

MECA

Mejora de la Calidad
de los Antimicrobianos.
Recomendaciones SEQ

Coordinadores:

José Ángel García Rodríguez
José Prieto Prieto

Sociedad Española de Quimioterapia

Autores:

M.ª JOSÉ GIMÉNEZ, LORENZO AGUILAR

*Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. Madrid*

**JAIME ESTEBAN, JOSÉ IGNACIO GARCÍA CIA, ALBERTO ORTIZ,
RICARDO FERNÁNDEZ ROBLAS**

*Departamento de Microbiología Médica.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

JOSÉ GONZÁLEZ NÚÑEZ, ANA ORERO GONZÁLEZ

Centro de Salud Paseo de Extremadura. Madrid

M.ª ANTONIA MENÉNDEZ MARTÍNEZ

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid*

ALMUDENA CALVO, DAVID MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

*Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. Madrid*

JOSÉ RAMÓN TORAL REVUELTA

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla*

LORENZO AGUILAR, M.ª JOSÉ GIMÉNEZ

*Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. Madrid*

JUAN LUIS MUÑOZ BELLIDO

*Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública
y Microbiología Médica. Universidad de Salamanca.
Departamento de Microbiología y Parasitología.
Hospital Universitario de Salamanca*



Reservados todos los derechos.
Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright,
bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra
por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático,
y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

© 2006. De los autores
© 2006. Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L.
Passeig de Gràcia 84, 1.ª planta - 08008 Barcelona
www.ArsXXI.com
ISBN: 84-9751-194-8

Depósito legal: M-50684-2005

Imprime: Graesal, S.L.



ÍNDICE

1. De la promesa <i>in vitro</i> al compromiso <i>in vivo</i> . Desarrollo de antibióticos para infecciones respiratorias en la comunidad	1
2. De las necesidades (y su demostración) de un antimicrobiano a las guías terapéuticas	21
3. Cumplimiento: de la eficacia a la efectividad	41
4. De los efectos secundarios y colaterales al abandono terapéutico. ¿Cómo mejorar la tolerancia?	91
5. De las guías terapéuticas al uso clínico, ¿cómo mejorar la calidad de los tratamientos antimicrobianos en Atención Primaria de Salud?	105
6. Aprendizaje a través del método de caso. ¿Cómo utilizar antimicrobianos en casos de exacerbación de EPOC, neumonía y sinusitis?	121
7. A la búsqueda del mínimo impacto ecológico del tratamiento antibiótico de la infección respiratoria en la comunidad en España.....	135
8. Recomendaciones SEQ para el uso de cefalosporinas en antibioterapia	155

**De la promesa *in vitro* al
compromiso *in vivo*. Desarrollo de
antibióticos para infecciones
respiratorias en la comunidad**

M.^a José Giménez, Lorenzo Aguilar

*Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Madrid*

INTRODUCCIÓN

El consumo de antimicrobianos es producto de la interrelación existente entre cuatro poblaciones: la población bacteriana (frente a la que el antibiótico está diseñado), la población de pacientes (sobre la que desaparecerá la sintomatología o no según se produzca o no erradicación bacteriana por el antibiótico), la población sanitaria (que prescribirá el antibiótico para erradicar la bacteria que crea los síntomas en el paciente) y la industria farmacéutica (que es generalmente quien desarrolla el antibiótico ante unas necesidades médicas detectadas y quien lo comercializa).

Mientras que inicialmente la demostración de la eficacia de los antimicrobianos no requirió estudios muy grandes y el desarrollo de antimicrobianos respondía a una necesidad causada por los efectos de la infección bacteriana (mortalidad), en la actualidad la necesidad viene determinada por las consecuencias de la relación entre el antibiótico y la bacteria, es decir, por las resistencias. Así, tan pronto como un antibiótico se utiliza en la práctica clínica, se describe resistencia en al menos un patógeno.

Las resistencias se deben al consumo de antimicrobianos, que parece ser la única causa imputable en su aparición, al menos cuando el aislamiento más prevalente de infección respiratoria comunitaria (*Streptococcus pneumoniae*) se toma como índice. La infección respiratoria tiene un gran peso específico desde el punto de vista del consumo antibiótico, ya que el 85-90% de los antibióticos se consumen en la comunidad, y de éstos el 80% en la infección respiratoria comunitaria.

Por ello en este campo, donde más claramente se observa la asociación de consumo y resistencias desde un punto de vista geográfico y temporal en nuestro país, es donde resulta más evidente la paradoja de los antibióticos, que puede ser calificada como «la ley antibiótica de Levy»: La utilización de los antibacterianos lleva a, quizás de forma inevitable, la resistencia bacteriana, que incrementa la necesidad de nuevos antibióticos, que seleccionarán nuevos fenotipos de resistencia.

Esta aparición de resistencias es inevitable debido a que los primeros antibióticos derivaban de productos naturales, por lo que los determinantes de resistencia estaban incluidos en el microambiente de donde procedían dichos productos. La presión selectiva de los antibióticos comercializados hizo que al poco tiempo los determinantes de resistencia se incorporasen a las bacterias patógenas. La frecuencia de la selección de dichos determinantes en las bacterias consideradas patógenas depende de la selección darwiniana y su frecuencia varía debido a los siguientes factores: cantidad de antibiótico empleada, regímenes antibióticos usados, eficiencia del control de la infección y factores aleatorios, como la inclusión de genes en el DNA móvil a bacterias bien adaptadas biológicamente.

A pesar de que los distintos antibióticos poseen diferente potencial de selección, la respuesta médica al problema de la resistencia ha sido la minimización indiscri-

minada (no selectiva) de la prescripción antibiótica global para reducir el efecto de la presión de selección. A pesar de ello y de la introducción histórica a lo largo de los últimos 50 años de antimicrobianos de diferentes familias, la resistencia parece difícil de desplazar y continúa creciendo y apareciendo en nuevos lugares en un momento en el que la investigación de nuevos antimicrobianos por parte de la industria farmacéutica disminuye. Los esfuerzos actuales en el ámbito industrial resultan insuficientes para mantener el flujo de nuevos y mejores antibióticos necesarios para contrarrestar el problema de las resistencias.

Los nuevos antibióticos son necesarios para contrarrestar este problema debido a las dudas de que la reducción del uso de los antibióticos disponibles pueda contrarrestar el problema hasta el punto de disminuir las resistencias en un mundo donde el aumento de edad de la población, los avances médicos, la movilidad de las poblaciones y la saturación de los sistemas sanitarios ayudan a diseminarlas y mantenerlas. Sin embargo, la investigación de nuevos productos disminuye quizás debido al traslado de las inversiones en investigación a otros campos de la Medicina porque el mercado antibiótico es muy competitivo y los antibióticos son fármacos que se usan en tratamientos cortos, en infecciones causadas muchas veces por bacterias susceptibles, que frecuentemente no causan patología de riesgo vital, en un ambiente donde los clínicos no perciben las resistencias como un problema.

A pesar de todo ello los antibióticos que pasan al desarrollo clínico tienen más posibilidades de llegar a la práctica diaria que los fármacos de otras áreas terapéuticas por las características en las que se basa su desarrollo:

1. Dianas bien definidas con pruebas *in vitro* muy estandarizadas.
2. Modelos animales de eficacia *in vivo* establecidos para bacterias diana en infecciones diana.
3. Relación entre la farmacocinética y las pruebas *in vitro* (farmacodinamia) para predecir la eficacia, las dosis adecuadas y el potencial de selección de resistencias.
4. Marcadores y variables de evaluación bien definidos que permiten la monitorización de los ensayos clínicos.
5. Ensayos clínicos cortos, al tratarse de tratamientos cortos.
6. Menores requerimientos de seguridad en comparación con los tratamientos de enfermedades crónicas, ya que los antibióticos están diseñados para actuar frente a dianas procarionas y no eucariotas (cualquier acción sobre una célula eucariota humana debería considerarse un efecto secundario).

La era antibiótica empezó hace aproximadamente 60 años cuando los primeros antibióticos demostraron su utilidad en enfermedades infecciosas graves. Debido a sus espectaculares resultados, su uso se extendió a enfermedades menos graves so-

bre la base de que la acción sobre el crecimiento del patógeno *in vitro* podía extrapolarse a la premisa de que «debería ser eficaz *in vivo*», sin tener en cuenta que muchas de las infecciones eran autolimitadas y presentaban curación espontánea. A la industria farmacéutica le pertenece mucho de la prosperidad subsiguiente al descubrimiento y desarrollo de los antibióticos. En la actualidad necesitamos nuevos antibióticos debido al problema de las resistencias (las bacterias resistentes producirán tanto infecciones leves como graves) creadas por los mismos antibióticos porque, aunque viviremos siempre en un mundo con resistencias, necesitamos nuevas aproximaciones para contrarrestarlas.

DESARROLLO DE ANTIMICROBIANOS

En la fase previa a su comercialización, la eficacia y seguridad de un antimicrobiano se determinan mediante ensayos clínicos. Sin embargo, antes de administrarse a humanos, deben realizarse estudios *in vitro* y en animales para obtener información sobre la actividad biológica del compuesto, sus características farmacológicas, su toxicidad y su eficacia potencial. A diferencia de otros fármacos, los antimicrobianos actúan sobre el agente etiológico directamente, siendo éste un organismo exógeno al huésped; por ello, la eficacia potencial de un antimicrobiano frente a los distintos agentes causantes de infección puede determinarse, en cierto grado, a partir de los resultados obtenidos *in vitro* en las pruebas clásicas de susceptibilidad y con los datos del mecanismo de acción, las características farmacocinéticas y la actividad farmacodinámica del compuesto.

Respecto a los ensayos clínicos, la FDA (agencia de regulación americana) junto con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), elaboró unas directrices para establecer los estudios que se requieren para la evaluación de un nuevo antimicrobiano, de forma que:

1. Se establezcan claramente la definición de los distintos grados de infección y los objetivos clínicos y microbiológicos que se deben considerar para el estudio del antimicrobiano.
2. Se estratifique a los pacientes de acuerdo con sus características demográficas, la gravedad de las enfermedades de base, la infección y la naturaleza del agente infectante.
3. Se compare el nuevo agente infeccioso con los antimicrobianos estándar en cada caso.
4. Se tengan en cuenta los nuevos métodos diagnósticos y los cambios en el manejo de ciertas infecciones.

El descubrimiento, la investigación y el desarrollo de un nuevo fármaco para su administración a humanos es un proceso complejo que requiere la integración de intereses científicos, clínicos, reguladores y comerciales.

El programa de desarrollo de un antimicrobiano exige la realización de estudios preclínicos y clínicos.

Estudios preclínicos

Comprenden estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos estudios se realizan antes de la primera administración experimental a humanos para demostrar que el antimicrobiano tiene una actividad *in vitro* favorable frente a los patógenos que producen infecciones en humanos, posee un perfil de seguridad adecuado en animales y resulta eficaz en los modelos de infección experimentales.

Estudios *in vitro*

Los objetivos de los estudios preclínicos *in vitro* respecto a la variable eficacia quedan enumerados en las recomendaciones FDA/IDSA:

- a) Demostrar la actividad *in vitro* (determinación de la concentración mínima inhibitoria [CMI]) frente a microorganismos diana.
- b) Examinar las condiciones de cultivo que puedan afectar a la actividad antimicrobiana.
- c) Determinar las interacciones con otros antimicrobianos.
- d) Suministrar información sobre el mecanismo de acción y el potencial desarrollo de resistencias.

Así, los aspectos microbiológicos que se han de analizar en los estudios preclínicos son:

- a) Espectro bacteriano.
- b) Resistencias.
- c) Resistencias cruzadas con otros antimicrobianos.
- d) Actividad bactericida.
- e) Efecto inóculo (efecto del tamaño del inóculo bacteriano sobre la determinación de la CMI).

- f) Efecto de concentraciones subinhibitorias (efecto de concentraciones antibióticas por debajo de la CMI en el crecimiento o en la morfología bacteriana).
- g) Efecto postantibiótico (tiempo de mantenimiento del efecto antibiótico sobre el crecimiento bacteriano tras la eliminación del antibiótico del medio).
- h) Interacciones con otros antimicrobianos (sinergismo, antagonismo e indiferencia).
- i) Mecanismo de acción.

Estudios in vivo

La información sobre la potencia del espectro de un nuevo antimicrobiano la suministran los estudios *in vitro*, pero la unión de los resultados de los estudios *in vitro* y los ensayos clínicos se encuentra en los modelos animales. Desde hace años es ya inconcebible la realización de ensayos clínicos sin la evidencia científica de eficacia en el modelo animal adecuado e incluso resultan básicos como puente entre el *screening* de actividad y el propio desarrollo del fármaco, ya que el 40% de los antimicrobianos nuevos que poseen actividad *in vitro* no la tienen *in vivo*.

Por otra parte, los modelos animales suponen una primera aproximación para la determinación de los puntos de corte de sensibilidad que clasifican las bacterias como sensibles, intermedias y resistentes al antimicrobiano en estudio. Posteriormente estos puntos de corte serán matizados por los resultados de ensayos clínicos en pacientes con aislamientos específicos.

Los objetivos generales de los modelos animales se centran en la evaluación preliminar de:

- a) La toxicidad.
- b) Las propiedades farmacológicas.
- c) La eficacia potencial en infecciones específicas.
- d) La farmacodinamia en relación con los intervalos de dosificación.
- e) La actividad que no pueda ser evaluada adecuadamente por técnicas *in vitro* exclusivamente, como los patógenos atípicos y/o intracelulares.

Las recomendaciones generales de bacteriología en las directrices FDA/IDSA establecen claramente tres aspectos en relación con los modelos animales de eficacia:

- a) Los modelos animales de infección deben usarse para pruebas de inóculos seleccionados y diseñados como estudios dosis-respuesta para establecer la eficacia *in vivo*.

- b) Si los resultados preliminares de la infección experimental muestran una discrepancia significativa de la eficacia *in vivo* sobre la base de la eficacia *in vitro*, ha de estudiarse el origen de dicha discrepancia.
- c) Es necesario un método adecuado de eficacia *in vivo* (puntos de corte presuntivos) antes de iniciar los ensayos clínicos.

Ensayos clínicos

El desarrollo clínico comprende cuatro fases: ensayos clínicos de Fase I, de Fase II, de Fase III y de Fase IV.

Ensayos clínicos de Fase I

Constituyen la primera administración en humanos y proporcionan información sobre las características farmacocinéticas y el perfil preliminar de seguridad del compuesto. Se realizan fundamentalmente en voluntarios sanos. Es posible estimar el régimen de dosificación adecuado a través de la combinación de cinética y datos de un modelo animal de eficacia con datos farmacocinéticos en humanos.

Por una parte, la simulación de la farmacocinética humana en animales para determinar la eficacia de una dosis específica frente a diferentes bacterias con diferentes valores de CMI puede usarse como dato experimental para calcular los puntos de corte.

Por otra parte, otra aproximación a la estimación de los puntos de corte es la aplicación de los parámetros farmacodinámicos que han demostrado predecir eficacia en modelos animales a humanos mediante el empleo de los valores farmacocinéticos obtenidos en un ensayo de Fase I, asumiendo que la misma magnitud de estos parámetros farmacodinámicos se usará para la dosificación en ensayos clínicos terapéuticos.

Ensayos clínicos de Fase II-Fase III

La utilización de la farmacodinamia es fundamental en el proceso de desarrollo de los antimicrobianos. Es la base para la determinación de la dosis que hay que probar en los ensayos clínicos de Fase II, donde se confirmará la eficacia de dicha dosis, que se volverá a probar en estudios de Fase III más amplios con un tamaño de la muestra adecuado para posibilitar la extrapolación a toda la población diana del tratamiento estudiado.

Los ensayos de Fase II se realizan en un número reducido de pacientes con una patología específica. Son estudios que proporcionan la primera información sobre la eficacia clínica del compuesto e información adicional sobre su seguridad. Van seguidos (aunque a veces en el caso de los antimicrobianos se pueden solapar las dos fases) de los ensayos de Fase III, donde se incluye un elevado número de pacientes. En esta fase el fármaco se administra de forma semejante a como se hará tras obtener la aprobación del registro. Su objetivo consiste en obtener amplia información sobre eficacia y seguridad y establecer la dosificación más adecuada para el tratamiento de una enfermedad específica.

Los ensayos deben ser comparativos con el antimicrobiano que constituya el estándar comunitario en esa patología y aleatorizados, es decir, que el tratamiento (grupo problema/grupo control) sea asignado al azar. Estos estudios, además de proporcionar datos de eficacia del antimicrobiano en desarrollo, complementan su perfil de seguridad, ya que de ellos se obtiene la información más amplia sobre acontecimientos adversos e interacciones medicamentosas.

Ensayos clínicos de Fase IV

Se realizan una vez que se ha obtenido la aprobación del compuesto para su comercialización y se efectúan para obtener datos de eficacia y seguridad en poblaciones especiales de pacientes, para nuevas indicaciones, para redefinir intervalos de dosificación y, especialmente en el campo de los antimicrobianos, para obtener datos de eficacia con la evolución de las resistencias bacterianas.

¿QUÉ MARCA LA DIFERENCIA ENTRE LOS DISTINTOS ANTIBIÓTICOS DESPUÉS DE SU DESARROLLO?

Actividad similar *in vitro* no significa misma actividad *in vivo* o, lo que es lo mismo, distintas actividades *in vitro* raramente se traducen en diferentes actividades en ensayos clínicos. En el caso de los antimicrobianos, éstos están normalmente diseñados para demostrar equivalencia entre el antibiótico problema y el antibiótico control que representa el estándar comunitario. Es decir, el gran grueso de la inversión para el desarrollo de un antibiótico se destina a los ensayos clínicos que no demuestran diferencias en eficacia, pero que se requieren como la información fundamental para el registro por las agencias de regulación.

En la tabla 1 se muestran los distintos tipos de estudios que se llevan a cabo con antibióticos, útiles para el registro o para resaltar sus propiedades diferenciales. Entre este último grupo de estudios resaltan los basados en el potencial ecológico del

Tabla 1. Tipos de estudio y finalidad.

Tipo de estudio	Requerimiento para las agencias reguladoras	Requerimiento para destacar propiedades diferenciales
Ensayo clínico terapéutico	+++	-
Ensayo de Fase I con determinaciones PK/PD*	+++	+
Actividad <i>in vitro</i> (CMI)	+++	+++
Modelo animal de eficacia	+	+++
Determinación de tasas de resistencia/epidemiología	+	+++
Aspectos ecológicos	-	+++

* PK/PD: Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos.

fármaco (la ausencia de capacidad de desarrollo de resistencias para intentar minimizar la ley de Levy y el círculo vicioso de resistencias) y aquellos basados en la farmacoepidemiología de las resistencias que definirán la necesidad de un antibiótico en una comunidad determinada.

PREDICCIÓN DE EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El punto de corte o *breakpoint* se define como un valor de concentración antibiótica por debajo del cual la bacteria que presenta valores de CMI inferiores se considera sensible (punto de corte de sensibilidad) y la que cuenta con valores de CMI superiores se considera resistente (punto de corte de resistencia).

Mientras que los puntos de corte microbiológicos o epidemiológicos detectan microorganismos que no pertenecen a la población bacteriana natural y presentan resistencia adquirida, es decir, reconocen la aparición de subpoblaciones resistentes, los puntos de corte presuntivos en los comienzos del desarrollo del fármaco relacionan propiedades farmacocinéticas y susceptibilidad *in vitro*.

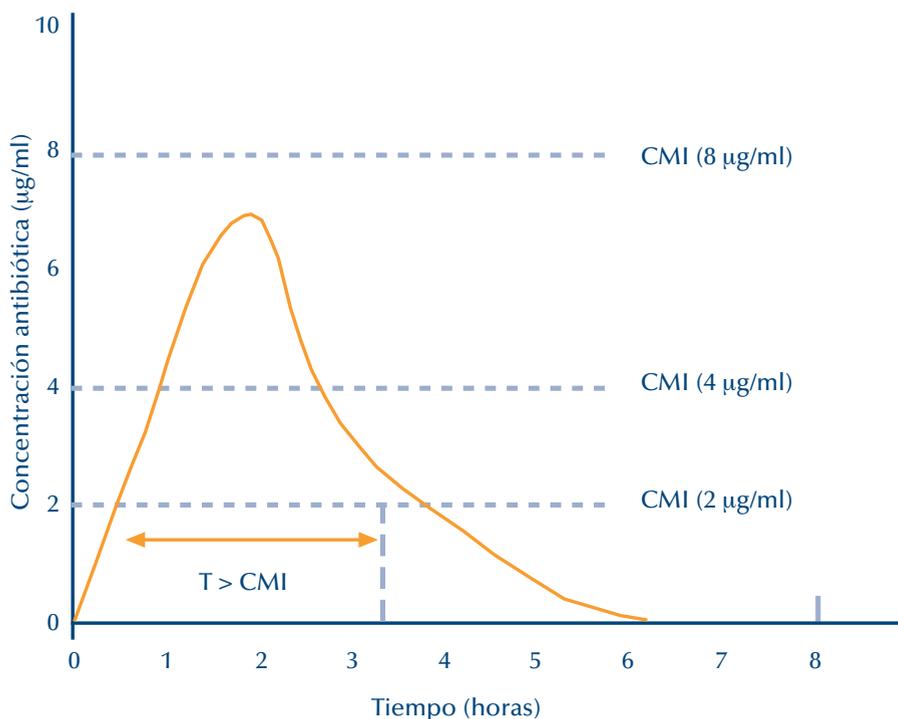
Con la incorporación de los datos clínicos del desarrollo del antibiótico en cuestión, el NCCLS establece los puntos de corte que definen la aplicabilidad clínica del fármaco: «sensibilidad» significa tratamiento apropiado con la dosis recomendada

para la indicación obtenida por la FDA. Teniendo en cuenta el número de pacientes que se integran en el desarrollo de un antibiótico, es fácil llegar a un consenso sobre el punto de corte de sensibilidad, ya que en un ensayo clínico la mayoría de los pacientes (tanto en el grupo tratado con el antibiótico problema como en el grupo tratado con el antibiótico control) estaría infectada por bacterias sensibles (no sería ético escoger como fármacos control aquellos que presenten una alta tasa de resistencia). La categoría de resistencia se define con otros criterios, como la falta de aplicabilidad debido a la ausencia de inhibición bacteriana *in vitro* con las concentraciones antibióticas alcanzables con la dosis aprobada.

Por todo ello, para predecir erradicación bacteriana y, por ende, eficacia clínica tras la comercialización del fármaco, se utilizan los puntos de corte farmacodinámicos, que representan el límite superior del valor de la CMI con el que se alcanza el valor adecuado del parámetro farmacodinámico que predice erradicación bacteriana.

En la figura 1 se representa el perfil sérico de un antibiótico administrado por vía oral. Como ejemplo se han puesto tres valores de CMI diferentes (2, 4 y 8 mg/ml).

Figura 1. Farmacodinamia: relación entre los niveles séricos de antibiótico y la concentración mínima inhibitoria (CMI).



La cepa que presenta una CMI de 8 mg/ml es, a todas luces, resistente, ya que en ningún momento los niveles antibióticos séricos superan dicho valor de CMI porque la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) es de 7 mg/ml, por lo que el antibiótico no puede tener una acción inhibitoria sobre la bacteria. El hecho de que las otras dos bacterias con CMI de 2 mg/ml y 4 mg/ml entren o no dentro de la categoría sensible según los puntos de corte farmacodinámicos depende del tipo de antibiótico del que se trate.

En la tabla 2 se indican los parámetros farmacodinámicos que predicen eficacia para cada antimicrobiano o grupo de antibióticos. Así, las penicilinas, como la amoxicilina o amoxicilina-clavulánico, las cefalosporinas, como cefditoren o cefuroxima, y los macrólidos, como eritromicina y claritromicina, necesitan que los niveles séricos estén por encima de la CMI ($T > CMI$) al menos un 40% del intervalo de dosificación, ya que este parámetro es el predictor de eficacia. En la figura 1, la cepa bacteriana con CMI = 2 mg/ml es claramente sensible al antibiótico representado si se trata de un antibiótico que tenga el parámetro $T > CMI$ como parámetro predictor de eficacia, ya que este parámetro resulta superior al 40% del intervalo de dosificación.

El parámetro predictor de eficacia para las quinolonas, como levofloxacinó, o para un azólido como la azitromicina, es la relación entre el área bajo la curva de niveles séricos a lo largo del tiempo (ABC) y la CMI de la bacteria infectante, es decir, ABC/CMI . El valor que este parámetro debe alcanzar para predecir eficacia ha de ser superior a 30 frente a los aislamientos comunitarios más frecuentes en la infección respiratoria, como son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Tabla 2. Parámetros farmacodinámicos predictores de eficacia con los distintos antimicrobianos.

Parámetro farmacodinámico	Antimicrobianos
$T > CMI$	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, aztreonam, macrólidos (eritromicina y claritromicina), clindamicina y linezolid.
$ABC/CMI- 24 h$	Azitromicina, telitromicina, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclina, vancomicina y quinupristina/dalfopristina
Cociente inhibitorio: $C_{m\acute{a}x}/CMI$	Quinolonas y Aminoglucósidos

La predicción de eficacia es importante ya que se sabe desde hace años de la posible implicación de la palabra «resistencia» en la práctica clínica, aparte de sus posibles implicaciones desde el punto de vista ecológico. Así, en un clásico metaanálisis publicado recogiendo datos de estudios que incluían infecciones nosocomiales e infecciones adquiridas en la comunidad, la mortalidad, la hospitalización y la duración de las mismas fueron al menos el doble en los pacientes infectados por cepas resistentes frente a los infectados por cepas sensibles de la misma bacteria.

NECESIDAD DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LA COMUNIDAD EN ESPAÑA

Los aislamientos más prevalentes en infección respiratoria comunitaria son *Streptococcus pyogenes* y *pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

S. pyogenes presenta una sensibilidad exquisita a todos los β -lactámicos, por lo que por lo que respecta a este microorganismo no harían falta nuevos antibióticos, aunque la resistencia media regional en nuestro país a macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) es del 32% para adultos y del 36% para niños. Parece obvio que los macrólidos no son adecuados para el tratamiento de la faringitis estreptocócica en nuestro país.

Respecto a *H. influenzae*, el mayor problema es su producción de β -lactamasa. Por eso el 25% de los aislamientos son resistentes a la amoxicilina y los β -lactámicos que hay que utilizar deben ser resistentes a este mecanismo enzimático. En un reciente estudio de vigilancia epidemiológica de las resistencias en patógenos respiratorios comunitarios publicado este año se incluían 2.645 cepas de *H. influenzae* aisladas a todo lo largo y ancho de la geografía española. Cuando se emplean los puntos de corte establecidos por el NCCLS, las **tasas de sensibilidad** son prácticamente del 100% para amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, azitromicina y quinolonas tales como ciprofloxacino, mientras que las tasas para claritromicina son del 72%.

Desde el punto de vista de la epidemiología de las resistencias, *H. influenzae* parece un microorganismo de sensibilidad bastante uniforme que no necesita nuevos antibióticos. Sin embargo, si se usan los puntos de corte farmacodinámicos, las **tasas de sensibilidad** disminuyen hasta: 96% para amoxicilina-clavulánico, 76% para amoxicilina, 73% para cefuroxima-axetilo, 2% para azitromicina y 1% para cefaclor y claritromicina. Sin embargo, compuestos como cefditoren, la nueva cefalosporina oral de tercera generación, levofloxacino y la nueva formulación de amoxicilina-clavulánico cubren el 100% de las cepas desde el punto de vista far-

macodinámico al poner en relación los parámetros farmacocinéticos con la CMI, es decir, al aplicar el punto de corte farmacodinámico.

Por último, en cuanto a *S. pneumoniae*, la problemática resulta mayor desde la perspectiva de los puntos de corte del NCCLS analizando los 2.721 aislamientos del estudio citado. Las **tasas de sensibilidad** son: 92% para amoxicilina-clavulánico, 67% para cefuroxima, 65% para macrólidos, 62% para cefaclor y 56% para penicilina, con unas **tasas de sensibilidad** similares cuando se aplican los puntos de corte farmacodinámicos, excepto para cefaclor, con el que la sensibilidad desciende a un 40%. El levofloxacino presenta una **tasa de sensibilidad** farmacodinámica del 92,2%, al igual que las formulaciones clásicas de la amoxicilina-clavulánico. La nueva formulación de liberación sostenida de amoxicilina-clavulánico tiene una cobertura farmacodinámica del 96%. El cefditoren presenta una cobertura farmacodinámica del 94% de los neumococos aislados en nuestro país con la dosis de 200 mg, cifra que alcanza el 99,8% con la dosis de 400 mg al relacionar los niveles séricos con la CMI para obtener la mencionada necesidad de un $T > CMI$ superior al 40% del intervalo de dosificación para predecir la erradicación bacteriana y, por ende, la curación clínica.

PAPEL DE NUESTRO PAÍS EN EL DESARROLLO CLÍNICO DE ANTIMICROBIANOS EN LA INFECCIÓN RESPIRATORIA

Hemos comentado que el desarrollo clínico de los antibióticos a lo largo de sus distintas fases tiene como finalidad recabar información sobre la eficacia y seguridad comparativa del fármaco. El objetivo pragmático del desarrollo es doble:

1. Obtener una indicación clínica con distinto grado de especificación.
2. Contar con documentación clínica en pacientes con aislados específicos para establecer y adecuar los puntos de corte que se han de utilizar tras la comercialización del fármaco.

El grado de especificación y la documentación clínica para los puntos de corte son dos objetivos íntimamente relacionados entre sí, ya que ambos se basan en el aislamiento bacteriano como soporte del diagnóstico etiológico de los pacientes incluidos en el ensayo. La curación de pacientes infectados por aislamientos que tengan distintos valores de CMI es importante desde el punto de vista del desarrollo de fármacos tanto para definir los puntos de corte como para darle «apellidos» a la indicación.

En el caso de la neumonía comunitaria, como ejemplo de infección respiratoria, la FDA ha aprobado indicaciones como «neumonía comunitaria», «neumonía

comunitaria por *S. pneumoniae*» («apellido» de la indicación basado en el agente etiológico) y «neumonía comunitaria por *S. pneumoniae* multirresistente» (segundo «apellido» de la indicación basado en el fenotipo de resistencia del agente etiológico). Estas aprobaciones se fundamentan en el examen de la documentación clínica del desarrollo en los siguientes pasos:

1. Eficacia del antibiótico en los estudios de neumonía comunitaria en conjunto, con independencia de los aislamientos microbiológicos y de que éstos se obtengan o no.
2. Eficacia del antibiótico en los pacientes que presentaban aislamiento de *S. pneumoniae* sensible en los estudios de neumonía comunitaria.
3. Eficacia del antibiótico en los pacientes que presentaban aislamiento de *S. pneumoniae* multirresistente en los estudios de neumonía comunitaria.

Nuestro país presenta unas condiciones excepcionales para el desarrollo de antibióticos. El reclutamiento selectivo resulta fundamental para conseguir en ensayos clínicos pacientes con aislamiento bacteriano de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina con el fin de conseguir los «apellidos» de la indicación y documentación para los puntos de corte. Los países que necesitan nuevos fármacos por las altas tasas de resistencia que presentan son aquellos donde debería hacerse el desarrollo clínico de los nuevos compuestos.

El grado de reclutamiento selectivo se consigue incidiendo sobre diversos aspectos:

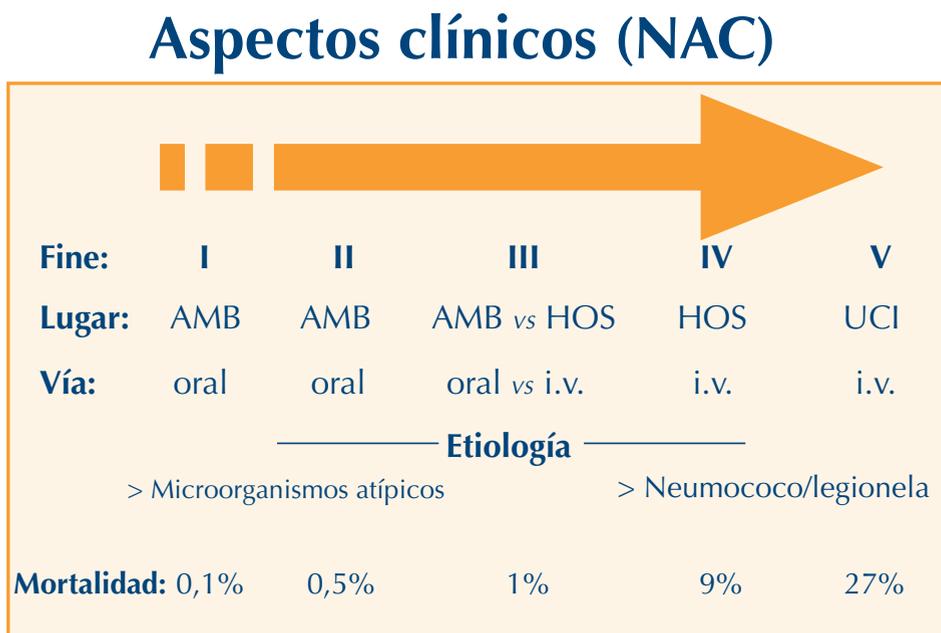
1. Epidemiología.
2. Investigadores.
3. Aspectos clínicos.
4. Aspectos del protocolo del ensayo.
5. Aspectos microbiológicos.

Desde el punto de vista epidemiológico ya hemos comentado la tasa de resistencias y la necesidad de nuevos antibióticos en nuestro país. Los ensayos clínicos deben llevarse a cabo en zonas con altas tasas de resistencia o donde se aíslan clones específicos.

Los investigadores deben tener experiencia previa en este tipo de estudios. Es importante trabajar en centros a donde se remitan las neumonías comunitarias y en los que haya una buena coordinación con los Servicios de Urgencias y Microbiología.

En la figura 2 se muestran los aspectos clínicos, según el grado de gravedad de la neumonía. La tasa de aislamientos de *S. pneumoniae* aumenta según se incre-

Figura 2. Aspectos clínicos (neumonía adquirida en la comunidad).



menta el grado de gravedad de Fine y se eleva la mortalidad en paralelo con la necesidad de tratamiento intravenoso y hospitalario. Las neumonías muy leves y en grupos que no son de riesgo suelen estar causadas por agentes atípicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, incrementándose la tasa de aislamiento de *S. pneumoniae* (el aislamiento de neumonía comunitaria más frecuente) a partir del grado III de Fine. Por ello para solucionar estos problemas son importantes los aspectos del protocolo del ensayo si el compuesto en investigación se administra por vía oral.

Los protocolos de los ensayos clínicos de neumonía adquirida en la comunidad suelen permitir la inclusión de pacientes con tratamiento previo de menos de 24 h de duración, lo que permite no interferir con la rutina habitual de tratamiento en urgencias y tener tiempo para la obtención de una muestra de esputo, el consentimiento informado y quizás la estabilización, en su caso, del paciente que posibilite el tratamiento por vía oral con el fármaco en estudio tras la inclusión en éste.

Por último, son fundamentales los Servicios de Microbiología, que en nuestro país presentan una gran calidad al disminuir el tiempo desde la obtención de muestras hasta la siembra y aumentar el rendimiento del cultivo.

Así, por todo ello, estudios previos en esta patología en nuestro país han proporcionado altas tasas de reclutamiento selectivo respecto a los primeros y segundos «apellidos» de la indicación antes citada.

CONCLUSIÓN

En este artículo hemos comentado la realidad de que vamos a tener que convivir con las resistencias, creadas por el consumo antibiótico, mantenidas por el consumo selectivo de determinados antibióticos y que generan la necesidad de nuevos antibióticos para superarlas. Nuestro país presenta una situación problemática respecto a las resistencias en los aislamientos prevalentes de las infecciones respiratorias en la comunidad.

Ante la duda de que una restricción no selectiva del antibiótico invierta la evolución de las resistencias hasta el punto de producir su decremento, la inclusión de nuevos antibióticos en el arsenal terapéutico es bienvenida en este ambiente epidemiológico.

Por otra parte, este mismo ambiente epidemiológico y la infraestructura sanitaria, incluyendo los Departamentos de Microbiología, que son los que detectan las resistencias, hacen a nuestro país adecuado para el desarrollo clínico de estos antimicrobianos, así como para la realización de estudios que marquen las diferencias entre ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar L, García-Rey C, Giménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico: un círculo no tan vicioso para algunos antibióticos. *Rev Esp Quimioterap.* 2001; 14: 17-21.
- Aguilar L, Giménez MJ, García-Méndez E. Aportación española en el desarrollo de antibióticos en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Comunicación oral. Abstracts del VIII Congreso Nacional de Quimioterapia. Valencia; mayo 2005.
- Aguilar L, Giménez MJ. The use of efficacy animal models in breakpoint determination. *Rev Esp Quimioterap.* 1999; 12: 149-51.
- Antimicrobial Susceptibility Testing: BSAC Working Party Report. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48(supl 1): 1-116.
- Baquero F. From accuracy towards truth: the BSAC Working Party's guide to sensitivity testing. *J Antimicrob Chemother.* 1991; 27: 701-2.
- Barberán J, Giménez MJ, Aguilar L, Prieto J. Evidencia científica y concepción global del tratamiento empírico de la infección de vías respiratorias bajas en la comunidad. *Rev Esp Quimioterap.* 2004; 17: 317-24.

- Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM. General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis*. 1992; 15(supl 1): S5-32.
- Bush K. Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(supl 4): 10-7.
- Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis*. 1992; 15(supl 1): S62-88.
- Christ W. Regulatory requirements for clinical evaluation of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9: 537-41.
- Cleeland R, Squires E. evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections. En: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 739-86.
- Dimasi JA. Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 297-307.
- File TM, Schlemmer B, Garau J, Cupo M, Young C and the 049 Clinical Study Group. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 48: 67-74.
- Garau J, Twynholm M, García-Méndez E, Siquier B, Rivero A, and The 557 Clinical Study Group. Oral pharmacokinetically enhanced co-Amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-Amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52: 826-36.
- García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Re R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 159-64.
- García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 465-71.
- García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Martin JE. Pharmacoepidemiological analysis of provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* isolates in Spain. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 2959-63.
- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46: 959-64.
- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46: 767-73.
- Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis*. 1987; 9: 1065-78.
- Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. *BMJ*. 1998; 317: 613-4.

- IDSA. Preface. En: Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM, editores. Guidelines for the evaluation of anti-infective drug products. IDSA/FDA. Clin Infect Dis. 1992; 15(supl 1): S1-S2.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN; The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 2003; 52: 229-46.
- Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? Int J Infect Dis. 2003; 7(supl 1): S13-20.
- Johnson DM, Biedenbach DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and in vitro susceptibility test development for ceftidoren against Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus species. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 99-105.
- Levy SB. The antibiotic paradox: how the misused of antibiotics destroys their curative powers, 2nd ed. Cambridge MA: Perseus Publishing; 2002.
- Li JT, Hou F, Lu H, Li TY, Li H. Phase I clinical trial of ceftidoren pivoxil (ME 1207): pharmacokinetics in healthy volunteers. Drugs Exp Clin Res. 1997; 23: 145-50.
- Livermore DM. The need for new antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2004; 10(supl 4): 1-9.
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 1997; 157: 1453-9.
- Mouton JW. Breakpoints: current practice and future perspectives. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 323-31.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. NCCLS Document M100-S15. Wayne, PA, USA: NCCLS: 2005.
- Pallarés R, Siquier B, Palacios R, Sánchez-Alvárez J, Sabriá M, García-Méndez E, et al. Pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg (PKE AMX/CA) vs AMX/CA 875/125 mg for community-acquired pneumonia (CAP) in Spain. Abstracts from the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington; 2004. p. 386 [abstract L-911].
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1965-72.
- Powers JH. Antimicrobial drug development. The past, the present, and the future. Clin Microbiol Infect. 2004; 10(supl 4): 23-31.
- Projan SJ, Shlaes DM. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? Clin Microbiol Infect. 2004; 10(supl 4): 18-22.
- Soriano F, Aguilar L, Ponte C. In vitro antibiotic sensitivity testing breakpoints and therapeutic activity in induced infections in animal models. J Chemother. 1997; 9(supl 1): 36-46.
- Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Rodenas E, et al. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae and Moraxella catarrhalis isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE Project. Int J Antimicrob Agents. 2004; 23: 296-9.

- Soriano F. Farmacodinamia: factor predictivo de eficacia. *An Esp Pediatr.* 2002; 56(supl 1): 25-30.
- Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, *et al.* Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four southern European countries (ARISE Project) from adult patients: results from the cefditoren surveillance program. *J Chemother.* 2003; 15: 107-12.
- Soriano F. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc).* 2004; 5: 6-11.
- Srinivasan A, Song X, Richards A, Sinkowitz-Cochran R, Cardo D, Rand C. A survey of knowledge, attitudes, and beliefs of house staff physicians from various specialties concerning antimicrobial use and resistance. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1451-6.
- Thrupp LD, Cleeland R, Jones RN, Novick WJ Jr, Reller LB, Thornsberry CL, *et al.* General guidelines for clinical bacteriology. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(supl 1): S339-46.
- Turnidge JD. Pharmacodynamic (kinetic) considerations in the treatment of moderately severe infections with cefotaxime. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995; 22: 57-69.
- Zak O, O'Reilly T. Animal models as predictors of the safety and efficacy of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990; 9: 472-8.

De las necesidades (y su demostración) de un antimicrobiano a las guías terapéuticas

**Jaime Esteban, José Ignacio García Cia,
Alberto Ortiz, Ricardo Fernández Roblas**

*Departamento de Microbiología Médica
Fundación Jiménez Díaz
Madrid*

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

La búsqueda de remedios permanentes frente a las enfermedades ha sido el objetivo de la Medicina desde el origen de los tiempos. En el campo de las enfermedades infecciosas encontrar una sustancia capaz de eliminar los organismos responsables de las infecciones sin dañar al enfermo afectado por ellas es la base de la teoría de la «bala mágica» desarrollada por Paul Ehrlich entre los siglos XIX y XX. Posteriormente el desarrollo de los antibióticos apareció en sus orígenes como un avance imparable dando lugar a los orígenes de la era antibiótica a curaciones que se definían como «milagrosas», tal y como sucedió con la estreptomycin y la tuberculosis en la década de los cuarenta del siglo pasado. Parecía que la curación de todas las enfermedades infecciosas se encontraba al alcance de la mano del ser humano ante el desarrollo explosivo de los antibióticos en los primeros años desde su descubrimiento.

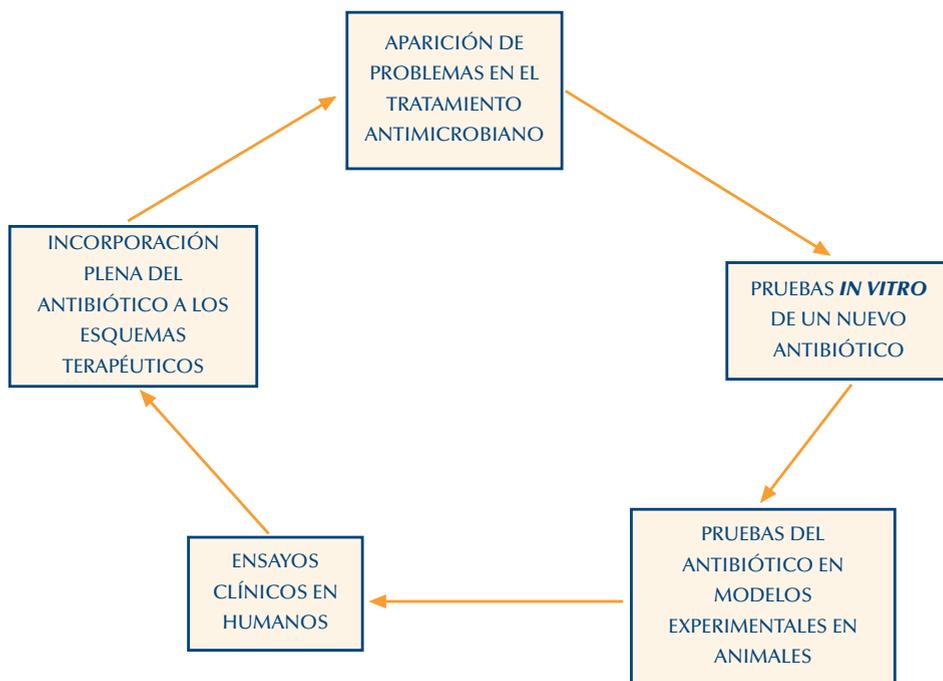
Sin embargo, ya desde los orígenes la aparición de resistencias a los antibióticos se convirtió en una amenaza evidente para conseguir el anterior objetivo; incluso hoy día, a pesar del enorme desarrollo experimentado por la Medicina, las enfermedades infecciosas continúan siendo la principal causa de mortalidad en el ámbito mundial, y no se trata de nuevas enfermedades causadas por organismos no conocidos. Las infecciones respiratorias o gastrointestinales, por ejemplo, continúan siendo causadas básicamente por los mismos grupos de organismos que a mediados del siglo XX. Su persistencia como causa de mortalidad se debe no sólo a las dificultades logísticas para hacer llegar el tratamiento a numerosos enfermos, sino también a cambios experimentados por los organismos frente a la presión ecológica generada por los antibióticos, con aparición de cepas resistentes a los mismos.

Por todo ello, el desarrollo de nuevos antibióticos continúa siendo una necesidad a principios del siglo XX. Para ello la detección de la necesidad de nuevos antimicrobianos sigue constituyendo el primer paso para desarrollar un nuevo antibiótico en su camino hasta convertirse en una nueva alternativa terapéutica a los ya existentes. Éste es un largo camino que, sin embargo, no tiene final, ya que habitualmente a la aparición de un nuevo antibiótico capaz de resolver los problemas existentes (aparición de resistencias, necesidad de nuevas posologías, etc.) las bacterias responden generando a su vez nuevos problemas en forma de nuevos mecanismos de resistencia, sinergismo con otras bacterias, etc. que hacen que el desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos continúe siendo una necesidad en el siglo XXI (figura 1).

DETECCIÓN DE NUEVAS NECESIDADES TERAPÉUTICAS

La continua evolución de los conocimientos médicos supone una necesidad constante de actualización a la hora de establecer las pautas terapéuticas más ade-

Figura 1. Desarrollo de un antimicrobiano en relación con los problemas terapéuticos.



cuadas. Con la excepción de unos pocos casos de enfermedades cuyos agentes etiológicos no han cambiado su sensibilidad, como la faringitis estreptocócica, por ejemplo (*Streptococcus pyogenes* continúa siendo un patógeno uniformemente sensible a la penicilina), la mayoría de los agentes patógenos ha experimentado cambios en su patrón de sensibilidad a los antibióticos, por lo general en forma de aparición de resistencias a los antimicrobianos.

La aparición de resistencias a los antibióticos es un hecho tan antiguo como los propios agentes antimicrobianos. Ya en 1941, tras la introducción de la penicilina como antibiótico en la práctica clínica, se detectaron las primeras bacterias resistentes como consecuencia de la existencia de enzimas hidrolíticas (las β -lactamasas). Desde entonces el desarrollo de resistencias ha seguido casi siempre a la introducción de un antibiótico como agente terapéutico. Dicha aparición de resistencias y los perfiles variables de sensibilidad de los distintos organismos suponen un reto al tratamiento de las infecciones causadas por estos organismos. En el caso de los síndromes infecciosos con etiología múltiple, la complicación a la hora de elegir el antibiótico adecuado es aún mayor.

Cuando se detectan las primeras cepas resistentes a un antibiótico, su aparición supone habitualmente un motivo importante de preocupación para la comunidad científica. Así, la detección de las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* metilicilín-resistente con sensibilidad disminuida a glicopéptidos supuso una importante alarma, dado que dichos antibióticos constituyen el tratamiento electivo en la mayoría de las infecciones causadas por dicho organismo, en particular las más graves. Sin embargo, la aparición de casos esporádicos de resistencia en los microorganismos no supone *per se* una necesidad de cambiar las pautas terapéuticas empíricas porque, si la incidencia de las cepas resistentes es muy baja, la posibilidad de encontrar una en la práctica clínica puede resultar despreciable por lo que los tratamientos empíricos se mantendrán de acuerdo con la sensibilidad de la mayoría de los aislamientos.

La aparición de cepas resistentes, sin embargo, debe llevar a monitorizar de forma continua la sensibilidad de los patógenos más habituales. Al riesgo de extensión de las cepas resistentes se unen las diferencias existentes en los patrones de sensibilidad que hay entre los organismos de diferentes países e incluso entre hospitales. Sin embargo, aunque las diferencias en el ámbito local pueden tener cierta importancia a la hora de plantear tratamientos empíricos en el propio centro, carecen habitualmente de trascendencia a la hora de diseñar pautas de tratamiento dirigidas a comunidades más amplias. En ese sentido, los estudios más fiables para conseguir este objetivo son los que evalúan la sensibilidad de los organismos en el ámbito de países e incluso comparando unos países con otros. La detección en cambios globales del patrón de sensibilidad de los organismos sí que representa una nueva necesidad a la que dar respuesta desde el punto de vista terapéutico. Para detectar dicha sensibilidad de forma fiable hay que incluir un número suficiente de cepas del organismo u organismos procedente de la mayor cantidad posible de entornos con el fin de conseguir, además de una significación estadística, evitar el sesgo que puede suponer el acúmulo de cepas proveniente de un centro concreto frente al resto. Esto puede dar lugar a resultados claramente influidos por la sensibilidad local de las cepas de dicho centro, con lo que el resultado final del estudio resultaría representativo de la sensibilidad global del país del estudio.

Una complicación añadida a lo anterior aparece en determinados síndromes infecciosos: su posible etiología múltiple. La mayoría de los síndromes infecciosos más comunes, como la neumonía o las infecciones urinaria o de partes blandas, pueden estar causados por varios organismos. Este dato es importante a la hora de valorar el tratamiento empírico que se ha de recomendar para el tratamiento de estas enfermedades.

Los síndromes de etiologías múltiples pueden plantear varios problemas que deben resolverse antes de recomendar un tratamiento u otro. En algunos casos, como

en la infección urinaria, el número de posibles patógenos, aunque potencialmente muy amplio, se reduce en la práctica a unos pocos (tabla 1), por lo que el conocimiento de los perfiles de resistencias de estos pocos organismos sería suficiente para aconsejar un tratamiento u otro. Sin embargo, en el caso de otros cuadros, como en la neumonía comunitaria, el número de agentes etiológicos frecuentes es potencialmente mucho mayor (tabla 2). En este último caso, así como en otros cuadros, hay que tener en cuenta las dificultades diagnósticas inherentes al propio cuadro clínico. Así, el porcentaje de neumonías sin diagnóstico etiológico, a pesar de intentarlo de forma prospectiva, es de alrededor del 40% en la mayoría de estudios. En el resto de casos pueden aparecer un número variable de organismos dependiendo del área geográfica en la que nos encontremos, dado que su distribución puede verse alterada por variables medio ambientales ajenas al paciente, como ocurre con la distribución de *Legionella pneumophila*, organismo más en ambientes húmedos costeros y menos frecuente en zonas secas de interior. Además, esta bacteria puede aparecer en forma de brotes epidémicos en relación con factores ambientales tales

Tabla 1. Agentes etiológicos de la infección urinaria en España (tomado de Andreu A et al.).

Organismos	%
<i>Escherichia coli</i>	73
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,4
<i>Klebsiella</i> spp.	1,2
<i>Citrobacter</i> spp.	1,1
<i>Enterobacter</i> spp.	0,9
<i>Serratia</i> spp.	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	7,2
<i>Proteus</i> spp.	0,2
<i>Providencia stuartii</i>	0,1
<i>Morganella morganii</i>	0,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,3
Otros bacilos gramnegativos	0,2
<i>Enterococcus</i> spp.	4,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,7
<i>Streptococcus</i> spp.	0,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0,7
Otros <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos	0,4
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,04

Tabla 2. Agentes etiológicos de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (Tomado de Sopena, et al.).

Organismo	% de casos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23,9
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	13,5
<i>Legionella pneumophila</i>	12,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,3
<i>Coxiella burnetii</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5
Otras causas (<i>Nocardia</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Aeromonas</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp.)	1,5

como sistemas de refrigeración contaminados. Pese a estas variaciones, el *Streptococcus pneumoniae* aparece en todos los estudios como la bacteria que con mayor frecuencia causa neumonía comunitaria, por lo que habrá que tener en cuenta este dato siempre que se plantee el tratamiento empírico de este cuadro.

LOS ESTUDIOS *IN VITRO*

El desarrollo de un antibiótico parte de la investigación química de nuevas moléculas con propiedades antimicrobianas. Actualmente la mayoría de los antibióticos pertenecen a alguna de las familias ya conocidas y resulta muy rara la presentación de nuevos tipos de antibióticos diferentes de los ya existentes de forma radical. Mucho más frecuente es el desarrollo de fármacos nuevos dentro de los ya existentes mediante modificaciones químicas de los núcleos correspondientes. Un ejemplo de la versatilidad de este procedimiento lo constituyen los distintos miembros de la familia de los β -lactámicos. Todas las penicilinas derivan de forma más o menos general de la descubierta por Fleming en 1928. El aislamiento del ácido 6-aminopenicilánico, núcleo de la penicilina original, permitió, mediante la adición de radicales en diversas posiciones, modificar las propiedades del antibiótico hasta el punto de conseguir fármacos con propiedades muy distintas del original, activos incluso frente a organismos resistentes a dicho fármaco. Otro ejemplo de desarrollo similar es el caso de las cefalosporinas. Todas derivan de la cefalosporina C original, de la que se aisló el ácido 7-aminocefalosporánico. Las múltiples modificacio-

nes han permitido obtener antibióticos con propiedades microbiológicas y farmacológicas muy distintas a las de la original, incluyendo la aparición de fármacos de amplio espectro o capaces de ser administrados por vías distintas a la original, como la oral.

Sin embargo la consecución de la molécula nueva no es sino el primer paso en la carrera del antibiótico hacia su introducción en la práctica clínica diaria. Posteriormente a la síntesis, el candidato a antimicrobiano debe enfrentarse con el problema detectado, inicialmente mediante la realización de estudios *in vitro* en los cuales el antibiótico es probado frente a los patógenos más habituales responsables de las distintas patologías. En estos estudios se compara el antibiótico nuevo con otros antimicrobianos usados habitualmente para tratar la patología correspondiente. Estos estudios pueden variar desde pequeños estudios locales a grandes estudios multicéntricos en los que en ocasiones pueden estar incluidos diversos países (tablas 3 y 4). En estos estudios se prestará especial atención a los resultados obtenidos frente a los organismos en los que se ha detectado la aparición de problemas frente a los tratamientos recomendados previamente, como el caso de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina o a macrólidos. En todos estos casos la demostración de una mejor actividad *in vitro*, tanto en la concentración mínima inhibitoria (CMI) como en la concentración bactericida mínima (CBM), suele ser un requisito necesario para continuar el proceso de desarrollo del antimicrobiano. Obviamente, el dato de una peor actividad que los antibióticos ya existentes suele constituir un factor negativo que hay que tener en cuenta a la hora de realizar estudios posteriores. En éstos se estudiará el antibiótico en condiciones distintas de las anteriores para analizar múltiples variables no detectables en los estudios *in vitro*.

LOS MODELOS EXPERIMENTALES Y SU UTILIDAD

Desde los inicios de la era antibiótica la experimentación animal ha supuesto una parte fundamental en el desarrollo de los antibióticos. Hoy en día es inconcebible que ningún antibiótico alcance su empleo en humanos sin que previamente haya pasado por una fase de experimentación en diversos modelos de infección en animales (tabla 5). De hecho, resulta imprescindible que los diversos agentes potencialmente útiles pasen por la prueba de demostrar su eficacia en animales antes de plantearse siquiera su empleo en humanos, hasta el punto de que las guías para la evaluación de antimicrobianos incluyen la evaluación experimental en animales como un prerequisite necesario para los ensayos clínicos subsiguientes, específicamente las indicaciones de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como la eficacia en la erradicación de infecciones en modelos animales que simulan las infecciones en humanos con el máximo grado de similitud posible.

Tabla 3. CMI₉₀ y porcentaje de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en países del sur de Europa (tomado de Soriano et al.).

	España N = 459			Italia N = 312			Portugal N = 89			Grecia N = 17		
	CMI 90%	No (%) Resistentes	CMI 90%	No (%) Resistentes	CMI 90%	No (%) Resistentes	CMI 90%	No (%) Resistentes	CMI 90%	No (%) Resistentes	CMI 90%	No (%) Resistentes
Penicilina	4	115 (25,1)	0,25	15 (4,8)	1	7 (7,9)	4	8 (47,1)				
Amoxicilina	4	29 (6,3)	0,25	1 (0,3)	1	1 (1,1)	2	1 (5,9)				
Amox-clav.	2	29 (6,3)	0,25	0 (0)	0,5	1 (1,1)	2	1 (5,9)				
Cefditoren	0,5	N.D.	0,12	N.D.	0,5	N.D.	1	N.D.				
Cefadroxilo	≥ 64	N.D.	8	N.D.	32	N.D.	≥ 64	N.D.				
Cefpodoxima	2	122 (26,6)	0,25	18 (5,8)	2	11 (12,4)	4	8 (47,1)				
Cefuroxima	8	173 (37,7)	0,5	27 (8,7)	4	11 (12,4)	8	8 (47,1)				
Cefotaxima	1	2 (0,4)	0,25	1 (0,3)	1	0 (0)	2	0 (0)				
Eritromicina	≥ 16	166 (36,2)	≥ 16	120 (38,5)	4	14 (15,7)	≥ 16	5 (29,4)				
Claritromicina	≥ 256	163 (35,5)	≥ 256	117 (37,5)	4	14 (15,7)	≥ 256	5 (29,4)				
Levofloxacin	1	12 (2,6)	1	1 (0,3)	1	0 (0)	1	0 (0)				

Tabla 4. Actividad antimicrobiana frente a las cinco causas más frecuentes de neumonía nosocomial en Estados Unidos (estudio SENTRY).

Antimicrobiano	<i>S. aureus</i> (481)		<i>P. aeruginosa</i> (380)		<i>H. influenzae</i> (210)		<i>Klebsiella spp.</i> (182)		<i>Enterobacter spp.</i> (163)	
	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles
Ampicilina-	> 16	5,7	> 16	2,7	> 8	61,8	> 16	4,0	> 16	5,0
Amoxicilina	> 8	50,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxacilina	> 32	5,6	-	-	> 16	*	-	-	-	-
Penicilina	-	-	128	83,7	-	-	> 128	74,3	> 128	63,1
Piperacilina	-	-	128	76,5	-	-	> 128	2,8	> 128	54,4
Ticarcilina	> 16	50,1	> 16	2,4	2	97,6	16	87,6	> 16	5,6
Amoxicilina-clavulánico	-	-	128	77,5	-	-	64	86,0	> 128	56,9
Ticarcilina-clavulánico	> 64	50,1	> 16	87,2	-	-	32	89,3	> 64	68,8
Piperacilina-tazobactam	-	-	-	-	32	80,7	-	-	-	-
Cefactor	-	-	-	-	0,12	100	-	-	-	-
Cefixima	-	-	-	-	0,25	100	-	-	-	-
Cefpodoxima	> 16	50,1	> 16	1,1	-	-	> 16	80,2	> 16	3,8
Cefazolina	-	-	> 16	0,8	2	92,3	> 16	80,4	> 16	31,9
Cefuroxima	-	-	> 32	1,6	-	-	32	81,0	> 32	5,6
Cefoxitina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(continúa)

Tabla 4. Actividad antimicrobiana frente a las cinco causas más frecuentes de neumonía nosocomial en Estados Unidos (estudio SENTRY) (continuación).

Antimicrobiano	<i>S. aureus</i> (481)		<i>P. aeruginosa</i> (380)		<i>H. influenzae</i> (210)		<i>Klebsiella spp.</i> (182)		<i>Enterobacter spp.</i> (163)	
	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles	CMI ₉₀	% sensibles
Cefotaxima-	> 32	50,1	> 32	17,9	0,06	100	1	96,6	> 32	73,1
Ceftriaxona	-	-	> 16	71,9	-	-	1	93,9	> 16	65,6
Ceftazidima	> 16	50,1	> 16	68,4	0,25	100	1	98,9	4	95,6
Cefepima	-	-	> 16	57,2	-	-	2	93,3	> 16	67,5
Aztreonam	> 8	50,1	8	86,4	-	-	1	100	2	99,4
Imipenem	-	-	8	88,2	-	-	≤ 0,06	100	0,25	100
Meropenem	-	-	8	88,2	-	-	≤ 0,06	100	0,25	100

-: No estudiados.

*: No existen criterios de sensibilidad de acuerdo con el NCCLS (1999)

Tabla 5. Fases del desarrollo de nuevos medicamentos.

Fase		Objetivos	Sujetos
Ensayo preclínico	Estudios de sensibilidad <i>in vitro</i>	Conocer la sensibilidad de los patógenos más frecuentes	Bacterias
	Modelos experimentales en animales	Determinar efectos farmacológicos y seguridad en animales	
Ensayo clínico	Primera fase	Determinar efectos y dosis eficaces y tóxicas	Grupo pequeño de voluntarios sanos
	Segunda fase	Evaluar la eficacia del fármaco en una patología bien identificada	Grupos limitados de pacientes escogidos
	Tercera fase	Evaluar la seguridad y eficacia en una población grande	Grupo numeroso de pacientes seleccionados
	Cuarta fase	Evaluar la seguridad en la globalidad de la población	Población tratada con el medicamento

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que no es posible en ningún caso la extrapolación directa de los resultados obtenidos en los modelos animales y que los datos obtenidos en ellos deben emplearse como guía para la realización de los ensayos clínicos en humanos. Así, en el caso que nos ocupa, el modelo elegido tendrá que ser el más adecuado en función de cuál es el problema que hay que resolver y para el cual la molécula desarrollada ofrece buenas posibilidades *in vitro*.

Desde sus inicios se han descrito más de 1.000 modelos experimentales en animales. Dependiendo de su naturaleza, valor predictivo y su finalidad, los modelos pueden clasificarse en distintas categorías, si bien todas tienen su lugar en la evaluación de un nuevo antimicrobiano.

Los modelos básicos de prueba son los sistemas utilizados con mayor frecuencia en la evaluación inicial de los antibióticos. Muchos son relativamente sencillos, pero la relevancia de los resultados obtenidos con algunos de los modelos (como el de septicemia en el ratón) puede verse muy limitada por numerosas circunstancias inherentes al propio modelo (como pueden ser diferencias esenciales en la enfermedad entre animales y humanos).

Los modelos *ex vivo* intentan simular las infecciones humanas con mayor precisión. Aquí se incluyen, por ejemplo, diversos modelos de infecciones relacionadas con cuerpos extraños. Otros modelos se clasifican dentro de la categoría de modelos monoparamétricos/ poliparamétricos. En éstos, en lugar de buscar un objetivo único (curación o no curación), se persigue analizar diversas variables (parámetros). En general estos dos grupos de estudios se usan en fases más avanzadas del desarrollo del antimicrobiano, en las que se busca especificar diversas propiedades de las distintas moléculas incluyendo datos que resulten imposibles de obtener en humanos, como los efectos de dosis subterapéuticas o concentraciones de antibióticos en localizaciones difíciles de alcanzar sin cirugía (como el pulmón).

Los modelos experimentales que pertenecen a la categoría de los modelos discriminativos están diseñados para simular las infecciones humanas con el mayor detalle posible. Permiten delimitar las indicaciones en las cuales los antibióticos podrían ser eficaces en humanos. Además, posibilitan investigar las interrelaciones que se establecen entre el huésped, el fármaco y el agente infeccioso. Existen diversos modelos en esta categoría, incluyendo modelos de neumonía, infección urinaria, endocarditis o meningitis. Estos modelos además contribuyen en muchos casos a nuestro conocimiento de la patogenia de las diversas enfermedades. En otros casos ayudan a obtener resultados que posteriormente pueden dar lugar a importantes cambios terapéuticos en ensayos clínicos en humanos, como el uso de las combinaciones de determinados antibióticos (penicilina más gentamicina o vancomicina más rifampicina, por ejemplo) que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de ciertas infecciones que los mismos antibióticos por separado.

A pesar de las anteriores ventajas (y otras no citadas aquí) que suponen los modelos experimentales, no se debe olvidar que poseen importantes limitaciones, entre las cuales quizás las más importante es la diferencia existente entre los metabolismos de los distintos animales empleados y el humano, lo que dará lugar inevitablemente a diferencias en las características farmacocinéticas de los fármacos. En muchas ocasiones la eficacia de un fármaco depende en buena medida de estos parámetros, por lo que deben tenerse en cuenta dichas diferencias a la hora de establecer la valoración de la eficacia del antimicrobiano.

DEMOSTRACIÓN DE LA EFICACIA DEL ANTIBIÓTICO EN LA RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA: ENSAYOS CLÍNICOS EN HUMANOS

Una vez que el antibiótico ha sido probado tanto *in vitro* como en modelos experimentales en animales, el paso siguiente en su desarrollo son los estudios en humanos. Estos ensayos clínicos se realizarán en varias fases dependiendo del fin buscado, que puede consistir desde estudiar su eficacia terapéutica hasta comprobar la existencia de posibles efectos secundarios relacionados con su administración (tabla 5).

Los primeros estudios que se realizan son ensayos controlados en voluntarios sanos para determinar el rango terapéutico, la farmacocinética y los efectos secundarios más evidentes en humanos. Estos estudios se efectúan en grupos pequeños a lo largo de un período no muy largo de tiempo. Obviamente los datos referentes a la seguridad en la administración del fármaco que se obtienen permiten detectar tan sólo aquellos efectos sumamente frecuentes, dado que el número de pacientes empleado en esta fase es pequeño. La evaluación final de la seguridad se realizará más adelante en grupos más amplios de pacientes en los cuales resultará fundamental establecer el control de las patologías padecidas por ellos. Aun en este caso, los efectos especialmente infrecuentes podrían no ser detectados, a pesar de que su infrecuencia no excluye la existencia de efectos graves. Por ello, incluso después de la comercialización del fármaco, se lleva a cabo un seguimiento indefinido de los efectos secundarios potenciales, en algunos casos realizado hasta por las autoridades sanitarias. En algún caso concreto, como la teratogenicidad del fármaco, la existencia de meros indicios en la experimentación animal que sugieran la posibilidad de dichos efectos contraindicará la administración del fármaco en los pacientes de riesgo (en este caso, mujeres embarazadas y niños). Este caso sucedió, por ejemplo, con la aparición de las nuevas 4-fluoroquinolonas. La detección de que estos antimicrobianos se acumulaban en el cartílago de crecimiento en animales llevó a su contraindicación en niños y embarazadas.

Además de evaluar la seguridad del fármaco, es imprescindible el estudio de la eficacia del nuevo antimicrobiano en el tratamiento de procesos infecciosos. Dado que, como se ha comentado desde un principio, el desarrollo de nuevos antibióticos suele darse como consecuencia de la aparición de problemas en relación con el tratamiento de los cuadros infecciosos con los antibióticos disponibles, la utilidad del nuevo fármaco debe establecerse en relación con este problema. En los orígenes de la era antibiótica los antibióticos en desarrollo se probaban y comparaban frente a la ausencia de tratamiento. Hoy en día la existencia de un amplio arsenal terapéutico activo frente a la mayoría de situaciones representa un lógico impedimento

ético a la realización de estos estudios, salvo en situaciones similares a las existentes en dichos orígenes, como el tratamiento de determinadas infecciones víricas frente a las cuales no existe tratamiento. Un caso de este tipo se dio en los comienzos de la epidemia de SIDA cuando se llevó a cabo la primera evaluación de la zidovudina. En estos primeros ensayos se comparó su eficacia con placebos, ante la ausencia de tratamientos y se tuvo que suspender el estudio al comprobarse la eficacia real del nuevo fármaco.

Sin embargo, estos casos son raros hoy en día y prácticamente inexistentes en el caso de las infecciones bacterianas e incluso fúngicas. Por ello en estos casos la comparación del nuevo antimicrobiano debe establecerse frente a tratamientos ya existentes cuya eficacia resulta conocida. En algún caso estos tratamientos podrán verse influenciados por los problemas referidos al inicio del capítulo, y será la comparación con el nuevo fármaco la que establezca su potencial utilidad en el tratamiento de la infección.

El número de pacientes incluidos en estos estudios de eficacia tiene que ser necesariamente grande porque la comparación se efectúa frente a tratamientos de eficacia conocida, por lo que la significación estadística sólo podrá obtenerse mediante la comparación de un número elevado de pacientes. Este hecho supone una limitación importante, ya que muchas veces se requerirán amplios períodos de tiempo para completar los estudios.

Otras veces la eficacia del nuevo antibiótico será similar a la de los tratamientos ya existentes. En estos casos las posibilidades del nuevo fármaco pasarán por demostrar ventajas en otros campos diferentes al estrictamente terapéutico. La posibilidad de establecer terapias secuenciales e incluso la administración oral directa, un número de dosis reducido o la detección de menores efectos secundarios pueden suponer importantes ventajas frente a los tratamientos ya existentes. La posibilidad de tratar ambulatoriamente cuadros que de otra forma sólo se podrían tratar por vía parenteral (y en algún caso exclusivamente intravenosa) proporciona al médico la flexibilidad para decidir el ingreso hospitalario basándose en otros criterios sin estar condicionado por las necesidades de la vía de administración del antibiótico. Asimismo, la posibilidad de poder cambiar la medicación parenteral al mismo antimicrobiano por vía oral podría permitir el alta del enfermo, con la consiguiente disminución de la estancia media y, por ende, del riesgo de infecciones nosocomiales.

Una vez concluidos con éxito todos los estudios anteriores, el antibiótico se encuentra listo para su incorporación definitiva al arsenal terapéutico antimicrobiano disponible. En este punto la importancia de las guías terapéuticas puede ser, como veremos, de gran trascendencia a la hora de valorar la utilidad real del nuevo antibiótico.

LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS Y SU IMPORTANCIA

En los primeros años de la era antibiótica el manejo del paciente infeccioso era relativamente sencillo, pues se limitaba en numerosos casos a la realización de un diagnóstico lo más preciso posible y, posteriormente, al empleo de diversos tratamientos, la gran mayoría basados en el empirismo y cuya eficacia real para la curación del enfermo era normalmente como mínimo discutible. Probablemente las medidas más útiles eran las fundamentadas en los principios básicos de higiene, como el ingreso de los enfermos tuberculosos en los sanatorios antituberculosos de alta montaña. La llegada de los primeros antibióticos supuso un cambio radical en el manejo de estos enfermos. Durante muchos años las posibilidades de elección del antibiótico más útil fueron muy reducidas, por lo que el manejo de los pacientes resultaba relativamente sencillo para el médico, que tenía la posibilidad de elegir tan sólo entre un puñado de antimicrobianos.

Sin embargo, el desarrollo experimentado por los antimicrobianos a lo largo de los años ha dado lugar a un hecho de gran trascendencia: el médico actual dispone de un amplísimo catálogo de fármacos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, cada uno con sus indicaciones, efectos secundarios, farmacocinética, espectro de actividad antimicrobiana, etc. A este hecho se une el desarrollo experimentado asimismo por el resto de los fármacos diferentes de los antibióticos, lo que ha sometido al médico a la presión de tener que conocer numerosas sustancias con todas sus características y además a tener que aplicarlas en los pacientes en una situación en la que, por otro lado, las presiones existentes para obtener un tratamiento adecuado, rápido, correcto, barato y eficaz resultan mayores que en tiempos pasados.

Por ello el conocimiento profundo de los distintos antimicrobianos, sus indicaciones, dosificaciones, efectos secundarios y demás propiedades se ha visto restringido al grupo de profesionales dedicados al estudio de las enfermedades infecciosas (microbiólogos e infectólogos fundamentalmente), mientras que dicho conocimiento resulta mucho más superficial en el resto de los profesionales sanitarios. Sin embargo, el mayor consumo de antimicrobianos no se realiza por parte de aquellos especialistas, sino por médicos cuya relación con las enfermedades infecciosas es en algunos casos marginal. En este marco, en 1971 apareció en el mercado una guía que ha devenido en el modelo que han de seguir por otras publicaciones similares: La «Sanford Guide to Antimicrobial Chemotherapy», que reunía en un pequeño volumen que cabe en el bolsillo de la bata los antimicrobianos y sus características básicas, así como las entidades infecciosas y los tratamientos empíricos recordados en cada momento. El éxito de esta guía hizo que posteriormente aparecieran numerosas publicaciones con características similares, adaptadas en cada caso a circunstancias particulares, como tratamientos en Pediatría, Urgencias, Uni-

dades de Cuidados Intensivos, etc., o incluso referidas a enfermos concretos, como los pacientes con SIDA o los de Atención Primaria.

En nuestro país también han aparecido guías similares, como la «Guía de Terapéutica Antimicrobiana» (Mensa, *et al.*), cuya primera edición data de 1991. Estas guías ofrecen la ventaja teórica sobre las procedentes de Estados Unidos de adaptar los conocimientos sobre antibioterapia a la realidad de nuestro medio, con sus peculiaridades en cuanto a sensibilidades antibióticas o prevalencia de diversas enfermedades.

Una característica común a muchas de estas guías es su periodicidad anual, con la aparición de nuevas ediciones todos los años, lo que permite una actualización permanente de sus conocimientos, así como la inmediata transmisión de dichos conocimientos a la profesión médica.

La importancia de estas guías en el manejo de los pacientes infecciosos es actualmente muy grande. Como ya hemos dicho, los conocimientos que debe manejar el médico le sobrepasan en la mayoría de los casos, por lo que disponer de un breve documento donde se indiquen los tratamientos recomendados significa para el facultativo poseer una «memoria de bolsillo» que puede consultar de forma inmediata. Así, la elección del tratamiento, una vez realizado el diagnóstico, puede verse reducida a una breve consulta a la guía correspondiente.

EL PASO FINAL: INCLUSIÓN DEL ANTIMICROBIANO EN LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS

El esquema que siguen la mayoría de las guías terapéuticas suele ser muy similar. Incluyen siempre dos grandes apartados, uno sobre los síndromes infecciosos y los tratamientos antibióticos recomendados para ellos y otro sobre los antibióticos, donde suele figurar el espectro antimicrobiano, las dosis más frecuentes y los principales efectos secundarios. A estos apartados se añaden otros dependiendo de las guías, donde pueden aparecer los tratamientos profilácticos, las dosificaciones pediátricas, el manejo de enfermos con patologías específicas (como la insuficiencia renal o hepática), las interacciones farmacológicas, listados de microorganismos con su sensibilidad más habitual, etc. Un ejemplo de cómo suelen ser estos apartados puede verse en la figura 2.

La incorporación de un fármaco a una de estas guías terapéuticas es un paso de gran importancia en su utilización en la práctica clínica diaria. Para conseguir dicho paso, de tanta trascendencia, como puede suponerse, es necesario que el nuevo antibiótico cumpla con una serie de requisitos:

Figura 2. Ejemplo de un esquema en una guía terapéutica (tomado de Antimicrobianos en Atención Primaria, 1997).

Tipo	Factores clínico-epidemiológicos	Etiología más frecuente o específica	Tratamiento			Otros aspectos
			De elección		Alternativo	
			Adultos	Niños		
Neumonía	De 3 m a 5 años	Virus <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	Ampicilina: 75 Amox/clav o 3g/kg/d, dividido en dosis c/ 6 h, i.m. o i.v. Dur. basada en la evolución	Amox/clav o cef 2 o cef 3 oral o macrólido	Es conveniente ingresar en el hospital. Las formas leves o moderadas casi siempre son víricas. Las graves suelen ser bacterianas. Si es zona de alta incidencia de <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (CMI > 2 mg/l), se recomienda cefotaxima.	
	De 5 años a 45 años	<i>M. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> . Virus	Macrólido 7-10 d Ver Tabla 31A.	Doxiciclina o amoxicilina o amox/clav o cef 2 o cef 3 oral	Doxiciclina: no en < de 8 años ni embarazadas Con azitromicina 5 d o claritromicina 7-10 d puede ser suficiente. <i>H. influenzae</i> puede ser productor de β -lactamasas. En casos graves por <i>Legionella</i> : eritromicina + rifampicina y hospitalización	
	> de 45 años sanos.	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> Otras bacterias	Amoxicilina: 0,5-1 g c/ 8 h, oral o i.m. Cefuroxima axetilo 500 mg c/ 12 h, oral 8-10 d	Amox/clav o cef 2 o cef 3 oral o macrólido.	Si es zona de alta incidencia de <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (CMI > 2 mg/l): incrementar dosis. Tratamiento válido para formas postgripales sin enfermedad subyacente	

Como es lógico, el primer obstáculo que debe pasar el nuevo antimicrobiano es haber superado con éxito todas las fases de su desarrollo, anteriormente descritas. La demostración de su eficacia para el tratamiento de diversos cuadros infecciosos llevará posteriormente a su aprobación por las diversas agencias oficiales, como la FDA (*Food and Drug Administration*), la Agencia Europea del Medicamento o las diversas agencias nacionales. Dicha aprobación es el paso previo a su comercialización y a su introducción en la práctica clínica. En este paso el antibiótico puede aparecer ya en las guías en el apartado dedicado a la descripción de los diferentes antibióticos y a sus diversas cualidades y efectos secundarios.

Un paso más difícil de obtener es, sin embargo, su inclusión en el apartado de las diversas guías dedicado a los tratamientos recomendados. Para ello el antibiótico deberá demostrar no sólo su eficacia, sino su superioridad sobre los tratamientos ya existentes. En este punto hay que considerar el origen de este capítulo. La existencia de nuevos problemas puede requerir la introducción de nuevas alternativas terapéuticas a las ya existentes y que permitan la resolución del problema existente. En función de la importancia de éste, así como de la eficacia del antibiótico en su resolución, se incluirá dicho medicamento.

Con la inclusión del nuevo antibiótico en la terapéutica, representada por las diversas guías, concluye su desarrollo. Sin embargo esto no supone el final del proceso. La detección de posibles efectos secundarios es algo que ha de seguir haciéndose durante muchos años después de la introducción del antimicrobiano. Y no hay que olvidar que los organismos hasta el momento actual han demostrado una capacidad inmensa de adaptación a los cambios, de forma que, cuando se introduce el antibiótico en la terapéutica después de un desarrollo de muchos años, la aparición de resistencias en los organismos frente a los que va dirigido suele ser un fenómeno inexorable que se da siempre, con la excepción de unos pocos casos singulares (como es el del *Streptococcus pyogenes* y la penicilina, por ejemplo). Por ello el desarrollo de nuevos antibióticos deberá seguir mientras no se encuentre esa utópica «bala mágica» frente a la cual los microorganismos no puedan defenderse de ninguna forma.

BIBLIOGRAFÍA

- Alós Cortés JI, Casanova Fernández M, Fernández Guerrero M, García Rodríguez JA, Gimeno Marqués A, Gómez García AC, et al. Antimicrobianos en Atención Primaria. SEMG, SEMERGEN, SEQ, Grupo IAP, SEIMC. Barcelona: 1997. Sociedad de Pediatría E.H.
- Andreu A, Alos JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enf Infecc Microbiol Clín.* 2005; 23: 4-9.

- Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and Antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 50: 59-69.
- García de Lomas J, García Rey C, López L, Gimeno C; The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: The SAUCE Project. *J Antimicrob Chemother.* 2002. 50(supl S2): 21-6.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 34.^a ed. Hyde Park. Antimicrobial Therapy; 2004.
- Jones RN, Croco MAT, Kugler KC, Pfaller MA, Beach ML; the SENTRY Participants Group (North America). Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and Antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diag Microbiol Infect Disease.* 2000; 37: 115-25.
- Lelekis M, Gould IM. Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: why not? *J Hosp Infect.* 2001; 48(4): 249-57.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta, Prats G, Domínguez-Gil A. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*, 14.^a ed. Barcelona: Masson; 2004.
- Morris AK, Masterton RG. Antibiotic resistance surveillance: action for international studies. *J Antimicrob Chemother.* 2002. 49: 7-10.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, and the SENTRY participants group. Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Frequencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chem.* 1998; 42: 1762-70.
- Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, Manterola JM, Matas L, Domínguez J, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Diseases.* 1999; 18: 852-8.
- Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Rodenas E, Gracia M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE Project. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 23: 296-9.
- Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four south European countries (ARISE Project) from adult patients. Results from the cefditoren surveillance program. *J Chemother.* 2003; 15(2): 107-12.
- Vogel F. Intravenous/oral sequential therapy in patients hospitalised with community-acquired pneumonia: which patients, when and what agents? *Drugs.* 2002; 62(2): 309-17.
- Zak O, Sande MA, editores. *Handbook of animal models of infection. Experimental models in antimicrobial chemotherapy.* San Diego: Academic Press; 1999.

Cumplimiento: de la eficacia a la efectividad

José González Núñez, Ana Orero González

*Centro de Salud Paseo de Extremadura
Madrid*

CONCEPTO, ALCANCE Y PROBLEMÁTICA DEL CUMPLIMIENTO/INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Aunque Hipócrates hace 25 siglos advertía ya acerca de la importancia y problemática del incumplimiento terapéutico, no ha sido hasta hace unos 25 años, con el desarrollo de la epidemiología clínica cuando este problema se ha revelado en toda su magnitud, a pesar de que resulta obvio que el mejor medicamento no resulta efectivo si el paciente no lo toma e incluso puede originar efectos indeseados si se toma de forma incorrecta. Se suele reconocer que, por término medio, el porcentaje de pacientes que no cumplen adecuadamente el tratamiento farmacológico es aproximadamente del 50% cuando se trata de procesos crónicos, tasa que también se alcanza en los procesos agudos que requieren más de tres o cuatro días de tratamiento.

La afirmación clásica referida a los tratamientos crónicos de que un tercio de los enfermos toma la medicación de acuerdo con la prescripción, un tercio la toma sólo ocasionalmente y el tercio restante no la toma nunca es aceptada no sólo por la comunidad científica, sino también en el ámbito general; por otra parte, la idea de que el 20-90% de los tratamientos antimicrobianos en la Atención Primaria de salud –por término medio el 50%– no llegan a completarse de forma adecuada se repite de forma constante en cualquier revisión que aparece acerca del tema del incumplimiento terapéutico; así, pues, muchas veces el incumplimiento se presenta como algo inevitable, un hecho que hay que asumir y con el que hay que convivir, y los diferentes agentes implicados muestran en la falta de cumplimiento una actitud ciertamente conformista.

En la actualidad el incumplimiento terapéutico constituye un problema socio-sanitario de primer orden que afecta sustancialmente a la práctica clínica. Se trata de un fenómeno prácticamente «universal» y, aunque los resultados de los estudios muestran cifras variables dependiendo de la población estudiada, la enfermedad y el tipo de tratamiento, los factores analizados y el método seguido, puede concluirse que una de cada cuatro o cinco recetas extendidas por el médico no son retiradas de las farmacias y que la mitad de los medicamentos prescritos no son consumidos –o al menos no lo son en la forma indicada– y que entre el 20 y el 90% de los pacientes abandonan el tratamiento de forma total o parcial, con lo que se ponen de manifiesto grandes variaciones en la interpretación por parte de los pacientes de las instrucciones dadas por el médico en el momento de la prescripción. Por otra parte, tampoco hay que olvidar que la toxicidad de los medicamentos es responsable de más del 10% de las atenciones en urgencias y del 3-5% de las hospitalizaciones.

El incumplimiento priva a los pacientes del beneficio del tratamiento y les expone al riesgo de descontrol de la enfermedad, al tiempo que supone para el sistema sa-

nitario una carga adicional de «costes prevenibles», ya que el incumplimiento se asocia a un incremento en las visitas a los Servicios de Urgencia y a un aumento de los ingresos hospitalarios, así como a un riesgo más elevado de recaídas, con la consiguiente necesidad de nuevas pruebas diagnósticas, tratamientos adicionales, etc. Además, el incumplimiento terapéutico compromete de raíz la calidad de los tratamientos al no poder conseguirse el fin curativo o preventivo perseguido, al margen de inducir al médico a realizar juicios erróneos sobre el diagnóstico y la terapéutica, así como a crear insatisfacción con el tratamiento tanto en el médico como en el paciente, cuestionándose la utilidad de fármacos que proporcionan beneficios terapéuticos –y así lo han demostrado en las fases de investigación clínica– cuando se utilizan de forma correcta y adecuada. Finalmente, el incumplimiento tiene implicaciones directas en relación a la morbilidad (R. I. Horwitz). Por tanto, no es de extrañar que algunos autores consideren que el incumplimiento supone el principal problema sanitario en la actualidad, siendo el cumplimiento terapéutico probablemente el mayor reto con el que se enfrenta el médico de Atención Primaria cada día, dadas las repercusiones clínicas, terapéuticas, sociales y económicas anteriormente señaladas.

Actualmente el incumplimiento terapéutico se considera uno de los ejemplos más representativos de la enorme distancia existente entre lo que la evidencia científica dice que se debería conseguir y los resultados que se obtienen en la práctica clínica. En otras palabras: el incumplimiento es una larga línea recta que separa los conceptos de «eficacia» (beneficios obtenidos en condiciones de ensayo clínico) y «efectividad» (beneficios obtenidos en situaciones reales de atención al paciente).

Se suele decir que los medicamentos son las herramientas más eficientes de todo el sistema sanitario cuando se utilizan con criterios de uso racional, pero esto implica que los médicos los prescriban con acierto y prudencia y que los pacientes los tomen adecuadamente. Transformar la eficacia en efectividad y, un poco más allá, en eficiencia, representa un buen parámetro para medir tanto la calidad de los tratamientos como la «buena salud» de un sistema de salud.

En las últimas décadas la bibliografía científica generada por el incumplimiento terapéutico es abrumadora. Sin embargo, el problema ha sido analizado fundamentalmente desde la óptica de la investigación epidemiológica, farmacológica o sociosanitaria, pero no desde el punto de vista de la práctica clínica habitual, y dicho análisis no se ha integrado como parte de la misma, a pesar de que el cumplimiento constituye una etapa fundamental del proceso clínico y resulta tan importante como el propio acierto diagnóstico o la elección del tratamiento.

La mayoría de los autores reconocen el incumplimiento como uno de los grandes desafíos en la atención terapéutica. Los fundamentos sobre sus causas y soluciones son ampliamente aceptados: los planteamientos de B. Blackwell acerca de que «es mejor

evitar el problema de un bajo cumplimiento que afrontar sus consecuencias» no sólo está asumido, sino reproducido de forma constante en artículos originales, revisiones, guías, directrices, etc., pero la realidad resulta ciertamente dura y el impacto de las propuestas realizadas en la mejora de la situación parece ciertamente mínima; las tasas de incumplimiento siguen siendo muy elevadas por parte de los pacientes que se podrían beneficiar de tratamientos que incluso en muchos casos les permiten mantener el mismo estilo de vida. Por eso no es de extrañar que últimamente hayan surgido críticas a la investigación acerca del cumplimiento terapéutico hasta el punto de que se ha llegado a plantear como un objetivo falso (L. Donovan).

CONCEPTO: CUMPLIMIENTO FRENTE A ALIANZA TERAPÉUTICA

A la vista de los hechos comentados, cabe preguntarse si sigue siendo posible mejorar el cumplimiento terapéutico y, si la respuesta es afirmativa, habrá que plantearse cómo hacerlo. Seguramente el primer aspecto que haya que considerar es un cambio conceptual en el mismo punto de partida.

En efecto, hoy día no existe un consenso general acerca de la definición de cumplimiento terapéutico. Quizás el concepto más extendido es el del término inglés *compliance*, traducido al español como «cumplimiento» y definido de forma simplificada como «el grado en el que la conducta de un paciente en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación del estilo de vida coincide con la prescripción realizada por el médico» (R. B. Haynes); el incumplimiento reflejaría, por tanto, la falta de cumplimiento, es decir, el grado en el que el paciente no ejecuta la prescripción médica; y aunque en este trabajo nos referimos exclusivamente al tratamiento farmacológico, hay que significar que generalmente los pacientes que no cumplen con él también son los que tienden a no seguir regímenes dietéticos, recomendaciones para modificar hábitos de vida no saludables o la asistencia a visitas programadas.

Un planteamiento de este tipo implica, de entrada, la culpabilidad del paciente que no toma la medicación y/o no sigue las demás normas prescritas por el médico, al tiempo que refleja claramente la manera en la que tradicionalmente se ha fundamentado la relación médico-enfermo: el médico, que es quien conoce la enfermedad, decide, a través de su arte y de su técnica, qué es lo mejor para el paciente y cómo debe llevarse a cabo el tratamiento, independientemente de la opinión del enfermo, que queda así convertido en un mero sujeto pasivo.

Sin embargo, en no pocas ocasiones los pacientes tienen dudas acerca del diagnóstico, del beneficio real del tratamiento o sobre la relación riesgo-benefi-

cio; además, hay casos en los que el incumplimiento terapéutico está motivado por una deficiente comunicación médico-paciente o incluso por una mala relación de base entre ambos, aunque por parte de uno y de otro se persiga el mismo fin: el éxito del tratamiento. Por tanto, no resulta nada extraño que, dada la actual tendencia de la práctica médica de resaltar los modernos principios de autonomía y justicia frente a los clásicos de no maleficencia y beneficencia, se hayan producido críticas notables al término «cumplimiento terapéutico» por sus connotaciones punitivas intrínsecas y su vinculación a una relación médico-enfermo predominantemente paternalista o autoritaria. Y es que la palabra tiene en su propio significado –«acción de cumplir» (hacer lo que determina un precepto, una orden)– cierto carácter coactivo que refleja una conducta de obediencia y sumisión del paciente (acatar, obedecer, respetar, ejecutar) al régimen terapéutico planeado por el médico (estar obligado a actuar según lo convenido, estar sujeto a obrar en conformidad con un compromiso), hasta el punto de que algunos autores han llegado a plantear el cumplimiento en términos de fidelidad o «docilidad» terapéutica.

Con objeto de evitar las connotaciones negativas inherentes al concepto de «cumplimiento», B. Blackwell propuso los términos alternativos de «adherencia» y «**alianza terapéutica**», que también contienen una fuerte carga semántica, pero reflejarían una relación más interactiva entre médico y paciente en un marco de actuación más participativo, al mismo tiempo que implican no sólo la responsabilidad del paciente en seguir las instrucciones del médico, sino también la responsabilidad de éste en conocer cómo y cuándo toma el paciente sus medicamentos. En esta línea estarían las definiciones de cumplimiento dadas por R. A. Boza, *et al.*: «entendimiento razonable por parte del paciente acerca de la necesidad de tratamiento y de sus diferentes posibilidades, seguido de la acción apropiada» y, sobre todo, la de P. German: «grado de cooperación y acuerdo entre el médico y el paciente en cuanto al régimen terapéutico, caracterizado por la comprensión y adhesión del paciente a este régimen, incluyendo una adecuada comunicación médico-paciente».

No obstante, para tener una idea mucho más aproximada de los propios términos de «adherencia» y «alianza» conviene recurrir al significado que de los mismos dan el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua y el de María Moliner. «Adherencia» es la acción y el efecto de adherirse, es decir, unirse o sumarse, una persona a otra, o a una opinión, ideología u organización; es mostrar a alguien su conformidad con la opinión de otro o con cierta cosa y ayudar a realizarla. Parece, pues, que el concepto de «adherencia», aunque implica cierto grado de colaboración (unirse, sumarse), sigue dejando al paciente un papel secundario en la toma de decisiones, mientras que le otorga un papel primario en la responsabilidad de los fallos de ejecución. En cambio, el término «alianza» expresa un con-

cepto más en consonancia con las exigencias actuales de modificar la relación médico-paciente de forma que este último tenga un papel más activo en la elaboración de una estrategia terapéutica que debe ser compartida. En efecto, «alianza» es la acción de aliarse, es decir, unirse una persona con otra para defender intereses comunes o con un fin determinado, que, en el caso que nos ocupa, no es otra cosa que el de alcanzar los objetivos terapéuticos planteados; «alianza» significa ayuda recíproca, acuerdo, coalición, asociación, armonía.

Otras propuestas de diferentes autores incluyen distintos términos, bien en su vertiente positiva (observancia, adaptabilidad, cooperación, colaboración), bien negativa (inobservancia, falta de adaptabilidad, no cooperación, falta de colaboración), los cuales tratan de reflejar el mismo concepto de cumplimiento/incumplimiento terapéutico, aunque con algún matiz diferente que implica fundamentalmente una relación más interactiva –comprensión y acuerdo– entre médico y paciente. No obstante, en nuestra opinión ninguno de estos términos supera al de «alianza terapéutica», dotado de mayor fuerza expresiva y muy entroncado en el actual modelo de responsabilidad compartida en la relación médico-paciente.

Recientemente también se ha planteado el término «concordancia», fundamentado en el hecho de que la decisión del tratamiento debe ser un acuerdo surgido de una negociación entre iguales y que la puesta en marcha y la ejecución del plan que se ha de seguir sólo puede lograrse mediante la alianza terapéutica médico-enfermo. Por tanto, el término «concordancia», que hace más énfasis en el acuerdo primario, tampoco supera –es más, necesita recurrir a él– al de alianza, el cual, por otra parte, lleva implícito el acuerdo previo sobre la decisión del tratamiento y, además, subraya la necesidad de ayuda recíproca y la asociación para la ejecución del plan.

Probablemente una de las primeras medidas que se han de tomar para tratar de solucionar la falta de cumplimiento es la consideración del problema en términos de alianza terapéutica, que engloba todos los demás conceptos y además propicia la participación activa del paciente en el tratamiento en un modelo de corresponsabilidad desde la perspectiva de la beneficencia, por supuesto, pero también de la autonomía. Es el momento de descargar al cumplimiento terapéutico de su larga historia y su pesada carga ideológica, comenzando una nueva etapa de investigación acerca del mismo fundamentada en el modelo de toma de decisiones compartidas entre médico y paciente.

En definitiva, consideramos que va siendo hora de cambiar los términos «cumplimiento/incumplimiento» por los de «alianza/falta de alianza», pero, en cualquier caso, sea cual sea la terminología utilizada, médico y paciente tienen que llevar a cabo toda una cadena de acontecimientos a lo largo del proceso clínico.

ETAPAS EN EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Lo primero que debe hacer el médico es conseguir implicar al paciente en su enfermedad mediante una comunicación efectiva del diagnóstico y la naturaleza de su dolencia. Posteriormente es necesario que el paciente entienda razonablemente la necesidad de tratamiento y sus diferentes posibilidades, el efecto terapéutico y la importancia de tomar la medicación adecuadamente, así como los beneficios tangibles que le reportará el tratamiento y las posibles dificultades que encontrará para seguirlo.

Para ello el médico ha de valerse de explicaciones sencillas y prácticas (frases claras y concisas, ejemplos, instrucciones verbales y escritas, relacionar tomas con actividades diarias coincidentes con el mismo horario de la medicación –sin que por ello se tenga que modificar la pauta posológica–, verificar la comprensión con preguntas del estilo: «¿tiene alguna duda?», «¿quiere que se lo repita?» o «¿cree que podría hacerlo?», etc.), además de adoptar una actitud abierta para recoger las opiniones y expectativas del paciente, pues muchas veces el problema del incumplimiento no es que los pacientes no entiendan bien las explicaciones o no recuerden las instrucciones del médico, sino que las interpretan a la luz de sus propias creencias, expectativas y limitaciones impuestas por la vida diaria.

Los pacientes pueden rechazar el tratamiento, reducir dosis, espaciar tomas o abandonar, después de unos días, el tratamiento por el simple deseo de evitar tener que tomar medicamentos o por la posibilidad de sufrir efectos secundarios porque las acciones que requiere llevar a cabo el plan terapéutico afectan a diferentes aspectos de su estilo de vida o porque los consejos del médico no se corresponden con su sistema de creencias acerca de la salud en general o del problema concreto que hay que tratar en particular.

El médico debe considerar siempre al paciente no como un sujeto pasivo, receptor de nuestros mensajes, que asume sin cuestionar nuestras órdenes o disposiciones, sino como una persona activa, que toma sus propias decisiones (*decisor activo*, en palabras de Donovan), aunque pueden ser equivocadas si parten de creencias erróneas acerca de la enfermedad que se va a tratar y de los medicamentos que se utilizarán.

Las actitudes y los comportamientos incumplidores únicamente podrán cambiarse si previamente se han modificado las creencias que los determinan, pues son éstas las que mueven a las personas a actuar y comportarse de una manera determinada. Modificar creencias requiere averiguar cuáles son los conocimientos del paciente y, a partir de ahí, establecer con paciencia una comunicación efectiva basada en la información útil, persuasiva y comprensible. Estas actuaciones informativas no sólo requieren el esfuerzo del médico durante el acto terapéutico, sino también

del conjunto de personas que componen el equipo de Atención Primaria en el transcurso de otras actividades de tipo educativo y deben tener un tono positivo, lejos de la amonestación, el autoritarismo o el enfado.

A partir de ese momento, se ha de buscar la corresponsabilidad del paciente en la realización del tratamiento involucrándole en la prevención, la curación o el alivio de su enfermedad como una persona convencida, no forzada. La aceptación del régimen terapéutico debe proceder de la negociación y del acuerdo con el médico acerca del tratamiento elegido y tiene que traducirse en el compromiso y en la adhesión al mismo.

Tras el compromiso y la adherencia, el paciente debe observar las normas de tratamiento y ejecutar correctamente el plan de acción fijado. Pero en esta parte final también se requiere el seguimiento de la conducta del paciente por parte del médico. La mejora permanente del cumplimiento por parte del paciente también necesita intervenciones continuadas por parte del médico; se echa en falta, en este sentido, mayor y mejor investigación sobre evaluación y valoración de intervenciones prácticas encaminadas a la mejora sustancial del cumplimiento terapéutico. La búsqueda de la corresponsabilidad del paciente lleva consigo la constante intervención del médico y/o del equipo de salud informando, educando y recordando los términos de la alianza establecida y la necesidad de cumplir el tratamiento como condición imprescindible para alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos.

A pesar de la avalancha de estudios publicados en los últimos años, la investigación acerca del incumplimiento ha sufrido numerosas críticas y se echan en falta trabajos que analicen en profundidad las causas reales del incumplimiento –que muchas veces radican en el sistema de creencias y valores de los pacientes sobre la enfermedad y su tratamiento–, así como propuestas que valoren la efectividad de intervenciones diferentes en el contexto de la práctica clínica.

TIPOS DE INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

De no ser un hecho ampliamente constatado, parecería increíble que pacientes que tienen que soportar innumerables molestias, largas esperas, adquisiciones –algunas veces costosas– de medicamentos, pruebas diagnósticas desagradables, angustias y temores no sigan rigurosamente el régimen terapéutico. ¿Cuáles son las causas que determinan este extraño comportamiento? No es fácil contestar a esta pregunta de forma adecuada, ya que el incumplimiento terapéutico constituye un problema cuyo abordaje resulta ciertamente complicado. Por una parte, las variaciones en la definición de cumplimiento/incumplimiento, las diferencias entre grupos estudiados y los distintos métodos de análisis empleados han impedido hasta ahora una

evaluación comparativa de resultados y el establecimiento de la prevalencia real de pacientes incumplidores. Por otra parte, se trata de un fenómeno complejo, multifactorial y cuyas causas son variadas y diversas.

No existe un prototipo de paciente no cumplidor: cada paciente es un incumplidor potencial y el cumplimiento no puede ser asumido (A. Porter). Se puede ser incumplidor por defecto, que es lo más frecuente, o por exceso, y la información –que es condición necesaria– no garantiza –condición suficiente– el cumplimiento. J. F. Dirks añade al infraconsumo y al abuso el uso errático como tercer tipo de incumplimiento, definiendo al paciente cumplidor como aquel que toma la medicación ajustándose satisfactoriamente al patrón de prescripción.

Si se tiene en cuenta la voluntad de llevarlo a cabo, el incumplimiento puede dividirse en: intencional, la forma habitual en tres de cada cuatro casos, y no intencional, que podría evaluarse en uno de cada cuatro casos (J. K. Cooper, *et al*). En el caso del incumplimiento intencional, unas veces la inobservancia estriba en la resistencia del paciente a ser curado si de ello obtiene una ganancia material o psicológica y otras existe lo que se ha dado en llamar «comportamiento autodestructivo» o «conducta suicida», unida a personalidades agresivas y actitudes negativas ante la vida y, por supuesto, ante el médico, la medicina y los medicamentos (J. de Portugal). En otras ocasiones puede haber desidia o desmotivación, miedo a la medicación y sus consecuencias, sentido de culpabilidad por «intoxicar el organismo con sustancias extrañas», temor a hacerse dependientes o a adquirir «inmunidad» al tratamiento creyendo que puede quedar inutilizado para otras ocasiones, reparo a manifestarse como enfermo y otras razones psicológicas más o menos complicadas que pueden tener como trasfondo, o no, trastornos psiquiátricos. Por otra parte, no hay que olvidar que determinados pacientes pueden buscar, a través del incumplimiento deliberado, la hospitalización, el absentismo o la incapacidad laboral (J. Ruiz Ferrán).

Referido al tratamiento específico en sí, se han descrito diversos motivos, siendo los principales: la creencia de medicación excesiva o escasa, la presentación de efectos secundarios adversos, la sensación de curación o, por el contrario, la percepción subjetiva de falta de mejoría o, simplemente, la creencia de que se trata de un tratamiento innecesario.

Frente al mal llamado «incumplimiento delincuente» y al «incumplimiento ignorante» se sitúa el llamado «incumplimiento inteligente» o, mejor, «incumplimiento razonado» (M. Weintraub), que describe la alteración deliberada por parte del enfermo del tratamiento prescrito por el médico –generalmente interrupción o suspensión del tratamiento o disminución de las dosis–, fundamentado en la capacidad del paciente para evaluar las decisiones del médico y para conocer su propio organismo y, por consiguiente, para determinar la conveniencia de tomar o no, seguir tomando o interrumpir la administración de un determinado medicamento. Es bien co-

nocido que no siempre los pacientes que cumplen se curan y, en cambio, pueden sufrir efectos secundarios adversos; por el contrario, en determinadas ocasiones el paciente puede mejorar bien por la propia evolución de la enfermedad, bien porque el diagnóstico no era correcto.

La historia de la Medicina ofrece más de un ejemplo de que la razón no siempre está de parte del prescriptor y de cómo un cumplimiento estricto de las instrucciones médicas hubiera conducido en algunos casos a un deterioro de la salud del paciente. Sin embargo, de esto no puede concluirse que los pacientes que no cumplan adecuadamente con el tratamiento y se encuentran bien desde el punto de vista clínico actúan inteligentemente y deban considerarse como incumplidores razonables. Lo que sí parece claro es que el paciente tiene bastante que decir a la hora de establecer un plan terapéutico.

Una vez que ha tenido lugar el «acto terapéutico», el cual se constituye formalmente en el momento de la prescripción, en la que, según las palabras de L. Ronstad, «está toda la Medicina», pueden ocurrir varias cosas. Lo primero es que el paciente no adquiera el medicamento y, por tanto, no inicie nunca el tratamiento. Diversos estudios señalan que entre un 2 y un 20% de los pacientes a los que se les prescribe un medicamento no lo retiran de la farmacia (PHG Beardon, *et al.*, A. Rashid). Este fenómeno es lo que se denomina «**incumplimiento primario**» de la prescripción. Los factores asociados a la no recuperación de la prescripción son múltiples y, aunque el fenómeno parece asociarse más a procesos agudos y a la población activa, no es nada despreciable su tasa de incidencia en procesos crónicos y personas mayores. La prescripción por parte de un médico no habitual (falta de confianza) y el coste de la medicación suelen ser aspectos ampliamente asociados al incumplimiento primario.

En otros casos puede ocurrir que el paciente retrase el comienzo del tratamiento una vez adquirida la medicación o habiendo dejado transcurrir un tiempo entre la prescripción y la adquisición. J. R. Boyd, *et al.* pudieron comprobar que entre el 3 y el 18% de los pacientes dejaban transcurrir más de diez días antes de cumplir las prescripciones y estudios posteriores han confirmado que hasta el 60% de los pacientes no inician o retrasan el tratamiento.

La conducta más frecuente consiste en comenzar el tratamiento y abandonarlo total o parcialmente antes de la finalización o bien iniciar el tratamiento y llevarlo a cabo de forma incorrecta. Es el llamado «**incumplimiento secundario**». De acuerdo con P. Rudd, lo habitual es que el incumplimiento sea parcial y, en consecuencia, deba ser valorado como una variable continua (se cumple mejor o peor) y no dicotómica del tipo todo/nada. Una modalidad muy interesante corresponde a las llamadas «vacaciones terapéuticas», muy frecuentes entre los pacientes crónicos, los cuales deciden suspender de forma periódica el tratamiento unos días, asociándose el fenómeno a los intervalos más duraderos entre las visitas al médico (J. Urqhart).

Finalmente, puede ocurrir que el tratamiento se cumpla de forma correcta, lo que, a pesar de las variaciones entre estudios, puede afirmarse que ocurre al menos en el 30% y con frecuencia en el 50% o más de los enfermos. El cumplimiento suele ir asociado a la buena relación médico-paciente, a la sencillez del tratamiento y a la intervención médica en su seguimiento.

Los tipos más frecuentes de falta de cumplimiento son los errores en la interpretación de las instrucciones y los fallos en la ejecución del tratamiento, lo que puede dar lugar a las siguientes categorías de incumplimiento según la clasificación establecida por B. Blackwell:

- a) Errores de omisión.
- b) Errores de propósito (toma del medicamento por una razón equivocada).
- c) Errores en la dosificación.
- d) Errores en el seguimiento de la pauta terapéutica.
- e) Asociación al tratamiento de otras medicaciones no prescritas.

CAUSAS DE INCUMPLIMIENTO

Las causas que inciden en la falta de cumplimiento terapéutico por alguno de los motivos señalados no son fáciles de determinar. Haciendo un resumen en orden cronológico de los principales estudios realizados, podemos plantear la cuestión en los siguientes términos: M. J. Davis analiza el fenómeno del incumplimiento y concluye que lo más relevante es la inadecuada integración entre las conductas del médico y del paciente; R. F. Gillum y J. Barsky llevan a cabo una revisión crítica de la bibliografía y comprueban que la naturaleza de la interacción médico-enfermo, las características del régimen terapéutico y los factores psicológicos, ambientales y sociales relacionados con el paciente son los aspectos más constantemente relacionados con el incumplimiento; F. J. Hulka examina los errores de la medicación y los achaca tanto al desconocimiento de las funciones del medicamento como al número de fármacos prescritos; D. L. Sackett basa el problema en la falta de cooperación entre médico y paciente; M. Reynolds lo plantea más como un efecto de la insatisfacción de los pacientes; S. Urraca sostiene que el incumplimiento es el resultado de la discrepancia cognitiva entre los modelos de salud/enfermedad que manejan los médicos y los pacientes; R. B. Haynes identifica más de 200 variables y factores relacionados con el cumplimiento/incumplimiento terapéutico; P. R. Grob considera que el pobre cumplimiento terapéutico se asocia a una interacción multifactorial de paciente, médico, enfermedad y tratamiento; V. Gil *et al.* señalan el olvido y el abandono terapéutico por desidia o desmotivación

como las principales causas de incumplimiento asociadas a la patología crónica; A. Roca-Cusachs enfatiza en las bases conceptuales y emocionales de la conducta humana que determinan el comportamiento de los pacientes; y, por último, J. L. Donovan centra el problema en la falta de consideración del paciente como una persona que toma decisiones de forma razonada y activa acerca de los tratamientos. Las revisiones realizadas por nuestro propio grupo sólo permiten afirmar como causas fuertemente predecibles de incumplimiento la mala relación médico-paciente y la complejidad del tratamiento.

El análisis y la identificación de las múltiples variables y los factores implicados en el incumplimiento terapéutico tienen como principal objetivo poder actuar sobre ellos mediante intervenciones efectivas. A pesar de su diversidad, teniendo en cuenta su carácter y su valor como elementos de predicción, se ha tratado de establecer diferentes categorías. De acuerdo con el modelo estructural, se pueden agrupar en características del paciente, de la enfermedad, del régimen terapéutico y del profesional a cargo de su cuidado. Por nuestra parte, siguiendo a otros autores, hemos establecido las diez categorías que se detallan a continuación, aunque hemos de apresurarnos a decir que el análisis de los factores que describiremos seguidamente permite identificar un perfil más o menos singular de paciente no cumplidor, aunque algunas variables se correlacionan más fuertemente que otras con elevados grados de incumplimiento.

Factores dependientes del paciente

Se han tratado de caracterizar diferentes factores sociodemográficos en el paciente no cumplidor, pero existen pocos que se relacionen de forma constante con una conducta incumplidora del paciente, por lo que se consideran factores de predicción débil.

La edad, la raza, el sexo, el grupo social, el estado civil, los ingresos económicos, la actividad profesional, la religión, etc. se han intentado relacionar con el mayor o menor éxito respecto al grado de observancia, pero ninguno de estos factores resiste un análisis profundo.

La falta de colaboración del enfermo parece guardar más relación con su propia personalidad (agresividad, hipocondría, etc.) y con aspectos psicológicos, como la actitud ante la enfermedad, el grado de motivación para recuperar la salud, la percepción subjetiva de la gravedad de la enfermedad, el acuerdo o desacuerdo con el médico, la situación emocional, etcétera.

En general los pacientes incumplidores parecen preocuparse menos por su enfermedad, se sienten menos amenazados por ella o son más escépticos acerca de

la Medicina y la terapéutica. Diferentes modelos teóricos han tratado de explicar de un modo u otro las conductas que los pacientes manifiestan ante las prescripciones médicas; en la actualidad se tiene en alta consideración el modelo basado en las creencias en salud, según el cual los pacientes interpretan las instrucciones del médico a la luz de sus propias creencias, expectativas y limitaciones impuestas por la vida diaria.

Algunos autores han atribuido el cumplimiento a la satisfacción del paciente, mientras que otros lo han referido a la consecución de sus expectativas, a la correcta comprensión de las instrucciones y a las explicaciones del médico. P. Ley reúne estas posturas y afirma que las causas del cumplimiento son la satisfacción del paciente y la comprensión de las instrucciones, mientras que J. de Portugal considera decisiva la actitud del paciente ante el tratamiento y los elementos que lo integran, planteándose la llamada «activación del paciente en la enfermedad» como un factor clave en el cumplimiento terapéutico.

En efecto, el nuevo cuerpo de investigación, surgido de las ciencias sociales, plantea que el paciente, como cualquier consumidor exigente de nuestros días, exige información, toma decisiones que pueden alejarse mucho del plan terapéutico establecido (modelo paternalista) o recomendado (modelo colaborativo) por el médico y adopta actitudes razonadas –otra cosa es que sean erróneas o no– en relación a la enfermedad y su tratamiento (M. R. di Matteo). Por eso la búsqueda actual se dirige a que el paciente sea un «decisor activo» en el contexto de una práctica clínica más centrada en el paciente, en contraposición a los modelos clásicos centrados en el médico o en la enfermedad.

Factores dependientes del médico

El médico es para el paciente un poderoso referente, por lo que la habilidad y efectividad del clínico para transmitir información, su personalidad, su profesionalidad, su capacidad de motivación y ayuda, su respeto por el paciente y la atención a la opinión de éste, etc., factores que se han asociado con la conducta terapéutica seguida por el paciente. Ya Platón en *Las Leyes*, comenta que «el médico persigue la completa restauración de la salud persuadiendo al paciente para que cumpla con la terapia».

La claridad con la que el médico explica el tratamiento al enfermo tiene un impacto extraordinario en la disciplina terapéutica del enfermo, ya que éste sigue las instrucciones si las recuerda, las comprende y satisfacen sus expectativas. Por el contrario, la vaguedad, imprecisión e insuficiente información están muchas veces detrás de una conducta incumplidora (se considera que una cuarta parte de los pa-

cientes incumplidores lo son por incomprensión de las instrucciones); en cambio, una buena explicación oral y escrita, con utilización de frases cortas y un lenguaje sencillo, desprovisto de tecnicismos, ayuda considerablemente a la observación del tratamiento.

Sin embargo, con demasiada frecuencia la receta se usa más como un símbolo para acabar la visita que como una oportunidad para instruir al paciente, mientras que otras veces la decisión de tratar precede a la de establecer un diagnóstico y/o está fuertemente influida por los factores del entorno. En nuestro medio a todo ello contribuye en gran medida la masificación de las consultas, el exceso de trabajo, la carencia de tiempo para una cuidada atención y la falta de motivación, habiéndose llegado a afirmar que posiblemente la estructura donde se desarrolla la asistencia tenga mayor peso sobre la calidad de la prescripción que la propia especialidad médica (S. Juncosa). Por otra parte, no hay que olvidar que la capacidad de generar confianza es una de las razones más poderosas con las que cuenta el médico para conseguir la adhesión del paciente; de ahí que se haya encontrado un mejor cumplimiento terapéutico ligado a la asistencia del médico de cabecera. Asimismo, se ha relacionado con el cumplimiento, el seguimiento y la supervisión de las normas terapéuticas por parte del médico, el conocimiento del entorno social y familiar del enfermo y la consideración de los conocimientos reales del paciente, sin dar por entendido que éste tiene conocimientos que en realidad no posee.

Se ha dicho que la receta refleja la perspicacia diagnóstica y la eficiencia terapéutica y supone «la coronación de todos los conocimientos del médico» (P. Laín). La elección de un fármaco se considera una mezcla de racionalidad –que debe provenir de la evidencia– y hábito –que tiene su origen en la experiencia– y depende, entre otros factores, no sólo de la familiaridad del prescriptor con el problema que se va a tratar (J. Gené), sino también de la formación clínico-terapéutica (J. Laporte) y de la información que posee acerca de los medicamentos (S. Erill), habiéndose relacionado estos factores con errores que pueden inducir a un deficiente cumplimiento terapéutico. La influencia de otros profesionales y las peticiones de pacientes y familiares también pueden ser causa de una prescripción de baja calidad.

En definitiva, la buena comunicación, procurar satisfacción en el paciente, la continuidad de los cuidados, el estilo de consulta centrado en el paciente, etc. se han señalado como factores que aumentan el cumplimiento, mientras que la falta de información, la prescripción difícil de entender, el ambiente terapéutico poco propicio y el estilo de consulta centrado en la enfermedad se han significado como factores que lo disminuyen. Factores ligados al sexo, la raza, la edad –salvo lo que pueda llevar consigo en la adopción de un modelo de consulta u otro–, la especialidad y la escuela formativa no constituyen buenos factores de predicción.

Relación médico-paciente (RMP)

Se considera actualmente el factor más fuerte de predicción e indudablemente tiene un papel central y decisivo en el cumplimiento terapéutico. En las últimas décadas se viene demostrando una y otra vez lo que ya puso de manifiesto el trabajo de J. Abrahams a finales de la década de los setenta. Pero, ¿qué es y en qué consiste la RMP? o, mejor aún, ¿cómo debe ser la RMP en un momento histórico en el que los ciudadanos de los países occidentales están provocando toda una serie de cambios, de acuerdo con una mayor conciencia de sus derechos y deberes que afecta muy considerablemente a la asistencia sanitaria?

No cabe duda de que la RMP es el vértice fundamental en la práctica de la Medicina. Como subraya P. Laín, «nada hay más fundamental y elemental en el quehacer del médico que su relación inmediata con el enfermo... El encuentro personal entre el médico y el enfermo y la relación diagnóstico-terapéutica a él consecutiva son absolutamente imprescindibles para una práctica humana del arte de curar». La RMP se fundamenta en la vinculación que se establece por el hecho de encontrarse uno como tal enfermo (búsqueda de ayuda para recobrar la salud) y otro como tal médico (capacidad de ayudar a recobrar la salud).

En los últimos años ha surgido una corriente de opinión no nueva pero sí con una nueva dimensión que trata de revisar la RMP como una de las claves de la práctica médica actual una vez liberada, eso sí, del modelo paternalista (C. Pera), cuyo principal peligro consiste en la frecuente teatralización tanto por parte del médico como del enfermo. Pero el médico y el paciente necesitan salir del aislamiento en el que viven actualmente, rodeados de excesivo «ruido informativo y tecnológico», para que el uno trascienda su mero conocimiento científico y habilidad técnica y el otro sea considerado y atendido no sólo como enfermo, sino también como persona, es decir, para conseguir una relación horizontal más enriquecedora que trascienda la beneficencia para instalarse en la autonomía, evite la medicina defensiva y suavice algunos rigores de la equidad (M. A. Broggi).

El tratamiento o acto terapéutico corresponde al momento operativo en la RMP, aunque en realidad comienza en el mismo momento de dar la mano al enfermo (E. Von Leyden) y solamente debe terminar con su alta. Tal vez se piense que en el tratamiento de algunas enfermedades lo verdaderamente importante sea diagnosticar, prescribir y administrar el medicamento más adecuado lo más rápidamente posible. Probablemente esto será lo correcto desde el punto de vista práctico en no pocos casos; pero en muchos otros habrá de tenerse en cuenta –y por razones no menos prácticas– que el médico ha de actuar aportando a través de su personalidad y su prestigio profesional cierta dimensión terapéutica y que es un hecho probado que la acción terapéutica de un fármaco se hace más intensa cuando el enfermo cree firmemente en su efecto (efecto placebo); además, en el «arte de recetar» tan impor-

tante es el establecimiento de un plan terapéutico compartido entre médico y paciente como la indicación de un producto específico y su prescripción con una pauta posológica determinada.

El acto terapéutico es en primera instancia un «encuentro» entre dos personas que aportan a la relación dos modelos contrapuestos de entender la enfermedad. En la medida en que el debate entre ambos modelos haga que el sistema de creencias del enfermo se corresponda con el del médico, se podrá conseguir un acuerdo, una negociación acerca del plan que se va a seguir, para lo cual es decisiva la implicación activa del paciente en él y la disposición del médico no a tratar al enfermo, sino a «tratarse con él» (P. Laín). Un planteamiento de este tipo ha de partir de las necesidades del paciente y de su interpretación de la enfermedad correspondiente, ya que la experiencia demuestra que, en caso contrario, el riesgo de que el paciente no se adhiera al tratamiento resulta muy alto.

Sin embargo la comunicación no es un proceso sencillo; por el contrario, se trata de una de las operaciones más complejas conocidas por el hombre. Siguiendo a J. L. Aranguren, entendemos por comunicación «toda transmisión de información que se lleva a cabo mediante la percepción y recepción de un mensaje», a lo cual habría que añadir: «con el fin de obtener una respuesta prefijada». En este caso ésta consiste en la consecución de la alianza terapéutica entre el médico y el paciente, mientras que para la elaboración del mensaje hay que tener en cuenta que la verdadera comunicación se establece cuando el médico es capaz de pensar tanto en lo que dice como en lo que entiende el paciente. «Lo propio del saber –decía M. Foucault– no es ver ni demostrar, sino interpretar», y tan importante es a quién se dice como el qué y cómo se dice. Recuérdese que para Hipócrates el arte de la Medicina era «la manera con la que el médico trata al paciente».

La prescripción mejor concebida puede resultar inútil si no se establece una comunicación clara y fluida con el paciente informándole adecuadamente de las alternativas disponibles y haciéndole participar activamente en la fijación de expectativas o metas que puedan valorarse de forma objetiva. Tradicionalmente en los países de cultura mediterránea los pacientes han tendido a dejar en manos del médico la responsabilidad completa acerca de las decisiones sobre los tratamientos en la confianza de que «el médico es el que sabe y siempre quiere lo mejor para su paciente». Esta concepción de la RMP plantea que el «buen médico» es aquel que actúa de modo paternal buscando siempre el beneficio del paciente –principio de beneficencia– y que el «buen paciente» es el que asume un papel pasivo, de sumisión, confianza y respeto –principio de obediencia–.

En los últimos tiempos la RMP basada en el binomio paternalismo-obediencia va siendo sustituida progresivamente por el binomio beneficencia-autonomía. De acuer-

do con este último modelo, el papel del médico es «hacer el bien» sin paternalismo y contando con el principio de autonomía del paciente, siendo el primer deber de beneficencia la información al enfermo sobre lo que puede y debe prescribirse y lo que puede y debe esperar del tratamiento; correlativo a este deber existe el derecho del paciente a la decisión o consentimiento. De ahí el llamado «consentimiento informado», que D. Gracia define como el «nuevo rostro» de la RMP. Además, en España la Ley General de Sanidad apostilla (art. 10.5) que el paciente tiene derecho a que se le facilite en términos comprensibles «información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento». Este cambio de actitud resulta de gran relevancia tanto clínica y terapéutica como jurídica y avala el planteamiento de la responsabilidad compartida en la RMP.

Por consiguiente, confirmada la necesidad de la indicación terapéutica y analizadas las alternativas, el médico se enfrenta tanto a la prescripción del medicamento específico y al régimen de dosificación que hay que seguir como a la prescripción de la información óptima acerca del mismo. R. B. Haynes evalúa el asesoramiento personal y las instrucciones escritas como uno de los aspectos más influyentes a la hora de mejorar el cumplimiento, mientras que otros autores hacen mayor énfasis en la RMP y en la entrevista clínica.

Recientemente se ha llegado a plantear que cualquier producto farmacéutico no puede ser definido sólo en función de la especialidad farmacéutica que lo contiene o del principio activo correspondiente, sino que también es información, habiéndose descrito muy gráficamente con el símil de los sistemas informáticos: el principio activo en sí representaría el *hardware* y la información el *software* (P. F. Carpenter), es decir, la información es una parte intrínseca del medicamento. Cada vez son más los autores que sostienen que si los usuarios están bien informados, el potencial de uso racional de los medicamentos resulta mayor que con las mejoras galénicas o farmacológicas, estando la seguridad, la efectividad y el cumplimiento terapéutico directamente relacionados con una buena información sobre los mismos.

Es más: lo que los pacientes, los profesionales sanitarios y los gestores demandan no es tanto un determinado producto farmacéutico como la solución a la que lleva; no tanto un medicamento como los resultados que se pueden esperar de él; no tanto una información como un conocimiento estructurado y asimilable de forma progresiva. Pues bien, el gran reto actual está en la capacidad de transformar la información útil en conocimiento, así como en la habilidad para que ese conocimiento se integre en el sistema de creencias y valores de las personas, creencias que son, al fin y al cabo, las que determinan las actitudes y los hechos, es decir, los comportamientos.

En el reciente estudio PACE (*Perceptions of Antibiotic Compliance and Efficacy*), los pacientes que no finalizaron el tratamiento refirieron haber recibido menor información respecto al mismo, sobre todo en lo relativo a la referencia explícita por parte del médico de la necesidad de completar los días de tratamiento indicados, y se mostraron más insatisfechos con la RMP.

En cuanto a la evaluación del impacto emocional, se ha podido constatar que una buena comunicación y un ambiente cálido suelen traducirse en un mayor compromiso del paciente, mientras que «una mala consulta» suele reforzar conductas negativas y de escasa adhesión al tratamiento. La disponibilidad para escuchar y enfatizar la confianza, la capacidad para inducir una actitud positiva ante la enfermedad, la personalización de los tratamientos y el uso ético de la sugestión se han identificado, entre otros, como los ingredientes activos del «médico como medicamento» (R. Ruiz).

En definitiva, actualmente el protagonismo en la RMP se ha desplazado en la dirección del enfermo, quien, como persona responsable, ha de participar en la toma de decisiones, previamente informado por el médico. Pero el paciente no puede dejar de lado sus responsabilidades y ha de asumir su parte correspondiente en los aciertos y errores de las decisiones que se tomen para su tratamiento (J. Esteva). Los resultados del análisis sistemático de la evidencia científica están sacando a la luz una correlación más positiva del cumplimiento terapéutico con el modelo de RMP fundamentado en la responsabilidad compartida que con los modelos de RMP clásicos.

Factores relacionados con la enfermedad

La naturaleza de la enfermedad no parece tener, salvo excepciones, un papel relevante en el grado de cumplimiento y se considera una variable de predicción débil, si bien algunos autores encuentran ciertas diferencias estadísticas. Sin embargo, otras variables asociadas a la enfermedad, como la repercusión del diagnóstico en el paciente, la percepción de la gravedad por parte del enfermo, la situación clínica de éste –hospitalización y duración de la estancia, asistencia domiciliaria, autonomía, etc.–, el grado en el que la enfermedad altera la vida diaria, la sensación o no de mejoría, la existencia de otras enfermedades concomitantes, la ausencia de manifestaciones clínicas de muchas enfermedades o la evolución errática de otras, la presentación de ataques o la existencia de episodios previos, la historia familiar de la enfermedad, etc., sí parecen modificar algo más el grado de cumplimiento terapéutico, aunque no se puede sostener una relación constante. Es más, dada la gran variabilidad de todos estos factores, no parece extraño que los resultados de estudios realizados con grupos de pacientes que sufrían la misma enfermedad muestren amplias divergencias.

De todas las características comentadas, el impacto psicológico que el diagnóstico de la enfermedad puede tener en el paciente y la gravedad del proceso (al menos la percepción de la misma por parte del enfermo) son las que parecen influir más en el cumplimiento o incumplimiento terapéutico (J. A. Feldman). Cuanto peor es la aceptación del diagnóstico, mayor resulta el rechazo del tratamiento (R. B. Haynes) y, generalmente, los enfermos más graves son mejores cumplidores (A. Meyers). No obstante, hay autores que consideran que los propósitos de cumplimiento al inicio del tratamiento no siempre se mantienen a lo largo del mismo (C. L. Sears).

Aunque tradicionalmente se ha dado por supuesto un peor cumplimiento en las enfermedades crónicas, estudios con muestras amplias de pacientes con procesos infecciosos agudos han evidenciado grados de incumplimiento tan elevados como los de la mayoría de los pacientes con procesos crónicos, subrayando la debilidad de la argumentación que liga la mayor adherencia a procesos agudos, especialmente si éstos se prolongan más de cuatro o cinco días, se acompañan de síntomas leves y transcurren con períodos asintomáticos. Por tanto, respecto al cumplimiento terapéutico, más que hablar de la enfermedad en sí o de sus características habría que hacerlo de cómo el enfermo percibe y vive su enfermedad y, consiguientemente, de cómo hacer que su actitud y comportamiento favorezcan la alianza terapéutica médico-paciente. Para ello volvamos nuevamente la mirada a la RMP.

De acuerdo con C. von Weizsäcker, «enfermo es aquella persona que va a buscar un médico». Pero, ¿cuáles son los motivos por los que la persona enferma busca al médico? Seguramente quien acude a la consulta del médico lo hace por dos razones principales: por la angustia de verse incapacitado para trabajar o de verse limitado en sus funciones y/o por el dolor, representado por los síntomas o por los daños orgánicos de la enfermedad. El paciente angustiado o dolorido acude al ser humano que es capaz de liberarlo de su angustia, de aliviarle de su dolor, pero, además, de apoyarle y ofrecerle la seguridad que considera perdida. Para ello el enfermo espera del médico información acerca de su dolencia, un diagnóstico, pero, sobre todo, un tratamiento que le permita encontrar un doble consuelo: el reconocimiento de sus males –la prescripción sanciona de alguna manera la existencia de la enfermedad– y la esperanza de una curación. Pero todo esto ha de integrarlo el paciente en su sistema de creencias previo, cuestión nada fácil si la información que le ofrece el médico choca frontalmente con sus convicciones acerca de la enfermedad y su tratamiento.

De ahí la importancia de que en la fase exploratoria de todo acto médico el profesional de la Medicina sea receptor de emociones y angustias, indague en la personalidad del enfermo y conozca su actitud ante la enfermedad. Para dialogar, «preguntar primero; después escuchad», decía el machadiano Juan de Mairena. El médico debe dejar que sea el paciente quien más hable tratando de conseguir

que «hable sin reparos» en un clima cordial y empático utilizando un lenguaje sencillo y mostrando una actitud llena de naturalidad, pero demostrando al paciente que le dedica toda su atención (F. Borrell). De esta manera se conseguirá sacar a la superficie no sólo el motivo de consulta, sino también las percepciones, las experiencias y los conocimientos del enfermo, «su saber», y cómo se corresponde con la evidencia científica y la experiencia clínica, es decir, con el «saber médico», lo cual llevará a plantear el diagnóstico en términos más fácilmente comprensibles y asumibles por el paciente facilitando su involucración en la toma de decisiones y en el establecimiento del plan terapéutico que se va a seguir.

En resumen, desde el punto de vista del cumplimiento terapéutico tan importante o más que la propia enfermedad es la manera como el paciente interpreta el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad y cómo ésta hace que se involucre en el plan que hay que seguir corresponsabilizándose del mismo con el médico.

Factores relacionados con el tratamiento

Los factores inherentes al tratamiento son, junto con la RMP, las variables que más influyen en el cumplimiento terapéutico, si bien, a diferencia de ésta, se consideran factores de predicción moderada y actualmente existe una amplia discusión en torno a los mismos, pues hay un gran número de ellos y no todos se comportan de la misma manera si se tienen en cuenta los resultados de los estudios analizados.

En general podemos agrupar los diferentes factores en torno a cuatro grandes apartados:

- a) Naturaleza (eficacia, seguridad y tolerancia) y tipo de medicamento.
- b) Complejidad del régimen terapéutico (frecuencia de dosis, pauta de dosificación, número de medicamentos prescritos y duración del tratamiento).
- c) Características de la especialidad farmacéutica (vía de administración y forma farmacéutica, caracteres organolépticos, formato, etcétera).
- d) Creencias de los pacientes acerca del tratamiento y otros factores relacionados, como precio, accesibilidad, etcétera.

De manera global puede decirse que las terapias complejas, de larga duración, con dificultades para su administración, efectos secundarios molestos y pautas posológicas frecuentes favorecen el incumplimiento, mientras que la sencillez del régimen terapéutico, la buena tolerancia, la posología simple y la administración cómoda dan lugar a una mayor adherencia terapéutica por parte del paciente.

Los efectos adversos, tanto si el paciente los ha experimentado como si sólo los tiene temor, son probablemente la causa aislada más frecuente de incumplimiento terapéutico, admitiéndose que constituyen el motivo principal de interrupción del tratamiento expresado por los pacientes en al menos una cuarta parte del total. G. D. Anastasio establece, de forma inequívoca, la relación entre efectos secundarios e incumplimiento terapéutico. A veces estos efectos son leves y podrían ser compatibles con la continuación del tratamiento, pero en ocasiones el paciente los confunde con síntomas de la enfermedad que le llevan a pensar en un fracaso terapéutico, hecho que también se produce con la falta de efectividad real, asumida o interpretada –en enfermedades que se presentan con ausencia de síntomas o períodos sin ellos– por el paciente.

La vía de administración y la forma farmacéutica son dos factores que influyen en el grado de aceptación y cumplimiento del tratamiento por parte del enfermo. Existen pacientes que no toleran las inyecciones dolorosas, otros que tienen dificultad para deglutir e ingerir formas sólidas, como comprimidos, cápsulas, etc. y otros que asocian los jarabes y otras formas líquidas con «medicamentos menores».

Además, los caracteres organolépticos tienen un papel de cierta importancia en la aceptación y satisfacción de los pacientes con el tratamiento; así, las compañías farmacéutica conocedoras de que la forma farmacéutica de más fácil administración y características más agradables contribuye a una mejor adhesión al tratamiento, han dedicado en los últimos años gran atención y buena parte de los recursos de investigación a resolver de la manera más favorable posible las características de olor, sabor, aspecto, presentación y tamaño de cada producto con el fin de facilitar su administración.

Incluso los distintos colores se asocian a grados diferentes de eficacia, seguridad y tolerancia según los distintos grupos terapéuticos, tal y como hemos podido comprobar personalmente en un estudio de investigación epidemiológica en el ámbito nacional.

En cuanto al propio envase, hay que tener en cuenta que los frascos con tapadera pueden constituir un problema para algunos pacientes, especialmente las personas mayores, habiéndose constatado que uno de cada siete pacientes no llega a dominar la apertura de los fármacos y uno de cada cuatro no logra abrir alguno de los dispositivos de seguridad.

Por otra parte, no se han encontrado mejoras significativas en el cumplimiento terapéutico cuando se describen o dispensan dosis unitarias en relación a los envases convencionales.

Respecto a la complejidad del régimen terapéutico, la mayoría de los autores opina que el cumplimiento es menor cuanto mayor es el número de medi-

camentos que ha de tomar, mientras que, por el contrario, el menor número de medicamentos está asociado a una mayor adherencia del paciente (U. Beardon, *et al.*). Los pacientes que están tomando tres o más fármacos tienen menos probabilidades de usarlos según el plan terapéutico establecido, ya que se ha constatado que el número de omisiones se duplica cuando se pasa de uno a cuatro fármacos y que el grado de cumplimiento tiende a cero cuando se toman ocho o más medicamentos. Por tanto, es muy importante subrayar la influencia negativa de la polifarmacia –tanto más cuando los fármacos prescritos son de aspecto similar y aumenta la posibilidad de que el paciente los confunda– y la consideración de que la prescripción de fármacos inocuos o de dudosa eficacia –que no añaden valor alguno a los tratamientos– puede alterar la correcta administración de otros fármacos prescritos concomitantemente y cuya utilidad resulta cuestionable en el proceso que se está tratando.

Del mismo modo, cuanto más elevado es el número de tomas al día, más probable es que se incumpla el tratamiento, incluso en procesos agudos. Los índices de incumplimiento se duplican cuando la administración aumenta de una a cuatro veces al día (E. Swinyaard), considerándose que, en general, el cumplimiento de los pacientes tratados con una sola toma al día resulta mejor que el de los tratados con dos tomas (F. J. Ayd), si bien hay discrepancias en este sentido: B. S. Blackwell afirma que este factor sólo tiene verdadera importancia cuando el número de dosis es superior a tres al día. En un amplio metaanálisis realizado siguiendo los criterios de Medicina basada en la evidencia (P. Betancort), el menor número de tomas al día ha sido el único factor que se ha encontrado relacionado de forma constante con el mayor grado de cumplimiento.

A veces la complejidad del régimen terapéutico viene dada por la necesidad de establecer pautas de dosificación distintas según la fase o evolución de la enfermedad o porque la propia naturaleza del tratamiento exige graduaciones diferentes de la dosis a lo largo del tiempo.

En relación a la duración del tratamiento, tampoco existe un consenso generalizado, aunque una buena parte de la bibliografía científica plantea que el grado de cumplimiento disminuye conforme se prolonga la duración del tratamiento y que, en procesos crónicos, el fenómeno de las «vacaciones farmacológicas» es un hecho común en períodos de cada 30-60 días.

No existen pruebas concluyentes acerca de que el precio pueda considerarse un factor que influya negativamente en el tratamiento, y lo mismo puede decirse en relación al uso de fármacos genéricos o medicamentos de marca. No obstante, algunos trabajos realizados en la última década relacionan el coste con la adquisición del medicamento y, por tanto, con el incumplimiento primario. En nuestro medio el precio puede llegar a ser un factor importante cuando el tratamiento tiene lugar en

el marco de la medicina privada o se trata de personas laboralmente activas que tienen que desembolsar hasta el 40% del coste, pero, salvo excepciones, no se considera que pueda ser especialmente relevante en medicamentos adquiridos de forma gratuita por los pensionistas. Lo que sí se ha podido constatar es el menor precio asociado a los antibióticos dispensados por automedicación directa en la farmacia (J. González).

En cuanto a la marca, no existen datos fehacientes en relación a su posible influencia en el cumplimiento terapéutico, pero es obvio que existen algunas que inducen mayor nivel de recuerdo que otras. Lo que la experiencia sí permite poner de manifiesto es que los cambios de marca –o la sustitución de una marca por un genérico– pueden influir en la fidelidad del paciente al tratamiento si no se explican adecuadamente las razones del cambio.

Otros factores ligados al tratamiento que también se han señalado como influyentes en el cumplimiento terapéutico son el tipo de medicación, aunque es muy difícil aislar este concepto del tipo de proceso al que va dirigido, la conciencia de la enfermedad y de la necesidad de tratamiento por parte del paciente, etc. Asimismo, las llamadas «barreras ambientales», como las dificultades para fraccionar dosis o manipular determinados dispositivos necesarios para la administración del fármaco, la accesibilidad al mismo, etc. también son factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento.

Las alteraciones del estilo de vida, las modificaciones en los hábitos y costumbres que la medicación puede producir en el paciente o en su entorno familiar suponen un obstáculo importante para el cumplimiento. En general, cuanto más restrictivo sea el régimen terapéutico y más incomodidades cree, menores posibilidades hay de cumplimiento. Así, interrumpir el descanso nocturno para la administración de alguna dosis, tener que realizar tomas fuera de las comidas o deber desplazarse para ello a un centro sanitario son algunas de las causas que interfieren en la vida cotidiana de un enfermo y condicionan en buena medida el cumplimiento terapéutico (J. A. Salvá). Por eso siempre resulta recomendable relacionar las tomas con alguna actividad diaria, aunque salvaguardando, obviamente, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Una forma de incumplimiento relativamente frecuente es el llamado «uso errático» del medicamento, según el cual el paciente sobreutiliza o subutiliza la medicación, varía los intervalos de dosis, suspende de forma más o menos prolongada la medicación, etc., dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas, de la disponibilidad de medios adecuados para precisar la dosificación y, sobre todo, de acuerdo con determinadas creencias acerca del tratamiento (considerar que sólo se debe tomar la medicación cuando se siente enfermo y suspenderla cuando mejoran los síntomas –hecho muy frecuente en el tratamiento de enfermedades infecciosas

con antimicrobianos—, pensar que el cuerpo necesita un descanso de vez en cuando —casos de tuberculosis, VIH/SIDA, hepatitis, brucelosis, etc.—, estimar que existe una pérdida de efectividad del fármaco o «acostumbramiento» del cuerpo por el uso prolongado, creer que determinados fármacos se deben o no tomar asociados a ciertas bebidas o alimentos, etc.), las cuales se pueden relacionar también con la falta de adherencia general.

Por último, tan importante como la elección idónea del medicamento y el establecimiento del régimen terapéutico más adecuado es que el paciente se involucre en él, comprenda convenientemente su alcance y todo lo que puede esperar de él (beneficios y riesgos), lo integre en su sistema de creencias e interprete correctamente las instrucciones y las bondades del estricto cumplimiento terapéutico. Nuevamente nos encontramos aquí ante la necesidad de que la RMP des- emboque en la alianza terapéutica. Para ello se han de considerar tres aspectos fundamentales: la habilidad para hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones, la efectividad con la que se transmite la información precisa acerca del medicamento elegido, del régimen terapéutico y de las instrucciones para seguirlo y cumplirlo y el posible impacto emocional en el paciente de la comunicación realizada por el médico, tanto de forma verbal como no verbal. Hay autores que sostienen que la eficacia de la comunicación entre médico y paciente guarda una relación inversa con la tasa de error en la toma de medicamentos, habiéndose hallado correlaciones positivas entre la información, satisfacción del cliente y respuestas cumplidoras, aunque no siempre se logra mejorar el cumplimiento basándose en mejorar la información.

Desgraciadamente, el porcentaje de pacientes que no entienden correctamente o malinterpretan las instrucciones sigue siendo preocupantemente alto y si en la década de los setenta J. R. Boyd encontraba tasas superiores al 50%, no podemos decir que un cuarto de siglo después haya mejorado mucho la situación. La información deficiente, demasiado exhaustiva o excesivamente técnica sigue siendo una explicación válida a este hecho. Incluso a pesar de haberse preconizado desde diferentes estamentos y de forma permanente la necesidad de utilizar frases cortas, lenguaje sencillo, instrucciones por escrito y con letra legible, etc., las instrucciones siguen siendo muchas veces poco claras y su comprensión incompleta o incorrecta. Pero también es verdad que estos pobres resultados se siguen obteniendo fundamentalmente en estilos de consulta autoritarias, paternalistas, a lo sumo colaborativas, muy alejadas del modelo de responsabilidad compartida, ya que, a pesar de los deseos por llevar a cabo una práctica clínica cada vez más centrada en el paciente, ésta es todavía muy escasa (R. Ruíz).

En resumen, aunque se necesita mayor investigación al respecto, existen fundadas sospechas de que, además de la simplificación del régimen terapéutico, el cum-

plimiento se relaciona estrechamente con la comprensión e involucración del paciente en el tratamiento, así como con la afectividad percibida, la relación amistosa, el interés del médico en el seguimiento del tratamiento y la forma en la que se comunican los mensajes verbales y no verbales. La creación de un ambiente cálido y propicio para el diálogo abierto y la motivación, no tener prisas y evitar la sensación de que la receta es un mecanismo para terminar la consulta pueden ser actitudes de gran ayuda para conseguir la alianza terapéutica, como también lo es el convencimiento de que la manera de prescribir es tan importante como la prescripción misma.

Relación farmacéutico-paciente

El protagonismo de los farmacéuticos en el mejor cumplimiento es cada vez mayor. No son pocos los estudios que demuestran que cuanto más elevado es el nivel de intervención del farmacéutico, mayor es la adhesión al tratamiento y su cumplimiento por parte del paciente (M. Machuca, *et al.*). El farmacéutico representa, en la mayoría de los casos, el último profesional en establecer contacto con la persona enferma o con la que adquiere el medicamento para la persona enferma antes de que ésta inicie el tratamiento. Pero si aprovecha esta oportunidad para comprobar que el paciente ha entendido bien las instrucciones del médico aclarándole, si es preciso, la pauta de tratamiento, aconsejándole cómo ha de administrarse el medicamento, explicándole los beneficios que puede esperar del mismo, comentándole los efectos secundarios que pudieran aparecer, y advirtiéndole acerca de la información que puede encontrar en los prospectos, el farmacéutico estará contribuyendo decisivamente al correcto cumplimiento terapéutico y, por tanto, a la mayor eficiencia del tratamiento (R. K. Lewis, *et al.*).

Por otra parte, el nuevo modelo de atención farmacéutica, en el que los farmacéuticos aparecen como auténticos «farmacéuticos de cabecera» y que comienza a abrirse paso de forma decidida, puede influir de forma importante en la mejora del cumplimiento terapéutico. Este nuevo modelo supone que la responsabilidad del farmacéutico va más allá de la correcta dispensación –que entraña en sí misma un componente técnico y moral y no sólo la mera entrega del producto al usuario–, abarcando otras funciones, como la información correcta, el seguimiento de los pacientes, la promoción de la salud y la educación sanitaria a la población, aspectos recogidos en la propia Ley del Medicamento de diciembre de 1990, que se verán reforzados en la nueva ley que se está preparando en este momento. La atención farmacéutica se ha articulado en torno a tres aspectos clave: la dispensación activa, el consejo farmacéutico y el seguimiento farmacoterapéutico personalizado (F. Álvarez de Toledo, *et al.*). En cuanto a las oficinas de farmacia han sido definidas como

«un servicio de asistencia sanitaria» y un «sistema de conocimiento» en beneficio del paciente y la sociedad; y es que la facilidad horaria, la cercanía al domicilio, la rápida accesibilidad al medicamento y la inmediatez del consejo farmacéutico hacen de la farmacia un centro de asesoramiento y consejo clave en la asistencia sanitaria.

J. C. Andrés, *et al.*, encuentran que la intervención del farmacéutico reforzando las indicaciones del médico y aplicando acciones de educación sanitaria constituye un elemento sumamente efectivo y necesario para evitar o reducir el incumplimiento terapéutico.

En definitiva, el farmacéutico que se siente responsable tanto de la salud como de la enfermedad de una población definida satisface mejor las necesidades de los usuarios y ofrece un mejor servicio farmacéutico. Además, el farmacéutico puede contribuir decisivamente a la participación activa del paciente en la toma de decisiones respecto a su enfermedad y el tratamiento de la misma propiciando y fomentando el modelo de responsabilidad compartida entre médico y paciente, aspecto decisivo en el cumplimiento terapéutico, ya que si los pacientes tienen oportunidad de consultar y resolver dudas, disponer de información individualizada y participar en las decisiones, los resultados terapéuticos son mejores. Así pues, la alianza farmacéutico-enfermo complementa y refuerza la alianza médico-enfermo.

Relación médico-farmacéutico

Una base de datos científicos cada vez más amplia permite asegurar que la colaboración entre médicos y farmacéuticos favorece el cumplimiento terapéutico de los pacientes, mejora la calidad de las prescripciones y contribuye decisivamente al uso racional de los medicamentos, ya que posibilita mejorar la toma de decisiones, corregir las omisiones y disminuir o resolver errores en la receta.

Asimismo, la buena RMP puede reducir o evitar los problemas derivados de efectos secundarios o colaterales –causantes de más del 10% de los ingresos hospitalarios y de una gran parte de las urgencias–, interacciones medicamentosas e incompatibilidades, asociaciones medicamentosas inapropiadas, etc. El farmacéutico tiene el potencial para mejorar cualquiera de estas situaciones y, por otra parte, contribuir a una gestión sanitaria más eficiente al evitar que muchas veces las consecuencias de prescribir medicamentos de forma inadecuada sean superiores a los costes de la propia terapéutica.

La cooperación entre médico y farmacéutico favorece el cumplimiento terapéutico, especialmente en aquellos pacientes propensos a errores. Por otra parte, la irrupción de los farmacéuticos de Atención Primaria como agentes impulsores y di-

namizadores de la atención farmacoterapéutica puede significar, asimismo, una mejora sustancial en el cumplimiento terapéutico tanto por su propia labor como por servir de eslabón crítico para potenciar las relaciones entre los diferentes agentes implicados en la prescripción, la dispensación, la información y el pago de los medicamentos y conseguir que la alianza terapéutica se extienda también a la relación entre médico y farmacéutico.

Factores relacionados con la estructura sanitaria

Determinados factores de la organización sanitaria están relacionados con el cumplimiento e incumplimiento terapéutico. Así, el sistema rígido de citas para efectuar visitas de control, la burocracia administrativa, los altos tiempos de espera, las distancias largas y el problema del desplazamiento al centro sanitario son elementos que desmotivan al paciente y que contribuyen al incumplimiento terapéutico.

En cambio, hay otros factores que pueden reforzar la observancia terapéutica, como la accesibilidad de los pacientes a las consultas de Atención Primaria, la planificación de las visitas, el corto tiempo de espera, la atención personalizada, la continuidad de los cuidados por los mismos profesionales sanitarios, la buena infraestructura farmacéutica, la buena relación entre los diferentes niveles asistenciales, etcétera.

En otro orden de cosas, es bien conocido que los pacientes hospitalizados son mejores cumplidores que los que acuden a las consultas externas o los ingresados durante un corto período de tiempo y éstos, a su vez, que los pacientes ambulatorios.

Con todo, lo más importante probablemente sea que desde la propia Administración sanitaria se fomente un modelo de práctica clínica centrado en el paciente, para lo cual deben desarrollarse programas de formación activa que permitan perfeccionar las habilidades del médico en la entrevista clínica y las técnicas de comunicación con el paciente, así como impulsar los conceptos de alianza terapéutica, calidad de la prescripción y uso racional del medicamento.

Factores relacionados con la comunidad

Como hemos visto en las páginas anteriores, el cumplimiento terapéutico está estrechamente relacionado con el sistema de creencias y valores del paciente acerca de la salud, la enfermedad y el propio medicamento. A su vez, este sistema de creencias y valores se haya ligado al conocimiento científico y técnico del momento, la economía, la política, la religión, la ética y otros muchos factores socioculturales de

la comunidad en la que se vive. Y es que cada pueblo, cada sociedad, vive, siente y enferma de una forma determinada, siendo también propio tanto el conocimiento de la enfermedad como su tratamiento.

Las dolencias engendran respuestas psicológicas condicionadas, en gran medida, por factores culturales que determinan cuándo se está enfermo y cómo se debe alcanzar la salud, de modo que la enfermedad ha de ser sancionada como tal por parte de la sociedad. Por no hablar de las diferencias de percepción sobre la salud y la enfermedad entre los países del «primer» y «tercer» mundo, tan sólo diremos que hoy día, junto a las nuevas entidades clínicas surgidas (como es el caso del SIDA) en el mundo desarrollado, se presta atención farmacoterapéutica a situaciones que difícilmente hubieran podido considerarse patológicas por parte de la Medicina occidental tiempo atrás.

En nuestra opinión, las coordenadas en las que se encuentran las conductas de los pacientes en el momento actual son las siguientes: la «necesidad imperiosa de curarse», lo que lleva a buscar más el medicamento que al médico; la tecnificación y especialización de la Medicina, que ha inducido al médico a la práctica de una medicina precautoria o defensiva y al paciente al llamado «síndrome del escáner»; el derecho a la salud y la universalidad de la asistencia sanitaria, con lo que tiene de extraordinario, pero también en algunos casos, de abuso; y, en fin, la progresiva influencia general de la cultura anglosajona, más orientada a las relaciones contractuales (derechos/deberes) que a las amistosas.

Por otra parte, la conducta terapéutica del individuo puede verse influenciada por el grado de conflicto entre las normas sociales y el comportamiento individual, así como por las relaciones con personas del mismo entorno social.

Factores relacionados con la familia

La influencia de la familia sobre el cumplimiento terapéutico parece ser importante y, desde luego, en el caso de los niños y las personas mayores supone un factor decisivo. Los enfermos que conviven con su familia suelen ser mejores cumplidores que los que viven solos, especialmente las personas de carácter agresivo y desorganizado y, entre los primeros, siguen mejor la terapia aquellos que viven en un ambiente familiar tranquilo en relación a los que viven en hogares conflictivos.

En la convivencia familiar son factores favorecedores la buena comunicación entre los miembros, el apoyo al paciente, la supervisión de la medicación en pacientes que necesitan ayuda para las tomas y el hecho de haberse presentado ya con anterioridad la misma enfermedad en el grupo familiar. Por el contrario, parecen no relacionarse bien con el cumplimiento, o al menos no hacerlo de forma constante, el

número de miembros familiares y el nivel socioeconómico, aunque algunos autores atribuyen a la pobreza, el desempleo y la marginación social cierta influencia en las conductas incumplidoras, mientras que a las personas con niveles educativos más altos les imputan mayor predisposición para seguir el tratamiento.

También se ha señalado que la disponibilidad de instrumentos que permitan apreciar la sintomatología o gravedad de la enfermedad pueden facilitar el cumplimiento, aunque esto no siempre es así.

CUMPLIMIENTO E INCUMPLIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA COMUNIDAD

Referido al área de las enfermedades infecciosas, desde hace algún tiempo se viene denunciando el incumplimiento terapéutico como la principal causa de fracaso terapéutico en los tratamientos correctamente prescritos por el médico.

Los antimicrobianos orales utilizados para el tratamiento de las infecciones comunitarias representan uno de los ejemplos más paradigmáticos de la posibilidad de curar con fármacos y, por tanto, constituyen una de las áreas terapéuticas donde más claramente pueden verse reflejadas las consecuencias del incumplimiento: fracaso terapéutico, recaída, resistencias bacterianas, alteración de la ecología microbiana, efectos secundarios adversos, incremento de las consultas de Atención Primaria y de Urgencias y de las hospitalizaciones, mayor gasto farmacéutico, costes asistenciales más elevados, etcétera.

La dimensión del incumplimiento terapéutico con antimicrobianos es de gran magnitud. Son ya clásicos los trabajos de J. N. Moler (1955), quien observó tasas de incumplimiento del 50% a los 3-5 días y del 70-82% a los seis o siete días en el tratamiento de infecciones estreptocócicas, así como el de A. B. Bergman y R. J. Werner (1963) sobre faringitis estreptocócica tratada con penicilina, que mostró que un 82% de los pacientes pediátricos no completaba el tratamiento recomendado de diez días.

Asimismo, P. Ley (1972) llevó a cabo un estudio en el que un 49% de los pacientes que tomaban antibióticos no seguían la prescripción médica; B. Blackwell (1972) observó un deficiente cumplimiento en nueve de cada diez niños a los que se había prescrito tratamiento con penicilina; J. Abrahams (1977) publicaba que sólo un 57% de los pacientes sometidos a tratamiento antibiótico cumplía con la pauta recomendada; en 1979 la propia *Food and Drug Administration* (FDA), agencia reguladora de los medicamentos de Estados Unidos, daba a conocer un estudio de se-

guimiento realizado desde 1969 en el que la tasa de incumplimiento de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico era prácticamente del 50%, cifra muy similar a la detectada por I. Barofsky (1980) en una revisión de distintos estudios publicados hasta ese momento.

En las dos últimas décadas tanto los investigadores como los organismos y las instituciones privadas han intensificado la realización de estudios acerca del cumplimiento terapéutico, con distinta y diversa metodología, y la propuestas de programas para su mejora. La sola enumeración de los principales sería larga y prolija, por lo que nos limitaremos a referir aquí los más próximos a nuestro medio. En este sentido, conviene recordar que el fenómeno del incumplimiento parece más acusado en España que en otros países de nuestro entorno. Así lo puso de manifiesto el estudio paneuropeo acerca de las actitudes de los pacientes ante los antibióticos y su utilización llevado a cabo por A. Branthwaite y J. C. Pechère en 1993: la tasa de incumplimiento detectada entre los españoles (42%) era superior a la de otros ciudadanos de la comunidad europea –italianos (34%), belgas (18%), franceses (16%) y británicos (9%)–, correlacionándose este grado más elevado de incumplimiento con una opinión más favorable de los antibióticos, una actitud más pragmática y despreocupada hacia los mismos y una conducta de interrupción del tratamiento estrechamente vinculada a la mejoría de los síntomas –«sentirse bien» (96% de los casos de incumplimiento)–.

En un amplio estudio auspiciado por la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) en 1994, se puso en evidencia una tasa de incumplimiento superior al 67% en el caso de los adultos y del 63% en el de los niños; en ambos casos la remisión o desaparición de la sintomatología fue la causa más común de abandono del tratamiento. Otro estudio de características similares promovido por diversas sociedades científicas (1995) denunciaba que el incumplimiento era uno de los principales problemas de la antibioterapia en España aun cuando los resultados obtenidos (22,5% de incumplimiento y 13,6% de abandono) eran claramente inferiores a los de otros estudios. Más recientemente, el estudio realizado en el año 2000 por el Grupo Urano proporcionó los siguientes resultados: prácticamente la mitad de los médicos entrevistados –pediatras y médicos de familia– consideraban que más del 10% de los pacientes incumplen en mayor o menor medida el tratamiento y uno de cada diez entrevistados estimaba que ese porcentaje no es inferior al 35%, situándose muchas veces por encima del 60%; entre los motivos señalados para no cumplir el tratamiento la alusión más frecuente fue la relativa a la mejoría aparente –más de la mitad de los entrevistados–, siendo otras razones comentadas la forma de administración, las características organolépticas del producto, los tratamientos prolongados y el cansancio. El último estudio de estas características, el PACE, vuelve a poner de manifiesto que los pacientes españoles son peores cumplidores que los de otros países de la Unión Europea, constatándose un mayor in-

cumplimiento en los adultos que en los niños, tanto en lo que se refiere a no tomar alguna de la dosis prevista (23 frente al 9%) como a la temprana finalización del tratamiento (29 frente a 18%); los pacientes –padres y cuidadores en el caso de los niños– consideraron que el comportamiento incumplidor tiene pocas consecuencias y manifestaron haber recibido poca información respecto al tratamiento y a la necesidad de completarlo.

Toda esta investigación de tipo sociológico se ha completado con una extensa investigación clínica. En efecto, en el último cuarto de siglo los estudios de cumplimiento terapéutico han proliferado al calor de la aparición de nuevos antibióticos y del desarrollo de formas galénicas innovadoras. En un estudio realizado por H. D. Sclar, *et al.*, a mediados de la década de los noventa sobre el cumplimiento de la terapéutica con antimicrobianos en pacientes con régimen ambulatorio, los fallos de adhesión al tratamiento variaron del 13 al 95% en adultos y del 25 al 82% en niños, observándose tasas muy bajas de cumplimiento, en torno al 38%, cuando se administraban antibióticos de tres tomas al día. Asimismo, P. Gehano, *et al.*, por esas mismas fechas encontraron también una considerable variabilidad en el tratamiento de la otitis media aguda, oscilando las tasas de cumplimiento desde el 81% en el caso de antibióticos con dos tomas al día hasta el 64% cuando se trataba de antibióticos con tres tomas diarias.

En España el grupo de V. Gil, *et al.*, de la universidad de Alicante, uno de los más activos en la investigación del cumplimiento terapéutico, llevó a cabo en 1996 un amplio estudio con 366 pacientes con tratamiento antibiótico y encontró un porcentaje de incumplimiento del 61%, siendo las principales razones del mismo la mejoría clínica y el olvido; la intervención consiguió un aumento significativo del cumplimiento, el cual se asoció fundamentalmente con las instrucciones verbales y escritas en cursos de tratamiento cortos. Los autores concluyeron que «los factores más influyentes en la predicción del cumplimiento antibiótico se refieren a la menor complejidad del tratamiento, es decir, a su duración más corta, al menor número de dosis y de comprimidos o sobres al día». La mejora de las tasas de cumplimiento con la intervención del farmacéutico ha sido demostrada por M. Machuca, *et al.* (2005), quienes encontraron un incremento del 14% en el cumplimiento del grupo de intervención respecto al grupo control, mientras que la mejora del cumplimiento con el menor número de tomas al día también se ha puesto de manifiesto por parte de otros autores (J. Cockburn y D. H. Sladojev), si bien otros consideran que las diferencias tan notables existentes entre las tres y cuatro tomas frente a las dos tomas se reducen notablemente cuando se comparan antibióticos de una o dos tomas al día.

Por su parte, E. Ramalle-Gómara, *et al.* (1999), utilizando el método de entrevista a los padres, que se considera un procedimiento válido y poco costoso aunque infraestima el incumplimiento, encontraron tasas superiores al 44%, concluyendo que la cumplimentación correcta fue más frecuente en niños con pautas de 12 h en lu-

gar de 8 h y en niños que iban a guarderías o no habían sido escolarizados en comparación con los que sí lo estaban. Poco después C. Silvestre, *et al.* (2001) han evidenciado en un amplio estudio multicéntrico que la entrevista con instrucciones precisas sobre las normas de administración de antibióticos contribuye de forma clara al mejor cumplimiento terapéutico, del que habían observado tasas entre la población estudiada del 43%.

Otros estudios llevados a cabo en ámbitos diferentes y en países de los cinco continentes desarrollados o en vías de desarrollo muestran que el incumplimiento afecta al menos a uno de cada tres pacientes pediátricos, porcentaje que aumenta en los pacientes adultos.

Por otra parte, los estudios de Y. Aujard, *et al.* (1993) y D. Adams, *et al.* (2000) muestran que los tratamientos de pauta corta (cuatro o cinco días) con cefalosporinas orales son tan eficaces como los convencionales (diez días) con penicilina V de la faringoamigdalitis estreptocócica. J. C. Pechère (2000) añadió que las ventajas de la pauta corta incluyen, además de la mejora en el cumplimiento terapéutico, la tolerabilidad, el menor coste y la prevención de resistencias.

La importancia del problema ha llevado a elaborar por parte de organismos nacionales e internacionales, sociedades científicas y grupos de expertos documentos de consulta y guías de recomendaciones en los que se señala el incumplimiento terapéutico como causa fundamental del inadecuado control de un buen número de enfermos, se reconoce la necesidad de seguir investigando con mayor profundidad en las medidas e intervenciones para corregir el incumplimiento y, mientras tanto, se alienta a los clínicos en la decidida voluntad de mejorar en el cumplimiento con las herramientas actualmente disponibles proporcionadas por la evidencia científica y por la experiencia clínica.

CUMPLIMIENTO Y EFECTIVIDAD: PREVENCIÓN DEL INCUMPLIMIENTO

La primera consecuencia de la falta de cumplimiento terapéutico es que la eficacia de la terapéutica antimicrobiana demostrada en los ensayos clínicos no se traduce en efectividad, es decir, en resultados eficaces en las condiciones de la práctica clínica diaria. Por tanto, prevenir el incumplimiento resulta fundamental para conseguir los objetivos terapéuticos.

Existen cuatro formas principales de prevención del incumplimiento, cada una de las cuales se corresponde con una fase distinta de la historia natural de la enfermedad.

La prevención primordial del incumplimiento se corresponde con el período de salud. El objetivo consiste en evitar la automedicación en procesos como el catarro y la gripe concienciando a los pacientes de que no se trata de infecciones bacterianas y, por tanto, no necesitan antibióticos. Ante determinados síntomas, como la fiebre o el dolor, es necesario concienciar de que «los antibióticos no son los analgésicos de elección».

La prevención primaria se corresponde con el período prepatogénico, en el que el paciente necesita ya un tratamiento antibiótico específico. El médico debe intervenir para evitar que el paciente incumpla dando instrucciones verbales y por escrito en el contexto de una estrategia individualizada de educación sanitaria.

La prevención secundaria se corresponde con el período patogénico. El médico que comprueba o sospecha que después de un buen inicio el paciente puede interrumpir el tratamiento decide intervenir con objeto de modificar la conducta.

La prevención terciaria se corresponde también con el período patogénico. Tiene por objeto disminuir los casos existentes de incumplidores y se diferencia de la prevención secundaria en que hay manifestación o empeoramiento de síntomas. Se suele dar en infecciones crónicas y exige intervenciones intensivas. Prácticamente no tiene lugar en las infecciones extrahospitalarias comunes.

En general se acepta que la mejor intervención es la información educativa, pero siempre partiendo del sistema de creencias y valores de los pacientes y teniendo como objetivo la toma de decisiones compartidas y la activación del paciente en la enfermedad.

CUMPLIMIENTO Y EFICIENCIA: DEL ENSAYO CLÍNICO A LA PRÁCTICA CLÍNICA

El incumplimiento terapéutico da lugar a importantes consecuencias clínicas y sociales. El incumplimiento por «exceso» –el menos frecuente– suele ser responsable de interacciones e intoxicaciones, mientras que la consecuencia más directa del incumplimiento por «defecto» –el más habitual– es el fracaso terapéutico, que puede traducirse en un agravamiento de la enfermedad, en un retraso en la curación o en la aparición de recaídas.

El incumplimiento también origina otros problemas secundarios, como:

- La valoración errónea del médico acerca de la efectividad del fármaco, lo que puede llevar en ocasiones a elevar innecesariamente la dosis o asociar otros

fármacos, aumentando así el riesgo de efectos secundarios adversos y, por tanto, la yatrogenia.

- Negativizar los efectos potenciales de los tratamientos preventivos.
- Alterar el diagnóstico inicial de la enfermedad ante la falta de respuesta.
- Favorecer la automedicación por almacenamiento de los fármacos no utilizados y el posterior consumo de los mismos como inicio de nuevos tratamientos que luego se continúan a través de la receta de complacencia del médico.
- Cuestionar la validez de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.
- Provocar una falta de fiabilidad del médico en un agente terapéutico seguro y efectivo cuando es convenientemente dosificado y administrado, distorsionando su valor terapéutico.
- Disminuir la confianza del paciente en la actuación terapéutica del médico, lo que puede repercutir negativamente en el cumplimiento de nuevos tratamientos y en la RMP, la cual puede verse deteriorada, a su vez, hasta el punto de cambiar de médico o de crear una penosa consideración recíproca de «médico incompetente» y «enfermo problemático».
- Incrementar el número de consultas y de prescripciones a causa de la búsqueda de nuevos remedios terapéuticos por parte del paciente y/o el cambio de terapia por parte del médico.
- Incrementar el número de hospitalizaciones y de urgencias.

En relación a este último punto conviene subrayar que diversos estudios acerca de la evolución de la medicación y su repercusión en los ingresos hospitalarios realizados en los últimos años indican que una de cada cuatro o cinco atenciones de urgencia correspondía a problemas relacionados con la administración de fármacos, estando prácticamente entre el 5-10% asociados a problemas de incumplimiento; por su parte, S.A. Al-Shammari estima que el 10% de los ingresos hospitalarios se deben a problemas de incumplimiento.

Una situación que se presenta con relativa frecuencia en los enfermos hospitalizados con infecciones más o menos graves es que los estudios microbiológicos pueden verse distorsionados por la administración previa inadecuada de antimicrobianos, dando lugar a un verdadero «encubrimiento» de los resultados.

De todo lo anteriormente expuesto se deriva no sólo un mayor gasto farmacéutico, sino también un gasto sanitario más elevado como consecuencia tanto de los costes directos como indirectos, lo cual redundará en una menor eficiencia (efectividad/coste).

INCUMPLIMIENTO Y RESISTENCIAS BACTERIANAS

Tanto o más importante que el coste es el problema de la alteración del ecosistema microbiano y, sobre todo, la emergencia, evolución y extensión de las resistencias bacterianas, a las que se ha señalado como la mayor amenaza del tratamiento antibiótico en la actualidad (J. I. Alós) y se les ha llegado a calificar como una calamidad mundial (C.M. Kunin), ya que están provocando un rápido incremento de la morbilidad y mortalidad (M.L. Cohen) y creando un conflicto sanitario de primera magnitud que está poniendo a la Medicina al borde de una verdadera catástrofe en el ámbito internacional (H. Nakajima).

Existen evidencias claras de la correlación entre consumo antibiótico y resistencias bacterianas (J. L. Cantó; M. L. Cohen) y entre éstas y el uso inadecuado de los mismos (J. Gervás). Además, emplear incorrectamente los antimicrobianos produce un desequilibrio bacteriano y un desplazamiento de los procesos infecciosos no sólo entre los causados por uno u otro tipo de bacterias, sino también entre los provocados por éstas y por otros microorganismos patógenos (F. Baquero).

Los mecanismos de resistencia bacteriana son múltiples, variados y complejos. La resistencia puede aparecer a consecuencia de la mutación espontánea de un gen en el cromosoma bacteriano y, aunque los cambios de susceptibilidad a los antibióticos se producen de forma espontánea, la presencia de éstos funciona como mecanismo de selección al favorecer la supervivencia y proliferación posterior de las formas resistentes, que acaban haciéndose dominantes dentro de la población bacteriana; otras veces lo que puede ocurrir es que los genes de resistencias son llevados por pequeñas moléculas de ADN independientes, los plásmidos, capaces de transferirse de una bacteria resistente a otra susceptible de la misma o de distinta especie, género o familia; también existen genes de resistencia móviles, los transposones, capaces de saltar del cromosoma a un plásmido y de un plásmido a otro, lo que se puede repetir de forma prácticamente indefinida. Las posibilidades de resistencia a la que pueden dar lugar estos fenómenos resultan muy variadas y en algunos casos –como la observada en los enterococos con vancomicina– su naturaleza es realmente insólita (J. E. Davis). Así pues, la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos puede ser única o múltiple y cruzada entre distintos fármacos, con lo que se puede realizar la transferencia entre gérmenes patógenos y no patógenos y entre los de localización humana, animal y vegetal.

El fenómeno de resistencias más habitual en las bacterias que causan más frecuentemente infecciones en el hombre es la producción de distintos tipos de β -lactamasas. Otro de los fenómenos importantes en la adquisición de resistencias lo constituye la alteración de las proteínas de membrana, que da lugar a una menor o nula afinidad de los antibióticos por las mismas. La producción de β -lactamasas y la alteración de las proteínas de membrana no son las únicas causas de

resistencia bacteriana. Se han encontrado resistencias a macrólidos, determinadas fundamentalmente por una modificación en la diana del ribosoma bacteriano donde actúan (M. Gobernado), a quinolonas, cuyo uso masivo en los últimos años ha determinado una aceleración en el número de gérmenes –*Pseudomonas*, *Staphylococcus* y enterobacterias– y la tasa de cepas resistentes dentro de cada uno de ellos (T. Alarcón y M. López-Brea), a las tetraciclinas, al cotrimoxazol, a los aminoglicósidos, etc. (J. A. García-Rodríguez), con lo que se puede decir que no hay antibiótico que hoy en día escape a un fenómeno más o menos grave de resistencias bacterianas (J. Prieto).

Por tanto, el incumplimiento terapéutico es un factor fundamental que hay que tener en cuenta a la hora de establecer y evaluar un tratamiento antibiótico, ya que aumenta el coste, reduce la eficiencia y compromete la calidad del tratamiento. Además, incide muy decisivamente en el incremento y en la evolución de las resistencias bacterianas al prolongar el combate sin fin entre los microorganismos y los médicos, los científicos y la industria farmacéutica.

Por ello, sin menospreciar la posibilidad de contar en un futuro no muy lejano con nuevos y más eficaces agentes terapéuticos, son numerosos los autores que sugieren que el uso racional de los antimicrobianos supone el punto capital para evitar el desarrollo de resistencias por parte de los microorganismos.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Como se ha podido comprobar en los apartados anteriores, el cumplimiento terapéutico es un fenómeno complejo que depende de la interacción de numerosos y variados factores, muchos susceptibles de ser modificados.

Los criterios de actuación a la hora de modificar el incumplimiento y mejorar el cumplimiento terapéutico se establecen a dos niveles diferentes: el de los factores predictores y el de los factores favorecedores del cumplimiento.

Actuación en el ámbito de los factores predictores

Los dos aspectos fundamentales son: la RMP y su orientación a la alianza terapéutica y la responsabilidad compartida y la sencillez del régimen terapéutico, especialmente en lo que se refiere al menor número de tomas al día y a la corta duración del tratamiento.

Relación médico-paciente: hacia la responsabilidad compartida

Una mejora en el cumplimiento del tratamiento exige, en primer lugar, una más estrecha y profunda RMP, que posibilite mejor información al paciente acerca de la enfermedad y de las posibilidades y los riesgos del tratamiento, mayor comprensión de las instrucciones médicas por parte del paciente/los padres, mejor conocimiento de los hábitos de vida del paciente y de su historial farmacológico, una actitud del paciente hacia su enfermedad más positiva para el cumplimiento terapéutico y, finalmente, una actuación del médico basada fundamentalmente en los siguientes hechos:

- 1) El convencimiento de que la forma de prescribir es tan importante como la prescripción misma.
- 2) La elección del mejor régimen terapéutico entre los posibles no sólo atendiendo a las características técnicas del medicamento, sino también a la enfermedad, al momento en el que se produce, a la personalidad del enfermo y al entorno familiar, socioeconómico y cultural del paciente.
- 3) El abordaje abierto del tema del incumplimiento terapéutico tratando de averiguar por qué el paciente no sigue las pautas recomendadas e intentando eliminar los posibles obstáculos para el cumplimiento de la prescripción, incluso modificando aquellas actitudes y creencias del paciente/los padres que pudieran entorpecer la observancia del régimen terapéutico.
- 4) Fomentar un modelo de participación mutua y responsabilidad compartida en el que el paciente se involucre activamente en la enfermedad y el médico no sea la figura autoritaria y paternalista de décadas pasadas, sino una persona entusiasta que inspira confianza y espera una respuesta positiva de los pacientes.
- 5) Establecer una verdadera alianza terapéutica con el paciente haciendo un seguimiento periódico del cumplimiento e insistiendo en que la mejoría clínica de las enfermedades infecciosas no implica el abandono total o parcial de la terapéutica.
- 6) Favorecer el apoyo familiar y social del paciente.

En un modelo de responsabilidad compartida el paciente debe aceptar la realidad de la enfermedad diagnosticada y sus consecuencias, la efectividad de la terapéutica si se cumple correctamente y que, aunque aparezcan efectos secundarios, sus beneficios serán superiores a sus inconvenientes. También ha de concienciar de los problemas, tanto individuales como sociales (resistencias, mayor coste, etc.), que acarrearán el uso inadecuado y el abandono del tratamiento cuando se nota la mejoría clínica, así como sobre las indicaciones precisas de los antibióticos, a los cua-

les no se les puede considerar antivirales o analgésicos/antipiréticos. La buena RMP, se ha esquematizado en las tres «C»: Comunicación, Control y Contacto.

Los medicamentos son prescritos mediante una receta, que es el resumen del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad que sufre el paciente y refleja, por tanto, la habilidad diagnóstica y terapéutica del médico. La prescripción no debe ser el acto final de una consulta que en algunas ocasiones espera el médico y el enfermo. La receta constituye la transacción terapéutica más importante entre el médico y su paciente, de manera que después de escrita la receta de la manera más legible y clara posible, el médico ha de asegurarse de que el paciente comprende la naturaleza y el pronóstico de su enfermedad, entiende los beneficios y riesgos que puede esperar de la medicación y cómo su estricto cumplimiento modificará su proceso patológico y encuentra la forma de adaptar el régimen terapéutico a su estilo de vida. La prescripción mejor concebida puede resultar inútil a menos que se establezca una comunicación efectiva y afectiva con el paciente y se le explique por qué, cómo y cuándo y durante cuánto tiempo ha de tomar la medicación.

El paciente sigue las instrucciones del médico únicamente si las comprende, las recuerda y satisfacen sus expectativas. Por eso, el médico tiene que utilizar un lenguaje simple enfatizando los contenidos esenciales del mensaje y su convencimiento en la eficacia del plan terapéutico. Además, cuantas menos instrucciones se den, mayor será la comprensión y el número de las que se recuerden. También parece necesario dar las instrucciones por escrito con objeto de reforzar la comunicación tanto verbal como no verbal.

Finalmente, el médico habrá de preguntar al paciente si comprende bien las instrucciones, la función del medicamento, la dosis, el número de tomas y el horario de administración y qué es lo que espera que haga el tratamiento y resolver las posibles dudas del enfermo. Fijar los objetivos que hay que conseguir y evaluar los logros alcanzados puede influir decisivamente en la motivación del paciente.

Las intervenciones planificadas del médico a lo largo del tratamiento son claves para la mejora del cumplimiento, como han puesto de manifiesto los trabajos de V. Gil, *et al.*

Régimen terapéutico: tratamientos sencillos y cortos

En cuanto al régimen terapéutico, conviene simplificarlo al máximo tratando de que interfiera lo menos posible en las actividades normales del paciente. Junto a la eficacia, deben valorarse la facilidad de administración, comodidad posológica, duración del tratamiento, adecuación del envase a la duración del tratamiento y el

coste de éste. Además, ha de considerarse la preferencia de los pacientes en cuanto a sabores, manejo de los dispositivos de dosificación, etcétera.

Los efectos secundarios tienen que ser lo más leves y menos frecuentes posible y el paciente deberá ser instruido para reconocer qué ha de referir y qué puede aconsejar la interrupción del tratamiento.

En este sentido, el antibiótico ideal para facilitar el cumplimiento terapéutico será aquel que, con los mínimos efectos adversos posibles y efectividad demostrada, pueda administrarse de la forma más cómoda posible por vía oral, con una pauta de una o dos veces al día y un período de tratamiento no superior a cinco días.

Se debe instruir en la necesidad de respetar los intervalos entre las dosis –hecho especialmente importante en la terapéutica con antimicrobianos– tratando de desterrar viejos hábitos, especialmente frecuentes con antibióticos de tres o cuatro tomas, de vincular las tomas a las comidas u otras actividades diarias que no guardan entre ellas períodos de tiempo equivalentes, lo que da lugar a farmacocinéticas erráticas que pueden influir clínicamente, y, sobre todo, en la erradicación bacteriológica.

En cuanto al antimicrobiano en sí, son preferibles los:

- De acción bactericida, que actúen en las estructuras bacterianas específicas, como la pared celular (β -lactámicos siempre que se pueda).
- De espectro antibacteriano, que incluyan la etiología más probable.
- Que presenten buena biodisponibilidad, junto o fuera de su administración con las comidas.
- De mejor difusión tisular, que originen concentraciones superiores a las CMI de forma constante.
- Que presenten intervalos de dosificación más adecuados para una cómoda posología, pero siempre que respondan a parámetros farmacocinéticos reales.

Actuación en el ámbito de los factores favorecedores

El médico

En el ámbito de los prescriptores puede considerarse que los médicos españoles (pediatras, médicos generales y médicos de familia) establecen la mayoría de los tratamientos de forma empírica teniendo un buen conocimiento de las propiedades, las indicaciones y las pautas posológicas de los antibióticos más utilizados y un patrón de elección relativamente bueno cuando se trata de infecciones bacte-

rianas (Estudio del Grupo URANO). Sin embargo, la manera de actuar en relación al manejo general de las enfermedades infecciosas presenta ciertas lagunas sobre las cuales conviene actuar.

La formación continuada en el uso racional de los antimicrobianos debe incidir especialmente sobre los siguiente aspectos, que hay que mejorar:

- Infravaloración de los procesos víricos, especialmente faringoamigdalitis y bronquitis aguda.
- Utilización de antibióticos en procesos víricos, fundamentalmente gripe y catarro común.
- Escasa concienciación ante el problema de las resistencias bacterianas.
- Actitud pasiva (¿aceptación?) de las altas tasas de incumplimiento terapéutico.
- Actitud condescendiente ante las visitas por parte de terceros y las recetas por complacencia.
- Errores en las instrucciones al paciente acerca del tratamiento, la duración y la posología, relativamente frecuentes.
- Conducta basada muchas veces no tanto en la evidencia científica como en el sistema de creencias y hábitos adquiridos.

Una buena actuación sería la que tiene en consideración de forma secuencial:

- Las características del paciente.
- La valoración clínica para el diagnóstico.
- La etiología más probable.
- La elección del tratamiento antimicrobiano.
- La valoración de las resistencias.
- La consideración de aspectos socioculturales del enfermo.

Por tanto, lo primero es constatar que la indicación de prescribir antimicrobianos sea la adecuada y lo segundo instruir adecuadamente a los pacientes en los beneficios del cumplimiento terapéutico; por último, la decisión terapéutica debe estar fundamentada por una parte en los criterios clínicos y microbiológicos y por otra en criterios farmacológicos procurando utilizar «con prudencia y acierto» antibióticos de pauta sencilla y corta duración del tratamiento. Además han de tenerse en cuenta las preferencias de los pacientes: que sean buenos (como concepto globalizador de la eficacia y seguridad) y sencillos (como concepto globalizador de la facilidad, comodidad y corta duración del tratamiento). Recientemente la SEQ ha publicado una guía terapéutica práctica de antimicrobianos con recomendaciones

para cada diagnóstico que puede ser de gran ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

Una vez tomada la decisión de establecer tratamiento antimicrobiano, el médico debe acordar con el paciente/los padres el plan terapéutico que se ha de seguir con el antibiótico elegido.

La intervención del médico en el seguimiento del tratamiento resulta clave en la mejora del cumplimiento terapéutico con antimicrobianos.

El paciente

Se ha subrayado que uno de los mayores problemas de la antibioterapia en la actualidad es el auténtico círculo vicioso generado por el incumplimiento-automedicación-almacenamiento.

Por otra parte, se ha señalado la deficiente «cultura antibiótica» de la sociedad, puesta de manifiesto por estudios de la SEQ, por el Grupo Urano y por la última campaña nacional «Con los antibióticos no se juega», auspiciada por el Ministerio de Sanidad y Consumo y Farmaindustria.

Las mayores deficiencias se observan en:

- La utilización de antibióticos en casos de gripe/catarro común (un 20% afirman usarlos siempre y un 37% algunas veces).
- La consideración de que los antibióticos actúan contra otros microorganismos distintos de las bacterias (solo uno de cada tres plantea únicamente la acción antibacteriana específica).
- La identificación de la necesidad de uso de antibióticos con la fiebre.
- La escasa conciencia de las consecuencias del incumplimiento terapéutico, especialmente de las resistencias bacterianas.
- La práctica generalizada de almacenamiento en los hogares y de medicación a los niños por parte de los padres antes de acudir a la consulta del médico.
- El frecuente empleo de los Servicios de Urgencias para procesos banales.
- La demanda de prescripción a los médicos por parte de los padres, lo que encierra formas de automedicación encubierta.

Todos estos comportamientos conllevan tasas de incumplimiento todavía mayores que las observadas tras prescripción médica por cuanto apenas existe control. En relación a esta última, es necesario que por parte de los pacientes/padres se asuma

el modelo de «responsabilidad compartida» basado en una auténtica alianza terapéutica con el médico.

Una actitud más positiva de la población sólo se consigue con campañas educativas eficientes que planteen la persuasión como elemento catalizador para que la información útil se convierta en creencias y éstas en comportamientos más cumplidores y, por consiguiente, más favorecedores del uso racional. Dado que la información tiene un fuerte componente emocional de sugestión, debe basarse en mensajes claros, directos, cortos y positivos.

El farmacéutico

Se ha podido demostrar que cuanto mayor es el nivel de intervención del farmacéutico, mejor resulta la observancia por parte del paciente del tratamiento recomendado. El farmacéutico es el responsable de la dispensación del medicamento, que no consiste en la mera entrega del producto al paciente, sino que va siempre acompañada de una responsabilidad, tanto legal y profesional como moral.

Como técnico del medicamento, el farmacéutico ha de colaborar eficazmente para enseñar a los pacientes a ser disciplinados, informarles –de acuerdo siempre con la receta del médico– de la terapéutica que han de seguir y aconsejarles cómo deben autoadministrarse la medicación.

La observancia de los tratamientos guarda una estrecha e importante relación con el conocimiento de los pacientes acerca de los fármacos y constituye pieza clave en ello el farmacéutico, primero a través de una intensa colaboración con el médico y después estableciendo una comunicación eficaz con el paciente. En este sentido, es mucho lo que queda por hacer en los años venideros, pero la atención farmacéutica, que conlleva la involucración activa del farmacéutico en el tratamiento, representa ya una realidad en muchas oficinas de farmacia.

De la mano del farmacéutico es mucho lo que puede avanzarse en la información al paciente, en la mejora de la receta médica y, por consiguiente, en el cumplimiento terapéutico y en la calidad de los tratamientos.

Administración sanitaria

La intervención de la Administración sanitaria en la mejora del cumplimiento terapéutico pasa por tres aspectos fundamentales:

Educación sanitaria y «prospecto» para el paciente

Aparte de una información correcta y de una comunicación adecuada entre médico y paciente se ha señalado reiteradamente la importancia de la educación sanitaria dirigida a la población, habiéndose planteado los llamados «prospectos para el paciente». Algunos autores de gran prestigio han sugerido comenzar el prospecto con un buen resumen seguido de una información detallada, escrita en lenguaje comprensible para el paciente y evitando tecnicismos que originen confusión o comentarios que aumenten la ansiedad y el temor de los pacientes por los posibles efectos secundarios. En España, aunque se ha puesto en marcha la versión de la ficha técnica simplificada, sigue siendo excesivamente técnica, está dirigida al médico y es confusa y exhaustiva en unos apartados e incompleta en otros de interés para el paciente y para su cumplimiento, con lo que no se adapta a las necesidades de información de los pacientes.

El prospecto no debe sustituir la información dada por el médico y el farmacéutico, sino complementarla. Tampoco ha de hacer olvidar la necesidad de programas de educación sanitaria acerca del medicamento, iniciados ya desde la escuela, los cuales deberán recoger de forma monográfica los tratamientos de uso más común. Todo ello corresponde a las organizaciones sanitarias.

Desarrollo de una política de antibióticos

Es también responsabilidad de la Administración el impulso y puesta en marcha de otras actividades, como la:

- 1) El diseño de una política de antibióticos en el ámbito comunitario, con elaboración de protocolos de uso e indicaciones por parte de comités de expertos.
- 2) La modificación de los actuales parámetros de calidad, como los UTA (utilidad terapéutica alta) y UTB (utilidad terapéutica baja), incluyendo criterios diagnósticos.
- 3) El establecimiento de una epidemiología del uso y consumo de los antibióticos en la comunidad y de las creencias, las actitudes y los comportamientos de los pacientes.
- 4) La consideración de las resistencias como un grave problema social con informaciones periódicas realizadas por expertos acerca de los patrones de sensibilidad de los distintos antibióticos.
- 5) El control de la automedicación mediante la dispensación controlada de los antibióticos en las farmacias.

- 6) La adecuación de los formatos de las especialidades antibióticas a la duración de los tratamientos.
- 7) La creación de mecanismos y órganos de evaluación permanente de la calidad de la prescripción y el uso racional de los antibióticos.
- 8) La puesta en marcha de programas de educación continuada en antibioterapia e introducción de conferencias y debates en las sesiones clínicas de los equipos de Atención Primaria, así como entrevistas «cara a cara» con expertos en epidemiología del medicamento.
- 9) La mejora de la calidad del diagnóstico clínico y microbiológico.
- 10) La mejora de la calidad de los tratamientos, concienciando de la búsqueda de la excelencia terapéutica (cambio de la mentalidad eficacia-efectividad-eficiencia).

Mejora de la calidad asistencial

Dos de los factores que se consideran clave en la prescripción de antimicrobianos son la demanda y la carga asistencial, que influyen claramente la una en la otra.

La población española es altamente demandante de asistencia médica, pero en muchas ocasiones –y probablemente esto es más acentuado en Pediatría– no se busca un diagnóstico o un pronóstico, sino un tratamiento que cure.

Las expectativas de receta por parte de los pacientes aumentan la probabilidad de prescripción por parte del médico, quien a veces justifica su conducta con el argumento de prevención de complicaciones o simplemente «por si acaso».

Este tipo de comportamiento ha llevado a que los antibióticos se consideren «los analgésicos de elección» (M. J. Di Nubile) o «los fármacos del miedo» (H. C. M. Kunin); se ha evaluado la adecuación clínica, en términos de indicación y/o prescripción de antimicrobianos, sólo en algo más de la mitad de las visitas ocasionadas por un proceso infeccioso en el ámbito de la Atención Primaria de salud (J. Caminal, *et al.*) y resulta aún menor en términos de eficiencia.

En cuanto a la carga de trabajo, se ha podido constatar que guarda una relación directa con la tasa y la calidad de la prescripción, ya que obliga al médico a tomar decisiones rápidamente y es bien conocido que lleva menos tiempo escribir una receta que dar una explicación.

Cuando el médico tiene tiempo y dedica buena parte del mismo a hablar y explicar de forma comprensible al niño (cuando es mayor) y a los familiares acompa-

ñantes la decisión terapéutica y la conducta que hay que seguir, ambas mejoran notablemente.

Por tanto, la mejora del cumplimiento se relaciona con la descarga asistencial, considerándose que un buen planteamiento es:

- Atender no más de 30 pacientes/día.
- Dedicar un tiempo no inferior a diez minutos.
- Aliviar al médico de las atosigantes cargas burocráticas favorecer el entorno laboral y el trabajo en equipo.

La industria farmacéutica

Puede ayudar a mejorar el problema del incumplimiento de la prescripción no sólo desarrollando y comercializando fármacos efectivos y seguros, sino también teniendo en cuenta la satisfacción subjetiva del paciente y proporcionando fármacos más manejables, cómodos y de administración más fácil y agradable que, en la medida de lo posible, no añadan a las naturales miserias de la enfermedad las muchas veces evitables de un tratamiento mal elegido o incorrectamente utilizado.

Asimismo, la industria farmacéutica tiene un importante papel en la generación y transmisión de información al médico a través de la visita médica o colaborando en programas de formación médica continuada o de educación al paciente.

El medicamento es tanto el principio activo que contiene como la información que se hace de él, y no cabe duda de que una buena información mejora, sobre todo a medio y largo plazo, su aceptabilidad.

Los medios de comunicación

La propuesta de la OMS llamando la atención a los medios de comunicación para que intervengan en la educación pública en lo que respecta al uso adecuado de la farmacoterapia tiene en el cumplimiento terapéutico con antimicrobianos uno de sus más claros retos por su dimensión y consecuencias, que traspassa el ámbito meramente individual para instalarse en el colectivo.

En el momento actual la noticia más importante que puede transmitirse no es el desarrollo de un nuevo antimicrobiano, sino la mejora de la eficiencia y la dismi-

nución de las resistencias bacterianas por el buen uso de los antimicrobianos ya existentes.

La prensa audiovisual y escrita deben recoger mensajes persuasivos e impactantes acerca de las bondades del adecuado cumplimiento terapéutico. Y es que la educación sanitaria también necesita el apoyo de los medios de comunicación.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La alianza terapéutica médico-paciente y la simplificación del régimen terapéutico, tanto en el número de tomas al día como en la duración del tratamiento, son aspectos fundamentales en el cumplimiento terapéutico.

Las instrucciones por escrito, la explicación de la enfermedad y las expectativas del tratamiento en cuanto a eficacia (remisión clínica y erradicación bacteriológica) y presentación de efectos secundarios adversos, la creación de prospectos para pacientes y el diseño de una política de antibióticos en Atención Primaria de salud son, entre otras, propuestas útiles para mejorar el cumplimiento terapéutico y, como consecuencia, el uso racional de los antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4.782 culture-proven cases of Group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Diseases*. 2000; 182: 509-16.
- Alexander AI, Gil VF, Orozco D, García JM, Martínez E, Merino J. Estudio de intervención en enfermedades infecciosas agudas para modificar el incumplimiento al tratamiento antibiótico. *Med Clin (Barc)*. 2002; doc 2: 35-9.
- Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos «algo que te conciencie». *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 264-70.
- Anónimo. ¿Está usted tomando la medicación? *Lancet* (ed. esp.). 1990; 16: 382-3.
- Aranguren JL. La comunicación humana. Madrid: Tecnos; 1986.
- Aujard Y, Boucot J, Brahimi N, Chiche D, Bingen E. Comparative efficacy and safety of four-day cefuroxime axetil and ten day penicillin treatment of group A Beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(4): 295-300.
- Avorn J, Solomon DH. Cultural and economics factors that (mis)shape antibiotic use: The nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 128-35.
- Balint M. *The doctor, his patient and the illness*. London: Pitman; 1964.
- Belongia EA, Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctor and patients. *BMJ*. 1998; 317: 668-71.

- Blackwell B. Treatment adherence. *Br J Psychiat.* 1976; 129: 513-7.
- Borrell F. La entrevista clínica. Programa de actualización en Medicina Familiar y Comunitaria (FMC). Barcelona: Doyma; 1996.
- Branthwaite A, Pechère JC. Pan-European survey of patients attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res.* 1996; 24: 229-38.
- Broggi MA. La relación amistosa en la clínica. Una alternativa mediterránea. *Jano.* 2000; 58: 421-2
- Caminal J, Rovira J, Segura A. Estudio de la idoneidad de la prescripción del tratamiento antibiótico en Atención Primaria y de los costes derivados de la no adecuación. Barcelona: Agencia d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut; 1999.
- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿qué hacer ahora? *Med Clin (Barc).* 2002; 119(17): 656-8.
- Carpenter PF, Lee PR, Bunker JP. The rational use of therapeutic drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 1995; 11(3): 381-3.
- Cockburn G, Gibbert RW, Reil AL, Samson-Fisher RW. Determinants on non-compliance with short-term antibiotic regimen. *BMJ.* 1987; 295: 814-5.
- Del Castillo F. Infecciones de las vías respiratorias inferiores en la infancia. *Rev Esp Quim.* 1997; 10: 25-32.
- Di Matteo MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *J Am Assoc Med.* 1994; 271: 79-83.
- Di Nubile MJ. Antibiotics the antipyretics of choice? *Am J Med.* 1990; 89: 787-8.
- Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance researchs. *Int J Technol Assess Health Care.* 1995; 11(3): 443-55.
- Drobnic L, Beni C, Canela J, et al. El uso de los antibióticos en la asistencia primaria de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1984; 82: 567-71.
- Durán E, Fernández I, Sanjurjo M, Armentia L. Calidad en farmacoterapia: un proceso integral. *Medicine.* 1999; 7(134): 6361-6.
- Evans L, Seplman M. The problem of non-compliance with drug therapy. *Drugs.* 1983; 25: 63-76.
- Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Informe Blanco: La aportación del fármaco a la calidad de la asistencia sanitaria en España. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 1997.
- García Rodríguez, JA, coordinador, et al. (Grupo Urano). Cumplimiento terapéutico en el tratamiento antibiótico. Madrid: Doyma; 1997.
- García Rodríguez, JA, coordinador, et al. (Grupo Urano). Informe acerca del Uso racional de los antimicrobianos. Documento de Consenso. Madrid: Doyma; 1999.
- Gervás J. La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Aten Prim:* 2000; 25(8): 589-94.
- Gil VF, Merino J. El incumplimiento puente entre la eficacia de la terapéutica y los resultados en la práctica. *Med Clin (Barc).* 2002; doc 2: 1-4.
- Gil V, Payá MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin (Barc).* 1999; 112: 731-3.

- Gol J, Del Llano J. El fenómeno de la «medicina basada en la evidencia». *Med Clin*. 1999; 112(supl 1): 3-7.
- González J, Orero A. Tratamiento de las infecciones de la comunidad. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, editores. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona: Prous; 1999.
- González J, Orero A, Parra C. Bases no farmacológicas. En: Picazo J, Gomis M, coordinadores. *Bases del tratamiento antimicrobiano*. Biblioteca SEQ de Criterios de uso racional de antimicrobianos (Módulo 1). Madrid: Doyma; 2000.
- González J, Ripoll MA, Prieto J. Automedicación con antibióticos. *Med Clín (Barc)* 1998; 111: 182-186.
- Grob PR. Antibiotic prescribing practices and patient compliance in the community. *J Infect Dis*. 1992; (suppl) 83: 7-14.
- Haynes RB. A critical review of the «determinants» of patient compliance with therapeutics regimens. En: Sackett DL, Haynes RB, editores. *Compliance with therapeutics regimens*. Baltimore: Johns Hopkins; 1976. 26-35.
- Haynes RB, Montague P, Oliver T, et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *The Cochrane Library Reviews*. 2000; issue 3: 1-26.
- Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs. A worldwide calamity. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 557-61.
- Laín P. *Antropología Médica*. Barcelona. Salvat: 1985.
- Laín P. *La relación médico-enfermo*. Madrid: Alianza Editorial; 1983.
- Levy SB. La resistencia contra los antibióticos. *Investigación y Ciencia (Barc)*. 1998; 260: 14-21.
- Orero A, González J, Marín MT. *Incumplimiento terapéutico en la enfermedad asmática*. Madrid: PBM; 2003.
- Orero A, González J, Prieto J. Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas. *Med Clin (Barc)*. 1997; 190: 782-5.
- Organización Mundial de la Salud. Conferencia de Expertos OMS sobre el uso racional de medicamentos. Nairobi, Kenia: WHO/CONRAD/WP; 1985.
- Pera C. Estructura narrativa de la relación entre el enfermo y su médico. *Jano*. 1999; 52: 863.
- Puras A. ¿El tratamiento no funciona o el paciente no cumple la prescripción? *Med Clin (Barc)*. 2001; 116(supl 2): 141-6.
- Ramalle-Górama E, Bermejo-Ascore R, Alonso R, Marino I, Sáenz de Cabezón MI, Villarro C. Cumplimiento del tratamiento antibiótico en niños no hospitalizados. *Aten Prim*. 1999; 24(6): 364-7.
- Ripoll MA, Orero A, González J. Incumplimiento terapéutico con antibióticos. *Información Estudio Urano. Med Clin (Barc)*. 2002; doc 2: 20-4.
- Ripoll MA, Pérez-Gorricho B, Pechère JC, Grupo PACE. Incumplimiento terapéutico con antibióticos. Opiniones e información a los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2002; doc 2: 63-4.
- Royal Pharmaceutical Society. *From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking*. London: Royal Pharmaceutical Society; 1997.

- Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and non compliance. En: Haynes RB, Taylor DB, Sackett DL, editores. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University press. 1979. p. 11-23.
- Sacristán JA, García F, Martínez-Mir, Palop V, Amador E. Cumplimiento terapéutico. Madrid: Fundación Lilly. Colección Médica Eficiente; 2001.
- Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la Asociación Española de Pediatría. Observancia y cumplimentación antibiótica en Pediatría. Barcelona: SPE; 1997.
- Sociedad Española de Quimioterapia. Estudio sobre el uso de los antibióticos en España. Madrid: Gabinete Pfizer de Recursos Humanos; 1994.

De los efectos secundarios y colaterales al abandono terapéutico. ¿Cómo mejorar la tolerancia?

M.^a Antonia Menéndez Martínez

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Madrid*

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos, como cualquier otro fármaco utilizado en la patología humana, llevan asociados a sus indudables beneficios la posibilidad de producir en el paciente algunos efectos no deseados que en ocasiones pueden ser tóxicos, e incluso de forma excepcional llegar a producir la muerte.

La frecuencia de aparición de estos efectos secundarios o reacciones adversas no está claramente establecida, pero se estima que al menos el 10-20% de pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas a algún fármaco; de ellas el 7% son graves y el 0,3% mortales. Por otra parte, es lógico pensar que cuantos más fármacos tome un paciente, tanto mayor será la probabilidad de que aparezcan reacciones adversas y en muchas ocasiones resulta difícil precisar a cuál se deben. Así, en un estudio hospitalario realizado en la década de los sesenta, la frecuencia de aparición de reacciones adversas era del 7% entre los pacientes que tomaban 6-10 fármacos y se elevaba al 40% cuando los fármacos ingeridos eran entre 16 y 20, situación no excepcional entre pacientes hospitalizados. Una posible explicación de este gran aumento porcentual sería la interacción entre fármacos que posteriormente comentaremos.

Si bien es cierto que las autoridades sanitarias exigen estudios controlados previos a la comercialización de un fármaco para demostrar su eficacia y la posible aparición de efectos adversos (Fases I a III), la detección de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo puede resultar muy difícil en el período de precomercialización debido a que la población incluida en dichos estudios es reducida, si se compara con la que efectivamente utilizará el medicamento una vez comercializado. Por ejemplo, para detectar al menos un caso de un efecto adverso poco frecuente (0,01 a 0,1% de frecuencia), tendrían que recibir tratamiento 1.000-5.000 sujetos. Por ello, tras la puesta en el mercado de un nuevo fármaco, se debe continuar su control, y precisan estudios de farmacovigilancia (fase IV) para la detección precoz de reacciones adversas previamente desconocidas.

Es decir: sólo se puede establecer definitivamente el valor de los efectos adversos de un medicamento cuando lo emplea un gran número de pacientes en la población general y en la práctica clínica habitual.

FACTORES QUE PREDISPONEN A LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar efectos adversos, por lo que hay que considerar que, aparte de las características del fármaco

co, existen diferentes factores dependientes de los pacientes que pueden condicionar una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos:

- **Edad:** En niños y ancianos, debido a las especiales características de inmadurez en los primeros y a la disminución de las funciones fisiológicas en la senectud, son especialmente frecuentes y pueden ser más graves.
- **Sexo:** se ha observado mayor frecuencia de aparición de efectos secundarios en pacientes de sexo femenino.
- **Antecedentes alérgicos:** en pacientes con historia previa de eccemas, asma, atopía, urticaria, etc. se debe valorar de forma cuidadosa la administración de antimicrobianos.
- **Herencia:** existen algunos defectos enzimáticos genéticamente determinados que condicionan la aparición de efectos adversos. Así sucede con los individuos que presentan un déficit de G6PD, que desarrollarán una anemia hemolítica con la toma de ciertos fármacos, como el cloranfenicol o las sulfamidas.
- **Patología subyacente:** la presencia de enfermedad hepática o renal condiciona alteraciones en el metabolismo y en la eliminación de los antimicrobianos y la hipoalbuminemia un aumento de la fracción libre del fármaco. Cualquiera de estas situaciones favorecerá la aparición de efectos adversos.
- **Toma de múltiples fármacos:** como ya se ha comentado, la toma de múltiples fármacos de forma simultánea puede condicionar la aparición de reacciones adversas mediante interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas de los antimicrobianos pueden estar en relación con la dosis administrada o ser consecuencia de efectos tóxicos impredecibles y no relacionados con la acción farmacológica del producto.

Relacionados con la dosis administrada

Aparecen como consecuencia de una acción farmacológica del producto exagerada pero predecible. Pueden deberse al mecanismo de acción principal o a algún otro efecto farmacológico distinto no buscado al administrar el fármaco (efecto colateral). El aumento relativo de la dosis del fármaco vendrá condicionada por factores dependientes del paciente o por variaciones farmacocinéticas y farmacocinéticas.

dinámicas del mismo, secundarias a interacciones con otros fármacos administrados de forma simultánea.

Se produce una interacción farmacocinética cuando tras la administración de un fármaco se modifica algún parámetro farmacocinético (absorción, distribución, metabolismo o excreción) de otro. Así puede verse aumentada o disminuida la acción farmacológica de este último fármaco. En la interacción farmacodinámica los efectos de un fármaco cambian por la presencia de otro en el lugar de acción.

Independientes de la dosis administrada

Son reacciones tóxicas no esperables a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis habituales. Casi siempre resultan impredecibles y difíciles de evitar. Las más frecuentes son las inmunoalérgicas o de hipersensibilidad.

Reacciones inmunoalérgicas

Las reacciones adversas determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico y resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Sin embargo, para que estas reacciones inmunológicas se lleven a cabo, al ser la mayoría de los fármacos sustancias de bajo peso molecular y por tanto con poco poder inmunógeno, es necesario que ellas o alguno de sus metabolitos actúen como haptenos uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducirán la formación de anticuerpos después de un período de latencia y será una ulterior exposición del organismo al fármaco la que al producir una interacción antígeno-anticuerpo desencadenará las reacciones típicas de la alergia.

Las reacciones alérgicas a los antimicrobianos se pueden clasificar en los cuatro tipos clínicos principales:

– **Tipo 1 o de hipersensibilidad inmediata:** el alérgeno interacciona con anticuerpos de tipo IgE de la superficie de basófilos y mastocitos, lo que determina la liberación de mediadores químicos que producirán vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Desde el punto de vista clínico la reacción puede limitarse a la aparición de eritema y pápulas cutáneas o manifestarse como asma o edema angioneurótico e incluso como *shock* anafiláctico con peligro de la vida del paciente.

– **Tipo 2 o citotóxicas:** el antimicrobiano se une a proteínas plasmáticas de las superficies celulares convirtiéndose en un antígeno frente al cual se producen anticuerpos. La posterior fijación del complemento a este complejo formado conduce a la lisis de la célula involucrada. Éste es el mecanismo de aparición de las diversas citopenias hemáticas.

– **Tipo 3 por inmunocomplejos circulantes:** constituidos por la unión fármaco-anticuerpo, que se depositan en las superficies endoteliales, con activación del complemento y respuesta inflamatoria en el lugar de atrapamiento del complejo. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, artralgias y vasculitis cutáneas.

– **Tipo 4 (con mediación celular):** estas reacciones resultan de la interacción directa entre el alérgeno (fármaco) y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfocinas. La mayoría de los eccemas y las dermatitis por contacto son reacciones de este tipo.

Reacciones de citotoxicidad

Aparte de las reacciones de mecanismo inmunológico descritas, se pueden producir otros efectos adversos no relacionados con la dosis de fármaco administrada cuando el medicamento o alguno de sus metabolitos se unen de forma irreversible a macromoléculas hísticas mediante enlaces covalentes, desencadenando así reacciones de citotoxicidad. Tal es el caso de los metabolitos de la isoniazida, que, al unirse con macromoléculas hepáticas, provocan la necrosis de los hepatocitos.

Reacciones idiosincrásicas

Finalmente, existe un pequeño porcentaje de sujetos que con determinados fármacos pueden presentar reacciones adversas no relacionadas con ninguno de los mecanismos expuestos, las reacciones idiosincrásicas, fenómenos con una base genética en su origen. Así sucede en la anemia hemolítica producida por sulfamidas en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o en la neuropatía periférica por isoniazida en sujetos acetiladores lentos de este fármaco.

EFFECTOS ADVERSOS POR APARATOS (tabla 1)

En la mayoría de los casos la aparición de efectos adversos en el tratamiento antimicrobiano se debe a un fármaco concreto y no tienen por qué suceder con otros

**Tabla 1.** Efectos adversos de los antimicrobianos por aparatos.**Manifestaciones digestivas**

Náuseas, vómitos y epigastralgia
Candidiasis oral
Diarrea y colitis pseudomembranosa

Manifestaciones hepáticas

Hipertransaminemia asintomática
Hiperbilirrubinemia
Hepatitis colestásica
Hepatitis aguda y crónica
Esteatosis hepática
Pancreatitis

Manifestaciones renales

Necrosis tubular
Nefritis intersticial
Glomerulonefritis
Uropatía obstructiva
Alteraciones hidroelectrolíticas

Manifestaciones hematológicas

Leucopenia, trombopenia y anemia
Aplasia medular
Alteraciones de la agregación plaquetaria
Alteraciones de la coagulación

Manifestaciones neurológicas

Convulsiones
Pares craneales:
 Ototoxicidad
 Neuritis óptica
Neuropatía periférica
Bloqueo neuromuscular

Reacciones de hipersensibilidad

Fiebre
Erupciones cutáneas
Fotosensibilidad
Lupus medicamentoso
Reacción anafiláctica
Enfermedad del suero

Otras manifestaciones

Infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar
Alargamiento del espacio QTc y arritmias
Artropatía y tendinitis

fármacos de la misma familia. Aunque también son posibles los efectos adversos de clase, que pueden, no obstante, variar en intensidad de unos fármacos a otros.

En ambos casos la afectación puede aparecer en cualquier órgano o sistema, por lo que a continuación describimos las manifestaciones más frecuentes que se pueden presentar agrupadas por aparatos.

Manifestaciones digestivas

El aparato digestivo es un lugar preferente de efectos adversos, por lo general de carácter menor, probablemente por ser la vía más habitual de administración de fármacos.

La mayoría de los antimicrobianos pueden producir náuseas, vómitos y epigastralgia de mecanismo no bien conocido, salvo en el caso de la eritromicina, con la que se sabe que se deben a su actividad procinética.

Los antibióticos de amplio espectro producen diarrea por alteración de la flora intestinal y más raramente muguet por sobrecrecimiento de *Candida* en la mucosa oral. Dentro de las complicaciones diarreicas, el cuadro más grave es la colitis pseudomembranosa causada por la toxina de *Crostridium difficile*, que puede manifestarse no sólo con clindamicina, como se pensaba en un principio, sino con otros muchos antimicrobianos, y que puede suceder semanas después de la exposición al antibiótico en cuestión.

La aparición de pancreatitis no es un hecho frecuente; se ha relacionado con el uso de fármacos antirretrovíricos y con pentamidina, encontrándose también casos secundarios al uso de cotrimoxazol.

En el hígado numerosos fármacos alcanzan altas concentraciones, ya que en él se producen la mayoría de las reacciones metabólicas necesarias para que se transformen en sustancias hidrosolubles, fácilmente eliminables por vía renal. Este hecho condiciona la frecuente posibilidad de afectación hepática.

La hepatotoxicidad de los antimicrobianos puede ser hepatocelular, colestásica o mixta, manifestándose como alteraciones bioquímicas asintomáticas o un cuadro clínico de gravedad variable, que puede llegar a ser mortal.

La elevación de transaminasas se observa frecuentemente con múltiples fármacos de estructura y actividad muy diversa, como β -lactámicos o antirretrovíricos, pero se asocia de forma especial al uso de antituberculosos. En pacientes que utilizan isoniazida se aprecia elevación asintomática de alanina-aminotransferasa en el 10-20% de los casos y en uno de cada mil puede aparecer hepatitis con

ictericia. que ocasionalmente puede evolucionar a hepatitis crónica activa y cirrosis. Las alteraciones leves se producen en los primeros tres meses de tratamiento y resultar comunes en ancianos, alcohólicos y cuando el fármaco se asocia a rifampicina.

La rifampicina y el ácido fusídico reducen la excreción de bilirrubina, por lo que suelen producir aumento de la bilirrubina sérica en las primeras semanas de tratamiento. La hepatitis colestásica, aunque rara, se ha descrito en asociación con eritromicina y nitrofurantoína, entre otros fármacos. También se puede producir estosis hepática tras la administración de altas dosis de tetraciclinas por dificultad para la excreción hepática de triglicéridos como consecuencia de la disminución de la síntesis de lipoproteínas.

Manifestaciones renales

Los antimicrobianos pueden producir alteraciones renales por distintos mecanismos, agresión directa química o alérgica y lesiones indirectas debidas a la precipitación del fármaco. En la mayoría de los casos son efectos reversibles que desaparecen al suprimir el tratamiento.

La necrosis tubular es la afectación más característica y suele ser dependiente de la dosis. Se produce fundamentalmente con aminoglucósidos y es más frecuente cuando existe lesión renal previa y la dosis diaria del fármaco se administra de forma fraccionada. Esto parece deberse a que, tras la administración intravenosa, los aminoglucósidos saturan las células tubulares renales y, al administrar el fármaco en varias dosis diarias, no se permite que las células del túbulo tengan tiempo suficiente para expulsar el aminoglucósido almacenado intracelularmente antes de la siguiente dosis, lo que incrementa la toxicidad del fármaco.

Otros antimicrobianos capaces de producir necrosis tubular, aunque con menor frecuencia, son la vancomicina a altas dosis, la cefaloridina, las polimixinas y las tetraciclinas.

La nefritis intersticial tiene un carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad en el caso de las penicilinas semisintéticas, algunas cefalosporinas y las sulfamidas, que también pueden producir afectación glomerular; o con la administración intermitente del fármaco, como sucede con la rifampicina.

Otros efectos adversos renales relacionados con los antimicrobianos son alteraciones hidroelectrolíticas, que representan un riesgo en el enfermo renal, y uropatía obstructiva por la precipitación del fármaco, como sucede con aciclovir o indinavir.

Manifestaciones hematológicas

Resultan frecuentes y se pueden presentar con gran variedad de antimicrobianos. Las más habituales son las citopenias aisladas, sobre todo leucopenia y trombopenia, secundarias principalmente al empleo de β -lactámicos y sulfonamidas.

La anemia puede obedecer a distintos mecanismos de producción. Por ejemplo, los β -lactámicos causan anemia hemolítica autoinmune, mientras que el cotrimoxazol produce un déficit de folatos que ocasiona una anemia megaloblástica. La aplasia medular, clásicamente relacionada con el cloranfenicol, es consecuencia de una reacción de tipo idiosincrásico y por tanto no predecible ni relacionada con la dosis y puede aparecer hasta seis meses después de la exposición al fármaco. Resulta muy poco común, pero puede llegar a ser mortal.

Algunos antimicrobianos pueden producir alteraciones de la agregación plaquetaria (penicilinas antipseudomónicas) o interferir en la síntesis de factores de la coagulación vitamina K-dependientes (moxalactam), pero las manifestaciones hemorrágicas son excepcionales.

Manifestaciones neurológicas

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso se pueden producir a cualquier nivel, tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el periférico, y las manifestaciones se deben a la alteración de la función neuronal, de la neuroglía o de la placa motora.

Las convulsiones se han descrito con quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, en relación probablemente con un bloqueo de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA). Esto favorece la neuroexcitabilidad, sobre todo en pacientes predisuestos por enfermedades cerebrales o sistémicas previas.

Los aminoglucósidos administrados a dosis altas y durante tiempo prolongado pueden producir ototoxicidad tanto coclear como vestibular irreversible. La pérdida de audición por toxicidad coclear también se relaciona con la infusión intravenosa rápida de eritromicina. La minociclina produce vértigo por afectación vestibular debido a las elevadas concentraciones que alcanza el fármaco en las células del aparato vestibular por su alta liposolubilidad. Sin embargo, este efecto desaparece a los pocos días de suspender el fármaco.

La neuritis óptica constituye una complicación infrecuente causada habitualmente por etambutol, aunque también la pueden producir isoniazida y cloranfenicol. Ocasiona visión borrosa y pérdida para la discriminación de los colores, de for-

ma reversible si se suspende el fármaco implicado; si no es así, puede progresar hacia la pérdida de visión.

La neuropatía periférica se produce por degeneración axonal con destrucción posterior de la vaina de mielina. La más habitual es la asociada con isoniazida, causada por interferencia con el metabolismo de la piridoxina, que se puede prevenir con la administración concomitante de suplementos de esta vitamina.

El bloqueo de la transmisión neuromuscular en la placa motora puede ser provocado por todos los aminoglucósidos, pero también por clindamicina, tetraciclinas, polimixinas y lincomicina. Se manifiesta como parálisis flácida, midriasis y debilidad de la musculatura respiratoria, que puede requerir soporte respiratorio además de la administración de gluconato cálcico intravenoso.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a los antimicrobianos se pueden manifestar de forma muy diversa. La fiebre puede aparecer con cualquier antibiótico, pero es especialmente frecuente con el empleo de β -lactámicos y sulfonamidas. Se suele acompañar de bradicardia relativa y presencia de eosinófilos en la sangre periférica sin eosinofilia franca y desaparece en las 72 h siguientes a la supresión del fármaco.

La afectación cutánea, a menudo acompañada de fiebre, puede manifestarse como lesiones maculopapulosas pruriginosas diseminadas por todo el cuerpo, incluyendo palmas y plantas. Las formas más graves incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, en el que se afectan también las mucosas, y la epidermolisis, que se caracteriza por necrosis epidérmica con despegamiento y formación de grandes ampollas. Ambas formas aparecen especialmente con la administración de penicilinas y sulfamidas.

El «síndrome del hombre rojo» es una reacción mediada por histamina que se produce cuando se realiza una infusión de vancomicina de forma rápida, pero no representa una reacción alérgica y desaparece si la infusión intravenosa del fármaco se realiza lentamente.

La fotosensibilidad puede ser de tipo fotoalérgico o fototóxico, causando desde eritema hasta auténticas quemaduras. Es consecuencia de la exposición directa o indirecta a las radiaciones ultravioletas y se ha observado con tetraciclinas y quinolonas.

De forma excepcional algunos antibióticos se relacionan con la producción de un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico denominado «lupus medicamentoso», reversible tras suprimir el fármaco. Los antimicrobianos implicados son isoniazida, minociclina, nitrofurantóina y griseofulvina.

Finalmente, los betalactámicos son los antimicrobianos que con más frecuencia se asocian a reacciones anafilácticas y a enfermedad del suero.

Otras manifestaciones

Pulmonares

La nirofurantoína puede producir una reacción pulmonar aguda caracterizada por fiebre, infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria y eosinofilia periférica, que cede al suspender el fármaco. Pero cuando se administra de forma prolongada a pacientes con insuficiencia renal, origina un cuadro de fibrosis pulmonar irreversible.

Cardíacas

La prolongación del espacio QTc se asocia con taquiarritmias graves y en particular con la *torsade de pointes*. Los antimicrobianos que más frecuentemente se relacionan con esta alteración son la eritromicina intravenosa y algunas quinolonas. Es importante controlar a los pacientes con cardiopatías previas y evitar la coadministración con otros medicamentos que alarguen el QTc o induzcan bradicardia, como amiodarona, sotalol y cisaprida.

Musculoesqueléticas

Con las quinolonas se ha descrito aparición de artralgiyas, inflamación y rigidez articular, lo que ha motivado la restricción de su uso en niños, adolescentes, embarazadas y lactantes, a pesar de no haberse podido demostrar alteraciones cartilaginosas, ni siquiera por resonancia magnética. De igual forma, la presentación de tendinitis y rotura tendinosa, que principalmente asientan en el tendón de Aquiles, es un efecto adverso poco frecuente pero de posible aparición con el uso de quinolonas.

¿CÓMO MEJORAR LA TOLERANCIA?

Los antimicrobianos son en general fármacos poco tóxicos y bien tolerados. No obstante, como previamente hemos referido, pueden presentar efectos adversos que dificulten el cumplimiento del tratamiento o incluso obliguen a su abandono.

Por ello los antimicrobianos se deben utilizar sólo cuando estén realmente indicados. El médico que los prescribe está obligado a conocer las características farmacológicas y los efectos adversos descritos para cada fármaco. En caso de que aparezca alguna reacción adversa no conocida previamente, debe comunicarlo a los Servicios de Farmacovigilancia encargados de recoger la información postcomercialización.

Es importante valorar las condiciones del paciente (antecedentes, situación clínica y enfermedades de base) que pueden favorecer la aparición de efectos adversos.

Si es posible, conviene la administración oral, ya que por esta vía las manifestaciones adversas, cuando aparecen, suelen ser menos graves.

En cualquier caso, las manifestaciones adversas más frecuentes suelen resultar leves y habitualmente instruyendo al paciente sobre su posible aparición y utilizando, si es preciso, tratamiento sintomático se puede continuar con el mismo fármaco si se considera imprescindible. Sin embargo, en las situaciones en las que por no ser controlables los efectos adversos se requiera un cambio de medicación, debemos considerar los antimicrobianos que no presenten inconvenientes similares y ofrezcan igual o mayor eficacia que el previamente elegido.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo JA. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez J. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- De Cos MA, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- Gálvez MA, Frías J. Interacciones y efectos adversos de los antimicrobianos. En: Flórez J. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- Rouveix B. Antibiotic Safety Assessment. Int J Antimicrobial Agents. 2003; 21: 215-21.

De las guías terapéuticas al uso clínico, ¿cómo mejorar la calidad de los tratamientos antimicrobianos en Atención Primaria de Salud?

Almudena Calvo, David Martínez Hernández

*Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
e Historia de la Ciencia*

Facultad de Medicina. Universidad Complutense

Madrid

INTRODUCCIÓN

En Atención Primaria de Salud (APS) el tratamiento de las infecciones –en el 95% de los casos– es de tipo empírico. Para el facultativo resulta más difícil llevar a cabo correctamente este tipo de tratamiento que pautar el etiológico según deduce de los resultados obtenidos del laboratorio. El proceso terapéutico es bastante complejo de cuantificar paso por paso en el caso del tratamiento empírico debido a que no se trata de un procedimiento dirigido al microorganismo responsable de la enfermedad. Por esta razón el médico debe conocer los usos y limitaciones, es decir, las características terapéuticas de los antibióticos en cada situación, lo cual resulta importante tanto para el paciente, el facultativo y la industria farmacéutica como para la propia Administración.

Las diferentes enfermedades que se pueden presentar en Atención Primaria tienen muchas posibilidades de tratamiento con los antibióticos disponibles en el mercado, aunque las resistencias supongan en muchas ocasiones un grave problema añadido. En todos los casos hoy en día el seguimiento de las guías terapéuticas adquiere una gran relevancia. Esta «globalización» de todas las normas terapéuticas, impulsada por diversas iniciativas, ayuda a una mayor eficacia en la calidad del tratamiento.

El medicamento es el recurso terapéutico más utilizado y los antibióticos se encuentran entre los de mayor consumo. La prescripción inadecuada de estos antibióticos conlleva una serie de riesgos e inconvenientes, que incluyen entre los más importantes:

- Toxicidad.
- Aparición de resistencias.
- Aobreinfecciones.
- Fracaso terapéutico.

España figura entre los países desarrollados que, debido a este mal empleo de los antimicrobianos, presenta unas elevadas tasas de resistencia que ha propagado en el ámbito mundial, limitando su eficacia en el tratamiento y originando un problema para la salud pública importante.

Al mismo tiempo las diferentes tomas de decisión en la prescripción por parte de los facultativos frente a las mismas patologías pone de manifiesto que el uso de estos agentes no es del todo invariable en el campo terapéutico. La situación clínica del paciente determina la rapidez con la que debe instaurarse el tratamiento, así como su elección (vía de administración, dosis, duración, etc.) favoreciendo el tratamiento empírico.

En la elección del antibiótico influyen diferentes factores, pero los más importantes que hay que tener en cuenta son:

- La eficacia terapéutica.
- Comodidad en la administración.
- Una duración del tratamiento lo más corta permitida.

Por esta razón en la actualidad se incluyen los términos de «seguridad» o «pauta corta» del tratamiento a la hora de la búsqueda de un tratamiento terapéutico lo más eficaz posible. No hay que olvidar la adecuada información del cumplimiento terapéutico al paciente con el fin de evitar la aparición de resistencias, así como ineficacias terapéuticas.

No obstante todavía son escasos los trabajos que analizan y estudian la calidad de prescripción de los agentes antimicrobianos, a pesar de que en APS están adquiriendo cada vez mayor importancia. De ahí la trascendencia que tiene cualquier estrategia destinada a fomentar el uso racional de los medicamentos que facilite, por tanto, la selección correcta del fármaco y evite su mala utilización (almacenamiento, consumo innecesario, automedicación, etcétera).

Tanto los programas sanitarios como los profesionales de la salud intentan ofrecer la mejor atención al paciente. La preocupación por el uso racional de los antibióticos es tal, que induce a la elaboración de guías terapéuticas que integren las características que ha de tener una asistencia clínica de calidad para facilitar a los médicos y al personal sanitario la evaluación y mejora de la prescripción.

GUÍAS TERAPÉUTICAS

Cada vez son más las opciones terapéuticas que se ofrecen al facultativo en su práctica diaria; por este motivo resulta de gran importancia la toma de decisiones terapéuticas oportunas y saber seleccionar de manera adecuada el fármaco más efectivo para cada proceso infeccioso.

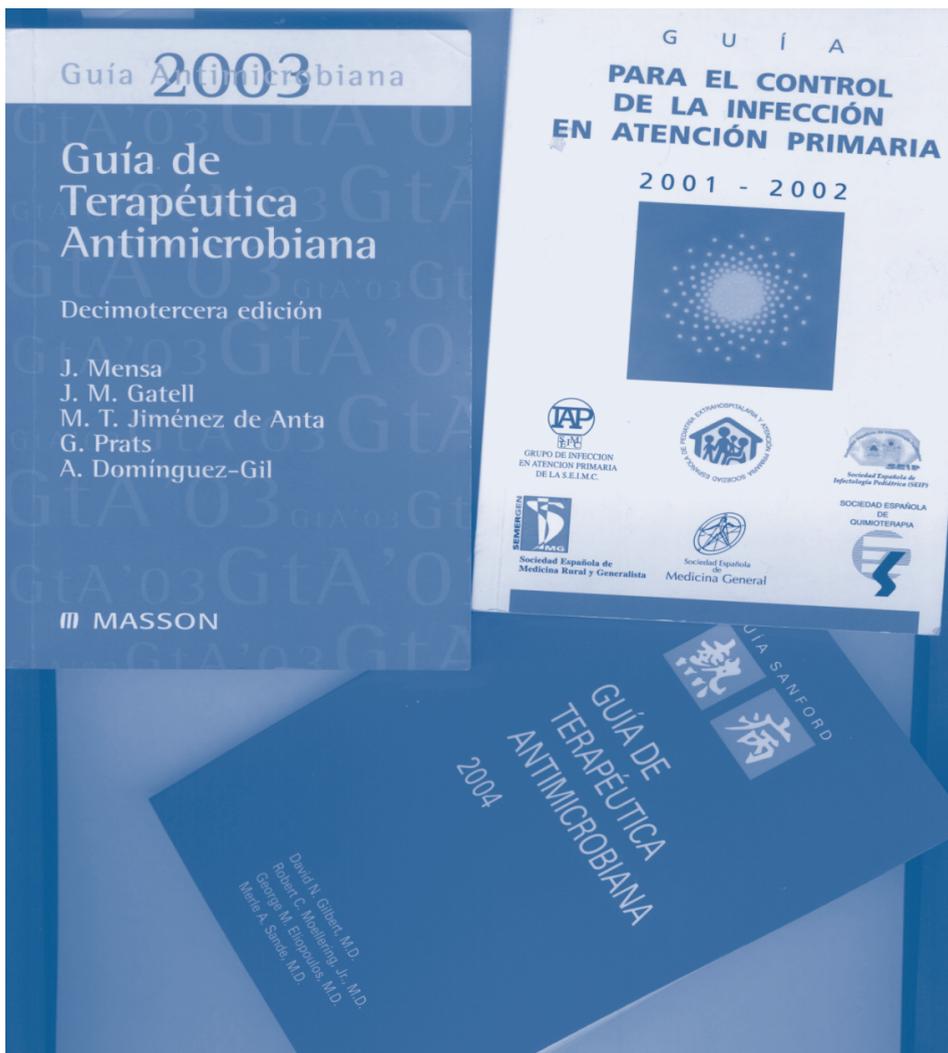
Las guías terapéuticas constituyen unas herramientas importantes que orientan a los profesionales sanitarios a la hora de elegir un tratamiento antimicrobiano eficaz. Una buena elección constituye la búsqueda del fármaco más seguro, efectivo y eficiente.

La utilización de estas guías clínicas y el seguimiento de una metodología en los procesos diagnóstico-terapéuticos en la práctica diaria permiten una mejor utilización de los agentes antimicrobianos.

Por otra parte, estas guías no dejan de estar rodeadas de polémica. En algunos foros entre profesionales sanitarios se han planteado algunas cuestiones, como:

- ¿Suponen una pérdida de libertad a la hora de prescribir?
- ¿Llevan criterios de valor añadidos?
- ¿Son adaptables las guías de otros países al nuestro?
- ¿Son de fácil entendimiento para el médico?
- ¿Llegan a aplicarse?

Figura 1. Guías terapéuticas.



Se trata de bastantes cuestiones, pero lo cierto es que hay muchos profesionales que siguen insistiendo continuamente en el carácter práctico y útil de las guías terapéuticas.

En la actividad diaria del médico es esencial la prescripción de medicamentos, por lo que resulta bastante importante la información y su continua actualización. Sin embargo, el médico se encuentra día a día con un gran volumen de información sobre una gran cantidad de fármacos disponibles en el mercado en cuanto a sus indicaciones, espectro de actividad, dosificaciones, efectos secundarios, etc., que debe leer e interpretar. Este proceso laborioso no se puede llevar a cabo ante un paciente, por lo que el médico recurre a la consulta de las guías.

La elaboración de las guías terapéuticas debe estar basada en la evidencia científica (relación de estudios publicados, patrones geográficos de resistencias, estudios de tratamientos en ensayos clínicos, etc.) y en los documentos de consenso realizados por grupos de expertos y especialistas en evidencia científica, pero no termina ahí, sino que tienen que ser revisadas y actualizadas cada uno o dos años para la incorporación de los nuevos tratamientos.

El principal objetivo de las guías terapéuticas consiste en informar al médico de los mejores criterios científico-técnicos para prescribir al paciente un medicamento bien seleccionado, con una correcta adecuación terapéutica y el menor coste posible, es decir: proponen un esquema terapéutico eficaz, seguro y de costes aceptables tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

Su propósito es el de servir para unificar criterios, obligar a actualizar conocimientos y avances científicos, mejorar la labor formativa de los médicos, disminuir el número de errores terapéuticos y aportar un poco de «orden» a la amplísima información que reciben los médicos de los «nuevos antibióticos» por parte de la industria farmacéutica. También hay que destacar que no se pretende la obediencia total de los médicos, sino guiarles en el proceso de una prescripción razonada.

Uno de los problemas para la elaboración de estas guías es la dificultad para encontrar un consenso entre los distintos profesionales sanitarios, debido a que en algunos casos pueden observarse como normas impuestas frente al resto. No obstante, todos corroboran que entre los criterios que han de poseer los fármacos para ser incluidos en las guías terapéuticas destacan principalmente la eficacia y la seguridad, así como factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

CALIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Todo profesional sanitario tiene la obligación ética de garantizar que los tratamientos sean de buena calidad. El término «**calidad**» está enfocado a los rasgos y a

las características de un producto que permiten satisfacer las necesidades establecidas anteriormente por un cliente, en nuestro caso por las necesidades de salud del paciente.

Existen muchas definiciones de calidad; quizás las más sencillas hayan sido las inspiradas por Deming, que concreta el término como «uniformidad y fiabilidad del producto a bajo coste», e Ishikawa, que define la calidad como el hecho de conseguir un «producto barato y de gran utilidad, con muy buena satisfacción por parte del paciente con el producto».

No obstante, en sanidad se presentan múltiples circunstancias que hacen que estas definiciones no sean apropiadas. El paciente recurre al facultativo para que decida el tratamiento adecuado y éste, sobre la base de sus conocimientos intenta ajustar una terapia acorde con sus necesidades. Por ello la definición que mejor se adapta al término «calidad» sería el de **cubrir las necesidades de los pacientes** y, en segundo lugar, los de los profesionales sanitarios y la industria.

Además, el concepto de una «buena calidad» puede interpretarse desde distintas perspectivas según las necesidades del propio paciente, el profesional sanitario o incluso la industria farmacéutica y la Administración. Así, el paciente valorará la calidad del tratamiento antibiótico según unos criterios muy diferentes a los que puede evaluar el profesional sanitario, como si este agente antimicrobiano le produce bienestar (o mejor disminuye el malestar), efectos indeseables, una administración cómoda (en frecuencia y vía), características organolépticas idóneas (sabor, tamaño, etc.) e incluso su coste.

Por el contrario, el profesional tendrá en cuenta principalmente las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antimicrobiano que prescribe, las posibles resistencias bacterianas, interacciones medicamentosas, comorbilidad del paciente, etcétera.

Por otra parte, la perspectiva de la industria y de la Administración se encuentra influida por las presiones políticas y sociales, valorando principalmente la eficacia y la gestión de los costes de estos agentes.

La calidad del tratamiento antibiótico va mucho más allá de la simple prescripción del fármaco y su administración, ya que está interrelacionada con multitud de factores, sean económicos, culturales, sociales o incluso estéticos, que el profesional debe tener presentes. Por lo tanto, se trata de cómo curar una enfermedad, con sus beneficios, riesgos, costes, grado de satisfacción para el paciente y consecuencias para la comunidad, no únicamente de cómo prevenirla o curarla.

En definitiva, calidad del tratamiento antimicrobiano significa ofrecer los mayores beneficios para la salud con los mínimos riesgos posibles teniendo en cuen-

ta los recursos de los que se dispone. Así, en la calidad de un tratamiento debe considerarse, además del resultado clínico, su efecto en la vida del paciente y en su entorno.

Entre las principales «cualidades» que tiene que presentar un tratamiento antimicrobiano de calidad figuran tres aspectos importantes que hay que considerar: **eficacia, efectividad y eficiencia.**

Es necesario que un tratamiento sea eficaz para la obtención de un determinado resultado; en este caso sería la prevención o curación de la enfermedad. En cuanto a la efectividad, se refiere a que el agente antimicrobiano debe presentar unas determinadas características que le hagan adecuado para su utilización, como una buena viabilidad, administración cómoda, etc. Y, por último, pero no por ello menos importante, el antimicrobiano ha de ser eficiente, es decir, obtener los resultados deseados (beneficio) con los menores costes posibles (como los económicos, sociales, ecológicos y medioambientales).

No hay que olvidar que además de estas cualidades que ha de presentar el antimicrobiano el profesional también tiene que valorar, a la hora de la elección de la prescripción, los efectos secundarios que conlleva, ya que algunos agentes pueden resultar muy tóxicos para el paciente.

¿Cómo evaluar la calidad del tratamiento antimicrobiano?

En los últimos años se ha tomado como costumbre el seguimiento de una metodología sencilla basada en la experiencia para valorar la calidad del antimicrobiano y su uso. Pero hoy en día resulta difícil o complicado cuantificar la calidad del tratamiento debido a la gran cantidad de variables y aspectos que hay que tener en consideración. Así, se utiliza lo que se conoce como «ciclo evaluativo» o de mejora de la calidad, que tiene en cuenta los siguientes aspectos (tabla 1):

- Identificación de los problemas: uno de los mejores métodos es la «lluvia de ideas», que permite elaborar una lista de problemas que constituyen el punto de partida con vista a la mejora del tratamiento.
- Priorización de los problemas: el objetivo es solucionar las situaciones en las que pueden conseguirse mejores resultados.
- Análisis de los problemas detectados: mediante diagramas de flujos, análisis de ayuda y resistencias al cambio, etc. para detectar las causas primarias del problema.

Tabla 1. Pasos de la evaluación de la calidad del tratamiento antimicrobiano.

- 1.–Identificación de los problemas
- 2.–Priorización de los problemas
- 3.–Análisis de los problemas detectados
- 4.–Elaboración de indicadores
- 5.–Diseño del estudio de calidad y plan de mejora
- 6.–Implantación de las medidas correctoras necesarias

- Elaboración de indicadores: permiten la comparación objetiva con situaciones previas. También hay que definir los estándares que se pretende alcanzar con las medidas adoptadas.
- Diseño del estudio de calidad y plan de mejora: ambos aspectos completan el proceso y facilitan las acciones dentro del grupo.
- Implantación de las medidas correctoras necesarias: este aspecto necesita una reevaluación constante y una monitorización que permita detectar posibles problemas no considerados anteriormente.

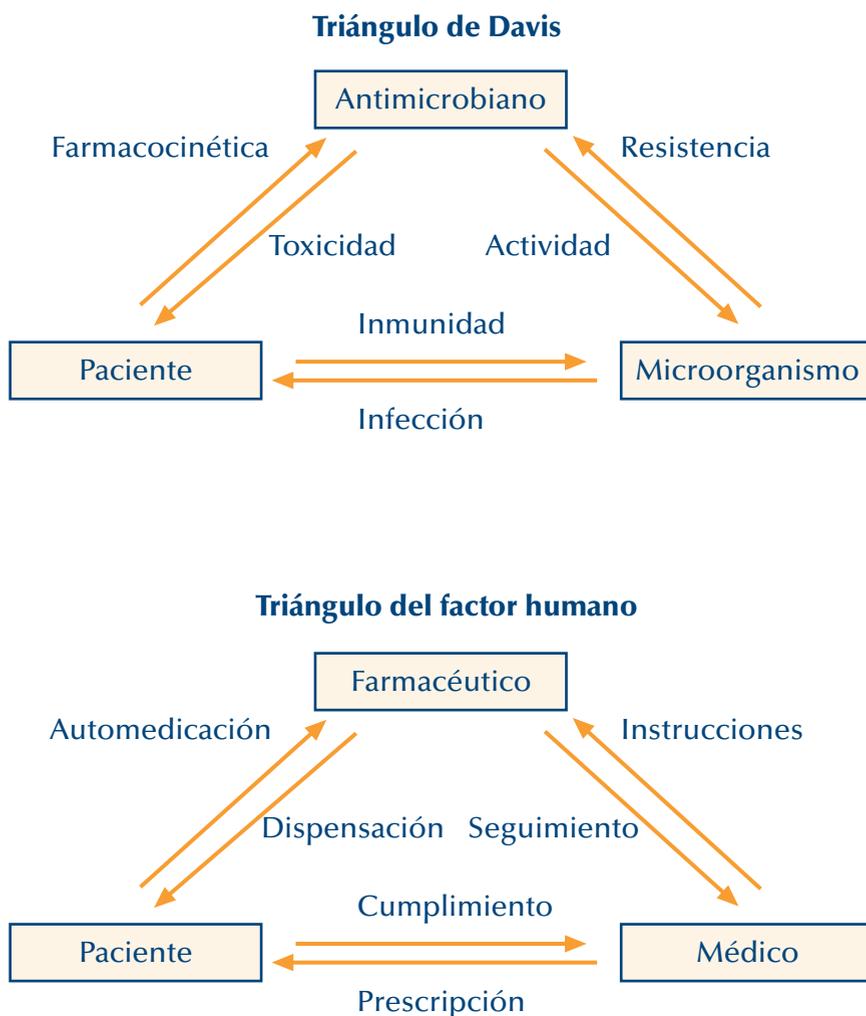
Todo este ciclo requiere la participación de todos los profesionales sanitarios implicados para lograr un mejor tratamiento de los pacientes.

Terapéutica antimicrobiana

En la calidad del tratamiento antimicrobiano intervienen una serie de factores farmacológicos y no farmacológicos que se encuentran relacionados con el triángulo de Davis y con el triángulo del factor humano.

En el triángulo de Davis (figura 2) se recoge la interrelación de tres elementos necesarios para cualquier tratamiento antimicrobiano, los cuales son el microorganismo, el huésped y el propio antimicrobiano. El microorganismo actúa sobre el huésped produciendo la enfermedad infecciosa y éste responde éste mediante resistencia inespecífica e inmunidad adquirida. El antimicrobiano (bacteriostático o bactericida) actúa sobre el patógeno responsable y éste reacciona creando resistencias, mientras que el huésped interrelaciona con el antibiótico influyendo en su farmacocinética. El antimicrobiano puede actuar en el huésped alterando su fisiología normal produciendo toxicidad y efectos secundarios.

Figura 2. Esquema del triángulo de Davis y el triángulo del factor humano.



En el caso del triángulo del factor humano (figura 2) se recoge la interrelación de otros tres elementos: el médico, el paciente y el farmacéutico. El médico prescribe un tratamiento al paciente y éste responde mediante el cumplimiento terapéutico. El médico informa al farmacéutico de las instrucciones y éste le informa a su vez del seguimiento de la preparación del fármaco recetado. El farmacéutico dispensa el fármaco prescrito por el médico al paciente, pero algunas veces el mismo paciente pide directamente el fármaco al farmacéutico (automedicación).

Así, tal y como aparecían en los triángulos, hay tener en cuenta distintas consideraciones en cuanto a los diferentes elementos que los integran.

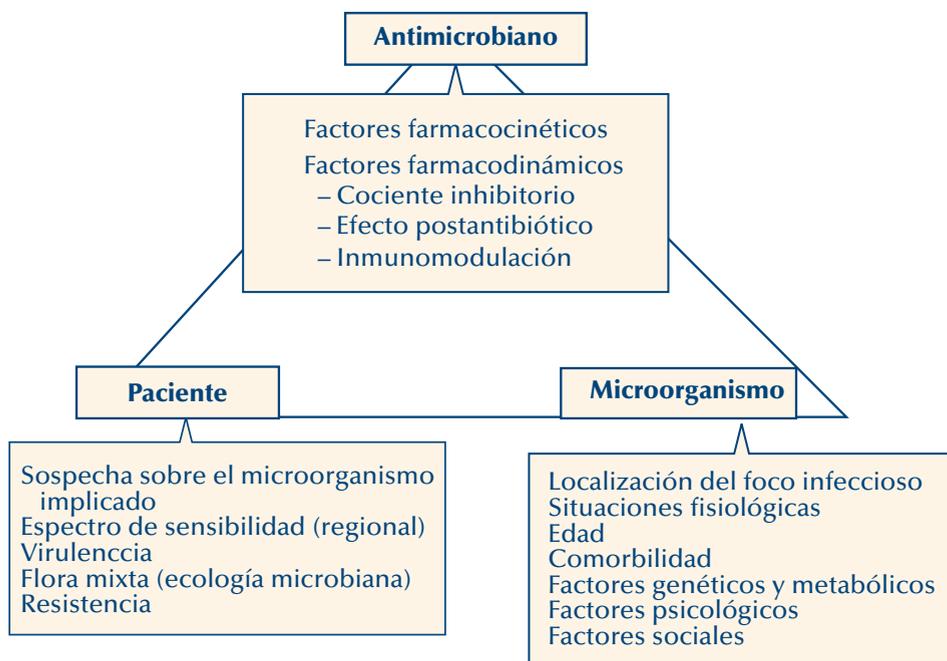
En el **triángulo de Davis**, entre los factores que actúan en los distintos elementos y pueden distorsionar la calidad del tratamiento, podemos encontrar (figura 3):

- En el agente antimicrobiano: influyen tanto los factores farmacocinéticos como los farmacodinámicos.

La farmacocinética se encuentra relacionada con los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los antimicrobianos (Proceso LADME). Los datos que existen sobre la farmacocinética de los antibióticos presentan variaciones atendiendo a las dosis, vías de administración e incluso a las edades del paciente, con lo que tienen un papel importante en la calidad del tratamiento antimicrobiano.

Los factores farmacodinámicos facilitan la elección del antimicrobiano más eficaz basándonos en la situación clínica del paciente. Se tienen en cuenta parámetros como el cociente inhibitorio (tiempo durante el que la con-

Figura 3. Factores que influyen en la calidad del tratamiento en el triángulo de Davis.



centración del antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria), el efecto postantibiótico e incluso la inmunomodulación (efecto de las concentraciones subinhibitorias) que presentan los antibióticos.

Por otra parte, a la hora de la elección del antimicrobiano hay que tener en cuenta el efecto no deseado de la toxicidad que puede producir en el paciente, que incluye las llamadas reacciones adversas, que pueden ser tanto alérgicas e inmunológicas como idiosincrásicas.

- En el microorganismo: es imprescindible conocer el agente patógeno causante de la infección, por lo que se requiere un diagnóstico microbiológico de calidad. El problema es que en Atención Primaria el tratamiento resulta principalmente empírico, basado en la sospecha de los agentes patógenos implicados en estos procesos y en su espectro de sensibilidad. También hay que tener presente y conocer las diferentes sensibilidades bacterianas a los antimicrobianos según su distribución geográfica.

Otro factor que influye en la calidad terapéutica es la virulencia del microorganismo (producción de toxinas, presencia de cápsula, agente intracelular, etc.), así como la posibilidad de que la enfermedad infecciosa esté ocasionada por más de un agente patógeno, situación más compleja de tratar. También se han de considerar los mecanismos y su tipo de resistencia con el fin de mejorar el tratamiento.

- En el paciente interviene una gran cantidad de factores, como la localización del proceso infeccioso, situaciones fisiológicas, la edad, la comorbilidad y factores sociales y psicológicos, entre otros.

Una de estas variables es la importancia de tener localizado el foco infeccioso para poder seleccionar un agente que disponga de la capacidad de alcanzar el mismo con la concentración adecuada. Asimismo, existen determinadas situaciones fisiológicas, como el embarazo y la lactancia, en las que es necesario utilizar antimicrobianos más seguros, como los β -lactámicos, eritromicina, clindamicina, etc., frente a los aminoglucósidos y las tetraciclinas, que tienen su uso restringido en estos casos. La edad, además de influir en la indicación del antibiótico, también interviene en su dosificación.

Otras situaciones de comorbilidad y factores de riesgo que influyen en la calidad del tratamiento se deben a las variaciones genéticas y al metabolismo renal y hepático, que hacen modificar tanto las indicaciones terapéuticas como sus dosificaciones.

También existen una serie de factores psicológicos y sociales que intervienen en la calidad terapéutica, como la capacidad por parte del paciente de llevar adecuadamente el tratamiento hasta su fin (cumplimiento terapéutico), el nivel cultural y económico del paciente, etcétera.

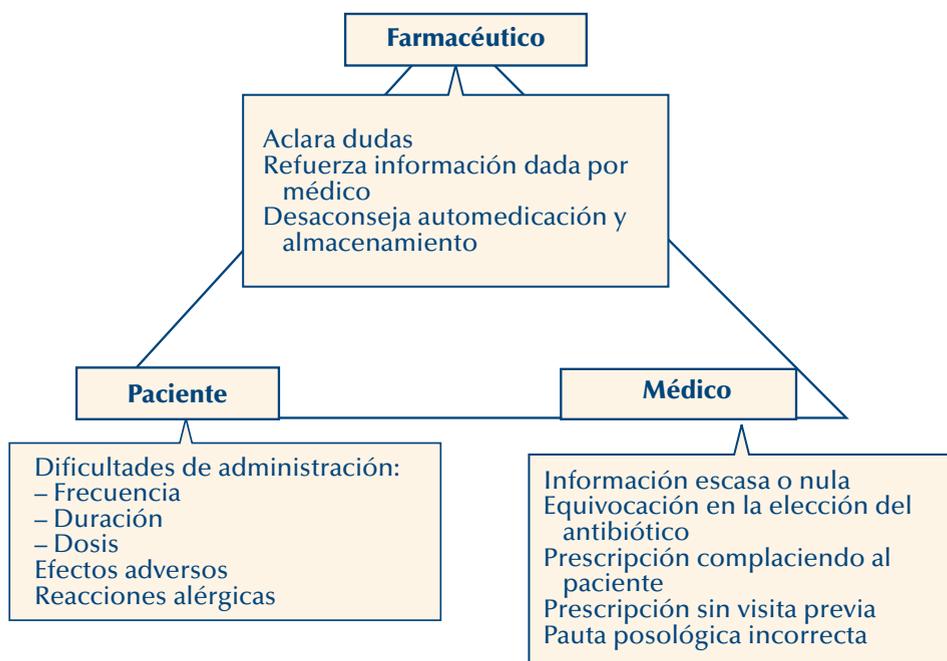
En el triángulo del **factor humano**, entre los factores que actúan en los distintos elementos figuran (figura 4) los siguientes:

- Actuación del médico: el principal papel del profesional sanitario es informar lo más ampliamente posible al paciente de las características, las indicaciones y los riesgos posibles del antibiótico para que pueda administrarlo correctamente. Una escasa o nula información por parte del médico puede producir una mala calidad del tratamiento.

En algunos casos se produce una mala calidad terapéutica debido a un error en la selección del antibiótico, una prescripción por complacencia del paciente o incluso sin su visita, una pauta posológica incorrecta, etcétera.

- Dispensación por el farmacéutico: como ya hemos comentado antes, el sanitario debe informar de la manera más completa y adecuada del tratamiento an-

Figura 4. Factores que influyen en la calidad del tratamiento en el triángulo del factor humano.



timicrobiano al paciente. Esta información a veces resulta complementaria o refuerza la dada por el médico, con lo que soluciona las cuestiones que se plantea el paciente a la hora de tomar la medicación, facilitándose así el seguimiento de la prescripción. Con esta intervención por parte del farmacéutico se evitan la automedicación y el almacenamiento de los antibióticos, ya que él mismo lo desaconseja al dispensar el agente antimicrobiano.

- Cumplimiento terapéutico por parte del paciente: la mayoría de los tratamientos antimicrobianos no se cumplen correctamente, sea por su duración, frecuencia o dosis, factores influyentes en la calidad del tratamiento. El paciente tiene la responsabilidad de cumplir estrictamente las pautas recomendadas por su médico. El incumplimiento terapéutico o su abandono, la automedicación y el almacenamiento de los antibióticos en los hogares son los problemas de mayor importancia en la antibioterapia.

Criterios de calidad del tratamiento

El conjunto de cualidades (tabla 2) que conllevan la calidad del tratamiento antimicrobiano puede ser agrupados en tres aspectos básicos: descriptivo, evaluativo y normativo.

Tabla 2. Criterios de la calidad del tratamiento.

– Aspecto descriptivo

Cualidades:

Eficacia

Seguridad

– Aspecto evaluativo

Cualidades:

Efectividad

Análisis de minimización de costes

Beneficio/riesgo

Coste/efectividad

Coste/utilidad

– Aspecto normativo

Carácter moral

Carácter judicial

Aspecto descriptivo (calidades: eficacia y seguridad)

Para que un tratamiento sea de calidad, el agente antimicrobiano debe ser eficaz frente al proceso infeccioso que ha de tratar y a la vez seguro para el paciente. Pero no es válido si esta eficacia y seguridad de los antibióticos sólo han sido demostradas en ensayos clínicos, sino que también deben presentar estas características en la práctica diaria, debido principalmente a las características tan heterogéneas entre unos pacientes y otros.

La valoración de los antibióticos no sólo recae en su eficacia, sino también en la efectividad.

Aspecto evaluativo (calidades: efectividad, análisis de minimización de costes, beneficio/riesgo, coste/efectividad y coste/utilidad)

A la hora de evaluar un antibiótico se exigen una serie de medidas, entre las que destacan que el agente sea eficaz y efectivo. No obstante, existen otras más complejas que también hay que tener en consideración en la evaluación, como son:

- El análisis de minimización de costes, donde se evalúan los de cada una de las alternativas posibles.
- El análisis coste/beneficio, en el que se evalúa el gasto total del tratamiento frente al ahorro que produce.
- El análisis coste/efectividad; en este caso se separan los costes de los resultados obtenidos en el tratamiento.
- Estudios sobre coste/utilidad, donde se comparan los diferentes tratamientos de diversos pacientes teniendo en cuenta su repercusión en la comunidad.

Aspecto normativo

Se debe tener en cuenta el carácter moral a la hora de valorar la calidad de un tratamiento debido a que no se conoce con exactitud la respuesta de los pacientes; también el carácter judicial, que incluye los derechos individuales del paciente frente a los de la comunidad en la que se encuentra ubicado.

Por todas estas razones, para mejorar la calidad del tratamiento se deben potenciar los beneficios para el paciente y minimizar los riesgos que conlleva la terapia, sin olvidar el efecto de los costes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alós Cortés JI, Casanova Fernández M, Fernández Guerrero M, García Rodríguez JA, Gimeno Marques A, Gómez García AC, et al. SEMG, SEMERGEN, SEQ, Grupo IAP, SEIMC, Sociedad de Pediatría E. H. Antimicrobianos en Atención Primaria. Barcelona; 2001-2002.
- Barberán J, Giménez MJ, Aguilar L, Prieto J. Evidencia científica y concepción global del tratamiento empírico de la infección de las vías respiratorias bajas en la comunidad. *Rev Esp Quimioter.* 2004; 17: 317-24.
- Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Enf Ter Sist Nac Salud.* 1998; 22: 57-67.
- Durán E, Fernández I, Sanjurjo M, Armentia L. Calidad en farmacoterapia: un proceso integral. *Medicine.* 1999; 7: 6361-6.
- Durán JA, Figuerola J. Cumplimiento de la medicación: características, factores que lo determinan y recomendaciones para mejorarlo. *Med Clin (Barc).* 1988; 90: 338-43.
- García de Lomas J, García Rey C, López L, Gimeno G. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: The SAUCE Project. *J Antimicrob Chemother* 2002. 50(supl S2): 21-6.
- Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos. Documento de consenso. Urano. Doyma; 1999.
- Llor C. Consideraciones a la hora de la prescripción antibiótica en Atención Primaria. *Med Clin Monogr (Barc).* 2004; 5: 52-7.
- López Díaz J, Alejandro Lázaro G, Redondo de Pedro S, Soto García M, López de Castro F, Rodríguez Alcalá FJ. ¿Comprenden los pacientes el tratamiento antibiótico prescrito? *Aten Primaria.* 2001; 28(6): 386-90.
- López-Brea M, Domingo D. Ventajas e inconvenientes de una política de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998; 16: 353-5.
- Martínez D, Calvo A. Parámetros de evaluación de la calidad de tratamiento. El proceso de prescripción razonada. En: Prieto J, editor, *Calidad del tratamiento en antibioterapia: importancia de la pauta corta.* Barcelona: Grupo ARS XXI de comunicación; 2005. p. 75-82.
- Martínez D, Fernández-Roblas R. Concepto de calidad. En: Prieto J, editor. *Calidad del tratamiento en antibioterapia: importancia de la pauta corta.* Barcelona: Grupo ARS XXI de comunicación; 2005. p. 1-19.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta, Prats G, Domínguez-Gil A. *Guía Terapéutica Antimicrobiana* 13.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Palop V, Melchor A, Martínez-Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2003; 32: 42-7.
- Sanford JP. *Guía de terapéutica antimicrobiana* (ed. esp.). Madrid: Díaz de Santos; 2004.
- Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bulletin of the World Health Organization.* 2002; 80: 126-33.
- Soriano F. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc.)* 2004; 5: 6-11.

Aprendizaje a través del método de caso. ¿Cómo utilizar antimicrobianos en casos de exacerbación de EPOC, neumonía y sinusitis?

José Ramón Toral Revuelta

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla*

INTRODUCCIÓN

La orientación del tratamiento antimicrobiano de una focalidad infecciosa, una vez definido correctamente el síndrome clínico que tiene el paciente, se basa en el conocimiento de la flora bacteriana colonizadora habitual en el foco o en sus inmediateces. La composición de dicha flora y su sensibilidad a los antibióticos están condicionadas por las circunstancias del individuo (edad, enfermedades concomitantes, inmunodepresión y alteraciones anatómicas que modifican las defensas locales) y por el entorno «ecológico» del cual procede. Así, la etiología de las infecciones bacterianas puede cambiar radicalmente tras la colonización por especies resistentes durante la hospitalización o después de la administración de antibióticos de amplio espectro o la realización de procedimientos invasivos.

Otro aspecto que hay que tener muy en cuenta es la prevalencia de resistencias a los antimicrobianos en el entorno comunitario (en un país o una región concretos) y, en su caso, en un medio hospitalario determinado. Por otra parte, los aspectos farmacológicos y farmacodinámicos de los antimicrobianos tienen un papel muy importante a la hora de elegir un tratamiento antibiótico. En el caso de los β -lactámicos, cuyo efecto bactericida es tiempo-dependiente, hay que conseguir concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) durante al menos un 40% del intervalo entre dosis. Para ello deben utilizarse antibióticos con una buena actividad antibacteriana (CMI baja) frente a los microorganismos más frecuentes en el tipo de infección que se va a tratar y con una aceptable biodisponibilidad tras su absorción oral, en su caso. Esto permite en infecciones leves o moderadas el tratamiento oral ambulatorio, así como emplearlos como continuación de una terapia por vía parenteral, en el hospital y después del alta en el domicilio.

En el caso de las infecciones respiratorias de la comunidad, si exceptuamos las frecuentes infecciones víricas (resfriado común y síndromes gripales en individuos sanos y muchas faringitis), los antimicrobianos deben cubrir, aparte de los microorganismos «atípicos» (patógenos primarios causantes de ciertas neumonías y bronquitis), ciertas bacterias piógenas o «convencionales» que pueden colonizar las vías respiratorias altas. Concretamente son habitualmente *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y en algunos casos los bacilos gramnegativos y los anaerobios, patógenos con suficiente virulencia para producir infección oportunista bajo ciertas condiciones (como infección vírica previa, EPOC, aspiración, edad avanzada y multipatología) en el tracto respiratorio inferior, el oído medio y los senos paranasales. Tanto unos como otros, por diversos mecanismos, son capaces de eludir la acción de los antibióticos utilizados en el tratamiento de estas infecciones.

Las guías de tratamiento antimicrobiano de uso común en nuestro país, así como los protocolos consensuados para cada síndrome infeccioso por las sociedades médicas, abordan de forma práctica, aunque general, la casuística en el tratamiento de

las infecciones respiratorias, entre otras, y facilitan una consulta rápida. Sin embargo, el aprendizaje práctico se facilita con la exposición y el comentario de una variedad de casos clínicos representativos de la práctica clínica habitual.

CASO 1

Mujer de 60 años sin antecedentes patológicos de interés que consulta al médico de Atención Primaria por fiebre de dos días de evolución, inicialmente con escalofríos, acompañada de tos con expectoración mucopurulenta y dolor pleurítico en el costado y la región pectoral derechos. En la radiografía del tórax se evidencia un infiltrado alveolar en la porción anterior del lóbulo medio derecho (LMD). Se prescribe claritromicina (500 mg v.o./12 h) y paracetamol. Cuatro días más tarde acude al Servicio de Urgencias por persistencia de la fiebre, la tos y la expectoración, sin dolor torácico. En la exploración física la paciente está normotensa y eupneica, sin otros hallazgos salvo crepitantes en el campo anterior derecho. En la radiografía se aprecia condensación con broncograma aéreo en la LMD y derrame pleural de pequeña cuantía. En los análisis destaca una leucocitosis de 14.600 con neutrofilia y antígeno neumocócico positivo en la orina.

Se inicia tratamiento con ceftriaxona (2 g i.v./24 h), queda afebril en 48 h. Una nueva radiografía no muestra cambios en el pequeño derrame pleural. Al quinto día se da de alta a la paciente con tratamiento con cefditoren pivoxil, 400 mg/12 h durante cinco días. La revisión ambulatoria comprueba la resolución radiológica a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento.

Comentario. En la consulta inicial la ausencia de comorbilidad y de otros factores de riesgo de mala evolución y la edad superior a 50 años permitían incluir a la paciente en la clase II de estratificación de riesgo de la regla pronóstica PORT, diseñada por Fine, *et al.* Dado el bajo riesgo de complicaciones, si las condiciones particulares del paciente permiten una antibioterapia ambulatoria fiable y supervisada, estaría indicado el tratamiento oral en el domicilio (guía de la ATS y de la IDSA y protocolos SEMI) o incluso considerar un breve período de observación en Urgencias (consenso SEPAR/SEQ/SEMI/SEMES). Aunque la existencia de un pequeño derrame pleural en la segunda consulta no aumentaba significativamente el riesgo, la falta de respuesta al tratamiento inicial y la necesidad de seguimiento de aquél obligaban al ingreso de la paciente.

La elección inicial de un macrólido para el tratamiento empírico ha mostrado en este caso no ser la más correcta. Si bien las guías norteamericanas (v. Sanford 2004, ATS 2001 e IDSA 2003) recomiendan todavía los macrólidos de generación avanzada (claritromicina o azitromicina) en el tratamiento empírico de la neumonía adqui-

rida en la comunidad (NAC) leve del paciente sin factores de riesgo de microorganismos resistentes, estos antibióticos no constituyen ya la alternativa de primera elección en España (v. guía Mensa, protocolos SEMI, consenso SEQ/SEPAR, etc.), a pesar de su uso aún generalizado en esta indicación. En muchos países desarrollados la prevalencia de resistencias de los neumococos a los macrólidos oscila entre un 30 y un 60% y son especialmente frecuentes en las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina y otros β -lactámicos (hasta un 40% de los aislamientos en nuestro país). Las cefalosporinas de tercera generación, por el contrario, todavía resultan activas frente a la gran mayoría de los neumococos responsables de las infecciones respiratorias, incluyendo al menos algunas cepas con resistencia de alto nivel a la penicilina (CMI \geq 2 mcg/ml). Por ello en el tratamiento de las neumonías neumocócicas, especialmente las no bacterémicas, su eficacia terapéutica sería muy alta.

Las pautas de tratamiento de la NAC en los pacientes que requieren hospitalización señalan como primera opción una cefalosporina de tercera generación por vía intravenosa, como ceftriaxona o cefotaxima (con el fin de asegurar una máxima cobertura y eficacia frente a bacterias «típicas» –neumococo, *Haemophilus* y bacilos gram-negativos), en asociación con un macrólido (para cubrir las bacterias «atípicas»). En este caso podía ahorrarse este último, puesto que se había demostrado la falta de eficacia de la claritromicina sola en una neumonía con características «típicas».

La buena respuesta al tratamiento en el hospital hacía viable una pauta de continuación del tratamiento por vía oral, en este caso una terapia de reducción (más que secuencial), puesto que las concentraciones de antibiótico que se pretende conseguir son inferiores a las obtenidas con la administración intravenosa, aunque suficientes para consolidar el tratamiento. En el caso de las cefalosporinas de tercera generación, las alternativas para la continuación del tratamiento serían las cefalosporinas de segunda o tercera generación o la amoxicilina-clavulánico, dentro de los β -lactámicos orales. La tasa de resistencia de los neumococos a la cefuroxima (la principal cefalosporina de segunda en España) es similar a la de la penicilina, mientras que la actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* de las cefalosporinas de tercera generación orales disponibles hasta hace poco (cefixima, cefpodoxima y cefitibuteno) no alcanza la de las parenterales por los mayores niveles de antibiótico alcanzados por esta vía. Cefditoren pivoxil podría suponer un mejora en la actividad antineumocócica, al menos *in vitro*, respecto al resto de las cefalosporinas orales, e incluso de la amoxicilina-clavulánico y del levofloxacino (Estudio ARISE).

CASO 2

Paciente de 85 años con antecedentes de cardiopatía isquémica, diabetes tipo II, asma intrínseca y limitación de la deambulaci3n por artrosis que ingresa por fiebre,

tos seca y disnea de 24 h de evolución. A su ingreso presenta taquipnea de 30 rpm, TA de 110/60 y crepitantes finos diseminados en ambas bases pulmonares, sin ingurgitación yugular, edemas ni otros hallazgos en la exploración física. De las pruebas complementarias destaca una leucocitosis de 18.600 (90% PMN), hipoxemia (PO_2 de 45) e hipocapnia (PCO_2 de 25) y glucemia de 365 mg/dl. La radiografía del tórax muestra condensación neumónica en segmentos anteriores del lóbulo superior izquierdo (LSI) y segmento apical del lóbulo inferior izquierdo (LII) (figura 1). Se inicia tratamiento con ceftriaxona (2 g i.v./día) y levofloxacino (500 mg i.v. /día). Al día siguiente precisa oxígeno con reservorio para mantener una saturación de oxígeno arterial (SO_2) superior al 90%. En la radiografía se aprecia extensión de los infiltrados en el lado izquierdo y afectación del lado contralateral a la altura del lóbulo me-

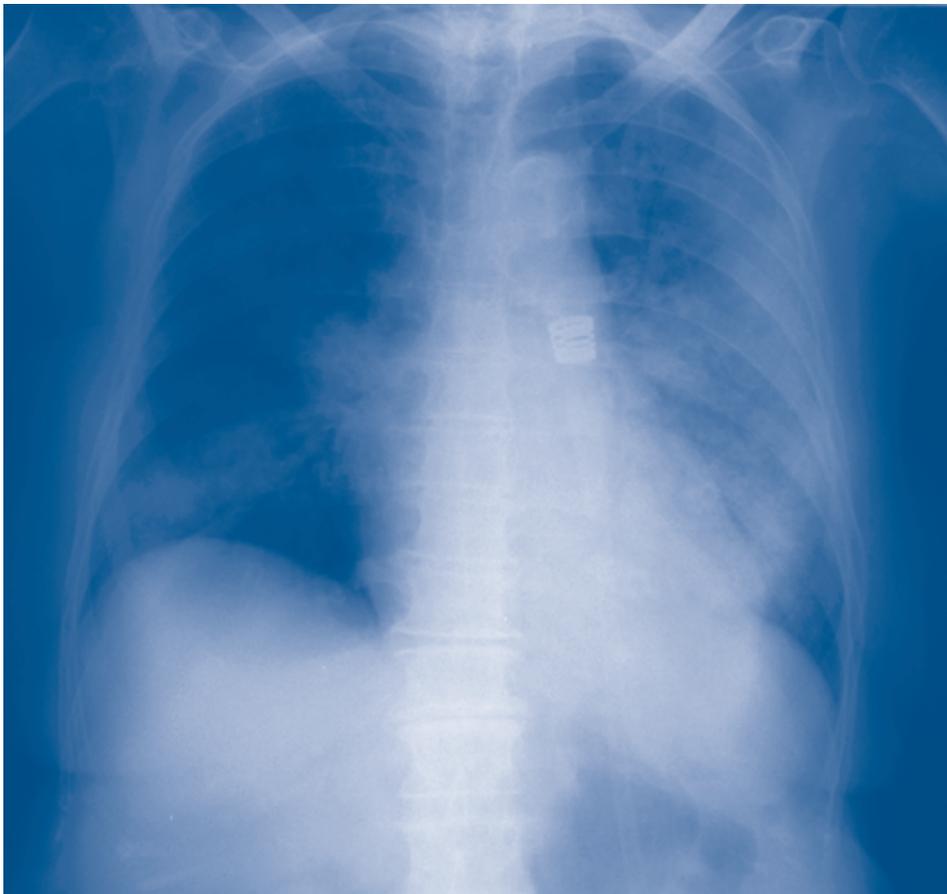
Figura 1. Neumonía en los segmentos posteriores de los lóbulos inferior y superior izquierdos.



dio derecho (LMD) (figura 2). Los hemocultivos y la antigenuria para neumococo y *Legionella* eran negativos. Se aumentó la dosis de levofloxacin a 500 mg/12 h y se prosiguió el tratamiento de sostén, persistiendo la fiebre hasta el quinto día, con mejoría gasométrica y radiológica francas desde el octavo día. Al décimo día del ingreso, por dificultad para mantener el tratamiento por vía intravenosa periférica, se optó por cambiarlo por levofloxacin, 500 mg/día v.o., y cefditoren, 400 mg v.o. cada 12 h, que se mantuvieron hasta el alta, a los quince días de hospitalización.

Comentario. La afectación multilobar y la progresión radiológica evidente en 24 h, junto con la existencia de insuficiencia respiratoria grave, constituyen criterios de NAC grave y obligan a considerar el ingreso en una UCI, que no obstante hay que decidir de forma individualizada (en este caso la edad avanzada con comorbilidad

Figura 2. Progresión precoz de la neumonía de la figura 1, con afectación del LMD.



significativa hizo desestimar, de acuerdo con la familia de la paciente, el recurso a medios terapéuticos agresivos). Se obtuvo una lenta respuesta al tratamiento, lo que también obliga a considerar la realización de medidas diagnósticas invasivas (como la broncoscopia), que también se desestimaron.

El tratamiento empírico de la NAC grave debe asegurar la cobertura de todos los microorganismos causales verosímiles en el contexto del paciente, comenzando por *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo los resistentes a la penicilina) y *Legionella*, sin olvidar etiologías menos frecuentes (pero no descartables en pacientes con enfermedades de base), como bacilos gramnegativos y *Staphylococcus aureus*. Si no existen factores de riesgo para la colonización y subsecuente infección por *Pseudomonas aeruginosa* (bronquiectasias, tratamiento esteroideo prolongado o antibioterapia de amplio espectro en las últimas semanas), la pauta empírica más adecuada sería la asociación de una cefalosporina de tercera generación vía intravenosa y fluorquinolonas por la misma vía (levofloxacin) o macrólidos (claritromicina o, mejor, azitromicina).

La evolución favorable del caso presentado hacía factible la terapia secuencial, incluso durante el resto de la estancia hospitalaria. La reducción de la ceftriaxona a vía oral se hizo con otra cefalosporina de tercera generación, el cefditoren, que aparte de presentar una actividad *in vitro* frente a neumococos superior a la del resto de cefalosporinas orales, como ya se ha mencionado, comparte con el resto de cefalosporinas de su generación la ventaja de una menor capacidad de inducir β -lactamasas en los bacilos gramnegativos respecto a las de segunda generación. Esto puede proporcionar a este antibiótico una ventaja para su uso en el hospital, si se demostrase que selecciona menos flora resistente que otros antimicrobianos orales. Como en este caso, la necesidad de disponer de una terapia alternativa a la parenteral se plantea con frecuencia en los pacientes cuya hospitalización se prolonga, sobre todo en ancianos.

CASO 3

Paciente varón de 78 años con antecedentes de demencia multiinfarto, en nutrición enteral con sonda nasogástrica (SNG) por disfagia, con dependencia para todas las actividades básicas e institucionalizado en una residencia de ancianos. Ingresó en el hospital por un proceso de dos días de evolución con fiebre, taquipnea y disminución del nivel de conciencia. En la exploración física destaca taquipnea, estupor, sequedad mucocutánea y estertores húmedos finos y medianos bibasales; la temperatura 35,5 °C y la TA 110/85. De las exploraciones complementarias los hallazgos más significativos son leucocitosis (21.500), glucemia de 286, urea de 152 y creatinina de 1,3 mg/dl, con natremia de 149 mEq/l, PO₂ de 52 y PCO₂ de 47 mmHg.

La radiografía del tórax muestra infiltrados alveolares mal definidos en ambas bases, con borramiento parcial de ambos hemidiafragmas. En la microbiología de esputo (obtenido por aspiración de secreciones en las vías altas) se aprecian flora mixta saprofita y baciloscopia negativa. Se inició tratamiento empírico con amoxicilina-clavulánico (2 g i.v./8 h), además de fisioterapia, fluidoterapia y oxígeno, con buena respuesta clínica a las 72 h. Se le dio de alta a su residencia con amoxicilina-clavulánico (875/125 mg/8 h) por la SNG.

Comentario. Los pacientes ancianos sin deterioro funcional o comorbilidad importante presentan un espectro etiológico de NAC similar al de los adultos más jóvenes. Sin embargo, la dependencia secundaria al deterioro funcional se asocia a una significativa prevalencia de colonización por bacilos gramnegativos de las vías respiratorias altas, lo que hace a éstos una etiología relativamente frecuente de neumonía extrahospitalaria. Lo mismo se ha encontrado en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes (cardioneumopatías, multipatología y desnutrición). Por otra parte, la existencia de disfagia, la disminución del nivel de conciencia y la misma presencia de la SNG constituyen factores de riesgo para la aspiración de contenido bucal, cuya flora es rica en anaerobios.

La amoxicilina-clavulánico es un antimicrobiano adecuado en el caso de este paciente, pues cubre tanto los anaerobios como las enterobacterias, además de otras etiologías más habituales en la NAC. En este caso la falta de tratamiento antibiótico reciente (o de hospitalización) y la ausencia de otros factores de riesgo para la colonización por bacilos gramnegativos resistentes (como *Pseudomonas aeruginosa*) hacen que no sea imprescindible ampliar el espectro antimicrobiano para cubrirlos. Aunque podría plantearse que, al estar institucionalizado y con un alto grado de dependencia, el paciente podría estar colonizado por bacterias potencialmente resistentes, de manera similar a un enfermo ingresado en un hospital; la elección de un antibiótico que en caso de respuesta favorable permita el paso al tratamiento oral hace posible el alta precoz. Esto evitaría la colonización por bacterias resistentes si se prolonga la hospitalización, con la posibilidad de transmisión cruzada en la residencia y la necesidad de tratamiento exclusivamente parenteral en caso de nuevas infecciones, potencialmente multirresistentes, en los meses posteriores al alta.

CASO 4

Paciente de 68 años fumador de 40 cigarrillos al día con tos y expectoración habitual y buen estado funcional previo que no sigue ningún tratamiento basal. Acude al médico presentando fiebre de 38 °C aumento de la tos y expectoración habitual, que se ha hecho mucopurulenta, en los últimos tres días, sin síntomas de

infección respiratoria alta ni disnea. En la exploración física se encuentran sibilancias dispersas, con espiración ligeramente prologada y algunos estertores húmedos aislados en ambas bases. No presenta taquipnea y la SO_2 basal es del 94%. La radiografía del tórax muestra signos de enfisema pulmonar. Se prescribió tratamiento ambulatorio con broncodilatadores y corticoides inhalados y cefditoren pivoxil a dosis de 200 mg/12 h. El paciente fue sometido a seguimiento ambulatorio estrecho inicialmente, presentando una evolución favorable.

Comentario. La exacerbación de una EPOC leve o moderada, sin datos clínicos de gravedad, es susceptible de tratamiento domiciliario y no precisería la realización inmediata de pruebas complementarias, aunque debe considerarse la práctica de una pulsioximetría para medir la saturación de oxígeno, si está disponible, y de una radiografía del tórax para descartar neumonía en algunos casos.

El papel de la infección bacteriana en la reagudización de la EPOC es aún hoy día motivo de controversia, dada la alta prevalencia de colonización bronquial en los períodos estables y la frecuente etiología vírica de las bronquitis agudas, incluyendo las de los pacientes con EPOC. Muchas guías clínicas recomiendan un tratamiento antimicrobiano que cubra la flora colonizadora bronquial habitual, que incluye *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Se proponen numerosas alternativas, aptas para su administración por vía oral, incluyendo β -lactámicos (amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas), quinolonas con alta actividad frente a neumococos (levo o moxifloxacino), telitromicina, macrólidos (claritro y azitromicina), cuya eficacia clínica es comparable, incluso doxiciclina y cotrimoxazol (en protocolos estadounidenses).

Dentro de los β -lactámicos orales una alternativa atractiva es el cefditoren, una cefalosporina de tercera generación oral con una excelente actividad *in vitro* sobre *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, así como sobre *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo la cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina, donde podría superar a otros β -lactámicos orales.

CASO 5

Varón de 71 años con antecedentes de EPOC con enfisema buloso y bronquiectasias en tratamiento con oxígeno domiciliario. Ha presentado episodios repetidos de neumonía e infecciones respiratorias que han requerido hospitalización, la última hacía cuatro meses, en la que se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo, que se trató con imipenem. Posteriormente había presentado tres episodios de reagudización, tratados ambulatoriamente con amoxicilina-clavulánico, azitromicina y levofloxacino, respectivamente. Ingresa por tener desde hace dos días au-

mento de la disnea habitual, hasta hacerse de reposo, con incremento del volumen de la expectoración, previamente ya de carácter mucopurulento, temperatura de 37,8 °C y dolor pleurítico y mecánico en el costado izquierdo en las últimas horas. En la exploración física destacan: taquipnea de 28 rpm, sin tiraje ni cianosis, estertores húmedos de mediano y grueso calibre y roncus sin sibilancias. Se realiza radiografía del tórax, que muestra hallazgos similares a exploraciones previas, así como una veladura mal definida en la zona del seno costofrénico izquierdo (fig. 3), que no se confirma en radiografía 24 h después. En los análisis destaca moderada leucocitosis (12.000) e hipoxemia (PO_2 de 63 con FiO_2 del 28%). Se inició tratamiento empírico con cefepima y levofloxacin intravenosa, además de fisioterapia y aerosolterapia con mucolíticos y broncodilatadores. La evolución fue favorable, permaneciendo afebril desde el ingreso y haciéndose mucoso el esputo. En el mismo se aisló *Pseudomonas aeruginosa* resistente a las quinolonas, por lo que se continuó sólo con cefepima hasta completar ocho días.

Figura 3. Aumento de densidad en el seno costofrénico izquierdo que simula una neumonía en un paciente con EPOC.



Comentario. El tratamiento de la exacerbación de una EPOC grave, como en este caso, requiere el ingreso del paciente. En este caso se añade la sospecha de neumonía, que no se confirmó, y la probable existencia de *Pseudomonas aeruginosa* en las vías respiratorias por varios motivos concurrentes: anomalía anatómica pulmonar importante (bronquiectasias), tratamientos antimicrobianos repetidos en los últimos meses y existencia previa de colonización por parte de ese microorganismo. El tratamiento empírico escogido comprendía una combinación de antibióticos potencialmente activos frente a *P. aeruginosa* ante la sospecha de multiresistencia. No pudo realizarse tratamiento secuencial por existir resistencia a las quinolonas, los únicos antibióticos con actividad antipseudomónica disponibles para el tratamiento oral.

CASO 6

Mujer de 42 años, sin antecedentes patológicos significativos, que seis días antes de acudir a la consulta comienza con rinorrea acuosa, obstrucción nasal y tos seca. Tratada con antigripales, empieza a presentar fiebre de 38 °C, dolor en la región maxilar izquierda y rinorrea mucopurulenta homolateral. En la exploración presenta dolor a la presión sobre los senos maxilar frontal izquierdos. La radiografía de los senos paranasales muestra engrosamiento mucoso maxilar bilateral con nivel hidroaéreo en el izquierdo. Se realiza tratamiento ambulatorio con cefditoren pivoxilo, vasoconstrictores nasales y antiinflamatorios no esteroideos, con respuesta favorable a partir de las 48 h, continuándose hasta completar diez días. Una nueva radiografía de senos muestra mejoría parcial de la imagen radiológica. No se tomaron muestras para cultivo.

Comentario. La paciente del presente caso presenta el diagnóstico de sinusitis aguda, de gravedad moderada, como complicación de una infección respiratoria alta probablemente vírica. En el caso de un paciente no inmunodeprimido, ambulatorio y sin tratamiento antibiótico previo reciente, la etiología predominante de la sinusitis aguda se reparte entre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, con *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* como patógenos menos frecuentes. El tratamiento antibiótico empírico, que se administra generalmente por vía oral, puede realizarse con β -lactámicos (amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de segunda o tercera generación), fluorquinolonas de las vías respiratorias (levo o moxifloxacino), azitromicina o telitromicina, sin que se hayan demostrado diferencias significativas entre los diversos fármacos. En nuestro país debería tenerse en cuenta la elevada prevalencia de resistencias de los neumococos a los macrólidos y a las penicilinas. Dentro de las cefalosporinas orales cefditoren constituye una opción interesante, ya que posee una activi-

dad *in vitro* (contra neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina) superior a la del resto de β -lactámicos orales y una eficacia clínica comparable.

BIBLIOGRAFÍA

- Consenso SEPAR/ SEQ/ SEMI/ SEMES. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. Rev Esp Quimioterap. 2003; 16: 457-66.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. N Eng J Med. 1997; 336: 243-50.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA, editores. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (34th ed.). Hyde Park (Vermont). Antimicrobial Therapy Inc; 2004. p. 26.
- Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Tratamiento antibiótico en la reagudización de la bronquitis crónica. Protocolos Clínicos SEIMC. www.seimc.org.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, *et al.* Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. CID 2003; 37: 1405-33 (guía de la IDSA 2003).
- Martin SI, Kaye KM, Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. Infect Dis Clin N Am. 2004; 18: 603-19.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez MT, *et al.* En: Mensa J (ed). Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona. Masson; 2004. p. 365-9.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, *et al.* Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1730-54 (guía de la ATS 2001).
- Serrano R. Infecciones de las vías respiratorias inferiores. En: Serrano R, Barberán J (Sociedad Española de Medicina Interna), editores. Protocolos en enfermedades infecciosas. Madrid. Scientific Communication Management; 2004, p. 77-85 (protocolos SEMI).
- Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las sinusitis. Rev Esp Quimioterap. 2003; 16: 239-51.
- Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, *et al.* Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae isolated in four southern European countries (ARISE Project) from adult patients: result from the cefditoren surveillance program. J Chemoter. 2003; 15: 107-12.
- Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxilo. Revisión de su uso en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Drugs. 2004; 64: 2597- 618.

A la búsqueda del mínimo impacto ecológico del tratamiento antibiótico de la infección respiratoria en la comunidad en España

Lorenzo Aguilar, M.^a José Giménez

*Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina. Universidad Complutense
Madrid*

INTRODUCCIÓN: LA ECOLOGÍA, LA BACTERIA Y EL ANTIBIÓTICO

El diccionario de la Real Academia Española define «ecología» en tres acepciones:

1. Ciencia que estudia las relaciones de los seres vivos entre sí y con su entorno.
2. Parte de la sociología que estudia la relación entre los grupos humanos y su ambiente, tanto físico como social.
3. Defensa y protección de la naturaleza y del medio ambiente.

Cuando se habla del impacto ecológico de un tratamiento antibiótico las tres acepciones tienen sentido, ya que el impacto ecológico de un antibiótico se mide por el efecto que ocasiona en la relación del paciente con su microbiota (acepción 1), que se engloba en un proceso dinámico de intercambio con otros seres de su entorno (acepción 2), por lo que el respeto a la flora del paciente incide positivamente en la protección de este «micromedio» ambiente (acepción 3).

El ser humano tiene por cada célula eucariota diez células procariotas como partes integrantes de su cuerpo. Estas últimas constituyen la microbiota humana, la flora normal de piel y mucosas del tracto respiratorio superior y orofarínge, intestino grueso y vagina. Cada uno de estos nichos ecológicos tiene una flora particular que hay que respetar. Sin embargo, la administración de agentes antimicrobianos de manera terapéutica o profiláctica causa alteraciones en el balance ecológico entre el huésped y su microbiota. Debido a que la microflora normal actúa como control de crecimiento de oportunistas, su acción defensiva se denomina «resistencia a la colonización».

Muchas veces la calificación de un organismo como patógeno o como flora normal depende de su localización topográfica en el cuerpo humano. Así, *Streptococcus pneumoniae* puede ser parte de la flora normal en la nasofaringe o el aislamiento más prevalente de neumonía adquirida en la comunidad dependiendo de si se encuentra en el tracto respiratorio superior en el primer caso o en el parénquima pulmonar en el segundo. De la misma forma, *Escherichia coli* es parte integrante de la flora normal del intestino grueso, pero también constituye el agente más frecuente de la cistitis no complicada en la comunidad.

Estos dos microorganismos se suelen tomar como índice del efecto antibiótico en la flora normal respiratoria, en el primer caso, e intestinal en el segundo, aunque los estudios clínicos en un número determinado de sujetos se han realizado principalmente en la flora intestinal, siendo menos conocidos los efectos individuales sobre la flora respiratoria.

Tras un tratamiento antibiótico, las alteraciones en la flora normal se producen por disbacteriosis (cambio de las especies habituales en un determinado nicho ecológico por microorganismos oportunistas), lo que ocurre más frecuentemente en el ambiente hospitalario tras tratamientos prolongados y en pacientes inmunodeprimidos o por selección de cepas o clones resistentes dentro de especies integrantes de la flora normal, hecho habitual tras tratamientos antibióticos en la comunidad.

Como parece lógico que un primer axioma ecológico sea una definición de flora normal como aquella que incluye las especies habituales en cada nicho ecológico sin resistencias adquiridas o seleccionadas, la resistencia es un marcador de las alteraciones ecológicas producidas por los tratamientos antibióticos en la comunidad. Así, el uso de antibióticos que no alteren la «resistencia a la colonización» minimizará el riesgo de aparición y diseminación de resistencias entre sujetos enfermos o sanos.

Podemos considerar la resistencia como un *pool* de genes (al final en cada caso en particular es un gen el que la codifica) en la microbiota humana que pueden ser adquiridos, seleccionados y transmitidos entre bacterias que forman parte de la flora normal (colonización), manteniéndose en esta situación o influyendo en el tratamiento antibiótico al crear infecciones por cambio de nicho ecológico, como hemos comentado anteriormente. Por ello, cuando se habla de impacto ecológico del tratamiento, parece que debemos referirnos a la acción de los distintos antibióticos sobre dicho *pool* de genes bacterianos que ponen a disposición de esos aislamientos más prevalentes los mecanismos de resistencia a los antibióticos de los que disponemos para tratar las infecciones comunitarias.

Si queremos estudiar el impacto ecológico del tratamiento antibiótico necesitamos analizar a un gran número de personas, con los aislamientos más prevalentes que puedan aportarnos información sobre marcadores de resistencia, así como datos de los factores que crean la alteración ecológica, es decir, los tratamientos antibióticos (también en gran número).

Si hablamos de un gran número de tratamientos en la comunidad (consumo antibiótico), estamos hablando de la infección respiratoria comunitaria porque el 85-90% de los antibióticos se consumen en la comunidad, y de éstos el 80% en infección respiratoria comunitaria. La elección de la infección respiratoria comunitaria como modelo tiene otras dos ventajas:

1. Desde el punto de vista del antibiótico el problema no es multifactorial, ya que el consumo de antibióticos parece ser la única causa de la resistencia al menos en relación con uno de los aislamientos más prevalentes en la infección respiratoria comunitaria (*Streptococcus pneumoniae*).

2. Desde el punto de vista de las bacterias portadoras de resistencia el abordaje es multifactorial ya que disponemos de varios aislamientos prevalentes en suficiente número: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*.

Los estudios de vigilancia epidemiológica deben ser la base para el tratamiento de la infección respiratoria comunitaria, que es empírico. Por ello han de incluir los antibióticos comúnmente utilizados en esta infección. Sin embargo, desde un punto de vista estrictamente epidemiológico (farmacoepidemiología de las resistencias) y ecológico se utilizan marcadores específicos: penicilina para los β -lactámicos, eritromicina para los macrólidos y ciprofloxacino para las quinolonas. Estos marcadores pueden emplearse como índices para estudiar la relación entre el consumo antibiótico y las resistencias en nuestro país.

La elección de un antimicrobiano para el tratamiento empírico de la infección respiratoria comunitaria debe cubrir todos y cada uno de los patógenos sospechados, incluidos aquellos que presentan mecanismos de resistencia adquiridos (según los estudios de vigilancia epidemiológica) para asegurar el éxito del tratamiento de primera línea y evitar el incremento de costes derivados de la hospitalización debida al fracaso.

Una vez conseguido esto, se debe garantizar la cobertura farmacodinámica de dichos patógenos para predecir su erradicación, así como garantizar el cumplimiento de la prescripción, que es mayor con fármacos que se administran una o dos veces al día.

Por último, hay que considerar aspectos de coste/beneficio global y no sólo del fármaco, ya que fármacos de bajo coste resultan en economía falsa si no son efectivos, así como valorar el impacto ecológico sobre la flora normal.

Este último factor de elección del fármaco es el único que no se basa en el paciente individual, con su patología y correspondiente etiología, que requiere un tratamiento empírico dirigido a la misma. Los antibióticos, a diferencia de otros fármacos, y esto es importante, no están diseñados para actuar en la célula eucariota (cualquier efecto sobre la misma debería considerarse un efecto adverso), sino en la procariota bacteriana. Por ello actúan tanto sobre el patógeno frente al que se dirige el tratamiento como sobre la flora normal seleccionando resistencias. La manifestación global (prevalencia de resistencia a los marcadores) de este efecto indeseado de los antibióticos es una cuestión social que crea una responsabilidad en la prescripción al deber utilizar, siempre que sea posible, fármacos poco selectores de resistencias para poder preservar nuestro «micromedio ambiente» (la microbiota humana), que en el fondo forma parte de nosotros mismos y afecta a los demás.

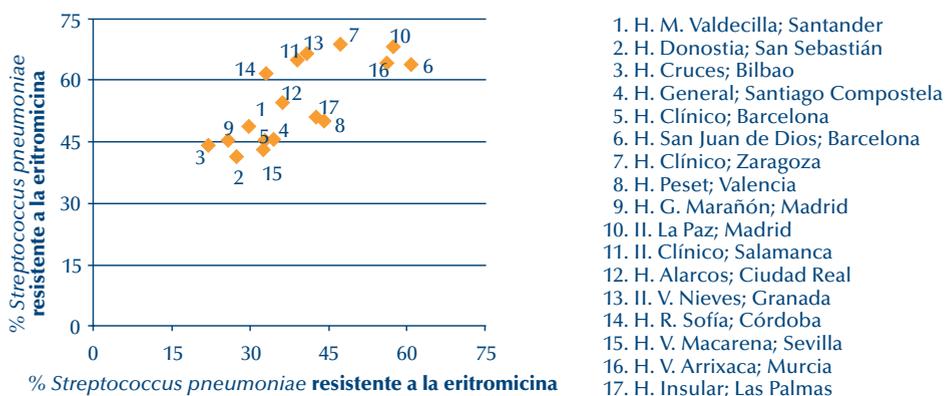
LA GLOBALIDAD EN EL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS EN INFECCIÓN RESPIRATORIA COMUNITARIA EN ESPAÑA

El consumo de antibióticos es la causa de la aparición de resistencias, utilizando el término «resistencias» en plural. Pero cabe preguntarse: ¿se asocian las resistencias?

Desde la perspectiva individual, parece lógico pensar que si un antibiótico por su uso selecciona cepas resistentes al mismo en una bacteria que lleva asociada resistencia a otro antibiótico que no es el que se usa en ese momento, ambas resistencias se manifestarán en el aislamiento obtenido del paciente. Así, cuando se analiza lo que ocurre con muchos pacientes, se obtiene que en los lugares geográficos donde existe alta prevalencia de neumococo resistente al marcador penicilina también hay alta prevalencia de resistencia al marcador eritromicina (figura 1). Este fenómeno se denomina «selección de co-resistencias» en una misma especie bacteriana.

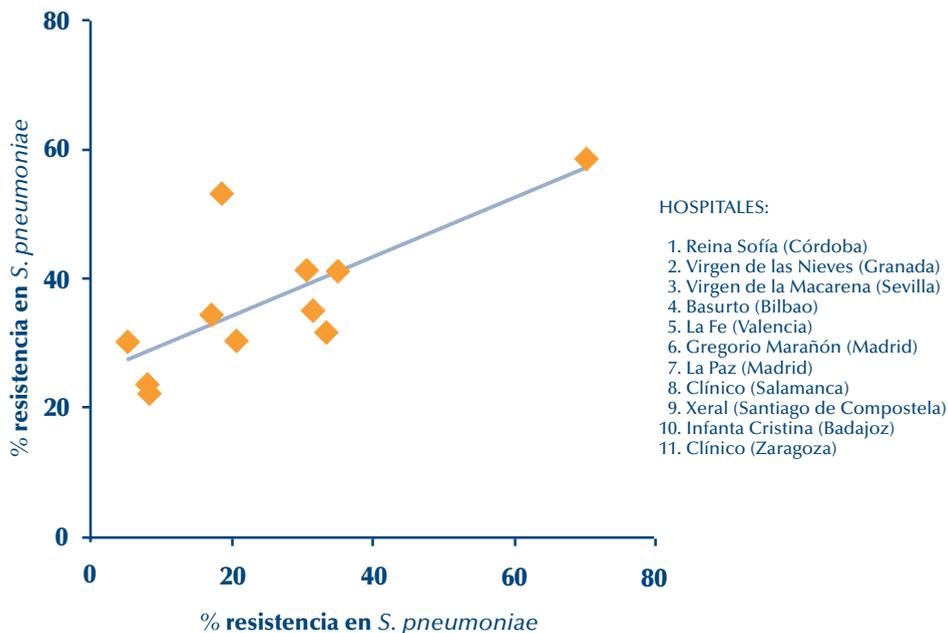
Por otra parte, si el consumo de antibióticos y su relación con las resistencias es un problema social, parece que el primero seleccionará resistencias en especies bacterianas distintas. Así, esto se demostró en un clásico trabajo (figura 2), corroborado por estudios posteriores, donde se vio que en aquellos lugares donde existe una alta prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente al marcador eritromicina también hay alta prevalencia de *S. pyogenes* resistente a dicho mar-

Figura 1. Relación entre resistencia a eritromicina y penicilina en *Streptococcus pneumoniae*: Selección de co-resistencias



Tomado de Pérez-Trallero E, et al., 2001

Figura 2. Relación entre resistencia a eritromicina en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*: Co-selección de resistencias



Tomado de Gómez-Lus R, *et al.*, 1999.

cador. Este fenómeno se denomina «*co-selección de resistencias*» en distintas especies.

El fenómeno descrito de «*coselección de resistencias*» al marcador eritromicina en *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* tiene importancia desde el punto de vista clínico en nuestro país porque la resistencia al marcador eritromicina implica resistencia a todos los macrólidos de catorce y quince átomos de carbono, es decir, los aislamientos también son resistentes a claritromicina y azitromicina. Este fenómeno tiene un interés particular desde el punto de vista epidemiológico porque apunta al consumo de macrólidos (porque *Streptococcus pyogenes* resulta exquisitamente sensible a las penicilinas y las cefalosporinas) como único responsable de la resistencia a la eritromicina simultánea en ambas especies. Esto es así porque estas dos especies (*pyogenes* y *pneumoniae*) lo único que tienen en común es el género (*Streptococcus*). Todo lo demás resulta mayoritariamente diferente, como se detalla a continuación:

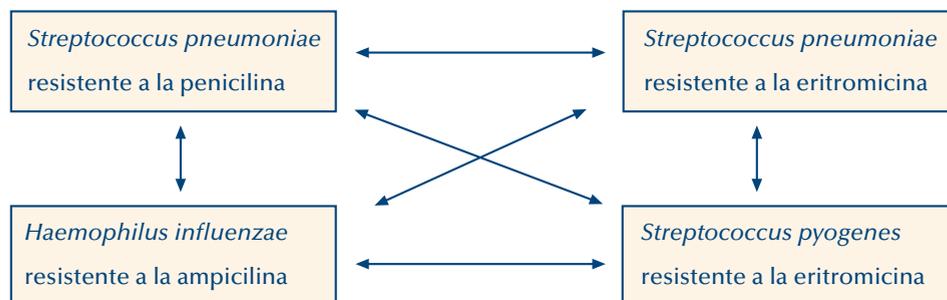
Especie	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>
Población	Adulta	Infantil
Muestra microbiológica	Espudo	Frotis faríngeo
Nicho ecológico	Tracto respiratorio inferior	Faringe
Patología	Exacerbación aguda de la bronquitis crónica	Faringoamigdalitis
Gravedad	Media	Leve
Evolución	Adecuada con tratamiento	Enfermedad autolimitada
Mecanismo de resistencia a la eritromicina	Constitutivo (fenotipo MLS _B)	Bomba de eflujo (fenotipo M)

Así, la resistencia empieza a constituir un problema global en nuestro país porque donde hay alta prevalencia de resistencia al marcador eritromicina en *Streptococcus pyogenes*, también la hay en *S. pneumoniae*, y donde existe, asimismo, alta resistencia a la eritromicina en *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina en este mismo microorganismo.

Por ello cabe sospechar una tercera asociación deducida del silogismo anterior. ¿Existe alta resistencia a la eritromicina en *Streptococcus pyogenes* en zonas con alta resistencia al marcador penicilina en *Streptococcus pneumoniae*? Este último hecho se ha demostrado dando una respuesta positiva a la pregunta en un amplio estudio de vigilancia epidemiológica realizado en nuestro país y recientemente publicado. En este mismo trabajo se demostraron las asociaciones de resistencia a la ampicilina en *Haemophilus influenzae* (la producción de β -lactamasa es el mecanismo de resistencia más frecuente) con la resistencia a la penicilina y la eritromicina en *Streptococcus pneumoniae*, y resistencia a eritromicina en *Streptococcus pyogenes*. En el cuadro de la página siguiente quedan resumidas las relaciones entre resistencias en los distintos aislamientos respiratorios comunitarios:

Si a todos estos hechos añadimos que la resistencia al marcador ciprofloxacino se concentra en cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia a la eritromicina y la penicilina, tenemos que la resistencia en los aislamientos respiratorios representa un problema global, y como tal debe ser afrontado.

A la hora de la prescripción los factores bacterianos y el antibiótico han de considerarse para elegir el tratamiento empírico de la infección respiratoria comunitaria.



Tomado de Pérez-Trallero E., et al., 2005

ria utilizando la clase de antibióticos más adecuada (definida por los datos de los estudios de vigilancia epidemiológica) y, dentro de la misma, el antibiótico más potente (el menos afectado por su correspondiente marcador de resistencia) para romper el círculo vicioso de las resistencias.

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS RESISTENCIAS A LOS MARCADORES EN ESPAÑA

La situación actual de las resistencias (porcentaje de resistencia media regional) a los marcadores se refleja en la siguiente tabla:

Marcadores	<i>Streptococcus pyogenes</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	Población Adulta	Población Infantil	Población Adulta	Población Infantil
Penicilina	0%	0%	22,0%	19,1%
Eritromicina	31,6%	36,0%	35,5%	53,3%
Ciprofloxacino	—	—	5,1%	0,8%

Tomado de Pérez-Trallero E, et al., 2005

Hay que tener en cuenta que la resistencia a la penicilina reflejada en la tabla es la alta resistencia (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$). Si se incluye la resistencia intermedia (CMI = 0,12-1 $\mu\text{g/ml}$) la tasa global de resistencia es del 43,9%, en la población total. Las cifras para ciprofloxacino (CMI ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) y eritromicina (CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$) son las re-

flejadas, ya que la resistencia intermedia la a eritromicina es del 0,7%, con lo que la resistencia total en la población es del 35,2%.

No se ha analizado en este estudio la resistencia a ciprofloxacino en *Streptococcus pyogenes*. La faringitis estreptocócica constituye eminentemente una enfermedad pediátrica. Sin embargo, como se demuestra en estudios anteriores, la resistencia al ciprofloxacino en este microorganismo aumentó del 1,9% en 1996-7 al 3,4% en 1998-9. Uniendo todos los *Streptococcus pyogenes* de estos dos estudios, el 8% de los 2.830 aislamientos incluidos presentaba una CMI al ciprofloxacino ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$. El alto porcentaje de aislamientos con esta alta CMI es sorprendente, ya que el 80% provenían de la población pediátrica, donde las quinolonas no disponen de ninguna indicación de tratamiento. Estos hechos vuelven a demostrar que el problema de las resistencias es un problema poblacional global.

No todos los compuestos de un mismo grupo correspondiente a un marcador presentan resistencia cuando hay resistencia al marcador; sólo ocurre con los macrólidos de catorce y quince átomos de carbono que presentan el llamado «efecto de clase», es decir, la resistencia a la eritromicina en *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* implica resistencia a la claritromicina y la azitromicina. La resistencia a la penicilina influye mucho más a las cefalosporinas orales de segunda generación que a la amoxicilina y amoxicilina-clavulánico y a la cefalosporina oral de tercera generación cefditoren, con el 99,9% de las cepas aisladas en nuestro país, que presentan una CMI ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. En el caso de las quinolonas, la resistencia al ciprofloxacino afecta muchísimo menos a las de última generación que a las antiguas en el caso de *Streptococcus pneumoniae*. Por ello la situación de resistencias que aquí se comenta tiene utilidad desde el punto de vista epidemiológico (marcadores de resistencia), pero a la hora de prescribir es necesario conocer una información más amplia, que incluya los compuestos comúnmente prescritos, como se detalla en los estudios de vigilancia epidemiológica aquí referenciados.

¿CÓMO HEMOS LLEGADO A LA SITUACIÓN ACTUAL DE RESISTENCIA EN ESPAÑA?

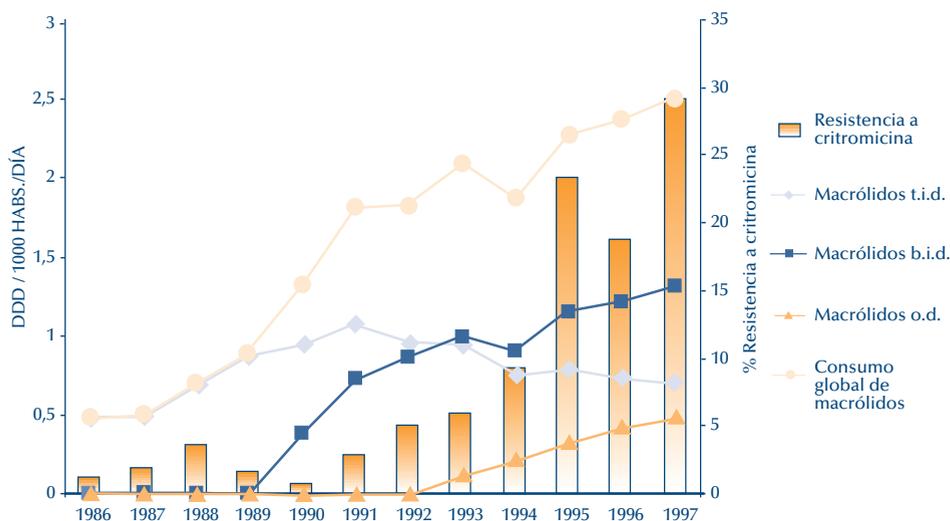
Cuando comentábamos la globalidad de las resistencias a los marcadores quedó dicho que se asocian simultáneamente en distintas especies bacterianas (resistencia a eritromicina en *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*) o en una misma especie bacteriana (resistencia a la eritromicina y la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*) por los fenómenos de «selección de corresponsabilidades» y «coselección de resistencias», respectivamente. Por otra parte, hemos atribuido la aparición de re-

sistencias al consumo de antibióticos, luego el consumo debe haber hecho que las resistencias en la misma o en distintas especies de patógenos respiratorios evolucionen juntas.

En la figura 3 se refleja la evolución del consumo de macrólidos de administración una vez al día (azitromicina), de dos veces al día (claritromicina) y de tres veces al día (eritromicina) en dosis diarias definida (DDD)/100.000 habitantes/día y las tasas de resistencia a la eritromicina en *Streptococcus pyogenes* a partir de un metaanálisis de las publicaciones de estudios de vigilancia epidemiológica realizados en nuestro país desde 1986 hasta 1997. Como se puede observar, la resistencia a la eritromicina se asocia al consumo global de macrólidos y al consumo selectivo de macrólidos de vida media larga (claritromicina y azitromicina), pero no al consumo de eritromicina. El período en el que comenzó el aumento de resistencias se sitúa a finales de la década de los ochenta y comienzos de la década de los noventa.

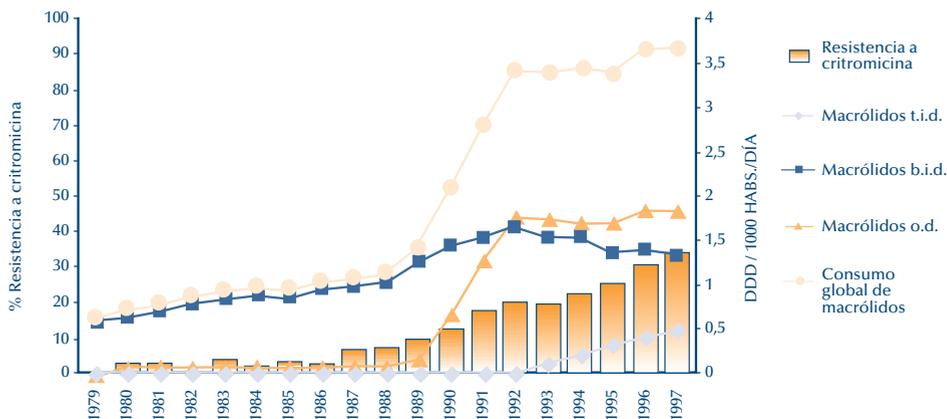
Cuando se realizó este mismo tipo de estudio pero usando como diana la resistencia a la eritromicina en *Streptococcus pneumoniae*, los resultados fueron los mismos (figura 4): una asociación entre el consumo de macrólidos de vida media larga y la resistencia a eritromicina en *Streptococcus pneumoniae*. El comienzo de las resistencias se produjo en el mismo período de tiempo. Las dos figuras son imágenes

Figura 3. Resistencia a eritromicina en *S. pyogenes* y consumo de macrólidos en España



Tomado de Granizo JJ, et al., 2000 a).

Figura 4. Resistencia a eritromicina en *S. pneumoniae* y consumo de macrólidos en España



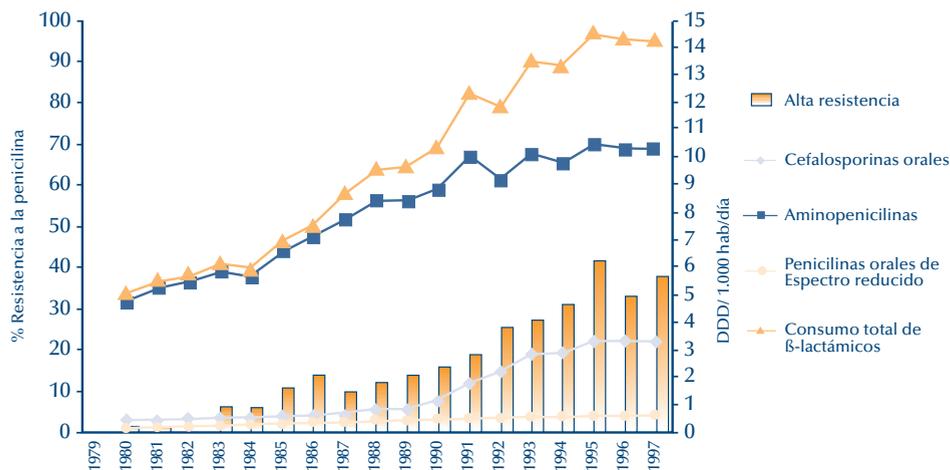
Tomado de Granizo JJ, et al., 2000 a).

nes similares en las que varía la escala. El fenómeno de «coselección de resistencias» parece ser un fenómeno temporal debido al consumo antibiótico. Asimismo, puede concluirse que los macrólidos de administración dos veces al día tienen mayor peso específico en este fenómeno, ya que entraron en el mercado en el período de tiempo citado y en epidemiología es axiomático, como en todos los campos de la vida, que la causa precede al efecto.

En la figura 5 se vuelve a repetir esta misma metodología utilizando como diámetro la alta resistencia a la penicilina ($\text{CMI} \geq 2 \mu\text{g/ml}$) en *Streptococcus pneumoniae* y relacionándola a lo largo del tiempo con el consumo de aminopenicilinas orales, cefalosporinas orales, penicilinas orales de espectro reducido y el consumo total de β -lactámicos. La alta resistencia a la penicilina se relaciona más con el consumo de las cefalosporinas orales que con el de las aminopenicilinas, que presentan mucha mayor actividad intrínseca frente a *Streptococcus pneumoniae*. Excluyendo las escalas, la imagen resulta muy parecida a la de la figura 4 y el comienzo del ascenso remarcable de las resistencias se produjo en el mismo período de tiempo en el que se incrementó el consumo de cefalosporinas orales. El fenómeno de «selección de corresistencias» parece ser un fenómeno temporal debido al consumo antibiótico.

A partir de 1998 la alta resistencia a la penicilina y la eritromicina en *Streptococcus pneumoniae* y a la eritromicina en *Streptococcus pyogenes* tiende a descender en

Figura 5. Resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae* y consumo de β -lactámicos en España.



Tomado de Granizo JJ, et al., 2000 b).

nuestro país. En esa época se comercializaron en España nuevas quinolonas con actividad antineumocócica excepcional. En Estados Unidos desde la comercialización de la primera fluoroquinolona para infecciones respiratorias (levofloxacino) la resistencia a levofloxacino ha aumentado desde un 0,3% hasta un 0,9%. Sería interesante estudiar el papel de compuestos con excepcional actividad antineumocócica (como las quinolonas respiratorias de última generación o cefalosporinas orales de tercera generación con gran actividad antineumocócica, como cefditoren) en la disminución de la resistencia a penicilina/eritromicina en *Streptococcus pneumoniae* en adultos, así como el de la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica en el caso de la población infantil.

Una vez visto cómo hemos llegado a la situación actual de resistencias en los aislamientos respiratorios prevalentes desde una perspectiva histórica (de evolución temporal del binomio resistencia a los marcadores-consumo de antimicrobianos), examinaremos qué mantiene esta situación. Dos estudios han descrito desde un punto de vista geográfico analizando trece provincias en nuestro país la asociación consumo-resistencia con las mismas especies bacterianas y los mismos marcadores de resistencia y el consumo de los mismos fármacos.

En el primer estudio, frente a *Streptococcus pyogenes*, se indica que el consumo total de macrólidos es el responsable de las frecuencias locales de resistencia a la eritromicina por bombas de eflujo (fenotipo M), que es el fenotipo de resistencia

a la eritromicina más prevalente en este microorganismo (el 86% de los aislamientos resistentes a la eritromicina presentan este fenotipo).

En el segundo estudio, frente a *Streptococcus pneumoniae*, se indica un mayor peso específico del consumo de macrólidos frente a β -lactámicos en la resistencia a la eritromicina (como era de esperar), un mayor peso específico de los macrólidos frente a β -lactámicos en la resistencia a penicilina y, dentro de éstos, un mayor peso específico de las cefalosporinas orales de segunda generación frente a las aminopenicilinas en la resistencia a la penicilina. Vuelve a ponerse de manifiesto que los fármacos con mayor actividad antineumocócica son los menos selectores de resistencias en aislamientos respiratorios.

EL CÍRCULO VICIOSO DE LA RESISTENCIA A LOS MARCADORES

Llegados a este punto cabe discutir si la estrategia para disminuir las resistencias debe basarse en la reducción del consumo global de antimicrobianos o en la el descenso selectivo de los compuestos con mayor potencial selector de resistencias en la comunidad, sustituyéndolos por aquellos con escaso o nulo potencial selector. La lógica nos dice que ambas estrategias son combinables.

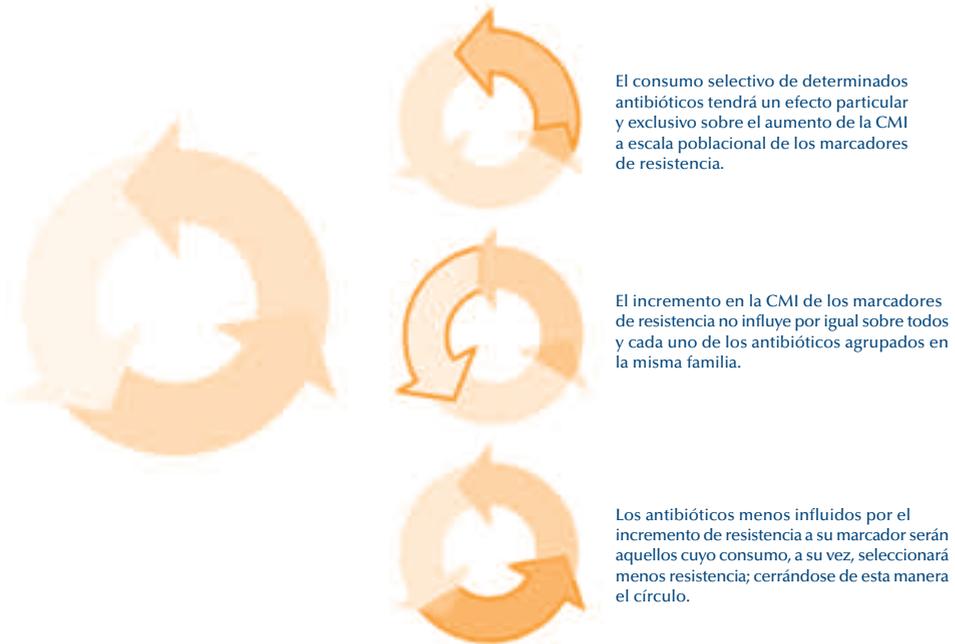
Hasta ahora la respuesta al problema de la resistencia ha sido la disminución no selectiva de la prescripción antibiótica global para reducir el efecto de la presión de selección. A pesar de ello, la resistencia parece difícil de desplazar.

Debido a las dudas de que la reducción del uso de los antibióticos disponibles pueda contrarrestar el problema hasta el punto de disminuir las resistencias, quizás la introducción de nuevos antibióticos con gran actividad intrínseca frente a los aislamientos citados puede contribuir a contrarrestar este problema en un mundo donde el aumento de edad de la población, los avances médicos, la movilidad de las poblaciones y la saturación de los sistemas sanitarios ayudan a diseminar y mantener las resistencias.

Como hemos visto, la expresión «gran actividad intrínseca» va unida a un menor efecto selector de resistencias. La utilización de fármacos con gran actividad intrínseca ayudará a desacelerar «el círculo de resistencias» descrito en la figura 6.

Así, el empleo de compuestos con gran actividad intrínseca podrá cortar el círculo en sus tres fases: 1) haciendo que la CMI del marcador de resistencias no aumente, 2) sufriendo menos variaciones la CMI del compuesto utilizado al no ser influida por la CMI del marcador y 3) evitando la utilización de fármacos más selectores y así evitando la selección de resistencias.

Figura 6. El círculo vicioso de la resistencia a los marcadores



Tomado de Aguilar M, et al., 2002.

Por último, y con una importancia relativa menor en la comunidad, hay que tener en cuenta que los tratamientos de la infección respiratoria comunitaria pueden influir sobre otros nichos ecológicos de flora normal; la más estudiada es la flora intestinal. Así utilizando como marcador *Escherinchia coli* con aislamientos de nuestro país, sólo el 40% de las cepas son susceptibles a la amoxicilina y más de un tercio de las resistentes presentan corresponsencia a otros antimicrobianos, como las quinolonas (todas, antiguas o nuevas, ofrecen la misma actividad frente a *Escherinchia coli*). En España se ha asociado el consumo de quinolonas con resistencia a las mismas en *Escherinchia coli*, con tasas de hasta el 22,8%, aunque el impacto ecológico es distinto con unas y otras dependiendo de la farmacología del compuesto (mayor impacto ecológico a mayor excreción por el tracto intestinal); resulta menor para el levofloxacino. Respecto a otros antibióticos orales con gran actividad intrínseca frente a patógenos respiratorios, no parece haber problemas, ya que la tasa de sensibilidad de *Escherinchia coli* a la amoxicilina-clavulánico es superior al 90% y cefditoren presenta mayor actividad intrínseca que cefuroxima (CMI₉₀ de 0,5 mg/ml frente a 8 mg/ml).

CONCLUSIÓN

Quizás, si la ecología es el respeto al medioambiente, el *homo sapiens* no puede considerarse muy ecológico para el resto de las especies de seres vivos en nuestro planeta. Desde un punto de vista egoísta el cuidado de nuestro micromedio ambiente, nuestra microbiota, que forma parte de nosotros mismos, debería ser importante.

Si consideramos el concepto de ecología en el «micromedio» que representa el hombre y su microbiota, la administración de un antibiótico es un acto poco ecológico, ya que el antibiótico no sólo actúa sobre el microorganismo patógeno (que obliga a su administración) sino también sobre la flora normal del paciente. Por la relación de éste con otros miembros de su entorno y sus microbiotas, este efecto se vuelve un fenómeno social global.

La disminución no selectiva del consumo antibiótico se ha propuesto en diversas ocasiones como estrategia para disminuir el problema de las resistencias. Sin embargo una estrategia complementaria ha de consistir en una disminución no selectiva del consumo, es decir, del uso de los compuestos que han demostrado su capacidad de selección de resistencias, manteniendo el consumo de aquellos que, manteniendo una gran actividad intrínseca, son poco selectores. Por ello el conocimiento del potencial aspecto ecológico de los distintos compuestos resulta importante y tendría que suponer un factor (aunque no principal) que considerar a la hora de elegir un tratamiento antibiótico.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. C. García-Rey, J. E. Martín, F. Baquero y J. Casal por su continuado trabajo en el campo del consumo y las resistencias, así como al Dr. J. García de Lomas y a todos los integrantes del proyecto SAUCE por mantener al día la situación de resistencias en los aislamientos respiratorios prevalentes en la comunidad en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar L, García-Rey C, Giménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico: un círculo no tan vicioso para algunos antibióticos. *Rev Esp Quimioterap.* 2001; 14: 17-21.
- Aguilar L, Giménez MJ. Factores condicionantes de la prescripción antibiótica en Atención Primaria. En: Prieto J, editor. *Calidad del tratamiento en antibioterapia: importancia de la pauta corta.* Barcelona: Grupo ARS XXI de comunicación, 2005. p. 21-25.

- Aguilar L, Giménez MJ, García-Rey C, Martín JE. New strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50(supl S2): 93-100.
- Andreu A, Alos JJ, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. *Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infec Microbiol Clín.* 2005; 23: 4-9.
- Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 914 b-Haemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain. Results of a one-year (1996-97) surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1999; 43: 178-80.
- Barberán J, Giménez MJ, Aguilar L, Prieto J. Evidencia científica y concepción global del tratamiento empírico de la infección de vías respiratorias bajas en la comunidad. *Rev Esp Quimioterap.* 2004; 17: 317-24.
- Ena J, López-Perezagua MM, Martínez-Peinado C, Cía-Barrio MA, Ruiz-López I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 30: 103-7.
- Fenoll A, Asensio G, Jado I, Berrón S, Camacho MT, Ortega M, *et al.* Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50(supl S2): 13-9.
- Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, *et al.* Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1999; 43: 2736-41.
- García de Lomas J, García-Rey C, López L, Gimeno C, The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE Project. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(supl S2): 21-6.
- García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Re R. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 159-64.
- García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Martín JE. Pharmacoepidemiological analysis of provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* isolates in Spain. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 2959-63.
- García-Rey C, Aguilar L, Baquero F. Influences of different factors on prevalence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 3481-2.
- García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 465-71.
- Gómez-Lus R, Granizo JJ, Aguilar L, Bouza E, Gutiérrez A, García de Lomas J. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*? The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3384-6.
- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 959-64. a)

- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 767-73. b)
- Granizo JJ. Resistencia de los gérmenes más prevalentes en aislamientos de infección respiratoria adquirida en la comunidad a los antimicrobianos y su relación con el consumo de fármacos más empleados en el tratamiento de la infección respiratoria adquirida en la comunidad. Tesis doctoral. Dept. Microbiología, F. Medicina, Universidad Complutense; 2004.
- Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. *BMJ*. 1998; 317: 613-4.
- Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 963-70.
- Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(supl 4): 1-9.
- Martínez-Beltrán J, Cantón R, Coronel P, *et al*. Cefditoren (ME1206) antimicrobial profile in a multicenter study. Abstracts of the 34th ICAAC. 1994. Abstract E46, p. 51.
- Nagai K, Davies TA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Effects of amino acid alterations in penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP affinities of penicillin, ampicillin, amoxicillin, cefditoren, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 1273-80.
- Pechère JC, Lacey L. Optimising economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45: 19-24.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, *et al*. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45: 3334-40.
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, *et al*. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1965-72.
- Pérez-Trallero E, García-Rey C, Martín-Sánchez AM, Aguilar L, García de Lomas J, Ruiz J; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens (SAUCE Program). Activities of six different quinolones against clinical respiratory isolates of Streptococcus pneumoniae with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 2665-7.
- Prieto J, Calvo A, Gómez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect? *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50(supl S2): 7-12.
- Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, *et al*. Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae isolated in four southern European countries (ARISE Project) from adult patients: results from the cefditoren surveillance program. *J Chemother*. 2003; 15: 107-12.

- Soriano F. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2004; 5: 6-11.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 101-14.

Recomendaciones SEQ para el uso de cefalosporinas en antibioterapia

Juan Luis Muñoz Bellido

*Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública
y Microbiología Médica. Universidad de Salamanca
Departamento de Microbiología y Parasitología.
Hospital Universitario de Salamanca*

Las cefalosporinas constituyen un grupo terapéutico peculiar desde el punto de vista de sus indicaciones. Se trata, en primer lugar, de un grupo de fármacos extraordinariamente amplio; de hecho, probablemente sólo las quinolonas le superan en cuanto al número de moléculas desarrolladas y ensayadas y ni siquiera éstas en cuanto a moléculas comercializadas. Además de numeroso, se trata de un grupo de antimicrobianos muy heterogéneo desde el punto de vista del espectro y de la actividad de sus componentes, lo que hace difícil hablar, de forma global, de indicaciones de las cefalosporinas.

Las diferentes generaciones han ido evolucionando en actividad, espectro, farmacocinética y resistencia a la hidrólisis por β -lactamasas. La primera generación mantiene una actividad aceptable frente a grampositivos, pero tiene una actividad limitada en gramnegativos, de los que los más problemáticos quedan incluso fuera de su espectro teórico. Además se trata de moléculas con una actividad intrínseca global relativamente modesta, si las comparamos con generaciones posteriores, y muestran una alta sensibilidad a la hidrólisis por numerosas β -lactamasas.

La segunda generación mejora su actividad intrínseca y gana espectro en gramnegativos, fundamentalmente a expensas de la inclusión de algunas especies con importancia clínica, como *Neisseria gonorrhoeae* o *Haemophilus influenzae*.

La tercera generación supone probablemente el mayor salto cualitativo que se produce entre dos generaciones. Se trata de moléculas con un gran incremento de actividad intrínseca y resistencia a β -lactamasas que incluyen en su espectro la mayor parte de los patógenos gramnegativos importantes. A cambio, sus indicaciones en infecciones causadas por grampositivos son reducidas, si se excluyen algunas circunstancias específicas, como la meningitis neumocócica y, en general, las infecciones por neumococos resistentes a penicilinas y sensibles a cefalosporinas.

Por otra parte, sus características de resistencia a β -lactamasas se han visto afectadas en los últimos años por la aparición y difusión de las β -lactamasas conocidas, en conjunto, como «de espectro extendido», muchas de las cuales hidrolizan de forma específica este grupo de cefalosporinas.

La cuarta generación, gracias a su estructura altamente hidrofílica, mejora significativamente su penetración a través de la pared bacteriana, especialmente en gramnegativos, y también mejora el comportamiento respecto a la tercera generación, sobre todo en gramnegativos multirresistentes. Por otra parte, mejora moderadamente su actividad frente a grampositivos.

Un capítulo aparte dentro de las cefalosporinas lo constituyen las cefamicinas. Se trata de antimicrobianos con una alta actividad intrínseca, pero también con una gran capacidad de inducción de β -lactamasas cromosómicas del tipo Amp-C, que hace que algunos gramnegativos (*Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia*) sean frecuentemen-

te resistentes como consecuencia de dicha inducción. Desde el punto de vista de su espectro, se caracterizan por su alta actividad frente a algunos de los principales patógenos anaerobios, de manera específica frente al género *Bacteroides*, lo que, junto con su actividad frente a las enterobacterias más habituales, como *Escherichia coli*, les convierte en fármacos muy indicados en infecciones mixtas.

Pese a sus favorables características en cuanto a espectro, actividad, posibilidad de administración oral y parenteral, etc., las cefalosporinas constituyen el tratamiento de elección, de manera individual, en un grupo relativamente pequeño de situaciones clínicas, sobre todo cuando se trata de establecer tratamientos empíricos. Sin duda esto guarda relación con el hecho de que las cefalosporinas de primera e incluso algunas de segunda generación sean fármacos ya antiguos, superados en diversos aspectos por otros desarrollados posteriormente, y que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, por su alta actividad y amplio espectro, se emplean preferiblemente en situaciones graves. Sin embargo, constituyen una de las alternativas principales en numerosos cuadros clínicos, en especial cuando se trata de cuadros graves y complicados, susceptibles de tratamiento hospitalario.

Existen numerosos cuadros infecciosos en los que, por motivos diversos, el tratamiento antimicrobiano se establece con mucha frecuencia de manera empírica. El uso adecuado de los antimicrobianos en estos casos requiere un conocimiento amplio y actualizado de la etiología de cada cuadro, de las características de resistencia a antimicrobianos de los patógenos más frecuentes en cada momento y de las propias características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos a que se van a utilizar, por lo que resulta muy conveniente que las sociedades científicas establezcan protocolos que determinen los antimicrobianos más adecuados en cada circunstancia, lo que posibilita a los diferentes especialistas una acción terapéutica más adecuada y homogénea que, además de propiciar mayor probabilidad de éxito terapéutico, facilita mayor control de la evolución de la resistencia a los antimicrobianos a través del impulso o de la restricción en estos protocolos del uso de los distintos grupos. La Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) lleva ya varios años estableciendo, en colaboración con las sociedades científicas más importantes de diversas especialidades médicas, protocolos terapéuticos para el tratamiento y la profilaxis de los principales síndromes infecciosos.

Las cefalosporinas de primera generación combinan, como se ha visto previamente, una actividad relativamente conservada frente a grampositivos en relación con las penicilinas y una actividad moderada frente a gramnegativos, que en general se restringe a las enterobacterias más sensibles (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*). Algunas moléculas amplían su actividad a algunos otros gramnegativos, como *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae*. Dentro de los grampositivos, además, no tienen actividad frente a estafilococos resistentes a la meticilina ni frente a enteroco-

cos, y dentro de los gramnegativos, con independencia de las concentraciones inhibitorias medias (CMI) observadas *in vitro*, se les debe considerar inactivos frente a cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Este espectro y esta actividad, junto con los porcentajes de resistencia, les hace poco útiles en protocolos de tratamiento empírico, ya que con frecuencia su espectro resulta excesivamente corto y los porcentajes de resistencia, incluso entre especies incluidas en su espectro teórico, son altos.

Por el contrario, sí tienen cabida en protocolos de profilaxis, fundamentalmente en los protocolos de profilaxis quirúrgica. Estos protocolos no tienen como objetivo tratar infecciones establecidas, sino prevenir su aparición, lo que permite que, puesto que no hay que combatir inóculos altos de microorganismos en el lugar de la infección, no se requiera una potencia antimicrobiana muy alta. Por otra parte, incluso se prefieren antimicrobianos con un espectro relativamente reducido, ya que su repercusión sobre la flora y su potencial de selección de resistencias resulta menor.

Como consecuencia de todo ello, las cefalosporinas de primera generación se encuentran entre los grupos de antimicrobianos recomendados de manera más habitual en profilaxis en cirugía digestiva en diversos protocolos, incluyendo el que la SEQ estableció en 2000, consensuado con la Asociación Española de Cirujanos, en relación con la profilaxis de la infección quirúrgica.

La necesidad de la profilaxis antimicrobiana en cirugía empezó a aceptarse a partir de los trabajos iniciales de Bernard y Cole en la década de los sesenta y actualmente constituye una práctica totalmente aceptada y reconocida que ha permitido mantener unas cifras de infección quirúrgica por debajo del 10%, impensables antes de su generalización.

El uso de antimicrobianos en profilaxis quirúrgica tiene como objetivo mantener niveles tisulares eficaces de antibiótico durante un período crítico que abarca el procedimiento quirúrgico y las horas inmediatamente posteriores con el fin de evitar la colonización y eventualmente la infección de los tejidos por microorganismos endógenos o exógenos que puedan acceder al campo quirúrgico o a otras áreas como consecuencia del procedimiento quirúrgico.

Las pautas publicadas por la SEQ incluyen las cefalosporinas de primera y segunda generación (cefazolina y cefuroxima) en los protocolos de profilaxis en cirugía esofágica, gastroduodenal, biliar y pancreática (tabla 1). Ha de tenerse en cuenta que en todos estos casos los microorganismos más frecuentes como causantes de infección son estreptococos, enterococos, enterobacterias (sobre todo *Escherichia coli*) y, con menor frecuencia, *Staphylococcus aureus*. A ellos hay que añadir *Bacteroides* en el caso de la cirugía biliar. Con excepción de los enterococos, intrínsecamente resistentes a las cefalosporinas, el resto de los microorganismos no anaerobios es-

Tabla 1. Recomendaciones de la SEQ en la profilaxis quirúrgica.

TIPO DE CIRUGÍA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS
Esofágica, gástrica duodenal, biliar o pancreática	Cefalosporinas de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima, 2 g) Clindamicina 60 mg i.v. + gentamicina o tobramicina 5 mg/kg i.v.*
Colorrectal, apendicular o traumatismo abdominal penetrante	Metronidazol 500 mg i.v. o clindamicina 600 mg i.v. + gentamicina o tobramicina 5 mg/kg i.v. Amoxicilina-ácido clavulánico 2-0,2 g i.v. Cefamicina (cefexitina, cefmetazol) 2 g i.v.

*(En ictericia obstructiva se puede utilizar una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima o piperacilina-tazobactam.)

trictos son sensibles a las cefalosporinas de primera y segunda generación. Estos antimicrobianos ofrecen buenos resultados como profilaxis, mientras las cefalosporinas más modernas son menos adecuadas por tener un mayor espectro, mayor riesgo de selección de resistencia y coste más elevado, además de menor actividad frente a grampositivos.

La diferente importancia de la flora anaerobia en la cirugía colorrectal, apendicular y en el traumatismo abdominal penetrante, con una mayor presencia sobre todo de *Bacteroides* y en menor medida de *Peptostreptococcus* y *Clostridium*, junto con enterobacterias (*Escherichia coli* preferentemente), hace obligado el uso de antimicrobianos que, desde el punto de vista del espectro, mantengan una alta actividad frente a enterobacterias y anaerobios, lo que hace inadecuadas las cefalosporinas de primera y segunda generación, pero cambio ha hecho que se considere adecuado el uso de las cefamicinas, ya que éstas presentan excelente actividad frente a ambos grupos de microorganismos.

Las cefalosporinas de tercera generación tienen, por el contrario, poca cabida en protocolos de profilaxis, pero en cambio desempeñan un papel fundamental en numerosos protocolos terapéuticos.

Similares criterios se siguen a la hora de definir los tratamientos empíricos más adecuados en infecciones intraabdominales, de acuerdo con los protocolos establecidos por la SEQ, el grupo de infecciosas de la SEMICYUC, la Sociedad Español-

la de Cirujanos y la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. La infección intraabdominal puede tener diversos orígenes, pero casi siempre un factor común: la existencia de una infección mixta, con presencia de bacterias aerobias y anaerobias. Ha de tenerse en cuenta que en este protocolo se excluyen expresamente la peritonitis primaria, la vinculada a diálisis peritoneal y la terciaria, que son las únicas habitualmente monomicrobianas. Sí se incluyen en este protocolo, en cambio, las infecciones de la vía biliar, ya que tienen muchos factores comunes desde el punto de vista etiológico y terapéutico.

Los microorganismos más frecuentemente implicados en infecciones intraabdominales pertenecen a la flora cutánea (*Staphylococcus aureus* sobre todo), entérica (enterobacterias, enterococos, anaerobios gramnegativos, principalmente *Bacteroides*) y, ocasionalmente, *Pseudomonas aeruginosa*. Teniendo en cuenta estas posibilidades etiológicas, las cefalosporinas no son el grupo de fármacos más adecuado, ya que tanto enterococos con *Pseudomonas aeruginosa* quedan fuera del espectro de todas ellas, si exceptuamos las cefalosporinas con actividad específica frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Además, lo que es más importante, los anaerobios quedan fuera del espectro de todas, con la excepción de las cefamicinas. Otros grupos, como carbapenémicos o combinaciones β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas (piperacilina/tazobactam sobre todo) cubren de forma más eficaz todo el espectro de posibles patógenos implicados. De este modo, el único grupo de cefalosporinas aceptable como monoterapia en este tipo de infecciones serían las cefamicinas porque cubren bien los principales patógenos implicados (enterobacterias y anaerobios), a pesar de que otros patógenos posiblemente implicados quedan fuera de su espectro y su actividad frente a *Bacteroides fragilis* resultó inferior a la de otros fármacos empleados como monoterapia, como combinaciones β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas o carbapénicos (tabla 2).

No obstante, la pauta terapéutica no tiene por qué ser monoterápica y en ese cambio las combinaciones de cefalosporinas con otros antimicrobianos que cubran sus carencias pueden ser adecuadas y aportar además ventajas desde otros puntos de vista. Así, algunos de los grupos que mejor cubrirían el espectro en infecciones de la vía biliar serían los carbapenémicos. Sin embargo, su eliminación por vía biliar es baja, mientras que tanto cefamicinas como cefalosporinas de tercera generación alcanzan concentraciones biliares varias veces superiores a las séricas. En este sentido, la combinación de cefalosporinas de tercera o cuarta generación con un anaerobicida específico, como clindamicina o metronidazol, y eventualmente con ampicilina para cubrir la posible implicación de enterococos, también puede ser una pauta adecuada. De hecho, la combinación cefalosporina de tercera o cuarta generación más metronidazol más ampicilina constituye una de las pautas recomendadas en este protocolo en infecciones intraabdominales leves o moderadas (tabla 2), adquiridas en la comunidad, en pacientes inmunocompetentes que no hayan recibido tratamiento antimicrobiano

Tabla 2. Recomendaciones de la SEQ en el tratamiento empírico de la infección intraabdominal.

SITUACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO	ALTERNATIVA
Peritonitis secundaria leve o moderada adquirida en la comunidad Paciente inmunocompetente No antibióticos > 48 h previamente a la peritonitis	β -lactámico + inhibidor de β -lactamasas (amoxicilina-clavulánico 2-0,2g/6-8 h i.v. o piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/8 h i.v.) Cefalosporina 3. ^a /4. ^a generación (cefotaxima 1-2 g/8 h i.v. o ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v. o cefepima 2 g/12 h i.v.) + metronidazol 500 mg/8-12 h i.v. ± ampicilina* 1g/4-6 h i.v.	Aztreonam 1-2 g/8 h i.v. o aminoglucósido (dosis única/24 h i.v.) o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v. + metronidazol 500 mg/ 8-12 h i.v. ± vancomicina* 1 g/12 h i.v. o teicoplanina* 6 mg/kg/24 h i.v.
Peritonitis secundaria grave, nosocomial Paciente inmunodeprimido o antibióticos > 48 h previamente a la peritonitis	Piperacilina-tazobactam** 4-0,5 g/6-8 h i.v. Imipenem/meropenem 1 g/6-8 h i.v.**	Aztreonam 1-2 g/8 h i.v. o amikacina (dosis única/24 h i.v.) o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v. + metronidazol 500 mg/8-12 h i.v. + vancomicina* 1 g/12 h i.v. o teicoplanina* 600 mg/24 h i.v.
Colecistitis o colangitis agudas	Amoxicilina-clavulánico 2-0,2 g/6-8 h i.v. o piperacilina-tazobactam 4-0,5/8 h i.v. o cefotaxima 1-2 g/8 h i.v. ± ampicilina * 1 g 4-6 h.i.v.	Aztreonam 1-2 g/8 h i.v. o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v. ± vancomicina * 1 g/12 h i.v. o teicoplanina* 6 mg/kg/24 h i.v.

(continúa)

Tabla 2. Recomendaciones de la SEQ en el tratamiento empírico de la infección intraabdominal (*continuación*).

SITUACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO	ALTERNATIVA
Colecistitis complicada (enfisematosa y absceso pericolecístico)	Piperacilina-tazobactam** 4-0,5 g/6-8 h i.v. o imipenem o meropenem**, +1 g/6-8 h i.v.	Aztreonam 1-2 g/8 h i.v. o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v. o amikacina 15 mg/kg/24 h i.v.
Colangitis en pacientes con anastomosis biliodigestiva, externa o endoprótesis y tratamiento antibiótico previo	tras CPRE, derivación biliar	+ vancomicina 1 g/12 h i.v. o teicoplanina 6-10 mg/kg/24 h i.v. ± metronidazol ++ 500 mg/8-12 h i.v.

* En general no es necesario añadir un antimicrobiano activo frente a *Enterococcus* spp. (ampicilina o un glicopéptido) en el tratamiento de la peritonitis adquirida fuera del hospital.

** Considerar la asociación de un aminoglucósido en caso de *shock* séptico APACHE 15 o si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo.

* En general no es necesario añadir un antimicrobiano activo frente a *Enterococcus* spp. (ampicilina o un glicopéptido) en el tratamiento de la colecistitis o colangitis no complicadas.

** Considerar la asociación de un aminoglucósido en caso de *shock* séptico.

+ La eliminación (concentración) biliar de las carbapenémicos es inferior a la piperacilina-tazobactam.

++ Considerar la adición de un antibiótico anaeróbico (metronidazol) en caso de colecistitis enfisematosa o colangitis en el paciente con anastomosis biliodigestiva.

durante más de 48 h antes de la peritonitis. No obstante, en este caso se puede incluso prescindir de la adición de ampicilina, ya que la implicación de enterococos en pacientes procedentes de la comunidad y que no hayan recibido tratamiento previo no resulta habitual. Otros protocolos, como el propuesto por la IDSA, incluyen en estos casos de infección intraabdominal leve a moderada cefalosporinas de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima) combinadas con metronidazol.

En cambio las cefalosporinas quedan excluidas en los protocolos de tratamiento de pacientes con infecciones graves, adquiridas en el hospital, inmunodeprimidos o con tratamiento antibiótico previo, en las que se recurre preferentemente a antimicrobianos o combinaciones, como es el caso de piperacilina/tazobactam o carbapenémicos, que cubren con mayores garantías la presencia de otros microorganismos (enterococos, estafilococos *Pseudomonas aeruginosa*) y de patógenos eventualmente más resistentes y que pueden incluso combinarse con un aminoglucósido.

No ocurre así en los protocolos propuestos por la IDSA, en los cuales la combinación cefalosporina de tercera o cuarta generación con metronidazol es una de

las pautas combinadas recomendadas en este tipo de pacientes. Los protocolos de la IDSA aconsejan también como pauta alternativa la combinación de metronidazol con una fluoroquinolona, pero en nuestro medio los altos niveles de resistencia a fluoroquinolonas en gramnegativos, sobre todo en *Escherichia coli*, hacen poco recomendable esta estrategia, siendo más prudente, en caso de pauta combinada, utilizar la que incluye cefalosporinas.

Del mismo modo, en el caso de la patología biliar, colecistitis y colangitis agudas, la IDSA admite el uso de cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima preferentemente), eventualmente combinadas con ampicilina por la posible implicación de enterococos. Sin embargo, en las colecistitis complicadas, por motivos similares resulta preferible recurrir a fármacos como piperacilina/tazobactam o carbapenémicos.

En el área de infecciones que afectan al aparato respiratorio alto y bajo la SEQ ha desarrollado también diversos protocolos terapéuticos, en colaboración con sociedades relacionadas con las áreas correspondientes (ORL, Medicina de Familia, Aparato Respiratorio, etcétera).

En el protocolo sobre diagnóstico y tratamiento de sinusitis desarrollado por la SEQ y la Sociedad Española de ORL y patología cervicofacial, las cefalosporinas de tercera generación aparecen como tratamiento de elección en las sinusitis complicadas o graves. En los casos moderados, así como en las sinusitis frontal o esfenoidal, puede ser suficiente con una fluoroquinolona activa frente a neumococos o amoxicilina-clavulánico, pero en sinusitis maxilar complicada o grave se requiere un tratamiento parenteral hospitalario con un microorganismo con altos niveles de actividad y las cefalosporinas de tercera generación constituyen, por tanto, el grupo más adecuado. No suponen un tratamiento adecuado, en cambio, en las sinusitis odontogénicas ni en las crónicas por la frecuente implicación de microorganismos anaerobios.

La irrupción de los nuevos macrólidos y cetólidos y las nuevas fluoroquinolonas con mayor actividad frente a grampositivos, conocidas como fluoroquinolonas «respiratorias», junto con el incremento de resistencia en neumococos, han supuesto en los últimos años cambios importantes en los protocolos de tratamiento de infección respiratoria y sobre todo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y han desplazado a las cefalosporinas en ciertos aspectos relacionados con el tratamiento de infecciones respiratorias. La SEQ ya había propuesto un protocolo de tratamiento empírico de la NAC en 1998, junto con la SEPAR, habiendo propuesto con posterioridad otro en 2003, adaptándose a los cambios acaecidos en el transcurso de esos cinco años.

De acuerdo con el protocolo más reciente, el uso de cefalosporinas no está indicado en pacientes con NAC con criterio de tratamiento domiciliario, en los que

el tratamiento de elección son cetólidos y fluoroquinolonas. Ya en el protocolo inicial no aparecían las cefalosporinas en este grupo de pacientes; las únicas diferencias derivan de la supresión de amoxicilina, que sí aparecía en el primer protocolo, y de la sustitución en el más reciente de macrólidos por cetólidos (tabla 3). Otros protocolos, como el de la IDSA, hacen una clasificación más detallada y estratificada de los pacientes de tratamiento extrahospitalario, pero tampoco incluyen cefalosporinas en su tratamiento, para el que recurren sobre todo a fluoroquinolonas, macrólidos y amoxicilina-clavulánico. Solamente aparecen las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación como parte de tratamientos alternativos combinados, en pacientes con comorbilidad y tratamientos antibióticos previos y en sobreinfecciones bacterianas en cuadros gripales.

En pacientes con criterios de vigilancia en Urgencias sin ingreso formal, solamente está indicada la ceftriaxona, combinada con un macrólido, como alternativa a los tratamientos de elección, que son también telitromicina y fluoroquinolonas activas frente a neumococo. En áreas con muy baja incidencia de *Legionella*, sería asimismo aceptable el uso de ceftriaxona sola, pero siempre como alternativa al tratamiento de elección: telitromicina o fluoroquinolonas respiratorias. Este grupo de pacientes aparece contemplado solamente en el protocolo más reciente, mientras el protocolo anterior diferenciaba sólo entre pacientes con o sin criterios de hospitalización.

Estos criterios se justifican ya que la telitromicina se mantiene activa frente a la mayor parte de microorganismos resistentes a macrólidos e incluye en su espectro tanto los patógenos bacterianos típicos (neumococo, *Haemophilus* y *Moraxella catarrhalis*) como los causantes de neumonía atípica. Las fluoroquinolonas muestran un espectro similar, mayor que el de las cefalosporinas y los β -lactámicos en general, y unos índices de resistencia que en este momento siguen siendo bajos, a pesar de las alarmas surgidas respecto a un posible incremento de la resistencia. Además, ambos grupos permiten el uso de monoterapia y, especialmente en el grupo de pacientes sometidos a vigilancia en Urgencias sin ingreso formal, terapia secuencial. Tanto macrólidos como β -lactámicos requerirían, para una adecuada cobertura, un uso conjunto, salvo en circunstancias muy específicas, y la posibilidad de terapia secuencial resulta mucho más problemática.

Tanto en el protocolo más antiguo como en el más reciente, las indicaciones de las cefalosporinas en la NAC se restringen sobre todo a los cuadros graves, que requieren hospitalización tanto en sala convencional como en UCI. En los casos de pacientes ingresados en sala convencional, el tratamiento de elección es una cefalosporina de tercera generación (básicamente ceftriaxona, por su actividad similar a la de la cefotaxima y larga hemivida) asociada a un macrólido o una fluoroquinolona respiratoria. Esta estrategia terapéutica es la misma planteada por la IDSA, con la única diferencia de que esta Sociedad plantea una prioridad de la fluoroquinolona si

Tabla 3. Recomendaciones de la SEQ en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (1998 y 2003).

SITUACIÓN CLÍNICA	CRITERIOS 1998	CRITERIOS 2003
Pacientes sin criterios de hospitalización	Neumonía típica: amoxicilina oral 1g/8 h o fluoroquinolona 3. ^a -4. ^a gen. oral o macrólido oral x 10 d Neumonía atípica: fluoroquinolona 3. ^a -4. ^a gen. oral o macrólido oral x 10-15 d	Telitromicina, moxifloxacino o levofloxacino v.o. x 7 d Alternativa: azitromicina o claritromicina v.o. x 7 d
Pacientes con criterios de vigilancia breve (< 24 h) en Urgencias	—	Ceftriaxona i.v. o amoxicilina-clavulánico v.o. o i.v. asociadas a un macrólido (azitromicina o claritromicina v.o.) x 7-10 d
Pacientes con criterio de hospitalización en sala convencional	Cefalosporina 3. ^a gen. (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-clavulánico i.v. ± Macrólido v.o. o i.v. o fluoroquinolona 2. ^a gen. x ≥10 d Fluoroquinolona 3. ^a /4. ^a gen. x ≥10 d	Ceftriaxona i.v. + Macrólido (azitromicina o claritromicina) v.o. o i.v. x 10 d Levofloxacino v.o. o i.v. x 10 d Alternativa: amoxicilina-clavulánico i.v. + Macrólido v.o. o i.v. x 10 d
Pacientes con criterio de hospitalización en UCI	Cefalosporina 3. ^a gen. (cefotaxima o ceftriaxona) o 4. ^a gen. (cefepima) + Macrólido v.o. o i.v. o fluoroquinolona 2. ^a gen. x ≥ 10 d Fluoroquinolona 4. ^a gen. i.v. x ≥ 10 d	Cefalosporina 3. ^a gen. (cefotaxima o ceftriaxona) o 4. ^a gen. (cefepima) + levofloxacino i.v. x 10 d Alternativa: cefalosporina 3. ^a gen. (cefotaxima o ceftriaxona) o 4. ^a gen. (cefepima) + macrólido i.v. x 10 d

no han existido tratamientos antimicrobianos previos, mientras que da preferencia a la combinación macrólido más β -lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina/sulbactam o ertapenem) si han existido tratamientos antimicrobianos previos. Esto permite cubrir con eficacia los patógenos típicos más habituales (neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*), otros patógenos menos frecuentes, como enterobacterias, y patógenos atípicos, sobre todo *Legionella*. En determinadas circunstancias, como pacientes ancianos sin comorbilidad, neumonía en pacientes con bronquitis crónica o sospecha de implicación de anaerobios, puede plantearse la sustitución de la cefalosporina de tercera generación por amoxicilina-clavulánico. Sin embargo, en todas las demás circunstancias es preferible la cefalosporina por su mayor espectro y actividad frente a enterobacterias. Ésta es la principal diferencia respecto al protocolo de 1998, en el que se consideraba la amoxicilina-ácido clavulánico una alternativa perfectamente intercambiable con las cefalosporinas en cualquier circunstancia en estos pacientes. Sin embargo, su uso en el protocolo actual queda mucho más restringido, configurándose las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como los β -lactámicos de uso preferente en estos pacientes.

En el caso de hospitalización en UCI, y con una justificación similar, el tratamiento de elección incluye una cefalosporina de tercera (ceftriaxona o cefotaxima) o cuarta generación (cefepima) asociada a una fluoroquinolona respiratoria, mientras que la alternativa consiste en la combinación de cualquiera de estas cefalosporinas con un macrólido, estrategia también similar a la planteada por la IDSA. Solamente si existe sospecha de implicación de anaerobios o de *Pseudomonas aeruginosa* la pauta debe modificarse hacia monoterapias que cubran eficientemente bacterias anaerobias (amoxicilina-clavulánico o carbapenémicos) o incluir antimicrobianos eficaces frente a *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenémicos o piperacilina/tazobactam). Pese a su buen comportamiento frente a *Pseudomonas aeruginosa*, no se recomienda en este caso el uso de ceftadidima por su escasa actividad frente al neumococo resistente a penicilina. La IDSA plantea, en el caso de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la combinación de β -lactámicos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa* (piperacilina, piperacilina/tazobactam, cefepima y carbapenémicas) con ciprofloxacino y, eventualmente, también con un aminoglucósido.

Otras Sociedades, como la Infectious Diseases Society of America (IDSA), han publicado protocolos para pacientes específicos. Así, la IDSA ha publicado unas normas específicas para casos de neumonía en pacientes VIH-positivos, ya que la prevalencia de la infección (100 casos/1.000 pacientes VIH-positivos anualmente) es muy superior a la de la población normal. La etiología resulta similar a la de los pacientes no infectados, ya que los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. En concreto, el riesgo de desarrollar una neumonía por *Streptococcus pneumoniae* es entre 150 y 300 veces mayor en un paciente VIH-positivo respecto a uno

VIH-negativo en el mismo grupo de edad. Las recomendaciones de tratamiento en este caso son similares a las propugnadas por la SEQ para pacientes que requieren hospitalización: una cefalosporina de tercera generación parenteral (cefotaxima o ceftriaxona) o una fluoroquinolona con actividad frente a neumococos, debiendo considerarse la posibilidad de usar una cefalosporina de tercera generación combinada con un macrólido o una fluoroquinolona en los casos más graves.

En los pacientes con una inmunodeficiencia grave, si hay historia de infecciones previas por *Pseudomonas aeruginosa*, bronquiectasias o neutropenia relativa o absoluta, es conveniente cubrir la posibilidad de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* u otros gramnegativos. En este caso, los tratamientos de elección serían ceftacidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, un carbapenémico o ciprofloxacino o levofloxacino a altas dosis, teniendo en cuenta que tanto ceftazidima como ciprofloxacino deberán en ese caso complementarse con otro antimicrobiano para cubrir adecuadamente grampositivos.

Del mismo modo, la SEQ ha publicado dos protocolos de tratamiento antimicrobiano de las agudizaciones de la EPOC, uno en 1998 y otro en 2002, junto con la SEPAR, la SEMES, la SEMERGEN y la SEMG. Al igual que en el caso de las neumonías, en las reagudizaciones leves de la EPOC es preferido el tratamiento oral y no se recomienda emplear cefalosporinas. Estas tienen utilidad, como tratamiento parenteral, tanto en pacientes sin riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, cuando la situación del paciente hace recomendable su ingreso hospitalario (cefalosporinas de tercera o cuarta generación), como en pacientes con riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, dados los altos niveles de resistencia a fluoroquinolonas existentes en nuestro medio. En este caso cefepima, piperacilina/tazobactam o un carbapenémico, sólo o asociados a un aminoglicósido, se consideran el tratamiento de elección inicial.

También se han establecido protocolos en relación con faringoamigdalitis. Es bien conocido que la mayor parte de las faringoamigdalitis son de etiología vírica y que, por tanto, no se benefician de tratamiento antibiótico alguno. Aunque dentro de las faringoamigdalitis bacterianas existe una amplia variedad de posibilidades etiológicas (*Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, etc.), la etiología principal, con gran diferencia respecto al resto de agentes, es *Streptococcus pyogenes*, de modo que las pautas terapéuticas que se establecen están dirigidas básicamente frente a este microorganismo, con el objetivo tanto de erradicarlo, acortando el curso clínico de la enfermedad y evitando el contagio, como de prevenir las complicaciones supuradas. Pese a los diversos estudios relativos a fracasos terapéuticos con penicilina, derivados de la presencia de otros microorganismos productores de β -lactamasas, tolerancia a penicilina, etc., lo cierto es que la penicilina V oral administrada en dos o tres dosis diarias durante diez días continúa siendo el

tratamiento de elección, tanto en el protocolo de la SEQ como en otros publicados por sociedades internacionales, como la IDSA. No obstante, diversas circunstancias, como eventuales fracasos con penicilina o alergia a la misma, obligan a disponer de alternativas terapéuticas. Dentro de ellas, los protocolos de la SEQ incluyen las cefalosporinas orales, como cefadroxilo, cefprozilo o cefixima, con los que existe experiencia de una buena eficacia en la faringoamigdalitis aguda con una dosis diaria. Otros protocolos, como el de la IDSA, recomiendan sin embargo todavía cefalosporinas de primera generación, también durante diez días, aunque en el momento de publicación de dichos protocolos la FDA ya autorizaba para cefdinir y cefpodoxima, al igual que para azitromicina, regímenes de cinco días. Sin embargo no se consideran como opción en faringoamigdalitis recurrentes, en las cuales se prefiere un cetólido o una combinación β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas. Otros protocolos, aunque presentan primeras opciones diferentes en faringoamigdalitis recurrentes, como clindamicina, no incluyen en todo caso tampoco cefalosporinas.

Las cefalosporinas tienen también un papel importante en los protocolos terapéuticos de pacientes neutropénicos con fiebre; también en este terreno la SEQ ha elaborado, junto con la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, una guía clínica con el fin de orientar los tratamientos en estos pacientes.

En el paciente neutropénico, por su situación de inmunodepresión, los cuadros infecciosos resultan más frecuentes, pueden ser más graves y pueden implicar a menudo microorganismos inhabituales en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, aunque no se puede perder de vista esta posibilidad, los microorganismos más frecuentemente implicados son patógenos también habituales en otros grupos de pacientes, sobre todo *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, estreptococos, incluyendo neumococos, enterococos, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*.

La situación clínica del paciente neutropénico hace que, de manera habitual, se tengan que establecer tratamientos antimicrobianos previamente al conocimiento del agente etiológico, lo que obliga al uso de antimicrobianos de amplio espectro y alta eficacia, entre los que las cefalosporinas más modernas ocupan un lugar importante. Así, en el protocolo mencionado se contemplan tres posibilidades de monoterapia en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril: piperacilina/tazobactam, un carbapenémico o cefepima. Esta última es cefalosporina de cuarta generación que mantiene una excelente actividad frente a gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, y una actividad moderada frente a grampositivos. Existen toda una serie de circunstancias que indican la adición de otros antimicrobianos al elegido en monoterapia, pero en ningún caso estas pautas adicionales incluyen otras cefalosporinas. La disponibilidad de cefalosporinas de tercera generación orales sí permite, en cambio, la indicación del cambio a vía oral (ceftibuteno o cefi-

xima) en pacientes clínicamente estables, sin foco de infección aparente ni mucositis importante, siempre que el recuento de neutrófilos superior a 500/ml. El protocolo sugerido por la IDSA en 2002 incluye cefalosporinas de tercera y cuarta generación en la práctica totalidad de los supuestos que afectan a pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo, así como en los de bajo riesgo (pacientes sin localización de infección ni signos o síntomas de infección sistémica) que precisen tratamiento intravenoso. En estos casos la IDSA recomienda el uso de una cefalosporina con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* (ceftacídima o cefepíma) o un carbapenémico, en monoterapia, combinados con un aminoglucósido o con vancomicina en caso de que se considere necesario cubrir la posibilidad de una infección por grampositivos.

El tratamiento del paciente neutropénico con fiebre es casi invariablemente hospitalario. Sin embargo, este protocolo establece una serie de criterios de acuerdo con los cuales podría considerarse la posibilidad de tratamiento domiciliario. Se trata de pacientes con una duración previsiblemente corta de la neutropenia (inferior a diez días), menores de 60 años, sin criterios de sepsis grave ni foco aparente, comorbilidad ni episodios previos de infección documentada durante fases de neutropenia, que no presenten otras causas de inmunosupresión ni neoplasias no controladas. En estos pacientes cabe la posibilidad de plantear una terapia oral extrahospitalaria con alguno de los grupos de fármacos que lo permiten, básicamente tres: combinaciones β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas, fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación orales. La IDSA también contempla la posibilidad de tratamiento empírico extrahospitalario en pacientes de bajo riesgo en los que no se haya conseguido identificar el agente etiológico, siempre que la fiebre haya desaparecido a los 3-5 días. En ese caso se podría cambiar a ciprofloxacino más amoxicilina-clavulánico o cefixima para continuar el tratamiento ambulatorio.

Así, en pacientes que no han recibido profilaxis previa con fluoroquinolonas, se plantea el uso de levofloxacino o de amoxicilina-clavulánico o una cefalosporina de tercera generación oral asociados a ciprofloxacino. Por el contrario, si el paciente tiene antecedentes de haber sido sometido a tratamiento o profilaxis con fluoroquinolonas, la pauta es una cefalosporina de tercera generación parenteral de larga vida media (ceftriaxona) u oral (ceftibuteno), asociadas o no a teicoplanina.

Existen otras circunstancias en las que el claro predominio de los microorganismos grampositivos como agentes etiológicos reduce mucho la utilidad de cefalosporinas en los protocolos terapéuticos. No obstante, aun en estos casos las cefalosporinas tienen algunas indicaciones, como en las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración, respecto a las cuales se estableció en 2003 un protocolo por la SEQ, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Oncología Médica y la Sociedad Española de Medicina Interna.

Aunque los agentes etiológicos principales de estas infecciones son grampositivos, sobre todo estafilococos coagulasa-negativos, se considera que entre el 15 y el 30% de estas infecciones podrían deberse a bacilos gramnegativos, tanto enterobacterias como bacilos gramnegativos no fermentadores. Un estudio sobre casi diez años indica que un 28% de las infecciones de catéteres correspondería a bacilos gramnegativos, de los cuales aproximadamente un 15% se deberían a *Pseudomonas aeruginosa*.

La infección de un catéter intravenoso de duración prolongada presenta un alto riesgo de complicaciones potenciales, lo que hace recomendable que los pacientes con signos sistémicos de infección, en los que se sospeche su relación con un catéter, reciban un régimen de tratamiento empírico que cubra estafilococos, incluyendo estafilococos resistentes a la meticilina y bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. En consecuencia el protocolo establecido por las sociedades científicas antes mencionadas recomienda como tratamiento empírico inicial de una infección del catéter la utilización de un glicopéptido (vancomicina o teicoplanina) asociado a un β -lactámico activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Preferiblemente, el β -lactámico debería cubrir adecuadamente también enterobacterias, lo que, entre otras posibilidades, hace recomendable el uso de una cefalosporina de cuarta generación.

En las infecciones del catéter de etiología conocida se contempla el uso de cefalosporinas, en concreto ceftacídima o cefepíma, como una de las alternativas en las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Otras alternativas igualmente válidas son piperacilina/tazobactam, un carbapenémico o ciprofloxacino, todos eventualmente asociados a un aminoglicósido, en especial en casos de sepsis grave o *shock* séptico.

Otras sociedades han publicado protocolos relativos a cuadros infecciosos sobre los cuales la SEQ no se ha pronunciado aún y en los que también se considera el uso de cefalosporinas. Así, la IDSA publicó en 2001 un protocolo relativo al tratamiento de infecciones entéricas en el que las cefalosporinas de tercera generación aparecen contempladas, aunque con todas las limitaciones conocidas respecto a la habitual impropiedad del tratamiento antibiótico en estos cuadros. Así, ceftriaxona aparece como una de las posibilidades terapéuticas, junto a cotrimoxazol, fluoroquinolonas y azitromicina, en shigelosis y junto a cotrimoxazol y fluoroquinolonas en infecciones por *Salmonella* no *typhi*.

En su protocolo sobre tratamiento de infecciones oportunistas en adultos y adolescentes infectados por el VIH, además de las consideraciones relativas a infecciones respiratorias, ya mencionadas, la IDSA recomienda también el uso de cefalosporinas de tercera generación como alternativa al uso de fluoroquinolonas en infecciones por *Salmonella* en diversas circunstancias, como resistencia a este gru-

po de antibióticos o embarazo. A diferencia de los pacientes VIH-negativos, en los pacientes VIH-positivos se recomienda tratar todos los casos de salmonelosis, dado el riesgo de desarrollar cuadros bacteriémicos.

Del mismo modo, el protocolo de tratamiento de infecciones oportunistas en niños VIH-positivos, cefotaxima, ceftriaxona y cefuroxima se recomiendan como tratamiento empírico inicial en bacteriemia, neumonía y meningitis adquiridas en la comunidad; también en sepsis relacionadas con catéter en niños VIH-positivos, dada la conveniencia de cubrir tanto la implicación de *Pseudomonas aeruginosa* como de Gram positivos, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, se recomienda la utilización de ceftacídima más vancomicina.

El amplio espectro y el bajo índice de toxicidad y efectos secundarios de las cefalosporinas hacen que aparezcan como uno de los tratamientos posibles, tanto empíricos como orientados etiológicamente, en numerosos cuadros infecciosos. Sin embargo, constituyen el tratamiento de elección en un número relativamente pequeño de síndromes infecciosos. Quizás uno de los síndromes en los que la preponderancia de las cefalosporinas como tratamiento de elección es más clara lo constituye la meningitis bacteriana. Las cefalosporinas de tercera generación abarcan en su espectro todos los patógenos causantes habituales de meningitis, tienen frente a ellos una buena actividad intrínseca y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, lo que les convierte en un excelente recurso frente a estos cuadros. La SEQ no ha publicado aún protocolos terapéuticos referidos a este síndrome infeccioso, pero otras sociedades, como la IDSA, sí lo han hecho. La IDSA plantea una serie de recomendaciones orientadas en función de las circunstancias clínicas y de la existencia de resultados diagnósticos orientativos y en todos los casos las cefalosporinas tienen un lugar preponderante. Así, tanto en pacientes en los que haya que plantear un tratamiento empírico en función del grupo de edad como en los que se den factores modificadores de la etiología, como traumatismos, neurocirugía, etc., las cefalosporinas de tercera o cuarta generación están siempre presentes, habitualmente combinadas con otro antimicrobiano, dirigido sobre todo a completar el espectro frente a gram-positivos (tabla 4).

Del mismo modo, cuando exista un diagnóstico orientativo basado en la tinción de Gram, la presencia presuntiva de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* o *Escherichia coli* debe llevar a la utilización empírica de una cefalosporina de tercera generación, en combinación con vancomicina en caso de que se sospeche la presencia de un neumococo.

Finalmente, cuando existe diagnóstico etiológico, las cefalosporinas de tercera o cuarta generación aparecen como tratamiento de elección o tratamiento alternativo en todos los patógenos habituales, quedando excluidas solamente en estafilococos, enterococos y *Listeria monocytogenes* (tabla 5).

Tabla 4. Recomendaciones de la IDSA para el tratamiento de meningitis bacterianas.

Factores predisponentes	Patógenos probables	Tratamiento
Edad		
< 1 mes	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Klebsiella</i> spp.	Ampicilina + cefotaxima, ampicilina + aminoglicósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Escherichia coli</i> .	Vancomicina + cefalosporina 3. ^a gen.*
2-50 años	<i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Vancomicina + cefalosporina 3. ^a gen.*
> 50 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> y bacilos gramnegativos	Vancomicina + ampicilina+ cefalosporina 3. ^a gen.*
Traumatismo craneal		
Fractura de la base del cráneo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Streptococcus pyogenes</i>	Vancomicina + cefalosporina 3. ^a gen.*
Traumatismo penetrante	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos y bacilos gramnegativos (incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomicina + Cefepima ó ceftazidima o meropenem
Neurocirugía	Bacilos gramnegativos (incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos	Vancomicina + Cefepima ó ceftazidima o meropenem
Shunt del líquido cefalorraquídeo	Bacilos gramnegativos (incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos y <i>Propionibacterium acnes</i> .	Vancomicina + Cefepima ó ceftazidima o meropenem

*Cefotaxima o ceftriaxona.

Tabla 5. Recomendaciones de la IDSA para el tratamiento de meningitis bacterianas con diagnóstico etiológico.

Factores predisponentes	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
CMI penicilina < 0.1 mg/ml	Penicilina y ampicilina	Cefalosporina 3. ^a gen. ¹ y cloranfenicol
CMI penicilina 0.1-1 mg/ml ²	Cefalosporina 3. ^a gen. ¹	Cefepima y meropenem
CMI penicilina ≥ 2 mg/ml	Cefalosporina 3. ^a gen. + vancomicina ^{1,3}	Fluoroquinolona ⁴
CMI cefotaxima > 1 mg/ml	Cefalosporina 3. ^a gen. + vancomicina ^{1,3}	Fluoroquinolona ⁴
<i>Neisseria meningitidis</i>		
CMI penicilina < 0.1 mg/ml	Penicilina y ampicilina	Cefalosporina 3. ^a gen. ¹ y cloranfenicol
CMI penicilina 0.1-1 mg/ml	Cefalosporina 3. ^a gen. ¹	Fluoroquinolona, cloranfenicol y meropenem.
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina y penicilina G ⁵	Trimetoprim sulfametoxazol y meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina y penicilina G ⁵	Cefalosporina 3. ^a gen. ¹
<i>Escherichia coli</i> y otras enterobacterias⁷	Cefalosporina 3. ^a gen.	Aztreonam, fluoroquinolonas, meropenem, SXT y ampicilina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>⁷	Ceftazidima ⁵ y cefepima ⁵	Aztreonam ⁵ , ciprofloxacino ⁵ y meropenem ⁵
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-lactamasa (-)	Ampicilina	Cefalosporina 3. ^a gen. ¹ , cefepima, cloranfenicol y fluoroquinolona
β-lactamasa (+)	Cefalosporina 3. ^a gen.	Cefepima, cloranfenicol y fluoroquinolona
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Meticilina-S	Nafcilina y oxacilina	Vancomicina y meropenem
Meticilina-R	Vancomicina ⁶	Trimetoprim sulfametoxazol y linezólido
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina ⁶	Linezólido
<i>Enterococcus spp.</i>		
Ampicilina-S	Ampicilina + gentamicina	
Ampicilina-R	Ampicilina + gentamicina	
Ampicilina y vancomicina-R	Linezólido	

¹Cefotaxima o ceftriaxona. ²Cepas sensibles a cefotaxima/ceftriaxona. ³Considerar adición de rifampicina si CMI de ceftiaxona > 2 mg/ml. ⁴Gatifloxacino o moxifloxacino. ⁵Se debe considerar la adición de un aminoglucósido. ⁶Considerar la adición de rifampicina. ⁷La elección de un antimicrobiano concreto debe guiarse por los resultados de sensibilidad *in vitro*.

Bibliografía

- Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monsó E, *et al.* Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter.* 2001; 14:
- Álvarez F, Bouza E, García Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo JJ, *et al.* Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter.* 2002; 15: 375-85.
- Álvarez Rocha L, Azanza JR, Balibrea JL, Cainzos M, García-Rodríguez JA, Gomis M, *et al.* Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Rev Esp Quimioter.* 2000; 13: 112-22.
- Ayers LW, Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, Fuchs PC, Gavan TL, *et al.* Cefotetan, a new cephamycin: comparison of in vitro antimicrobial activity with other cephems, beta-lactamase stability, and preliminary recommendations for disk diffusion testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22: 859-77.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: S131-5.
- Bernard HR, Cole WR. The prophylaxis of surgical infection: The effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery.* 1964; 56: 151-7.
- Birnbaum J, Stapley EO, Miller AK, Wallick H, Hendlin D, Woodruff HB. Cefoxitin, a semi-synthetic cephamycin: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother.* 1978; 4: 15-32.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14: 933-51.
- Bragman SGL, Casewell MW. The in-vitro activity of ceftibuten against 475 clinical isolates of gram-negative bacilli, compared with cefuroxime and cefadroxil. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 25: 221-6.
- Bryskier A. Anti-anaerobic activity of antibacterial agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10: 239-67.
- Frías J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, *et al.* Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioter.* 1998; 11: 255-61.
- García Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J, *et al.* Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioter.* 2001; 14: 103-23.
- García-Rodríguez JA, Prieto J, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Azanza JR, *et al.* Documento de consenso sobre quimioprofilaxis quirúrgica. *Rev Esp Quimioter.* 2000; 13: 205-13.
- Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jul; 11(supl 4): 1-16.

- Greenwood D, Pearson N, Eley A, O’Grady F. Comparative in vitro activities of cefotaxime and ceftizoxime (FK749): new cephalosporins with exceptional potency. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980; 17: 397-401.
- Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, *et al.* Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 331-51.
- Jones RN, Thornsberry C. Cefotaxime: a review of in vitro antimicrobial properties and spectrum of activity. *Rev Infect Dis.* 1982; 4 supl: S300-15.
- Kessler RE. Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 331-6.
- King A, Boothman C, Phillips I. Comparative in vitro activity of ceftazidime and ceftazidime, two new cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990; 9: 677-85.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1405-33.
- Neu HC. Beta-lactamase stability of ceftazidime in comparison with other beta-lactam compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1983; 1: 313-6.
- Neu HC. Cephalosporin antibiotics: molecules that respond to different needs. *Am J Surg.* 1988; 155(5A): 1-4.
- Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1996; 52: 125-58.
- Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1985; 29: 105-61.
- Sanders CC. Cefepime. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 369-79.
- Smith BR. Cefsulodin and ceftazidime, two antipseudomonal cephalosporins. *Clin Pharm.* 1984; 3: 373-85.
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMergen). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter.* 2003; 16: 457-66.
- Sociedad Española de Quimioterapia, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Medicina Interna. Tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración. *Rev Esp Quimioter.* 2003; 16: 343-60.
- Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Diagnóstico y Tratamiento Antimicrobiano de la Sinusitis. *Rev Esp Quimioter.* 2003; 16: 239-51.
- Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Medicina General, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de la amigdalitis. *Rev Esp Quimioter.* 2003; 16: 74-88.

- Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, *et al.* Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections. Clin Infect Dis. 2003; 37: 997-1005.
- Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, *et al.* Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Clin Infect Dis. 2004; 38: 1651-72.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, *et al.* Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267-84.
- Walker A, Krepel C, Gohr C, Edmiston C. Microflora of abdominal sepsis by locus of infection. J Clin Microbiol. 1994; 32: 557-8.

