

## NORMAS Y ESTRATEGIAS PARA EL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

### *RULES AND STRATEGIES FOR THE RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS*

Vera-Carrasco O\*

\*Profesor Emérito de Pre y Post grado de la Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Andrés (UMSA)  
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

### INTRODUCCIÓN

El conjunto de normas y estrategias desarrolladas para mejorar y optimizar el empleo de antibióticos (ATB) se denomina una **política de antibióticos**, la que constituye la base del Uso racional de estos antimicrobianos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el uso apropiado o racional de estos fármacos como: “el uso costo-efectivo de los antimicrobianos, minimizando sus efectos adversos o tóxicos y el desarrollo de resistencia. El propósito del racional de antibióticos es proporcionar terapias efectivas a los pacientes con un mínimo de riesgo y al menor costo individual y colectivo.

El uso inapropiado de los ATB, conlleva importantes consecuencias, contribuyendo al desarrollo de resistencia bacteriana, malos resultados terapéuticos, efectos adversos innecesarios y un impacto económico negativo. Este es un problema tanto a nivel Extra hospitalario como Intrahospitalario. Las principales razones en la comunidad es la indicación de ATB en infecciones de etiología viral, especialmente a nivel respiratorio, así como el incumplimiento de las regulaciones en la venta y la auto-prescripción. En el ámbito hospitalario las causas son el uso de esquemas de ATB de amplio espectro y la falta de adecuación del tratamiento al microorganismo (MO) cuando éste se identifica.

El **objetivo principal** de la terapia antimicrobiana es obtener los mejores resultados finales en el paciente, al aumentar la eficiencia al usar ATB efectivos con menos efectos adversos y menos caros por el tiempo necesario para curar o prevenir infecciones, contribuir a las estrategias para

evitar la resistencia de ciertos microorganismos a ATB específicos y disminuir los costos por concepto de uso inadecuado de ATB en atención ambulatoria y hospitalaria Para que se cumpla este objetivo, el médico debe conocer datos clínicos, microbiológicos, farmacológicos y epidemiológicos.

En esta actualización se revisan las normas básicas y estrategias que deben regir el uso racional de los ATB, de modo que su indicación sea costo-efectiva tanto a nivel de la comunidad como hospitalario. Es equivalente a brindar mayor calidad y eficiencia en su utilización.

### SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Para la selección más adecuada de un ATB es necesario conocer: 1) la identidad del microorganismo; 2) su sensibilidad a un determinado ATB; 3) el sitio de la infección; 4) los factores relacionados con el paciente; 5) la seguridad o sus efectos adversos, y 6) el costo del tratamiento. Sin embargo, en ciertos casos graves o críticos es necesario recurrir a un tratamiento empírico o provisional, es decir, a la administración inmediata del ATB antes de identificar el MO y realizar el antibiograma. Además de los anteriores, entre los criterios de selección de ATB se debe también considerar la Vía de administración del Fármaco y las Pautas, y entre las reacciones adversas las alergias del paciente a estos fármacos.

#### 1. Identificación del microorganismo infectante

La identificación del MO es decisiva para elegir el ATB adecuado. En ciertos casos puede efectuarse una valoración rápida de ese organismo basándose

en la tinción Gram, que es útil para descubrir la presencia y las características morfológicas de los MO en los líquidos corporales, como LCR, pleural, peritoneal, sinovial y orina. Sin embargo, es necesario cultivar el MO infectante para llegar a una conclusión diagnóstica y determinar la sensibilidad de estos patógenos a los ATB.

No debe ser motivo de inicio de tratamiento antibiótico el aislamiento de MO en algunas muestras (esputo, aspirado traqueal, heces, piel) en las que existe de forma habitual una flora endógena o el aislamiento en sangre o en muestras pulmonares, incluso en las obtenidas con métodos invasivos (catéter telescópico protegido, lavado broncoalveolar, etc.) de patógenos escasamente virulentos (*Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium* sp). En todos los casos, es preciso razonar el cuadro clínico del paciente con los hallazgos microbiológicos.

Si el paciente está utilizando ATB, en el momento de detectarse una nueva infección deben tomarse las muestras con la máxima rapidez, sin esperar a que disminuya la acción de los ATB circulante, ya que es posible que los patógenos causantes de la infección sean resistentes a los antimicrobianos que recibe.

## 2. Determinación de la sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos

Luego de cultivar un MO patógeno, su sensibilidad a los distintos ATB sirve de guía para elegir el tratamiento antimicrobiano dirigido, lo que evita que los tratamientos empíricos de amplio espectro que se utilizan inicialmente en pacientes graves, se mantengan muchos días o incluso hasta el final del tratamiento.

Algunos MO como el *Streptococcus pyogenes* y la *Neisseria meningitidis*, tienen unos patrones de sensibilidad predecible ante ciertos ATB. En cambio, la mayoría de las especies de bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos presentan unos patrones de sensibilidad impredecibles frente a diversos ATB y es necesario efectuar pruebas de sensibilidad para determinar el tratamiento antibacteriano apropiado.

La información obtenida en los servicios de microbiología es la base del tratamiento dirigido. El aislamiento de uno o más microorganismos

en alguna de las muestras de seguridad (sangre, LCR, líquido pleural, exudados purulentos obtenidos por punción, etc.) permite readaptar el tratamiento inicial. Siempre que sea posible, se deben elegir los ATB con el espectro de actividad más seguro y reducido, con evidencias contrastadas de su eficacia clínica y microbiológica, de su tolerabilidad, así como de una mejor relación costo-beneficio.

No se recomienda realizar rutinariamente cultivos microbiológicos en situaciones donde es probable aislar un MO que no necesariamente requiere un tratamiento específico dado que su presencia sin síntomas y/o signos clínicos significa colonización y no infección. Son ejemplos los cultivos rutinarios de catéteres vasculares, de úlceras crónicas, de orina en pacientes con sonda vesical, etc. El aislamiento de un MO en estas situaciones con frecuencia determina la indicación de ATB de forma innecesaria e inefectiva.

Los parámetros de susceptibilidad de uso clínico pueden determinarse mediante la determinación de lo siguiente:

- La **CMI**: La concentración mínima de un antibiótico necesaria para detener el crecimiento de un inóculo estándar de un microorganismo "test"
- La **CMB**: La concentración mínima de un antibiótico necesaria para eliminar el microorganismo "test" tras un inóculo estándar.
- El "Punto de corte": La MIC que supone una alta probabilidad de que el antibiótico sea eficaz frente a un microorganismo determinado (definido por el National Committee for Clinical Laboratory Standards)

También se deberá considerar las características dinámicas del antibiótico, las concentraciones en el lugar de la infección y la Unión a proteínas, ... Los estudios de utilización realizados en diversos países indican que la resistencia a los antibióticos depende en gran medida de la exposición a los antibióticos tanto a nivel individual como a nivel poblacional

## 3. El lugar de la infección

Para erradicar eficazmente los MO invasores

deben llegar al sitio de la infección concentraciones suficientes de ATB. Los capilares que tienen grados de permeabilidad diversos, transportan los ATB a los tejidos corporales. Por ejemplo, las células endoteliales que componen las paredes de los capilares de muchos tejidos presentan fenestraciones (aberturas que actúan como ventanas) que permiten el paso de la mayoría de ATB que no están unidos a las proteínas plasmáticas. En cambio, la estructura de los capilares de ciertos tejidos, como la *próstata*, el *cuerpo vítreo ocular* y el *sistema nervioso central* (SNC), son barreras naturales que se oponen a la penetración de los ATB.

Los capilares del cerebro tienen una importancia especial, porque ayudan a crear y mantener la barrera hematoencefálica. Dicha barrera está formada por una capa simple de células endoteliales, dispuestas a modo de tejas y fusionadas por uniones herméticas, que impiden la entrada desde la sangre al cerebro de prácticamente la totalidad de moléculas, excepto las que son de pequeño tamaño y lipófilas.

La penetración y la concentración del ATB en el LCR dependen particularmente de los siguientes factores: 1) la liposolubilidad del fármaco, por ejemplo los ATB liposolubles como las *quinolonas* y el *metronidazol*, penetran de un modo importante en el SNC, mientras que los betalactámicos, como la *Penicilina*, están ionizados a pH fisiológico y tienen una baja liposolubilidad, de modo que en condiciones normales su penetración es limitada a través de la barrera hematoencefálica intacta. En la meningitis, algunos *betalactámicos* pueden penetrar al LCR en cantidades terapéuticas. 2) el peso molecular del ATB, los con un peso molecular atraviesan con mayor facilidad la barrera hematoencefálica; en cambio, los con un peso molecular elevado, como la *vancomicina*, la atraviesan mal, incluso si existe una infección meníngea. 3) la unión del ATB con las proteínas, un alto grado de unión a las proteínas séricas limita su entrada al LCR. Por lo tanto, el factor que tiene importancia para la penetración al LCR es la cantidad de fármaco sérico libre (no unido), y no la cantidad total de fármaco presente.

#### 4. Factores relacionados con el paciente

Al seleccionar un ATB se debe prestar atención

al estado del paciente. Por ejemplo hay que considerar el estado de sus *sistemas inmunitario, renal, hepático y circulatorio*, además, de su *edad*. En la mujer, el *embarazo y la lactancia* también influyen en la elección del antimicrobiano.

La eliminación de los MO depende de que el *sistema inmunitario* esté intacto. Los antibacterianos disminuyen la población de MO (bactericidas) o inhiben su crecimiento ulterior (bacteriostáticos), pero son las defensas del huésped las que, en último término deben eliminar las bacterias invasoras. El *alcoholismo*, la *diabetes mellitus*, la *infección por virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH), la *malnutrición* o la *edad avanzada*, pueden influir en el estado inmunitario del paciente, así como los tratamientos con fármacos inmunosupresores. En estos pacientes es necesario emplear dosis de ATB bactericidas más altas de lo habitual, o administrar tandas más prolongadas de tratamiento.

La *disfunción renal*, con el 10% o menos de la función renal normal, da lugar a la acumulación de los ATB en el organismo que normalmente se eliminan por dicha vía. Esto puede causar la aparición de efectos adversos importantes, a menos que la acumulación se controle mediante el ajuste de la dosis o de la pauta de administración del antimicrobiano. Los niveles séricos de creatinina se utilizan a menudo como índice de la función renal para el ajuste de la dosis.

El mejor parámetro para determinar el grado de función renal es la depuración de creatinina en orina de 24 horas, pero no siempre tenemos este valor en forma basal, y no podemos esperar a procesar la muestra para obtenerlo. La *fórmula de Cockcroft y Gault* es útil para determinar la función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{Edad (años)}] \times [\text{Peso (kg)}]}{72 \times \text{Creatinina plasmática (mg/dl)}}$$

*En las mujeres el resultado final se multiplica por 0.85*

Para identificar los valores máximos y mínimos es preferible la determinación directa de los niveles séricos de algunos ATB como los aminoglucósidos. La elevación de los niveles máximos alerta sobre la posible toxicidad. Los

ancianos son particularmente vulnerables a la acumulación de los fármacos que se eliminan por vía renal, por lo que en estos pacientes puede ser preferible emplear ATB que experimentan un metabolismo completo o que se excretan por vía biliar. Los ATB que se concentran en el hígado o se eliminan por vía biliar, como la *eritromicina* y la tetraciclina, están contraindicados en los pacientes con hepatopatías.

La **hipoperfusión en un área determinada**, como las extremidades inferiores en un paciente diabético, reduce la cantidad de ATB que alcanza ésta área en cuestión, dificultando el tratamiento de la infección.

La **edad** es otro factor relacionado con el

paciente. Los procesos de eliminación renal o hepática están a menudo poco desarrollados en el recién nacido, que es particularmente vulnerable a los efectos tóxicos del cloranfenicol y las sulfamidas. Los niños de corta edad no deben recibir tetraciclinas, ya que éstas afectan el crecimiento óseo.

En el **embarazo**, todos los ATB atraviesan la placenta. Los efectos adversos sobre el feto son raros, excepto la displasia dentaria y la inhibición del crecimiento óseo causados por las tetraciclinas. En el cuadro 1 se resumen las categorías de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para la administración de los ATB durante el embarazo.

**Cuadro N° 1. Categorías de la U.S. Food and Drug Administration**

Categoría	Descripción	Fármaco
A	Sin riesgo para el feto humano o posibilidad remota de daño fetal	-----
B	Ningún estudio controlado muestra un riesgo para el ser humano; los estudios en animales sugieren una potencial toxicidad	Betalactámicos, Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, Cefalosporinas, Astreonan, Clindamicina, Eritromicina, Azitromicina, Metronidazol, Nitrofurantoina, Sulfamidas
C	Toxicidad demostrada para fetos de animales; riesgo humano sin definir	Cloranfenicol, Fluoroquinolonas, Claritromicina, Trimetoprima, Vancomicina, Gentamicina, Trimetoprima-sulfametoxazol
D	Riesgo humano presente aunque los beneficios compensan los riesgos	Tetraciclinas, Aminoglucósidos (excepto gentamicina)
X	Riesgo fetal humano presente, sin que los beneficios lo compensen; contraindicados en el embarazo	-----

Los fármacos del anterior cuadro son sólo un ejemplo de cada categoría y no son representativos de todos los ATB. Se recomienda que la utilización de cualquier fármaco debe realizarse bajo supervisión médica.

En la lactancia, los fármacos que se administran a la madre que lacta pueden llegar al niño a través de la leche; aunque las concentraciones de ATB en la leche suelen ser bajas, la dosis total que recibe el niño puede ser suficiente para causar efectos adversos.

### 5. La seguridad del antibiótico

La seguridad del ATB no solo está relacionada con la naturaleza del fármaco, sino también con los factores propios del paciente que pueden

predisponer a las reacciones adversas o a la toxicidad. Muchos de los ATB como las penicilinas, se encuentran entre los menos tóxicos, dado que interfieren en un lugar peculiar del crecimiento de los MO. Otros antimicrobianos, por ejemplo el cloranfenicol, son menos específicos y se reservan para las infecciones potencialmente letales, debido a la posibilidad de que causen toxicidad grave en el paciente.

### 6. Costo del tratamiento

Es frecuente que varios fármacos muestren una eficacia similar para tratar una infección, pero con amplias variaciones en el costo respectivo. Su elección en términos de eficacia y seguridad puede ser también el fármaco más caro, y en caso

de que los recursos sean limitados su selección puede ser imposible. A veces tendrá que elegir entre tratar a un número reducido de pacientes con un fármaco muy caro o tratar a un número más elevado con un fármaco que es menos ideal, pero todavía aceptable. Esta elección no es fácil, pero la mayoría de los que prescriben deben realizarla en un momento u otro. Es el médico, como prescriptor, quien debe decidir qué medicamentos son los más importantes, y no el paciente ni el farmacéutico.

### **ADAPTAR EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO AL MICROORGANISMO: “desescalar”**

La conducta de desescalar (término en inglés “*de-escalation*”) significa adecuar o ajustar la terapia ATB al perfil de sensibilidad del MO aislado. Este es un componente de gran importancia que contribuirá con seguridad a un uso racional de ATB. Por otra parte, parece de fácil implementación, dado que el aislamiento del MO causal y su perfil de sensibilidad es una situación ideal a la hora de tratar una enfermedad infecciosa. Sin embargo, pocas veces un médico cambia una indicación de ATB si el paciente tiene una buena respuesta, sobre todo si este cambio implica usar antimicrobianos más antiguos o de espectro más reducido. El ATB más adecuado es aquel más activo frente al MO causal, de espectro más reducido, en dosis y vía de acuerdo a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas (FC/FD) y al sitio de infección.

### **SELECCIONAR ATB CON EL MENOR POTENCIAL DE PROMOVER Y SELECCIONAR RESISTENCIA**

Está bien demostrado que algunos ATB pueden provocar un impacto ecológico negativo, promoviendo el desarrollo de resistencias bacterianas. El uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación favorecen el surgimiento de Enterococos resistentes a vancomicina (ERV), enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) productores de betalactamasas de espectro expandido (BLEE) y *S. aureus* meticilino resistentes (SAMR). El uso de quinolonas se ha asociado al aumento de la incidencia de SAMR y BGN, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a

quinolonas. Asimismo, el uso de quinolonas, clindamicina, cefalosporinas favorece las diarreas por *Clostridium difficile*.

### **USAR TERAPIA ATB COMBINADA RACIONALMENTE**

Cuando se usa terapia antimicrobiana combinada debe optarse por ATB con mecanismos de acción diferente, con actividad sinérgica (el efecto bactericida de la combinación debe ser mayor que la suma de los efectos por separado de cada ATB) y sin toxicidad superpuesta. Está **justificada como terapia empírica inicial en pacientes con infecciones graves**, sobre todo de origen intrahospitalario, con el objetivo de ampliar el espectro antimicrobiano y mejorar los resultados clínicos.

En algunas infecciones esta estrategia se utiliza para evitar la emergencia de resistencia intratratamiento: tuberculosis, ciertas infecciones estafilocócicas. **También se utilizan combinaciones de ATB sinérgicos en situaciones clínicas específicas:** endocarditis infecciosa por estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus bovis*, enterococos, BGN, *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos fundamentalmente en las infecciones asociadas a prótesis. En infecciones severas y en hospitales donde la prevalencia de BGN multirresistentes es mayor de 20%, se recomienda el uso inicial empírico de terapia combinada,

### **DOSIS, FRECUENCIA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

En función de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los ATB, debe seleccionarse la dosificación racional y la vía de administración más adecuada para obtener la máxima eficacia. La farmacocinética se refiere a la absorción, distribución y eliminación del fármaco en el organismo, y la farmacodinamia se ocupa de la actividad frente a un determinado MO y su relación con las concentraciones séricas del ATB. Como medida de esta última se utiliza la concentración inhibitoria mínima (CIM).

De acuerdo a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de un determinado ATB, tres importantes propiedades ejercen una influencia significativa en la frecuencia de

administración: **a) destrucción dependiente de la concentración; b) destrucción dependiente del tiempo, y c) efecto postantibiótico.** Al utilizar estas propiedades para optimizar las pautas de administración mejoran los resultados clínicos y, posiblemente disminuye la aparición de resistencias.

#### a) **Destrucción dependiente de la concentración**

Los ATB con actividad dependiente de la concentración son aquellos cuya máxima actividad bactericida se correlaciona con concentraciones pico elevadas: **aminoglucósidos, fluoroquinolonas, carbapenemes, azitromicina y vancomicina**, incrementan significativamente su tasa de destrucción bacteriana cuando la concentración del ATB supera de 4 a 64 veces la CIM del fármaco para el MO infectante. En estos ATB la frecuencia de administración así como la dosificación deben contemplar esta característica, requiriendo algunos de ellos el monitoreo de concentraciones plasmáticas para adecuar la dosis. Si los ATB que provocan esta destrucción dependiente de la concentración se administran mediante una infusión en bolo una vez al día, se alcanzan unos picos máximos elevados, y esto favorece la rápida eliminación del MO infectante.

#### b) **Destrucción dependiente del tiempo (independiente de la concentración)**

En ATB con actividad dependiente de tiempo es fundamental mantener las concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible. Son ejemplos de ellos: **betalactámicos, eritromicina, claritromicina, clindamicina, linezolid.** Una vez que la concentración del ATB excede un valor crítico, entre 2 y 4 veces por encima de la CIM para un MO determinado, la destrucción bacteriana es máxima y el aumento en las concentraciones del ATB no mejora su eficacia. Por lo tanto, cuando se usan estos ATB los intervalos de dosificación deben asegurar un tiempo máximo por encima de la CIM. Así por ejemplo, para los betalactámicos se sugiere que el tiempo de permanencia por encima de la CIM debe ser 40% a 60% del

intervalo de dosificación. Por lo tanto, algunos expertos sugieren que ciertas infecciones graves se tratan mejor con una infusión continua de estos fármacos, en lugar de la administración intermitente.

#### c) **Efecto postantibiótico**

El efecto postantibiótico (EPA) es la supresión persistente del crecimiento bacteriano que se produce después de que los niveles del ATB disminuyan debajo de la CIM. Para medir el EPA de un ATB se incubaba en primer lugar un cultivo de prueba en un medio que contiene el antibiótico, y luego se transfiere a otro medio sin ATB. El EPA se define como el periodo de tiempo que transcurre (después de la transferencia) hasta que el cultivo alcanza un crecimiento de fase logarítmica. Los fármacos antimicrobianos que presentan un EPA prolongado (varias horas) suelen requerir una sola dosis diaria. Por ejemplo, los **aminoglucósidos** y las **fluoroquinolonas** tienen un EPA prolongado, particularmente contra MO gramnegativos.

### **DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO**

El uso de ATB por tiempos excesivamente prolongados es causa frecuente de uso inapropiado. Esta conducta ha sido descrita frecuentemente en infecciones respiratorias y del tracto urinario bajo no complicado.

Existe un cuerpo creciente de evidencias respecto a la eficacia de tratamientos más cortos en algunas infecciones. La mayor parte de los estudios se han realizado en neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAV) donde tratamientos de 8 días versus 15 días han mostrado tener resultados similares en cuanto a eficacia, excluyendo aquellas provocadas por bacilos gram negativos (BGN) no fermentadores. Más recientemente han surgido evidencias de resultados similares con tratamientos más cortos en las neumonías de la comunidad tanto en adultos como en niños. De modo similar, en mujeres con infecciones del tracto urinario bajo, pautas de 3 a 5 días con **cotrimoxazol, quinolonas o cefalosporinas**, se han mostrado tan efectivas como tratamientos más prolongados.

No existen indicaciones precisas sobre la

duración del tratamiento ATB de las infecciones en pacientes críticos. La respuesta clínica y microbiológica, la etiología y características de los pacientes son los factores a tener en cuenta. En la mayoría de los pacientes críticos se precisa un tiempo de tratamiento para que desaparezcan los signos y síntomas clínicos más importantes de la infección (fiebre, leucocitosis, inestabilidad hemodinámica, intolerancia a la glucosa y shunt pulmonar). A las 72 horas de controlarse estos síntomas puede retirarse el tratamiento ATB. La duración del tratamiento en pacientes no inmunodeprimidos con sepsis por BGN oscila entre 8 a 14 días.

### ESTRATEGIAS GENERALES DEL USO DE ATB EN PACIENTES CRÍTICOS

Se han propuesto diversas estrategias con la finalidad de optimizar el uso de ATB, entre ellas destacan las siguientes: 1) Desescalada terapéutica; 2) Ciclado de antibióticos; 3) Tratamiento anticipado y 4) Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (pK/pD).

#### Desescalada Terapéutica

- Administración inicial de un tratamiento empírico con ATB de amplio espectro para cubrir patógenos más frecuentemente relacionados con la infección, incluidos M.O. multirresistentes.
- El ajuste terapéutico rápido debe realizarse entre el segundo y el tercer **día de iniciado una vez conocido el agente etiológico**.
- Objetivo, lograr una menor morbimortalidad y limitar la aparición de resistencias bacterianas.

#### Ciclado de antibióticos

- Consiste en la sustitución periódica de una clase de ATB por otra clase o la combinación de los que presenten un espectro de actividad similar, pero que no comparten el mismo mecanismo de acción.
- Durante cada ciclo o periodo de duración entre unas semanas y pocos meses, solo pueden utilizarse aquellos ATB correspondientes a este ciclo.

#### Tratamiento Anticipado

- Consiste en la administración de ATB en

determinados pacientes antes que aparezcan los signos clínicos de infección.

- Se basa en la aplicación de pacientes de riesgo asociadas con alta mortalidad (candidemias o candidiasis invasivas).
- Este concepto fue desarrollado en pacientes hematológicos a partir de la aplicación de pruebas serológicas.

#### Parámetros Farmacocinéticos y Farmacodinámicos (pK/pD)

- Tradicionalmente se ha recomendado la determinación de niveles plasmáticos de los ATB con margen terapéutico estrecho (Aminoglucósidos, Vancomicina).
- Se ha demostrado la importancia clínica de diferentes relaciones farmacodinámicas que se establecen entre las concentraciones plasmáticas y la CMI de las bacterias.
- Destacan la relación entre ellas la  $C_{máx}$  plasmáticas y el área bajo la curva y la CIM, y el porcentaje de tiempo (intervalo de dosis) en el que la concentración plasmática está por encima de la CMI.

#### DECÁLOGO DEL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

1. Usar cuando es necesario
2. Usar el/los antimicrobianos apropiados para el agente(s)
3. Usar el/los antimicrobianos apropiados para el huésped en cuestión
4. Usar la dosis adecuada
5. Usar la vía adecuada
6. Tratar por el tiempo apropiado
7. Usar idealmente el agente de espectro más específico
8. Usar el producto menos tóxico: efectos adversos e interacciones
9. Usar el producto menos inductor/ seleccionador de resistencia
10. Usar el producto de menor costo posible

#### Conclusiones

La indicación de ATB debe ser un acto responsable

fundamentado en conocimientos y principios de uso bien establecidos. La educación dirigida tanto a los agentes de salud como a la población general es una intervención necesaria y prioritaria para promover un uso racional y responsable de los ATB. Las consecuencias del uso inadecuado de ATB (generalmente por exceso) son de tipo clínico, ecológico y económico.

Las normas y estrategias para el uso racional de antibióticos aplicadas a pacientes críticos deben basarse en su cumplimiento. Las estrategias

propuestas para optimizar su efectividad y minimizar los efectos adversos deben aplicarse con cautela, se deben evaluar en todo momento los resultados conseguidos y adaptarlos a las necesidades de cada Unidad de cuidados intensivos en particular. Los programas de educación a los clínicos en el cumplimiento de las normas básicas de uso de antibióticos y la desescalada terapéutica sobre la base de los resultados del cultivo microbiológico son las mejores opciones para obtener el éxito en el control de las resistencias a antibióticos.

## REFERENCIAS

- OMS. *Estrategia mundial OMS de contención de la resistencia a los antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud. 2001
- *La utilización de antibióticos de forma responsable nos beneficia a todos*. Disponible en: [www.antibiotics.msc.es/PDF/informacion\\_pacientes.pdf](http://www.antibiotics.msc.es/PDF/informacion_pacientes.pdf) accedido en mayo 2009.
- Cabrera S. *Uso racional y responsable de antimicrobianos*. *Arch Med Interna* 2009; XXXI; 2-3: 74-80.
- Lerma FA, Sierra-Camerino R, Rocha LA, Rodríguez-Colomo O. *Política de antibióticos en pacientes críticos*. *Medicina intensiva* 34 (9). Barcelona dic 2010.
- Harvey RA, Champe PC, Finkel R, Clark MA, Cubedduu LX. *Principios del tratamiento antimicrobiano*. En: *Farmacología*. 4ª. Edición. Barcelona-España. Editorial Lippincott & Wilkins, 2009; 347-53.
- Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. *Resistencias bacterianas y farmacodinámicas como bases de la prescripción de ATB en infecciones respiratorias*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 230-7
- Moussaoui R, de Borgie C, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. *Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study*. *BMJ* 2006; 332: 1355-61
- Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB, et al. *Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial*. *Lancet* 2008; 371: 49-56
- Mc Cormick CP, Choinmaitree T, Pitmann C, Sabed K, Friedman NR, Uchida T, Bladwin CD. *Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment*. *Pediatrics* 2005; 115: 1455-65
- Kim S-H, Kim K-H, Kim N-J, Kim E-C, Oh M, Choe K-W. *Outcomof Vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia*. *Antimicrob Agents and Chemother* 2008; 52: 192-197.
- Medina J, Formento C, Pontet J, Curbelo A, Bazet C, Gerez J, et al. *Prospective study of risk factors in patients with Ventilador- Associated Pneumonia caused by Acinetobacter spp*. *J Crit Care* 2007; 22: 18-27
- Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, et al. *Limiting the emergence of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing enterobacteriaceae: influence of patient population*

characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 279-286.

- Medina J, Pérez S, Paciel D, Berro M, Vila S, Gerez J. Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidence of *Acinetobacter* spp and improved susceptibility of *Pseudomonas Aeruginosa*. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, september 17-20, 2007.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004; 328: 668-81.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, FalagasME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus B-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 149-58.