

J. Gómez¹
E. García Vázquez²
J. Ruiz Gómez³

Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007)

¹ Servicio de Medicina Interna-Infeciosas
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia

² Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia

³ Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia

Las resistencias bacterianas constituyen en la actualidad uno de los problemas más importantes de la patología infecciosa. La relación entre resistencia bacteriana *in vitro* y respuesta clínica *in vivo* no siempre está bien definida, ya que el fallo terapéutico puede estar determinado por otros factores (farmacocinéticos y farmacodinámicos). Además hay discordancias entre la actividad *in vitro* e *in vivo* de diversos antimicrobianos (sobre todo el ciprofloxacino) debido a su baja actividad bactericida. En infecciones por *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *K. pneumoniae* y *E. cloacae* sensibles al ciprofloxacino su uso clínico no se asocia con curación por el desarrollo de resistencias inducibles durante el tratamiento antibiótico. De igual forma, la ceftazidima en infecciones por *K. pneumoniae* y *E. cloacae* sensibles a esta cefalosporina y ceftriaxona en infecciones por *S. aureus* sensibles a la metilicina no tienen buena correlación clínico-microbiológica por su baja actividad bactericida y el desarrollo de resistencias durante el tratamiento.

El principal impacto clínico de las resistencias bacterianas es que muchos tratamientos empíricos son inadecuados y esto se traduce en un aumento de la mortalidad, especialmente en las infecciones graves con bacteriemia por *S. aureus* resistente a la metilicina, enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multirresistentes.

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de resistencias bacterianas es el incremento del consumo de diversos grupos de antibióticos. Los programas de protocolización consensuada del tratamiento antibiótico pueden disminuir el desarrollo de resistencias bacterianas. El conocimiento del uso previo de antibióticos es un elemento de especial relevancia en la sospecha clínica precoz de infección bacteriana resistente.

El problema de las resistencias bacterianas es de tal complejidad que requiere un esfuerzo multidisciplinar que implique a los profesionales de los Servicios de Medicina Interna-Infeciosas, Microbiología, Farmacología, Farmacia, Medicina Preventiva y Dirección hospitalaria y que se traduzca en decisiones de actuación unificada y protocolizada en el enfoque clínico y terapéutico de los pacientes con infecciones graves.

Palabras clave:
Resistencia. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Antibiótico. Protocolización. Infecciones.

Rev Esp Quimioter 2008;21(2):115-122

Clinical relevance of bacterial resistance: an historical approach (1982-2007)

Bacterial resistance is currently one of the most important problems of infectious pathology. The relation between *in vitro* and *in vivo* bacterial resistance is not always well defined because therapeutic failure is also related to other factors (pharmacokinetics and pharmacodynamics). In addition, there are disagreements between the *in vitro* and *in vivo* activity of several antimicrobials (especially ciprofloxacin) due to their low bactericidal activity. In infections due to ciprofloxacin susceptible *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL), *K. pneumoniae* and *E. cloacae* their clinical use is not associated to cure because of the development of resistances that are induced during the antibiotic treatment. Ceftazidime in infections due to susceptible strains of *K. pneumoniae* and *E. cloacae* and ceftriaxone in infections due to methicillin susceptible *S. aureus* also do not have a good correlation between *in vitro* and *in vivo* results due to their low bactericidal activity and to the development of resistances during treatment.

The main clinical impact of resistant bacteria is related to the failure of empirical treatments, which is associated to a higher mortality, especially in severe infections

Correspondencia:
Joaquín Gómez
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Ctra. Madrid-Cartagena (El Palmar), s/n
30120 Murcia
Correo electrónico: joagomez@um.es

with methicillin-resistant *S. aureus*, *Enterobacteriae* ESBL and multiresistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

One of the main risk factors for the development of bacterial resistances is the increase of the consumption of several antibiotics. The development of protocols agreed upon by consensus may decrease the impact of bacterial resistances. The knowledge of the previous use of antibiotics is an especially relevant issue to suspect that an infection might be due to resistant bacteria.

Resistant pathogens are a severe problem in the clinical setting and the question is of such a complexity that it requires a multidisciplinary effort that involves the different professionals of the Internal Medicine-Infectious Diseases, Microbiology, Pharmacology, Pharmacy and Preventive Medicine Departments and hospital directors and that results in unified and protocolized actions regarding the clinical and therapeutical approach for the management of severely infected patients.

Key words:

Resistance. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL). Antibiotics. Protocols. Infection.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han tenido y tienen una gran influencia en la historia de la humanidad ya que se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad. De los 53 millones de muertes ocurridas en todo el mundo en el año 2002, una tercera parte fueron debidas a enfermedades infecciosas, y entre ellas encabeza la lista el grupo de infecciones respiratorias en general y las neumonías adquiridas en la comunidad en particular¹.

En el transcurso de los últimos años los antibióticos, uno de los descubrimientos terapéuticos con mayor repercusión en la práctica clínica, se han utilizado con tal profusión que su elevado consumo ha conducido a un incremento notable del desarrollo de resistencias de los patógenos más frecuentes e importantes frente a los antimicrobianos de uso más común².

Las resistencias bacterianas constituyen en la actualidad uno de los problemas más importantes en el campo de la patología infecciosa, por lo que es de gran interés definir sus bases y esbozar unas nuevas perspectivas que posibiliten el diseño de estrategias que ayuden a minimizar este difícil y complejo problema.

¿CÓMO PODEMOS DEFINIR LA RESISTENCIA BACTERIANA?

Entendemos por resistencia bacteriana la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un determi-

nado antibiótico. En la resistencia bacteriana se han identificado diferentes mecanismos utilizados por las bacterias: destrucción o inactivación enzimática, cambios en la permeabilidad de la membrana interna, alteraciones de los precursores de la pared celular, de la membrana y de los ribosomas y otros³.

Uno de los aspectos más controvertidos al hablar de resistencias bacterianas es su significación clínica, ya que la relación entre resistencia bacteriana *in vitro* y respuesta clínica no siempre está bien definida al poder estar condicionado el fallo terapéutico a otros factores. Así, existen factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden explicar una mala respuesta al tratamiento antibiótico: los aminoglucósidos no son eficaces en el tratamiento de abscesos y heridas supurativas al ser inhibidos por el pH ácido del medio⁴; las aminopenicilinas no ofrecen buenos resultados en el tratamiento de enfermos con pielonefritis aguda, ya que no alcanzan altas concentraciones en el parénquima renal⁵; la respuesta a la vancomicina es escasa en pacientes con infecciones óseas, pulmonares o del sistema nervioso central (SNC) por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), ya que este glucopeptido no tiene buena difusión en estas estructuras anatómicas⁶; la penicilina G no alcanza concentraciones adecuadas en el SNC para el tratamiento de infecciones por *Neisseria meningitidis* con sensibilidad disminuida a la misma⁷; y las cefalosporinas orales no alcanzan buenos niveles en la próstata ni en el hueso^{8,9}.

Por otra parte, existen discordancias entre actividad *in vitro* e *in vivo*. Así, aunque bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecalis* puedan ser sensibles *in vitro* al ciprofloxacino, esta actividad *in vitro* no se correlaciona siempre con una adecuada respuesta clínica, sobre todo en caso de infecciones graves, ya que se trata de un antibiótico con escasa actividad bactericida frente a dichos microorganismos¹⁰. De igual forma, en caso de infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Enterobacter cloacae* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sensibles al ciprofloxacino, la actividad *in vitro* tampoco se correlaciona correctamente con una eficacia clínica adecuada, lo cual está relacionado con el desarrollo a los pocos días del comienzo del tratamiento de resistencias inducibles¹¹. Esta situación también se da en el caso de tratamientos con ceftazidima de infecciones causadas por *Klebsiella* o *Enterobacter*, con piperacilina-tazobactam en infecciones por *E. coli* productor de BLEE o con cotrimoxazol en infecciones por *Acinetobacter*, situaciones en las que no existe una buena correlación entre la actividad *in vitro* y los resultados *in vivo* en relación con el desarrollo de resistencias bacterianas durante el tratamiento^{12,13}. De igual forma, aunque *S. aureus* sensible a la meticilina muestra buena sensibilidad *in vitro* frente a la ceftriaxona, no tiene correlación con eficacia clínica, ya que la actividad bactericida en la sangre es baja y se asocia con fallos terapéuticos en casos de infecciones graves con bacteriemia¹⁴.

¿CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS?

Los principales mecanismos por los que las distintas bacterias son resistentes a la acción de los antibióticos se pueden agrupar de la siguiente manera: *a)* disminución de la permeabilidad para el antibiótico; *b)* inactivación enzimática del mismo; *c)* modificación química de la diana sobre la que debe actuar, y *d)* bombas de flujo que eliminan el antibiótico desde el interior de la célula bacteriana.

En el momento actual uno de los principales mecanismos que intervienen en el desarrollo de resistencias bacterianas es la producción de enzimas inactivadoras de los antibióti-

cos betalactámicos, las betalactamasas, siendo las BLEE las de mayor repercusión clínica^{3,15}.

En la tabla 1 se pueden ver los porcentajes de resistencias generales de los principales microorganismos, según los datos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en el año 2005.

REPERCUSIONES CLÍNICAS Y SANITARIAS

La existencia de resistencias bacterianas influye significativamente en la evolución de los pacientes con infecciones graves, ya que se asocia con frecuencia a que el tratamiento antibiótico empírico resulta inadecuado. Son múltiples los ejemplos que en-

Tabla 1		Resistencias de los principales microorganismos aislados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en el año 2005 (porcentaje de cepas resistentes)							
Microorganismo infecciones respiratorias		Penicilina	Cefotaxima	Coamoxiclav	Aztreonam	Ceftizoxima	Levofloxacino		
<i>S. pneumoniae</i> (122)		41*	37	—	36	20	2		
<i>H. influenzae</i> (148)		22	39	0	1	0	0		
<i>M. catarrhalis</i> (19)		89	25	0	1	0	0		
Infecciones urinarias		Fosfomicina	N-furantoína	Coamoxiclav	Ciprofloxacino	Ceftixozima	Piperacilina-tazobactam	Tobamicina	Imipenem/meropenem
<i>E. coli</i> (2.991)									
Comunitario		4	6	11	32	11	5	3	0
Nosocomial		4	5	11	34	14	5	4	0
<i>P. mirabilis</i> (222)		—	—	3	15	1	1	4	0
<i>K. pneumoniae</i> (239)		—	—	15	15	20 ^{&}	14	4**	0
<i>P. aeruginosa</i> (218)									
Comunitaria		—	—	—	20	8 ^{&}	10	11***	4
Nosocomial		—	—	—	15	14 ^{&}	11	13****	8
Bacteriemias		Penicilina	Eritromicina	Coamoxiclav	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Piperacilina-tazobactam	Tobamicina	Imipenem/meropenem
<i>E. coli</i> (133)		—	—	23	33	15	5	8	0
<i>Klebsiella</i> (30)		—	—	19	17	22	20	14	0
<i>Enterobacter</i> (29)		—	—	—	6	45	21	8	0
<i>P. aeruginosa</i> (17)		—	—	—	20	14	11	13	8
<i>S. viridans</i> (25)		40	51	—	6 ⁺				
		Cloxacilina	Cefotaxima	Vancomicina	Linezolid	Ampicilina			
<i>S. aureus</i> (108)		31	2	0	0,6	—			
<i>S. epidermidis</i> (217)		81	37	0	0	—			
<i>E. faecalis</i> (73)		—	—	—	—	100			

*26% con resistencia intermedia; **1% a amikacina; ***6% a amikacina; ****9% a amikacina; # 4% a amikacina; & ceftazidima; + levofloxacino. Adaptado de Gómez J, Vaños V³¹.

contramos en la bibliografía. Así, en diversos estudios de pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* se ha visto cómo la mortalidad, superior al 30%, se asociaba a multiresistencia antibiótica y al tratamiento empírico inadecuado^{16,17}. De igual forma, en una revisión propia de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, el tratamiento empírico inadecuado era uno de los principales factores asociados a mal pronóstico¹⁸, y en un trabajo reciente se ha valorado cómo determinadas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de vancomicina para aislados de SARM puede influir en una mala respuesta al tratamiento¹⁹.

Por otra parte, en pacientes con bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE el tratamiento empírico inadecuado se asociaba con una mayor mortalidad y requería un mayor número de cambios en el tratamiento antibiótico²⁰. Finalmente, los pacientes con endocarditis por *Enterococcus faecalis* con resistencia a la vancomicina o alto nivel de resistencia frente a la gentamicina tienen una mayor mortalidad que aquellos que no presentan este tipo de resistencia²¹. En estos casos la combinación de ampicilina y ceftriaxona logra buenos resultados, aunque un elevado porcentaje de los pacientes requieren cirugía con implantación o recambio protésico²²; también se han conseguido buenos resultados con la triple combinación de ampicilina, imipenem y glucopéptido, logrando una alta actividad bactericida con una mejor curva de muerte celular²³.

Por último, cabe reseñar que en los casos de bacteriemias por *Streptococcus pneumoniae* la sensibilidad disminuida a penicilina o resistencia intermedia no parece influir en la mortalidad cuando se trata de infecciones pulmonares²⁴; por el contrario, sí se asocia a una mayor mortalidad la infección por cepas de *S. pneumoniae* con CMI de penicilina $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ²⁵, lo que constituye, sobre todo en caso de meningitis, un problema terapéutico importante en el que el linezolid podría potencialmente mejorar la respuesta y la eficacia del tratamiento, ya que se trata de un antibiótico que alcanza buenas concentraciones en el SNC²⁶.

En resumen, las infecciones graves causadas por microorganismos resistentes a antibióticos se asocian con mortalidad, estancia hospitalaria, morbilidad y coste económico mayores que las ocasionadas por cepas sensibles²⁷, lo que constituye en la actualidad uno de los problemas principales en la patología infecciosa que debe ser abordado mediante esfuerzos multidisciplinarios y protocolos terapéuticos que permitan una sospecha diagnóstica precoz y un tratamiento empírico más adecuado.

¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE RESISTENCIAS BACTERIANAS? ¿SOBRE CUÁLES PODEMOS ACTUAR?

Los factores que se asocian a la aparición de resistencias bacterianas se pueden agrupar en: *a)* dependientes del paciente: edad avanzada, inmunosupresión y presencia de cuerpos extraños; *b)* dependientes del hábitat: largas estancias hospitalarias,

estancias en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Servicios quirúrgicos de cirugía mayor; *c)* dependientes del microorganismo: desarrollo de factores de virulencia, introducción de microorganismos resistentes desde la comunidad social (asilos, residencias y Unidades de hospitalización domiciliaria) al hospital y propagación de microorganismos resistentes de unos hospitales a otros, y *d)* dependientes de las políticas de prescripción de antibióticos: aumento del consumo de antibióticos de amplio espectro y uso previo de los mismos^{15,28}.

Sobre estos factores podemos actuar parcialmente sobre el hábitat, en especial a través de la mejora en el control de las infecciones en asilos, residencias e instituciones hospitalarias y mediante la instauración de un programa que favorezca y promueva el lavado de manos y la desinfección de las superficies²⁹. También es posible intervenir en las políticas de prescripción de antibióticos mediante la elaboración y puesta en marcha de protocolos consensuados en los que los especialistas en enfermedades infecciosas tienen un papel de coordinación y liderazgo teniendo en cuenta las características epidemiológicas de los pacientes, los patrones de resistencia y el «hábito de prescripción» de los facultativos hospitalarios o de Atención Primaria³⁰.

USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS Y RIESGO DE RESISTENCIA

El conocimiento sobre el uso previo de antibióticos resulta un dato epidemiológico primordial a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico de los pacientes con infecciones graves; a continuación analizamos algunos aspectos hay que tener en cuenta según la topografía de la infección³¹:

- *Infecciones respiratorias*. En este grupo de pacientes el uso previo de agentes con actividad limitada frente a neumococo (macrólidos, amoxicilina o coamoxiclav a dosis bajas, cefadroxilo, cefaclor, cefuroxima, cefixima, ceftibuteno, cefprozilo, cefuroxima, cefonicid, ceftazidima, ciprofloxacino u ofloxacino) favorece el desarrollo de infecciones por cepas de *S. pneumoniae* con resistencia parcial a la penicilina. En estos casos si el paciente presenta una gravedad leve-moderada podemos administrar dosis altas de amoxicilina, cefditoren o fluorquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino), pero en los pacientes con situación de gravedad se recomienda utilizar ceftriaxona en asociación con levofloxacino o un macrólido³². En pacientes con el antecedente de uso previo de ceftriaxona, cefotaxima, cefditoren o levofloxacino/moxifloxacino podemos encontrarnos con infecciones por dicho agente con alta resistencia a penicilina, cefotaxima y levofloxacino³¹. En estos casos las opciones terapéuticas se ven limitadas a antibióticos de la familia de los glucopéptidos, telitromicina o linezolid. En los pacientes con una situación de gravedad leve-moderada la telitromicina puede representar una alternativa válida, con la limitación de su potencial toxicidad hepática y cardíaca³³. El linezolid podría

constituir una opción válida en pacientes con neumonía neumocócica resistente a la penicilina y situación grave, sobre todo si se trata de pacientes inmunodeprimidos o si se asocia meningitis.

- *Infecciones urinarias e intraabdominales con bacteriemia asociada.* En estos casos el uso previo de betalactámicos, especialmente de cefalosporinas de tercera generación, y/o ciprofloxacino se asocia con el desarrollo de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes por producción de betalactamasas de espectro extendido o por *Pseudomonas aeruginosa*, sobre todo en pacientes crónicos, oncológicos, con ingreso hospitalario prolongado o antecedente quirúrgico; el uso de sonda vesical o catéteres de drenaje urinario se relaciona con infecciones por enterococo³¹.
- *Bacteriemias nosocomiales por bacilos gramnegativos no fermentadores.* El uso previo de carbapenemas y en menor grado de ceftazidima favorece el desarrollo de infecciones graves por *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*, sobre todo en pacientes ingresados en áreas con alto riesgo de contaminación de las superficies (UCI) y en pacientes con catéter central, ventilación mecánica, antecedente de cirugía previa y estancia hospitalaria superior a 21 días^{31,34}.

Aunque se aparta del tema de discusión, es imprescindible señalar que en nuestra experiencia el uso previo de dos o más ciclos de antibióticos de amplio espectro se asocia con el desarrollo de candidemias, especialmente en pacientes quirúrgicos con enfermedad de base grave, hospitalización prolongada (>28 días), presencia de catéter central y nutrición parenteral o portadores de sonda vesical permanente^{31,35}.

¿CUÁLES SON LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS CUYO MAYOR CONSUMO SE ASOCIA CON UN INCREMENTO DE LA TASA DE RESISTENCIAS BACTERIANAS?

En una revisión histórica sobre la correlación entre el consumo de antibióticos y la evolución de las resistencias bacterianas en nuestro medio y en nuestra experiencia clínica encontramos los siguientes resultados³⁶⁻³⁸: a) en lo referente a infecciones respiratorias, el incremento del consumo de ampicilina, cotrimoxazol y eritromicina se asociaba de forma estadísticamente significativa con un aumento de las resistencias bacterianas de los aislados de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*; b) el mayor consumo de ceftazidima se asociaba a un aumento de las resistencias a betalactámicos en los aislados de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* y en los últimos años con la aparición de cepas de *E. coli* productoras de BLEE; c) el consumo de ciprofloxacino se asociaba con un aumento de las tasas de resistencias a las quinolonas en las cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*; d) el mayor consumo de carbapenemas se asocia con un aumento en el número de aislamientos

de *A. baumannii* multirresistente³³; e) el incremento en el consumo de piperacilina-tazobactam se asociaba a una mayor tasa de resistencias en las cepas de *Enterobacter cloacae* (40%) y en menor grado en las de *K. pneumoniae* (7%) y *E. coli* (5%); no obstante, en nuestra experiencia el uso previo de piperacilina-tazobactam no se asociaba a infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes³⁹.

Nuestra experiencia es semejante a la de otros autores y pone de manifiesto que el aumento del consumo de cefalosporinas de tercera generación, carbapenemas y quinolonas se asocia con un aumento en la prevalencia de resistencias bacterianas de los microorganismos que previamente eran sensibles a estos agentes^{40,41}.

En la actualidad hay datos sobre la utilidad del ertapenem en el tratamiento de las infecciones intraabdominales, con la ventaja de lograr un mayor índice de erradicación de enterobacterias y de no favorecer el desarrollo de infecciones por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistentes⁴².

¿CÓMO PODEMOS DISMINUIR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS? ¿CUÁL SERÍA NUESTRA PRINCIPAL ESTRATEGIA?

Resulta una pregunta difícil de contestar y que requiere una aproximación multifactorial. Además de los factores ya descritos, es importante contar con una política antibiótica adecuada y sobre todo con la puesta en marcha y el adecuado cumplimiento de protocolos consensuados de uso clínico de antibióticos; el conocimiento de la epidemiología de cada centro hospitalario o región es imprescindible y para ello microbiólogos y clínicos deben trabajar «de la mano». En nuestra experiencia la política de diversificación del uso de antibióticos probablemente de forma conjunta con muchos otros factores difíciles de cuantificar ha podido contribuir a una estabilización en las tasas de resistencia a betalactámicos y otros antibióticos en los microorganismos aislados en los cultivos de muestras estériles³⁸. En nuestro centro esta diversificación se favoreció mediante el diseño de protocolos de tratamiento en los que se ofrecía al clínico al menos dos posibilidades terapéuticas según la topografía de la infección, la gravedad clínica y los antecedentes de infecciones y uso previo de antibióticos. No obstante, como hemos dicho, la aproximación al tema debe ser multidisciplinar y anclarse sobre programas de formación continua y políticas de monitorización de resistencias y consumo de antibióticos, tal y como se recomienda en distintos estudios de la bibliografía^{27,43,44}.

¿QUÉ GRUPO DE ESPECIALISTAS PUEDE COLABORAR PARA CONSEGUIR LA MAYOR EFICIENCIA EN LA PATOLOGÍA INFECCIOSA? REFLEXIONES DEL AUTOR

Quizás no deje de resultar obvio afirmar que la máxima excelencia en la valoración de los pacientes con enfermedada-

des infecciosas requiera la participación conjunta y en estrecha colaboración de aquellos profesionales que se encargan del estudio y enfoque de la misma desde las tres aristas del famoso triángulo de Davis: *a)* el paciente, cuya valoración y asistencia debe recaer sobre médicos internistas clínicos con formación específica en patología infecciosa; *b)* el microorganismo, cuyo estudio compete al especialista en Microbiología clínica, interlocutor continuo del médico clínico, no sólo en el ámbito concreto de cada paciente, sino también más general, como miembro indispensable de cualquier comisión o grupo de trabajo de política antibiótica, ya que el diseño de cualquier protocolo terapéutico debe contar con información sobre la epidemiología propia del centro hospitalario; y *c)* el antibiótico, representado en la figura del farmacéutico clínico, ya que la cooperación de la farmacia hospitalaria es imprescindible para conocer el consumo de antibióticos y los patrones de uso según las distintas áreas hospitalarias. En nuestra experiencia la asistencia de los pacientes con enfermedad infecciosa por parte de un Servicio especializado de Medicina Interna-Infecciosas influyó significativamente en la calidad asistencial de los pacientes con infecciones que precisaron hospitalización al lograr para un mismo índice de casuística (caso Mix) una estancia media más corta, un menor coste medio del GRD y una disminución de la mortalidad⁴⁵, y apoya nuestra creencia de que la creación o el desarrollo de dichos Servicios debe ser un objetivo primordial para mejorar la atención a los usuarios y satisfacer las demandas sociales, sin olvidar que el contacto diario con el resto de los profesionales médicos puede mejorar el cumplimiento de la protocolización consensuada y la elección más adecuada del tratamiento empírico inicial y así disminuir la mortalidad y minimizar el gran problema que representa hoy día el aumento en las resistencias bacterianas.

A MODO DE RESUMEN

- Las resistencias bacterianas constituyen actualmente uno de los problemas de mayor repercusión en el área de las enfermedades infecciosas.
- Se trata de un tema de gran complejidad que requiere no sólo el análisis del consumo de antibióticos, sino el estudio pormenorizado del tipo de pacientes e infecciones, de acuerdo con su gravedad clínica y antecedentes de uso previo de antibióticos.
- El conocimiento global de los grupos de antibióticos de mayor consumo por áreas puede facilitar su mejor control y ayudar a implementar el uso racional de antibióticos con el objetivo último de poder influir positivamente en la disminución del desarrollo de resistencias frente a los agentes de mayor uso.
- El conocimiento del uso previo de antibióticos emerge como el factor predictivo más importante en la sospecha diagnóstica precoz de las infecciones potencialmente resistentes.
- Los protocolos consensuados y epidemiológicamente fundamentados para el uso clínico de antibióticos en los hospitales y en Atención Primaria con una diversificación razonada y razonable del uso de antibióticos puede contribuir a detener el desarrollo de resistencias bacterianas.
- Los Servicios de Medicina Interna-Infecciosas a través de la figura del consultor clínico de patología infecciosa posibilitarán el mejor enfoque clínico, diagnóstico y terapéutico de los pacientes y su actividad conjunta y en estrecha colaboración con los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva permitirá poner en marcha las distintas medidas para una mayor eficacia en el uso de antibióticos y minimizar el efecto del desarrollo de resistencias bacterianas.
- Los Servicios de Farmacia hospitalaria y Farmacología clínica constituyen la otra piedra angular que permite una aproximación multifactorial para optimizar el uso de antibióticos en las diversas áreas del hospital o en la comunidad.
- La estructuración de todos los procedimientos señalados permitirá que los antibióticos, como auténticos dardos mágicos, den de pleno en la diana, lo cual sólo será posible mediante la colaboración y el trabajo conjunto de todos los Servicios y profesionales implicados en la enfermedad infecciosa. Con ciencia y con cierta dosis de arte podremos cumplir la utopía de vencer a los microorganismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheld WM. Introduction to microbial disease: host-pathogen interaction. En: Goodman L, Ausiello D, editores. Cecil-Medicine. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2008; p. 2103-4.
2. Alos JA, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: «Algo que te concierne». *Med Clin* 1997;109:264-70.
3. Rubio Calvo C, Gil Tomás J, Gómez-Lus Centelles R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. En: Gómez J, Gobernado M, editores. Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. Madrid: Ergón, 2006; p. 27-38.
4. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:727-37.
5. Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patients with urinary tract infections. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editores. Infectious diseases. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;861-87.
6. García Vázquez E, Gómez J. Tratamiento de las infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:36-43.
7. García Vázquez E, Gómez J. Infecciones del sistema nervioso central. Meningitis aguda y absceso cerebral. En: Serrano Herranz R, Barberán López J, editores. Protocolos de enfermedades infecciosas. Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid: IMC, 2007; p. 13-37.

8. Gómez J, Muñoz R, Baños V, Gómez G. Tratamiento de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: perspectivas actuales y enfoque clínico del paciente. *Rev Esp Quimioterap* 2005;18:318-27.
9. Gómez J, Rodríguez M, Baños V, Martínez L, Claver MA, Ruiz J, et al. Infección de implantes osteoarticulares: factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico prolongado en su evolución. Estudio prospectivo 1992-1999. *Enf Inf Microbiol Clin* 2003;21:232-6.
10. Gómez J, Ruiz J, Herrero F, Valdés M. Nuevas quinolonas: uso razonado en la situación actual. *Rev Esp Quimioterap* 1992;5:265-71.
11. Gobernado M, Salavert M, Santos M, Cantón E, Romá E. Quinolonas. En: García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Gobernado M, Picazo JJ, Prieto J, editores. *Antimicrobianos en Medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia. Barcelona: Prous Science, 2006; p. 271-92.
12. Villegas MV, Quinn JP. Enterobacter species. En: Yu V, Weber R, Raoult D, editores. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Maryland: Apple Trees Productions LLC, 2002; p. 255-63.
13. Bergogne-Berezin E. Acinetobacter species. En: Yu V, Weber R, Raoult D, editores. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Maryland: Apple Trees Productions LLC, 2002; p. 11-8.
14. Mercader J, Gómez J, Ruiz J, Garre MC, Valdés M. Use of ceftriaxone of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy* 1989;35(Suppl. 2):23-6.
15. Struelens MJ. The problem of resistance. En: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editores. *Antibiotic and chemotherapy*. Edinburg: Churchill-Livingsstone, 2003; p. 25-47.
16. Gómez J, Simarro E, Baños V, Requena L, Ruiz J, García F, et al. Six years of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. A prospective study 1991-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:356-61.
17. Rodríguez-Baños J, Pascual A, Gálvez J, Muniain MA, Ríos J, Martínez Martínez L. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enf Inf Microbiol Clin* 2003;21:242-7.
18. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al. Estudio comparativo de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina versus *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: epidemiología y factores pronósticos. *Med Clin Esp* 2007;128:681-6.
19. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimal inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
20. Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez Cano R, et al. Bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006;43:1407-14.
21. Perencevich EN, Perl TM. Enterococcal infections. En: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil-Medicine*. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2008; p. 2189-92.
22. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *An Intern Med* 2007;146:574-9.
23. Anthony SJ, Ladner J, Stratton CV, Raudales F, Dummer SJ. High-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus* causing endocarditis successfully treated with a combination of ampicillin, imipenem and vancomycin. *Saund J Infect Dis* 1997;29:628-30.
24. Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, Herrero F, Núñez ML, Canteras M, et al. Clinical significance of pneumococcal bacteraemia in a general hospital: a prospective study 1989-1993. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1021-30.
25. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Orqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An International prospective study of pneumococcal bacteraemia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:230-7.
26. García Vázquez E, Gómez J. Tratamiento de las infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:36-43.
27. Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotic in medical practice. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl. 1):S17-8.
28. Benin AL, Dowell SF. Antibiotic resistance and implications for the appropriate use of antimicrobial agents. En: Mainous AG, Pomeroy C, editores. *Managements of antimicrobial in infectious diseases*. Impact of antibiotic resistance. New Jersey: Humana Press Inc, 2001; p. 3-25.
29. Rodríguez Baño J, Gálvez J, Muniain MA. ¿Qué medidas son realmente eficaces en el control de la infección nosocomial? En: Picazo JJ, Bouza E, editores. *Infección* 2004. Bilbao: Servisistem 2000, 2004; p. 183-213.
30. Gómez J, Ruiz J. Estrategias para disminuir el desarrollo de resistencias. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:176-80.
31. Gómez J, Baños V. Bases para optimizar el uso racional de antibióticos en la clínica practica. En: Gómez J, Gobernado M, editores. *Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos*. Madrid: Ergón, 2006; p. 331-42.
32. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72.
33. Mensa J, García Vázquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:200-8.
34. Paez JIG, Tegan F, Barone AA, Levin AS, Costa SF. Predictors of mortality in patients with nosocomial infections due to *Stenotrophomonas maltophilia*. Chicago: ICAAC 2007; Abstract K-444:327.
35. Espinosa C. Fungemias nosocomiales: patrones de cambio clínico-epidemiológicos. Factores pronósticos e influencia del tratamiento antifúngico en su evolución. Estudio prospectivo y comparativo 1993-1998 y 2002-2005. Tesis doctoral. Universidad de Murcia; 2008.
36. Gómez J, Ruiz J, Hernández Cardona JL, Núñez ML, Canteras M, Valdés M. Antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992. *Chemotherapy* 1994;40:299-303.
37. Gómez J. Valor de la racionalización en el uso clínico de antibióticos. *Ann Med Intern* 1998;15:334-7.
38. Gómez J, Hernández Cardona JL, Simarro E, Ruiz Gómez J, Gómez Vargas J, San Miguel MT, et al. Influencia de la protocolización consensuada en la evolución de las resistencias bacterianas en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16:233-40.
39. Martínez B, Gómez J, Guerra B, Gómez Vargas B, Gómez JR, Simarro E, et al. Factores de riesgo y pronóstico de las neumonías

- nosocomiales por gramnegativos en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 2000;13:187-92.
40. Davey P, Nathwani D, Rubinstein E. Antibiotics policies. En: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editores. *Antibiotics and chemotherapy*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2003; p. 123-38.
 41. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl. 1):S11-S23.
 42. Gobernado M, Acuña A. Ertapenem. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:277-99.
 43. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin B. Evaluation treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Atl Acad Sci USA* 1997; 94:12106-11.
 44. Nouven JL. Controlling antibiotic use and resistance. *Clin Infect Dis* 2006;42:776-7.
 45. Gómez J, García Vázquez E, Herrero JA, Puertas J, Canteras M, Alcaraz M. Valoración clínico-económica de un Servicio de MI-Infeciosas en un hospital general universitario (2005-2006). Abstract C-165 del 25 Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Barcelona, 2007.