, alergias, ...); gravedad del cuadro; estudios diagnósticos rápidos previos y factores epidemiológicos (lugar de adquisición de la infección, contactos, ...).
7. Si existen varias opciones posibles se elegirá el AB de mayor efectividad demostrada, priorizando, siempre que sea posible, fármacos de espectro reducido, bactericidas frente a bacteriostáticos y menos efectos adversos potenciales. Si todos los parámetros previos son similares, valorar eficiencia (coste).
8. La dosificación y duración del tratamiento vendrán determinadas por el tipo de infección y localización de la misma ya que su objetivo es alcanzar la concentración necesaria del AB en el lugar de la infección.
9. Valorar la necesidad o no de terapia combinada.
10. Replantear el tratamiento a la luz de la evolución clínica y los datos microbiológicos, buscando el AB más específico.
11. No prolongar la duración del tratamiento más allá de lo requerido.

La evaluación del uso de AB y de las razones subyacentes del mismo, permite identificar los problemas relacionados con dicho uso, con el tratamiento de determinadas infecciones y la existencia o no de cambios en las tendencias, lo que facilita la puesta en marcha de estrategias para mejorar su utilización. El análisis de la DHD de los AB (refleja la fracción de la población que podría recibir un fármaco, en términos de dosis diaria definida, por 1.000 habitantes cada día) es el mejor marcador de la presión que lleva al desarrollo de resistencias.

Guías de práctica clínica (GPC)

El uso de normas de práctica clínica, basadas en evidencias es una estrategia fundamental para mejorar la práctica clínica, contribuyendo al uso racional de los AB. Su utilidad y grado de implantación aumentan si se basan en datos locales, se elaboran por los profesionales implicados y se centran en problemas concretos^{1,2}, siendo una estrategia adecuada el aprovechar las GPC externas y adaptarlas a las características epidemiológicas internas, con revisión y actualización periódica¹². Dichas guías deberían incluir el tratamiento de primera línea y, al menos, el tratamiento alternativo para situaciones particulares frecuentes (alergias, embarazo, insuficiencia renal, ...), así como los niveles de evidencia de sus recomendaciones. Ejemplos de GPC para

procesos infecciosos son las guías elaboradas por el *National Institute for Health and Care Excellence* basadas en patologías (<http://guidance.nice.org.uk/>), y las guías de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria <http://www.guiaterapeutica.net/> y del Servicio Andaluz de Salud (Área Salud de Aljarafe) (<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>) que se centran en el tratamiento.

Las GPC deben facilitar la profilaxis y la prescripción empírica de AB, pero deben aplicarse tras una evaluación detallada de las situaciones individuales del proceso y del paciente⁴. El seguimiento del tratamiento empírico recomendado en las guías mejora el pronóstico²⁹. Una revisión sistemática avala este método como herramienta para favorecer el uso adecuado de los AB³⁰, existiendo pruebas de una mejora en profilaxis quirúrgicas al utilizar GPC específicas³¹.

Los sistemas electrónicos de apoyo a la consulta, versión moderna de las GPC, ayudan al diagnóstico y a la elección terapéutica en base a datos poblacionales y del propio paciente. Estos sistemas mejoran la adherencia a las recomendaciones y la atención y reducen errores de prescripción, con evidencias positivas en el manejo de AB³².

Educación sanitaria

Los elementos de la resistencia relacionados con los pacientes (percepción de necesidad ante toda infección, automedicación, incumplimiento, ...) tienen un peso importante en el uso inadecuado de los AB, siendo necesarias medidas destinadas a paliarlos; estas actuaciones deben incluir medidas encaminadas a prevenir la infección (medidas higiénicas, inmunizaciones, ...) y el fomento de la adherencia terapéutica y del uso racional de la automedicación^{1,2}.

La OMS plantea la necesidad de educar a los pacientes sobre el uso adecuado de medicamentos con evidencias de la eficacia en el uso de AB³³. Además, existen pruebas de que los médicos con habilidades de comunicación, importante para este tipo de estrategias, prescriben menos AB³⁴.

Actuaciones restrictivas

Las estrategias restrictivas se basan en limitar el uso de determinados AB a indicaciones específicas mediante fórmulas diversas.

La forma clásica de restricción es la **limitación normativa o de aprobación previa** en la que el acceso a determinados AB (generalmente de amplio espectro) está limitado por normas y su empleo requiere de autorización (previa o tras las primeras dosis) generalmente por servicio de farmacia, comisión de infecciosas, ..., quedando reservados para infecciones específicas, de sensibilidad comprobada a dicho AB y resistentes a otros, tras antibiograma, y para el tratamiento provisional, en espera de los resultados de cultivo, de infecciones graves^{1,12}. La **incorporación o no de un AB a las GPC** es una forma normativa no impositiva de intervención restrictiva bien aceptada por los profesionales. El **formulario de AB** (conjunto de AB disponibles en un centro) es un sistema restrictivo que, empleado conjuntamente con las GPC, mejora la utilización de los AB. Los estudios muestran una reducción sustancial en el uso de los fármacos restringidos, una disminución de la emergencia de resistencias, así como reducciones en determinadas tasas de las mismas, aunque puede conllevar el aumento del consumo de otros AB y la generación de resistencias a los mismos^{12,35}.

La **rotación cíclica de AB** consistente en la alternancia de agentes AB, mediante la restricción del uso de un tipo o clase de ellos durante un periodo determinado para ser reintroducido posteriormente. Una revisión de la OMS concluye que posiblemente afecte a las resistencias sólo de manera transitoria y que únicamente sirva para reemplazar un problema de resistencia por otro de la misma naturaleza³⁶.

Audit

Consiste en la evaluación de una prescripción, preferentemente en las horas iniciales del tratamiento, y elaboración de recomendaciones de carácter no impositivo sobre la prescripción. Las recomendaciones deben ser realizadas por expertos cercanos a los prescriptores y su acogida suele ser elevada¹². Una revisión sobre el tema avala su eficacia³⁷.

En este sentido, el papel del farmacólogo o farmacéutico clínico es fundamental en la selección de AB y de su posología y en la elaboración de GPC de prescripción. Una revisión sistemática evidenció el papel positivo de estos profesionales en la terapéutica AB³⁸.

Optimización del cultivo y antibiograma

La información aportada por cultivo y antibiograma tiene gran repercusión clínica (ayuda a la elección individual) y

epidemiológica (monitoriza gérmenes implicados y resistencias), siendo una herramienta vital en las estrategias de apoyo al uso adecuado de los AB^{2,12,39}.

La selección de los AB a informar es una decisión a tomar por cada laboratorio, por las especialidades más implicadas en el manejo de procesos infecciosos (incluidos médicos de familia) y por los servicios de farmacia, teniendo en cuenta aspectos como disponibilidad (incluidos en farmacia hospitalaria, comercializados, ...), patrones de resistencia locales, indicaciones (GPC locales, ...)³⁹. El número a incluir debe limitarse a 5-7, priorizando según los criterios de la Tabla 9, pudiendo ampliarse en caso de infecciones concomitantes o de flora polimicrobiana o internamente si es necesario para la inferencia de mecanismos de resistencia^{12,39}.

Tabla 9. Criterios de selección antimicrobianos a incluir en antibiograma^{12,39}.

- Primera elección según germen y tipo de muestra.
- Alternativa/s en caso de alergia.
- Alternativa/s en caso de resistencias.
- Específicos según el tipo de muestra. (Ej. Nitrofurantoína en urocultivo).
- Resistencias inesperadas. (Ej. S aureus resistente a vancomicina).

El antibiograma aporta información cualitativa y cuantitativa que es preciso conocer. La información cualitativa se realiza en función de valores estandarizados establecidos por *Clinical and Laboratory Standards Institute* americano (CLSI; <http://www.clsi.org>) y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* europeo (EUCAST; www.eucast.org), que fijan puntos de corte basados en propiedades microbiológicas, farmacocinéticas y de eficacia clínica, para definir la sensibilidad o resistencia de los diferentes gérmenes a cada AB. La Tabla 10 recoge las categorías de sensibilidad definidas por la *International Organization for Standardization* en base a los criterios mencionados y cuyo objetivo es predecir la eficacia clínica⁴⁰.

Tabla 10. Categorías de sensibilidad⁴⁰.

Sensible	El germen aislado es inhibido in vitro por una concentración de un AB que se asocia a alta probabilidad de éxito terapéutico.
Intermedio	El germen aislado es inhibido in vitro por una concentración de un AB que se asocia a un efecto terapéutico incierto.
Resistente	El germen aislado es inhibido in vitro por una concentración de un AB que se asocia a alta probabilidad de fracaso terapéutico.

La información cuantitativa se suele expresar como concentración mínima inhibitoria (CMI; cantidad de AB, en mg/l o en g/ml, capaz de inhibir el crecimiento in vitro de 10⁵ bacterias/ml en condiciones estandarizadas); su interpretación no siempre es sencilla ya que CMI bajas no siempre indican eficacia al depender también de otros factores, pero es de interés porque ayuda a determinar dosificación y forma de administración. Además, los microbiólogos pueden hacer una lectura interpretada del antibiograma que consiste en inferir, a partir de los fenotipos obtenidos, los mecanismos de resistencia presentes y modificar, en su caso, las categorías clínicas que se deriven de estos mecanismos de resistencia para mejorar la adecuación de los AB prescritos.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. OMS. Ginebra. 2005.
2. OMS. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. OMS. Ginebra. 2001.
3. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-3
4. Baos V, Barbero A, Doigéne E, Eguilleor A, Eyaralar T y cols. Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2006;38(3):174-7.
5. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-77.
6. Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, Gil MV. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(supl 4):28-31.
7. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):193-200.
8. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract* 2012;8(2):473-82.
9. Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Momen J, Goossens H, Ferech M. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008, 14(11):1722-30.
10. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
11. ECDC-EMEA. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm. 2009.
12. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E y cols. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. *Farm Hosp*. 2012;36:33.e1-e30.
13. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Doi: 10.1002/14651858.CD003539.pub2.
14. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A & Low DE (7 April 2004). Empirical Validation of Guidelines for the Management of Pharyngitis in Children and Adults. *JAMA*. 2004; 291(13): 1587-95.
15. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.
16. Benniger M, Segreti J. Is it bacterial or viral?. Criteria for distinguishing bacterial and viral infections. *J Fam Pract*. 2008; 57(2 Suppl Managing):S5-11.
17. Redondo J, Molero JM. ¿Tiene una infección respiratoria bacteriana?. *AMF* 2011;7(9):504-8.
18. Martín R, Martín J, Lobón C, Hernando T, Crespo AE, Sabugal G. ¿Es útil la disuria para el diagnóstico de la infección del tracto urinario? *Atención Primaria*. 2000;26(8):550-3.
19. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol*. 2004;4:4.
20. McIsaac WI, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med*. 2007;167(20):2201-6.
21. Ruiz-Aragón J, Rodríguez R, Molina JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(6):391-402.
22. Llor C, Madurell J, Balagué-Corbella M, Gómez M, Cots JM. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract*. 2011; 61(586):e244-51.
23. Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):640-4.
24. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en pacientes con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
25. Engel MF, Paling FP, Hoepelman A, Van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract*. 2012;29(4):383-93.
26. Schuetz P, Chiappa V, Vriel M, Greenwald JL. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions A Systematic Review of Randomized Controlled trials and Recommendations for Clinical Algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322-3.
27. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections?. A systematic review. *Br J Gen Pract*. 2003;53(496):871-7.
28. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomized controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c199.
29. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rule. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1525-31.
30. Gross P, Pujat D. Implementing practice guidelines for appropriate antimicrobial usage: A systematic review. *Med Care*. 2001;39(supl 2):155-69.
31. Gorecki W, Grochowska E, Krysta M, Wojciechowski P, Taczanowska A, Stanek B. A prospective comparison of antibiotic usage in pediatric surgical patients: the safety, advantage, and effectiveness of the Surgical Infection Society guidelines versus a common practice. *J Pediatr Sur*. 2002;37(10):1430-34.
32. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2005;25(8):1116-25.
33. Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, van Breda M, et al. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):373-9.
34. Smeets HM, Kuyvenhoven MM, Akkerman AE, Welschen I, Schouten GP, Van Essen GA, et al. Intervention with educational outreach at large scale to reduce antibiotics for respiratory tract infections: a controlled before and after study. *Fam Pract*. 2009;26(3):183-7.
35. White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):230-9.
36. Kucers A, Street A. Rotation of antimicrobials: Possibilities for success. *WHO Drug Information*, 1999;13(2):67-71.
37. John JF, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):471-85.
38. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(Suppl 1):i73-6.
39. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM; on behalf of ARPAC Steering Group. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance, Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):937-54.
40. International Organization for Standardization (ISO). 2006 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices-Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. International Standard 20776-1, ISO, Ginebra.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012