



# PAUTAS GENERALES PARA OPTIMIZAR EL USO DE ANTIMICROBIANOS

**DR .C LUIS ALBERTO CASTAÑEDA  
ESPECIALISTA DE MEDICINA INTERNA**



# JUSTIFICACION

**ENTRE EL 30 Y EL 50 % DE LOS PACIENTES INGRESADOS TIENEN INDICADOS AL MENOS 1 ANTIMICROBIANO**

**APROXIMADAMENTE EL 50 % NO ESTA BIEN INDICADO**

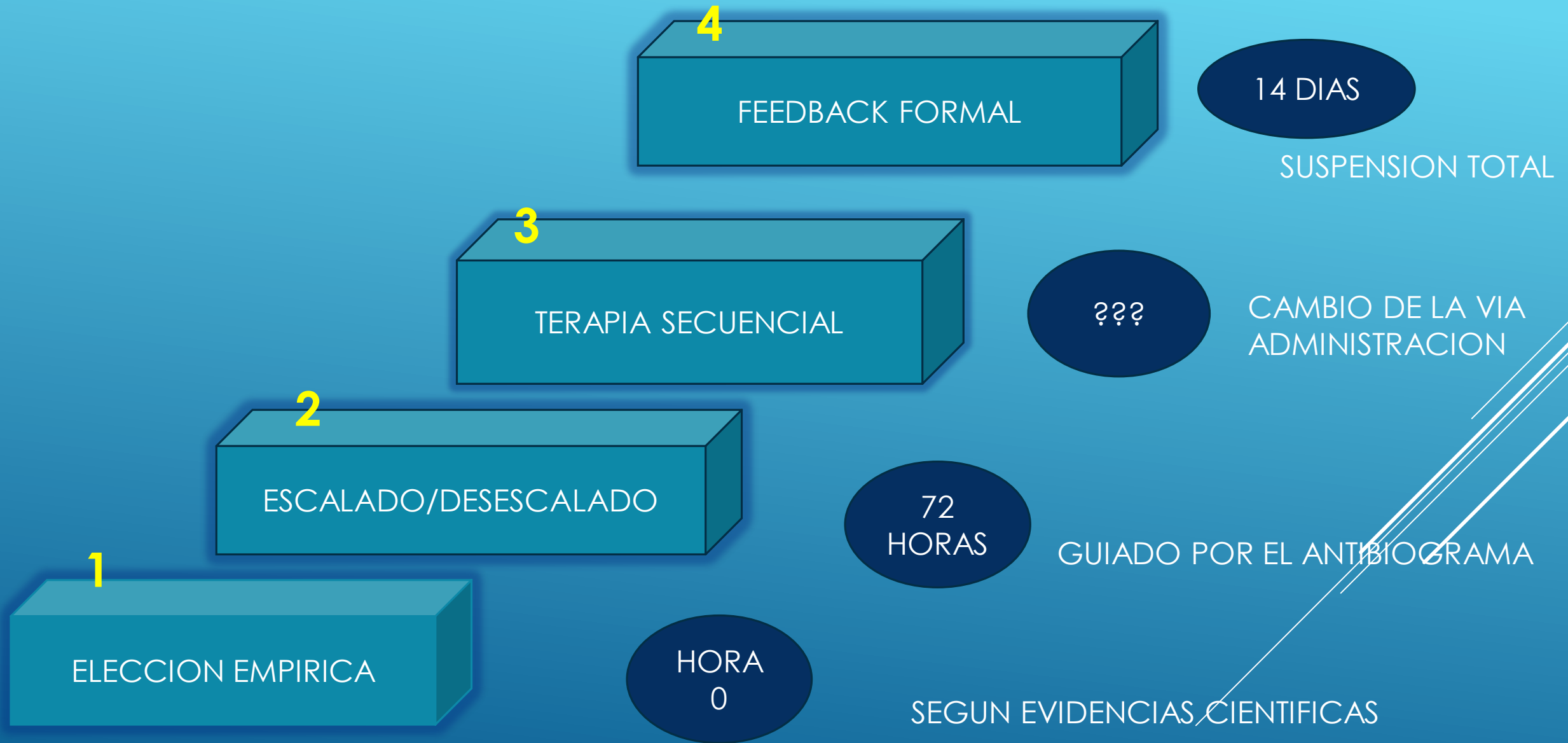
**Y UN 30 % NO LO NECESITA**

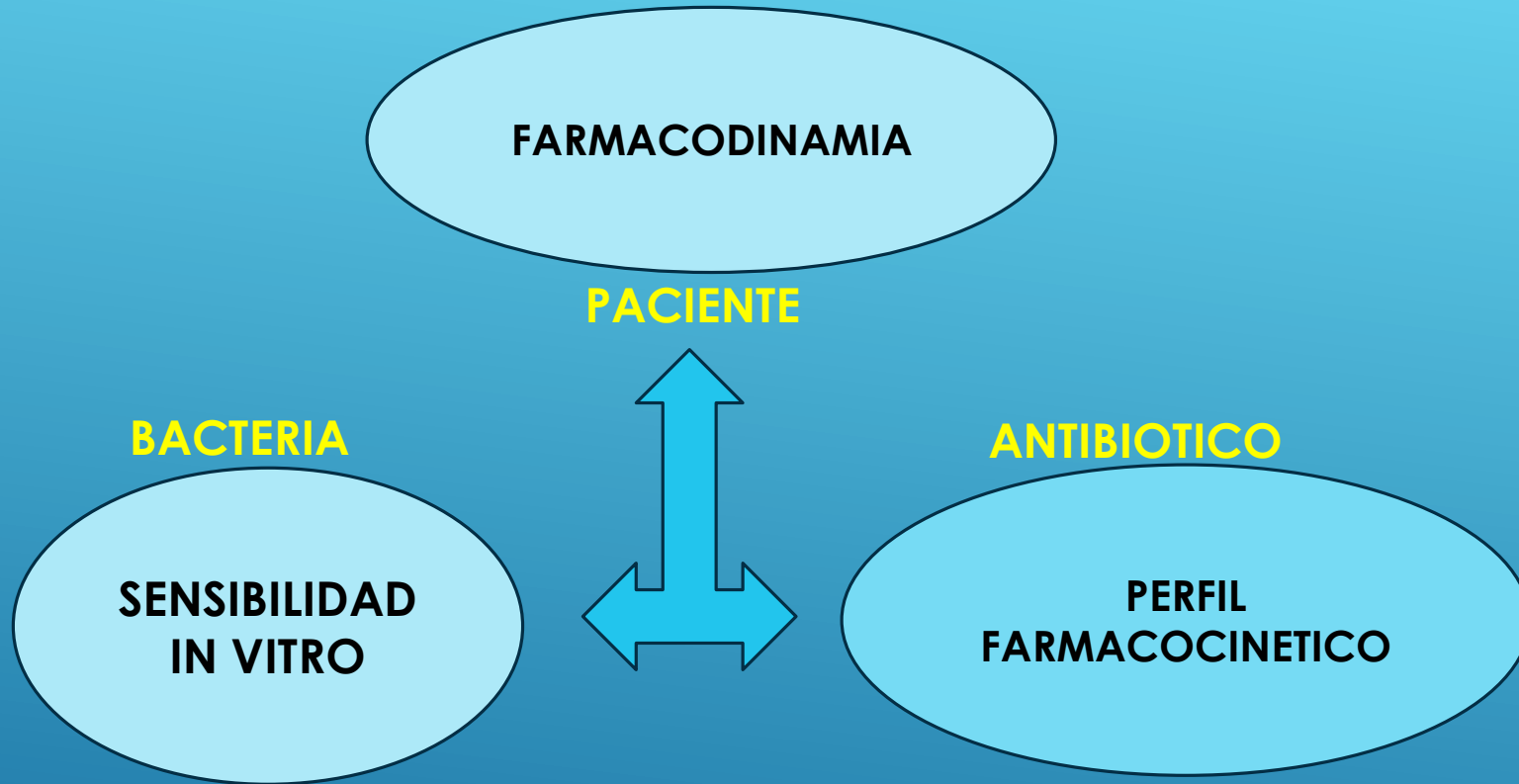
**1/3 DE LOS GASTOS FARMACEUTICOS HOSPITALARIOS SON POR USO DE A T B**

El objetivo de una terapia antimicrobiana eficaz es producir, en el sitio de la infección, un perfil de concentración-tiempo de tal manera que las concentraciones de fármaco libre SELECCIONADO igualan o exceden las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para el patógeno infeccioso, tal como se determina in vitro:

**OPTIMIZAR EFICACIA Y REDUCIR APARICIÓN DE RESISTENCIA**

# SECUENCIA DE LOS PASOS EN EL MANEJO DE LOS ANTIBIOTICOS





**ANTIMICROBIANO**

**PACIENTE**

**BACTERICIDA  
BACTERIOSTATICO  
ESPECTRO DE ACCION  
FARMACOCINATICA  
TOXIICIDAD  
COSTO**

**VIRULENCIA  
HONGO,BACTE  
RIA,PARASITO  
ASOCIACIONES**

**EDAD  
COMORBILIDADES  
ESTADO INMUNE  
USO PREVIO DE ATB  
LOCALIZACION DE INFEC.  
CONTEXTO CLINICO  
EMBARAZO  
LACTANCIA**

**PATOGENO**

# I. BASES PARA LA SELECCION EMPIRICA DE LOS ANTIBIOTICO

1. IDENTIFICAR EL FOCO INFECCIOSO

2. CONOCER LOS GERMENES FRECUENTES EN ESA AREA ANATOMICA

3. INFECCION HOSPITALARIA

EXTRAHOSPITALARIA

4. CONOCER LA SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA SEGUN MAPA MICROBIOLOGICO DE LA UNIDAD

1. \_\_\_\_\_ ?  
2. \_\_\_\_\_ ?  
3. \_\_\_\_\_ ?  
4. \_\_\_\_\_ ?

PENETRACION

TEJIDO

CONCENTRACION

PACIENTE GRAVE. UTI

SIN RIEGO PARA LA VIDA

Sensibilidad  
in Vitro de  
ATB/PATOGENO

FARMACOCINETICA DEL ATB  
(ABSORCION, DISTRIBUCION, ELIMINACION)



CURVA CONCENTRACION-TIEMPO/ **PLASMA**



PENETRACION



CONCENTRACION EN **TEJIDO** INFECTADO



Factores que determinan la  
penetracion y concentracion



## Factores que afectan a la concentración en tejido:

- Gradiente de concentración
- Unión a proteínas plasmáticas (UPP) y tisulares (ATB unido a albúmina  $\square$  inactivo)
- Sistemas de transporte activo
- Permeabilidad de membrana
- Solubilidad lipídica del ATB - pKa (cte absorción) a pH tisular
- Grado inflamación lugar de infección:
  - mayor nflamación=mayor permeabilidad y mayor penetración ATB
- Lecho capilar y flujo sanguíneo

# Factores Particulares que afectan a la penetración del Antimicrobiano

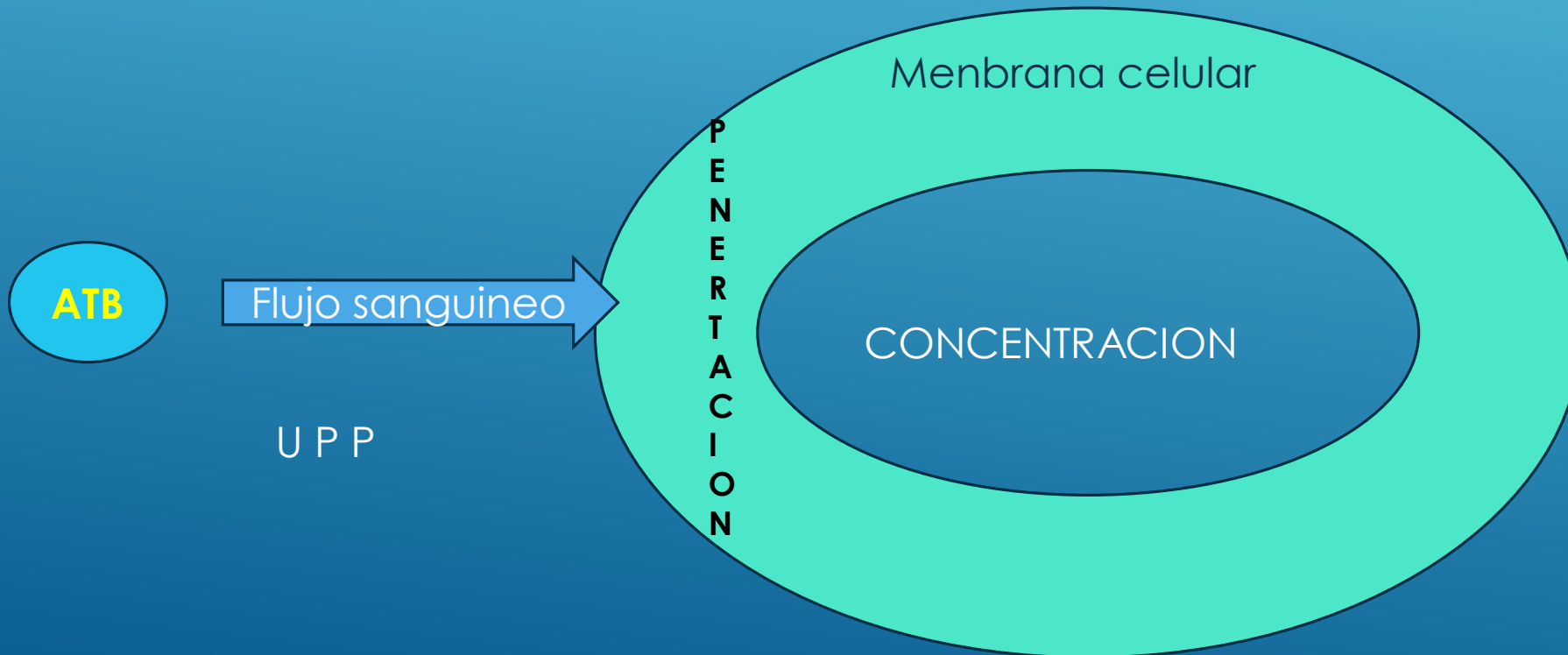
**Tejido:** porosidad capilares /fenestrados

- Penetración tisular fácil: músculo, liq intersticial, liq sinovial, pulmón, pericardio
- Penetración tisular problemática: LCR, secreciones respiratorias, renal, próstata, hueso y tejido cardíaca

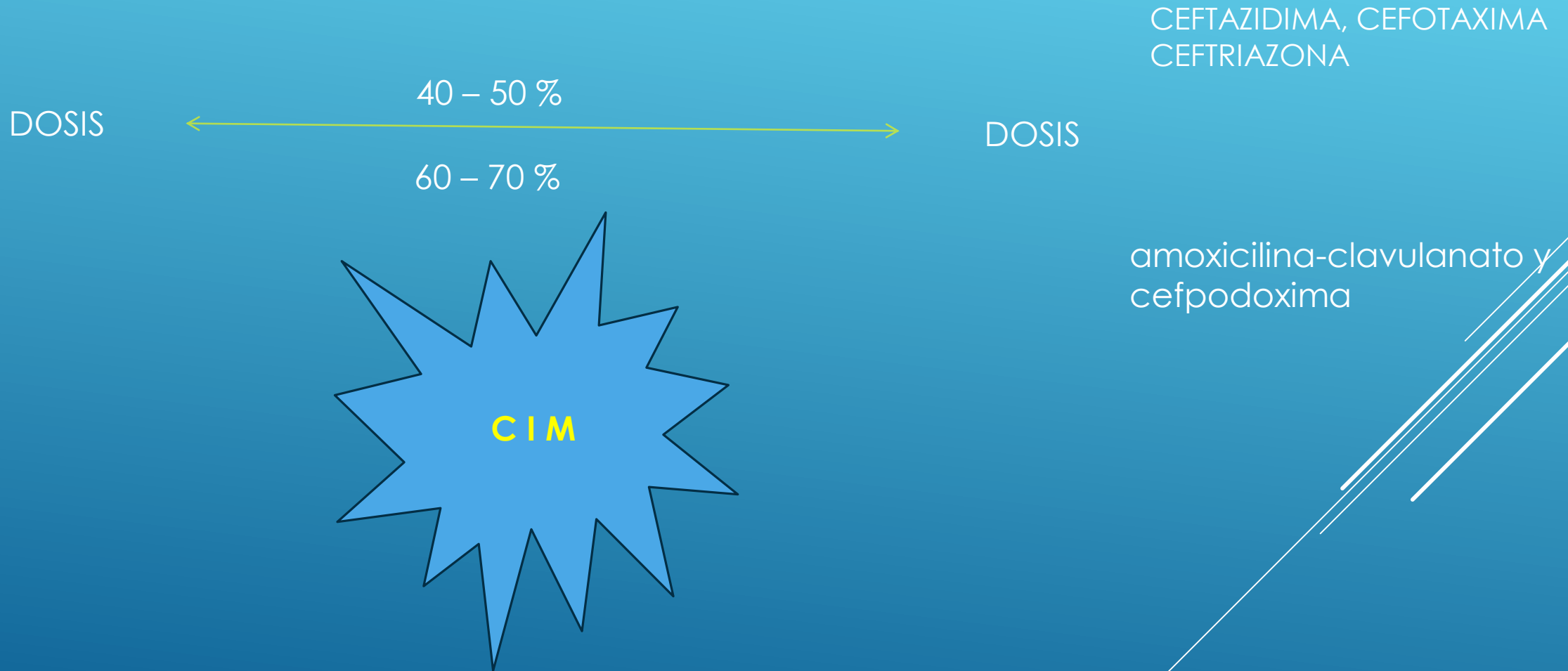
**Determinantes:**

- **Liposolubilidad** propiedad que facilita el cruce de membranas celulares. (SNC, secreciones respiratorias, riñón y próstata.
- **Union Proteinas Plasmaticas** (liq sinovial, fluido pericárdico, liq intersticial): Fuerte unión a proteínas plasmáticas reduce el paso de moléculas desde la sangre a los tejidos

La penetración de un ATB se expresa como la relación porcentual entre la concentración en la muestra investigada y la concentración en una muestra de suero obtenida de forma simultánea.



El principal determinante de la eficacia de los antibióticos es el tiempo durante el cual la concentración del fármaco en el sitio infectado está por encima de la CIM del patógeno



# Antibiotic penetration in pulmonary

Antibiotic	Dose	Route	Serum mg-L <sup>-1</sup>	Pulmonary parenchyma mg-kg <sup>-1</sup>	% penetration
Penicillin G mg	1-3	MU IV	25	25	10
Amoxicillin g	1	PO	5.6	2.4	43
Amoxicillin g	1	IV	6.9	4.4-5.6	60-80
Amoxicillin g	1	PO	9.9	1.3	13
Clavulanate mg	250	IV MD	3.8	0.7	19
Carbenicillin g	20	IV	130	45-75	35-58
Mezlocillin g	5	IV	140	25-35	6-9
Ticarcillin g	5	IV	469	30-45	6-10
Piperacillin g	1	IV	43.3	19	44
Imipenem g	1	IV	64	9.1	14
Cefuroxime mg	750	IV	28	9.6	35
Cefuroxime mg	750	IVx3	19	17.1	89
Cefotetan g	1	IV	104.1	39.7	38
Cefotaxime g	2	IV	40	5-14	12-30
Ceftriaxone g	2	IV	127	57.4	45
Ceftazidime g	2	IV	43	16	37
Gentamicin mg-kg <sup>-1</sup>	5	MD	5	5	120
Tobramycin mg-kg <sup>-1</sup>	1.7		6-8	6-9	100-150
Amikacin mg	500	IV	11-20	6-9	45-54
Erythromycin g	1	Pox2	1.4	4.2	300
Erythromycin mg	500	IV MD	3.05	6.53	210
Clarithromycin mg	500	PO MD	2.5	17.5	690
Azithromycin mg	500	PO MD	0.2-0.4	2.3-8.1	200-2000
Dirithromycin g	250	PO MD	0.08	1.6-2.4	2000-3000
Spiramycin mg	2-3	PO	2.4	19.25	802
Pefloxacin mg	400	IV	10.9	20	183
Ciprofloxacin mg	750	PO	2	4.9	275
Ciprofloxacin mg	200	IV	0.6±0.49	4.71±3.1	600
Ofloxacin mg	200	PO MD	1.90-5.18	6.7-7.3	2350
Temafloxacin mg	600	PO MD	6.05±2.19	27.97±17.02	460
Doxycycline mg	100	x3PO	2.74	5.4-23	190-840
Clindamycin mg	500	PO	3.3-10	3.2-9.3	100
Vancomycin g	1	IM	5.3	13	245
Vancomycin g	1	IV	6.7-40.6	2.8-9.6	24-41

# ELECCION DEL ANTIBACTERIANO EN INFECCIONES QUE AFECTAN ORGANOS CON BAJA PENETRACION

BUENA PENETRACION

LIMITADA

**SNC**

B-Lactamicos, Quinolonas glicopeptidos  
Aminoglucosidos,, cefalosp de 1 y 2 g

Ceftazidima, levofloxacin  
vancomicina

**OCULAR.** Humor vitreo

**HUESOS**

OSTEOMIELITIS  
ARTRITIS SEPTICA

clindamicina ,vancomicina  
Quinolonas ?

**PANCREAS**

**Meropenem**

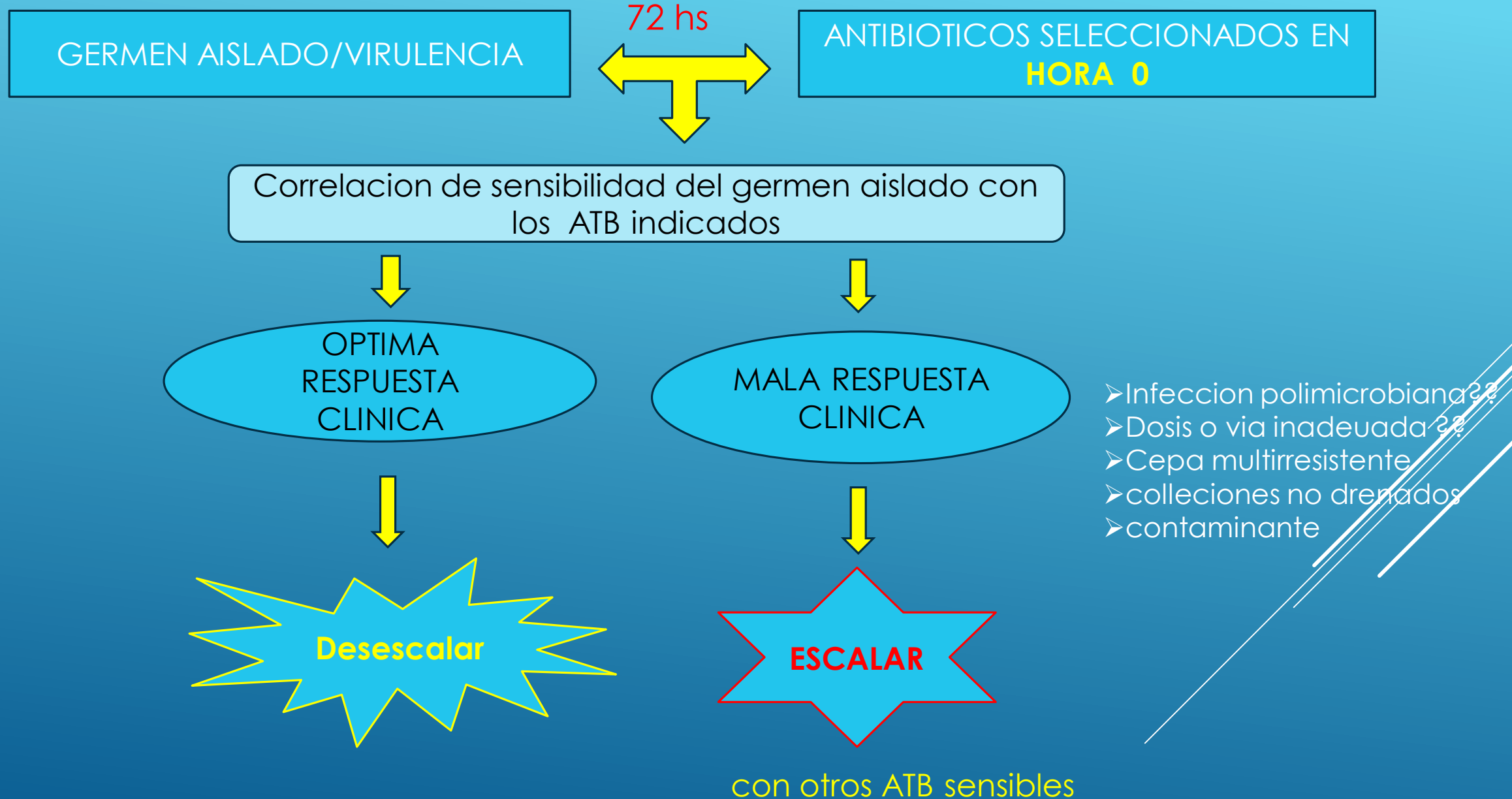
**PULMON**

**Macrolidos, cefalosporinas, fluorquinolonas**

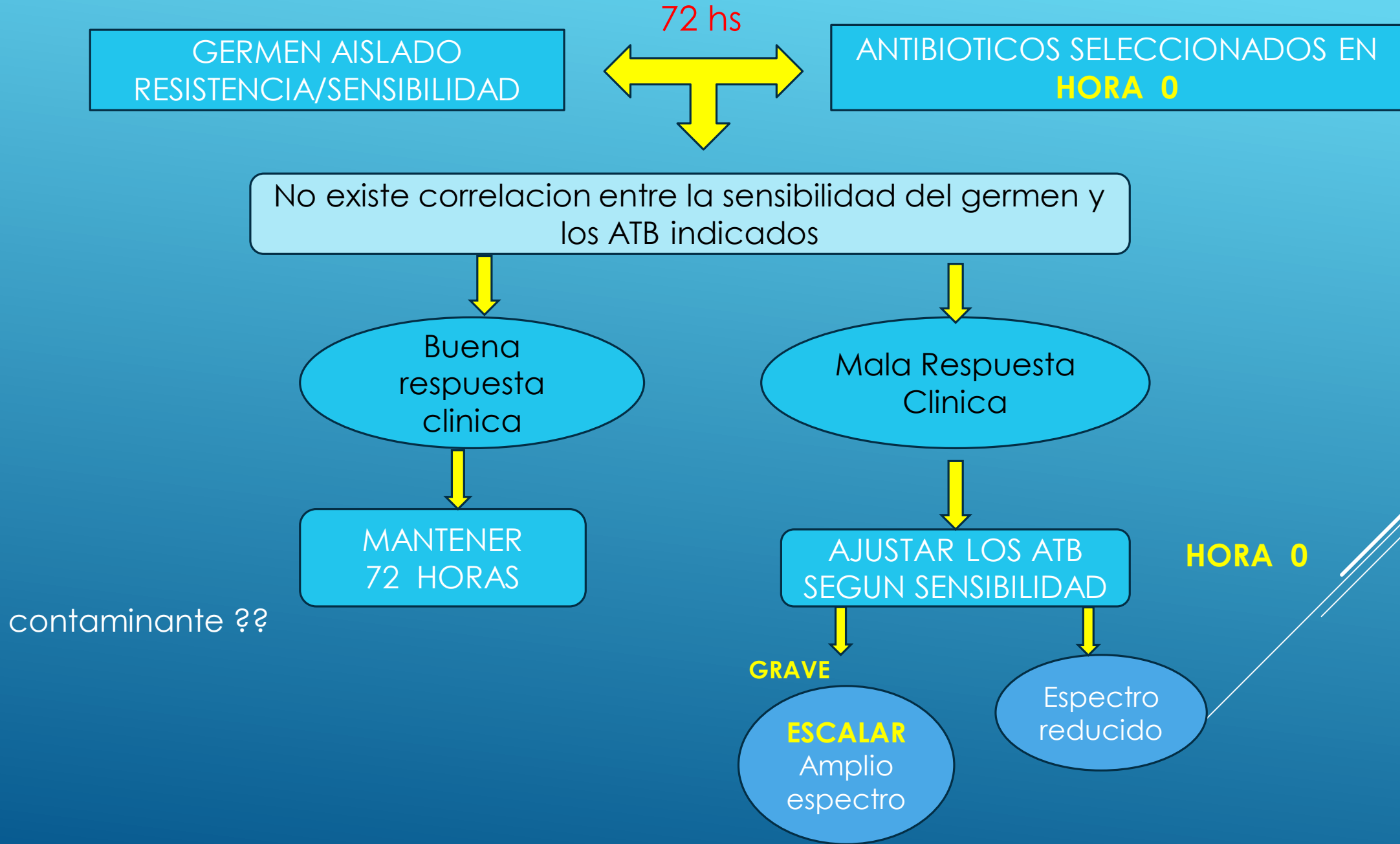
**PROSTATA**

**FLUORQUINOLONAS**

## II. ESCALAR / DEESCALAR TERAPEUTICA EMPIRICA INICIAL




## II. ESCALAR / DEESCALAR TERAPEUTICA EMPIRICA INICIAL





# ASPECTOS PARTICULARES A TENER EN CUENTA EN LA ELECCION DEL ANTIBIOTICO

## INFECCION GRAVE

1. ATB PREFERENTEMENTE BACTERICIDAS
  2. BUSCAR ASOCIACION SINERGICA.
  3. UTILIZAR LA VIA ENDOVENOSA PREFERENTEMENTE
  4. ATB DE AMPLIO ESPECTRO
  5. QUE TENGAN BAJA TOXICIDAD
  6. BAJO POTENCIAL DE PRODUCIR RESISTENCIA
  7. PERFIL FARMACO-CINETICO FAVORABLE
  8. BUENA RELACION COSTO-BENEFICIO
- 

TERAPEUTICA EMPIRICA  
AMPLIA COBERTURA

72 HORAS

FRACASO  
CLINICO

SIN RESULTADO  
MICROBIOLOGICO

Error en toma muestra  
Focos ocultos ?  
Colecciones no drenados

TRATAMIENTO DE RESCATE ??

SIN FOCO APARENTE

SIRS  
FALLO MO

SEPSIS

INFECCION

SOSPECHA CLINICA FIEBRE  
O BIOMARCADORES  
INFLMATORIOS

CRITERIOS DE GRAVEDAD

COMORBILIDADES PREVIAS  
GENIO EPIDEMIOLOGICO  
ENTORNO CLINICO  
embarazo/puerperio  
ancianidad

# DEESCALAR

## CONCEPTO

Consiste en disminuir el espectro bacteriano y hacerlo más específico hacia el germen responsable de la infección.

## VENTAJAS

1. Disminuye la aparición de cepas resistentes .
2. Minimiza la toxicidad.
3. Espectro más específico
4. Permite otras alternativas en caso de toxicidad.

## COMO DESCALAR

1. Se selecciona el ATB sensible con menos espectro  
Teniendo en cuenta el tipo de germen y foco y gravedad de la infección.
2. Se retira si existe combinación el ATB al cual no muestra sensibilidad

## SITUACION ESPECIAL PACIENTE CRITICO

## **ESCALAR**

- **AMPLIAR LA COBERTURA DEL ATB FRENTE A GERMENS DE ALTA VIRULENCIA**
  - **COMBINAR PARA BUSQUEDA DE SINERGIA**
- 

### III. SWITH THERAPY /TERAPIA SECUENCIAL

#### Concepto

Terapia secuencial es un **cambio de vía de administración** de un tratamiento antibiótico, **inicialmente parenteral, que pasa a ser administrado por vía oral cuando se cumplen los requisitos** siguientes

#### Ventajas

El paso de la vía intravenosa a la oral puede contribuir a:

1. evitar las complicaciones derivadas de la administración intravenosa (p. ej. flebitis)
2. facilitar el alta hospitalaria del paciente

# CONDICIONES Y CIRCUNSTANCIAS PARA LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA SECUENCIAL

## 1) Estabilidad clínica

- Estabilidad hemodinámica
- Ausencia de fiebre en las 24 horas previas
- Mejoría objetiva y subjetiva de las manifestaciones clínicas locales
- Tendencia a la mejoría analítica

## Integridad del tracto digestivo y tolerancia a la vía oral

- Incluye la ausencia de fármacos que dificulten la absorción (p.ej. sales de hierro y quinolonas)

## Infección tratable por vía oral

- En las **circunstancias que se acaban de describir**, para la **mayoría de las infecciones** es seguro plantear el paso a **antibioterapia oral**, si se dispone de un antibiótico eficaz que se absorba bien por vía oral.

## Adherencia terapéutica

Para confiar en la vía oral es necesario que el paciente entienda la necesidad de continuar el tratamiento y lo cumpla correctamente.

# Características de los antimicrobianos a utilizar en terapia secuencial

Los antibióticos a utilizar en la transición iv a oral:

- deben tener una **alta biodisponibilidad** (gran absorción por vía oral)
- deben ser **activos frente a los microorganismos a tratar**
- deben ser **efectivos para el tipo de infección a tratar** (e.g. penetración en sitio de infección)
  
- El **fármaco** a utilizar por vía **oral no tiene por qué ser necesariamente el mismo** que el utilizado por vía **intravenosa**. Por ejemplo, el cambio de **ceftriaxona (iv)** a **amoxicilina-clavulánico (vo)** es válido en muchas de las infecciones en las que se puede utilizar tratamiento oral.

ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO	BD (ORAL)	DOSIS MÁXIMA (ORAL)
<u>COTRIMOXAZOL</u>	90%	
CLINDAMICINA	90%	450mg/6h
<u>FLUCONAZOL</u>	95%	400-800mg/24h
<u>LEVOFLOXACINO</u>	98%	500mg/12h
<u>LINEZOLID</u>	99%	600mg/12h
METRONIDAZOL	95%	500mg/6h
<u>VORICONAZOL</u>	96%	400mg/12h
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	75%	875/125mg/8h
AMOXICILINA	75-89%	875mg/8h
CIPROFLOXACINO	75%	750mg/12h

RELACIÓN DE ANTIMICROBIANOS CON MAYOR BIODISPONIBILIDAD (BD) POR VÍA ORAL.



¿INFECCIÓN TRATABLE POR VÍA ORAL?

SÍ

NO

¿ESTABILIDAD CLÍNICA?

SÍ

NO

¿COMPROMISO DE LA ABSORCIÓN GI?

NO

SÍ

¿EXISTE ALGÚN ANTIBIÓTICO CON BUENAS PROPIEDADES PK/PD PARA ESTA INFECCIÓN?

SÍ

NO

TERAPIA SECUENCIAL

1. Endocarditis
2. Bacteriemias primarias (sin foco o foco endovascular)
3. Infecciones del SNC
4. Osteomielitis aguda (o crónica con intención curativa)
5. Abscesos viscerales/de cavidades parcialmente drenados

•Sin embargo, no existen datos suficientes sobre la eficacia de la terapia secuencial en:

1) INFECCIONES SNC

2) ENDOCARDITIS Y BACTERIEMIAS PRIMARIAS

3) FOCO ENDOVASCULAR

4)UNA GRAN PARTE DE OSTEOMIELITIS/

5)INFECCIONES OSTEOARTICULARES.

6))ABCESOS VISCERALES PARCIALMENTE DRENADOS

## IV. FEEDBACK FORMAL / SUSPENSION TOTAL

CUANTO TIEMPO DEBE DURAR EL CICLO DE TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS ?


EL TIEMPO VARIA DE UNA ENFERMEDAD A OTRA



La **duración** del tratamiento antibiótico debe ser la **mínima que**, adaptada a las circunstancias de cada paciente, **consiga su curación completa con una mínima tasa de recurrencia. Esto obliga a la INDIVIDUALIZACIÓN.**

## IV. FEEDBACK FORMAL / SUSPENSION TOTAL

### ASPECTOS DE CARACTER GENERAL

1. SIGNOS CLINICOS DE RESOLUCION DE LA INFECCION
  2. PARAMETROS INFLAMATORIOS EN DESCENSO
  3. CULTIVOS NEGATIVOS
  4. AUSENCIA DE OTRO FOCO
- 

DEBEMOS TENER EN CUENTA LA EXISTENCIA O NO DE **FACTORES PREDICTORES DE FRACASO** (recurrencia) de un tratamiento corto como son:

- **Mal control de foco infeccioso:** empiema o absceso no drenado, alteración anatómica no corregida, etc
- **Infección por microorganismo con alta probabilidad de recurrencia** (p.ej *S. aureus* o *Candida sp* en infecciones hematógenas)
- **Factores del paciente:** Inmunosupresión, presencia de materiales protésico, etc

## ALGUNAS VARIABLES DEL TIEMPO DE DURACION DEL CICLO

Neumonía comunitaria ----- 5 – 7 días

Neumonía asociada a ventilación mecánica

si mejora inicial a las 72 horas duración -----7-8 días

Si se aísla bacilo gran negativo : pseudomona , Klebsiella ----- 15 días

Pielonefritis no complicada

microorganismos sensibles a quinolonas ----- 5 – 7 días

betalactámicos ----- 10 -14 días

TMP/SMK -----14 días

Infección del tracto urinario en paciente sondado

si respuesta inicial rápida ----- 7 días

Si respuesta mas lenta ----- 10 – 14 di

Apendicitis no complicada -----profiláctico --- 24 horas

## CUADRO 2. Selección del antibiótico

Debe ser eficaz y seguro, y se tomará en consideración su:

- *Composición y características farmacológicas, absorción, distribución en tejidos, cavidades y líquidos orgánicos; metabolismo y excreción*
- *Espectro de acción*
- *Dosis y forma de administración*
- *Vía y período de administración*
- *Interacción con otros antibióticos (antagonismo, sinergia, ninguna)*
- *Efectos adversos y contraindicaciones*
- *Potencial de inducción de resistencia*
- *Perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos*
- *Epidemiología de infecciones prevalentes en el hospital*
- *Disponibilidad, y*
- *Costo*



Solomkin JS. Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections. **Clinical Infectious Diseases** 2003; 37:997–1005

Gupta K, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical Infectious Diseases**. 2011; 52:e103–20.

Hooton TM et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of CatheterAssociated Urinary Tract Infection in Adults:2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases** 2010;50:625–663


Pestotnik SL. Pharmacotherapy 2005;25(8):1116-25. Lopez-Medrano F. Enferm Infec Microbiol Clin 2005 Apr;23(4):186-90.

Paterson DL. Clin Infect Dis 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S90-S95.



# CONCLUSIONES

LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SE LOGRA A TRAVÉS INTEGRACIÓN DE LOS DATOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS EN EL ENTORNO PARTICULAR DEL PACIENTE QUE PERMITAN ESTABLECER UNA ESTRATEGIA BASADA EN LAS MEJORES EVIDENCIAS CLÍNICAS



**Obrigado pela  
Atenção!**

