



## SUMARIO

<i>Expansores plasmáticos</i> .....	53
<i>Política de antibióticos hospitalaria</i> .....	57

## EXPANSORES PLASMÁTICOS

### Introducción

Llamamos expansores plasmáticos a aquellas soluciones o sustancias en solución que producen un paso de líquido al compartimento vascular. Para clarificar la terminología es conveniente recordar que disponemos de dos tipos de soluciones de administración intravascular: las soluciones electrolíticas (cristaloides) y los sustitutos del plasma (coloides). La diferencia fundamental, aparte de que unas contienen electrolitos y otras sustancias coloidales, es que las primeras se distribuyen fundamentalmente en espacio extravascular y las segundas permanecen en el espacio intravascular. Gracias a la presencia de macromoléculas, los coloides pueden producir un paso adicional de líquido extravascular al espacio intravascular por lo que son llamados expansores del plasma. En la tabla 1 se puede observar la composición y comportamiento de algunas soluciones cristaloides y en la tabla 2 la composición y algunas características de interés de las soluciones coloidales

### Soluciones coloidales

Disponemos de dos tipos de coloides. 1) De naturaleza polisacárida: derivados del almidón (hidroxietilalmidón) y dextranos y 2) de naturaleza proteica: gelatinas y albúmina. No incluimos en este boletín a la albúmina por haber sido ya objeto de revisión por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Solamente recordar que la utilización de albúmina no ha demostrado mejorar el pronóstico de ninguna de las situaciones clínicas donde se utilizaba e incluso existen metaanálisis y revisiones que sugieren un impacto negativo en la mortalidad. Por esta razón, en nuestro hospital su utilización ha quedado restringida a las indicaciones que se detallan en la guía del servicio de farmacia del hospital y que reproducimos mas adelante.

**Hidroxietilalmidón (HEM).** Se trata de un polímero formado por polisacáridos naturales modificados. Se obtiene a partir del almidón de maíz, mediante la sustitución de los grupos hidroxil por grupos hidroxietiléter en las moléculas de glucosa de la amilopectina. Hay dos características fisico-químicas de interés que nos orientan sobre el comportamiento en el organismo de los HEM:

1.- El peso molecular medio (PMM) que se puede expresar como el peso molecular medio de todas las moléculas o bien como el peso molecular medio de las moléculas con efecto coloidal y osmótico. Se ha sugerido que los HEM de bajo PMM tienen un efecto expansor del volumen similar (o incluso mayor) a los de alto peso pero con un riesgo menor de efectos indeseados (especialmente hipersensibilidad y alteraciones de la hemostasia).

2.- El grado de hidroxilación que se mide por el índice de sustitución molar y está relacionado con la velocidad de excreción urinaria y por tanto con la duración de la acción y la posibilidad de persistencia en el organismo. A menor índice de sustitución mayor rapidez de excreción y menor posibilidad de acumulación en el organismo, aunque también menor duración de acción.

Existen dos HEM que difieren en ambos parámetros. Uno tiene un PMM de 450.000 y un índice de sustitución de 0.7 y otro con un PMM de 200.000 (60.000 para las moléculas osmóticamente activas) y un índice de sustitución de 0.5.

El HEM presenta metabolización intravascular por la acción de las alfaamilasas, pero la principal vía de excreción es la filtración glomerular. Las partículas menores a 50.000 dalton son rápidamente filtradas y excretadas sin metabolizar por la orina, mientras que las de mayor tamaño son metabolizadas por el sistema retículoendotelial de forma más lenta. La semivida de eliminación de las moléculas de tamaño medio es de 7 horas y de las grandes de 5 días.

La administración intravenosa produce un efecto expansor inmediato del volumen del 100-140%, se mantiene más o menos estable 12 horas y disminuye progresivamente hasta las 24 horas.

**Dextranos.** Son polisacáridos compuestos por residuos de alfa-D- glucosa de peso molecular variable (según se trate de 40, 60, 70, 75 y 110 equivale en miles el peso molecular medio) derivados de los dextranos producidos por la fermentación de la sucrosa mediante cepas de *Leuconostoc mesenteroides*. El dextrano 40 tiene un PMM de 40.000 con distribución de los pesos moleculares entre 10.000 y 80.000 en más del 90% y el dextrano 70 con PMM y distribución de los pesos moleculares entre 15.000 y 160.000 en mas del 90%. El que disponemos en el hospital es el dextrano 40

Como en el caso de los HEM el PMM es un parámetro importante desde el punto de vista práctico. Los de bajo PMM presentan una duración menor pero también, una persistencia menor en el sistema retículoendotelial, una mayor expansión plasmática y menor capacidad antigénica y de alteraciones de la hemostasia. Además el dextrano 40 parece favorecer la microcirculación por reducción de la agregación eritrocitaria, reducción del hematocrito y de la viscosidad sanguínea, aunque la relevancia clínica de este hecho está por determinar.

Las dextranasas plasmáticas pueden metabolizar un 2-10% del dextrano administrado. Las moléculas de menos de 15000 dalton son filtradas y eliminadas directamente (2 horas) por el riñón y las mayores tardan más e incluso pueden alma-

Tabla 1. Algunas características de las soluciones coloidales

	GELATINAS	ALBÚMINA	HEM	DEXTRANOS	FISIOLÓGICO
Composición	Colágeno animal	Proteínas	Carbohidratos vegetales	Dextranos	Cloruro sódico
Peso molecular medio (daltons)	35000	66300-69000	200000		
Peso molecular. Moléculas osmóticamente activas	23000-27000	66300-69000	60000		
Osmolaridad(mmosm/l)	330	320	308	Glucosado 278 / Salino 308	
Volumen extra	60-90%		100-140%		25%
Duración	3-7 h	16 h	24 h	8-24 horas	2-3 horas
Incidencia de anafilaxia	0.345 %	0.099 %	0.058 %		
Alteraciones de la coagulación	--	--	-/?		
[Na <sup>+</sup> ](mEq/l)	145	160	154	Glucosado / Salino 154	
[K <sup>+</sup> ](mEq/l)	5	--	--		
[Cl <sup>-</sup> ](mEq/l)	170	160	154	Glucosado / Salino 154	
[Ca <sup>++</sup> ](mEq/l)	10	--	--		
Volumen ampollas (ml)	500	10, 50, 100	500		

Tabla 2. Algunas características de las soluciones cristaloides

Tipo de solución	Solutos	Concentración (g/100 ml)	Concentración de iones (mEq /l)					Contenido total por litro	
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sup>-3</sup>	mOsm	calorías
Dextrosa en agua									
al 5 %	glucosa	5	--	--	--	--	--	278	200
al 10 %	glucosa	10	--	--	--	--	--	556	400
al 50 %	glucosa	50	--	--	--	--	--	2780	2000
Salina fisiológica (0,9%)	ClNa	0.9	154	--	--	154	--	308	
Salina Hipertónica	ClNa	20	3422	--	--	3422	--	6844	
Dextrosa en Solución Salina	Glucosa ClNa	3.3 0.3	51	--	--	51	--	167103	207
Solución poliiónica Ringer	ClNa	0.86							
	ClK	0.03	147	4	5	156	--	312	
	Cl <sub>2</sub> Ca	0.033							
Hartman (Ringer lactato)	ClNa ClK Cl <sub>2</sub> Ca C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Na	0.6 0.03 0.02 0.31	130	4	3	112	28	277	9

cenarse en el organismo a nivel del sistema retículoendotelial. Las de tamaño medio tardan unas 10 horas (dextrano 40).

La administración intravenosa de dextrano 40 induce una expansión plasmática de 100-170% cuyas consecuencias hemodinámicas persisten entre 8-24 horas

**Gelatinas.** Son proteínas purificadas obtenidas por hidrólisis parcial ácida (tipo A) o alcalina (tipo B) de colágeno animal. La oxipoligelatina (Gelifundol) es un polímero derivado de la gelatina. La poligelina (Hemocé) es un polímero preparado por cruzamiento de puentes de polipéptidos derivados de gelatina desnaturalizada con isocianato para formar puentes de urea.

Se eliminan vía renal con una semivida de 1-16 horas

La administración intravenosa de la poligelina induce una expansión plasmática del 60-90% del volumen infundido y persiste unas 3 horas.

## Papel de los expansores del plasma en terapéutica: coloides vs cristaloides

Los coloides pueden aumentar el volumen intravascular en mayor grado que los cristaloides (100-140% vs. 25%) pero presentan un riesgo no despreciable de hipersensibilidad y otros efectos indeseados y tienen mayor riesgo de sobrecarga en pacientes de riesgo. Por otra parte, no parece que la mayor eficacia como expansores se acompañe de una mayor eficacia en modificar variables de relevancia clínica como mortalidad. Por esto, existe controversia sobre si es necesario utilizar coloides como expansores plasmáticos o bastaría con soluciones cristaloides en base a su similar eficacia sobre variables de relevancia clínica, menor incidencia de reacciones adversas y menor coste. Donde se plantea esta duda es en aquellas situaciones clínicas que cursan con hipotensión y/o shock por hipovolemia con o sin pérdidas hemáticas (quemaduras, traumatismos, cirugía, sepsis, etc.).

Los estudios que comparan cristaloides con coloides en estas situaciones son escasos, pequeños y de escasa calidad metodológica y esto repercute también en la calidad de las revisiones sistemáticas. En general en la actualidad, hay una fuerte corriente de opinión en la literatura que cuestiona la utilización rutinaria de coloides. Un primer metaanálisis sobre 8 estudios sugería que podría haber menos mortalidad con cristaloides en pacientes con traumatismo o sepsis y que los coloides tendrían ventajas en pacientes sin traumatismos que iban a ser sometidos a cirugía<sup>1</sup>. Sin embargo, dos posteriores revisiones sistemáticas, más amplias (17 y 18 estudios; 814 y 614 pacientes) y más fiables, de estudios con pacientes críticamente enfermos (quemados, traumatismos y cirugía) que han recibido coloides o cristaloides como expansores plasmáticos, concluyen que no se encuentran diferencias significativas que demuestren una menor mortalidad con la utilización de coloides<sup>2,3</sup>.

Sin embargo, todos los estudios realizados en este campo adolecen de serias limitaciones metodológicas. El escaso número de pacientes y la calidad de los ensayos determina un bajo poder para detectar diferencias en caso de que las hubiera; incluso los ECC no tienen poder para detectar diferencias sobre otras variables intermedias que pueden tener interés clínico. Por otra parte estos pocos ensayos se han realizado en situaciones clínicas diversas por lo que, en nuestra opinión, la conclusión que se puede extraer es que el problema no ha sido estudiado adecuadamente.

## Indicaciones

Dada la ausencia de datos que demuestren un efecto positivo sobre variables de relevancia clínica de los coloides frente a los cristaloides, y al menor riesgo y coste de éstos últimos, parece razonable considerar a los cristaloides de elección como tratamiento expansor plasmático de rutina excepto en si-

tuciones especiales. Para la elección en estas situaciones reproducimos las recomendaciones del Comité de Farmacia y Terapéutica de nuestro complejo sobre utilización de expansores plasmáticos y que fue adaptada del documento "Recomendaciones del Consorcio de Hospitales Americano para el uso de albúmina, coloides no proteicos y soluciones cristaloides"<sup>4</sup>.

1.- Shock hemorrágico. El fluido de elección para la recuperación inicial son los cristaloides. Cuando hay compromiso de la capacidad de transporte de oxígeno y/o cuando es necesario el aporte de plaquetas o factores de coagulación, están indicados la sangre o productos de la sangre y no deben emplearse ni cristaloides ni coloides como substitutos. Tan sólo podrían utilizarse los coloides, junto a cristaloides, cuando estos productos de la sangre no están disponibles o mientras lleguen.

2.- Shock no hemorrágico. El tratamiento de elección son los cristaloides. No se ha demostrado la eficacia de los coloides en el tratamiento de la sepsis. Estos sólo estarían indicados tras la administración infructuosa de 2 litros de cristaloides o en presencia de edema pulmonar o periférico.

3.- Resección hepática. Se recomiendan los cristaloides para mantener un volumen circulante adecuado en casos de resección hepática mayor de 40%. Según el estado hemodinámico y la función del hígado restante pueden utilizarse coloides.

4.- Quemaduras. Se recomiendan cristaloides para la resucitación inicial. Se debe añadir coloides si se cumplen los siguientes requisitos: >50% de superficie, después de las 24 horas tras la quemadura y fallo de los cristaloides en corregir la hipovolemia.

5.- Cirugía cardíaca. Para la expansión plasmática postoperatoria se recomiendan cristaloides como primera elección. Puede estar indicado asociar coloides cuando se pretenda evitar la acumulación intersticial pulmonar de líquido o reducir el edema sistémico.

6.- Cirrosis y paracentesis. Los cristaloides son de elección para evitar las complicaciones hemodinámicas de las paracentesis de mucho volumen. En caso de extracciones de más de cuatro litros los coloides podrían representar la segunda opción.

Otras indicaciones en las que aunque faltan datos concluyentes, se considera apropiado la utilización de coloides, en base a un consenso son:

7.- Granulocitoféresis, criopreservación de células madre, y separación de hematíes en trasplante de médula ósea en caso de incompatibilidad sanguínea.

## Selección del coloide

Los criterios que habitualmente empleamos en selección de medicamentos son, eficacia y eficacia comparada entre productos, demostrada mediante ensayos clínicos controlados, seguridad y relación beneficio/riesgo, coste, experiencia de uso y conveniencia (llamamos conveniencia a otros criterios prácticos particulares de cada caso).

Desgraciadamente, de nuevo los estudios comparativos para valorar la eficacia y la relación beneficio/riesgo de los expansores plasmáticos tienen importantes limitaciones metodológicas: reducido número de pacientes, población muy heterogénea, métodos de administración y medida heterogéneos y diferentes variables de medida y, la mayoría de veces, variables subrogadas o menores. Estos estudios se han realizado en pacientes con shock séptico, hemorrágico o hipovolémico, quemados y cirugía menor y en general han comparado los almidones y dextranos con la albúmina y algo menos con las gelatinas. Entre la albúmina (4-5%), el dextrano 40 y el HEM (6%)

no se han observado diferencias significativas en parámetros hemodinámicos, volumen extravascular, transporte de oxígeno o presión oncótica. En cambio, los estudios han mostrado que el HEM y el dextrano tienen mayor capacidad de expansión plasmática y de aumentar la presión oncótica que las gelatinas. No se ha demostrado que esto afecte a la mortalidad u otras variables relevantes. Tampoco disponemos de estudios directos que establezcan la relación beneficio/riesgo comparativa entre los diferentes coloides de que disponemos.

**Efectos indeseados.** Todos los coloides pueden producir dilución de la capacidad transportadora de oxígeno, proteínas plasmáticas, hematocrito y factores de coagulación y causar sobrecarga circulatoria y trastornos de la coagulación. Depende de su capacidad para expandir el volumen plasmático por lo que a menor expansión, menor riesgo. Los que presentan menor riesgo son las gelatinas (pero mucho menos los cristaloides). En situaciones de disminución del flujo renal y del filtrado glomerular pueden producir insuficiencia renal aguda por impedir el flujo a través de túbulo renales (al aumentar la viscosidad secundaria a reabsorción tubular de agua); también a mayor capacidad osmótica, mayor riesgo.

La principal preocupación sobre los coloides es su capacidad antigénica y concretamente el riesgo de anafilaxia. Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes pero, en general, menores (urticaria, erupciones, prurito, etc.) y las graves (anafilaxia) son mucho menos frecuentes. Los dextranos, HEM de alto PMM y gelatinas son los que mayor riesgo de anafilaxia presentan (alrededor de 0.3%) y la albúmina y el HEM de bajo PMM menos (0.1% y 0.06% respectivamente)

Los dextranos interfieren con la actividad plaquetaria por lo que aumenta el riesgo de hemorragias y pérdidas hemáticas. También pueden disminuir los niveles de factores V, VIII y IX (más de lo que cabría esperar por la hemodilución) y pueden interferir con la determinación de grupos sanguíneos.

Con los HEM de alto peso molecular (450.000 dalton de PMM) se han descrito casos de sangrado y coagulación intravascular diseminada (CID). Se ha sugerido que a mayor PMM mayores pérdidas hemáticas lo que ha limitado el uso de los HEM de alto peso molecular. Los estudios con HEM de bajo peso molecular (el que actualmente tenemos) comparativos con albúmina y otros coloides en los que se han evaluado parámetros como tiempo de protrombina o tromboplastina parcial, niveles de factor VIII o número de plaquetas no han mostrado diferencias clínicamente relevantes (aunque a veces sí en pruebas in vitro).

Con las gelatinas parece todavía menor el riesgo de alteraciones de la coagulación.

Todos pueden producir efectos indeseados "menores" similares a los de la albúmina: náuseas, vómitos, episodios febriles, escalofríos, etc.

Con el HEM se han descrito casos de glucosuria e hiperglucemia y elevación de amilasa sérica.

**Conclusión:** No hay estudios adecuados y comparativos que nos orienten sobre cuál de los preparados disponibles presenta una mejor relación beneficio/riesgo, ni siquiera cuál tendría mayor eficacia en variables de relevancia clínica. Además, no parece adecuado basar la decisión en variables subrogadas como volumen expandido o duración de acción pues no se ha conseguido demostrar, que éstas sean relevante ni siquiera frente a cristaloides. Por ello, los riesgos y el coste pueden ser criterios adecuados para tomar una decisión. El HEM 200000/0.5 parece tener menos riesgos que el dextrano (anafilaxia y alteraciones de la coagulación), similares efectos a la albúmina y mucho más barato que ésta. También parece menos antigénico que la poligelina aunque ésta es bastante más barata y afecta menos la coagulación. Es decir, que el pro-

ducto más recomendable parece el HEM 200000/0.5 al 6%, que es el que disponemos en el hospital.

## Recomendaciones sobre utilización de la albúmina en el CHUS.

Reproducimos las recomendaciones para la utilización de albúmina elaboradas por el Comité de Farmacia y Terapéutica del CHUS para su aplicación en nuestros hospitales.

**Cuidados intensivos y reanimación:** Estados que necesitan la expansión de volumen con sospecha de coagulopatía severa hasta que se reciban los resultados analíticos pertinentes. Máximo de utilización: 40 g.

### Transplante hepático y grandes resecciones hepáticas:

a) *Contraindicación en el uso de hidroxietilalmidón* por alergia al mismo, trastorno severo de la coagulación o dosis máximas aportadas de 1500ml/día. b) *Situación de drenaje abundante de líquido ascítico* entre 3-5 l/día, con inestabilidad hemodinámica y/o disfunción renal. En este caso se utiliza albúmina al 5%. c) *Estados de disfunción renal asociados a postransplante hepático:* Basándose en el supuesto efecto benefactor en estados de hiperactividad del sistema renina, más la probable potenciación del efecto diurético y dado el mal pronóstico que tiene la asociación a fracaso renal anúrico en el contexto del transplante hepático y albuminemia inferior a 2 g/dl se autoriza la utilización de albúmina-teofilina-furosemida en la forma habitual, previa dosis de carga de furosemida.

### Estados asociados con cirrosis hepática-hepatopatías:

Tras la paracentesis evacuadora superior a 5 l se utilizarán 6 g de albúmina por cada litro de líquido ascítico drenado. Por debajo de 5 l se debe emplear suero fisiológico entre 500-1000 ml exclusivamente.

**Asociación al tratamiento antibiótico en la peritonitis bacteriana espontánea:** Utilizar 1,5 g/kg de albúmina en el momento del diagnóstico, seguida de 1 g/kg en el tercer día.

**Diálisis:** En situaciones de inestabilidad hemodinámica y contraindicaciones en la utilización de cristaloides o coloides no proteicos, se podrá utilizar excepcionalmente la albúmina.

**Hiperbilirrubinemia del recién nacido:** La albúmina no debe asociarse a fototerapia, ni usarse antes de la transfusión de reemplazo. La albúmina se ha empleado con resultados variables como adyuvante de las transfusiones de reemplazo y debe administrarse exclusivamente con ellas.

**Plasmaféresis:** definido como el recambio plasmático de grandes volúmenes, tales como más de 20 ml/kg en una sesión o más de 20 ml/kg y semana en varias sesiones, es admitida la utilización de albúmina si bien debe considerarse la combinación de albúmina y cristaloides por tener una más favorable relación coste/efectividad

**Síndrome nefrótico:** Se considera la utilización de albúmina en ciclos cortos unida a diuréticos solamente en los casos de edema pulmonar severo, periférico y/o oligoanuria.

### Enteropatías pierde proteínas

**Quemados:** La utilización de albúmina se hará según el protocolo de la UCI pediátrica.

**La granulocitoféresis, criopreservación de células madre y separación de hematíes** son indicaciones con evidencia limitada no concluyente

**Se recomienda no utilizar albúmina** en situaciones postquirúrgicas, malnutrición o caquexia, isquemia cerebral, pancreatitis y peritonitis.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Velanovich V. Crystalloids versus colloidal fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71
- 2.- Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000567
- 3.- Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10
- 4.- Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of Albumin, Nonprotein Colloid, and Crystalloid Solutions. *Arch Intern Med* 1995;155:373-79
- 5.- Bertil KJ. Pharmacologic and clinic considerations in selecting crystalloid, colloidal and oxygen-carrying resuscitation fluids, part 1. *Clin Pharm* 1993;12:335-46.
- 6.- Bertil KJ. Pharmacologic and clinic considerations in selecting crystalloid, colloidal and oxygen-carrying resuscitation fluids, part 2. *Clin Pharm* 1993;12:415-28.
- 7.- Claas Y, Van Hemelrijck J, Van Gerven M, et al. Influence of hydroxyethyl Starch on coagulation in patients during the perioperative period. *Anesth Analg* 1992;75:24-30.
- 8.- American Medical Association. *AMA Drug Evaluations Annual* 1994. AMA 1994
- 9.- Coronel B, Laurent V, Mercatello A, et al. L'hydroxyéthylalmidon peut-il être utilisé lors de la réanimation des sujets en état de mort cérébrale pour don d'organe? *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:10-6
- 10.- Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff M. Large dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 for total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996;83:262-8.
- 11.- Mastroianni L, Low HBC, Rollman J, Wagle M, Bleske B, Chow MSS. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing open-heart surgery. *J Clin Pharmacol* 1994;34:34-40.
- 12.- Baron JF. Pharmacologie des hydroxyéthylamidons de bas poids moléculaire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992;11:509-15.
- 13.- Guidet B, Staikowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Amstutz P. Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992;11:534-9.
- 14.- Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Réactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301-10.
- 15.- Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996;83:209-12.
- 16.- Warren BB, Dureix ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg* 1997; 84:206-12.
- 17.- Boldt J, Heeseb M, Müller M, Pabsdorf M, Hempelmann G. The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996;83:254-61.
- 18.-Fourrier F, Messiant F, Chopin C. Remplissage volémique des états septiques graves: étude comparative sérum- albumine 4% versus Elohes. *Réan Urg* 1993;2:9-18.
- 19.- Rosencher N, Vassilief N, Guignon V, Toulon P, conseiller C. Comparaison des effets de l'Elohes et de l'albumine sur l'hémostase en chirurgie orthopédique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992;11:526-30.
- 20.- Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermeylen J, Van Aken H, Mortelmans LA. Effects of 6% hydroxyethyl Starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995;81:1235-42.
- 21.- Anónimo. Plasma substitutes: the choice during surgery and intensive care: *Drug and Therapeutics Bulletin* 1987;25:37-39.
- 22.- Drum W. Dextran-40, acute renal failure and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1988; 318:252-3
- 23.- Vincent JL. Fluids for resuscitation. *Br J Anaesth* 1991;67:185-193
- 24.- Mishler JM. Synthetic plasma expanders: their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984;13:75-92
- 25.- Korttila K, Grohen P, Gordin A, Sundberg S, Salo H. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984;24:273-82
- 26.- Facts and Comparisons Publishing Group. *Drugs Facts and Comparisons* 1999. St Louis 1999.

## POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS HOSPITALARIA

### Introducción

Todos los medicamentos tienen dos caras. El aspecto positivo, su eficacia terapéutica, se acompaña indefectiblemente de un aspecto negativo, los efectos indeseados o reacciones adversas que pueden ser más o menos frecuentes y graves, y que dotan al medicamento de una particular relación beneficio/riesgo que debería ser la determinante de una utilización más o menos selectiva y meditada. Esto, sin entrar en otro aspecto negativo, actualmente de gran importancia, como es el coste económico que suponen estos medicamentos para los sistemas públicos de salud y para el bolsillo del paciente, que alcanza cotas de gran dramatismo cuando hablamos de problemas de salud pública en países pobres.

Pero los antibióticos (AB), además de estos efectos indeseados, comunes a todos los medicamentos y que aparecen en pacientes de forma individual, presentan efectos indeseados que podríamos llamar comunitarios o globales: las resistencias bacterianas. Si bien es cierto que no existe una prueba absoluta que demuestre que un uso excesivo e inadecuado de los antibióticos favorece la adquisición, selección y extensión de resistencias a

los mismos, la mayoría de las autoridades reguladoras y conferencias de consenso creen que esta asociación es "virtualmente cierta" debido a la experiencia de uso<sup>1-6</sup>. Estas resistencias se asocian a un mayor número de fracasos terapéuticos en patologías infecciosas frecuentes, una superior morbimortalidad en algunas infecciones y un más alto coste del tratamiento que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie<sup>7-8</sup>. La industria farmacéutica percibe este problema de las resistencias bacterianas, más como un estímulo para la investigación de nuevas moléculas activas que como un problema de excesiva presión de mercado de los AB ya registrados, factor fundamental (aunque no único) del sobreconsumo<sup>9</sup>. Pero estas nuevas moléculas sustituyen pronto (en nuestra opinión demasiado pronto) a las antiguas y su sobreutilización deviene en la aparición de nuevas resistencias a las mismas. Así, la historia de los AB en el sistema sanitario podemos verla como una batalla entre los investigadores diseñando y buscando nuevos AB y las bacterias buscando mecanismos de adaptación y supervivencia a los mismos<sup>10</sup>. La consecuencia es una carrera hacia adelante en la que, nuestra capacidad de destruir a las bacterias es la misma, en el mejor de los casos, pero a costa de un coste económico desmesurado y cada vez mayor. Actualmente no es excepcional, en de-

terminados servicios de hospitales, encontrar pacientes con infecciones graves por gérmenes multirresistentes para los que no disponemos de ninguna alternativa adecuadamente eficaz.

Para disminuir la magnitud de este problema se han propuesto diferentes medidas educativas, políticas y económicas que pueden resumirse en: 1) orientadas a pacientes y profesionales sanitarios en el sentido de racionalizar la selección y disminuir la utilización de antibióticos, 2) orientadas a la investigación para comprender mejor las bases moleculares y la epidemiología de las resistencias bacterianas y 3) orientadas a los sistemas sanitarios para desarrollar y evaluar estrategias de control de la infección, evaluar el impacto de las resistencias y desarrollar mecanismos de control que prevengan el desarrollo de resistencias<sup>11</sup>.

Dentro de esta estrategia global se crearon hace tiempo los comités de infecciones hospitalarias que tienen entre sus objetivos detectar y disminuir las resistencias bacterianas y el desarrollo de políticas de antibióticos. Una política de antibióticos consiste en un conjunto de actuaciones destinadas a conseguir un uso más efectivo, seguro, racional y económico de los antibióticos.

### Actividades de una política de antibióticos (PAB)

La gran mayoría de los hospitales disponen de una larga tradición en políticas de antibióticos y muchas sociedades y grupos de trabajo han abordado también el estudio y la elaboración de estas estrategias<sup>12</sup>.

La PAB es un conjunto de actividades de la que forman parte todos los servicios del hospital. Algunos de ellos son clave, como el Servicio de Microbiología para proporcionar datos de etiología de las infecciones, sensibilidad y mapas de resistencias y para adecuar los antibiogramas a las normas (antibiogramas escalonados) o el de Medicina Preventiva para la detección, registro y seguimiento de infecciones por gérmenes resistentes.

El requisito más importante para la existencia de una PAB es disponer de un mecanismo efectivo de detección y registro de etiología de las infecciones y de las resistencias bacterianas. Esto supone analizar para cada tipo de infección la frecuencia de gérmenes implicados mediante la realización de cultivos y su sensibilidad a los antibióticos mediante la realización de antibiogramas. Este mecanismo proporciona una información fiable para elaborar el llamado "mapa de resistencias bacterianas" que permite saber en todo momento la utilidad de los diferentes antibióticos frente a los gérmenes para el tratamiento empírico de las infecciones. A partir de esta información se pueden elaborar recomendaciones de tratamiento empírico basadas en estos datos locales y propios.

Una segunda actividad sería definir qué antibióticos deben ser considerados de reserva. Esta actividad pretende reservar determinados antibióticos para utilizarlos en situaciones donde no se puedan utilizar los de uso libre por la aparición de resistencias. Esta actividad implica unas medidas destinadas a asegurar la adherencia a estas recomendaciones. El Servicio de Farmacia puede exigir documentos clínicos para dispensar el medicamento. El Servicio de Microbiología puede enviar el resultado de los antibiogramas de manera escalonada o restringida: sólo informar de la sensibilidad de los antibióticos restringidos si el germen es resistente a los antibióticos que se consideran de primera línea. Esta medida sería todavía más útil en el contexto de atención primaria donde no existe restricción alguna por parte del Servicio de Farmacia<sup>13</sup>.

Paralelamente es importante elaborar recomendaciones sobre tratamiento empírico y específico de las infecciones más frecuentes o importantes mediante protocolos o guías clínicas ampliamente consensuados entre los servicios implicados y

basados en las evidencias de eficacia, seguridad, coste, experiencia de uso, conveniencia e impacto en la ecología bacteriana.

Por último, volvemos al punto inicial, los mecanismos de control y registro de la etiología de las infecciones, que nos permiten analizar el impacto en nuestro hospital de las anteriores actividades a lo largo del tiempo.

En resumen, un buen programa de prevención de resistencias debe incluir: 1) sistema efectivo de detección de resistencias, 2) un programa efectivo de control de la infección que minimize la diseminación de las resistencias ya adquiridas y 3) una racional política de uso de antibióticos. Este último punto no sólo consiste en la restricción de determinados antibióticos sino también en una adecuada selección, dosificación y duración de la terapéutica antibacteriana que repercuta en un eficaz control de la infección<sup>11</sup>.

### ¿La restricción de AB es útil?

La motivación inicial para el control del uso de antibióticos fue reducir el coste de determinados medicamentos. Sólo recientemente, se ha entendido este control del uso de antibióticos como una medida para controlar el aumento de resistencias bacterianas, ya que se cree que éstas son consecuencia directa del grado de uso de antibióticos. Este dato ha sido obtenido de un amplio número de observaciones que así lo sugieren obtenidas de la revisión de múltiples artículos publicados, como son las siguientes: los cambios en la prevalencia de resistencias bacterianas son paralelos a los cambios en el uso de antibióticos, la resistencia antibacteriana es más prevalente en cepas de bacterias nosocomiales que en aquellas que provocan infecciones en la comunidad, las áreas hospitalarias con mayor porcentaje de resistencias antibacterianas son también las áreas con mayor uso de antibióticos, el incremento de la duración de la exposición del paciente a los antibióticos incrementa la posibilidad de colonización con microorganismos resistentes.

Sin embargo, es importante aclarar que no existen ensayos clínicos con resultados concluyentes sobre este tema, en parte porque es difícil realizar un ensayo clínico para demostrar la eficacia de una restricción de antibióticos sobre las resistencias bacterianas debido entre otras razones a la ausencia de uniformidad en las definiciones de resistencia, variación en los test de susceptibilidad, posibilidad de sesgo en la selección de estudios y fallos en el control de variables de confusión; de hecho diferentes estudios han demostrado resultados contradictorios con diferentes estrategias<sup>14,15</sup>.

Para intentar facilitar el diseño e interpretación de estos estudios, recientemente se ha introducido el concepto de "densidad de antibióticos", es decir el grado de uso de antibióticos por unidad geográfica y por tiempo<sup>16</sup>, que podría ser útil para evaluar la relación entre la aparición de resistencias y el uso de antibióticos.

Otro punto que ocasiona una gran controversia es el conocer cuál es el mecanismo por el que los antibióticos seleccionan las cepas resistentes, ya que de ello dependerá en gran parte que tipos de medida de control serían útiles para evitar la aparición de cepas resistentes<sup>17</sup>.

Actualmente se entiende que una política de antibióticos debe siempre incluir:

1) Medidas de tipo educacional o informativo como el desarrollo de recomendaciones y algoritmos de tratamiento que aseguren que todos los pacientes sean tratados con el antibiótico más efectivo, menos tóxico y menos costoso durante el tiempo preciso para curar o prevenir la infección.

Estas medidas, por el momento, no han conseguido demostrar de manera aislada ningún impacto en el desarrollo de resistencias, o si lo han tenido, éste ha sido pequeño y de corta duración<sup>18</sup>. Esto se debe principalmente a la falta de adherencia del clínico, que cree que su experiencia personal es más relevante

en la práctica habitual, la falta de tiempo, y que no siempre se elaboran las recomendaciones teniendo en cuenta el tipo de microorganismos en la zona (no siempre se dispone de un “mapa de resistencias”).

Sin embargo, siguen formando parte importante del conjunto de medidas de la política de antibióticos pues sí hay evidencias de su efecto sobre la variación de la prescripción, cuando se engloban dentro de programas educacionales, que incluyen la realización de reuniones personales con los clínicos, recomendaciones de comités de expertos, desarrollo de mapas de resistencias, revisión conjunta de los resultados, etc.

En la actualidad se están introduciendo sistemas informáticos como soporte educacional y de ayuda a la prescripción. Aunque hay evidencias en la literatura de su potencial para lograr una prescripción más objetiva, todavía se necesitan más estudios para demostrar su eficacia.

2.- Control, restricción o retirada selectiva de agentes o grupos de agentes antibacterianos. Este es el método más difundido en los hospitales. El cumplimiento de las restricciones se asegura a través de los servicios de farmacia y a través de ellos se han obtenido datos de cumplimiento de estos programas. Los estudios realizados sobre esta medida muestran un efecto favorable en el desarrollo de resistencias pero con importantes limitaciones<sup>19-27</sup>. La mayoría de los estudios han sido realizados con aminoglucósidos y muestran que la restricción de gentamicina y su sustitución por amikacina por ejemplo inducía una disminución de resistencias para gentamicina que se recuperaba cuando volvía a utilizarse libremente<sup>20-22</sup>. El problema es que algunos estudios<sup>28-30</sup> aunque otros no<sup>20-25,31</sup>, encuentran que se produce un aumento de resistencias a amikacina lo que es todavía peor. Esto ha llevado a la tercera estrategia

3.- Uso cíclico o rotativo de AB. Se utiliza como estrategia para disminuir la resistencia a un antibiótico o a una clase de antibióticos, sustituyéndolos por otros y reintroduciéndolos más tarde para aprovechar las fases de baja tasa de resistencias, cuando éstas se elevan se vuelve a cambiar de antibiótico<sup>32,33</sup>. Su principal objetivo es lograr que las resistencias bacterianas a determinados antibióticos disminuyan o al menos permanezcan estables cuando su uso es periódicamente eliminado. Los estudios publicados son pocos y se realizaron sobre todo en ambientes cerrados durante períodos limitados de tiempo como es el caso de las UCIs, con buenos resultados<sup>34-38</sup>, pero es una estrategia que requiere un control muy estricto y por tanto poco aplicable a nivel comunitario. Por tanto, los beneficios de esta estrategia no están del todo claros debido a los pocos estudios publicados. Además no se conoce cual es la duración del ciclo más adecuada ni el orden en que deben rotar estos agentes, incluso existen modelos matemáticos que sugieren que la rotación de antibióticos es menos eficaz que el tener a diferentes partes de una población tomando diferentes antibióticos al mismo tiempo<sup>39</sup>.

4.- Uso de asociaciones de AB para prevenir la emergencia de resistencias. Esta estrategia se basa en que cuando surge una cepa resistente, en lugar de usar un antibiótico de amplio espectro se opta por una combinación de antibióticos convencionales. Este enfoque es teóricamente atractivo y se ha mostrado útil en el tratamiento de la tuberculosis o en el VIH<sup>40,41</sup>, pero no ha sido adecuadamente estudiado en otras patologías. Además, otros estudios, como el realizado con cefalosporina y aminoglu-

cósidos para prevenir las resistencias por enterobacter muestran resultados negativos<sup>42</sup>. A ello hay que añadir que se acompaña de un aumento del coste y el riesgo potencial de un efecto contrario al usar más presión antibacteriana y más antibióticos.

5.- Vacunación: Se han publicado algunos estudios que sugieren que la vacunación es un método efectivo para prevenir y reducir el desarrollo de resistencias bacterianas. De todos modos el número de estudios es tan pequeño que no permite conocer la verdadera validez de la vacunación como estrategia para prevenir el aumento de resistencias.<sup>43-45</sup>

## Conclusión

Varios estudios han demostrado una prescripción inadecuada y excesiva de los antibióticos, especialmente de los nuevos, a pesar de que la mayoría de las infecciones comunes pueden ser tratadas eficazmente con los convencionales, que además presentan una mayor experiencia de uso y son más baratos. La llamada política de antibióticos busca precisamente conseguir un uso más efectivo, seguro, racional y económico de los antibióticos a través de una serie de actividades, como pueden ser la elaboración de algoritmos de tratamiento, recomendaciones de uso, restricción de antibióticos, uso cíclico de antibióticos, combinaciones de antibióticos o campañas de vacunación. Sin embargo, faltan evidencias para saber cuál de ellas es la estrategia más efectiva para lograr controlar el aumento de resistencias bacterianas.

Aunque no hay una prueba concluyente, se acepta la asociación entre un mayor uso de antibióticos y un aumento de resistencias bacterianas. Es por ello que la mayoría de estudios publicados sobre los resultados de las políticas de antibióticos utilizan como variable principal la variación en la prescripción (que en realidad sería una variable intermedia) mientras que faltan estudios que valoren realmente variables de eficacia (resistencias bacterianas). Esta es una ausencia importante porque los estudios sobre hábitos de prescripción no tienen en cuenta los mecanismos de adquisición, selección y transmisión de resistencias y este punto podría ayudarnos a entender porqué en unos casos funcionan unas determinadas estrategias y en otros no.

A pesar de la falta de evidencia sobre cuál es la estrategia más efectiva, y sobre todo más coste/efectiva para reducir la aparición de cepas resistentes, se percibe tan gravemente las consecuencias del aumento de resistencias bacterianas a nivel mundial, que se acepta, y se han extendido, las medidas comentadas en este artículo para su control, adaptándolas a la situación y a los recursos disponibles en cada entorno sanitario. Es obvio que para la implantación de estas estrategias en nuestro hospital, es necesaria la colaboración de todos los actores implicados (servicios clínicos, enfermería, farmacia, microbiología, medicina preventiva, farmacología clínica, etc.).

Por último, cabe resaltar la importancia de realizar el diseño de la política de antibióticos a nivel hospitalario, en coordinación con Atención Primaria porque el uso hospitalario de los antibióticos influye claramente en la utilización de antibióticos a nivel extrahospitalario y es importante que el efecto de nuestras medidas sobre la ecología bacteriana incluya toda la comunidad.

## Referencias bibliográficas

1.- Shales DM, Gerding DN, John JF, Craig A, Bornstein DL, Duncan RA et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antibacterial resistance: guidelines for the prevention of antibacterial resistance in hospitals. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 1997;18:275-291

2.- Kunin CM. Resistance to antibacterial drugs. A worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993;118:557-561

3.- Gold Hs, Moellering RC. Antibacterial resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-1453

- 4.- Aranson VA, Kristinsson KG, Sigurdsson Ja, Stefánsdóttir G, Mölstad S, Gudmundsson S. Do antibacterials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996;313:387-391
- 5.- Ballow CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:37-42
- 6.- Aguiar JM, Chacón J, Cantón R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *Antimicrob Chemother* 1992;29:349-350
- 7.- Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antibacterial resistance. *Rev Infect Dis* 1987;9:1065-1078
- 8.- Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antibacterial agents. *J Infect Dis* 1985;151:388-389
- 9.- Chopra I, Hodgson J, Metcalf B, Poste G. New approaches to the control of infections caused by antibiotic-resistant bacteria: an industry perspective. *JAMA* 1996;275:401-403
- 10.- Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: the never ending story. *Med Clin (Barc)* 1987;88:547-551
- 11.- Garner Js. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:53-80
- 12.- Grupo de Trabajo sobre la Política de Antibióticos. La política de antibióticos. *Med Clíin (Barc)* 1987;88:547-551
- 13.- Rodríguez Moreno C, Campoamor Landín F, Verdejo González A, Zaforteza Dezcallar M, Muro Pascual V, Martín Martín MV y Comisión de Antibióticos de Atención Primaria del Área de Mallorca. Política de antibióticos en atención primaria. La experiencia práctica en un área sanitaria. *Atención Primaria* 1998;21:315-321
- 14.- McGowan JE, Jr. Antibacterial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-1048
- 15.- Mc Gowan JE Jr. Is antibacterial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987;63:253-268
- 16.- Levy SB. Balancing the drug-resistance equation. *Trends Microbiol* 1994;2:341-342
- 17.- Lipsitch M, Samore MH. Antibacterial use and antibacterial resistance: A population perspective. *Emerging Infectious Diseases*, 2002;8:347-354
- 18.- Wilton P, Smith R, Coast J, Millar M. Strategies to contain the emergence of antibacterial resistance: a systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. *J Health Serv Res Policy* 2002; 7:111-117
- 19.- McGowan JE Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:478-483
- 20.- Betts RF, Valenti WM, Chapman SW. Five year surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital. *Ann Intern Med* 1984;100:219-222
- 21.- Gerding DN, Larson TA, Hughes RA. Aminoglycoside resistance and antibacterial usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1284-1290
- 22.- Berk SL, Alvarez A, Orteg G. Clinical and microbiological consequences of amikacin use during a 42-month period. *Arch Intern Med* 1986;146:538-541
- 23.- Young EJ, Sewell CM, Koza MA, Clarridge JE. Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *Am J Med Sci* 1985;290:223-227
- 24.- King JW, White MC, Todd JR, Conrad SA. Alterations in the bacterial flora and in the incidence of bacteremia at a university hospital after adoption of amikacin as the sole formulary aminoglycoside. *Clin Infect Dis* 1992;14:908-915
- 25.- Van Landuyt HW, Boelaert J, GlibertBGordts B, Verbruggen AM. Surveillance of aminoglycoside resistance: European data. *Am J Med* 1986;80 (suppl 6B):76-81
- 26.- Bamberger DM, Dahl SL. Impact of voluntary vs enforced compliance of third-generation cephalosporin use in a teaching hospital. *Arch Intern Med* 1992;152:554-557
- 27.- Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994;120:272-277
- 28.- Hammond JMJ, Potgieter PD, Forder AA, Plumb H. Influence of amikacin as the primary aminoglycoside on bacterial isolates in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:607-610
- 29.- Frieland IR, Funk E, Khoosal M, Klugman KP. Increased resistance to amikacin in a neonatal unit following intensive amikacin usage. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1596-1600
- 30.- Levine JF, Maslow Mj, Leibowitz RE. Amikacin-resistant gram negative bacilli: correlation of occurrence with amikacin use. *J Infect Dis* 1985;151:295-300
- 31.- Moody MM, de Jongh CA, Schimpff SC, Tillman GL. Long term amikacin use: effects on aminoglycoside susceptibility patterns of gram-negative bacilli. *JAMA* 1982;248:1199-1202
- 32.- McGowan JE Jr. Minimizing antibacterial resistance in hospital bacteria: can switching or cycling drugs help?. *Infect Control* 1986;7:573-576
- 33.- Saravolatz LD, Arking L, Pohold D. An outbreak of gentamicin resistant *Klebsiella pneumoniae*: analysis on control measures. *Infect Control* 1984;5:79-84
- 34.- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-288
- 35.- Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L. Scheduled rotation of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia due to antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1040-1048
- 36.- Gruson S, Hilbert G, Vargas F. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:837-843
- 37.- Kollef MH, Ward S, Sherman G. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 200;28:3456-3464
- 38.- Domínguez EA, Smith TL, Reed E. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 200;21:S4-S8
- 39.- Bonhoeffer S, Lipsitch m, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12106-12111
- 40.- De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, van der Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355:973-978
- 41.- Schafstein JA, Paltiel AD, Weinstein M. The cost effectiveness of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex in AIDS. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1999;91:531-547
- 42.- Chow JW, Fine MJ, Shaels DM. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-590
- 43.- Fine Mj, Smith MA, Carson CA. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-2667
- 44.- Farr BM, Johnston L, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal Ka et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. *Arch Intern Med* 1995;155:2336-2340
- 45.- Jimenez FJ, Guallar P, Rubio C. Cost effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in the elderly Spanish population. *Br J Med Econom* 1996;10:193-202.