

GESTIÓN CLÍNICA PARA EL MANEJO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOSⁱ CLINICAL MANAGEMENT FOR ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas bacterianas con un adecuado diagnóstico y tratamiento apoyado en un apropiado antibiótico, permiten una alta eficacia en la reducción de la morbilidad y mortalidad. Esta situación sitúa los antibióticos como un grupo particular de medicamentos, de amplio uso por los clínicos, desde la medicina general a prácticamente todas las especialidades, y únicos con efectos ecológicos cuya utilización puede contribuir a la selección de cepas resistentes, con la consiguiente diseminación de este atributo.

Dado el aumento de la resistencia bacteriana, este artículo busca actualizar el problema, con la finalidad de potenciar la creación de programas de optimización de uso de antibióticos en la red pública de salud de Chile y su implementación a través de la gestión clínica.

ABSTRACT

Adequate diagnosis and appropriate antibiotic treatment of bacterial infectious diseases is effective in reducing morbidity and mortality. This situation places antibiotics in a special group among drugs widely used by clinicians, unique ecologically whereby use may contribute to the selection and subsequent dissemination of resistant strains.

Given the rise of bacterial resistance, this article aims to serve as an update, promoting programs that optimize antibiotic use in Public medical care in Chile, and their implementation through Clinical Management.

RODRIGO CONCHA

Médico, MSc.
Microbiología
Hospital Tomé
Tomé, Chile
rodrigo.conchan@
redsalud.gov.cl

(i) Trabajo recibido 31 de agosto 2015; aceptado para su publicación 24 de noviembre 2015.

DEFINIENDO EL PROBLEMA

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) son un problema de Salud Pública^{1, 2} porque aumentan la morbilidad y mortalidad en los establecimientos, además de aumentar los costos de la atención.³ Una proporción variable de las infecciones pueden ser prevenidas con medidas conocidas a través de intervenciones en distintos niveles de acción, tales como:

- a. Factores de riesgo propios de los pacientes y sus patologías
- b. Aspectos ambientales
- c. Aspectos asociados al proceso de atención

Chile cuenta con un Programa Nacional de Control de Infecciones (PNCI) desde 1983,⁴ que es dirigido desde el Ministerio de Salud y tiene por propósito disminuir las tasas de infecciones, en particular las asociadas a procedimientos de atención en salud y los brotes epidémicos. Para lograr esto, las estrategias planteadas son:

1. Contar con un diagnóstico de situación: Que permita identificar problemas
2. Normar las actividades de prevención: Que utilice la mejor evidencia disponible
3. Promover las actividades de intervención: Que alcance el mayor impacto
4. Evaluar los programas implementados: En organización como en funcionamiento.

En 1993 se actualizó la norma modificando los objetivos del Programa, destacando la epidemiología como principal herramienta. En esa ocasión se focalizó el programa en la vigilancia de infecciones de alto impacto o de mayor gravedad, asociadas a procedimientos invasivos o con potencial de producir brotes epidémicos.⁵

En 2011 se realiza una tercera actualización con énfasis en coordinación de la red de establecimientos para el seguimiento de pacientes, y la participación de los programas locales en las actividades de prevención y contención de epidemias comunitarias y pandemias (Fortalecimiento de Vigilancia).⁶

Este programa, coordinado desde la entidad rectora de salud, ha sido exitoso en lo que

se ha planteado, y en consecuencia propone una oportunidad de intervención por parte de los sistemas de Salud en el control de la resistencia bacteriana como una externalidad generada a consecuencia de la atención sanitaria. Sin embargo, aun cuando esta vigilancia ha permitido conocer la epidemiología de la resistencia, esto no ha sido suficiente para contener la aparición de la resistencia misma y su diseminación.

Complementariamente, existen diversos esfuerzos e iniciativas locales de sociedades científicas,⁷ hospitales⁸ y centros de salud⁹ que buscan regular el uso de antibióticos, con muchas dificultades en el cumplimiento de los mecanismos de control. Muy probablemente, esta dificultad tiene una explicación en la insuficiente conexión entre la atención clínica y la gestión clínica hospitalaria; es decir, en la implementación de procesos de atención con incorporación de orientaciones de Medicina Basada en Evidencia (MBE) que guíen el proceso desde el diagnóstico clínico hasta el tratamiento, con mejor impacto en los indicadores de morbi-mortalidad y solo como consecuencia una contención de costos asociados a la atención.

¿POR QUÉ ESTUDIAR ESTE PROBLEMA DE SALUD?

- Porque es un problema global, que se constituye como un desafío de salud, cuyo manejo influirá directamente en los indicadores de impacto sanitario como es la morbilidad y mortalidad de la población.
- Porque su diagnóstico como problema tiene una historia basada en fundamentos epidemiológicos serios y complejos, que permiten proyectar mejoras en los sistemas sanitarios si se interviene.
- Porque las intervenciones efectivas requieren gestión de procesos, recursos y personas, lo que implica lograr una supervisión compleja de los procedimientos a implementar.
- Porque las intervenciones buscan proceder en base a MBE e implementaciones

costo efectivas, que buscan revertir la aparente condición de seguridad que otorga la prescripción antibiótica.

- Porque su intervención requiere una visión de integralidad y de incorporación de *stakeholders* en todas direcciones, es decir:
- Porque obtener logros relevantes, implica trabajar con pacientes y comunidad en educación e información para contener expectativas de prescripción, lo que da tranquilidad al paciente y quita presión al clínico.

Finalmente, en el desafío de abordar el problema de la resistencia bacteriana, la pregunta es: ¿cómo abordarla?

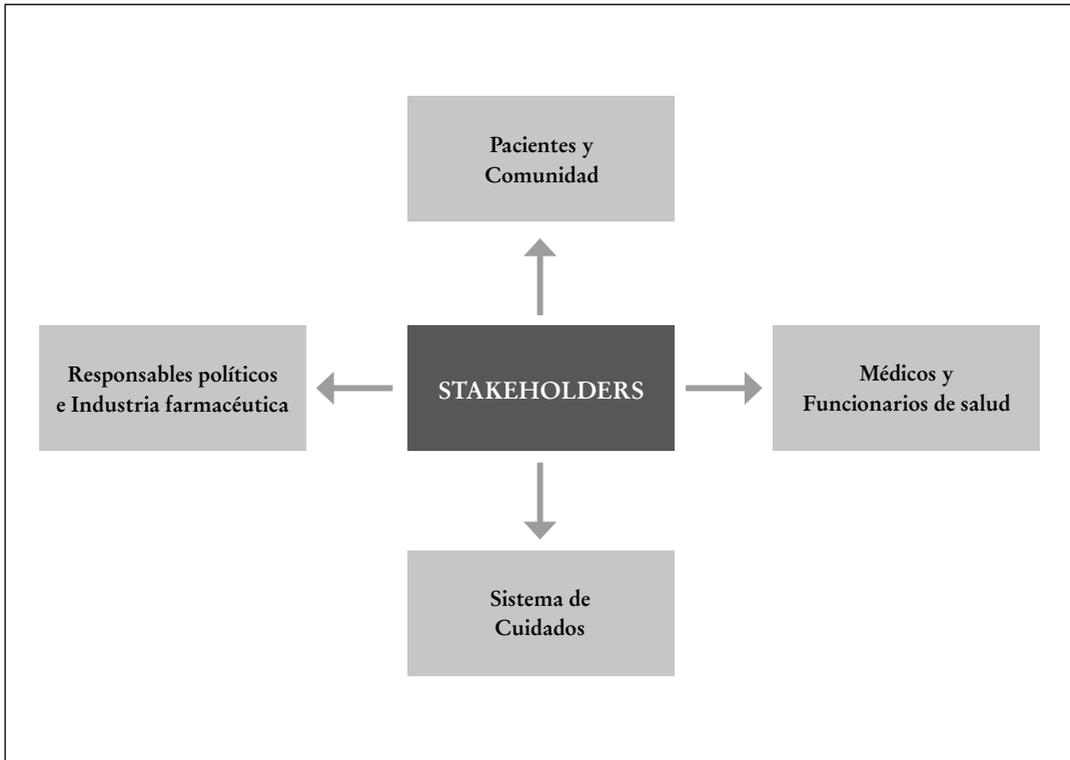
La propuesta es, desde la gestión clínica, considerando el contexto epidemiológico, la cultura organizacional, la calidad y seguridad, los procesos de atención, el valor del capital humano en la organización, el valor del marketing (instalar calidad en la mente del clínico), y el modo de hacer uso de prácticas correctas para contener costos que per-

mitan optimizar los recursos siempre escasos en salud.

PROBLEMA DE SALUD GLOBAL

El último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revela que la resistencia a los antimicrobianos, y específicamente a los antibióticos, ya no es un problema de salud del futuro sino del presente y en cualquier país del mundo.¹⁰ Esto es una amenaza a la salud pública.

Consecuente con ello, la misma OMS hace un llamado a tomar medidas urgentes y coordinadas para enfrentar la situación actual en que infecciones comunes y lesiones menores, que han tenido solución en años pasados, volverán a ser graves y potencialmente mortales. Si no se actúa para mejorar la prevención de infecciones y no se modifica la forma de producir, y prescribir los antibióticos, el mundo perderá progresivamente estos bienes de salud pública, con grandes repercusiones negativas a la salud de las personas.¹⁰



PROBLEMA DE LA RESISTENCIA

Conceptualmente, se deben distinguir tres situaciones. “Resistencia bacteriana” (RB), que involucra la capacidad de una bacteria de no ser afectada por la acción de una droga. Clínicamente significa perpetuación de procesos infecciosos y aumento de los riesgos de diseminación.¹¹ “Multi-resistencia bacteriana” (MRB), como la no susceptibilidad a uno o más agentes de al menos tres clases de antimicrobianos, y “Extrema resistencia” a cepas que son resistentes a todo.¹¹

Al respecto, desde que un antibiótico es introducido a la práctica médica puede transitar por los tres estados, siendo posible observar cómo los microorganismos van perdiendo su susceptibilidad a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos.^{12,13}

Desde un punto de vista práctico, una bacteria será susceptible cuando el antibiótico es eficaz frente a ella y se puede esperar la remisión de la infección. Por el contrario, será resistente cuando su crecimiento solo puede ser inhibido en concentraciones superiores a las que el fármaco puede alcanzar en el lugar de la infección.¹⁴

Desde un punto de vista clínico, cuando un enfermo presenta un cuadro infeccioso que presumiblemente no puede curarse espontáneamente, el médico se pregunta si se encuentra realmente frente a una infección de origen bacteriano, cuál es su foco de localización y cuál el agente etiológico probable responsable de la misma.

Por ejemplo, la infección de vías respiratorias, una de las localizaciones más frecuentes, la mayoría de las veces se tratará de procesos de naturaleza viral, que no precisan tratamiento antibiótico y tienden a la curación espontánea. El uso erróneo o innecesario de antimicrobianos en esta indicación representa uno de los gastos más importantes de estos fármacos, tanto en el ámbito extrahospitalario como en el manejo de patologías frecuentes de consultas de unidades de emergencias primarias y hospitalarias. Esta situación potencia la aparición de cepas resistentes a los antibióticos de mayor uso.¹⁵

Ejemplo habitual lo constituyen entidades patológicas como:

- Rinosinusitis
- Faringoamigdalitis
- Otitis
- Bronquitis aguda
- Gastroenteritis

Esto es de vital importancia, puesto que el uso inadecuado de antibióticos influye no solo en la resistencia de la bacteria blanco sino también de saprófitas y oportunistas.¹⁶

Los factores relacionados con el proceso de resistencia son diversos, sin embargo, es importante conocer y destacar que incluso habiendo diversos grupos de antibióticos, los mecanismos de acción involucrados se vinculan a etiología y fisiología.

SEGÚN ETIOLOGÍA

- a. Resistencia natural. Resistencia intrínseca explicada fundamentalmente por inexistencia del sitio blanco de acción.
- b. Resistencia adquirida. Resistencia más importante desde el punto de vista clínico y epidemiológico, porque es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer tanto por mutación como por mecanismos de transferencia.^{14,17}

SEGÚN FISIOLÓGÍA¹⁸

- a. Inactivación enzimática. Mecanismo mediante el cual las bacterias producen moléculas específicas que inactivan el fármaco.
- b. Barrera a la entrada del fármaco. Mecanismo por el cual la bacteria impide la llegada del antibiótico al sitio de acción del fármaco. Se puede producir una alteración de la conformación de la estructura molecular de la vía de ingreso del antibiótico, lo que genera una barrera a la entrada del fármaco o se puede activar la expulsión activa del mismo.
- c. Modificación del sitio blanco. Corresponde al mecanismo de modificación de la estructura molecular del sitio de acción del fármaco, de esta manera, el

antibiótico no reconoce el lugar donde debe actuar.

- d. Cabe destacar que estos mecanismos pueden coexistir en un mismo clon bacteriano. Al considerar entonces la complejidad del problema de Salud Global con el de resistencia, se han propuesto opciones de enfrentamiento basadas en tres pilares de contención, que son:

Pilar 1

Desarrollar nuevos antimicrobianos. Dadas las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antibióticos, no parece ser un camino factible como solución, al menos durante la presente década.^{19,20}

A pesar de la necesidad de contar con nuevos elementos terapéuticos, desde el año 2000, solo tres nuevas clases de antibióticos han sido introducidos al mercado para uso en seres humanos, de los cuales uno de ellos es solo de uso tópico.²¹ Esto implica la presencia de un ‘vacío’ de innovación, es decir, una brecha en la generación de nuevas clases estructurales de antibióticos.

Desde 2004, IDSA, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, así como varias otras reconocidas instituciones, han apoyado un programa llamado “Iniciativa 10x20”, que plantea el desafío de contar con 10 nuevos antibióticos sistémicos en 2020.²² Esto implica el descubrimiento de nuevas clases de fármacos con nuevas moléculas adicionales a las ya existentes.²³

No obstante, de 2010 a la fecha, muy pocos medicamentos están en trámite y solo siete nuevos fármacos dirigidos contra bacterias Gram negativas han alcanzado fase 2 o 3, es decir, de ensayos en seres humanos.²⁴ Las causas que explican este escenario son múltiples, pero es posible resumirlas en la falta de investigación, principalmente porque:²⁴

- Nuevas moléculas tienen prescripción controlada, lo que reduce el mercado.
- Uso en cursos cortos, limita utilidades.
- Investigar nuevos sitios blancos es de alto costo.
- Resistencia es inespecífica y de rápida

aparición, lo que marca una corta vida útil del fármaco.

- Tendencia a su control y restricción progresiva en cuadros banales, lo que limitará su uso en forma masiva.
- Los nuevos marcos regulatorios –fundamentalmente FDA– encarecen el desarrollo de nuevas drogas.

Pilar 2

Optimizar los mecanismos de control de la infección en los centros sanitarios. Para ello, la instauración y funcionamiento de Programas de Control de Infecciones (PCI) son de vital relevancia.²³

Pilar 3

Prolongar la vida útil del antibiótico, y obtener por lo tanto los mejores resultados clínicos (optimización del uso de los antimicrobianos). Para ello, la formación de Comités de Gestión Clínica (CGC) que regulen su uso es indispensable. Estos CGC deberán velar por el uso racional y controlado de antibióticos para conseguir el éxito en el control de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) y a brotes epidémicos. Sin embargo, esta regulación podría –colateralmente– potenciar el uso de otros grupos no restringidos que pueden ser capaces de ejercer presión selectiva aumentada sobre otros grupos bacterianos o sobre determinados mecanismos de resistencia, lo que genera un problema adicional.^{25,26}

Este fenómeno ha sido descrito y observado intensivamente en el estudio de hospitales de Nueva York, en que la restricción de un grupo de antibióticos facilitó el uso de otros con aumento de patrones de resistencia, lo que se denominó “Problema de Apriete de Globo (Squeezing The Balloon)”.²⁶ La principal enseñanza de esta experiencia de intervención restrictiva es que debe visualizarse el manejo antibiótico en su conjunto y en campañas de estrategias integrales de control de infecciones que eviten la transmisión cruzada.

En general, los antibióticos son fármacos de alta utilización en los sistemas hospitalarios, estimándose que:

- a. Entre 25 y 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos.²⁷
- b. Aproximadamente 60% de los pacientes recibe al menos una dosis desde su ingreso.²⁷
- c. Alrededor de 7,1% de las consultas de urgencia reciben antibióticos.²⁸
- d. A pesar de su alto uso en el medio hospitalario, se ha demostrado que su utilización puede ser mejorada en el 20 a 50% de los casos.^{29, 30}

Finalmente, es sabida la presencia de microorganismos resistentes y su alta variabilidad entre hospitales y dentro de los diferentes servicios de un mismo hospital; esto no necesariamente es estudiado y publicado en cada

centro de salud, forzando a la decisión individual del clínico en el uso de estos fármacos como respuesta a una sensación de seguridad que éstos le otorgan, lo que puede traducirse en una prescripción injustificada, la prolongación innecesaria de los tratamientos o espectros de cobertura no apropiada.^{31, 32}

Dada la necesidad de regular el uso de estos medicamentos, surge el concepto de Gestión en la utilización de antibióticos denominado Antimicrobial Stewardship Programs (ASP).³³ Esta propuesta desde la gestión clínica que se ha venido instaurando en Chile en los últimos años, responde a las directrices internacionales, pero su progresión de implementación debe ser potenciada.

REFERENCIAS

1. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis*, 2011; 52 Suppl 5: S397-428.
2. Infectious Diseases Society of America. The10x20' Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*, 2010; 50: 1081-3.
3. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 972-8.
4. Otaíza F, Brenner P. *Sistema de vigilancia de infecciones intrahospitalarias. Programa de IIH de la División de Salud de las Personas*. Chile: Ministerio de Salud; 1998.
5. Chile. Ministerio de Salud. *Manual de prevención y control de infecciones Intrahospitalaria y Normas del programa nacional de Infecciones Intrahospitalaria* [en línea]. [sin lugar]: MINSAL; 1993 [consultado nov. 2014]. Disponible en: web.minsal.cl/portal/url/item/918f15de4a29106ae04001011e016773.pdf
6. *Aprueba norma técnica n° 124, sobre programas de prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS)* [en línea]. Decreto 350 EXENTO; 2011 [consultado nov. 2014]. Disponible en: <http://bcn.cl/1n3ne>
7. *Sociedad Chilena de Prevención y Control de Infecciones y Epidemiología* [en línea]. [Chile]: Sociedad sociedad-iih; 2011 [consultado en dic. 2013]. Disponible en: <http://www.sociedad-iih.cl/>
8. Morales F, Villa L, Fernández P, López M, Mella S, Muñoz S. Evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido y tendencia de la susceptibilidad in vitro en el Hospital Regional de Concepción, Chile. *Rev Chilena Infectol*, 2012; 29(5): 492-498.
9. Chile. Ministerio de Salud. Servicio de Salud del Maule. Hospital de Talca. *Normas generales de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud* [en línea]. Edición núm. 3 [consultado octubre 2013]. Disponible en: http://www.hospitaldetalca.cl/adicional/documentos/Normas_generales_de_IAAS.pdf
10. World Health Organization. *Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance* [en línea]. Geneva: WHO; 2014 [consultado dic. 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
11. Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010; 31(Suppl 1): S51-S54.
12. Clatworthy AE, Pierson E, Hunget DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007; 3: 541-8.
13. Lipsitch M, Samore MH (2002). Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infect Dis*, 2002; 8: 347-54.
14. García Rodríguez JA, García Sánchez E. Resistencias bacterianas y antibioterapia. En: *Eficacia in vivo Eficacia in vitro*. Madrid-Barcelona: Ed. Doyma, 1997, pp. 39-50.
15. Drobnic L. Principios generales del tratamiento antibiótico. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa; 1997, pp. 639-650.
16. García Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García García MI, Muñoz Bellido JL. Resistencia a los antimicrobianos que no inhiben la síntesis de la pared celular. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997; pp. 35-50.
17. Martínez Freijo P. Integrones: nueva causa de resistencia a antibióticos. *Rev Esp Quimioterapia*, 1997; 10: 191-194.
18. Daza Pérez R. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22: 57-67.
19. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE!: An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009; 48: 1-12.

20. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2010; 28: 577-9.
21. Spellberg B, Gidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr. (2008): Infectious diseases society of America; the epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): 155-164.
22. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis*, 2012; 12(3): 249-253.
23. Infectious Diseases Society of America: America, The 10 × '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*, 2010; 50(8): 1081-1083.
24. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr., Bradley J, Gidos RJ, Jones RN, et al. Infectious diseases society of America. 10 x '20 progress—development of new drugs active against Gramnegative bacilli: an update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2013; 56: 1685-1694.
25. Burke JP. Antibiotic resistance—squeezing the balloon? *JAMA*, 1998; 280: 1270-1.
26. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 499-503.
27. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Informe EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España)* [en línea]. España: SEMSPSPH [consultado 11.03.2011]. Disponible en: <http://www.sempsph.com>
28. Siegel D, Sande MA. Patterns of antibiotic use in a busy metropolitan emergency room: analysis of efficacy and cost-appropriateness. *Wets J Med*, 1983; 138: 737-741.
29. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*, 1970; 213: 264-7.
30. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 972-8.
31. Bax R, Bywater R, Cornaglia G, Goossens H, Hunter P, Isham V, et al. Surveillance of antimicrobial resistance: what, how and whither? *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7: 316-25.
32. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 502-11.
33. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial Stewardship, 2007; Jan 15; 44(2): 159-77.