

■ **Feto de 20 semanas de desarrollo intrauterino.
Disección de cara y exposición de la órbita derecha**

Técnica: Microscopía electrónica de barrido

PORCIÓN ANTERIOR. Formación de párpados y definición del espacio y saco conjuntival. Ubicación de la córnea y posterior a ella el cuerpo ciliar. En la cámara vítrea se identifica una superficie lisa y delicada que corresponde a la retina. Se identifica el cristalino. En la zona posterior se ubica un segmento de hueso esponjoso de la órbita y en la zona inferior derecha se localizan fascículos de músculo estriado esquelético cortado transversalmente.



Fotografía 1 ■

6/17/2008 10:50:48 AM | HV 15.0 kV | Det ETD | Mag 19x | VacMode High vacuum |
Fotografía realizada en los laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia |

 5.0 mm

Zoila Castañeda Murcia, OD, MSc. Universidad El Bosque, Colombia.

© Todos los derechos reservados. Esta fotografía no puede ser reproducida ni total ni parcialmente, sin el permiso previo de la autora.

**Editorial**

Optimización de la antibioticoterapia, una estrategia en contra de la multirresistencia microbiana

María Virginia Villegas

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), Cali, Colombia

Cristhian Hernández-Gómez

Grupo de Investigaciones en Resistencia Antimicrobiana y Epidemiología Hospitalaria (RAEH), Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Durante el último siglo, los agentes antimicrobianos transformaron la práctica de la medicina. De la mano de los antimicrobianos se han logrado grandes avances en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, permitiendo, además, que el manejo exitoso de pacientes críticamente enfermos, en quimioterapia o con necesidad de trasplantes de órganos sea una realidad (1,2).

Sin embargo, entre el 20 y el 50 % de las prescripciones de antimicrobianos en instituciones hospitalarias de cuidado crítico en Estados Unidos son innecesarias o inapropiadas (3). El uso inadecuado de los antimicrobianos es un factor definitivo para la generación y el incremento progresivo de la resistencia microbiana, la cual puede diseminarse por medio de elementos genéticos móviles a otras bacterias del ámbito hospitalario y de la comunidad; por esta razón, la resistencia bacteriana podría considerarse la mayor amenaza actual en salud pública (4).

Los programas de optimización de la antibioticoterapia (*antimicrobial stewardship*) pretenden racionalizar el manejo de las alternativas terapéuticas en los pacientes con infecciones, incrementando las tasas de curación, disminuyendo la probabilidad de fallas y reduciendo los efectos secundarios asociados al uso de antimicrobianos (4).

Las infecciones en pacientes críticamente enfermos son comunes en clínicas y hospitales de alta complejidad (5). Muchas de estas infecciones son el resultado de un uso excesivo o inapropiado de antimicrobianos, que favorece la aparición y la transmisión de mecanismos de resistencia entre bacterias, lo que lleva a la selección de patógenos multirresistentes. La aparición de estas bacterias multirresistentes ha limitado el uso de numerosos antimicrobianos, aumentando la morbimortalidad de los pacientes y los costos hospitalarios. Por ejemplo, los antimicrobianos de uso sistémico ocupan el tercer lugar en los ítems más costosos del presupuesto para farmacia de los hospitales no federales de Estados Unidos, con gastos que excedieron los \$ 1,9 mil millones en el 2012 (6).

La presencia de estas bacterias es un reto hospitalario, ya que se deben extremar las medidas de prevención y control de infecciones, ser muy riguroso en la limpieza y desinfección de las áreas hospitalarias, y vigilar permanentemente la adherencia del personal con la higiene de las manos, para evitar la transmisión cruzada. Se ha reportado que las infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos, aumenta la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos de la salud (7-9). Por ejemplo, en los Estados Unidos, anualmente, las infecciones hospitalarias generan costos prevenibles de \$ 28.000 a 33.000 millones de dólares en atención de salud (5).

El programa de optimización de la antibioticoterapia es un esfuerzo coordinado para promover el uso racional y eficaz de los agentes antimicrobianos, que incluye – pero no se limita – a, la apropiada selección, dosificación, administración y duración de la terapia antimicrobiana como estrategia para el logro de este importante objetivo (6). Cuando las estrategias para el buen uso de los antibióticos se utilizan en conjunto con la prevención y el control de las infecciones hospitalarias, el programa de optimización de la antibioticoterapia se comporta como un factor que contribuye a prevenir la transmisión de patógenos multirresistentes en los ambientes hospitalarios y en la red de atención de alta complejidad.

Las guías para desarrollar o fortalecer los programas de optimización de la antibioticoterapia fueron publicadas inicialmente en 2007 por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) (6). Sus directrices mencionan dos estrategias proactivas para implementar un programa de optimización de la antibioticoterapia: 1) auditoría prospectiva con intervención y retroalimentación, y 2) restricción en la formulación y autorización previa (6). Se pueden usar elementos suplementarios en combinación con estas estrategias básicas, en función de los patrones de la práctica locales y los recursos disponibles.

La auditoría prospectiva con intervención y la retroalimentación para el médico tratante puede reducir el uso inapropiado de los antimicrobianos y sirve como un propósito educativo para modificar futuras prescripciones. Esta estrategia permite a los clínicos mantener la autonomía, que es una preocupación con algunas otras intervenciones (1). Para esta estrategia, se debe contar con una persona que supervise y haga seguimiento de los antibióticos seleccionados (usualmente por su costo o mayor potencial de selección de resistencia), identifique al paciente, evalúe si la antibioticoterapia se ajusta a las guías institucionales, y haga retroalimentación al médico tratante sobre su uso adecuado o inadecuado. Debe contar con apoyo del área administrativa para tomar decisiones de suspender o cambiar la formulación.

La restricción mediante la formulación con autorización previa implica limitar el uso de un agente antimicrobiano a determinadas indicaciones, médicos tratantes, grupos de especialistas o poblaciones de pacientes. Las desventajas de la restricción mediante autorización previa del formulario son el rechazo u oposición de los clínicos debido a su percepción de pérdida de autonomía y a los retrasos en el inicio del tratamiento (1,10,11). El mayor problema de esta estrategia es que pocas veces cambia la cultura sobre el uso adecuado de los antibióticos, ya que no se recurre a métodos educativos ni a la retroalimentación inmediata del médico frente a su paciente. Su ventaja radica en que se pueden lograr reducciones inmediatas y sustanciales en el uso y los costos de los antimicrobianos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, al limitar el uso de ciertos antimicrobianos o aumentar el de sus sustitutos, se puede generar resistencia a los antimicrobianos seleccionados (6).

La educación es necesaria para promover la aceptación de las estrategias de promoción de la optimización de la antibioticoterapia e influenciar la conducta de quienes la prescriben (6). La educación del médico tratante sobre la elección y la duración de la antibioticoterapia, junto con una retroalimentación prospectiva, ha demostrado ser eficaz, por ejemplo, para reducir la duración excesiva de la terapia antimicrobiana en la neumonía adquirida en la comunidad (12).

Las guías y flujogramas basados en la 'evidencia', que toman en consideración la microbiología y los patrones de resistencia antimicrobiana, también pueden mejorar el uso de los antimicrobianos (6). Estas guías y flujogramas deben desarrollarse con aportes de los grupos de especialistas involucrados, con el fin de mejorar la probabilidad de adherencia

Se han reportado otras estrategias complementarias, como formularios especiales de prescripción con los requisitos para justificar los antibióticos y las características de la detención automática, para prevenir las terapias excesivas y, además, reducir el uso inapropiado de antimicrobianos; no obstante, esto podría dejar al paciente sin cobertura antimicrobiana, por la dificultad del clínico para seguir este tipo de procesos (6) En un programa de optimización de la antibioticoterapia, existen otras estrategias terapéuticas como las siguientes.

Se deben optimizar las dosis y su administración, teniendo en cuenta las características de los pacientes (por ejemplo, edad, peso), el agente causal, el sitio de la infección, la farmacocinética y la farmacodinamia, y otras características del agente antimicrobiano (13). En las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, en un estudio farmacocinético que incluyó 56 hospitales estadounidenses, se demostró reducción de la mortalidad cuando el antibiótico betalactámico se administraba mediante infusión prolongada, usualmente en 3 a 4 horas, en lugar de infusiones intermitentes, usualmente de 30 minutos (14). La interrupción del antimicrobiano inapropiado o redundante, según los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad, es decir, cuando se interrumpe un antibiótico de amplio espectro y se inicia otro con un espectro más reducido pero específico para el patógeno aislado, reduce la exposición bacteriana a los antimicrobianos, la selección de patógenos resistentes, y los costos de atención de salud, al dirigir la terapia al patógeno causante de forma más eficaz (6). La introducción de ertapenem en los formularios hospitalarios, pudo haber ayudado a mejorar la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* al imipenem, al disminuir el uso innecesario y la presión selectiva de antibióticos con acción contra esta bacteria (16).

Frente a la alta probabilidad de infecciones causadas por flora mixta o con bacterias tipo *P. aeruginosa*, la terapia combinada ha sido utilizada para tratar de ofrecer el mayor cubrimiento posible; esta práctica ha sido asociada con menor mortalidad (17). Sin embargo, la continuación de la terapia combinada en el tratamiento dirigido no reduce las tasas de recurrencia y no se asocia con beneficios adicionales en la supervivencia (18-20). Por lo tanto, el cambio a monoterapia puede hacerse con seguridad, una vez que los resultados de sensibilidad estén disponibles. Las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas constituyen una excepción a esta recomendación de la monoterapia en el tratamiento dirigido (21).

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos y la falta de nuevos antibióticos en la fase de investigación y desarrollo, han creado una crisis de salud mundial debido a la amenaza de un retorno a la era preantibiótica, con infecciones incontrolables. El uso inapropiado de los antimicrobianos y las medidas inadecuadas de prevención y control de infecciones, contribuyen a la diseminación de las bacterias multirresistentes lo cual, a su vez, aumenta la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos de atención en salud. Un programa de optimización de la antibioticoterapia es un esfuerzo coordinado de mejoramiento de la calidad en la atención en salud, para promover el uso racional y eficaz de los antimicrobianos, lográndose mejores resultados clínicos y la preservación de una microflora bacteriana sensible a los antimicrobianos.

Referencias

1. Maccougall C, Polk RE, Campus V. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:638-56.
2. Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2014;59(Suppl.3):S97-100.
3. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Maltz P, et al. Vital signs: Improving antibiotic use among

- hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:194-200.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: CDC; 2013.
 5. U.S. Department of Health and Human Services. National action plan to prevent healthcare-associated infections: Roadmap to elimination. Fecha de consulta: 31 de octubre de 2014. Disponible en: <http://1.usa.gov/17FlqsO>.
 6. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:97-8.
 7. Karam GH. Understanding trends in antibiotic resistance: Focus on the hospital environment. *Adv Stud Med.* 2004;4:262-8.
 8. Rosenberg DJ. Infections, bacterial resistance, and antimicrobial stewardship: The emerging role of hospitalists. *J Hosp Med.* 2012;7(Suppl.1): 334- 343
 9. Fishman N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:322-7.
 10. Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: Antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:25-9.
 11. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efirid LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1581-7.
 12. Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM. Improving antimicrobial stewardship: The evolution of programmatic strategies and barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:367-74.
 13. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290:2588-98.
 14. Koomanachai P, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clin Ther.* 2010;32:766-79.
 15. Kuo HY, Chang KC, Kuo JW, Yueh HWA, Liou ML. Imipenem: A potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:33-8.
 16. Goldstein EJC, Citron DM, Peraino V, Elgourt T, Meibohm AR, Lu S. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: Effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5122-6.
 17. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1742-8.
 18. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:519-27.
 19. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barceñilla F, Escobedo-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007;35:1888-95.
 20. Peña C, Suárez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: A post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;57:208-16.
 21. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumbarello F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:943-50.