

# GUIA DE USO RACIONAL DE TERAPIA ANTIMICROBIANA

## 1. Objetivos

- Replantear las bases en el uso de medicamentos de Alta Calidad, amplia Bio-disponibilidad, eficacia clínica comprobada y seguridad en el manejo de las enfermedades infecciosas en Clínicas y otras instituciones con las que se tienen convenio.
- Recomendar al Profesional médico institucional, la aproximación al uso adecuado de antimicrobianos en los pacientes hospitalizados con enfermedades infecciosas, que permita disminuir la aparición de organismos resistentes, disminuir el tiempo de hospitalización, la morbi-mortalidad con una mejor optimización de los recursos farmacológicos.
- Orientar y facilitar la elección del más eficiente y seguro agente antimicrobiano.

## 2. Alcance

Esta Guía aplica a todos los Procesos de la Prestación del Servicio donde se genere un manejo o uso adecuado de antimicrobianos.

## 3. Definiciones

- **Antimicrobiano:** sustancia química que destruye o impide la replicación activa de los microorganismos como bacterias, mico bacterias, virus, u hongos.
- **Antibiótico:** Sustancia química sintética o semi-sintética que posee actividad antimicrobiana.
- **Concentración Inhibitoria Mínima (CIM):** concentración mínima del agente antimicrobiano necesaria para inhibir el crecimiento de un microorganismo dado.

## 4. Introducción

La disciplina de las enfermedades infecciosas, es uno de los campos de la medicina que mas rápidamente evoluciona. En enfermedades infectocontagiosas los síndromes cambian, con la aparición de nuevos microorganismos, con el desarrollo de nuevas resistencias y la reaparición de infecciones que aparentemente estaban controladas. Por este motivo, el uso de la terapia antimicrobiana, el conocimiento y el uso de las moléculas tienden a cambiar rápidamente.

Los avances tecnológicos que han incorporado nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, muchas de ellas invasivas, y los cambios en las características demográficas de la población con tendencia al envejecimiento, mayor prevalencia de patologías crónicas y de pacientes inmuno suprimidos, han hecho cada vez más compleja la atención hospitalaria y con mayores riesgos potenciales de infecciones al interior de las clínicas u hospitales.

En los últimos años la prevención, el control o disminución de las Infecciones Asociadas al cuidado de la salud o IAAS, son consideradas como uno de los mejores indicadores de calidad de la atención debido a su frecuencia, la gravedad que conllevan, y el aumento significativo de los costos que implica su ocurrencia y porque reflejan el resultado de acciones del equipo de salud, susceptibles de ser modificadas de acuerdo a los estándares vigentes.

Los nuevos avances, los nuevos gérmenes, las nuevas etiologías, las nuevas epidemias plantearán cada día la dinámica real de las aproximaciones al mejor manejo terapéutico. Es importante tener en cuenta y con mesura, los cambios dinámicos propuestos por las organizaciones internacionales en las Concentraciones Inhibitoria Mínimas (MIC) de diferentes antimicrobianos, planteando aparición de resistencias mayores y replanteando conceptos de uso. Tener en cuenta que a mayor número o duración de la terapia sobre todo en los 12 meses previos, es mayor la tendencia a bacterias resistentes en los pacientes y en la Comunidad en general.

Existen herramientas para ayudar a optimizar el uso de los antimicrobianos en la institución, racionalizando el manejo de los mismos. El equipo de Enfermedades Infecciosas de la institución juega un *rol* fundamental para el cumplimiento de éste objetivo.

La educación continua in vivo “face to face”, permite que el personal se familiarice con el uso de fármacos, conocer sus características farmacológicas y sus efectos secundarios, pero lo más importante es que permite que se tenga la opción de suspender temporalmente el fármaco o cambiarlo por otro de acción similar cuando la flora hospitalaria muestre resistencia a un determinado agente.

El laboratorio de Microbiología juega un importante papel a la hora de reportar casos de resistencia que se presenten contra los fármacos que se están aplicando en determinado momento en la clínica, ya que permite la detección precoz de cepas resistentes que pueden controlarse con oportunos cambios en los antibióticos autorizados para uso en la institución. El otro rol fundamental del laboratorio es tipificar los gérmenes en el menor tiempo posible dando además su perfil de susceptibilidad para pasar de la terapia empírica a la específica con el antibiótico indicado para el germen identificado.

Publicación de Febrero de 2017 de la Organización Mundial de la Salud (WHO), titulada “Twelve types of bacteria were deemed priorities in urgent need of new antibiotics, according to a list released by the World Health Organization”, vuelve a retraernos a consideraciones que institucionalmente hemos comentado en diferentes oportunidades, luego de revisar los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana e los últimos años.

Este grupo de bacterias, sobre todo las consideradas críticas por WHO, como **Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y Enterobacterias**, con resistencias hasta del 59% a múltiples grupos de antimicrobianos, incluyendo carbapenem presentes en las instituciones o remitidas de otros hospitales o clínicas, plantean de nuevo y con urgencia la necesidad de utilizar **medicamentos de reconocida calidad, biodisponibilidad y eficacia terapéutica comprobada tanto clínica como experimentalmente**, sobre todo en las áreas críticas donde encontramos mayoritariamente estos gérmenes, como **UCI adultos, Unidad de cuidado intensivo del Recién Nacido, Unidad de Pacientes de Hematología-Oncología**, pues estas áreas ameritan una consideración especial con respecto a la terapia antimicrobiana a utilizar, pues en ellas se encuentran generalmente hospitalizados pacientes con alto riesgo de fallecer no solo por sus patologías extremas de base, sino también por el riesgo de contraer IAAS con estos microorganismos de elevada resistencia y mayor morbilidad y mortalidad. Estas infecciones causadas por bacterias multi-resistentes causan una amplia morbilidad y mortalidad, con un mayor costo por mayor estancia hospitalaria y complicaciones.

## 5. Categoría

IA: La evidencia proviene de estudios bien diseñados y es Fuertemente recomendable.

## 6. Patogenia

Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración del antibiótico.

### Tipos de resistencia:

*Natural o intrínseca.* Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos. Todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico.

*Adquirida.* Constituye un problema en las instituciones de salud, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles. La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases del cromosoma) o por transmisión de material genético extra cromosómico procedente de otras bacterias.

### Prevención de la Resistencia Bacteriana

Actualmente existen varias estrategias con el fin de minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antimicrobianos.

- Uso racional de los antimicrobianos mediante la educación al personal Médico y de salud de las instituciones.
- Incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia.
- Establecimiento de programas de evaluación para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas.
- Racionalidad en el empleo de antimicrobianos en la medicina veterinaria para la producción de alimento animal. Los efectos del origen de la resistencia bacteriana por medio de esta vía ha sido demostrada en diferentes trabajos, al encontrar *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, tetraciclina y otros antibióticos en las heces de cerdos, pollos y seres humanos, con estudios adicionales encontrando cepas resistentes de *Campylobacter* *Escherichia coli* en seres humanos, como consecuencia del uso de estos fármacos en la producción de alimentos para animales.
- Rotación de antimicrobianos en las instituciones de salud para reducir la resistencia, considerando un concepto novedoso y atractivo ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia; sin embargo, la incorporación de otros factores potencialmente determinantes en la adquisición de resistencia en la estructura genética como bacteriófagos, plásmidos, transposones y el más reciente descubrimiento de elementos genéticos móviles denominados integrones y cassettes de genes, ha creado cierto grado de escepticismo en el éxito de esta estrategia.
- Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de IAAS: Higiene de manos, Aislamiento preventivo y Desinfección adecuada de ambientes.
- Empleo cada vez más de las vacunaciones. En este sentido, en la actualidad se buscan nuevas opciones contra gérmenes de alta virulencia y multiresistencia, productor de procesos infecciosos graves en los seres humanos como el Neumococo.

## 7. Recomendaciones

Como política institucional, la atención con calidad, la atención con seguridad clínica, deben continuar siendo parte de nuestro trabajo diario, de nuestra presentación a la comunidad de salud que opta por los servicios que se prestan, porque el proceso diferencial marca definitivamente un hecho favorable institucionalmente hablando.

De acuerdo con los lineamientos emanados del Comité de Antimicrobianos en conjunto con el Comité de Infecciones de la institución, avalados igualmente por la Dirección General, se revisa de nuevo el enfoque como se ha venido realizando en años anteriores con el uso de antimicrobianos de reconocida biodisponibilidad, eficacia clínica y calidad o medicamentos originales, en aquellos pacientes que a criterio del especialista tratante ameriten estos medicamentos. En caso de necesitarse, de acuerdo a la complejidad del proceso actual del paciente infectado, deben ser sustentados en forma adecuada y coherente en la historia clínica del paciente.

- Utilizar por consideraciones de mayor riesgo de morbi-mortalidad y falla terapéutica en unidades especiales como la UCI de adultos, UCI de recién nacidos, Unidad de Cuidado Especial, Unidad de Hemato –Ontología y aquellos pacientes que a juicio del médico por inmutación de base o riesgo mayor de muerte ameriten este tipo de medicamentos por la severidad de la infección, la necesidad de iniciar una terapia que brinde seguridad desde la primera hora de la aplicación del medicamento como lo recomendado internacionalmente.
- El riesgo de morbilidad y mortalidad en el paciente infectado, paciente infectado con diferentes comorbilidades o con sepsis establecida, que se corre cuando no se dispone de la adecuada farmacopea en donde por diferentes estudios solo disponemos prácticamente de la primera hora para definir el camino y las mejores posibilidades de sobrevivencia de los pacientes y en donde el retraso o el uso de medicamentos inapropiados aumentan la mortalidad de los pacientes.
- Atención a personas con grado de inmuno-compromiso importante como pacientes con cáncer, con cirugías asociadas a múltiples infecciones, con sepsis mixtas, que de por sí plantean mortalidades

hasta de un 90% cuando la terapia inicial no es adecuada o inefectiva, ameritan una terapia de alta calidad desde el inicio.

- Atención a paciente inmuno-comprometido como pacientes Hemato-Oncológicos con tendencia a neutropenia o linfopenia por la terapia cito-tóxica asociada, quienes en sepsis o neutropenia febril pueden alcanzar mortalidades superiores al 60% hacen necesario éste tipo de aproximación terapéutica.
- Evaluación y atención a pacientes con VIH/SIDA, en estadios avanzados, con infecciones oportunistas que no dan posibilidad de equivocación en la elección inicial, pues el paciente fallece ante la falta de celularidad adecuada para defenderse de los diferentes microorganismos, plantean la necesidad absoluta de terapia de reconocida eficacia.
- Atención a pacientes con obesidad mórbida quienes al infectarse, adicionan al choque metabólico inicial un choque séptico que aumenta la morbi-mortalidad de éstos casos en los cuales fallar en la terapia inicial es fenecer; con pacientes cuyo volumen de distribución de medicamentos es superior y en los cuales aún no se conoce estudios definitivos.
- Medicamentos con estabilidad a temperaturas altas (como en las salas generales) se hace necesario, pues los que no garanticen ésta estabilidad y con la tendencia actual de infusiones continuas, pueden disminuir no solo la estabilidad del compuesto, sino también su eficacia, llevando a fallas clínicas y desarrollo de resistencia.

### **Aproximación a la Terapia Antimicrobiana en una de las Clínicas de nuestra ciudad, un análisis dinámico:**

Con la mejor idea, centrada siempre en atención con calidad y responsabilidad, y un manejo técnico basado en medicamentos de alta calidad y eficacia comprobada en su biodisponibilidad y respuesta, hemos logrado mantener un patrón de sensibilidad antimicrobiana en los últimos ocho (8) años que nos permite el uso de prácticamente todos los antimicrobianos disponibles. Cambiar éste concepto podría llevarnos a patrones de mayor resistencia antimicrobiana y al uso de medicamentos de mayor costo con el riesgo de mayores estancias hospitalarias y al final a comprometer la morbi-mortalidad asociada en pacientes hospitalizados.

El seguimiento microbiológico institucional de los últimos 8 años, demuestra que los principales microorganismos son *E.coli*, *K.pneumoniae* y *P.aeruginosa*, SEMR, *E.faecalis*, SAMR, *E.cloacae* y *S. marcescens*, con una tendencia en aumento en variedades de *Staphylococcus* meticilinoresistentes en los últimos años.

Considerando la distribución de los microorganismos en IAAS del último período de análisis, continúa los gram negativos como los más prevalentes con un 57%, seguidos por gram positivos 34% y micosis con 9%.

### **Aproximación al manejo de Gérmenes Gram negativos:**

El porcentaje de sensibilidad de los gérmenes gram negativos tiene tendencia a un aumento de resistencia en el tiempo, conservando efectividad por encima del 80% en general para antibacterianos como amikacina, cefoperazona, sulbactam, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, tigecyclina, polimixinas y piperaciclina tazobactam. Patrones de sensibilidades menores y en un rango intermedio para cefepime, ceftazidime, gentamicina, doripenem, levofloxacina y aztreonam en límites entre el 73% y 79%.

Se encuentra especialmente microorganismos como *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *Acinetobacter spp* por la tendencia a patrones de resistencia mayor incluyendo los carbapenem, por lo tanto combinaciones de amino glucósido y carbapenem será la indicada ante la sospecha del microorganismo. Si en el cultivo hay resistencia a los carbapenem será considerada la recomendación inicial ante la sospecha de infección por estos gérmenes hasta el reporte definitivo de los cultivos. Si en el cultivo hay resistencia a los carbapenemicos, se deberá utilizar Polimixinas tipo B y E (colistina) conjuntamente con el carbapenem de menor MIC o Cefoperazona sulbactam o fosfomicina.

Al evaluar cada unidad por separado se considera la flora específica por sus características ecológicas especiales y sus respectivos patrones de sensibilidad y resistencia, patrones dentro de los cuales el

equipo de atención Médica debe moverse, para tratar a los pacientes de acuerdo con la tabla comparativa anexa del área, observando idealmente que el manejo inicial sin conocimiento del microorganismo hasta el reporte definitivo se lleve a cabo con antimicrobianos con patrones de sensibilidad superiores o iguales al 79% para luego descalarse de acuerdo con los resultados definitivos.).

### **Recomendaciones para el manejo de Gérmenes gram positivos:**

Dentro de los gram positivos, continúan presentándose *SEMR*, *E.faecalis* y *SAMR*, con sensibilidad a vancomicina del 91%, daptomicina 100% , Trimetoprim sulfa 71% y Linezolid 99%. *E.faecalis* con buena sensibilidad a ampicilina.

Se presenta en forma intermitente cepas de *E.faecium* con resistencia a ampicilina y en menor proporción vancomicina VRE, cepa ésta de la mayor alerta epidemiológica que obliga a Cohortización inmediata de los pacientes y a un seguimiento estricto por el Comité de Infecciones para tratar de evitar su propagación, para la cual el uso de linezolid o daptomicina pueden ser adecuados.

### **8. Indicaciones**

Se dan indicaciones al equipo Médico de la institución para la toma de mejores decisiones terapéuticas en patologías infecciosas, basados en estudios de seguimiento de nuestra institución. De recordar que la medicina es una ciencia afortunadamente cambiante y las certezas de hoy pueden ser las falencias del mañana.

Teniendo en cuenta que IAAS propias o remitidas son más frecuentes en los servicios que atienden a pacientes de mayor riesgo y con patologías complejas como: Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de pacientes Hemato-Oncológicos y Unidad Recién Nacidos, se hace prioritario el uso de medicamentos de reconocida biodisponibilidad, calidad y eficacia clínica comprobada en estas áreas.

### **9. Equipo**

Ninguno

### **10. Instrucciones**

- Las tablas y cuadros adjuntos deberán ser consultados por los Médicos tratantes como parte de la Guía de apoyo terapéutico para el uso racional de los antimicrobianos.

Los cuadros infecciosos bacterianos que requieren antibióticos, no necesariamente responden mejor a antibióticos nuevos que a los tradicionales.

- Utilice los antibiogramas y la sensibilidad del germen a tratar, descale cuando sea necesario.

Decálogo del uso racional de Antibióticos:

1. Utilice solo cuando sea necesario
2. Usar el antimicrobiano apropiado para el germen con el menor espectro.
3. Considere el antimicrobiano apropiado a cada huésped
4. Utilice la dosis adecuada
5. Utilice la vía de menor riesgo
6. Trate por el tiempo apropiado
7. Utilice el producto menos tóxico, con menores efectos adversos e interacciones.
8. Utilice los de menor tendencia a la inducción de resistencia.

## 11. Documentos Relacionados

1. Ritchie DJ, Alexandre BT, Finnegan P. New antimicrobial agents for use in intensive care. *Infect Dis Clin NA* 2009;23:665-682
2. Levison ME, Levison J. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin NA* 2009;23:791-817
3. Spellberg, B, JH Powers, EP Brass, LG Miller y JE Edwards, Jr. 2004. Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. *Clin. Infect. Dis.* 38:1279-1286.
4. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents. *JID* 1980;157:869-876
5. Cortez JA. Bogotá, 2600 metrosmas cerca del uso prudente de antimicrobianos. *Infectio* 2010;14:165-166
6. Chen LF, Chopra T, Kaye K. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Infect DisClin NA* 2009;23:817-846
7. Alvarez CA. Prevención de las Infecciones asociadas a la atención en salud, un reto en el mejoramiento de la seguridad del paciente. *Infectio* 2010; 14:239-240
8. OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 2005.
9. Martínez MJ, García MA, Sánchez EG. Los carbapenems disponibles. Propiedades y diferencias. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2012;28:53-64
10. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados (Revisión *Cochrane* traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2.
11. Letter to the Editor. Stability of doripenem, imipenem y meropenem at elevated room temperatures. *Inter J Anti Agents* 2010;6:43
12. Morrel MR, Micek TS, Kollef MH. The Management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin NA* 2009;23:485-502
13. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *The lancet* 2003;362:1142-1161
14. Mckenna M. Return of the Clap. *Scientific American* 2012;306:5.30-31
15. Costelloe C, Metcalfe CH, Locering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:2096-2107