



“ GUÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA) A NIVEL HOSPITALARIO ”

COMITÉ DE ANTIMICROBIANOS PROA Y RESISTENCIA

ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE INFECTOLOGÍA (API)

Editores

María Virginia Villegas

Germán Esparza

Jeannete Zurita

API | 2016



Dr. Luis Bavestrello
CHILE

Dr. Luis Cuéllar
PERÚ

Dr. Germán Esparza
COLOMBIA

Dra. Patricia García
CHILE

Dr. Manuel Guzmán Blanco
VENEZUELA

Dr. Gabriel Levy Hara
ARGENTINA

Dr. Rodolfo Quirós
ARGENTINA

Dra. María Virginia Villegas
COLOMBIA

Dra. Jeannete Zurita
ECUADOR



**GUÍA PARA LA
IMPLEMENTACIÓN DE
UN PROGRAMA DE
OPTIMIZACIÓN DE
ANTIMICROBIANOS (PROA)
A NIVEL HOSPITALARIO**

María Virginia Villegas

Germán Esparza

Jeannete Zurita

GUÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN
DE ANTIMICROBIANOS (PROA) A NIVEL HOSPITALARIO



Asociación Panamericana de Infectología (API)
Agosto 2016
ISBN 978-9942-14-766-0

Diseño e impresión: Hominem Editores
Edición: Cristina Arboleda
Impreso en Quito - Ecuador
Tiraje: 3000 ejemplares

© Derechos Reservados 2016
Prohibida su reproducción total o parcial

AGRADECIMIENTO

El comité de Antimicrobianos, PROA y Resistencia de la Asociación Panamericana de Infectología (API) quiere agradecer al equipo de investigaciones en resistencia antimicrobiana y epidemiología Hospitalaria de CIDEIM: Cristhian Hernández, Marta Vallejo, Elsa de la Cadena y Adriana Correa, por sus valiosas contribuciones al desarrollo del presente manual.

AUTORES

Dr. Luis Bavestrello

- Medicina Interna - Farmacología Clínica - Infectología
- Director Médico de la Clínica Reñaca
- Viña del Mar - Chile

Dr. Luis Cuéllar Ponce de León

- Medicina Tropical - Infectología
- Jefe del Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
- Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional "Federico Villarreal"
- Lima - Perú

Dr. Germán Esparza

- Bacteriólogo, Especialista en Microbiología Clínica
- Director del Programa de Control Externo en Microbiología de PROASECAL SAS
- Profesor de Microbiología de la Universidad Javeriana
- Bogotá - Colombia

Dra. Patricia García Cañete

- Médica Microbióloga
- Jefe del Laboratorio de Microbiología
- Profesora Titular. Departamento de Laboratorios Clínicos
- Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile
- Santiago de Chile - Chile

Dr. Manuel Guzmán Blanco

- Medicina Interna - Infectología
- Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Vargas de Caracas
- Director Laboratorio de Microbiología, Centro Médico de Caracas
- Caracas - Venezuela

CONTENIDO

Dr. Gabriel Levy Hara

- Infectología
- Jefe de Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand
- Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Maimónides
- Buenos Aires - Argentina

Dr. MSc. MBA. PhD. Rodolfo Quirós

- Medicina Interna - Infectología
- Gerente General Clínica Angel Foianini.
- Santa Cruz de la Sierra -Bolivia

Dra. MSc. FIDSA. María Virginia Villegas

- Medicina Interna - Infectología
- Directora Científica Área de Resistencia Bacteriana y Epidemiología Hospitalaria del CIDEIM
- Profesora adjunta Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia y Universidad de Miami Programa Latino Americano, Miami, USA.
- Cali - Colombia

Dra. Msc. Jeannete Zurita

- Médica Microbióloga
- Jefe del Servicio de Microbiología y Tuberculosis Hospital Vozandes Quito
- Profesora Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
- Quito - Ecuador

Glosario	8
Introducción	10
Aspectos organizativos para la implementación de un PROA	11
Definición e impacto del PROA	14
Estrategias de uso apropiado de antibióticos	17
Cuáles son los miembros que deben conformar el equipo del PROA	18
Objetivos e indicadores del PROA	25
Métricas para un PROA	29
Ventajas y desventajas de las métricas	30
Intervenciones educativas del PROA	32
El rol del laboratorio de microbiología en el PROA	36
Conceptos a incorporar en las Guías de Antimicrobianos del PROA	50
Principales barreras para el desarrollo de los PROA	59
Conclusiones y recomendaciones	62
Programa de optimización de antimicrobianos paso a paso	63
Anexo 1: Pie de notas en el antibiograma	68
Anexo 2: Cómo utilizar de manera práctica la información obtenida de las pruebas de susceptibilidad dentro de un PROA	72
Anexo 3: Ejemplo de manejo de Infección del Tracto Urinario (ITU) complicada en urgencias	82
Lecturas recomendadas	84

GLOSARIO

- *Antimicrobial Stewardship*: Traducido al español como 'Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos' (PROA), es el conjunto de acciones enfocadas al uso seguro de antimicrobianos, incorporando conceptos como indicación correcta, dosis correcta, ruta de administración y duración correcta.
- *Betalactamasas de espectro extendido (BLEEs)*: Son enzimas capaces de conferir resistencia a las penicilinas, a todas las cefalosporinas y al aztreonam, pero no a los carbapenémicos ni a las cefamicinas y son inhibidas por el ácido clavulánico.
- *Costo biológico (Fitness Cost)*: Es el desgaste energético y/o metabólico que se genera en un microorganismo con la expresión de un mecanismo de resistencia. Su impacto se refleja en una disminución en la virulencia y en la tasa de multiplicación bacteriana.
- *Desescalar*: Es la reducción del espectro antimicrobiano que se realiza como parte de la antibiòticoterapia dirigida, una vez que se tienen los resultados de los cultivos. Este término incluye varios conceptos como terapia secuencial, si se pasa la misma molécula de su administración IV a su presentación oral, o el cambio a una molécula de otra familia de antimicrobianos con menor espectro, pero con sensibilidad confirmada por el antibiograma.
- *Epidemiólogo hospitalario*: Es el profesional encargado de estudiar la distribución, la frecuencia, los factores predisponentes, las predicciones y el control de enfermedades a nivel hospitalario.
- *Farmacéutico hospitalario*: Es el profesional que se ocupa de servir a la institución a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación e información de los medicamentos y otras actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y costo-efectiva de medicamentos y productos sanitarios.
- *Fenotipo de resistencia antimicrobiana*: Es la expresión de un mecanismo molecular de resistencia antibiòtica que se refleja en un antibiograma con un patrón determinado. Por ejemplo: BLEEs, metilasas, VanA, etc.
- *Genotipo de resistencia antimicrobiana*: Es el gen o conjunto de genes que codifican un mecanismo de resistencia antimicrobiana particular. Por ejemplo, CTX-M codifica una BLEE, mecA codifica la PBP2a, MCR-1 codifica una fosfoetanolamina transferasa, etc.
- *Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD)*: Constituyen un sistema de clasificación de pacientes que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital, con el coste que representa su asistencia.
- *Maldi-Tof*: Es una técnica de identificación bacteriana a través de ionización utilizada en espectrometría de masas. Se denomina MALDI por sus siglas en inglés que se derivan de Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (desorción/ionización láser asistida por matriz, en español) y TOF por el detector de iones que se acopla al MALDI y cuyo nombre procede también de sus siglas que en inglés hacen referencia a Time-Of-Flight.
- *Médico hospitalario*: Es el profesional dedicado al cuidado comprensivo de los pacientes hospitalizados. En otros países es conocido como médico tratante.
- *Multirresistencia*: Es la resistencia a tres o más familias de antimicrobianos.
- *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)*: Es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de estas.

El dramático aumento del uso de antibióticos en los hospitales es uno de los factores asociados al incremento de la resistencia bacteriana. Al mismo tiempo, la disponibilidad de nuevos antibióticos es cada día más limitada, dejando a los clínicos con muy pocas o con ninguna opción terapéutica.

Se ha reportado que entre el 30 al 50% del uso de antibióticos a nivel hospitalario es innecesario e inapropiado. El uso inadecuado de antibióticos conlleva a la selección de bacterias multirresistentes (MDR), las cuales se asocian a mayores días de hospitalización, mortalidad y costos.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) publicó unas guías en las que cataloga como necesario y urgente que todos los hospitales desarrollen un programa institucional de Antimicrobial Stewardship, que en español se podría traducir como Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). Un PROA debe considerar varias intervenciones para reducir el uso inapropiado de antibióticos; para ello implementa la optimización en la selección del antibiótico, la dosis, ruta y duración de la terapia para maximizar la curación clínica o aun la prevención de la infección, así como para limitar las consecuencias indeseables de la terapia antibiótica, como son la emergencia de resistencia, efectos adversos y la selección de patógenos MDR.

Los objetivos del presente manual son: determinar las actividades básicas que se deben realizar dentro de un programa de optimización de antibióticos; sugerir la estructura organizacional básica para la implementación de este programa; mejorar la productividad en relación con el consumo de antimicrobianos

ASPECTOS ORGANIZATIVOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS A NIVEL INSTITUCIONAL

Nivel básico

Conformación y nombramiento del equipo de antibióticos dependiente de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica, integrado al menos por especialistas en estas áreas: enfermedades infecciosas, farmacia hospitalaria y microbiología, con elección de sus miembros en función del liderazgo científico y profesional en el uso de antimicrobianos y las resistencias. Considerar la inclusión de especialistas en medicina intensiva, cirugía, pediatría y medicina preventiva.

Establecimiento de las funciones del equipo de antibióticos, que incluyen: el diseño del PROA adaptado al centro, institucionalización del programa, difusión a todos los profesionales implicados del centro, y seguimiento del mismo.

Nivel intermedio

Normalización de las actividades del equipo de antibióticos, actas de reuniones, presentación de informes y evaluación periódica de objetivos.

Nivel avanzado

Diseño de mapa de competencias para los distintos miembros necesarios en el equipo de antibióticos y acreditación de las actividades profesionales de los integrantes del equipo de antibióticos en sus actividades específicas. Acreditación en Calidad del PROA.

Institucionalización

Nivel básico

Aprobación del PROA por la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica del centro, con apoyo explícito de la Dirección del hospital.

Nivel intermedio

Inclusión del PROA entre los objetivos estratégicos del hospital.

Nivel avanzado

Inclusión de incentivos ligados a objetivos del PROA para los distintos servicios asistenciales y los miembros del equipo de antibióticos.

Recursos técnicos y humanos

Nivel básico

Análisis detallado de las necesidades de recursos talento humano en función de las actividades y objetivos planteados.

Disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible según el análisis realizado para las actividades básicas del PROA. En caso de que exista necesidad de incrementar recursos humanos, establecer acuerdos con la Dirección del centro respecto a la redistribución de tareas de los profesionales de los servicios implicados y/o al aumento del número de profesionales.

Disponibilidad de un lugar para mantener las reuniones del equipo de antibióticos, contar con recursos informáticos y medios para la formación, así como posibilitar el acceso a bibliografía actualizada.

Accesibilidad a datos hospitalarios básicos necesarios para la medición de indicadores (estancias e ingresos totales y por servicios).

Para el área de microbiología, es necesario tener los insumos necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias. En farmacia, se requieren los medios necesarios para el cálculo

fiable de consumos de antimicrobianos y para la implantación de la prescripción electrónica generalizada.

Nivel intermedio

En cuanto al talento humano, se requiere disponer de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible, en función del análisis realizado para las actividades avanzadas del PROA.

Accesibilidad a datos hospitalarios para la medición de indicadores avanzados (estancia y mortalidad por GRD = grupos relacionados por el diagnóstico).

En microbiología se requieren los medios necesarios para la realización de informes periódicos de resistencias, incluyendo un aislamiento por paciente y diferenciado por tipos de servicios.

En farmacia se debe contar con el sistema de prescripción electrónica asistida con disponibilidad de alertas informáticas para alergias medicamentosas, duración de los tratamientos, riesgos de interacciones farmacológicas y fomento de la terapia secuencial.

Nivel avanzado

En cuanto a los recursos humanos, se requiere la disponibilidad de profesionales para dedicar el tiempo de trabajo imprescindible en función del análisis realizado para las actividades excelentes del PROA.

En microbiología, se debe contar con los medios necesarios para la realización de informes periódicos de incidencia de patógenos resistentes de interés según mecanismos de resistencia específicos y clonalidad.

En farmacia, se deben implementar sistemas de prescripción asistidos con consejo de ajuste de dosis según la función renal y/o hepática del paciente, el peso y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

DEFINICIÓN E IMPACTO DEL PROA

Los términos usados para referirse a un programa de optimización de antimicrobianos PROA pueden variar considerablemente, encontrándose en la literatura las siguientes denominaciones: política de antibióticos, programas de control de antibióticos, manejo de antibióticos y otros términos intercambiables. Cualquiera que sea el término, normalmente se refiere a un programa general que tiene el objetivo de cambiar y dirigir el uso de antimicrobianos en las instituciones de salud. Para ello se han utilizado varias estrategias individuales, como se exponen en la Tabla 1.

En su concepto fundamental, el PROA se enfoca, entre otros, en el uso apropiado de antibióticos para ofrecer los mejores resultados clínicos, menores riesgos de efectos adversos, promover el costo-efectividad de la terapia, y reducir o estabilizar los niveles de resistencia bacteriana. La reducción de la selección de bacterias resistentes durante o al final del tratamiento, está asociada con resultados clínicos adversos y mayores costos, por lo que se ha convertido recientemente en una meta de gran importancia para cualquier PROA.

Cualquier antibiótico, utilizado apropiada o inapropiadamente, afectará la ecología bacteriana al ejercer presión selectiva y, por lo tanto, seleccionará resistencia en mayor o menor grado. Por ello, el uso de antibióticos se considera un factor determinante en la salud pública y difiere entonces de otros medicamentos.

En el caso de pacientes con infecciones severas, el PROA tiene mayor importancia ya que el clínico desconoce el agente etiológico y tendrá que escoger en forma empírica la mejor opción terapéutica. Una de las metas del programa será, entonces, impactar en la elección empírica adecuada de un antibiótico; ya que, de lo contrario, existe una mayor morbi-mortalidad.

El desenlace de mayor sobrevida ha sido reportado en innumerables estudios. Para ello se requiere iniciar el tratamiento en el momento

preciso, administrar las dosis apropiadas consistentes con los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD), y realizar cambios en el tratamiento de acuerdo con la respuesta clínica y los resultados microbiológicos.

Otro predictor importante de la probabilidad de terapia inapropiada es la prevalencia local de resistencia. Los clínicos deberán conocer la epidemiología institucional por servicios, los patrones microbiológicos y la prevalencia de resistencia de acuerdo con el microorganismo, para poder alcanzar una mayor probabilidad de terapia apropiada.

Una vez los resultados microbiológicos y la información clínica están disponibles, el tratamiento deberá ser ajustado, generalmente reduciendo el espectro antimicrobiano. Por ejemplo, de un antibiótico con espectro anti-*Pseudomonas* a otro que no tenga este espectro cuando el patógeno es una *Enterobacteriaceae*, o retirar la cobertura de Gram negativos cuando se documenta la presencia de Gram positivos como único agente etiológico.

La terapia de desescalamiento, así como la certeza de la heterogeneidad del uso de los antibióticos, permitirán un balance entre el impacto del daño colateral (y de salud pública) y el beneficio para el paciente en forma individual. La creación de guías para su uso será un aporte valioso para los médicos y la institución, pero especialmente para el paciente.

Los beneficios significativos demostrados de los PROA son los siguientes:

- Reducción en un 20 a 50% en el uso de antimicrobianos
- Reducción significativa en los costos, variable de acuerdo con el país y programa.
- Minimizar los efectos adversos a las drogas.
- Reducción de infecciones por *Clostridium difficile*.

- Reducción de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, debido al acortamiento de la internación.
- Minimizar las interacciones medicamentosas.
- Disminución de la resistencia antimicrobiana.

En el Anexo 3 se expone un ejemplo de flujograma para la toma de decisiones en el manejo de la infección del tracto urinario complicada, en la cual se incluyen conceptos como factores de riesgo para desarrollar una infección por organismos MDR, estratificación por severidad y desescalamiento.

TABLA 1. Estrategias para el Uso Apropiado de Antibióticos*

Estrategia	Procedimiento	Personal	Ventajas	Desventajas
Educación guías	Creación de guías para el uso de antimicrobianos. Educación inicial individual o grupal de clínicos, seguida de educación continua.	Comité de antimicrobianos para la generación de guías. Educadores (médicos, farmacéutico clínico).	Puede cambiar patrones de comportamiento. Evita pérdidas en la autonomía de quien prescribe.	La educación pasiva y/o incidental, sin continuidad, probablemente no sea suficientemente efectiva.
Formularios/ Restricción	Restringir la entrega de antimicrobianos seleccionados sólo para indicaciones aprobadas.	Comité de antimicrobianos para la generación de guías. Personal de aprobación (médico, infectólogo, farmacéutico clínico).	Control más directo sobre el uso de antimicrobianos. Oportunidades para educación individual.	Menor aceptación de los prescriptores. Percepción de "pérdida de autonomía" en quienes prescriben. Se requiere disponibilidad de tiempo completo para consulta.
Revisión y retroalimentación	Revisión diaria de antimicrobianos seleccionados para evaluar idoneidad. Contactar a quienes prescriben y recomendar terapia alternativa.	Comité de antimicrobianos para la generación de guías. Personal de revisión (generalmente farmacéutico clínico).	Mayor aceptación y aprovechamiento por parte de efectores. Evita pérdida de autonomía de quienes prescriben. Oportunidades para educación individual.	La adherencia a las recomendaciones es voluntaria.
Asistencia computarizada	Uso de tecnologías de la información para implementar las estrategias previas. Sistemas expertos proveen recomendaciones específicas para cada paciente en el sitio de atención (entrada de órdenes).	Comité de antimicrobianos para crear lineamientos en sistemas computarizados. Personal para aprobación o revisión (médicos, farmacéuticos) Programadores de sistemas.	Provee datos específicos por paciente, cuyo impacto es probablemente mayor (servicio asistencial). Facilita otras estrategias.	Requiere una inversión significativa de tiempo y recursos para implementar sistemas sofisticados.

*Adaptado de: MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct; 18(4):638-56.

Una encuesta internacional que se desarrolló en los cinco continentes y fue publicada recientemente, mostró que –además de las estrategias globales señaladas en la Tabla 1– existen varias intervenciones que han sido adoptadas, la mayoría de ellas con éxito, por una alta proporción de los PROA a nivel global.

Las más utilizadas son la adaptación de guías de tratamiento y profilaxis quirúrgica a cada institución, el asesoramiento telefónico por infectólogo o microbiólogo y/o visita conjunta a los pacientes entre los dos especialistas señaladas en la Tabla 1.

¿CUÁLES SON LOS MIEMBROS QUE DEBEN CONFORMAR EL EQUIPO DE PROA?

Establecer un equipo multidisciplinario para el desarrollo de un PROA es esencial en la promoción de una atención segura a los pacientes. El liderazgo de un médico especialista en enfermedades infecciosas y un farmacéutico hospitalario con estudios en enfermedades infecciosas son elementos clave que, sumados a los representantes de los procesos asistenciales, al control de infecciones, a la seguridad del paciente y de la sección de calidad institucional, permitirán el adecuado desarrollo del PROA. En países con recursos económicos limitados, se deberán realizar ajustes en el diseño del programa debido a la ausencia de alguno de los actores principales para la ejecución del mismo. Sin embargo, estos ajustes no deberán afectar la formulación de estrategias, el establecimiento de metas y el compromiso multidisciplinario de las partes en la institución.

En las unidades de terapia intensiva es común tener especialistas en cuidados intensivos, cirujanos o farmacéuticos expertos en atención crítica, capaces de realizar las actividades operativas diarias de un PROA. En cualquier caso, esta presencia no debe reemplazar la responsabilidad y experiencia adicional de un equipo multidisciplinario dedicado a supervisar el uso de antimicrobianos en la

institución, sino que –en forma sinérgica– debe trabajar día a día en conjunto, por ejemplo, mediante la visita a los pacientes o recorridos clínicos por parte de los involucrados en el PROA.

A continuación, se describen algunas de las funciones principales de cada uno de los miembros del equipo del PROA.

Especialista en enfermedades infecciosas

El médico especialista en enfermedades infecciosas es esencial para el PROA. Él deberá, dentro de sus funciones, establecer el liderazgo del diseño, implementación y evaluación del programa. El liderazgo del especialista en enfermedades infecciosas permite aumentar la aceptación y el cumplimiento del programa por otras especialidades clínicas, además de disminuir la percepción de que el PROA es principalmente un plan de ahorro de costos. Su trabajo deberá incluir actividades de coordinación y colaboración con el farmacéutico, microbiólogo clínico, epidemiólogos hospitalarios y la administración del hospital. Además deberá participar activamente durante las interconsultas, fomentar el desarrollo de jornadas educativas en el uso adecuado de antimicrobianos y motivar estrategias de investigación dentro de la institución. Es importante contar con un médico infectólogo con disponibilidad en la institución para proporcionar una guía clínica de apoyo operativo en el programa. Además, el especialista en enfermedades infecciosas tiene la función de establecer un consenso general respecto al contenido de las guías y directrices institucionales entre diferentes departamentos clínicos y especialidades.

Microbiólogos clínicos

El rol imprescindible del microbiólogo clínico será detallado en la siguiente sección. A modo de síntesis, este especialista proveerá al programa de elementos fundamentales como:

- a) Un informe diario al médico prescriptor respecto de aislamientos bacterianos y antibiogramas, incluyendo los resultados preliminares, tanto de exámenes directos como de cultivos.

- b) Aportará información actualizada –idealmente semestral– acerca de la resistencia en diferentes unidades del hospital. Esto permitirá actualizar las guías terapéuticas, definir los antimicrobianos cuya utilización deberá ser más estrictamente vigilada y los servicios asistenciales que requieren de un control más estricto.
- c) De implementarse, el informe de antibiograma selectivo permitirá identificar la sensibilidad a determinados fármacos (más antiguos, de menor costo y/o con menor presión selectiva de resistencia). De este modo, el médico prescriptor no se verá “tentado a” utilizar drogas más costosas o de espectro más amplio sin necesidad.

Farmacéutico hospitalario

Se requiere la presencia de farmacéuticos hospitalarios. Idealmente, ellos debieran contar con un entrenamiento en el uso apropiado de antimicrobianos para establecer y mantener el PROA. Estos podrán realizar la mayoría de las actividades del día a día del programa, incluyendo la educación institucional en el uso adecuado de antimicrobianos según se definió en la guía de PROA. También podrían contribuir en el desarrollo de protocolos de terapia empírica dirigida desde la perspectiva de farmacodinamia y farmacocinética de los antimicrobianos, y retroalimentación a los equipos clínicos de atención. Otras actividades diarias importantes son la revisión previa y posterior a la prescripción, la revisión de casos complejos junto con el equipo del PROA, la asistencia a las reuniones educativas y las visitas en sala.

Sin embargo, necesitarán apoyo de un médico especialista en enfermedades infecciosas frente a decisiones clínicas en la interpretación de los reportes de laboratorio, hallazgos radiográficos, historial médico y exploración física de los pacientes. Los farmacéuticos generales podrán identificar casos de especial interés y comunicarlo al equipo del PROA.

Si el recurso del especialista en enfermedades infecciosas es limitado, el farmacéutico clínico podrá realizar actividades que permitan reducir costos, tales como recomendar la conversión de agentes intravenosos a orales, dosificación adecuada, duración del tratamiento, notificación al médico tratante respecto a múltiples antimicrobianos de espectro superpuesto en un mismo paciente. También podrían identificar las prescripciones de antimicrobianos para microorganismos que presenten una falsa susceptibilidad (*in vitro*) o resistencias naturales, así como la suspensión de tratamientos prolongados o la restricción del uso de ciertos antimicrobianos.

Otro papel que podría desempeñar es liderar procesos de auditorías como parte integral de los círculos de calidad, lo cual contribuye como herramienta educativa o como base para intervenciones que busquen mejorar las políticas de prescripción de antimicrobianos.

Adicionalmente, la presencia de un farmacéutico en los servicios de emergencias ofrece un valor agregado en la atención de los pacientes contribuyendo a las prácticas adecuadas de prescripción en tiempo real, la verificación de las prácticas de distribución y dispensación de medicamentos, como también la identificación de posibles interacciones medicamentosas durante la atención urgente.

Epidemiólogo hospitalario

El epidemiólogo hospitalario es un miembro importante del equipo multidisciplinario del PROA a nivel institucional. Como parte de sus funciones, deberá participar en la adaptación y/o el desarrollo de las guías que permitan estandarizar el manejo de los pacientes con profilaxis médica o quirúrgica así como también el tratamiento de las infecciones frecuentes, reduciendo la variabilidad observada. Para ello se deberán seguir las pautas establecidas por la institución para la adaptación de guías clínicas en cuanto a su fuente, el nivel de evidencia, la periodicidad de su revisión y la medición del nivel de adherencia a las mismas.

Además, el epidemiólogo hospitalario deberá tener bajo su responsabilidad el desarrollo de las métricas que permitan monitorear el cumplimiento de los objetivos del PROA. Para ello deberá interactuar con el área de Tecnología de la Información (Departamento de Sistemas) para identificar las fuentes de información necesarias para la elaboración de los indicadores. Una vez desarrollados, deberá asegurar la calidad de estos indicadores a través de estrategias de validación en conjunto con el área de Calidad de la institución. Como toda actividad vinculada a la mejora asistencial, deberá adherir a los procesos de mejora continua (Planificar, Ejecutar, Controlar, Ajustar).

Por último, el epidemiólogo hospitalario tendrá la responsabilidad de colaborar en el desarrollo de trabajos de investigación a partir de la información generada por el PROA. Esto permite consolidar las estrategias implementadas y contribuir al conocimiento médico general.

Durante la implementación del PROA, el comité de control de infecciones deberá fortalecer un conjunto de estrategias para la prevención y el control de la transmisión de microorganismos multirresistentes con el objetivo de lograr el impacto esperado. Dentro de estas estrategias están la vigilancia epidemiológica diaria de pacientes infectados, el cumplimiento de barreras de contacto y la higiene de manos. El equipo de control de infecciones debe generar escenarios que fortalezcan los canales de comunicación entre el laboratorio de microbiología y los médicos de la institución, para dar un especial énfasis en la importancia de ajustar los tratamientos antibióticos a los cultivos microbiológicos y alentar estrategias como desescalar, cuando se haya iniciado empíricamente una terapia antimicrobiana de amplio espectro. Los epidemiólogos hospitalarios pueden contribuir al programa con su experiencia en la vigilancia y el diseño de estudios que pueden ser útiles en el análisis de los hallazgos identificados durante la ejecución del PROA.

Otros profesionales de la salud que podrían ser convocados al PROA son:

Médicos hospitalarios

Incluir a médicos hospitalarios como apoyo en el desarrollo del PROA, permite que, en la primera línea de atención a los pacientes, exista una persona con total disponibilidad para explicar y aplicar los principios y prácticas del programa. Idealmente, debiera involucrarse en el PROA al menos un médico representante de las Unidades de Internación consideradas como clave (Emergencias, Terapia Intensiva, Medicina Interna, Cirugías, y otras, según las características particulares de la institución), de tal modo que se faciliten las interacciones entre el equipo.

Un médico hospitalario puede participar en diferentes niveles dentro del PROA, desde la atención directa del paciente hasta la socialización de las guías de uso apropiado de los antimicrobianos con todas las especialidades, explicando los principios de una adecuada terapia empírica, el concepto de desescalar y la duración adecuada del tratamiento antibiótico a nivel individual. Su rol es determinante para alcanzar una adecuada implementación de las guías del programa, reducir la estancia hospitalaria e impactar en la disminución de los recursos y costos asociados a la atención. Los médicos hospitalarios deberán trabajar en forma coordinada con el infectólogo y consultar si existe discrepancia en el manejo de los antibióticos definidos en la guía institucional de uso apropiado de antimicrobianos. Su papel más importante es ayudar en la adherencia a estas guías y, por lo tanto, su entrenamiento y consenso deberá estar a cargo del infectólogo asignado al PROA.

Rol de la enfermera en los Programas de Optimización de Antimicrobianos

La participación de enfermeras líderes para el PROA en escenarios de atención crítica ha revelado que su labor permite el desarrollo de programas de educación que fortalecen los conocimientos y prác-

ticas en el uso adecuado de los antimicrobianos, vigilando la duración de la administración de antimicrobianos por vía intravenosa. Su valor en estos programas radica en la mayor cantidad de tiempo que pasan junto al paciente y la capacidad de articular, en el escenario de atención, los conceptos de los riesgos del tratamiento con antimicrobianos intravenosos, así como los beneficios resultantes de la terapia secuencial. También juegan un papel definitivo en el fortalecimiento de estrategias de cuidados de la herida y prevención de la flebitis, campañas y seguimiento a la higiene de manos y barreras de contacto.

Generalmente, las enfermeras líderes de un PROA cumplen un rol destacado en la transformación de las prácticas inadecuadas dentro de un servicio hospitalario, y tienen además un gran potencial de influencia, incluso con más eficacia que las estrategias aisladas de educación ya que interactúan con médicos de diferentes especialidades.

Rol del ambiente físico

Si bien no forma parte activa de la vigilancia y evaluación de la pertinencia de los tratamientos antibióticos, la limpieza y desinfección del ambiente físico son fundamentales para evitar la transmisión cruzada de microorganismos. Las malas prácticas en limpieza y desinfección hospitalaria impiden que las tasas de resistencia antimicrobiana y de infecciones asociadas a la atención sanitaria disminuyan en el tiempo. Adicionalmente, la presencia de brotes por bacterias multirresistentes impacta en el consumo de antibióticos de amplio espectro que afectan a otras áreas de la institución.

Rol del área administrativa

Es poco probable que pueda aplicarse con éxito un PROA sin el aval de la gerencia o administración de la institución. El compromiso para la puesta en práctica de un PROA debe venir desde los niveles superiores de la administración del hospital y verse reflejado en la disponibilidad de invertir recursos para el adecuado desarrollo

del programa. Si el apoyo administrativo es deficiente, la capacidad para cumplir con las recomendaciones de uso de antimicrobianos se verá afectada. La gerencia hospitalaria debe garantizar la disponibilidad de personal calificado y asegurar un espacio y un equipo adecuados de trabajo. También deberá analizar, conjuntamente con el equipo del PROA, los datos y recomendaciones durante las reuniones que definen las políticas hospitalarias.

La gerencia deberá poner a disposición del equipo de PROA tecnologías de la información en función de la gestión en el consumo de antimicrobianos, a través de la vinculación de los registros médicos de los pacientes con farmacia, laboratorio de microbiología y servicios clínicos. Finalmente facilitará la generación de estrategias para mejorar la prescripción de antimicrobianos, educación médica, auditoría y monitorización del cumplimiento de protocolos.

OBJETIVOS E INDICADORES DE LOS PROA

Nivel básico

El PROA debe especificar que sus objetivos genéricos son, en este orden: a) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; b) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias); y, c) garantizar la utilización de tratamientos costo-eficaces.

El PROA debe definir indicadores medibles tanto de proceso como de resultado, en función de los objetivos fijados, que permitan evaluar el grado de consecución de esas metas.

En una fase inicial, el PROA debe establecer como prioridad el conocimiento de la situación basal de los indicadores y su análisis para el establecimiento y priorización de los objetivos específicos, así como la elección de estándares externos en el consumo (por ejemplo, da-

tos de la red europea de vigilancia de consumo de antibióticos), resistencias (por ejemplo, datos de la red europea para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, considerando que estos datos son sólo de bacteriemias), calidad de prescripción y resultados clínicos.

La periodicidad (mensual, trimestral, semestral, etc.) con que deben recogerse los indicadores dependerá del propio indicador, del tamaño del centro o unidad y de las intervenciones implantadas.

En la medida de lo posible, los distintos indicadores de consumo de antimicrobianos y de resistencias se referirán a los mismos períodos de tiempo y unidades o servicios.

El indicador básico recomendado para medir el consumo de antimicrobianos es el número de dosis diarias definidas (DDD) por cada 100 estancias, medido en función del antimicrobiano dispensado. Este indicador debe ofrecerse para el consumo global de antimicrobianos y para el consumo de antimicrobianos por áreas (médicas, quirúrgicas y de medicina intensiva), y por subgrupos o subfamilias de antimicrobianos según su utilización clínica, e incluyendo además el consumo de antimicrobianos específicos en función de su mayor consumo o relevancia en cada situación.

Se debe elaborar informes periódicos acumulados de resistencia a antimicrobianos en función de los puntos de corte recomendados por CLSI o EUCAST, incluyendo un aislado por paciente, y clasificando los mismos en «extra hospitalarios» y «hospitalarios» (véase texto), y organizando de manera individual los de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

La selección de los microorganismos y mecanismos de resistencia, y los antibióticos para estos informes se realizarán de acuerdo con el equipo de control de infecciones.

El PROA definirá al menos un indicador de resultado clínico pronóstico de la antibioticoterapia medible en el centro.

Los indicadores deben remitirse regularmente a la Dirección del centro y al Comité de Infecciones y Política Antibiótica, o similar, con la realización de un informe reflexivo sobre los mismos. Esta información debe extenderse a todos los servicios del hospital.

Nivel intermedio

Una vez conocido el nivel de situación de partida, el PROA debe incluir objetivos específicos dentro de los genéricos, priorizados en función del análisis de la situación local.

De manera adicional al indicador del consumo de antimicrobianos en DDD/100 estancias se añade el de DDD/100 ingresos.

Los indicadores de consumo se deben medir también por grupos de antimicrobianos en función de indicaciones clínicas (anti-*Pseudomonas*, fármacos frente a Gram positivos resistentes, etc.).

Además de lo referido respecto a los informes de resistencia, se incluirá en estos la interpretación de fenotipos asociados a mecanismos de resistencia.

Se realizarán evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos mediante estudios transversales que permitan identificar áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionadas, basándose en la reflexión de datos de consumo, resistencia o datos clínicos.

Como referencia de calidad de prescripción, se utilizará el protocolo o guía del centro y, en su defecto, una guía clínica externa evaluada y adaptada a la situación epidemiológica local. Para la metodología, véase el texto.

Como indicadores de resultado, se incluirá al menos un indicador relacionado con efectos adversos y uno relacionado con el pronóstico de las infecciones tratadas con antibióticos.

Nivel avanzado

Se realizará un análisis periódico sobre el nivel de cumplimiento de los objetivos en función de los indicadores medidos. También se diseñarán planes de mejora y, en relación a estos, se plantearán nuevos objetivos.

La medición de DDD se realizará en función de los antimicrobianos administrados.

Adicionalmente, se medirán la dosis diaria prescrita (DDP) y los días de tratamiento (DDT), para unidades o antimicrobianos específicos.

A más de lo referido anteriormente respecto a los informes de resistencia, se redactarán informes en base a puntos de corte epidemiológicos (ECOFFs = epidemiological cut-off values, por sus siglas en inglés).

Se llevarán a cabo evaluaciones de calidad de prescripción de antimicrobianos, mediante estudios longitudinales que permitan la identificación de áreas de intervención o el impacto de las mismas, al menos en unidades o situaciones específicas seleccionadas según la reflexión de datos de consumo, resistencia o datos clínicos.

Como indicadores de resultado pronóstico, se incluirá al menos uno relacionado con efectos adversos y al menos dos relacionados con el pronóstico

Los indicadores que se recomiendan en el PROA se encuentran en la Tabla 2 y las ventajas y desventajas de estas métricas se encuentran en la Tabla 3.

TABLA 2. Métricas para un programa de optimización de uso de antimicrobianos

Tipo de indicador	Indicador	Construcción del indicador
Consumo de antimicrobianos	Dosis Diaria Definida (DDD)	Dosis Diarias Definidas (DDD) c/1000 días-paciente = gramos de un agente consumido en un período x 1000/DDD x Total de días-paciente del período.
	Días de Tratamiento (DDT)	Días de Tratamiento (DDT) c/1000 días-paciente = días de tratamiento con un agente durante un período x 1000/Total de días-paciente del período.
Gastos en antimicrobianos	Gastos en antimicrobianos por paciente	Gasto total de antimicrobianos consumidos en un período x1000 / Total de días-paciente en ese período.
	Gastos por DDD consumida	Gasto total de antimicrobianos consumidos en un período / DDD consumidas en ese período.
Uso apropiado de antimicrobianos	DDD inapropiadas	DDD inapropiadas / DDD consumidas.
	Adherencia a guías clínicas	Indicaciones para una patología ajustadas a una guía clínica x 100 / Total de indicaciones para esa patología.
	Desescalamiento	Desescalamientos realizados de tratamientos empíricos iniciales x 100 / Total de tratamientos empíricos indicados.
	Rotación a vía oral	Tratamientos efectivamente rotados a vía oral x 100 / Totalidad de tratamientos que pueden ser rotados a vía oral.
	Duración de tratamiento	Total de días de tratamiento para una patología dada / Total de casos tratados.
	Profilaxis pre-quirúrgica dentro de los 60 minutos	Profilaxis quirúrgicas administradas dentro de los 60 minutos pre-quirúrgicos x 100 / Total de cirugías requiriendo profilaxis.
	Profilaxis quirúrgica suspendida dentro de las 24 horas post-operatorias	Profilaxis quirúrgicas suspendidas dentro de las 24 horas post-operatorias x 100 / Total de cirugías requiriendo profilaxis.
Resultados	Mortalidad hospitalaria	Egresos fallecidos por tipo de infección / Total de pacientes con esa infección.
	Tiempo promedio de internación	Días de internación por tipo de infección / Total de pacientes con esa infección.
	Readmisión hospitalaria a 30 días	Pacientes con infección readmitidos dentro de los 30 días post-alta / Total de pacientes egresados vivos con esa infección.
	Infección por microorganismos resistentes a múltiples medicamentos (MDRO)	Número de infecciones no duplicadas por tipo MDRO en un período x 1000 / Total de días-paciente en ese período.
	Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Número de infecciones por <i>Clostridium difficile</i> de adquisición hospitalaria en un período x 1000 / Total de días-paciente en ese período.

TABLA 3. Ventajas y desventajas de las métricas de consumo de un programa para la optimización del uso de antimicrobianos

Unidad de medida	Definición	Cálculo	Construcción	Ventajas	Inconvenientes
Dosis Diarias Definidas (DDD)	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis media de mantenimiento diario de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos • Definidas por el Centro Colaborativo para la Metodología Estadística de Medicamentos (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) de la Organización Mundial de la Salud (WHO) http://www.whooc.no/atcddd/ 	Sencillo	Dosis Diarias Definidas (DDD) c/1000 días-paciente = gramos de un agente consumido en un periodo x 1000/DDD x Total de días-paciente del periodo.	<ul style="list-style-type: none"> • Sencillez de cálculo. • Uso muy extendido que facilita comparaciones temporales en una unidad o centro y con otros centros asistenciales (benchmarking). • Permite evaluar el impacto de variaciones debidas a cambios en los patrones de uso (ej. dosis de carga). 	<ul style="list-style-type: none"> • No es útil para poblaciones con dosificaciones especiales (ej., población pediátrica, insuficiencia renal, etc.). • Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD («sobreestima» el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo infraestima con dosis bajas).
Días de tratamiento (DDT)	<ul style="list-style-type: none"> • Número de días que un paciente recibe un determinado antimicrobiano, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas. 	Complejidad variable	Días de Tratamiento (DDT) c/1000 días-paciente = Días de tratamiento con un agente durante un periodo x 1000/Total de días-paciente del periodo.	<ul style="list-style-type: none"> • Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas (discrepancia entre DDD y DDP). • Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o con insuficiencia renal. 	<ul style="list-style-type: none"> • No considera las dosis empleadas. • No considera variaciones debidas a cambios en los patrones de uso (ej. dosis de carga). • Precisa de una mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDD y DDP.

Estrategias asistidas por computador

Un PROA abarca muchas de las estrategias diseñadas para optimizar el uso de antibióticos en un entorno determinado, es decir, para evitar la falta de tratamiento de la infección y reducir al mínimo el uso excesivo de antibióticos que podrían contribuir a la selección de patógenos resistentes. Los métodos para la administración varían, pero, por lo general, puede ser clasificada como ‘persuasiva’ (provisión de la educación y la retroalimentación sobre el uso de los antibióticos) o ‘restrictiva’ (requiere la aprobación para el uso particular de un antibiótico).

Las computadoras se han vuelto cada vez más comunes en las instituciones médicas y pueden ser utilizadas para facilitar la aplicación de programas integrales de uso racional de antibióticos. La administración de antimicrobianos que incorpore programas de computador puede ser tan simple como vinculación de pautas antimicrobianas de la institución a la prescripción electrónica, o puede ser más sofisticada, como un sistema en el que se pueda incluir información de apoyo a la decisión tomada, que proporcione recomendaciones individualizadas a través de la alimentación al programa de diversos factores específicos del paciente.

Se han creado programas de computación que emiten una alerta cuando se prescribe una combinación de antibióticos que lleven a la superposición de espectros de actividad antimicrobiana. También hay programas que vinculan la información de los pacientes en los computadores, haciendo recomendaciones para el mejor régimen antimicrobiano, complementando con interacción de medicamentos y ajustando las dosis de acuerdo a la función renal o hepática o los antecedentes alérgicos del paciente. Estos programas han demostrado la disminución en reacciones alérgicas a los antibióticos, disminución en las dosis excesivas de los mismos y la disminución en la terapia inapropiada de acuerdo con la susceptibilidad antimicrobiana del microorganismo aislado en el paciente. También se han reportado reducciones significativas en los costos hospitalarios totales y la duración de la estancia hospitalaria.

Se debe resaltar que una vez que se establece el sistema, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha.

INTERVENCIONES EDUCATIVAS EN EL PROA

Nivel básico

Se debe establecer un programa formativo continuo en el uso de antibióticos, que sea evaluable y esté dirigido al menos a los prescriptores más relevantes, incluyendo especialistas en formación.

También es necesario priorizar las actividades encaminadas a la resolución de casos prácticos y la toma de decisiones.

Nivel intermedio

Se requiere evaluar las necesidades formativas de los prescriptores. Para ello, se debe llevar un registro de consultas sobre antibioterapia por los consultores y miembros del equipo de antibióticos. También es necesario realizar un análisis de los indicadores para el diseño de estrategias formativas.

Es importante lograr la acreditación del programa o programas formativos con obtención de créditos de formación. De igual manera, se deberían incluir actividades formativas en los objetivos individuales de las unidades y los especialistas del centro.

Se recomienda, asimismo, incorporar el programa de antibioterapia al plan de formación específica y obligatoria de especialistas en formación, mediante un acuerdo con el Comité de Docencia, o similar.

Nivel avanzado

Integrar herramientas de e-learning (educación virtual a distancia mediante canales electrónicos, utilizando aplicaciones digitales) para el fortalecimiento continuo del equipo.

Intervenciones restrictivas

Nivel básico

Es necesario desarrollar una guía fármaco-terapéutica que indique el procedimiento normalizado para la inclusión/exclusión de fármacos específicos para antimicrobianos. Este documento también debe incluir el informe del equipo de PROA.

Cualquier medida restrictiva para la indicación de fármacos debe haber sido explicada a los prescriptores, debe adaptarse a los protocolos del centro, tener la menor carga burocrática posible y ser razonablemente flexible. En ningún caso, las medidas restrictivas serán las únicas, ni serán priorizadas sobre las medidas de ayuda a la prescripción.

Para los antimicrobianos nuevos que tienen un costo muy alto o una alta toxicidad, podrían considerarse medidas restrictivas temporales. Se desaconseja emitir órdenes de suspensión automáticas (salvo en profilaxis quirúrgica) y la rotación cíclica de antibióticos, salvo en circunstancias excepcionales.

Nivel intermedio

Es importante mantener una evaluación periódica de los antibióticos y de las indicaciones incluidas en la guía fármaco-terapéutica del hospital.

De igual forma, se debe llevar a cabo una evaluación periódica del impacto positivo y negativo de las medidas restrictivas para fármacos concretos.

Deben considerarse medidas restrictivas temporales para determinados fármacos en determinadas situaciones epidemiológicas, que puedan ser de ayuda para el control de dicha situación.

Nivel avanzado

En esta fase, se requiere la disponibilidad del equipo de PROA durante las 24 horas del día, todos los días del año.

Medidas no impositivas de ayuda a la prescripción

Nivel básico

Para facilitar la prescripción de antimicrobianos, es necesario elaborar guías o protocolos locales de profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento dirigido, basados en la adaptación de guías externas a la situación epidemiológica y las costumbres locales. Estos instrumentos se deben desarrollar con el consenso de los distintos servicios implicados y deben ser aprobados por el Comité de Infecciones, o similar.

Estos protocolos se deben revisar periódicamente (al menos cada dos años). Se requiere, además, la disponibilidad de infectólogos o expertos en el manejo clínico de enfermedades infecciosas y antibioterapia para consultoría.

Es necesario posibilitar el acceso informatizado a datos analíticos, microbiológicos y radiológicos de los pacientes en tiempo real.

Para el análisis de las tendencias locales en resistencia antimicrobiana, elaborar un informe interpretado según las normas estandarizadas establecidas por comités internacionales (CLSI, EUCAST) y promover que el laboratorio se encuentre adscrito a programas de control de calidad externo. Se requiere que los antibióticos a vigilar, hayan sido previamente discutidos y acordados por el comité de PROA. Los reportes deben estar debidamente documentados y con comentarios cuando proceda. Los comentarios deben tener sustento bibliográfico.

Otra medida importante es establecer procedimientos que garanticen la administración segura de los antimicrobianos, como por ejemplo: administración inmediata de la primera dosis del antibiótico una vez prescrito, cumplimiento de la pauta y dosificación de administración, evaluación de posibles alergias, compatibilidad de infusiones, tiempo de estabilidad de los fármacos.

Para la Unidad de Cuidados Intensivos, existen aspectos específicos que se deben tomar en cuenta. Principalmente, se requiere priorizar el seguimiento de protocolos y guías clínicas, desarrollar campañas formativas, enfatizar en la importancia de la toma de muestras antes de iniciar o cambiar la antibioterapia, necesidad de desescalar o ajustar el tratamiento con datos microbiológicos, y normalizar la consulta a enfermedades infecciosas.

Nivel intermedio

Evaluación permanente (mediante AGREE) de la calidad de las guías externas y la adaptación sistematizada de las mismas al entorno epidemiológico local para la elaboración de los protocolos locales.

Desarrollar un programa de auditorías con objetivos prefijados en unidades prescriptoras o en situaciones priorizadas o, de manera rotatoria, con evaluación de la prescripción y realización de recomendaciones no impositivas en tiempo real, previo acuerdo con los prescriptores.

Mantener programas activos de apoyo al manejo de determinados problemas, como las bacteriemias, microorganismos de difícil tratamiento, etc.

Contar con sistemas de alerta ante la disparidad entre sensibilidad y antibiótico prescrito, y dosificaciones potencialmente inadecuadas.

Emplear técnicas rápidas para la identificación de microorganismos resistentes que permitan la optimización precoz de tratamientos, cuando sean costo-efectivas.

Nivel avanzado

Mantener una evaluación periódica de las guías locales en cuanto a su grado de acierto en los tratamientos empíricos y sus resultados clínicos.

Desarrollar auditorías de prescripción en todo el hospital.

EL ROL DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA EN EL PROA

El laboratorio de microbiología juega un papel fundamental en el desarrollo del programa de optimización de antibióticos. La información generada por el laboratorio no sólo es la base para la definición de una terapia individual, sino que permite generar los datos relacionados con las tasas de resistencia y los principales microorganismos involucrados en las infecciones. Esta información es relevante en la terapia empírica y en la aplicación de medidas de control de infecciones.

El laboratorio de microbiología es el responsable de proveer resultados de calidad. Para ello, debe facilitar la entrega oportuna de los mismos e implementar nuevas técnicas de diagnóstico que permitan la identificación rápida del agente etiológico y sus mecanismos de resistencia, especialmente la detección de β -lactamasas a través de pruebas confirmatorias debido al gran impacto epidemiológico de la transmisión. Dentro de las enzimas de mayor importancia a nivel clínico y epidemiológico están las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas.

Las BLEE pueden ser inhibidas por ácido clavulánico, mientras que las carbapenemasas requieren otros inhibidores de acuerdo con el tipo de enzima. Por ejemplo, están las sustancias como el ácido borónico utilizado para la detección de carbapenemasas tipo serina (como KPC) y el EDTA, SMA o Ácido Dipicolínico que permite la identificación de carbapenemasas tipo metaloenzimas (como las VIM y NDM). Recientemente, la CLSI adoptó como método de referencia el test colorimétrico Carba NP que permite la identificación de carbapenemasas por cambios en un indicador de pH cuando es hidrolizado el carbapenémico indicador (Imipenem). Este test muestra sensibilidad y especificidad >90% y la versión Carba NP II puede utilizarse para diferenciar carbapenemasas en lugar de los métodos con inhibidores.

En general, entre los métodos diagnósticos utilizados para la detección de β -lactamasas, están la prueba de sinergia y la prueba de doble disco combinado. Los resultados de estas pruebas deben reportarse al médico en forma de pie de nota en el antibiograma, explicando el mecanismo de resistencia. También se podrá suprimir el reporte de antibióticos de amplio espectro cuando la bacteria encontrada sea sensible a los de espectro reducido; esto permitirá al clínico tomar mejores decisiones para una terapia adecuada. Las figuras 1 y 2 presentan ejemplos de los fenotipos asociados a este tipo de enzimas. En el Anexo 1 se puede encontrar información más detallada sobre las reglas de supresión para el reporte de antibióticos.

Otra de las responsabilidades del laboratorio dentro del programa de control de antibióticos, es la inclusión de recomendaciones para la adecuada toma de muestras y el envío de las mismas al laboratorio, de manera que puedan asegurar la calidad del resultado.

Finalmente, es muy importante mantener una buena comunicación con los médicos, ya que se deben considerar los resultados positivos dentro de un contexto clínico para evitar el tratamiento de pacientes con simples colonizaciones. A continuación, se presentan dos ejemplos con sugerencias para el reporte adecuado e interpretación terapéutica del resultado.

Figura 1. Fenotipo asociado a la presencia de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en aislamientos de *Enterobacteriaceae*

Microorganismo: *Klebsiella pneumoniae*
 Tipo de muestra: Absceso intra-abdominal

ANTIBIÓTICO	CIM	INTERPRETACIÓN
Ampicilina/sulbactam	≥ 32	R
Piperacilina/tazobactam	≤ 16	S
Cefazolina	≥ 32	R
Cefuroxima	≥ 32	R
Ceftriaxona	≥ 8	R
Ceftazidima	≥ 16	R
Cefepima	≥ 16	R
Aztreonam	≥ 16	R
Ertapenem	≤ 0.5	S
Imipenem	≤ 1	S
Meropenem	≤ 1	S
Doripenem	≤ 1	S
Ciprofloxacino	≥ 8	R
Polimixina B	≤ 2	S
Fosfomicina	≤ 32	S
Tigeciclina	≤ 2	S
Amikacina	≤ 16	S
Gentamicina	≥ 8	R
TMP/SMX	≥ 64	R

Interpretación del fenotipo en Figura 1: Se observa resistencia a las aminopenicilinas, cefalosporinas de todas las generaciones y aztreonam. Los carbapenémicos son estables a la acción de estas enzimas y en el ejemplo particular se muestra sensibilidad a piperacilina/tazobactam que dependerá del tipo genético de BLEEs (CTX-M es más sensible que otras familias de BLEE) y el grado de expresión

de la enzima. Otras familias de antibióticos permanecen estables a la hidrólisis como colistina, tigeciclina y fosfomicina. Es frecuente encontrar corresponsabilidad con fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Se recomienda indicar que el resultado de fosfomicina es para uso con fosfomicina disódica (IV).

Figura 2. Fenotipo asociado a la presencia de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en aislamientos de *Enterobacteriaceae*

Microorganismo: *Escherichia coli*
 Tipo de muestra: Orina

ANTIBIÓTICO	CIM	INTERPRETACIÓN
Ampicilina	≥ 32	R
Ampicilina/sulbactam	≥ 32	R
Piperacilina/tazobactam	≤ 16	S
Cefazolina	≥ 32	R
Cefuroxima	≥ 32	R
Ceftriaxona	≥ 8	R
Ceftazidima	≥ 16	R
Cefepima	≥ 16	R
Aztreonam	≥ 16	R
Ertapenem	≤ 0.5	S
Imipenem	≤ 1	S
Meropenem	≤ 1	S
Doripenem	≤ 1	S
Ciprofloxacino	≥ 8	R
Levofloxacino	≤ 2	S
Fosfomicina	≤ 32	S
Amikacina	≤ 16	S
Gentamicina	≥ 8	R
Nitrofurantoina	≤ 32	S
TMP/SMX	≥ 64	R

Interpretación del fenotipo en Figura 2: Se observa resistencia a las aminopenicilinas, cefalosporinas de todas las generaciones y aztreonam. Aunque piperacilina/tazobactam muestra un resultado sensible, su uso en productoras de BLEE estará condicionado a infecciones urinarias sin impacto de sepsis grave o shock séptico y causadas por *Escherichia coli*. No se recomienda utilizarlo en *Klebsiella* productora de BLEE en ningún tipo de infección. Los carbapenémicos son estables a la acción de estas enzimas. Se debe considerar la posibilidad de resistencia cruzada con las fluoroquinolonas y el uso de levofloxacino está supeditado a la sensibilidad de deciprofloxacino, ya que es un mejor indicador de la presencia de mutaciones que pueden llevar a falla terapéutica. Es importante indicar que la interpretación de fosfomicina en aislamientos de infecciones urinarias bajas no complicadas está orientada hacia el uso de fosfomicina-trometamol (oral). No se recomienda el tamizaje de tigeciclina en aislamientos de orina por su escasa eliminación. Recomendaciones para la interpretación terapéutica del fenotipo asociado a la presencia de BLEE se encuentran en la tabla 4.

TABLA 4. Recomendaciones para la interpretación terapéutica del fenotipo asociado a la presencia de BLEE

Interpretación del fenotipo	Pruebas confirmatorias asociadas	Pie de nota	Tratamiento de elección
<p>β-lactamasa de espectro extendido</p>	<p>Test de BLEE con ácido clavulánico. Puede realizarse método manual con discos combinados o método automático.</p>	<p>“Microorganismo productor de BLEE. No se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación ni aztreonam. El uso de Piperacilina/tazobactam está supeditado a la CIM a la severidad de la infección y al criterio clínico. En infecciones graves considere un carbapenémico.</p>	<p>El tratamiento dependerá de la localización de la infección y la estratificación por severidad. Entre las opciones se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbapenémicos: (especialmente: ertapenem en paciente no críticos y meropenem en pacientes con infecciones graves); • Fluoroquinolonas (si son sensibles y siempre y cuando la concentración Inhibitoria mínima (CIM) sea $\leq 0,25\mu\text{g}/\text{mL}$). • Cefepima suele tener mayor resistencia a la hidrólisis por BLEE, por lo que puede ser una alternativa en infecciones leves a moderadas cuando la CIM es $\leq 2\mu\text{g}/\text{mL}$. No se recomienda su uso en infecciones graves y/o cuando la CIM sea $\geq 4\mu\text{g}/\text{mL}$. • Piperacilina/tazobactam puede ser utilizada para el tratamiento de infecciones urinarias y bacteriemias con foco en orina o tejidos blandos, si la CIM es $\leq 4\mu\text{g}/\text{mL}$. No se recomienda su uso en infecciones graves y se recomienda tener en cuenta la CIM del patógeno involucrado. • Tigeciclina: Puede emplearse en infecciones mixtas intra-abdominales o de tejidos blandos. En infecciones moderadas a severas se recomienda su uso como parte de la terapia combinada. • Fosfomicina: La presentación oral puede utilizarse para el manejo de ITU baja no complicada por bacterias productoras de BLEE.

Figura 3. Fenotipo asociado a la presencia de carbapenemasas tipo Serina (KPC-like) en aislamientos de *Enterobacteriaceae*

Microorganismo: *Enterobacter cloacae*
 Tipo de muestra: *Líquido pleural*

ANTIBIÓTICOS	CIM	I
Amikacina	≤ 16	S
Cefotaxima	≥ 64	R
Ceftazidima	≥ 32	R
Ceftriaxona	≥ 64	R
Cefepima	16	R
Aztreonam	≥ 32	R
Piperacilina/ tazobactam	≥ 128	R
Ertapenem	2	R
Imipenem	4	R
Meropenem	8	R
Doripenem	4	R
Ciprofloxacino	2	I
Fosfomicina	≤ 32	S
Polimixina B	≤ 2	S
Tigeciclina	2	S

Interpretación del fenotipo en Figura 3: En este ejemplo típico de una KPC, se observa resistencia a betalactámicos con inhibidores, todas las cefalosporinas y carbapenémicos. Aztreonam es hidrolizado por la carbapenemasa y se observa resistente. Polimixina B, tigeciclina y fosfomicina permanecen estables a la acción de esta enzima teniendo en cuenta que pertenecen a familias diferentes de antimicrobianos. Es importante enfatizar que el perfil hidrolítico de las KPC es variable y pueden presentarse resultados inclusive con sensibilidad a los carbapenémicos y cefepime; por lo cual su detección es crítica para frenar su diseminación y hacer un abordaje terapéutico adecuado.

Figura 4. Fenotipo asociado a la presencia de carbapenemasas tipo Metallo-Carbapenemasa MBL (VIM, NDM, etc.) en aislamientos de *Enterobacteriaceae*

Microorganismo: *Providencia rettgeri*
 Tipo de muestra: *Herida quirúrgica*

ANTIBIÓTICOS	CIM	I
Amikacina	≤ 16	S
Cefotaxima	≥ 64	R
Ceftazidima	≥ 32	R
Ceftriaxona	≥ 64	R
Cefepima	16	R
Aztreonam	≤ 4	S
Piperacilina/tazobactam	≥ 128	R
Ertapenem	2	R
Imipenem	4	R
Meropenem	8	R
Doripenem	4	R
Ciprofloxacino	2	I
Fosfomicina	≤ 32	S

Interpretación del fenotipo en Figura 4: En este ejemplo, se observa resistencia a betalactámicos con inhibidores, todas las cefalosporinas y carbapenémicos. Aztreonam no es un sustrato de las MBL, por lo cual permanece estable y puede ser una opción terapéutica como parte de la terapia combinada. Fosfomicina y amikacina permanecen estables a la acción de esta enzima. Interpretación del fenotipo asociado a la presencia de una carbapenemasa se encuentra en la Tabla 5.

TABLA 5. Interpretación del fenotipo asociado a la presencia de una carbapenemasa

Interpretación del fenotipo	Pruebas confirmatorias asociadas	Pie de nota	Tratamiento de elección
Producción de Carbapenemasas	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Hodge modificado • DDC/SDD con ácido borónico y EDTA/SMA • Carba NP • Blue Carba • Test de inactivación del carbapenémico <p>DDC: Doble disco combinado SDD: Sinergia de Doble Disco</p>	<p>“Resultados consistentes con la producción de carbapenemasas. Se sugiere aislamiento de contacto e interconsulta por infectólogo”.</p>	<p>Se debe dar siempre terapia combinada y considerar de acuerdo con la CIM la asociación de carbapenémicos del grupo 2 (meropenem o doripenem) a dosis altas e infusión prolongada con polimixina B o colistina y/otigeciclina y/o fosfomicina y/o aminoglicósido o el antibiótico que sea reportado como sensible. En infecciones por MBL, si es sensible, aztreonam podría ser parte de la terapia combinado con polimixina B. En algunas carbapenemasas, cefepima puede tener resultados sensibles o sensible dosis dependiente (SDD), sin embargo, no se recomienda su uso porque es afectado por el inóculo bacteriano y hay riesgo de falla terapéutica.</p>

Recomendaciones para el tamizaje de polimixinas y circulación del gen *mcr-1*

Las polimixinas (colistina y polimixina B), son antibióticos catiónicos utilizados a nivel hospitalario para el manejo de infecciones por bacilos Gram negativos multi-resistentes, fundamentalmente productores de carbapenemasas. Estas moléculas interactúan con el lípido A del lipopolisacárido (LPS) de membrana, generando su desestabilización y posterior muerte celular. Algunas especies presentan resistencia intrínseca a las polimixinas como son (*Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Morganella*, *Edwardsiella*, *Burkholderia*). En especies diferentes la resistencia se desarrolla principalmente por mutaciones en el LPS que generan cambios en la carga eléctrica del

mismo generando repulsión a las polimixinas. Recientemente se ha descrito la circulación de un gen conocido como *mcr-1* por “Mobile Colistin-Resistance” que codifica para una fosfoetanolamina transferasa que modifica el lípido A del LPS generando resistencia a las polimixinas. Este gen, que inicialmente fue descrito en plásmidos circulantes en el sudeste Asiático y detectado fundamentalmente en aislados de *E. coli* de origen animal. Sin embargo también se ha reportado este hallazgo en aislados de humanos y fue recientemente encontrado en América Latina (Argentina, Ecuador y Colombia). Los reportes indican que la circulación de este gen ha circulado por el mundo por más 30 años, lo que muestra que no es un fenómeno realmente nuevo. Se desconoce la razón por la cual su diseminación en especies diferentes a *E. coli* no ha sido tan exitosa como para otros mecanismos de resistencia pero que merece ser vigilado. Los autores de este documento realizan las siguientes sugerencias para el tamizaje y vigilancia de este nuevo determinante de resistencia:

- Realizar el tamizaje de colistina por el método de microdilución en caldo. No se recomienda utilizar disco difusión o método de gradiente ya que se han reportado errores muy graves (falsos sensibles) con el uso de estos métodos.
- Reportar los resultados de colistina en infecciones por bacilos Gram negativos multi-resistentes. Principalmente productores de carbapenemasas.
- Controlar los resultados de las pruebas de susceptibilidad para colistina mediante el uso de cepas de referencia ATCC. Promover que el laboratorio se encuentre adscrito a un programa de control externo de la calidad.
- Utilizar un punto de corte de sensibilidad a la colistina $\leq 2\mu\text{g/ml}$ para todos los Gram negativos (incluyendo no fermentadores de lactosa).

- Para la vigilancia de *mcr-1* en *Enterobacteriaceas* se sugiere utilizar un punto de corte $\geq 4\mu\text{g/ml}$ para considerar la realización de pruebas moleculares (PCR) en un laboratorio de referencia.
- En hospitales que utilizan polimixina B, un resultado de sensibilidad a la colistina puede extrapolarse para este antibiótico, ya que no existen mecanismos de resistencia diferenciales entre las dos polimixinas.
- En *Enterobacteriaceas* resistentes a colistina (principalmente *Klebsiella* y *Enterobacter*) se sugiere implementar precauciones de contacto hasta que los resultados moleculares descarten la presencia de *mcr-1*. Si el microorganismo produce simultáneamente carbapenemases, se sugiere continuar con las precauciones de contacto hasta el egreso del paciente.
- Aunque se ha descrito la presencia de *mcr-1* en aislados de *Salmonella*, colistina no se encuentra indicado para el tamizaje primario, ni para el manejo inicial de los pacientes con infecciones por *Salmonella*. Se sugiere contactar a su laboratorio nacional de referencia para las indicaciones del caso.

Para entregar resultados oportunos y precisos es necesario establecer procedimientos de buenas prácticas para la evaluación microbiológica rápida.

En la última década ha aparecido una plétora de pruebas diagnósticas sin precedentes que sirven tanto para la identificación de los microorganismos como para la detección de marcadores genéticos de resistencia. Por lo que las pruebas microbiológicas deben ser realizadas y supervisadas por una persona experimentada, calificada en microbiología o su equivalente. Como recomienda la Organización Panamericana de la Salud, el personal debe tener entrenamiento básico en microbiología y experiencia práctica relevante antes de

ser autorizado para realizar ensayos microbiológicos. Aunque, en general, las técnicas rápidas proteómicas y moleculares, que ayudan en la toma de decisiones terapéuticas y epidemiológicas, no están al alcance de todos los laboratorios; en otros países fuera de América Latina, han demostrado mucha utilidad en los PROA. Estas son:

1. PNA-FISH
2. MALDI-TOF
3. Gene Xpert®
4. FilmArray®
5. PCR/ESI-MS
6. Secuenciación del genoma completo
7. PCR en tiempo real (RT-PCR)
8. PCR

Como la mayoría de estas tecnologías no se han implementado en la rutina de muchos de los laboratorios asistenciales y por el momento únicamente están disponibles en laboratorios de referencia, y teniendo en cuenta que se requiere un resultado rápido y a tiempo, las pruebas rápidas que se pueden utilizar este momento son:

1. La coloración clásica de Gram
2. Medios de cultivo cromogénicos
3. Aglutinación en látex
4. Antígenos en orina
5. Blue Carba/ Carba NP
6. Pruebas de sinergia por difusión con disco

En sus reportes, el servicio de microbiología debe incluir comentarios a manera de pie de nota, que le ayuden al clínico a interpretar el significado de los aislamientos, la susceptibilidad y algunas advertencias de manejo.

Si el laboratorio incluye opiniones, comentarios e interpretaciones de los resultados de las pruebas realizadas en la identificación y sensibilidad, estos deben ser realizados por personal autorizado con

experiencia adecuada y conocimientos relevantes de la aplicación específica incluyendo; por ejemplo, requisitos regulatorios y tecnológicos y criterios de aceptación (OPS, CLSI, EUCAST, CLIA, CAP). Además estas recomendaciones deben ser discutidas al interior del Comité de Infecciones en el que participan los integrantes del PROA. Es importante prestar atención particularmente a servicios como UCI y Urgencias que pueden impactar en otras áreas del hospital; por ejemplo, en la generación de brotes. Para ello es necesaria una comunicación permanente entre el microbiólogo, los médicos y/o enfermeras de estos servicios.

Recomendaciones de buenas prácticas en microbiología

- Mantener un antibiograma acumulativo semestral y anual, que indique patrones de susceptibilidad para patógenos “clave” por servicios de la institución.
- Mejorar las prácticas para tests diagnósticos de infecciones por patógenos más prevalentes.
- Incorporar pruebas rápidas para apoyar el diagnóstico.
- Contar con personal entrenado para interpretar la coloración de Gram. Instaurar pruebas de acuerdo con su capacidad y patógenos prevalentes.
- Posibilitar la consulta al servicio de microbiología en elección, naturaleza y manejo de especímenes para diagnóstico (especialmente en casos en los que el diagnóstico diferencial es amplio).
- Informar directamente al clínico cuando se detectan bacteriemias, fungemias, infecciones meníngeas o infecciones causadas por microorganismos multirresistentes.

Para apoyar el PROA, se sugiere que los Laboratorios de Microbiología realicen las siguientes funciones de acuerdo con experiencias

internacionales exitosas:

- Proveer un servicio de microbiología de emergencia que cubra un horario extendido, fuera de la jornada regular.
- Examinar diariamente y generar informes preliminares de los hemocultivos.
- Proporcionar a los médicos los datos de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos a para orientar el tratamiento empírico y dirigido.
- Aplicar reglas de supresión e interpretación para antibióticos restringidos por el comité del PROA.
- Incluir comentarios a pie de nota en los reportes, para apoyar un uso racional de los antimicrobianos.
- Participar de las rondas diarias del microbiólogo clínico /infectólogo por las salas o viceversa (el infectólogo visita al laboratorio), para asesorar sobre pruebas diagnósticas e interpretación de las pruebas de susceptibilidad.

Uso del Software Whonet®

Whonet® es un programa para el manejo de bases de datos y la administración de los resultados del laboratorio de microbiología. Los principales objetivos del programa son:

- Optimizar el uso local de los datos del laboratorio.
- Promover la colaboración entre diferentes centros a través del intercambio de datos.

El programa fue diseñado para la administración de los resultados de rutina del laboratorio, pero también ha sido usado para alimentar estudios de investigación. El desarrollo del programa se ha enfocado en el análisis de datos, particularmente de los resultados de las pruebas de sensibilidad y resistencia a antibióticos.

Las herramientas analíticas de Whonet® pueden facilitar:

- La selección de agentes antibacterianos.
- La identificación de brotes intrahospitalarios.
- La detección de problemas de control de calidad. Analizar la distribución de las CIM de los antimicrobianos por especie (ver ejemplos en el manual).

Además de examinar la resistencia a antibióticos, permite identificar:

- Mecanismos de resistencia.
- La epidemiología de cepas resistentes.

Para descargar el aplicativo así como los manuales de instalación y uso, puede consultar la siguiente dirección: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/#>

CONCEPTOS INDISPENSABLES PARA LAS GUÍAS ANTIMICROBIANAS DEL PROA

La dosis diaria definida (DDD), como se verá más adelante, se refiere a la medición de un antimicrobiano concreto, a través de una fórmula, para calcular el consumo de este antibiótico a nivel hospitalario. Esta medición se ha considerado útil para el estudio de las tendencias de consumo de los antibióticos en hospitales, con el objetivo de obtener una serie de indicadores estandarizados que se utilizan para efectuar comparaciones sobre el uso de antibióticos entre distintas instituciones y países.

El conocimiento de las tendencias de resistencia que proporciona regularmente el laboratorio permitirá planear el uso de ciertos antibióticos para disminuir la presión selectiva. Aunque se ha reportado que la disminución del uso de un antimicrobiano, en un contexto donde existe ya el mecanismo de resistencia específico para este an-

tibiótico (ej.: el uso de ceftriaxona y la selección de BLEE), se asocia a una reducción en las tasas de resistencia al mismo; en muchas otras situaciones, el efecto es limitado debido a la co-resistencia o al bajo costo biológico del mecanismo implicado. Por ello es muy importante conocer qué mecanismos son prevalentes y cuáles podrían aparecer con el uso indiscriminado de ciertos antibióticos que tienen mayor presión selectiva, para hacer una planeación ponderada de los antibióticos en cada situación clínica. De la heterogeneidad del uso de ellos, por bacteria y patología, probablemente se logre un mejor control de la resistencia bacteriana.

El papel de la presión antibiótica selectiva y el desarrollo de la resistencia bacteriana.

La sola exposición bacteriana a los antibióticos no determina directamente la aparición de resistencia sino que causa la eliminación de bacterias sensibles, permitiendo la proliferación de organismos resistentes de una subpoblación preexistente. Por otro lado, se han visto mutaciones espontáneas que aparecen durante la replicación del ADN o a través de la adquisición horizontal de genes de otra bacteria. Las bacterias también pueden contener genes “pre-resistentes”, los cuales confieren bajo nivel de resistencia, pero le permiten a la bacteria sobrevivir a concentraciones subterapéuticas de antibióticos.

Dentro de una población bacteriana, algunas bacterias pueden sobrevivir (persistiendo) a las condiciones letales del antibiótico; se comportan como seres inactivos, incapaces de crecer en la presencia del antibiótico, pero reasumiendo su función metabólica cuando desaparece el antibiótico. Estas bacterias son fuente de acumulación de mutaciones o de la adquisición de elementos resistentes. Por ello se considera que la concentración del antibiótico en el medio donde la bacteria está presente es de crítica importancia en términos de selección de resistencia, ya que concentraciones sub-inhedoras pueden seleccionar recombinaciones genéticas, aumentando la tasa de transferencia entre bacterias. Esta transferencia genética se da a través de elementos genéticos móviles.

En el ambiente clínico, la selección de un organismo resistente es un proceso complejo que no se explica únicamente por la presión directa que ejerce el antibiótico per se. Es importante considerar el fenómeno de co-resistencia, en el cual el uso de un antibiótico conlleva a la resistencia de otra clase totalmente diferente de antibiótico(s). Ejemplos claros de este fenómeno son los antibióticos anti-anaerobios, la colonización por *Enterococcus* resistente a glucopeptidos o el efecto de muchos antibióticos que permiten la infección por *Clostridium difficile*.

También debe tenerse en cuenta que el uso de antibióticos en animales y en el medio ambiente ha generado reservorios de genes resistentes que posteriormente se transmiten al humano.

El costo biológico de la resistencia bacteriana

Es también interesante considerar la noción de costo biológico o 'fitness-cost'. Este concepto está enfocado en la posibilidad de que la resistencia bacteriana impone un costo para la replicación o viabilidad del microorganismo por la carga energética necesaria para mantener el mecanismo de resistencia. En estos casos, cuando el antibiótico es removido desaparece su presión selectiva, por lo que la cepa resistente será reemplazada por una sensible. Sin embargo, si el costo biológico es mínimo, la bacteria resistente no será reemplazada por la sensible y este bajo costo biológico podría ser una explicación parcial de algunos estudios ecológicos en los que persiste la resistencia o reaparece.

Por otro lado, se ha reportado resistencia antimicrobiana mucho antes de la introducción de un antibiótico. Ejemplo de esto son los reportes de bacterias resistentes en la Antártica, donde la exposición de las bacterias a antibióticos es improbable. Por tanto, la resistencia antimicrobiana puede ser parte integral de la evolución bacteriana y su selección se ha vuelto exponencial con el uso de antibióticos.

La importancia de la inducción vs. la selección de resistencia

Algunos de los mecanismos de resistencia reportados en bacterias Gram negativas son: la producción de enzimas que inactivan un grupo importante de antibióticos (como β -lactámicos, quinolonas y aminoglicósidos, entre otros); la alteración del sitio de unión del antibiótico; la activación de las bombas de expulsión y la baja regulación o modificación de las porinas en la membrana externa. De todos los mecanismos descritos, la producción de β -lactamasas es el más prevalente en la actualidad y el de mayor impacto epidemiológico, clínico y terapéutico.

Para entender cómo opera la resistencia antibiótica es importante diferenciar entre inducción y selección de resistencia.

Inducción es la activación de un gen resistente resultando en la producción de β -lactamasas. Por ejemplo, cuando una bacteria como *Enterobacter cloacae* es expuesta a un inductor como imipenem, el gen AmpC, que codifica para la producción de esta enzima, se activa generando una alta producción de la β -lactamasa AmpC. Sin embargo, es un fenómeno temporal ya que no ha ocurrido una mutación. Por eso cuando el inductor es removido, la producción de la β -lactamasa inducida se suspende, y la cantidad de β -lactamasa en el espacio periplásmico cae a su nivel basal en más o menos seis u ocho horas. Además, como imipenem es muy estable a la presencia de AmpC, puede eliminar la bacteria, aunque ella produzca la enzima. De tal forma que la bacteria muere y no se selecciona. En contraste, **selección** es cuando un antibiótico elimina las bacterias con un fenotipo silvestre ('wild type') que tiene baja producción de β -lactamasas, pero no elimina a las mutantes hiperproductoras de esta β -lactamasa. Por otro lado, en una población de organismos, las mutaciones ocurren a una baja frecuencia ($\sim 1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$), pero pueden llevar a que las bacterias de fenotipo silvestre inicien la producción de grandes cantidades de β -lactamasa (sin la necesidad de un inductor) y su producción se vuelve constitutiva.

Muchos antibióticos β -lactámicos como las penicilinas y cefalosporinas (a diferencia de los carbapenémicos), eliminarán las cepas silvestres, que son bajas productoras de β -lactamasas, pero no lograrán ser estables frente a un número alto de la producción de estas enzimas. Por lo tanto, el antibiótico será hidrolizado y, después de pocas horas, las mutantes híperproductoras serán las predominantes y continuarán su replicación. En este caso, la selección es permanente.

Por todo lo anterior, en pacientes infectados, el fenómeno final es la selección y no la inducción, ya que la bacteria sobrevive o muere de acuerdo al antibiótico escogido. Esta diferencia hace parte del concepto de presión selectiva.

DESESCALAR en la disminución de la presión selectiva

Luego de iniciar un tratamiento con un antibiótico empírico de amplio espectro, desescalar comprende cualquiera de los siguientes tres escenarios:

1. El compromiso de suspender el tratamiento antimicrobiano si no hay una infección bacteriana.
2. Limitar o estrechar el espectro de cobertura antimicrobiana según la respuesta clínica, los resultados de los cultivos y la susceptibilidad de los patógenos identificados. Clásicamente se refiere a pasar de un antibiótico que tiene espectro anti-*Pseudomonas* a otro antibiótico sin esta cobertura, cuando el cultivo reporta una *Enterobacteriaceae*.
3. El paso de terapia combinada a monoterapia.
4. El paso de intravenosa (IV) a oral: esto en general será posible a partir de las 72 horas de estabilidad clínica, incluyendo apirexia y asegurando la buena tolerancia digestiva del paciente.

En los estudios de práctica clínica, las tasas de desescalamiento varían del 10% al 70% en los ensayos específicamente diseñados, lo que sugiere que los conceptos médicos son en realidad una barrera principal. Desafortunadamente, existe la tendencia a continuar el

tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, a pesar de tener la oportunidad de desescalar por antibiograma, particularmente en los pacientes con infecciones severas que presentan mejoría con el tratamiento inicial. Aún más preocupante es la tendencia a continuar con el tratamiento antibiótico sin encontrar evidencia de infección.

En las guías publicadas en 2007 para el desarrollo de programas institucionales de uso de antimicrobianos IDSA-SHEA, se estableció, con grado de recomendación A, que desescalar con terapia antimicrobiana empírica con base en los resultados del cultivo, lleva a una disminución en la exposición de los antimicrobianos y, por lo tanto, es una estrategia para lograr la disminución de la resistencia y de los costos. De allí la importancia de laboratorios de microbiología que trabajen con calidad y eficiencia.

Debido a los pocos antibióticos para el tratamiento de *P. aeruginosa* existentes y casi ninguno en desarrollo, la utilización de un antibiótico anti-*Pseudomonas* para una *Enterobacteriaceae* es inadecuada desde el punto de vista de daño colateral o presión selectiva. Estudios recientes han mostrado que la microbiota juega un papel definitivo en la resistencia bacteriana y en la población que posteriormente podrá infectar a un paciente. Alterar la microbiota intestinal de un paciente con un tratamiento anti-*Pseudomonas* cuando la *P. aeruginosa* no es causante de infección en ese momento, va en contra de un pilar fundamental de todo PROA. Además se debe insistir sobre la responsabilidad que tiene la formulación inapropiada sobre la seguridad del paciente al incrementar la posibilidad de tener una infección por *P. aeruginosa* MDR, poniendo a la institución también en riesgo de una transmisión cruzada por esta bacteria, cuyas opciones terapéuticas son cada vez más limitadas.

Estrategias para el uso adecuado de antibióticos en un PROA

1. Restricción del uso de ciertos antibióticos

Una de las estrategias para lograr el uso adecuado de antibióticos es

la restricción de su uso. Generalmente, la restricción se basa en un formulario en el que algunos antibióticos son de libre formulación, mientras que otros requerirán la interconsulta por parte del médico infectólogo o médicos asignados en el PROA (pre-autorización). Este grupo deberá contar siempre con un infectólogo y con el respaldo de farmacia.

El objetivo de la política de restricción deberá impactar en el costo, por la limitación en el uso de antibióticos con precios más altos o por la reducción en la resistencia bacteriana (a través de la limitación de antibióticos con mayor posibilidad de seleccionar resistencia), o debido a ambos factores.

El impacto, en ambos objetivos, probablemente se deba al efecto educativo del especialista frente al médico que lo ordenó. Deberá ser una oportunidad para que el infectólogo o el grupo liderando el programa, puedan explicar al médico que ordenó el antibiótico acerca del uso apropiado de los antimicrobianos formulados y que están restringidos, su administración, duración, efectos secundarios y la interpretación de la microbiología institucional dentro del contexto de su uso.

En el contexto clínico, la diferencia de varios antibióticos aun de la misma clase, frente a la selección de resistencia (y, por ende, la razón de su restricción) deberá ser un argumento definitivo en la selección de unos antibióticos frente a otros. Por ejemplo, las diferencias entre quinolonas y su propensión para seleccionar *P. aeruginosa* –quinolona resistente–, así como también su impacto en la selección de ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) o *C. difficile*, se han explicado por la diferencia entre su habilidad para erradicar el organismo frente a su propensión para promover resistencia. Tal vez puede contribuir el hecho de que ya existen determinantes genéticos de resistencia en algunas de estas bacterias para quinolonas, por lo cual, el uso de quinolonas no podrá erradicarlas y sobrevivirán. Otra explicación

es su limitación para inhibir en forma permanente la replicación de bacterias como *P. aeruginosa*.

Esta misma situación se observa entre los carbapenémicos con espectro antipseudomona; a mayor consumo éstos, mayor incremento de la resistencia de *P. aeruginosa* a estos antibióticos. En contraste, múltiples estudios han confirmado un impacto positivo en la ecología hospitalaria cuando se restringe el uso de carbapenémicos anti-*Pseudomonas* u otros antibióticos con actividad anti-*Pseudomonas*, para el tratamiento de *Enterobacteriaceae* y se reemplaza por ertapenem (el cual no tiene actividad anti-*Pseudomonas*).

Finalmente, el uso de cefalosporinas o de cualquier β -lactámico que pueda ser hidrolizado por la producción plasmídica BLEE permitirá la supervivencia de esta población bacteriana y su predominio en el tracto gastrointestinal del paciente. El tipo de BLEE definirá entonces a qué β -lactámico podrá sobrevivir y seleccionarse.

En resumen, las ventajas y desventajas principales de las estrategias restrictivas son:

- Requieren personal entrenado y fácilmente localizable durante las 24 horas del día, 7 días a la semana.
- Optimiza rápidamente el uso de antimicrobianos, por lo que puede ser recomendable en situaciones especiales (ej., exceso de consumo de antimicrobianos de difícil control, brotes epidemiológicos).
- Genera mayor oposición por parte de los médicos.
- Riesgo de aumentar la resistencia a otras drogas esenciales por exceso de utilización (para evitar completar formularios o evadir restricciones).

2. Revisión conjunta y retroalimentación

Esta estrategia ofrece algunas ventajas con respecto a las más restrictivas: pueden llevarse adelante aún con pocos recursos humanos disponibles; se acompaña de una actitud formativa de recursos que a su vez puede ser multiplicada por los mismos prescriptores (por ejemplo, recorridas con médicos residentes de diferentes unidades

del hospital) y es considerablemente más aceptada por los médicos. Además, tras un año de implementación de un PROA, los resultados en términos de eficacia de adecuación del consumo de antimicrobianos son comparables entre las estrategias más persuasivas y aquellas más disuasivas o restrictivas.

En definitiva, el tipo de estrategias que se incorporarán en un PROA dependerá por completo de las características generales y específicas de cada institución. Por ejemplo, si un programa está recién siendo iniciado y el consumo de antimicrobianos es verdaderamente alto en, al menos, determinadas unidades de internación; es posible que sea necesario restringir por formulario el uso de ciertos antimicrobianos en algunas unidades. Simultáneamente, es imprescindible que se pongan en marcha las recorridas conjuntas que permitirán explicar el por qué de las restricciones, cuál o cuáles serían las opciones terapéuticas, y otras cuestiones referidas al uso racional de estas drogas.

3. Rotación de antibióticos

Mediante la rotación de antibióticos se pretende que el consumo total se mantenga por debajo de un determinado umbral a partir del cual se desarrollarían resistencias, lo cual permitiría un uso ecológico de los antibióticos. Desafortunadamente, en la práctica, la evidencia acumulada sugiere que la rotación tiene una eficacia limitada. Rotar uno o varios antibióticos en el tiempo ha tenido innumerables limitaciones, como son: su uso en una población que podría seleccionar un mecanismo de resistencia y amplificarse por la continuación del mismo antibiótico; toxicidad; no seguimiento de la rotación por desconocimiento o tipo de infección y mal diseño en los estudios que no pudieron demostrar su efectividad. Además, modelos matemáticos de la evolución de la resistencia bacteriana sugieren que rotar antimicrobianos es una estrategia pobre para prevenir la emergencia de la resistencia. La estrategia que en la actualidad se considera más prometedora consiste en la diversificación o el uso heterogéneo de antibióticos.

El uso de diversas clases de antibióticos existentes, sin que se sobrecargue especialmente un grupo, podría limitar el desarrollo de resistencias de los diferentes antibióticos utilizados, aunque todavía falta evidencia en la eficacia de esta estrategia.

En el anexo 2 se describe cómo utilizar de manera práctica la información obtenida de los perfiles de sensibilidad en un PROA, y cómo esta información puede servir de base para el desarrollo de estrategias encaminadas al uso adecuado de antibióticos en una institución.

PRINCIPALES BARRERAS PARA EL DESARROLLO DE LOS PROA

La mayoría de los PROA a nivel mundial, en mayor o menor medida e incluso aquellos consolidados en países con mayores ingresos, ha enfrentado o sigue teniendo dificultades para su implementación y continuidad. El cuello de botella para la implementación de programas efectivos y sustentables, tanto en países desarrollados como en aquellos de menores ingresos, son con frecuencia sorprendentemente similares: falta de suficiente liderazgo, compromiso y financiamiento.

De hecho, muchas de estas barreras no están estrictamente relacionadas con la escasez de recursos humanos o materiales. Una de las deficiencias esenciales reside en elementos subjetivos: pobre percepción del problema y su impacto o desinterés por parte de los potenciales actores principales (administradores, jefes de unidades, prescriptores, etc.), esto sumado a la muy limitada educación y entrenamiento sobre el serio problema relacionado con el uso y abuso de los antimicrobianos. Las principales barreras encontradas y breves recomendaciones de cómo procurar superarlas se encuentran en la Tabla 6.

TABLA 6. Principales barreras encontradas y breves recomendaciones de cómo procurar superarlas

COMPONENTE DEL PROGRAMA	BARRERAS	POSIBLES SOLUCIONES
Recursos humanos	<p>Baja disponibilidad de diferentes especialistas para crear y mantener un equipo PROA activo.</p> <p>Los especialistas disponibles están sobrecargados con otras tareas.</p> <p>Las actividades de optimización y control del uso de antimicrobianos no suelen ser remuneradas, pese a los beneficios que otorgan.</p>	<p>Alertar a las autoridades de la institución acerca de los beneficios del PROA.</p> <p>Entrenamiento de médicos, microbiólogos y farmacéuticos.</p> <p>Tender a que los PROA se conviertan en un estándar de cuidado y sean necesarios para las acreditaciones institucionales.</p> <p>Procurar la remuneración por estas actividades a sus integrantes clave y con mayor dedicación horaria.</p>
Educación en uso racional de los antibióticos	<p>Entrenamiento sub-óptimo en los aspectos microbiológicos, ecológicos y farmacológicos de la resistencia a los antimicrobianos.</p> <p>Los programas de educación médica continua hacia los efectores son limitados.</p> <p>Muchos médicos reciben información principalmente proveniente de las compañías farmacéuticas. La selección de drogas puede estar influenciada por dicha propaganda, incluyendo incentivos.</p>	<p>Revisión del currículo relacionado con la resistencia a antimicrobianos y uso prudente de los mismos, en las carreras de Medicina, Farmacia, Química, Bioquímica y otras relacionadas, según corresponda a cada país de América Latina.</p> <p>Proveer de educación médica continua de alta calidad, certificada por instituciones de jerarquía.</p> <p>Adoptar combinación de iniciativas, como por ejemplo, cursos a distancia con encuentros presenciales.</p> <p>Realizar iniciativas educativas conjuntas entre sociedades científicas y gobiernos. Incluir la elaboración y distribución amplia y suficiente de material educativo y guías de tratamiento basadas en evidencias.</p> <p>Visitas a los pacientes a través de recorridas clínicas conjuntas con prescriptores, en particular en unidades críticas o de cuidados intensivos.</p> <p>Control y supervisión por parte de las autoridades respecto de las actividades promocionales de las compañías farmacéuticas.</p>

COMPONENTE DEL PROGRAMA	BARRERAS	POSIBLES SOLUCIONES
Prácticas prescriptivas	<p>La "libertad terapéutica" es muy valorada por muchos médicos.</p> <p>Falta de provisión estable de medicamentos.</p>	<p>Capacitación inicial seguida de educación médica continua, auditoría y retroalimentación.</p> <p>Evitar demasiadas restricciones y/o necesidad de autorizaciones en el PROA.</p> <p>Respetar la lista de drogas esenciales que deben incluirse en el formulario hospitalario.</p> <p>Alertar a las autoridades hospitalarias, responsables de las Farmacias y de los Departamentos de Compras acerca de la importancia de la provisión estable y consistente de drogas, y el manejo rápido y adecuado frente a la escasez de alguna de ellas.</p>
Guías y recomendaciones terapéuticas	<p>Existe una multitud de guías, frecuentemente desactualizadas e/o inapropiadas.</p> <p>Falta de recursos, tanto humanos como materiales, en los laboratorios de microbiología.</p> <p>Falta de reconocimiento, por parte de las autoridades de salud, de la importancia de los laboratorios de microbiología.</p>	<p>Seleccionar las guías más adecuadas y adaptables a cada institución. No "importar" recomendaciones que no se ajusten a la realidad epidemiológica y presupuestaria de cada institución.</p> <p>Revisar y consensuar las guías que se utilizarán junto con los efectores de las mismas.</p> <p>Evitar solamente distribuir las guías sin procurar una discusión y acuerdo previo.</p> <p>Dotar de insumos necesarios para el desenvolvimiento normal del laboratorio.</p> <p>Contratar personal competente en los laboratorios.</p> <p>Optimizar el funcionamiento del laboratorio: calidad del trabajo, comunicación con los médicos, celeridad para el procesamiento de resultados, entre otros.</p> <p>Participar en programas de control de calidad.</p> <p>Introducir pruebas rápidas que resulten relevantes.</p>
Control de infecciones	<p>Un eficiente control y prevención de infecciones es imprescindible para reducir el uso de los antimicrobianos. De todos modos, dado que su análisis no es un objetivo de las presentes recomendaciones, sugerimos a los lectores recurrir a la bibliografía de referencia en la materia.</p>	

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Múltiples organizaciones nacionales e internacionales han reportado el problema creciente de la resistencia bacteriana no sólo a nivel hospitalario sino de la comunidad y se han publicado recomendaciones para afrontar el problema. Aunque la resistencia es un fenómeno mundial, su mayor esfuerzo en la contención y el manejo deberá desarrollarse en cada institución.

La implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) deberá ser una prioridad institucional, con el respaldo total del área administrativa y la participación de un grupo multidisciplinario. La mayoría de reportes económicos de estos programas demuestran que demandan un costo asequible y además generan ahorros para los hospitales. El sólo impacto en la reducción de la resistencia bacteriana y la disminución de costos asociados al uso de antibióticos, deberían ser suficientes para justificarlo. De acuerdo al tipo de hospital y la prevalencia de resistencia, el programa deberá escoger qué estrategia implementar. Esta decisión deberá tener en cuenta el tamaño del hospital, la densidad de uso de antibióticos, la capacidad de sistematizar la información y el personal disponible.

La educación pasiva y/o esporádica –por sí sola– es muy poco efectiva en la reducción y optimización del consumo de antimicrobianos, por lo que deben implementarse intervenciones multifacéticas, procurando una mayor interacción con los efectores/prescriptores y manteniéndolas de forma continua. El desarrollo de guías institucionales es un pilar fundamental en el uso apropiado de antibióticos y, por lo tanto, de cualquier PROA. Las guías deberán reflejar la epidemiología local, los conceptos de presión selectiva, los mecanismos de resistencia prevalentes y la desescalación. Desafortunadamente, por el desconocimiento de sus beneficios, los médicos aún no incorporan conceptos fundamentales para lograr una terapia apropiada ligada a una menor mortalidad y un uso adecuado de antibióticos que conlleve la disminución de la resistencia bacteriana. Dentro de

estos conceptos, la estrategia de desescalar es imprescindible para disminuir el daño ecológico a nivel hospitalario y en la comunidad. El uso de antibióticos deberá entenderse no como una solución puntual para el paciente, sino como una responsabilidad de la salud pública. Cada tratamiento inadecuado está generando la posibilidad de magnificar la resistencia y empeorar el problema. El buen uso de los antibióticos es una responsabilidad de todos, como lo es la no transmisión de bacterias MDR entre pacientes. El comité de infecciones, como pilar fundamental de un PROA, deberá integrar ambas aproximaciones.

Finalmente, los PROA bien diseñados y con resultados de impacto medidos serán necesarios para ayudar a otros hospitales a seguir el camino.

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS A NIVEL HOSPITALARIO: PASO A PASO

1. IMPLEMENTAR UN PROA

Tenga en cuenta

- Existe evidencia que un PROA mejora el uso de antibióticos, reduce la morbi-mortalidad, la resistencia bacteriana y los costos hospitalarios.
- Todo PROA debe involucrar equipos multidisciplinarios que cuenten con el respaldo de la administración del hospital y tengan entrenamiento en el mejoramiento de la calidad.
- Dos de los métodos más exitosos son la restricción en la prescripción de antimicrobianos y la estrategia de revisión prospectiva con intervención y retroalimentación.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Política de prescripción de antibióticos.
- Plan y estrategia de implementación del PROA.
- Equipo multidisciplinario (que incluya al menos un infectólogo, epidemiólogo hospitalario o microbiólogo clínico y un farmacéutico), con roles claros y entrenamiento para optimizar el uso de antibióticos acorde a las necesidades y recursos del hospital.
- El PROA debe estar incluido en el plan institucional de calidad y seguridad del paciente.
- Evaluación periódica de indicadores de proceso y resultado, que debe ser conocida por la administración del hospital.

2. FORMULARIOS Y SISTEMAS DE APROBACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Tenga en cuenta

- Los formularios pueden usarse para influenciar patrones de uso de antibióticos en hospitales. El comité deberá definir las reglas que restringen el acceso a determinados antibióticos.
- El uso de sistemas de aprobación de antibióticos se ha asociado con menores volúmenes de uso de medicamentos, reducción de costos, menores efectos adversos y menores días de estancia.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Generar lista de antibióticos restringidos y los criterios para su uso.
- Implementar un sistema de aprobación de antimicrobianos.
- Evaluar regularmente la adherencia a este proceso.
- Disponibilidad de consulta continua para guiar a los clínicos en la prescripción.

3. REVISIÓN DE ANTIBIÓTICOS Y RETROALIMENTACIÓN A LOS PRESCRIPTORES

Tenga en cuenta

- Estas intervenciones proveen retroalimentación directa en el momento de la prescripción o del diagnóstico por laboratorio, siendo una oportunidad para educar al personal clínico.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- La revisión de antimicrobianos y la retroalimentación deben ser parte de la atención clínica
- El equipo de PROA debe revisar y retroalimentar a nivel individual y en los sitios hospitalarios en donde encuentre uso masivo de antibióticos.

4. INTERVENCIONES EN EL PUNTO DE ATENCIÓN

Tenga en cuenta

Estas intervenciones proveen retroalimentación directa en el momento de la prescripción o del diagnóstico por laboratorio, siendo una oportunidad para educar al personal clínico.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Incluir dentro del PROA, de acuerdo a los recursos y experiencia local, alguna de estas intervenciones:
- Revisión de las elecciones de manejo antibiótico para determinar si son adecuadas.
 - Establecer terapias dirigidas de acuerdo a los resultados del cultivo, antibiograma u otros test rápidos.
 - Optimización de dosis.
 - Cambio de administración parenteral a oral.
 - Monitoreo terapéutico del fármaco.
 - Órdenes de suspensión automática.

5. MEDIR EL DESEMPEÑO DE LOS PROA

Tenga en cuenta

- Es necesario el reporte y análisis de uso de antibióticos por sala y para todo el hospital, de forma que sea posible monitorear tendencias e identificar áreas donde se requiera intervenir.
- Deben evaluarse los indicadores de proceso y resultado. Se sugiere dar retroalimentación regular y sistematizada, para que pueda ser interpretada y usada por los clínicos.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Recolectar y revisar regularmente los datos de uso de antibióticos, empleando todos los recursos tecnológicos disponibles en el hospital.
- Monitorear indicadores de calidad para evaluar la práctica de prescripción.
- Interpretar los datos de uso de antibióticos junto con los datos de resistencia bacteriana y control de infecciones.

6. EDUCACIÓN Y COMPETENCIA DE QUIENES PRESCRIBEN

Tenga en cuenta

- Las técnicas de educación activa (educación individual, sesiones para crear consensos y talleres) son más efectivas para cambiar prescripciones que las técnicas pasivas. Estas deberían empezar desde el pregrado y consolidarse con el entrenamiento en el posgrado.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Educar al personal clínico en el PROA y la prescripción adecuada de antibióticos, tanto en pregrado como en posgrado.

7. EL PAPEL DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Tenga en cuenta

- Para entregar resultados precisos y a tiempo, es necesario establecer procedimientos de buenas prácticas para la evaluación microbiológica rápida.
- En sus reportes, el servicio de microbiología debe incluir comentarios que le ayuden al clínico a interpretar el significado de los aislamientos, la susceptibilidad y algunas advertencias de manejo.
- Es importante prestar atención particularmente a servicios como UCI y Urgencias que pueden afectar a otras áreas del hospital.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Antibiograma acumulativo semestral y anual que indique patrones de susceptibilidad para patógenos clave, tanto a nivel general como por servicios.
- Mejores prácticas para test diagnósticos de infecciones por patógenos más prevalentes.
- Disponibilidad de consulta al servicio de microbiología en elección, naturaleza, manejo y diagnóstico de especímenes para detectar infección (especialmente en casos en los que el diagnóstico diferencial es amplio).
- Informe directo al clínico cuando se detectan bacteriemias, infecciones meningéas u otras infecciones críticas.
- Proveer análisis regulares de resistencia bacteriana a grupos responsables de la generación de guías locales.

8. EL PAPEL DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Tenga en cuenta

- Los infectólogos dan legitimidad a los PROA y juegan un papel determinante al contribuir a la toma de decisiones en los formularios, las políticas de restricción de antibióticos, la generación de guías basadas en la evidencia para el uso apropiado de antibióticos y colaborar con especialistas locales para que los objetivos del programa se entiendan y cumplan. El infectólogo deberá tener un entrenamiento en uso optimizado de antibióticos.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Incluir un infectólogo o microbiólogo clínico en el PROA.
- Tener acceso a un servicio de infectología (intrahospitalario o externo) para consultar casos y educar a quienes formulan y desarrollar políticas de prescripción.

9. PAPEL DEL SERVICIO DE FARMACIA

Tenga en cuenta

El rol primario es promover y coordinar las actividades del PROA en el hospital.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Incluir un farmacéutico en el equipo de PROA, que:
- Revise de manera prospectiva o retrospectiva las órdenes de antibióticos, participando en la retroalimentación y educación del personal del hospital, cuando sea necesario.
 - Colabore en el desarrollo de la política de formulación antibiótica y guías de prescripción, así como en las actividades de seguimiento para el uso apropiado de antimicrobianos.

10. USO DE TECNOLOGÍAS COMPUTARIZADAS EN LOS PROA

Tenga en cuenta

- Los sistemas electrónicos de apoyo a la decisión clínica son herramientas potenciales para los PROA.
- Estos sistemas se pueden implementar según los recursos disponibles, teniendo en cuenta factores organizacionales, sociales y culturales alrededor de la prescripción de antibióticos.

Para completar este paso, el hospital requiere:

- Trabajar en la implementación de sistemas de soporte electrónico que permitan integrar la información de las prescripciones con la historia clínica del paciente y guiar las prescripciones de antibióticos.
- El equipo del PROA y el farmacéutico deben tener acceso a esta información y contribuir al mantenimiento de estos sistemas.

Adaptado de: Cruickshank M, Duguid M. Antimicrobial stewardship in Australian hospitals 2011. Sydney: Australian Commission on Safety & Quality in Health Care; 2011.

ANEXO 1: PIE DE NOTAS EN EL ANTIBIOGRAMA

La información que se obtiene en el antibiograma es una herramienta de gran importancia en el ámbito clínico y epidemiológico; además de ser una pieza fundamental en la implementación de un PROA.

La decisión de qué antibióticos informar o cuáles suprimir en el reporte del laboratorio debe ser por consenso con el comité de infecciones. Hay que tener en cuenta criterios como la epidemiología local, las indicaciones clínicas, las resistencias naturales, el uso aprobado, el uso de antibióticos de primera línea y las alternativas existentes.

La información del antibiograma pretende predecir la eficacia clínica. Sin embargo, hay que recordar que la eficacia es multifactorial; depende además de factores como el uso de una dosis adecuada que permita alcanzar parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos en el sitio de la infección, la presencia de biopelículas, entre otros aspectos.

COCOS GRAM POSITIVOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA

Especie	Fenotipo	Comentario
<i>S. saprophyticus</i>	Aislamientos urinarios.	<i>S. saprophyticus</i> no requiere antibiograma de rutina, ya que se inhibe con las concentraciones alcanzadas en orina de todos los antibióticos excepto fosfomicina.
<i>S. epidermidis</i>	Aislamientos en hemocultivo de botellas tomadas por venopunción.	Correlacionar el resultado con la historia clínica del paciente por posible contaminación. En infecciones documentadas clínicamente utilizar vancomicina, linezolid o daptomicina.
<i>S. aureus</i>	Sensibilidad a oxacilina por CIM o cefoxitina por disco o CIM.	Puede utilizarse cualquier betalactámico activo contra <i>S. aureus</i> (oxacilina, cefazolina, ampicilina/sulbactam, etc). No se recomienda el uso de vancomicina, excepto en pacientes con alergia severa.
<i>S. aureus</i>	Resultado sensible a clindamicina con intermedio o resistente a eritromicina.	Realizar el D-test por método automatizado o manual. Si éste es positivo incluir la siguiente nota: No se recomienda el uso de clindamicina por resistencia inducible. Considerar otras opciones. Si el D-test es negativo, reportar el resultado de clindamicina como sensible.
<i>S. aureus</i>	Resultado de MRSA con CIM para vancomicina 1.5 µg/mL por E-test ó 2 µg/mL por automatizado.	Se sugiere evaluar la respuesta terapéutica a vancomicina a las 72 horas de tratamiento y realizar niveles valle de vancomicina antes de la cuarta dosis. En infecciones graves como bacteriemia y neumonía, evaluar alternativas con respuesta tardía o falla terapéutica confirmada.
<i>E. faecalis</i>	Aislamientos sensibles a ampicilina.	Ampicilina alcanza suficientes concentraciones en orina, en pacientes con función renal normal, y es el tratamiento recomendado en las infecciones urinarias por <i>E. faecalis</i> . En infecciones sistémicas o complicadas considere adicionar gentamicina al tratamiento con ampicilina si el resultado de sinergia con gentamicina de alta carga es sensible.
<i>E. faecium</i>	Aislamientos sensibles a ampicilina y vancomicina.	Se sugiere evitar el uso de ampicilina en aislamientos de <i>E. faecium</i> en infecciones sistémicas. Vancomicina es el tratamiento de elección. Considere adición de gentamicina o alternativas en infecciones graves (ver nota <i>E. faecalis</i>).
<i>Enterococcus</i>	Aislamientos vancomicina-resistentes.	Se sugiere aislamiento de contacto e interconsultar a infectología. Considere el uso de daptomicina a dosis altas.
<i>Streptococcus</i> beta-hemolíticos	Todos los aislamientos.	No se requiere antibiograma para β-lactámicos que constituyen el tratamiento de elección. Informar al laboratorio si se requiere el resultado de clindamicina, eritromicina o vancomicina que deben ser probados in vitro.
<i>S. pneumoniae</i>	Aislamientos respiratorios sensibles al screening con oxacilina de 1 µg. (halo > 20mm).	Este aislamiento puede tratarse con cualquier β-lactámico empleado en el manejo de neumonía. Considerar opciones en pacientes alérgicos.
<i>S. pneumoniae</i>	Aislamientos respiratorios no sensibles al screening con oxacilina de 1 µg. (Halo < 19mm).	Se requiere la CIM para la interpretación de los β-lactámicos. En neumonía grave, considerar dosis altas del β-lactámico, uso de terapia combinada o alternativas hasta que el dato de la CIM esté disponible.

Sugerencia:

- Considerando la variabilidad de los sistemas automatizados de microbiología para el tamizaje de vancomicina en *S. aureus*, se recomienda incorporar método de gradiente (E-test, MICE o similar) en todos los aislamientos de MRSA con origen en pulmón o sangre.
- Se recomienda el uso de método de gradiente (E-test, MICE o similar) para el tamizaje de daptomicina en *Enterococcus* spp aislados de bacteriemia y endocarditis bacteriana.

BACILOS GRAM NEGATIVOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA

Especie	Fenotipo	Comentario
<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	Producción de BLEEs confirmada con ácido/clavulánico.	Microorganismo productor de BLEEs. No se recomienda el uso de cefalosporinas ni aztreonam. El uso de piperacilina/tazobactam estará supeditado a CIM, localización y severidad de la infección, y a criterio clínico. Considere carbapenémicos en infecciones graves.
<i>Enterobacter Serratia</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> <i>Aeromonas</i> <i>Citrobacter</i> <i>Edwardsiella</i> <i>Pantoea</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Morganella</i>	Producción de AmpC cromosomal inducible.	Para todas las especies: Microorganismo productor de AmpC. No se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación ni aztreonam. Para <i>Enterobacter</i> y <i>Serratia</i> : Microorganismo productor de AmpC. No se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación, piperacilina-/tazobactam y aztreonam ya que son las especies con mayor tasa de de-represión o hiper-expresión de la enzima AmpC que puede llevar a fallas terapéuticas. Se sugiere interconsulta con el infectólogo.
<i>Enterobacteriaceas</i>	Resistencia a carbapenémicos con test de carbapenemasas (Hodge, EDTA, Borónico, Carba NP, etc.) positivos.	Los resultados son consistentes con la producción de carbapenemasas. Se sugiere aislamiento de contacto del paciente, terapia combinada e interconsulta con el infectólogo.
<i>Enterobacteriaceas</i>	Resistencia a carbapenémicos con test de carbapenemasas (Hodge, EDTA, Borónico, Carba NP, etc.) negativos.	No se descarta la producción de carbapenemasas. Se sugiere aislamiento de contacto del paciente, terapia combinada e interconsulta con el infectólogo.
<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	Resistencia a colistina.	Se sugiere aislamiento de contacto. El uso de fosfomicina o tigeciclina está supeditado a criterio del infectólogo y nunca debe utilizarse como monoterapia. Revisar alternativas en el antibiograma.

Especie	Fenotipo	Comentario
<i>P. aeruginosa</i>	Resistencia a carbapenémicos (meropenem y/o doripenem), Piperacilina/tazobactam y cefepima.	Aislamiento multiresistente. Se sugiere terapia combinada, aislamiento de contacto e interconsulta con el infectólogo.
<i>P. aeruginosa</i>	Resistente a todos los antibióticos.	Aislamiento panresistente confirmado. Se sugiere terapia combinada, aislamiento de contacto e interconsulta con el infectólogo.
<i>A. baumannii</i>	Sensible a ampicilina/sulbactam y carbapenémicos.	Se sugiere aislamiento de contacto.
<i>A. baumannii</i>	Resistente a ampicilina/sulbactam y carbapenémicos con sensibilidad a tigeciclina y colistina.	<i>A.baumannii</i> multiresistente. Se sugiere aislamiento de contacto e interconsulta por el infectólogo. El uso de tigeciclina y colistina estará supeditado a criterio del infectólogo.
<i>S. maltophilia</i>	Aislada de cualquier muestra.	Microorganismo con multiresistencia natural. Se sugiere el uso de trimethoprim/sulfa como base del tratamiento. El uso de quinolonas, tigeciclina o colistina estará supeditado a juicio del infectólogo.

Sugerencias:

- Para predecir la actividad de las cefalosporinas orales (cefalexina, cefradina, etc.), en el manejo de infecciones urinarias bajas no complicadas, se sugiere tamizar con cefazolina en lugar de cefalotina. Una CIM $\leq 16\mu\text{g/ml}$ o un halo de inhibición $\geq 15\text{ mm}$ para cefazolina, indica sensibilidad a las cefalosporinas orales sin que se requiera su prueba in vitro. Para los países que utilicen cefadroxilo, se sugiere continuar realizando el tamizaje con cefalotina para predecir la sensibilidad de este antibiótico.
- En *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda el tamizaje de todos los antibióticos con actividad frente a este microorganismo. Estos son: piperacilina/tazobactam, cefepima, aztreonam, gentamicina, amikacina, tobramicina, imipenem, doripenem, meropenem, ciprofloxacina, colistina, polimixina B, fosfomicina, cefoperazona y ceftazidima. La institución puede considerar el tamizaje de cefetozolone/tazobactam cuando lo considere apropiado.
- En *Acinetobacter* spp, se sugiere reportar todos los antibióticos activos frente a este microorganismo. Estos son: ampicilina/sulbactam, cefoperazona/sulbactam, cefepima, meropenem, imipenem, doripenem, amikacina, ciprofloxacino, tigeciclina, colistina, polimixina B.

- Con la implementación de los puntos de corte CLSI 2010 para carbapenémicos, los aislamientos de *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* pueden mostrar CIM más elevada para imipenem, llegando hasta resistente, sin que esto signifique producción de carbapenemasas. Para estos microorganismos revisar las cefalosporinas en conjunto con los carbapenémicos, principalmente ertapenem y meropenem. Sugerimos en este caso omitir el reporte de imipenem o escribir un pie de nota que indique que la resistencia al imipenem está mediada por un mecanismo diferente a la producción de carbapenemasas y no se requiere aislamiento de contacto.

ANEXO 2: Cómo utilizar de manera práctica la información obtenida en los perfiles de sensibilidad dentro de un programa de optimización de Antimicrobianos (PROA)

1. Suponga que su hospital tiene menos de 500 camas y el perfil de susceptibilidad para bacilos Gram negativos obtenido durante un semestre es similar al siguiente:

Porcentajes de resistencia de las cinco bacterias Gram-negativas más frecuentemente aisladas en salas de internación médico-quirúrgicas de un hospital, desde enero a junio de 2015.

Microorganismo	n	Cefotaxima %	Ceftazidima %	Ceftriaxona %	Aztreonam %	Cefepima %	Piperacilina/tazobactam %	Ampicilina/sulbactam %	Ciprofloxacino %	Amikacina %	Tigeciclina %	Ertapenem %	Imipenem %	Meropenem %	Doripenem %
<i>E. coli</i>	31	7 (1/14)	20 (6/30)	21 (5/29)	17 (1/5)	20 (5/30)	12 (2/17)		35 (1/3)	0 (0/31)	0 (0/16)	0 (0/29)	6 (1/17)	0 (0/30)	0 (0/10)
<i>K. pneumoniae</i>	10	50 (1/2)	20 (2/10)	50 (5/10)	67 (2/3)	20 (2/10)	25 (2/8)		0 (0/10)	0 (0/10)	100 (9/9)		11 (1/19)	20 (2/10)	17 (1/16)
<i>P. aeruginosa</i>	9	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/2)	0 (0/8)	0 (0/8)	25 (2/8)		29 (2/7)	0 (0/8)			0 (0/8)	0 (0/9)	0 (0/4)
<i>E. cloacae</i>	6	100 (1/1)	0 (0/6)	33 (2/6)	0 (0/1)	33 (2/5)	20 (1/5)		0 (0/6)	0 (0/5)	0 (0/5)	17 (1/6)	20 (1/5)	17 (1/6)	25 (1/4)
<i>P. mirabilis</i>	3	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)		0 (0/3)	0 (0/3)			0 (0/2)	0 (0/1)	

2. A continuación, trate de analizar de manera global qué sugieren estos porcentajes en su institución.
3. Luego, observe cada bacteria de manera particular e intente plantear qué mecanismos de resistencia podrían explicar el perfil fenotípico observado.
4. Finalmente, incluya esta tabla junto con el análisis anterior (que preferiblemente debe ser hecho por el infectólogo o microbiólogo clínico) en el reporte final que el comité de enfermedades infecciosas entrega a la institución. Esto ayudará al programa de uso racional de antibióticos a tener una idea aproximada del perfil de resistencia de las bacterias más frecuentes en la institución y tomar decisiones sobre el manejo empírico de algunas de ellas.

En este caso, el análisis podría hacerse de la siguiente manera:

El perfil de resistencia observado en la tabla sugiere la presencia de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) en *E. coli*. Para *K. pneumoniae* se sugiere una mayor presencia de BLEEs, sumado a la posible presencia de carbapenemasas; *P. aeruginosa* y *P. mirabilis* presentan un perfil bajo de multirresistencia. *E. cloacae* sugiere un perfil de de-represión de AmpC con cierre de porinas y/o carbapenemasas.

5. Esta misma descripción debe hacerse para las bacterias Gram positivas más frecuentes en su institución, para la contención de los mismos que impliquen cambio en las estrategias actuales de vigilancia y control de infecciones.

Porcentaje de resistencia de las cinco bacterias Gram-positivas más frecuentemente aisladas en salas médico- quirúrgicas de internación de un hospital, desde enero a junio de 2015.

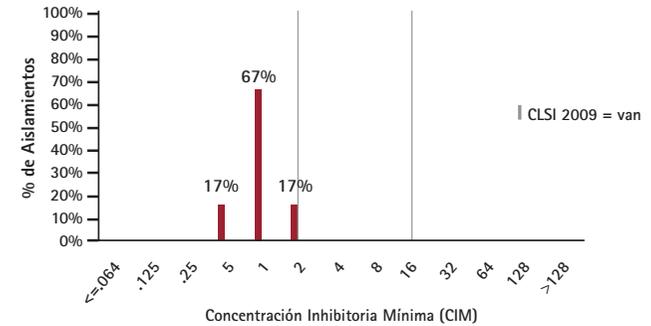
Microorganismo	n	Ampicilina%	Gentamicina Alta Carga%	Linezolid %	Oxacilina %	Vancomicina%
<i>S. aureus</i>	62			0 (0/62)	56 (35/62)	0 (0/62)
<i>S. epidermidis</i>	46			0 (0/46)	78 (35/45)	0 (0/46)
<i>S. hominis</i>	36			0 (0/36)	69 (25/36)	0 (0/36)
<i>E. faecalis</i>	34		0 (0/34)	6 (2/34)		3 (1/34)
<i>E. faecium</i>	11		0 (0/11)	0 (0/11)		64 (7/11)

Suponga que su hospital presenta el anterior perfil de susceptibilidad para Gram positivos. En este caso, el análisis podría hacerse de la siguiente manera:

El perfil de resistencia observado en la tabla muestra al 56% de *S. aureus* resistentes a oxacilina; mientras que *E. faecalis* presentó un(1) caso de resistencia a vancomicina y *E. faecium*, siete (7) casos.

6. También puede mostrarse en este reporte la distribución de la CIM de las poblaciones bacterianas más frecuentes frente a los antibióticos de interés, bien sea porque se desee priorizar su uso en la institución o se pretende describir cómo es su desempeño en el tiempo.

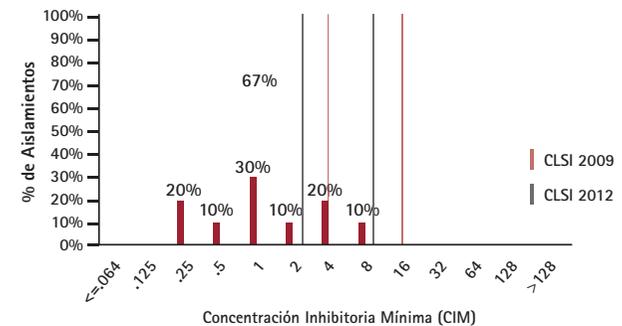
Vancomicina



En este ejemplo podría mencionarse que: El 17% de los aislamientos presentaron una CIM a vancomicina de 2 µg/ml, mientras que el 67% de 1 µg/ml. No olvide sugerir que estos aislamientos requieren un seguimiento clínico de la respuesta a vancomicina por su asociación con falla terapéutica en neumonías y bacteriemias. También puede hacerse uso de la distribución de CIM cuando se desee saber cómo estas se ven afectadas por un cambio en los puntos de corte a nivel institucional o en poblaciones mayores.

Distribución de las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM) para la población de *P. aeruginosa* aisladas en salas de internación médico-quirúrgicas de un hospital, en el periodo de enero a junio de 2015.

Meropenem



En este caso, se puede decir que:

En el caso de *P. aeruginosa*, meropenem mostró “poblaciones no susceptibles” en promedio del 10%. El cambio en los puntos de corte propuestos por CLSI 2012 sumará un 20% más de resistencia frente meropenem.

7. Finalmente, es necesario incluir recomendaciones en el reporte que se haga a la institución, de manera que esta información no se quede simplemente en el papel sino que, por el contrario, contribuya al control de las infecciones y al uso racional de los antibióticos.

Algunas recomendaciones que podrían incluirse, teniendo en cuenta el ejemplo que hemos desarrollado en este apartado, son:

La presencia de BLEE y en mayor proporción de probables carbapenemasas, requiere continuar con la implementación de un PROA, en este hospital, asociado a un buen diagnóstico del laboratorio. Se debe realizar un test de Hodge modificado en *K. pneumoniae* y *E. coli* para descartar la presencia de carbapenemasas, especialmente en infecciones severas como bacteriemia y neumonía, ya que la presencia de KPC se ha asociado a mortalidad hasta del 60% cuando se usa monoterapia; por lo cual es vital diferenciar entre KPC y BLEE.

La presencia de *E. cloacae* con de-represión refuerza la necesidad de un uso racional de cefalosporinas.

P. aeruginosa presenta un perfil bajo de multiresistencia para todos los antibióticos, incluyendo los carbapenémicos, en salas de hospitalización. A pesar de tener un menor número de cepas reportadas, doripenem presentó una resistencia muy baja. Por su parte, *S. aureus* presenta un perfil elevado de resistencia en salas (56%). La CIM para vancomicina está

en su mayoría por encima de 1 µg/ml, por lo que requiere de vigilancia clínica cuando se use este antibiótico. Existe además el problema de *Enterococcus* vancomicino-resistente en salas, que requiere la implementación de campañas para la higiene de manos y barreras de contacto, así como revisar los protocolos de desinfección y limpieza. Son vitales las guías de uso adecuado de antibióticos basados en factores de riesgo para minimizar la presencia de estos mecanismos de resistencia.

Vamos ahora a hacer este mismo ejercicio, pero con un hospital de más de 500 camas y una epidemiología un poco diferente. Suponga que este es el perfil de susceptibilidad para Gram negativos en las Unidades de Cuidados Intensivos de esta institución:

Microorganismo	n	Cefoxime %	Cefazidime	Ceftriaxona %	Aztreonam %	Cefepime %	Piperacilina/Tazobactam %	Ampicilina/Subactam %	Ciprofloxacina %	Amlicacina %	Tigeciclina %	Ertapenem %	Imipenem %	Meropenem %
<i>A. baumannii</i>	105	53 (55/104)		32 (97/105)	88 (92/105)	78 (39/50)	75 (6/8)	81 (85/105)	70 (73/105)	0 (0/42)			77 (37/50)	87 (91/105)
<i>E. coli</i>	94	37 (22/59)	29 (27/93)	30 (28/94)	30 (28/94)	30 (28/94)	6 (6/94)	29 (27/94)	29 (27/94)	0 (0/94)	0 (0/94)	0 (0/94)	0 (0/94)	0 (0/94)
<i>K. pneumoniae</i>	88	47 (21/45)	51 (44/87)	50 (44/88)	50 (44/88)	51 (44/87)	31 (27/88)	18 (16/88)	9 (8/88)	2 (1/48)	7 (6/87)	0 (0/88)	1 (0/88)	1 (1/88)
<i>P. aeruginosa</i>	71		31 (22/70)		27 (19/71)	23 (16/71)	18 (13/71)	24 (17/71)	18 (13/71)				34 (24/71)	28 (20/71)
<i>E. cloacae</i>	29	50 (9/18)	29 (8/28)	59 (17/29)	52 (15/29)	45 (13/29)	28 (8/29)		17 (5/29)	0 (0/29)	0 (0/11)	3 (1/29)	59 (17/29)	50 (9/18)

El análisis que podría hacerse es el siguiente:

El fenotipo observado en la tabla muestra un perfil elevado de multiresistencia en *Acinetobacter* spp, lo cual debe hacer sospechar la presencia de brotes; además se observa la presencia de BLEEs en *E. coli* y, en mayor proporción, en *K. pneumoniae*, con la probabilidad de carbapenemasas. *P. aeruginosa* presenta un perfil de resistencia moderada a los antibióticos anti-pseudomonas, mientras que *E. cloacae* evidencia un perfil de de-represión de AmpC con cierre de porinas y/o carbapenemasas.

Veamos el porcentaje de resistencia en Gram positivos:

Porcentaje de resistencia de las cinco bacterias Gram-positivas más frecuentemente aisladas en UCI de un hospital, entre enero y junio de 2015

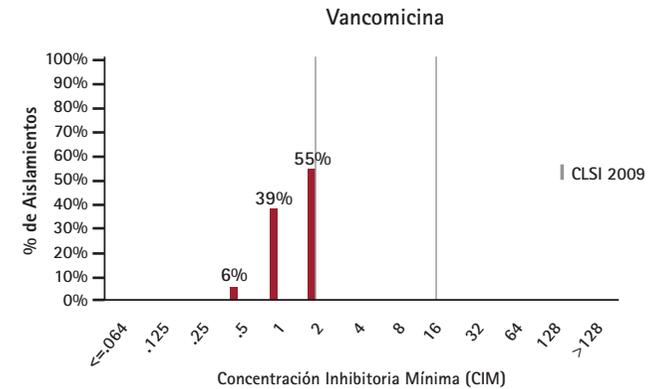
Microorganismo	n	Ampicilina%	Gentamicina Alta Carga%	Linezolid %	Oxacilina %	Vancomicina%
<i>S. aureus</i>	51			0 (0/51)	63 (32/51)	0 (0/51)
<i>S. epidermidis</i>	34			0 (0/34)	79 (27/34)	0 (0/34)
<i>S. hominis</i>	19			0 (0/19)	53 (10/19)	0 (0/19)
<i>E. faecalis</i>	18		0 (0/18)	0 (0/18)		78 (14/18)
<i>E. faecium</i>	17		0 (0/17)	0 (1/17)		64 (0/17)

El análisis que puede plantearse es el siguiente:

El perfil de resistencia observado en la tabla muestra al 63% de *S. aureus* resistentes a oxacilina; mientras que *E. faecium* presenta 14 casos de resistencia a vancomicina. Se presenta un (1) caso de resistencia a linezolid en *E. faecalis* que se recomienda re-confirmar.

También podemos observar la distribución de CIM de antibióticos de interés como vancomicina, para alguna de las bacterias más frecuentes como *S. aureus*:

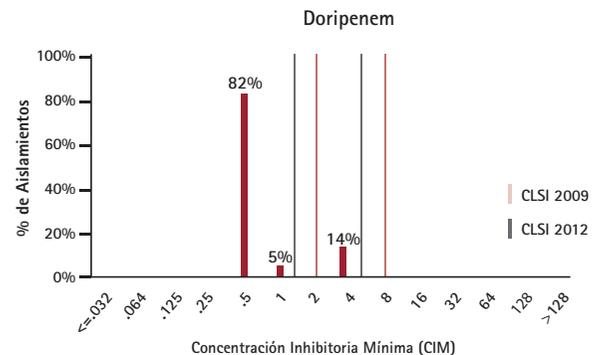
Distribución de las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM) para la población de *S. aureus* aislada en la UCI de un hospital, en el periodo de enero a junio de 2015



En este caso podría decirse que:

El 55% de los aislamientos presentaron una CIM a vancomicina de 2 µg/ml mientras que el 39% de 1 µg/ml. Estos aislamientos requieren un seguimiento clínico de la respuesta terapéutica a vancomicina por su asociación con falla en neumonías y bacteriemias.

Distribución de las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM) para la población de *P. aeruginosa* aisladas en la UCI de un hospital, en el periodo de enero a junio de 2015.



Para *P. aeruginosa*, doripenem mostró una “población no susceptible” del 14%. La implementación de los puntos de corte, propuestos por CLSI 2012, no afectará los porcentajes de resistencia en este caso.

Entre las recomendaciones que pueden darse para este hospital, teniendo en cuenta los datos presentados, están:

La presencia en *E. coli* BLEE, y en mayor proporción de BLEES y carbapenemasas en *K. pneumoniae*, requiere reforzar la implementación de un PROA, asociado a un buen diagnóstico del laboratorio. Se debe realizar el test de Hod-ge modificado en *K. pneumoniae* y *E. coli* para descartar la presencia de carbapenemasas, especialmente en infecciones severas como bacteriemia y neumonía. La confirmación de KPC y en general de carbapenemasas es importante ya que se ha asociado a mortalidad hasta del 60% cuando se usa monoterapia. Esto marca la diferencia frente a BLEE, en el que la monoterapia con carbapenémicos (incluyendo ertapenem) se asocia con mortalidad menor de 4%.

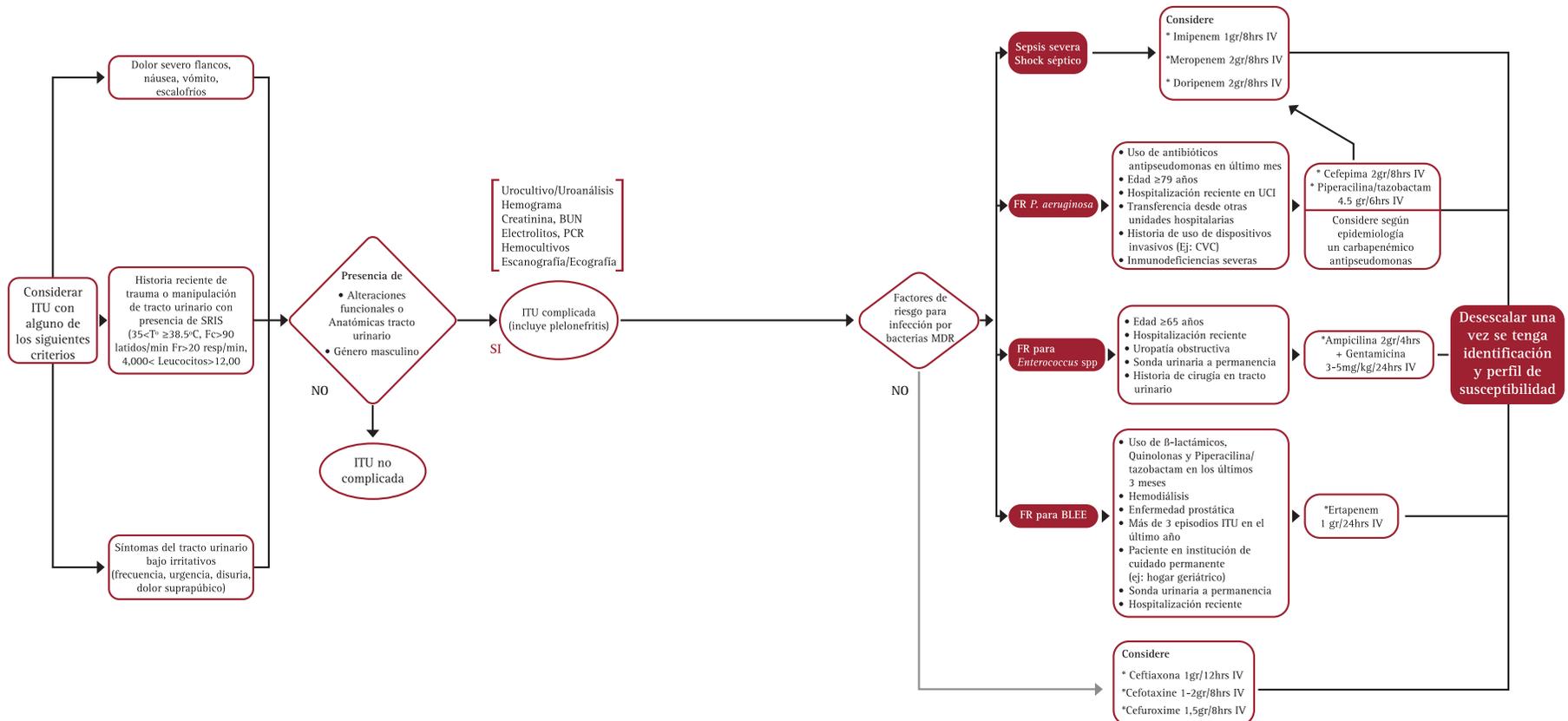
La presencia de *A. baumannii* multirresistente indica la existencia de brotes y probables carbapenemasas. La campaña de higiene de manos, limpieza y desinfección, que se llevará a cabo para las Enterobacteriaceas multirresistentes, deberá impactar también en la disminución de *A. baumannii*.

P. aeruginosa presenta un perfil moderado de multirresistencia para la mayoría de los antibióticos, incluyendo los carbapenémicos. Es importante realizar nuevamente una campaña de higiene de manos, limpieza y desinfección, ya que probablemente esta resistencia está asociada a brotes. Para evitar la presión selectiva por sobreuso de antibióticos Anti-*Pseudomonas* que puede contribuir a los perfiles de multirre-

sistencia, deben usarse estos antibióticos de acuerdo con el protocolo institucional, siempre y cuando estén indicados.

El *S. aureus* presenta un perfil elevado de resistencia a oxacilina y con una CIM para vancomicina en su mayoría por encima de 1 µg/ml. Otro problema importante es el *Enterococcus* vancomicina-resistente. Esto requiere nuevamente la implementación de campañas para la higiene de manos y barreras de contacto, así como revisar los protocolos de desinfección y limpieza.

ANEXO 3: Ejemplo de manejo de la infección del tracto urinario complicada en Urgencias en el marco de un PROA



*Para la selección de un esquema antibiótico tenga en cuenta el perfil epidemiológico local, el mecanismo de resistencia probable y la menor probabilidad de presión selectiva.
 MDR; Multidrogoresistente; FR; Factor de Riesgo, BLEES; Betalactamasas de Espectro Extendido, Pip/taz; Piperacilina tazobactam, SRIS; Signos de Respuesta Inflamatoria Sistémica

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al. A Hospital wide Intervention Program to Optimize the Quality of Antibiotic Use: Impact on Prescribing Practice, Antibiotic Consumption, Cost Savings, and Bacterial Resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(2):180-6.
2. P. Howard; C. Pulcini; G. Levy Hara; R. M. West; I. M. Gould; S. Harbarth; D. Nathwani. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(4):1245-55.
3. Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25(1):1-10.
4. Cannon JP, Silverman RM. A pharmacist-driven antimicrobial approval program at a Veterans Affairs hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60(13):1358-62.
5. Calfee DP, Brooks J, Zirk NM, Giannetta ET, Scheld WM, Farr BM. A pseudo-outbreak of nosocomial infections associated with the introduction of an antibiotic management programme. *J Hosp Infect*. 2003; 55(1):26-32.
6. Calbo E, Alvarez-Rocha L, Gudiol F, Pasquau J. A review of the factors influencing antimicrobial prescribing. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 Suppl 4:12-5.
7. Mol PGM, Rutten WJM, Gans ROB, Degener JE, Haaijer-Ruskamp FM. Adherence barriers to antimicrobial treatment guidelines in teaching hospital, the Netherlands. *Emerging Infect Dis*. 2004; 10(3):522-5.
8. Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(5):646-51.
9. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(1):6-9.
10. O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, Cryan B, Twomey C, O'Mahony D. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhoea. *QJM*. 2004; 97(7):423-9.
11. Dubrovskaya Y, Papadopoulos J, Scipione MR, Altshuler J, Phillips M, Mehta SA. Antibiotic stewardship for intra-abdominal infections: early impact on antimicrobial use and patient outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(4):427-9.
12. Gerding DN. Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21(1 Suppl):S12-17.
13. Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D. Antimicrobial optimization in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme--a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31(6):511-7.
14. Srinivasan A, Fishman N. Antimicrobial stewardship 2012: science driving practice. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(4):319-21.
15. Shrestha NK, Bhaskaran A, Scalera NM, Schmitt SK, Rehm SJ, Gordon SM. Antimicrobial stewardship at transition of care from hospital to community. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(4):401-4.
16. Cruickshank M, Duguid M. Antimicrobial stewardship in Australian hospitals 2011. Sydney: Australian Commission on Safety & Quality in Health Care; 2011.
17. Owens RC Jr, Fraser GL, Stogsdill P, Society of Infectious Diseases Pharmacists. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(7):896-908.
18. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4):638-56.
19. Moody J, Cosgrove SE, Olmsted R, Septimus E, Aureden K, Oriola S, et al. Antimicrobial stewardship: a collaborative partnership between infection preventionists and health care epidemiologists. *Am J Infect Control*. 2012; 40(2):94-5.
20. Moody J, Cosgrove SE, Olmsted R, Septimus E, Aureden K, Oriola S, et al. Antimicrobial stewardship: a collaborative partnership between infection preventionists and healthcare epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(4):328-30.
21. Lan C-K, Hsueh P-R, Wong W-W, Fung C-P, Lau Y-T, Yeung JYK, et al. Association of antibiotic utilization measures and reduced incidence of infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36(3):182-6.
22. Elligsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use

- among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(4):354-61.
23. Bhavnani SM. Benchmarking in health-system pharmacy: current research and practical applications. *Am J Health Syst Pharm.* de 2000; 57(suppl 2):S13-S20.
 24. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care.* 2001; 39(8 Suppl 2):II2-45.
 25. Giblin TB, Sinkowitz-Cochran RL, Harris PL, Jacobs S, Liberatore K, Palfreyman MA, et al. Clinicians' perceptions of the problem of antimicrobial resistance in health care facilities. *Arch Intern Med.* 2004; 164(15):1662-8.
 26. Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open.* 2011; 1(2):e000135.
 27. Rice LB. Controlling antibiotic resistance in the ICU: different bacteria, different strategies. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70(9):793-800.
 28. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(36):13285-90.
 29. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fraser VJ. Effects of an antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(8):2861-5.
 30. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA.* 2005; 293(10):1223-38.
 31. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(3):608-16.
 32. O'Brien TF. Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin Infect Dis.* 2002; 34 Suppl 3:S78-84.
 33. Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis.* de 2003; 36(8):1006-12.
 34. Schwaber MJ, De-Medina T, Carmeli Y. Epidemiological interpretation of antibiotic resistance studies - what are we missing? *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2(12):979-83.
 35. Lim CL-L, Lee W, Lee AL-C, Liew LT-T, Nah SC, Wan CN, et al. Evaluation of Ertapenem use with impact assessment on extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production and gram-negative resistance in Singapore General Hospital (SGH). *BMC Infect Dis.* 2013; 13:523.
 36. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, et al. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(4):374-80.
 37. Capitano B, Nicolau DP. Evolving epidemiology and cost of resistance to antimicrobial agents in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2003; 4(3 Suppl):S90-99.
 38. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(9):699-706.
 39. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(3):289-95.
 40. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(6):1223-30.
 41. Gillespie E, Rodrigues A, Wright L, Williams N, Stuart RL. Improving antibiotic stewardship by involving nurses. *Am J Infect Control.* 2013; 41(4):365-7.
 42. Mol PGM, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans ROB, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(4):550-7.
 43. Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Lundsgaarde HP, Burke JP. Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. *Arch Intern Med.* 1994; 154(8):878-84.
 44. Rice LB, LakticDvaá V, Helfand MS, Hutton-Thomas R. In Vitro Antienterococcal Activity Explains Associations between Exposures to Antimicrobial Agents and Risk of Colonization by Multiresistant En-

- terococci. *J Infect Dis.* 2004; 190(12):2162-6.
45. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 Suppl 4:S131-138.
 46. Dziekan G, Hahn A, Thüne K, Schwarzer G, Schäfer K, Daschner FD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect.* 2000; 46(4):263-70.
 47. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(7):1055-61.
 48. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist--a UK perspective. *J Hosp Infect.* 2003; 53(2):85-90.
 49. Monnet DL, Frimodt-Møller N. Only percentage within species; neither incidence, nor prevalence: demographic information and representative surveillance data are urgently needed to estimate the burden of antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 24(6):622-623; author reply 623-624.
 50. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. *Insights from the society of infectious diseases pharmacists. Pharmacotherapy.* 2003; 23(12):1627-33.
 51. Gentry CA, Greenfield RA, Slater LN, Wack M, Huycke MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2000; 57(3):268-74.
 52. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(9):1462-8.
 53. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21(4):256-9.
 54. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(4):497-503.
 55. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2012; 36(6):431-6.
 56. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(4):346-53.
 57. Scott R, Simon K, Ahmad N, Qutaishat S, Fridman V, Borell J, et al. Reduction in Use of Anti-Infective Agents and Incidence of Infections After the Introduction of Antimicrobial Stewardship Program and Enhanced Infection Prevention Program Supported by a Newly Implemented Decision Support System. *Am J Infect Control.* 2011; 39(5):E202.
 58. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(5):853-9.
 59. Bhavnani SM, Hammel JP, Jones RN, Ambrose PG. Relationship between increased levofloxacin use and decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 51(1):31-7.
 60. Sunenshine RH, Liedtke LA, Jernigan DB, Strausbaugh LJ, Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Role of infectious diseases consultants in management of antimicrobial use in hospitals. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(7):934-8.
 61. Rohde JM, Jacobsen D, Rosenberg DJ. Role of the hospitalist in antimicrobial stewardship: a review of work completed and description of a multisite collaborative. *Clin Ther.* 2013; 35(6):751-7.
 62. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(5):764-71.
 63. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(11):1438-44.
 64. Almirante B, Garnacho-Montero J, Pachón J, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Scientific evidence and research in antimicrobial stewardship. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31 Suppl 4:56-61.

65. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrenn RH, Ohl CC. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(4):398-400.
66. Hsu L-Y, Tan T-Y, Tam VH, Kwa A, Fisher DA, Koh T-H, et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3):1173-8.
67. Stevenson KB, Balada-Llasat J-M, Bauer K, Deutscher M, Goff D, Lustberg M, et al. The economics of antimicrobial stewardship: the current state of the art and applying the business case model. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(4):389-97.
68. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect.* 2007; 65 Suppl 2:73-81.
69. Harris AD, Bradham DD, Baumgarten M, Zuckerman IH, Fink JC, Perencevich EN. The use and interpretation of quasi-experimental studies in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(11):1586-91.
70. Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(10):1739-46.
71. Hageman JC, Liedtke LA, Sunenshine RH et al. Management of persistent bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a survey of infectious diseases consultants. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(5):e42-5
72. Soriano A. Relationship between Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration and Antibiotic Efficacy in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *European Infectious Disease*, 2009; 3(1):75-77
73. Nicolle LE. Urinary tract infection. *Crit Care Clin.* 2013; 29(3):699-715.
74. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 Suppl 3:iii25-33.
75. Nicolle LE, Evans G, Laverdieu M, Phillips P, Quan C, Rotstein C. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005; 16(6):349-60
76. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(2):133-64.
77. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013; 8(1):3
78. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK, Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1):333-40.
79. Barenfanger J, Graham DR, Kolluri L, Sangwan G, et al. CD. Decreased mortality associated with prompt gram staining of blood cultures. *Am J Clin Pathol* 2008; 130:8
80. S. Emonet, H. N. Shah, A. Cherkaoui, J. Schrenze. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology. *Clinical Micro and Infect* 2010; 16 (11):1604-1613.
81. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline. Fourth Edition. CLSI document M39-A4. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2014.
82. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá DC Colombia. Manual del software para la vigilancia de la resistencia bacteriana de la red sivibac del distrito capital whonet 2010.
83. Rapoport M, Faccone D, Pasteran F, Ceriana P, Albornoz E, Petroni A, MCR-Group and Corso A. mcr-1-mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli*: First description in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 20;60(7):4412-3
84. Ortega-Paredes D, Barba P, Zurita J. Colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harbouring the mcr-1 gene in Ecuador. *Epidemiology and Infection.* 2016; 1:1-4
85. http://www.grebo.org/images/Alerta_Colombia_mcr1_salmone-lla_y_E_coli.pdf. Acceso Julio 2016

ISBN: 978-9942-14-766-0



9 789942 147660