



Primer Curso a Distancia en Infectología Crítica

Tercera Cohorte-2007

Estrategias para el Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones En el Paciente Crítico

Uso Racional de Antibióticos en UTI

Autores: Dra Rosa Reina . Dr .Javier Desse

Directores

Dra. Mariela Paz
Miembro del CIC. Medica especialista en Terapia Intensiva y Medicina Critica. Medica Asociada de Terapia Intensiva del HIBA

Dra. Monserrat Lloria
Miembro del CIC. Médica de planta de la Unidad de Terapia Intensiva de adultos. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas

Coordinación general

Dra. Rosa Reina
Secretaria CIC. Jefa de Sala de UTI Hospital San Martín, La Plata

Tutores

Miriam Blanco
Miembro del CIC. Bioquímica integrante del Area Microbiología del LACYM del Htal Italiano de La Plata

Dr. Alberto Cremona
Miembro del CIC. Médico de Staff de Servicio de Terapia del Hospital Italiano de La Plata. Médico Jefe de Servicio de Infectología del Hospital Italiano de La Plata Miembro del CIC

Dra. Mercedes Esteban
Miembro del CIC. Médica de planta de la Unidad de Terapia Intensiva de adultos Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Miembro del CIC

Dra. Candela Llerena
Miembro del CIC. Medica especialista en Terapia Intensiva y Medicina Critica Htal Central de San Isidro, Servicio de Terapia Intensiva/ Clinica del Parque

Dr. Leonardo Lourtau:
Miembro del CIC. Medico Infectólogo

Dr. Juan J. Videla
Presidente CIC. Médico de Planta División Terapia Intensiva Hospital F. J. Muñiz. Secretario Comité de Control de Infecciones Hospital F. J. Muñiz

Asesoramiento pedagógico

Lic. Lia Susana Telechea
Diplomatura en Diseño y Gestión en Educación a Distancia (U N S A M). Experta en EaD

Diseño y Gestión

Dr. Javier Desse
Médico Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Diplomatura en Diseño y Gestión en Educación a Distancia (U N S A M)

Comité de informática

Dr. SergioGiannasi
Comité de Informatica de SATI

Dr. Néstor Raimondi
Comité de Informática de SATI

“El aprendizaje se presenta como un camino constante hacia la promoción humana en todos sus ámbitos y cuando aparece la demanda de capacitación permanente, la actualización de saberes y prácticas profesionales reconocemos una limitación fuertemente marcada por tiempos y distancias, para acercarse a centros especializados que brinden ofertas de actualización permanente, especializadas y de calidad”. Este es uno de los motivos más fuertes para iniciar este proceso

Uso Racional de Antibióticos

Objetivos

Adquirir conocimientos en las siguientes áreas:

1. Principios del tratamiento antimicrobiano.
2. Comprender la FC y la FD de los diferentes antimicrobianos en los pacientes internados en unidades de cuidados críticos.
3. Mecanismos de resistencia bacteriana.

Al completar este módulo, el lector deberá estar capacitado para:

1. Integrar los parámetros FD con la CIM para optimizar el tratamiento antimicrobiano.
2. Entender los mecanismos de producción de resistencia bacteriana y los métodos para minimizarla.
3. Utilizar esta información para su uso en la práctica clínica a fin de optimizar el tratamiento ATB en pacientes críticos.

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones severas en los pacientes críticos siguen siendo unas de las principales causas de estadía prolongada en la unidad de terapia intensiva (UTI), y de morbilidad y mortalidad. El tratamiento antibiótico (ATB) y su –uso racional-, es uno de los pilares más importantes para el manejo de estos pacientes, con impacto demostrado en la evolución final cuando se indica a tiempo y en forma adecuada. Actualmente, hay varios puntos que se discuten en la literatura acerca del mejor uso de los ATB en los pacientes internados en las unidades de cuidados críticos: monoterapia versus terapia combinada, duración del tratamiento (ej: ocho versus quince días), amplio espectro versus espectro reducido, y el hincapié en la mejor comprensión de la farmacocinética (FC) y la farmacodinamia (FD) de los ATBs para optimizar el tratamiento⁽¹⁾

El éxito de un tratamiento ATB está determinado por interacciones complejas entre la droga administrada, el huésped, y la bacteria. Usualmente, la complejidad de estas interacciones está reflejada por una alta variabilidad en la relación dosis-respuesta. Minimizar esta variabilidad teniendo en cuenta las interacciones mencionadas es fundamental a la hora de seleccionar el ATB adecuado y la dosis apropiada para evitar fallo terapéutico o emergencia de cepas resistentes.

Hasta hace poco tiempo, la selección del ATB y de la dosis estuvo basada sobre parámetros estáticos *in vitro*: la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración sérica de la droga como un parámetro de la FC. Sin embargo, *in vivo* la relación entre el agente patógeno y la droga depende de una relación dinámica no reflejada en su totalidad por las pruebas *in vitro*; es decir, depende de parámetros FD. El conocimiento de estos conceptos nos permitirá establecer el mejor modo de administrar la droga para lograr la eliminación de los agentes en el sitio blanco con el mínimo de toxicidad posible para el paciente. Además, el perfil FC en los pacientes de cuidados críticos puede variar marcadamente haciendo muchas veces difícil alcanzar el fin terapéutico óptimo simplemente implementando las dosis estándar⁽²⁾ Las enfermedades críticas alteran la FC y la FD de los ATBs y, en consecuencia, la concentración adecuada de la droga en sangre, su llegada a los tejidos donde debe ejercer su acción, y, lo que es más importante, su capacidad para eliminar a los microorganismos (*Tasa de Muerte Bacteriana*). Por lo tanto, se impone un conocimiento más amplio y actualizado de las variables interrelacionadas: cuál/es antimicrobiano/s utilizar, sitio de la infección, patógeno involucrado, y fisiopatología de la situación clínica del paciente. (**Fig 1**)

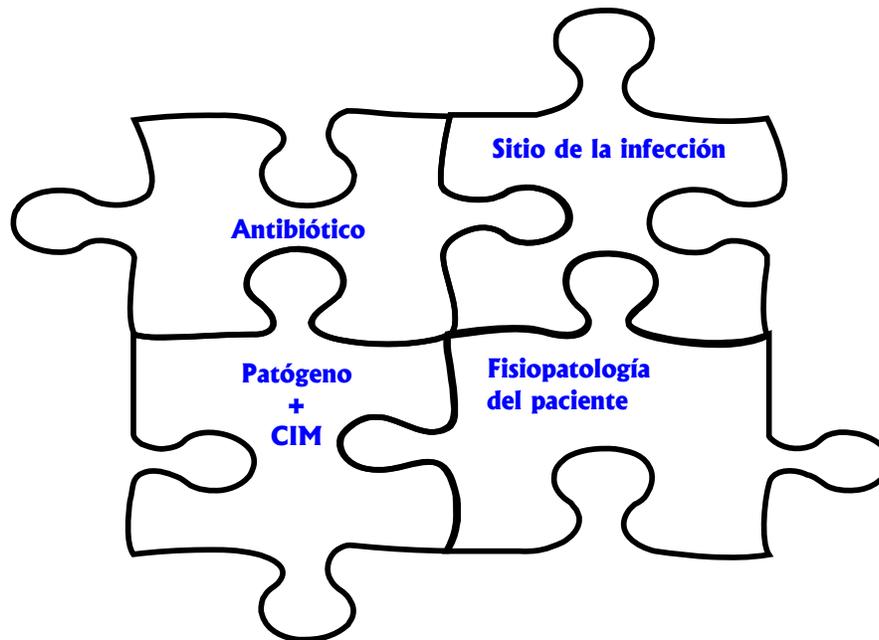


Figura -1-: Variables interrelacionadas del tratamiento antibiótico ⁽¹⁹⁵⁾

HISTORIA

En el año 1935 se lleva a cabo el primer estudio sobre Sulfas, en la década del 40 el descubrimiento de la Estreptomina, y el Cloranfenicol. En la década del 50 Eritromicina y Vancomicina; en la década del 60: Gentamicina, Ampicilina, Cefalotina y Amicacina; en la década del 70: Cefalosporinas. En la década del 80: combinaciones de betalactámicos e inhibidores de las betalactamasas: Imipenen-Cilastatina; en los 90 las "nuevas quinolonas", etc.

Paralelamente, la aparición de cepas resistentes a esos -grandes- descubrimientos hacía su presentación en sociedad. Once años después de la aparición de la Penicilina en el mundo médico, se conoce la resistencia de los primeros cocos positivos. Nueve años después de la aparición de la Estreptomina, y tan solo tres años después de la aparición de la getamicina, los organismos iniciaban su -defensa- frente a la agresión de dichas drogas.

El manejo de las infecciones hospitalarias se ha vuelto en algunas situaciones, descontrolado, debido a la aparición de agentes patógenos cuya resistencia global ronda el 50% de los episodios que ocurren en las instituciones de salud (*PanAmerican Health and Education-2005*).

Los invitamos a promover las **Recomendaciones de la Conferencia panamericana de Resistencia Antimicrobiana en las Américas (1998)** para la Educación sobre el uso apropiado de antibióticos para el profesional de la salud:

- a. **Mejorar la orientación y formación básica del estudiante para que pueda discernir las condiciones en que corresponde usar un fármaco antimicrobiano, en base a concimientos de resistencia, espectro, costo y otros elementos.**
- b. **Actualización Médica continua en antimicrobianos**
- c. **Influir sobre la industria farmacéutica para que asuma la promoción responsable de los antimicrobianos.- Incluye formación adecuada de sus**

- fuerzas de ventas y la adopción de un código de ética que rija su comportamiento e interacción con el cuerpo médico*
- d. *Colaborar en la diseminación de datos de resistencia bacteriana al personal de la salud y a la comunidad*
 - e. *Establecer comités de control de infecciones en las instituciones de la salud*
 - f. *Diseñar y efectuar campañas para madres y niños en relación al uso racional de antibióticos en la comunidad*
- (www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD)

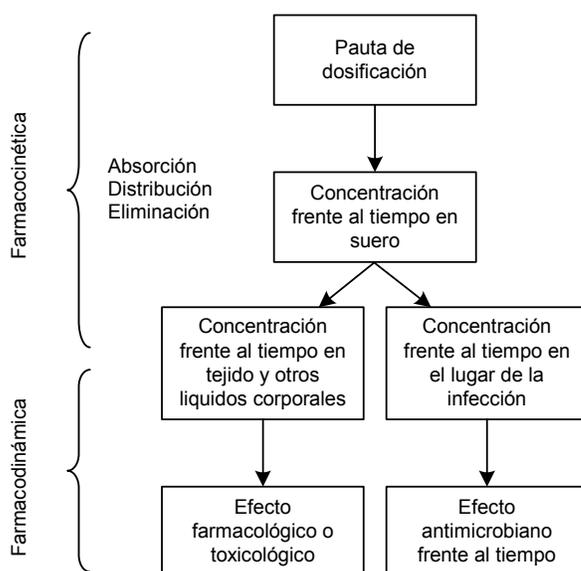
CONCEPTOS

✓ **Farmacocinética (FC)**.-Tabla (1)-: Para producir sus efectos característicos, un fármaco debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa. Las concentraciones logradas están en función de la dosis administrada, de la magnitud y la tasa de absorción, distribución, unión o localización en los tejidos, biotransformación y eliminación. Es un proceso dinámico, y la concentración puede variar entre las dosis y en el tiempo.

✓ **Farmacodinamia o Farmacodinámica (FD)**: Se define como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. El análisis de la acción medicamentosa busca definir las interacciones químicas o físicas entre el medicamento y la célula “blanco”, e identificar la sucesión o secuencia completa y amplitud de acciones de cada agente. El análisis completo mencionado sentará las bases para el empleo terapéutico y racional de cada fármaco. Es también un proceso dinámico. Con respecto a los ATBs, la FD expresa la relación entre la concentración sérica del mismo y su efecto antibacteriano sobre el microorganismo - “blanco”. La relación entre el antibiótico y el microorganismo depende de las diferentes tasas de muerte bacterianas -“killing rate”-, relacionadas con la concentración, y del efecto antibiótico persistente o *Efecto post antibiótico* (EPA- ver más abajo). La interacción entre la FC y la FD se muestra en la Fig 2

Figura -2-. Interacción entre FC y FD

Visión general de la interacción de la FC y FD de los ATBs ⁽¹¹⁰⁾



✓ **Vida media.** La vida media (período de semi eliminación, semivida, $t_{1/2}$) es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad de la droga en el cuerpo para disminuir a la mitad. La vida media quizá sea un índice poco fidedigno de eliminación del medicamento, pero señala adecuadamente el tiempo necesario para llegar a un estado de equilibrio dinámico después de iniciar el régimen de dosificación (p.ej., cuatro vidas medias para llegar aproximadamente a 94% de un nuevo estado de equilibrio), así como del tiempo necesario para que la droga sea eliminada del organismo; además, es una manera de calcular el intervalo adecuado entre una dosis y otra.

✓ **CIM.** Es la menor concentración que inhibe completamente el crecimiento bacteriano visible después de 18-24 hs de incubación con un inóculo estándar de 10^5 ufc/ml. Usualmente se lee a las 24 hs. La medición de la CIM para un antibiótico determinado no toma en cuenta las subpoblaciones de bacterias resistentes que ocurren habitualmente.

✓ **CBM.** Es la < concentración ATB que mata el 99,9% del inóculo. Es igual a 2 x CIM:
 $CBM = 2 \times CIM$
 CIM y CBM son frecuentemente usadas para predecir la acción del ATB. Son tests de Susceptibilidad in vitro.

✓ **Tasa de Muerte Bacteriana (TMB.** En inglés: “Killing Rate” o “Time-Kill” o “Kill-Curve Approach”): Es la tasa de muerte bacteriana con una concentración determinada de un antibiótico.

✓ **Efecto Post ATB (EPA.** En inglés PAE: Post Antibiotic Effect). Es la capacidad del ATB de suprimir el nuevo crecimiento bacteriano pese a que su concentración sérica cae por debajo de la CIM. Este efecto perdura hasta que la concentración de la droga disminuye en tal forma que las bacterias sobrevivientes comienzan a multiplicarse en un grado significativo. Los leucocitos pueden prolongar la actividad antimicrobiana: Aumento Post ATB de los Leucocitos (“PALE: Postantibiotic Leukocyte Enhancement). CIM y CBM no reflejan este EPA in vivo.



No confundir EPA con Efecto Sub-CIM. El *Efecto Sub-CIM* es la concentración inhibitoria sub mínima, es decir, es la concentración del ATB que falla en superar la CIM en cualquier momento desde la administración de la droga y durante todo el curso del tratamiento. La TMB y el EPA son parámetros de *eficacia in vivo*.

✓ **Concentración Inhibitoria Mínima – Concentración Bactericida Mínima: pros y cons-**. La CIM y la CBM reflejan el efecto acumulativo de una exposición continua de ATB durante 18 a 24 hs a una concentración umbral. Pero: no informan sobre el tiempo de actividad antimicrobiana, especialmente cuando la actividad está ligada a concentraciones que aumentan o disminuyen entre las dosis. Dos antibióticos con la misma CIM pueden tener diferentes TMB o “killing rate” a concentraciones constantes.

✓ **Modo de Acción de los ATBs. (Fig 4)**

Los antibióticos pueden dividirse de acuerdo a su modo de acción en *Concentración-dependiente* y *Tiempo-dependiente* ⁽³⁾. Esta relación o modo de acción determina la dosis a usar de un determinado agente para una infección en particular según germen, gravedad y ubicación de la misma ⁽⁴⁻⁵⁾

✓ **ATB Concentración-dependiente (Cmax/CIM o Pico/CIM):** muestran actividad bactericida dependiente de la concentración, es decir, a medida que la concentración pico máxima se incrementa sobre la CIM luego de su administración, mayor es la tasa y extensión de la actividad bactericida. Es una relación prácticamente lineal. Generalmente se considera que la actividad bactericida es casi máxima cuando la Cmax supera en 8-10 veces la CIM. A esta categoría pertenecen: aminoglucósidos, quinolonas, metronidazol, anfotericina, polimixinas. En general, todos presentan EPA.

✓ **ATB Tiempo-dependiente (T > CIM):** la actividad bactericida es dependiente del tiempo, expresado en porcentaje del intervalo de dosis, durante el cual la concentración de la droga libre permanece por encima de la CIM del patógeno. Generalmente se considera que la actividad bactericida es casi máxima cuando el tiempo (T) supera en 4 veces la CIM. Es decir que la actividad bactericida es función de la duración de la exposición efectiva. Se considera que un T > CIM de al menos el 45% del intervalo de dosis es necesario para cumplir con la actividad bactericida del antibiótico. En general, incrementar el T más allá de 4 veces la CIM logra mínimos efectos positivos sobre el crecimiento bacteriano. A esta categoría pertenecen: penicilinas, cefalosporinas, Carbapenems, macrólidos, clindamicina, linezolid, vancomicina, piperacilina, fluconazol. Salvo los glucopéptidos, los otros agentes no poseen o poseen mínimo EPA.

✓ **ABC/CIM:** Es la relación del *área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC)* con la CIM de la bacteria, concentración de la droga medida en $\mu\text{g/ml}$ a las 24 horas de su administración. Es decir, que la actividad bactericida dependerá del *tamaño del área bajo la curva* de la concentración de droga libre y del tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CIM. También se denomina Área bajo la curva concentración-tiempo inhibitoria (ABCCTI)

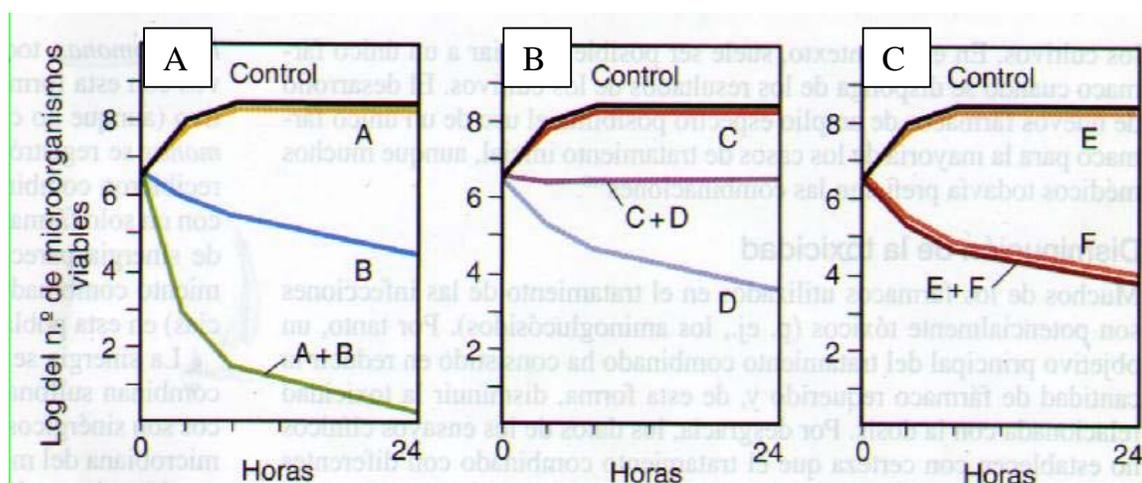
✓ **Relación CBM:CIM y Efecto Antibacteriano:** La CBM y su relación con la CIM determinan si un antibiótico es bactericida o bacteriostático. Un antibiótico con una relación CBM:CIM de 1 contra un patógeno específico se define como *bactericida* para este agente. Generalmente, los antibióticos que son bacteriostáticos tienen una relación CBM:CIM de 4-8. Para aquellos que son generalmente considerados bactericidas para determinados patógenos (*p.ej.*, B-lactámicos para el estafilococo), una relación CBM:CIM > 32 se considera como **Tolerancia**.

Se han hecho enormes progresos en identificar la FD (es decir, la medición de la exposición a la droga) asociada con el efecto ATB máximo ⁽⁶⁾ Para los B-lactámicos, los estudios in vitro y en animales han demostrado que el mejor predictor de muerte bacteriana es el tiempo durante el cual la concentración de la droga no unida a la proteína o -droga libre- supera la CIM del patógeno ($T > CIM$) ⁽⁴⁻⁶⁻⁷⁾

La concentración del Betalactámico libre no tiene que permanecer por encima de la CIM durante todo el tiempo que dure el intervalo de dosis. El $T > CIM$ varía para las diferentes combinaciones bacteria-antibiótico; el efecto bactericida casi máximo se logra con concentraciones de droga libre que superen la CIM durante el 60%-70%, 50%, y 40% del intervalo de dosis para las cefalosporinas, penicilinas, y Carbapenems, respectivamente ⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁾. Con avances en la tecnología informática y en los modelos matemáticos, es ahora posible aplicar principios FDs a la práctica clínica. Una técnica frecuentemente usada es la simulación de Monte Carlo ⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁾ Esta técnica incorpora la variabilidad en los parámetros FCs entre los pacientes cuando se desea predecir la exposición de un antibiótico determinado o *perfil tiempo-concentración* de una droga, aplicado a un gran número de pacientes. La simulación de Monte Carlo puede usarse para determinar la probabilidad de que una dosis del antimicrobiano alcance la exposición deseada de la droga asociada con el efecto microbiológico máximo evaluado a diferentes rangos de CIMs observadas en la clínica ⁽⁶⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾

- **Sinergia:** cuando la adición de un segundo antimicrobiano ayuda a aumentar la muerte bacteriana. Es el efecto más ampliamente promovido y sin embargo, es el menos frecuente.
- **Antagonismo:** cuando la adición de un segundo antimicrobiano antagoniza al primero o disminuye su efecto bactericida.
- **Efecto aditivo o indiferente:** agregar un segundo antimicrobiano, no aumenta el efecto bactericida del primero y, por el contrario, se correría el riesgo de aumentar los efectos tóxicos o promover la resistencia bacteriana.

Figura -3- Sinergia, Antagonismo y Efecto aditivo o indiferente de los ATBs.



A: Curva A+B ilustra **SINERGIA**: aumento de la lisis bacteriana
 B: Curva C+D ilustra **ANTAGONISMO**: D es menos eficaz cuando se añade C
 C: Curva E+F ilustra **EFECTO ADITIVO o INDIFERENTE**: la adición de E a F no tiene efecto sobre F.



¿Sorprendido con estos datos? Es lo que deberíamos tener en mente al decidir un tratamiento con dos antibióticos o combinado.

✓ FC y FD de la Terapia antibiótica.

Los conceptos FC y FD fueron inicialmente definidos entre 1940 y 1950 por Eagle H, considerado el padre fundador en este campo. A través de experimentos con roedores, Eagle identificó el patrón tiempo-dependiente de la actividad bactericida de la penicilina, la naturaleza concentración-dependiente de la estreptomomicina, y el patrón mixto de la actividad bactericida de las tetraciclinas ^(12- 13-14) Más aún, Eagle se dio cuenta de las implicancias de estas observaciones para los pacientes. Por ejemplo, notó que para la penicilina, la infusión continua era la mejor forma de alcanzar la cura - más rápida-, mientras se evitaba la toxicidad relacionada a altas concentraciones de la droga, y que, para los ATBs concentración-dependiente los regímenes que ofrecieran las concentraciones pico más altas eran probablemente más rápidamente efectivos ⁽¹⁵⁾. La verdadera importancia de las investigaciones de Eagle no fue completamente apreciada hasta muchos años después. Desde finales de 1970 hasta principios de 1990, los conceptos FC/FD fueron redescubiertos y expandidos a través de experimentos en roedores diseñados y realizados por Craig WA, entre otros ⁽⁵⁾.

Desde entonces, los modelos de infecciones en animales han permitido la evaluación in vivo del efecto de los antimicrobianos para el tratamiento de infecciones inducidas en forma experimental. En los últimos quince años, un considerable número de información sobre FC y FD ha surgido de infecciones en pacientes para diferentes clases de antibióticos. Hoy, la FC y la FD de las infecciones en los modelos animales sirven como base fundamental para seleccionar la dosis y el intervalo de dosis de los diferentes agentes de acuerdo a los puntos de corte de sensibilidad in vitro y, además, permiten la evaluación de la resistencia in vitro. Ambrosio y col. ⁽¹⁶⁾ en una interesante revisión trataron de responder si toda esta investigación en animales era totalmente aplicable al paciente; concluyeron que en general hay buena concordancia de la FC/FD de los antibióticos entre los estudios en animales y en pacientes infectados, incluyendo datos de animales llevados a situación de inmunocompromiso y comparados con la evolución clínica de pacientes inmunocomprometidos similares.

Clasificación de los ATBs según su FC/FD.

Las 3 medidas FC/FDs más comunes son: C_{max}/CIM , $T > CIM$ y ABC_{0-24}/CIM . El EPA adiciona información valiosa sobre la actividad bactericida de un antibiótico determinado.

- **Concentración-dependiente (C_{max}/CIM o $Pico/CIM$):** Muestran actividad bactericida dependiente de la concentración, es decir, a medida que la concentración pico máxima se incrementa sobre la CIM luego de su administración, mayor es la tasa y extensión de la actividad bactericida. Es una relación prácticamente lineal. Generalmente se considera que la actividad bactericida es casi máxima cuando la C_{max} supera en 8-10 veces la CIM. A esta categoría pertenecen: aminoglucósidos, quinolonas, metronidazol, anfotericina, Colistina. En general, todos presentan EPA.

- Tiempo-dependiente ($T > CIM$):** la actividad bactericida es dependiente del tiempo, expresado en porcentaje del intervalo de dosis, en que la concentración de la droga permanece por encima de la CIM. Generalmente se considera que la actividad bactericida es casi máxima cuando el tiempo (T) supera en 4 veces la CIM. Es decir que la actividad bactericida es función de la duración de la exposición efectiva. Incrementar el T más allá de 4 veces la CIM logra mínimos efectos positivos sobre el crecimiento bacteriano. Se considera como efectivo un $T > CIM$ de 4 veces la CIM que perdure como mínimo durante el 40% del intervalo de la dosis.

A esta categoría pertenecen: penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, macrólidos, clindamicina, linezolid, vancomicina, piperacilina, fluconazol. Salvo los glucopéptidos, los otros antibióticos no poseen o poseen mínimo EPA.
- Área Bajo la Cueva₀₋₂₄/CIM (ABC_{0-24}/CIM):** la actividad bactericida depende del Área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) en relación a la CIM de la bacteria, concentración de la droga medida en $\mu\text{g/ml}$ a las 24 horas de su administración. Es decir, que la actividad bactericida dependerá del **tamaño del área bajo la curva** de la concentración de droga libre y del tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CIM. También se denomina Área bajo la curva concentración-tiempo inhibitoria (ABCCTI) Esta medida de FC/FD pueden mostrarla tanto ATBs con actividad bactericida dependientes de C_{max}/CIM como de $T > CIM$: aminoglucósidos, clindamicina, Colistina, metronidazol, quinolonas, vancomicina, macrólidos, tetraciclinas, linezolid. (Fig 3- Tabla 2)

Para valorar la eficacia de un ATB, la integración de la FC/FD y la actividad bactericida debe ser tenida en cuenta al momento de su elección (**Tabla 2**) Las relaciones entre C_{max}/CIM , $T > CIM$ y ABC/CIM y la FC y FD de un ATB se muestran en la **Tabla 2 y en la Fig 4**

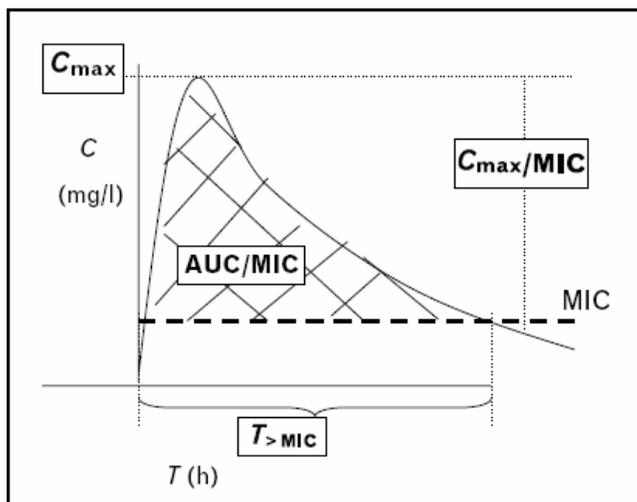


Fig 4. C (mg/l): concentración antimicrobiana en mg/l; T (h): tiempo en horas; MIC: CIM (en mg/L); AUC/MIC: área bajo la curva concentración-tiempo inhibitoria mínima (ABCCTI/CIM); $T > MIC$: $T > CIM$; C_{max} : $C_{\text{máx}}$ ⁽¹⁾

Farmacocinética / Farmacodinamia y Resistencia antibiótica.

La resistencia ATB es una amenaza creciente en el mundo entero. Hasta ahora, ningún modelo de FC/FD de infección -no clínica-, puede decirnos las condiciones o el punto dónde la emergencia de resistencia pueda ser minimizada. Sí se sabe, que mantener los parámetros C_{max}/CIM , $T > CIM$ y ABC_{0-24}/CIM en los valores máximos recomendados para cada antibiótico ayuda a suprimir las subpoblaciones resistentes⁽¹⁷⁾ Todos estos datos demuestran que se pueden identificar exposiciones que previenen la amplificación de subpoblaciones de bacterias resistentes. Muchas veces estos umbrales son mayores que aquéllos asociados a la eficacia clínica, además de que la carga bacteriana en el sitio es también importante.

La FD está caracterizada por la potencia de la droga contra ciertos patógenos, representada por la CIM . Para que el médico seleccione la dosis correcta, la susceptibilidad del antibiótico debe ser expresada como valores de la CIM , más que como los resultados categóricos de *Sensible (S)*, *Intermedia (I)* o *Resistente (R)*⁽¹⁸⁾ Una combinación de datos FC/FD pueden proveer un mejor entendimiento del tratamiento antimicrobiano para lograr un resultado clínico exitoso y disminuir la probabilidad de la aparición de resistencia bacteriana, al evitar el uso de concentraciones subóptimas de antibióticos que facilitan la aparición de cepas mutantes resistentes⁽¹⁹⁾

Tabla 2. Patrón de actividad bactericida y medida FC/FD

Antibiótico	Patrón de actividad bactericida	Medida FC/FD
Aminoglucósidos	Concentración-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM; Cmax/CIM
Metronidazol	Concentración-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM; Cmax/CIM
Quinolonas	Concentración-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM; Cmax/CIM
Colistina ¹	Concentración-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM; Cmax/CIM
Penicilinas	Tiempo-dependiente	T > CIM
Cefalosporinas	Tiempo-dependiente	T > CIM
Carbapenems	Tiempo-dependiente	T > CIM
Monobactams	Tiempo-dependiente	T > CIM
Clindamicina	Tiempo-dependiente	T > CIM
Vancomicina	Tiempo-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM
Claritromicina	Tiempo-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM
Claritromicina	Tiempo-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM
Azitromicina	Tiempo-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM
Linezolid	Tiempo-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM
Tigeciclina	Tiempo-dependiente	ABC ₀₋₂₄ /CIM

¹Aún no está completamente descartado que pueda tener actividad bactericida T > CIM, si pareciera que la medida FC/FD ABC₀₋₂₄/CIM sería la más probable ⁽²⁰⁾

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

Aún, muy pocos estudios han evaluado la relación entre este nuevo enfoque y la evolución clínica en los humanos. Entre los más destacados, está el trabajo de Mouton y col quienes en una versión actualizada, estandarizan la terminología FC/FD de los ATBs y sus unidades⁽²¹⁾ La mayoría de los trabajos están realizados sobre modelos *in-vitro*, en animales, o sobre modelos computarizados. Los modelos computarizados, como la simulación de Monte Carlo o el programa OPTAMA (**Optimization Pharmacodynamic Target Attainment**) son herramientas interesantes a partir de las cuales se han estimado las dosis apropiadas de los agentes para determinados patógenos. A modo de ejemplo, Zelenistky S y col, con simulaciones basadas en datos demográficos, FC, FD y CIM de pacientes reales, demostraron que dosis altas de Ciprofloxacina (400 mg cada/8 hs) eran necesarias para incrementar la probabilidad de mejoría clínica en el tratamiento de infecciones por *P aeruginosa*⁽²²⁻²³⁾. Sin embargo, las conclusiones obtenidas de los estudios de simulación deben ser validadas en humanos. Se alienta la realización de ensayos clínicos en pacientes críticamente enfermos para confirmar los resultados de los estudios de simulación⁽²⁴⁻²⁵⁾

La severidad de la enfermedad, la disfunción renal, los días de ventilación mecánica, el peso corporal, el uso de drogas vasoactivas entre otros múltiples factores, pueden tener influencia en la FC de los antibióticos. Pea y col. publicaron una interesante revisión sobre las causas más importantes de alteraciones de los parámetros FC en pacientes en UTI y la mejor forma de optimizar la terapéutica en diferentes situaciones, tales como: neumonía, trauma, enfermedades hematológicas, quemados, e hipoalbuminemia.⁽²⁾

✓ **Penetración ATB en el sitio de la infección.**

Los índices FC/FD mencionados se obtienen de la medición de la concentración sanguínea de la droga. Sin embargo, la concentración del antibiótico en los tejidos puede ser muy diferente de la plasmática ya que su penetración varía según el tipo de droga, el tejido involucrado y el tipo de infección. La unión a las proteínas, las propiedades físico-química del antibiótico, la solubilidad lipídica, etc, también influyen la cantidad de droga capaz de alcanzar el sitio donde debe ejercer su efecto. En ciertos sitios infectados, como neumonía, meningitis, osteomielitis o endocarditis, es extremadamente importante conocer qué fracción de la droga libre será capaz de cruzar las membranas o barreras y alcanzar el sitio de la infección. Se han publicado algunos reportes sobre penetración de la droga en determinados tejidos, como la capa de líquido alveolar (LA)⁽²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁾ o en el líquido cefalorraquídeo (LCR)⁽³⁰⁾ En dos interesantes estudios publicados recientemente, Boselli y col. reportaron ejemplos de cómo los datos sobre penetración de las drogas en LA puede ser usado en pacientes críticamente enfermos con neumonía, recomendando la dosis óptima de un antibiótico basado sobre principios FC/FD de muestras en sangre y en LA⁽³¹⁻³²⁾ La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una infección grave, muchas veces causada por patógenos multirresistentes. De esta forma, la selección de terapia antimicrobiana adecuada, basada sobre la FC/FD tendrá un importante impacto tanto en la evolución clínica como en el costo total del cuidado del paciente.

✓ **FC/FD e infusión continua o intermitente de los ANTIBIÓTICOS**

La creciente incidencia de gérmenes multirresistentes ha generado nuevas estrategias de tratamiento para lograr el control de tal amenaza. Entre éstas, el uso en infusión continua de agentes tradicionalmente usados en dosis intermitentes es una de las que ha generado mayores publicaciones, y sobre la cual el conocimiento FC/FD de las drogas ha tenido su mayor influencia. La importancia de mantener concentraciones séricas de los B-lactámicos por encima de la CIM fue demostrada ya en 1980. En este grupo de ATBs, el índice FC/FD que mejor estima el éxito clínico es el $T > CIM$. Valores de $T > CIM$ alrededor del 40-60% del intervalo de dosis son capaces de predecir éxito clínico y bacteriológico ⁽³³⁾ Varios factores deben ser considerados para garantizar la meta mencionada: el patógeno, el sitio de infección, la droga y tipo de infusión. Basado en estos factores, varios autores aconsejan el uso de la infusión iv. continua de los antibióticos como la mejor vía de administración de los B-lactámicos de acuerdo a la FC/FD ⁽³⁴⁾, así como de la tasa máxima de mejoría clínica y erradicación bacteriológica. Reese y col enfatizaron la importancia de alcanzar valores mayores de $T > CIM$ usando infusión iv. continua de Beta-lactámicos, comparado con valores obtenidos luego de un bolo iv., para tratar infecciones por patógenos multirresistentes en pacientes críticamente enfermos ⁽³⁵⁾; Lorente y col reportaron la buena evolución clínica y microbiológica de pacientes con NAV por bacilos gram negativos tratados con Meropenem en infusión continua ⁽³⁶⁾ Ya no queda duda que usando una droga en infusión continua es factible mantener concentraciones de la droga por encima de la CIM del patógeno por un período óptimo de tiempo ($T > CIM$) en sangre y en el sitio de la infección, como ha sido demostrado por Boselli y col ⁽³⁷⁻³⁸⁾ en la LA de pacientes con neumonía nosocomial severa. Otra ventaja de implementar los B-lactámicos en infusión continua parece ser la menor dosis diaria del agente requerido para alcanzar la meta FC/FD comparada con la dosis estándar intermitente ⁽³⁹⁾, de esta forma promoviendo un beneficio clínico y económico ⁽⁴⁰⁾ Otros antibióticos tiempo-dependiente tales como Vancomicina y Linezolid, han sido también estudiados en infusión continua con mejores resultados comparados con la forma intermitente estándar ⁽⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴⁾

Sin embargo, se deben considerar ciertas limitaciones al momento de decidir usar infusión continua. Está bien documentado que ciertas drogas son física y químicamente estables por sólo un período corto de tiempo cuando ellas son diluídas en un gran volumen a temperatura ambiente ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁾ **Tabla 3.**

Tabla 3. Estabilidad física y química a temperatura ambiente = 25°

Droga	Duración de la estabilidad
Cefepime, Ceftazidima	24 hs
Imipenem/Cilastatin	3,5 hs
Meropenem	12 hs
Piperacilina-Tazobactam	24 hs
Aztreonam	24 hs
Linezolid	24 hs
Vancomicina	24 hs

La temperatura es crucial, como lo son la solución iv. usada para reconstituir la droga y la concentración del antibiótico en la solución final, haciendo necesario considerar todos estos factores antes de prescribir una infusión iv. continua. Estos – inconvenientes-, pueden ser resueltos administrando estos agentes, sobre todo aquéllos con menos horas de estabilidad (Meropenem, Imipenem/Cilastatina), como una **infusión iv. “prolongada” de hasta dos/tres horas** en vez de una infusión iv. continua de veinticuatro horas de duración. En los últimos años algunos autores han aconsejado el uso de Carbapenems en infusión de hasta tres hs (**Fig 5**) ya que parece que prolongando el tiempo de infusión, el porcentaje de tiempo por encima de la CIM se incrementa comparado con los valores obtenidos luego de una inyección -en bolo-⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁾ Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el impacto de esta estrategia sobre la evolución clínica a largo plazo.



Conclusión: la razón de la infusión continua de ciertos antibióticos, fundamentalmente los tiempo-dependiente, ha sido bien documentado ya que, desde un punto de vista FD estas drogas muestran actividad bactericida tiempo-dependiente. La infusión IV continua o “prolongada” optimiza exitosamente el índice FC/FD ($T > CIM$) y puede considerablemente disminuir la dosis diaria total de ATB.

✓ **Dosis de antibióticos en pacientes en unidades de cuidados críticos y alteración de la función renal.**

Es frecuente ver algún grado de alteración renal en los pacientes críticos, desde una leve disfunción hasta el requerimiento de técnicas de depuración extrarrenal, usualmente como parte del síndrome de disfunción/falla multiorgánica. Los antibióticos que se eliminan predominantemente por vía renal sufrirán acumulación sérica incrementando el riesgo de reacciones adversas serias. Si bien está claro que las dosis de los mismos deben ajustarse de acuerdo a los valores de creatinina o del clearance renal, esto debe ser realizado sin incrementar el riesgo de fallo terapéutico. Este punto fue testeado en un excelente estudio conducido por Tam y col⁽⁵⁰⁾ Usando un modelo de simulación de Monte Carlo, estos autores compararon diferentes dosis ajustadas de Cefepime en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo a su probabilidad de alcanzar el éxito FC/FD determinado/esperado.

Cuando se indican técnicas de depuración extrarrenal, como hemodiálisis intermitente o terapia de reemplazo continuo, es importante considerar el efecto de estos procedimientos sobre el clearance de las drogas para optimizar la terapéutica. Hasta la fecha, hay poco consenso sobre las dosis de antibióticos en los procedimientos de extracción renal extracorpórea aunque las dosis recomendadas de antibióticos basadas en las metas FC/FD han sido recientemente reportadas por muchos autores, ayudando al médico a seleccionar la dosis óptima en estos pacientes particularmente críticos⁽⁵¹⁻⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴⁾

Además, una excelente revisión sobre las dosis de antibióticos en pacientes de UTI que sufren reemplazo renal continuo ha sido recientemente publicada por Trotman y col.; en este estudio los autores presenta una muy útil recomendación sobre el manejo de dosis ATBs en este particular escenario basado en datos clínicos, FC/FD de las drogas, y la experiencia personal de los autores⁽⁵⁵⁾



Conclusión: En los pacientes que sufren extracción renal extracorpórea, una terapia ATB adecuada y ajustada, basada en la probabilidad de éxito FC/FD esperado, puede resultar en una mejor evolución clínica y microbiológica así como en una menor tasa de patógenos multi resistente.

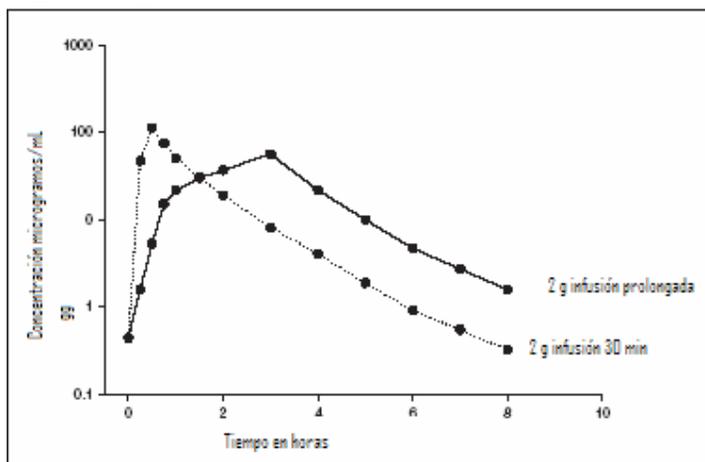
Fig 5 Meropenem 30 min vs 3 hs

Fig 5. Meropenem Perfil tiempo-concentración simulado de 2 g de Meropenem administrado como infusión tradicional de 30 min y como una infusión prolongada de 3 hs. La administración como una infusión prolongada incrementará el % T>CIM.

ELECCION DEL ANTIBIOTICO ADECUADO*

Sin duda uno de los principales logros de la investigación básica aplicada a las ciencias médicas durante el siglo XX ha sido la virtual erradicación y/o control de un importante número de enfermedades infecciosas a través del uso de agentes antimicrobianos.

Si bien el advenimiento de dichos agentes ha resultado un logro fundamental en la terapéutica infectológica, ello trajo consigo una serie de inconvenientes no deseados

- Relajamiento de las normas de asepsia y antisepsia
- Tendencia a no profundizar en la búsqueda del diagnóstico etiológico de certeza por la sensación de seguridad que brinda el uso de antibióticos
- Emergencia de gérmenes resistentes y, aún multirresistentes, en gérmenes hasta hace unos años habitualmente sensibles.
- Presiones del mercado dirigidas al uso de determinado antibiótico
- Desconocimiento del médico de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente, como así también su mecanismo íntimo de acción y espectro hacia el cual está dirigido
- Abuso en la prescripción

* En Curso de Terapéutica Antimicrobiana. Directores: Dr D. Corso – Dr. Javier Desse

El médico tiene la obligación de manejar los conocimientos necesarios que le permitan, en cada ocasión, saber cuál es el mejor antibiótico. Deberá considerar entonces:

- El espectro del antibiótico incluye el microorganismo causal
- Logra una concentración adecuada en el tejido u órgano afectado
- De acuerdo a las características del paciente, el antibiótico no es lesivo (antibióticoterapia personalizada)
- No influye en la emergencia de resistencia bacteriana
- Tiene bajo porcentaje de efectos colaterales o reacciones no deseadas

La elección de un antibiótico plantea al médico múltiples interrogantes cuya resolución debe realizarse de acuerdo a una metodología científica que le permita actuar con eficiencia. *Si bien del razonamiento no siempre debe esperarse un éxito rotundo, su aplicación en toda circunstancia evita errores importantes y gastos innecesarios.* Después de una cuidadosa anamnesis, y examen clínico del paciente, y el análisis de los métodos complementarios de rutina, una serie de puntos importantes deben considerarse antes de la elección de un ATB específico

A) ¿Está indicado que el paciente reciba antibiótico?

- En aquellos pacientes donde todo indica que se trata de una infección bacteriana es indudable. Si la condición clínica lo permite es ideal esperar el resultado de los cultivos. En caso de tratarse de una *emergencia infectológica* (Meningitis, Endocarditis, Celulitis necrotizante, Sepsis, Neutropénico febril, NAC, etc) se debe comenzar el tratamiento de inmediato, *previa toma de las muestras bacteriológicas* necesarias para la realización de estudios microbiológicos pertinentes.
- Considerar que existen causas *no infecciosas* de fiebre (hipersensibilidad a drogas: hidantoínas, antihipertensivos, atropina, tuberculostáticos, etc-colagenopatías y tumores).

Fiebre no es sinónimo de infección y mucho menos de antibioticoterapia

- Las enfermedades virales (principalmente los procesos que involucran las vías aéreas superiores), las cuales en un comienzo pueden cursar con leucocitosis, son las causas más frecuentes de uso innecesario de antibioticoterapia

Fiebre no infecciosa	
Neoplasias	Enfermedades hemáticas
Reacción a fármacos	Trastornos hidroelectrolíticos
Colagenopatías	Sarcoidosis
Hipersensibilidad	Hipertiroidismo
Accidente cerebrovascular	Pirógenos Múltiples

B) Una vez que la decisión está tomada, ¿se obtuvieron los cultivos de rutina?

Debe obtenerse material para exámenes directos (microscópicos y serológicos), permiten una clara aproximación al diagnóstico etiológico en la mayoría de los casos-, y para cultivos antes de instaurar la antibioticoterapia elegida

C) ¿Qué microorganismo provoca más frecuentemente este tipo de infección?

Este dato surgirá de la combinación de los datos clínicos, su historia clínica y el resultado de los exámenes directos. En este caso existen determinadas variables que se deben manejar con el fin de orientarnos hacia cual puede ser el agente causal.

- *Perfil clínico del paciente:* existen procesos definidos clínicamente que permiten deducir con bastante precisión el/los agentes/s causales (Ej: erisipela neumonía lobar de la comunidad, faringitis críptica pultácea, infección urinaria en primer episodio, etc)
- *Ubicación del proceso:* La región del organismo comprometida con el proceso infeccioso puede resultar indicadora de ciertos microorganismos, y además nos orienta hacia las propiedades farmacológicas que debe cumplir el antibiótico a utilizar para lograr una buena concentración en dicho sitio
- *Variables del huésped:* El grupo etario al cual pertenezca el paciente y la presencia de enfermedades de base, en especial aquellas que condicionen un déficit en su estado inmunitario, son datos fundamentales a complementar con los descriptos anteriormente en busca de la etiología de la infección
- *Lugar donde fue adquirida la infección:* En la comunidad o nosocomial. La diferencia de flora y de sensibilidad antibiótica entre ambos sitios son aspectos básicos a tener en cuenta
- *Exámenes complementarios:* Mas allá de la certeza que nos brindan los cultivos de los diferentes materiales y sus respectivos antibiogramas como certificación de la sensibilidad antibiótica, recordar sobre todo en función del tiempo y la rapidez para instaurar una terapéutica lo más acertada posible el valor de un efectivo examen directo (fresco: Gram, Giemsa, etc) y de las técnicas inmunológicas de diagnóstico rápido (coaglutinación, aglutinación, inmunodifusión; CIE, etc)

D) Si existen múltiples antibióticos para utilizar, ¿cuál elegir?

Desde el punto de vista estricto del antibiótico se debe tener en cuenta parámetros tales como: farmacocinética, toxicidad, costo, actividad bactericida-bacteriostático, como vimos en el capítulo previo. -El costo del antibiótico es en sí mismo un componente del valor de la antibióticoterapia. Otros parámetros son: **frecuencia de administración** (a mayor vida media menor costo, Ej: de las cefalosporinas de tercera generación, Ceftriaxona puede usarse una vez al día), **el número de diferentes tipos de antibióticos utilizados** (la terapia múltiple aumenta los costos Ej: penicilina+metro+genta para sepsis abdominal puede ser reemplazado por AMS), **administración iv.** (la administración im. y aun más la vía oral-siempre que sea posible- es menos costosa); **toxicidad del antibiótico** (Ej: efectos adversos pueden prolongar la hospitalización del paciente, aumentar la morbilidad. Monitorear los niveles de antibiótico es una buena medida. **Externación del paciente** con terapia oral tan pronto como sea posible, **espectro del antibiótico** (para el tratamiento empírico inicial se utilizan agentes de amplio espectro. Una vez reconocido el agente e idealmente su sensibilidad, rotar a un antibiótico de espectro lo mas restringido posible)

E) ¿Es apropiado utilizar una combinación de antibióticos?

Las indicaciones generales para la combinación de antimicrobianos son las siguientes

- Paciente Neutropénico febril
- Infecciones donde existen más de un microorganismo involucrado (sepsis abdominal, abscesos pelvianos)

- Requerimiento de sinergia (Ej: beta lactámicos (+) aminoglucósidos para lograr actividad bactericida en el enterococo)
- Limitar o prevenir la aparición de resistencia (Ej: tbc)
- Reducir la dosis para disminuir toxicidad. -Ej anfotericina (+) 5 fluorocitosina-

Las desventajas de la asociación antimicrobiana son las siguientes

- Incremento en la toxicidad
- Incremento de la colonización o superinfección con microorganismos resistentes
- Posibilidad de antagonismo (el efecto de las drogas juntas es menor al efecto de las mismas por separado) Ej: tetraciclina , al inhibir el crecimiento, interfiere en la acción bactericida de la penicilina, la cual necesita para actuar a la bacteria en fase de crecimiento
- Alto costo
- Falta de sensación de seguridad

F) ¿Existen consideraciones especiales respecto del paciente?

- *Factores genéticos:* pacientes con déficit de 6 glucosa-fosfato dehidrogenasa pueden desarrollar hemólisis con sulfonamidas y nitrofurantoina
- *Embarazo y lactancia:* pasaje placentario del antimicrobiano, siempre que sea posible debe evitarse la utilización de drogas en la mujer embarazada por riesgo de toxicidad

Antibioticoterapia en el embarazo (ej)		
ATB considerados seguros	ATB contraindicados	ATB para utilizar con precaución
Penicilinas	Aminoglucósidos	Cloranfenicol
Cefalosporinas	Vancomicina	Eritromicina (estolato)
Eritromicina base	Clindamicina	Tetraciclinas
Aztreonam (posible)	Imipenem-Cilastatina	Fluoroquinolonas

- *Los antibióticos en leche materna:* se considera que el total de la dosis diaria de ATB que recibe el lactante probablemente no sea toxicológicamente importante. De todos modos, existen antibióticos que están contraindicados formalmente (ver tabla)
- *Función renal:* debe ser monitoreada en todo paciente tratado con agentes potencialmente nefrotóxico y de excreción primaria renal. El clearance de creatinina es un indicador más sensible que la creatinina sérica y es el que debe ser utilizado siempre en estos casos
- *Función hepática:* el tiempo de protrombina es un indicador de función hepática que puede ser utilizado
- En pacientes con alguna condición de *inmunocompromiso* de cualquier tipo deben ser tratados con antibióticos bactericidas. La misma indicación debe aplicarse a pacientes graves (sepsis, endocarditis, etc)

Excreción ATB	
Primariamente hepática	Primariamente renal
Cefoperazona	Ainoglucósidos
Cloranfeicol	Aztreonam
Clindamicina	Cefalosporinas (resto)
Doxiciclina	Impenme
Eritromicina	Fluoroquinolonas
Metronidazol	Penicilinas y derivados
Nafcilina	Trimetoprima
Rifampicina	Tetraciclina
Sulfametoxazol	vancomicina

G) ¿Cuál es la mejor ruta de administración?

- **Parenteral:** debe ser utilizada en infecciones graves que requieran niveles plasmáticos elevados y seguros
- **Oral:** la absorción de un antibiótico no es fácilmente predecible, por lo cual no deben ser utilizados en infecciones serias. Considerar en: 1) completar la terapia ATB en infecciones no complicadas 2) infecciones menores en pacientes ambulatorios

No olvidemos la modalidad de Internación domiciliaria (ID): esta metodología ha reducido en hasta un 78% los costos hospitalarios, pero para llevarse a cabo se deben cumplir con ciertos requisitos:

- Paciente estable clínicamente
- Adecuada cooperación y educación del entorno familiar
- Acceso venoso adecuado
- Comunicación inmediata con el médico tratante o centro médico o para evacuar dudas o casos de emergencias (ej: reacciones adversas)
- Refrigeración adecuada de la medicación
- Colaboración total del paciente sobre la base que este sistema es beneficioso para él.
- Visitas periódicas de una enfermera y realización de análisis de rutina

H) ¿Qué dosis es la adecuada?

Es fundamental establecer este parámetro para reducir efectos indeseados, potencialmente superinfecciones y el costo de la terapia.

La dosis de antibiótico a administrar está condicionada por el peso del paciente, el funcionamiento de los parénquimas hepático y renal y la severidad del proceso, pudiendo esta última imponer pautas de mayor/menor dosificación

I) ¿Debe ser modificada la antibioticoterapia una vez recibido los informes microbiológicos?

Es imperativo. Se debe considerar: rotar a un antibiótico restringido con lo cual disminuye la potencial colonización y superinfecciones. Si el material procesado fue obtenido adecuadamente, y los resultados son negativos, sospechar la participación de gérmenes no habituales (Ej: micobacterias, hongos, gérmenes que requieren medios enriquecidos, de crecimiento lento) ,ó inclusive, que se trate de una patología no infectológica

J) ¿Cuál es la duración óptima de la terapia antibiótica?

La duración depende de cada caso en particular, aunque la gran mayoría de los procesos tienen esquemas con duración estándar. Prolongar innecesariamente el tratamiento antibiótico es uno de los factores que intervienen en la emergencia de resistencia

K) ¿Siempre que un paciente no responde al tratamiento antimicrobiano instaurado es por fracaso de su acción?

Veamos en la siguiente tabla, que antes de tomar dicha determinación deberíamos contar con un análisis mínimo para juzgar la situación como tal:

Causas de “aparente/cierta” de Falla del tratamiento antimicrobiano
Susceptible –in Vitro- pero inactivo –in vivo-
Tolerancia al antibiótico con Cocos gram Positivos
Inadecuada cobertura / espectro
Inadecuado niveles séricos
Inadecuado niveles en tejidos: absceso no drenado; infección de material protésico; Foco “protegido” (poco accesible, Ej: LCR); hipoperfusión
Interacciones medicamentosas: inactivación del antibiótico; antagonismo
Disminución de la actividad en los tejidos
Superinfección fúngica
Tratamiento de una colonización y no de una verdadera infección
Causas no-infecciosas: patologías tales como colagenopatías; fiebre por Droga
Infección Viral

1. Fiebre por Drogas: Cuadro Clínico ⁽⁶¹⁾

Historia <ul style="list-style-type: none"> • Puede existir historia de atopía • Puede relatar historia de ingestión de drogas sin efectos adversos
Exámen Físico <ul style="list-style-type: none"> • La hipertermia oscila entre los 38.º – 40ºC • Presencia de bradicardia –relativa- • El “estado del paciente” no refleja la situación clínica de –hipertermia-
Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis con desviación a la izquierda • Eosinofilia (no siempre presente) • Eritrosedimentación acelerada • Elevación leve y transitoria de las transaminasas • Cultivos negativos persistentes

Diagnóstico de Situación.

La combinación entre el pobre conocimiento respecto de los antibióticos que tienen varios de los colegas sumando a la presión de la industria por imponer un determinado producto, resultan en una inadecuada utilización de los recursos. La información de los diferentes antibióticos les llega a los colegas directamente de los laboratorios farmacéuticos más que del resultado de su propia investigación bibliográfica ó discusión con sus pares. FOMENTEMOS la interrelación con los especialistas, búsqueda –autodidacta- , e -independiente-, de la información

Acciones del Laboratorio de Microbiología.

El laboratorio de microbiología tiene un rol protágonico en relación a la promoción del uso adecuado de antibióticos. El llamado “reporte inteligente” consiste en testear en el antibiograma sólo un número limitado de drogas.

Si el organismo es usualmente resistente se informarán sólo algunas drogas (básicamente las de primera línea). Si es inusualmente resistente, en el informe no se informará la sensibilidad sino la leyenda – concurrir al laboratorio-, con el fin de correlacionar la clínica del paciente con los resultados y tomar una decisión en conjunto.



CONOCER CUANDO NO UTILIZAR UN DETERMINADO ANTIBIÓTICO ES TAN IMPORTANTE COMO SABER QUE ANTIBIÓTICO ELEGIR EN UNA SITUACIÓN CLÍNICA DETERMINADA

...Y ahora la Resistencia “No Clásica”

Los mecanismos de resistencia “clásicos” que fueron descriptos en este módulo son las herramientas que poseen los microorganismos para –defenderse- de la agresión del medio cuando son expuestos a los diferentes antimicrobianos. Pero, para sorpresa de todos, en la década del 1980 se empiezan a describir mecanismos de resistencia – que denominamos “no clásicos” para diferenciarlos-, totalmente innovadores sin necesidad de mutaciones ni adquisición de plásmidos. El sistema *mar* (por multiple antibiotic resistance) y el *sox* (por super-óxido). Ellos son un conjunto de genes que se “encienden y se apagan” en respuesta a diversos estímulos –agresiones- del medio que involucran antibióticos y otras moléculas. Su mecanismo de acción se basa en la activación de bombas de expulsión *no selectivas* y disminución de la producción de poros de membrana externa (en BGN)

El sistema *mar* se activa por sustancias de diferentes orígenes tales como antibióticos como por el ácido acetil salicílico (¡aspirina!) y la protege contra otras sustancias tales como desinfectantes: Ej.: Triclosán. El sistema *sox*, se activa por radicales libres, moléculas utilizadas por los macrófagos como mecanismo de defensa frente a agentes externos, y el mercurio. Los descubridores de ambas moléculas, revolucionarias en el sentido de la metodología utilizada por estas bacterias para defenderse de los agentes nocivos, son: Stuart Levy y Bruce Dimple.

Pensemos ahora en todos estos mecanismos trabajando al mismo tiempo**Caso I**

Un paciente con enfermedad obstructiva crónica que recibe aminopenicilinas cada vez que tiene una exacerbación. Aunque los tratamientos han sido exitosos, un estreptococo oral ha sufrido una mutación en un gen PBP que lo hace resistente a la penicilina. Gracias a la habilidad de los estreptococos para intercambiar genes por transformación, el ADN de ese estreptococo “inocuo” es adquirido por un neumococo colonizante, que ha ganado ahora resistencia a la penicilina. EL siguiente episodio infeccioso no cederá al tratamiento con beta-lactámicos (¡ni se le ocurra pensar que lo haría con el agregado de ácido clavulánico, esperamos su respuesta a esta reflexión en el **FORO DE DISCUSIÓN!**), por lo cual será necesario escalar en el tratamiento a macrólidos o quinolonas.

Caso II

Un paciente se infecta con una E. coli enteropatógena, que le causa un cuadro de diarrea profusa y fiebre. En un primer intento se autoprescribe con un bloqueador de peristalsis y AAS... ¡sin éxito!

El médico le prescribe una quinolona, por haber leído recientemente que en su país la resistencia a Ampicilina y Sulfas es alta, ordena un coprocultivo por – curiosidad-. El AAS ha inducido el sistema *mar*, y la quinolona es inefectiva, pese a que en el cultivo la E. coli se comporta como susceptible al antimicrobiano ⁽⁶²⁾

En síntesis

Deben considerarse varios factores al momento de elegir un ATB:

Factores relacionados con el huésped o paciente infectado:

Severidad de la enfermedad
Volumen de Distribución (VD)
Peso corporal
Disfunción renal
Disfunción hepática
Uso de drogas vasoactivas
Días en ventilación mecánica
Edad
Impacto del sistema inmune
Unión a las proteínas
Embarazo, lactancia

Factores relacionados con el microorganismo:

Conocer o sospechar el patógeno involucrado
Susceptibilidad in vitro
Sitio de la infección
Mecanismos de resistencia

Factores relacionados con el ATB:

FD y FC
Dosis, tiempo y forma de administración adecuados
Susceptibilidad in vitro:
a. CIM
b. CBM
Susceptibilidad: expresada como: Sensible (S), Resistencia Intermedia (I), Resistente (R)

Antes de pasar al próximo capítulo, por favor, reflexione sobre lo que acaba de leer:

¿tenía algún conocimiento sobre estos parámetros relacionados con los ATBs? ¿cuál o cuáles le resultaron novedosos?

¿cree que le serán útiles para la práctica clínica diaria al momento de decidir un tratamiento ATB?

¿cree que cambiarán, aunque fuere en parte, su conducta al decidir un tratamiento ATB en el futuro?

Por favor, anote sus respuestas en una hoja para analizarlas al final del módulo y plantear sus conclusiones en el foro. Le aseguramos que serán de muchísima utilidad.

CLASIFICACIÓN DE LOS ATBs

En este capítulo, en forma breve, comentaremos acerca de los ATBs más frecuentemente usados en UTI. Para un conocimiento más amplio de los mismos remitimos al lector a los textos sobre el tema (Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica, Mandell, Douglas y Bennett. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman)

B-Lactámicos:

- Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina
- Ureidopenicilinas: piperacilina, piperacilina/tazobactam
- Cefalosporinas: cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime
- Carbapenems: imipenem, meropenem, ertapenem
- Monobactams: aztreonam
- Inhibidores de B-lactamasas: ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam
- Aminoglucósidos: gentamicina, amikacina
- Fluoroquinolonas: ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina
- Polimixinas: Colistina
- Glucopéptidos: vancomicina
- Oxazolidonas: linezolid
- Tetraciclinas: tigeciclina
- Macrólidos: claritromicina, azitromicina

.B-LACTÁMICOS

La actividad antibacteriana de los B-lactámicos se debe a su inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana ⁽⁵⁷⁾ La pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas es una estructura rígida de peptidoglucanos que la protege frente a la ruptura osmótica. Esta capa de peptidoglucanos es mucha más gruesa en los grampositivos que en los gramnegativos, aunque una membrana externa de lipopolisacáridos cubre a esta capa de peptidoglucanos en los gramnegativos pero no en los grampositivos. Las reacciones sensibles a los B-lactámicos están catalizadas por una familia de proteínas estrechamente relacionadas, las proteínas de unión a las proteínas (PBP, por sus siglas en inglés) ⁽⁵⁸⁾ Las PBP constituyen alrededor de un 1% de las proteínas de membrana y varían tanto en las cantidades presentes como en las funciones fisiológicas que realizan durante la construcción de la pared celular. Difieren

en sus afinidades por los ATBs B-lactámicos, lo que explica, al menos en parte, por qué estos ATBs poseen diferentes propiedades antibacterianas y espectro de actividad. Dado que las funciones esenciales para la supervivencia de la célula suelen residir en las PBP, es probable que la unión a ellas y su consiguiente inhibición sean las causas de la actividad antibacteriana de los B-lactámicos.

Las cefalosporinas son un grupo amplio de ATBs B-lactámicos clasificados en "generaciones", según su espectro de actividad.

Resistencia bacteriana a los B-lactámicos. Cuatro mecanismos son los responsables de la resistencia bacteriana: a) destrucción del ATB mediante hidrólisis por enzimas B-lactamasas; b) fracaso del ATB para atravesar la membrana externa para alcanzar las PBP; c) bombeo del fármaco a través de la membrana externa de los gramnegativos; y d) unión de baja afinidad del ATB a las PBP. Lo más frecuente es que la resistencia de una población bacteriana sea debido a un único mecanismo; sin embargo, un porcentaje progresivamente mayor de microorganismos está mostrando múltiples mecanismos. La destrucción del antibiótico por acción de B-lactamasas es lo más frecuente. Estas enzimas reaccionan de forma covalente con el anillo B-lactámico, lo hidrolizan con rapidez y destruyen la actividad del fármaco. Existen diferentes clases de B-lactamasas (A a D), algunas de ellas son inhibidas por los llamados inhibidores enzimáticos de B-lactamasas, presentes en algunos antibióticos: Acido clavulánico, Sulbactam, Tazobactam. Las mutaciones puntuales de las B-lactamasas pueden convertir al inhibidor enzimático en resistente o extender el espectro de actividad a las cefalosporinas de 3ra generación y a los monobactames, las denominadas B-lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Dos de los mecanismos más importantes de resistencia entre los BGN están mediados por la presencia de BLEEs y AmpC, lo que motiva una creciente preocupación en el mundo entero debido a que ellas inactivan a la mayoría de las cefalosporinas y penicilinas. Algunos aislados BLEE (+) son también resistentes a aminoglucósidos, ya que el mismo plásmido que transporta a las BLEEs también transporta otros genes de resistencia.

Farmacocinética y farmacodinamia. Unión a las proteínas séricas: entre el 17% al 97%. La principal proteína a la que se unen es la albúmina. Sólo el fármaco no ligado ejerce la actividad antibacteriana. Sin embargo, la unión a las proteínas es un proceso reversible y es posible que el antibiótico ligado se libere y destruya a continuación las bacterias en el tejido o en el torrente sanguíneo.

El principal mecanismo de eliminación es el riñón y sus dosis deben ajustarse según el clearance de creatinina⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ Los B-lactámicos se distribuyen bien en la mayoría de los tejidos, incluidos pulmones, hueso, hígado, riñón, placenta, y en abscesos. Con membranas inflamadas, penetran bien en líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido sinovial, y peritoneo.

Haremos referencia a las más comúnmente usadas en los pacientes críticos.

Aminopenicilinas: Ampicilina, Amoxicilina

Poseen actividad bactericida antibacteriana similar y amplio espectro. Todas son destruidas por la B-lactamasa (de bacterias gram positivas y gramnegativas) y por ello son ineficaces contra casi todas las infecciones por estafilococos. Muchas cepas de neumococos poseen grados variables de resistencia a la ampicilina. Conviene considerar resistentes a la ampicilina y amoxicilina a las cepas resistentes a la penicilina. *H. influenzae* y el grupo *viridans* de estreptococos son inhibidos por muy bajas concentraciones de ampicilina. Sin embargo, se han reportado cepas de *H. influenzae* resistentes a la ampicilina en niños con meningitis por *H. influenzae*. Los

enterococos tienen el doble de sensibilidad a la ampicilina que la penicilina G. Actualmente, alrededor de 30-50% de las cepas de *E. coli* son resistentes, así como un número importante de *P. mirabilis* y prácticamente todas las especies de *Enterobacter*. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor en diversas zonas del mundo cepas resistentes de *Salmonella* (mediadas por plásmido). Muchas de las cepas de *Shigella* ahora son resistentes. Casi todas las cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus* son resistentes a este grupo. Son menos activos sobre *B. fragilis* que la penicilina G. Sin embargo, la administración conjunta de un inhibidor de B-lactamasa, como ácido clavulánico (Amoxicilina/clavulánico) o sulbactam (Ampicilina/sulbactam), amplía notablemente el espectro de estos fármacos.

Ampicilina, Ampicilina/sulbactam:

- La ampicilina es el ATB prototípico de este grupo.
- La dosis de la ampicilina varía con el tipo y la gravedad de la infección a tratar. Infecciones leves a moderadas: 1-4 g por día, dividido c/6 horas.
- Infecciones graves: 6-12 g por día, dividido c/4-6 horas.

Amoxicilina, Amoxicilina-clavulánico.

- La amoxicilina es un análogo semisintético de la ampicilina.
- Infecciones leves a moderadas: 1,5 g/día, dividido en 3 dosis.
- Infecciones graves: 4 g/día.

Piperacilina, Piperacilina/tazobactam.

La piperacilina es una ureidopenicilina, la piperacilina/tazobactam es una combinación de una ureidopenicilina y un inhibidor de B-lactamasa. Son consideradas penicilinas antipseudomonas aunque tienen un espectro amplio de actividad que incluye a los gram negativos productores de B-lactamasa, gram positivos, y anaerobios(63) La piperacilina muestra muerte bacteriana tiempo dependiente; maximizar el tiempo que su concentración permanece por encima de la CIM para un patógeno determinado es el mejor predictor FD de su eficacia (64-65) Para las infecciones causadas por *P. aeruginosa* se aconseja usar las dosis más altas a los intervalos más cortos. Los regímenes intermitentes a intervalos cortos (c/4 horas) han probado alcanzar concentraciones séricas por encima de la CIM para cualquier patógeno en voluntarios sanos (66), pero pueden producir niveles inadecuados al final del intervalo de dosis en los pacientes de UTI sin disfunción renal, como ha sido observado con otros B-Lactámicos (67-68,3) Ésto ocurre particularmente en pacientes con estados hiperquinéticos que tienen un clearance de creatinina superior al valor fisiológico (69) La eliminación de los B-lactámicos depende fundamentalmente de la tasa de filtrado glomerular (70) Cualquier incremento en el clearance de creatinina aumentaría la eliminación de los B-lactámicos, incrementando el riesgo de concentraciones séricas insuficientes en valle y, finalmente, el fallo terapéutico o la selección de mutantes resistentes (69,71) Se ha reportado gran variabilidad interindividual de la FC de la piperacilina en los pacientes internados en la UTI, llevando a concentraciones de la droga en los tejidos que no alcanzaron la CIM para muchos de los patógenos (72) Johnson et al. (73) han ya demostrado que los parámetros FC de la piperacilina son dependientes de la función renal. Se ha sugerido usar la piperacilina o la piperacilina/tazobactam en infusión continua en pacientes con valores más altos de

clearance de creatinina, como frecuentemente se observa en pacientes traumatizados⁽³⁹⁾ En un trabajo novedoso, Lodise et al.⁽⁷⁴⁾ administraron 4,5 g de piperacilina/tazobactam en infusión “extendida o prolongada” durante cuatro horas cada ocho horas, en vez de la forma usual de infusión intermitente de 30-60 minutos cada seis horas o la dosis total diaria en infusión continua durante veinticuatro horas; el *outcome* de los pacientes con infecciones severas por *P. aeruginosa* fue favorable, además del ahorro de una dosis diaria del ATB.

Dosis Piperacilina: 3-4 g c/ 4-6 horas, aunque los estudios avalan el intervalo de c/4 horas porque muestra una FD superior⁽⁷⁵⁾ Hasta la fecha, no hay datos sobre su uso en infusión continua.

Piperacilina/tazobactam: 4,5 gs (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam), en forma intermitente c/6-8 horas, en infusión prolongada de 4 horas de duración c/8 horas, o los 18 gs en infusión continua de 24 horas de duración. Pareciera que el uso en infusión prolongada o continua tendría mayor efectividad clínica y bacteriológica, sobre todo para las infecciones severas producidas por *P. aeruginosa*⁽⁷⁴⁾

Conclusión: a) útiles para el tratamiento de infecciones graves causadas por BGN y anaerobios; b) piperacilina/tazobactam se muestra efectiva como monoterapia; c) administrar piperacilina/tazobactam en infusión continua o en infusión prolongada mantendría niveles en valle por encima de la CIM por períodos más largos, reflejándose en menor fallo terapéutico y en menor probabilidad de aparición de cepas mutantes resistentes.



Inhibidores de B-lactamasa:

El problema terapéutico que supone la inactivación de los antibióticos B-lactámicos por las B-lactamasas obligó a investigar mecanismos para anular su acción. Uno de estos mecanismos consiste en alterar la molécula del agente para hacerla insensible a la acción de las B-lactamasas. Otros mecanismos son la utilización de sustancias que bloqueen las B-lactamasas o el empleo de inhibidores de su acción enzimática⁽⁷⁶⁾

Los mejores resultados se obtuvieron mediante el uso de sustancias que tienen una ligera acción antibiótica y estructura B-lactámica, como son el Acido Clavulánico, Sulbactam y Tazobactam. Estas son moléculas con gran afinidad por las B-lactamasas, se unen de forma irreversible y se metabolizan con ellas. Por este motivo se las denominó *antibióticos suicidas*⁽⁷⁷⁾

Acido clavulánico: es un ácido estructuralmente relacionado con la penicilina pero con mínima actividad antibacteriana. Su función es inactivar, en una forma irreversible, a varias B-lactamasas producidas por diversos patógenos gram positivos y gram negativos. La combinación Amoxicilina/clavulánico es eficaz contra cepas de estafilococos productores de B-lactamasas, *H. influenzae*, gonococos, y *E. coli*. No se advierte mayor acción contra cepas de *Pseudomonas*.

Sulbactam: es otro inhibidor de B-lactamasa semejante en estructura al clavulánico. Se lo combina con ampicilina, Ampicilina/sulbactam, en una proporción de 0,5 a 1 g por c/1 g de ampicilina. Esta combinación posee buena actividad contra cocos positivos que incluyen las cepas de *Staphylococcus aureus* productores de B-lactamasa, BGN, incluido *Acinetobacter* pero no *Pseudomonas*, y anaerobios.

Tazobactam: es un inhibidor de la sulfona de B-lactamasa del ácido penicilánico. Tiene poca acción contra las B-lactamasas cromosómicas de los BGN, pero tiene actividad satisfactoria contra muchas de las B-lactamasas de plásmido que incluye algunas de las de espectro extendido. Se ha combinado con piperacilina:

Piperacilina/tazobactam. Esta combinación pareciera no incrementar la acción de la piperacilina contra *P. aeruginosa* dado que la resistencia depende de B-lactamasas cromosómicas o una menor permeabilidad de la piperacilina en el espacio periplásmico. Esto ha motivado preocupación en el tratamiento de algunas infecciones severas por *P. aeruginosa*, y se han propuesto diferentes formas de administrar la combinación, como ha sido ya expuesto anteriormente.

Cefalosporinas de 3ra generación:

Son fármacos esenciales para el tratamiento de infecciones graves, debido a su elevada potencia antibacteriana, actividad de espectro amplio, bajo potencial de toxicidad y favorable FC. Han resultado muy útiles en las infecciones producidas por bacilos gramnegativos resistentes a otros antibióticos B-lactámicos. Sin embargo, el incremento de microorganismos con resistencia mediada por B-lactamasas y el número creciente de cepas BLEE (+) están representando una amenaza para el uso de estos antibióticos.

Las principales son: Cefotaxima, Ceftriaxona y Ceftazidima. Tienen actividad esencialmente contra bacilos gram-negativos, y la Ceftazidima es la única de este grupo con actividad *antipseudomona*.

Cefotaxime y Ceftriaxona son también potentes frente a neumococos resistentes a la penicilina. Debido a su elevada unión a las proteínas, la Ceftriaxona tiene la vida media más larga, por lo que puede administrarse una vez al día. La cefotaxima, que tiene la semivida más corta, se administra a intervalos más cortos, generalmente cada 6 hs. La dosis de la Ceftazidima es de 2 g tres veces al día.

Cefotaxima y Ceftriaxona:

La monoterapia con cefotaxime y Ceftriaxona ha proporcionado un tratamiento eficaz para varias infecciones nosocomiales producidas por bacilos gramnegativos sensibles (neumonía, infección de piel y partes blandas, infecciones intraabdominales) Sin embargo, la monoterapia con cefalosporinas para las infecciones causadas por especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* pueden complicarse por la aparición de mutantes resistentes ⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾ El tratamiento combinado puede resultar beneficioso para la aparición de resistencia debido al aumento de producción de B-lactamasas cromosómicas ⁽⁷⁹⁾ También se ha observado que los microorganismos que contienen BLEE hacen fracasar el tratamiento con cefalosporinas incluso cuando el microorganismo mostró ser sensible en las pruebas de laboratorio ⁽⁸⁰⁾ Los Carbapenems son los fármacos recomendados para estas cepas productoras de BLEE.

La cefotaxima y la Ceftriaxona son los antibióticos de elección para las meningitis causadas por *H. influenzae*, *Meningococo*, *Neumococos* con CIM $\leq 0,5$ g/ml, y por varias Enterobacterias. El tratamiento de la meningitis requiere dosis máxima: Ceftriaxona: 2 g cada 12 hs en adultos, y 50 mg/kg dos veces al día o 100 mg/kg una vez al día en los niños; Cefotaxima: 2 g cada 4-6 hs en adultos, y 100-150 mg/kg cada 4-6 hs en los niños.

Ceftazidima:

Es la cefalosporina de 3ra generación habitualmente usada para las infecciones graves, en la que se documenta o es muy probable la presencia de *P. aeruginosa*. Clásicamente, se la ha recomendado, sola o en combinación con un aminoglucósido, para el tratamiento empírico inicial de los pacientes neutropénicos febriles. Sin embargo, su uso en esta situación así como en la mayoría de las infecciones graves, aun las causadas por *P. aeruginosa*, ha sido desalentado en los últimos años debido a la alta tasa de inducción de resistencia intratratamiento. Las B-lactamasas AmpC y las BLEE han disminuido la utilidad de la Ceftazidima, sobre todo como monoterapia. La hiperproducción de B-lactamasa AmpC, codificada cromosómicamente, es el principal mecanismo de resistencia entre los bacilos gram negativos no fermentadores tales como *P.aeruginosa* y *Acinetobacter spp*. Este mecanismo de resistencia es, en realidad, el más común entre todas las cefalosporinas de amplio espectro. Aunque los beneficios clínicos del uso de la Ceftazidima en infusión intravenosa continua no han sido aún definitivamente probados, este régimen ha sido aconsejado en los últimos años para el tratamiento de las infecciones severas en los pacientes de UTI ^(81-82,38,68) En presencia de alteración de la función renal su perfil FC está marcadamente alterado y requiere ajuste específico de la dosis ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾

Dosis: Ceftriaxona: 1-2 gs una vez al día. En infecciones graves, como meningitis, administrar dosis más altas: 2g c/12 horas

Cefotaxima: 2 gs c/ 6 hs. En infecciones graves, como meningitis, administrar 2g c/4-6 horas

Ceftazidima: 1-2 gs c/8 horas. Para infecciones por *P. aeruginosa* se aconsejan dosis máximas (6 gs/día) De acuerdo a los reportes de la literatura, se podría aconsejar su uso en infusión continua de 24 horas.

Conclusión: a) cefotaxime y Ceftriaxona útiles como monoterapia para infecciones de la comunidad e intrahospitalarias no *Pseudomonas*; b) Ceftazidima es la única efectiva contra *P.aeruginosa*; c) Ceftazidima preferible en infusión continua; d) sin embargo, debido a la alta inducción de resistencia, se aconseja disminuir o evitar el uso de Ceftazidima.

**Cefalosporinas de 4ta generación:****Cefepime:**

El Cefepime, a diferencia con las cefalosporinas de 3ra generación, tiene una actividad más extensa contra bacterias gram positivas y gram negativas debido a una modificación estructural en su cadena. Muestra mayor actividad frente a determinados bacilos gram negativos, como el *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia*; atraviesa más fácilmente la membrana externa de los bacilos gramnegativos con respecto a otras cefalosporinas. A diferencia de la Ceftazidima, el Cefepime ha mostrado una mayor estabilidad en presencia de diferentes B-lactamasas ⁽⁸⁵⁾; esto se refleja en una menor CIM para el Cefepime comparado con la Ceftazidima. Por tanto, aproximadamente el 75-80% de las Enterobacterias resistentes a la Ceftazidima resultan sensibles al Cefepime. Es activo frente a *P. aeruginosa*, incluso frente a algunas cepas que se muestran resistentes a la Ceftazidima, y, a diferencia de la Ceftazidima, mantiene una buena potencia frente a ciertos cocos grampositivos: SAMS, *S. pneumoniae* (incluida la mayoría de las cepas resistentes a la penicilina) y otros estreptococos. No es

adecuado para el tratamiento del SAMR, SEMR y *C. difficile*. *B. cepacea* y *S. maltophilia* pueden tener una sensibilidad variable al Cefepime, y muchas cepas muestran resistencia. *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son altamente sensibles; *B. fragilis* se considera resistente.

El Cefepime tiene una semivida algo más larga que la Ceftazidima, y suele administrarse dos veces al día aunque se recomienda darla cada 8 horas para las infecciones documentadas por *P. aeruginosa*.

Una vez infundido, el Cefepime se distribuye ampliamente a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, independientemente de la dosis; su unión a las proteínas es del 15-20% de la dosis.

En algunos hospitales, el Cefepime ha sustituido en gran medida a las cefalosporinas de 3ra generación para el tratamiento de las infecciones graves por bacilos gramnegativos, debido a que se ha probado mayor eficacia con Cefepime⁽⁸⁵⁾ Se ha sugerido que su uso en lugar de la Ceftazidima puede ayudar a disminuir la emergencia de resistencia entre las Enterobacterias. Comparado con las cefalosporinas de 3ra generación, es menos probable que el Cefepime seleccione organismos productores de altos niveles de B-lactamasas mediadas por cromosomas. Además, algunas veces el Cefepime retiene sensibilidad contra algunos organismos altamente productores de B-lactamasas resistentes a la Ceftazidima. Sin embargo, puede desarrollarse resistencia intratratamiento al Cefepime. Cuando se usa en infusión continua, su eficacia se vuelve máxima cuando su concentración se mantiene al menos cuatro veces superior a la CIM⁽⁸⁶⁾ Los ensayos comparativos con Ceftazidima han demostrado al menos una eficacia equivalente⁽⁸⁷⁾ Incluso está probado que el Cefepime es eficaz frente a microorganismos con una sensibilidad reducida o con resistencia a la Ceftazidima⁽⁸⁸⁾ El Cefepime se recomienda como monoterapia o en combinación para el tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles⁽⁸⁹⁾ Tamura y col.⁽⁹⁰⁾ observaron una excelente respuesta clínica con monoterapia y con terapia combinada al día 3 en pacientes neutropénicos febriles, aunque los pacientes con neutrófilos < 500/ μ L que recibieron terapia combinada tuvieron una mejor respuesta clínica estadísticamente significativa en comparación con los que recibieron monoterapia (45% vs. 28%; p=.024); la mortalidad no fue estadísticamente diferente. El Cefepime parece requerir la adición de la vancomicina con menor frecuencia que la Ceftazidima. La actividad de este ATB frente a los neumococos es similar a la de la Ceftriaxona. El Cefepime demostró resultados comparables a aquellos con Ceftriaxona en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización.

Dosis: 1-2 gs, administrados en forma intermitente c/8 horas, o en infusión continua durante 24 horas. Usar dosis máximas en infecciones por *P. aeruginosa* y en neutropénicos febriles.



Conclusión: a) usar, en lo posible, Cefepime en reemplazo de la Ceftazidima para las infecciones severas en pacientes críticos; b) administrar el Cefepime en infusión continua de 24 hs para lograr el máximo T > CIM; c) podría ser usado como monoterapia en la mayoría de las infecciones severas; d) pareciera no aconsejable, al menos con los resultados publicados hasta el presente, usarlo como monoterapia en los neutropénicos febriles.

Carbapenems:**Ertapenem, Imipenem, Meropenem**

Existen 3 Carbapenems en uso actualmente: Ertapenem, Imipenem y Meropenem. Los Carbapenems tienen el espectro antibacteriano más amplio de la clase de los B-lactámicos, sobre todo porque son estables frente a las B-lactamasas.

Los Carbapenems se unen con alta afinidad a la mayoría de las PBP de alto peso molecular de las bacterias gram positivas y gram negativas. Su característica exclusiva de permeabilidad de la membrana externa y su excelente estabilidad frente a las B-lactamasas, en comparación con otros B-lactámicos, son las principales responsables de su amplio espectro antibacteriano y la relativa ausencia de resistencia cruzada entre los carbapenems y los otros miembros de los B-lactámicos. No son hidrolizados, o lo son pero muy lentamente, por las penicilinasas y cefalosporinasas más comunes, entre ellas las producidas por *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *B. fragilis*.

La resistencia en las bacterias gramnegativas suele ser una interacción que implica una alteración de la entrada del fármaco, el bombeo y una B-lactamasa (que no requiere una especial eficiencia, ya que la entrada del fármaco es lo suficientemente lenta), que en conjunto producen una concentración del fármaco en el espacio periplasmático demasiado baja para inactivar las PBP.

Los Carbapenems son similares en su espectro antibacteriano. Todos tienen una excelente actividad *in vitro* frente a los Estreptococos B hemolíticos con CIM $\leq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$, Neumococos sensibles a la penicilina, con CIM $< 0,1$ $\mu\text{g/mL}$, y *S. aureus* y epidermidis sensibles a la meticilina. Los SAMR son también resistentes a los carbapenems. El Meropenem es el carbapenem más activo frente a *P. aeruginosa*, incluidas las cepas resistentes a las cefalosporinas antipseudomonas, con CIM ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$; el Imipenem es menos activo, con CIM de 4-8 $\mu\text{g/mL}$. El *Acinetobacter* se inhibe con CIM ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ de Imipenem o Meropenem. Los Carbapenems como clase resultan muy activos frente a la mayoría de las especies anaerobias, incluidos *B. fragilis*, especies de *Clostridium* (con la excepción del *C. difficile*, que generalmente son resistentes), y otras especies con CIM ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$. Comparado con los otros Carbapenems, el Ertapenem no es activo frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, y enterococos. La *S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a Carbapenems.

BGN productores de BLEEs: Los Carbapenems como clase no son afectados por las BLEEs y son los agentes de elección en estos casos. BGN productores de Carbapenemasas: las carbapenemasas son capaces de hidrolizar muchos ATBs B-lactámicos incluyendo los Carbapenems. Por mutación bacteriana espontánea puede ocurrir resistencia paralela por el uso de otras clases de ATBs entre ellos las fluoroquinolonas.

Según datos publicados, el amplio uso de Carbapenems promovió el rápido desarrollo de resistencia en el mundo entero, particularmente entre *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp* y, por lo tanto, se debe controlar su uso. Una investigación en 1999 sobre aislados clínicos de *A. baumannii* en 15 hospitales de Brooklyn, NY, USA, encontró que más del 50% de estos aislados eran resistentes a los Carbapenems Imipenem y Meropenem⁽⁹¹⁾ Se concluyó que la tasa de resistencia a Carbapenems se correlacionó con el uso de cefalosporinas y Aztreonam, sugiriendo una resistencia paralela potencial. En otro estudio de un brote que involucró *Klebsiella* carbapenemasa positiva⁽⁹²⁾, la mayoría de estas cepas eran también resistentes a cefalosporinas y quinolonas, sugiriendo nuevamente resistencia cruzada.

Se consideran drogas con actividad antibacteriana tiempo-dependiente ($T > CIM$): su eficacia depende del tiempo durante el intervalo de dosis en que la concentración sérica de la droga libre se mantiene por encima de la CIM para el patógeno involucrado

El $T > CIM$ es el mejor predictor FD de la eficacia de los Carbapenems, con una muerte celular óptima cuando se alcanza al menos el 45-50% del intervalo de dosis por encima de la CIM para ejercer su máximo efecto bactericida. Se observa un efecto bacteriostático de los Carbapenems cuando las concentraciones séricas de la droga están sólo un 20-26% del intervalo de dosis por encima de la CIM, y esto ha tenido impacto significativo sobre la mortalidad en estudios en animales ⁽⁹³⁾

Imipenem/Cilastatin: El Imipenem fue el primer carbapenem desarrollado hace más de dos décadas, altamente potente, con un amplio espectro antibacteriano, y un buen perfil de seguridad. Desde entonces, el Imipenem continúa teniendo un rol importante en el tratamiento tanto empírico como dirigido de infecciones severas y difíciles de tratar. La fórmula química del Imipenem muestra estabilidad frente a B-lactamasas. Como es metabolizado a nivel renal por la enzima dehidropeptidasa I, fue combinado con Cilastatin, un inhibidor de esta enzima. El Cilastatin no sólo previene la degradación del Imipenem, también protege el riñón contra los efectos tóxicos potenciales de las dosis altas de Imipenem. El Imipenem y el Cilastatin están combinados en una relación 1:1. El Cilastatin no posee actividad antibacteriana.

Al igual que los otros B-lactámicos, el Imipenem inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose e inactivando a las PBP. Es activo contra un amplio rango de patógenos: cocos positivos, BGN y anaerobios. Es particularmente útil en infecciones serias polimicrobianas y mixtas aeróbicas/anaeróbicas: neumonía intrahospitalaria incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones intraabdominales, de piel y partes blandas, y como tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles. El Imipenem es también considerado un tratamiento empírico apropiado para infecciones con alta sospecha de estar causadas por organismos multi resistentes.

Carece de actividad contra *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *S. maltophilia*, *B. cepacea*, *C. difficile*, y SAMR.

El Imipenem presenta una adecuada penetración en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. El Imipenem no está indicado para infecciones del sistema nervioso central o para tratar infecciones no neurológicas en pacientes con patología neurológica aguda debido a su alta actividad pro convulsiva ⁽⁹⁴⁾ La frecuencia reportada de convulsiones varía entre 0,4% al 10%. Se ha sugerido dosar las concentraciones plasmáticas, especialmente en pacientes con factores predisponentes, tal como disfunción renal, historia previa de convulsiones, alteraciones metabólicas, hipoxia, disminución o interrupción de un tratamiento con anticonvulsivantes. Se ha aconsejado no usar Imipenem y Ganciclovir concomitantemente por el mayor riesgo de convulsiones reportadas.

Dosis: 500 mg c/ 6 hs para los organismos totalmente sensibles; 1 g c/ 6-8 hs para los moderadamente sensibles. Los estudios de modelos FC que comparan el uso de Imipenem en infusión intermitente de 30 minutos versus 3 hs de duración no han demostrado diferencias en alcanzar 40% del $T > CIM$, en forma tan categórica como con el Meropenem ⁽⁹⁵⁾ Por lo tanto, administrarlo en forma intermitente.



Conclusión: a) Imipenem considerado como un ATB de elección para el tratamiento de infecciones severas intrahospitalarias, especialmente cuando la posibilidad de ser producidas por gérmenes multi resistentes es alta; b) Dosis: 500 mg c/ 6 para gérmenes sensibles, o 1 g c/ 6-8 hs para gérmenes con sensibilidad intermedia; c) cada dosis puede ser administrada en infusión intermitente de 30-60 minutos; d) evitar usarlo en pacientes con alto riesgo de convulsiones.

Meropenem: las dosis habitualmente usadas son de 1-2 g c/ 8 hs; generalmente la dosis más alta (6 g/día) se usa para meningitis, neumonía asociada a la ventilación mecánica, o cualquier infección causada por *P. aeruginosa*, independientemente del sitio, en pacientes en UTI ⁽⁹⁶⁾ La forma tradicional de administrarlo es en dosis intermitente de 1 ó 2 g c/ 8 hs en una infusión no mayor a 30 minutos de duración. En la última década, se ha determinado la superioridad en cuanto a eficacia bactericida del uso del Meropenem en infusión continua durante 24 hs versus la forma clásica intermitente ⁽⁹⁷⁾ Sin embargo, el Meropenem, reconstituido en solución fisiológica isotónica, se vuelve inestable a temperatura ambiente más allá de las 8 horas; y esto ha sido un inconveniente importante para usarlo en infusión continua. Si no se prolonga la infusión más allá de las 3 hs, no se compromete la estabilidad de la droga a temperatura ambiente. La disminución de la concentración del antibiótico luego de 3 hs de reconstituido a temperatura ambiente es de solo el 4%; en cambio, la disminución de la concentración es mucho mayor luego de este período. A esta infusión de 3 hs de duración se la ha llamado **infusión prolongada o extendida**. La infusión prolongada consiste en administrar 1 ó 2 g en una infusión de 3 hs de duración c/ 8 hs ⁽⁹⁸⁾ Al prolongar la infusión de Meropenem durante 3 hs se incrementa el porcentaje del intervalo de dosis en que la concentración de la droga permanece por encima de la CIM, de esta forma volviendo máxima la FD de este fármaco (Fig 5) ⁽⁹⁹⁾ Este régimen de administración mantiene un T > CIM por casi el 60% del intervalo de dosis, incluso para aquellas bacterias con sensibilidad intermedia al Meropenem (CIM de 16 µg/mL) Este modo de administración alcanzó la mejor respuesta bactericida comparada con la forma estándar intermitente.

Para infecciones leves a moderadas causadas por Enterobacterias, una infusión prolongada de 500 mg c/ 8 hs o de 1 g c/ 12 hs alcanzaría la concentración bactericida óptima equivalente a la forma intermitente tradicional con requerimiento de menor cantidad de droga total en 24 hs ⁽⁹⁹⁾ Para infecciones serias, fundamentalmente aquéllas causadas por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter*, se recomienda una dosis de 2 g c/ 8 hs en infusión prolongada para alcanzar la mayor actividad bactericida para estos gérmenes.

Es el carbapenem de elección para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, o en pacientes con antecedentes neurológicos o convulsiones debido a su baja probabilidad de inducir convulsiones.

Conclusión: a) administrar dosis máximas (6 g día) para infecciones graves, y cuando se sospecha o se documenta una infección por *P. aeruginosa*; b) administrar el Meropenem en infusión prolongada de 3 hs de duración c/ 8 hs para alcanzar el mayor T > CIM; c) es posible usarlo como monoterapia aun para infecciones severas.

Ertapenem: Dosis usual 1g/ día IV/IM. Es un nuevo carbapenem con actividad contra la mayoría de los gram positivos y gram negativos aerobios y anaerobios que habitualmente causan infecciones adquiridas en la comunidad, incluyendo patógenos

productores de BLEE⁽¹⁰⁰⁾ A diferencia del Imipenem y Meropenem, no tiene actividad contra BGN no fermentadores, especialmente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. *Enterococo faecium*, SAMR, y *S. maltophilia* muestran resistencia intrínseca al Ertapenem. El Ertapenem muestra mayor unión a las proteínas plasmáticas (92-95%) versus el Imipenem (20%) y Meropenem (2%); esta propiedad le confiere una vida media más prolongada permitiendo que sea administrado en una sola dosis diaria. El Ertapenem ha sido recientemente propuesto por la American Thoracic Society como terapia empírica inicial para las infecciones adquiridas en el hospital o neumonía asociada a la ventilación mecánica de comienzo precoz en pacientes sin factores de riesgo para infecciones por patógenos multi resistentes⁽¹⁰¹⁾ La eficacia del Ertapenem se correlaciona con el tiempo durante el cual la concentración libre de la droga se encuentra por encima de la CIM del patógeno responsable. En neumonía asociada a la ventilación mecánica de comienzo precoz, un régimen de 1 g IV una vez al día, logró concentraciones sérica y pulmonar por encima de la CIM durante 50-100% del tiempo⁽¹⁰²⁾ El Ertapenem muestra resistencia cruzada con Imipenem y Meropenem. Por lo tanto, su uso debe estar superditado a la epidemiología local de los gérmenes responsables de las infecciones adquiridas en la comunidad, ya que antibióticos de espectro más reducidos y más económicos podrían ser propuestos como tratamiento de primera línea en estas situaciones.



Conclusión: a) 1 g en una sola dosis iv. diaria muestra propiedades FC/FD satisfactorias; b) no administrar empíricamente a pacientes con riesgo conocido o probable de adquirir infecciones con organismos multi resistentes, particularmente *P. aeruginosa* o *Acinetobacter*; c) presenta resistencia cruzada con Imipenem y Meropenem.

Monobactames:

Aztreonam: es el único monobactam comercializado hoy día. Es activo sólo frente a BGN aerobios. No tiene actividad antibacteriana útil frente a gram positivos o anaerobios porque no se une a las PBP en estas especies. El Aztreonam atraviesa con facilidad la membrana externa de los BGN, y se une a las PBP de las enterobacterias, *P. aeruginosa*, y otros BGN aerobios. Son resistentes a la hidrólisis por la mayoría de las B-lactamasas, aunque puede ser inactivado por B-lactamasas de clase C que también inactivan las cefalosporinas de 3ra generación.

El Aztreonam inhibe a la mayoría de las enterobacterias; algunas cepas de *P. aeruginosa*, *E. cloacae* y *C. freundii* son resistentes. Casi todas las cepas de *B. cepacia* y *S. maltophilia* son resistentes.

Dosis: 1-2 g c/ 6-8 hs IV, en infusión intermitente de 30 minutos. Alcanza niveles terapéuticos en los tejidos y los líquidos corporales.

Conclusión: a) debido a su espectro antibacteriano limitado no usar como monoterapia; b) útil como terapia combinada junto a otro antibiótico de espectro más amplio (cefalosporinas, Carbapenems, etc.)

Aminoglucósidos: Gentamicina, Amicacina

Los aminoglucósidos combinan actividad bactericida dependiente de la concentración (C_{max}/CIM) con un considerable efecto postantibiótico (EPA) in vivo frente a un amplio espectro de BGN fermentadores y no fermentadores y de cocos positivos.

La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos puede ser aditiva o sinérgica con la de la penicilina o las cefalosporinas frente a las infecciones por BGN. La prevalencia de la resistencia frente a los aminoglucósidos se ha mantenido baja, y la aparición de resistencia bacteriana durante el tratamiento es infrecuente.

La familia de los aminoglucósidos comparte el potencial de nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular. Los aminoglucósidos de mayor uso son: amicacina y gentamicina.

Los aminoglucósidos se unen con gran afinidad a una región altamente conservada de nucleótidos en la región decodificadora del ARN mensajero (ARNm) e interfieren con la traducción y la translocación del ARNm, con la consiguiente producción de proteínas anómalas, alteración de la integridad de la membrana celular, e inhibición de la replicación del ADN. La unión de los aminoglucósidos a los ribosomas es un prerrequisito para ejercer su actividad antimicrobiana. Sin embargo, el mecanismo exacto de la actividad bactericida sigue siendo desconocido. La unión a los ribosomas es reversible, lo que en general produce un efecto bacteriostático más que bactericida. La unión a los ribosomas produce una disminución medible de la síntesis de proteínas como consecuencia de la alteración en la lectura del ARNm.

Los aminoglucósidos son hidrosolubles, es decir, que tienen escasa capacidad para atravesar membranas celulares que contengan lípidos. Se distribuyen principalmente por el espacio extracelular y tienen mínima unión a las proteínas. Se ha demostrado que durante un episodio séptico las concentraciones de gentamicina son menores que las esperadas ⁽¹⁰³⁾ También se ha demostrado que el inicio de la ventilación mecánica puede inducir una caída en las concentraciones de gentamicina ⁽¹⁰⁴⁾ Se ha sugerido como causante de esta caída en las concentraciones de gentamicina al incremento del volumen de distribución (Vd) asociado con las enfermedades críticas. Este hecho motivó la sugerencia de usar dosis mayores a las habituales. Ya hace dos décadas, varios autores sugirieron que una relación $C_{max}/CIM \geq 10/1$ es predictor de una buena evolución clínica ⁽¹⁰⁵⁾ Otros autores también demostraron que para erradicar las infecciones más serias y prevenir la emergencia de resistencia, la meta debería ser una concentración pico de al menos ocho veces la CIM. Kashuba y col. ⁽¹⁰⁶⁾ en un estudio con pacientes con neumonía nosocomial por gram negativos, reportaron que fue posible predecir un 90% de probabilidad de disminución de la temperatura y de los leucocitos al séptimo día de tratamiento si la C_{max}/CIM era ≥ 10 dentro de las primeras 48 horas luego del inicio de los aminoglucósidos. Estos autores sugirieron también que, alcanzando rápidamente estas concentraciones picos adecuadas, la duración del tratamiento podría ser más corta y minimizarse la exposición a sus efectos tóxicos. En varios meta-análisis se encontró una buena respuesta clínica, aunque marginal, con una sola dosis grande y mayor intervalo comparado con múltiples dosis ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁾ En cambio, los resultados sobre los efectos tóxicos usando una sola dosis diaria han sido contradictorios ⁽¹⁰⁹⁾

Tienen actividad antibacteriana impredecible sobre neumococos, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, especies de *Bacteroides*, especies de *Clostridium* y otros anaerobios. La resistencia a los aminoglucósidos es una característica utilizada para identificar a *S. maltophilia* y *B. cepacia* en las muestras clínicas.

Se sabe que la orina inhibe la actividad de los aminoglucósidos frente a los patógenos del aparato urinario. Se cree que la inhibición es la consecuencia del pH bajo y la osmolaridad elevada, causados por las concentraciones elevadas de sal y glucosa. Además, los datos actuales apoyan la hipótesis de que las betaínas, encontradas por lo general en la orina, permiten la expresión de un aumento de la resistencia a los aminoglucósidos. Hasta la actualidad, las concentraciones de betaínas no se han estandarizados en los medios de cultivo para estos análisis.

Las curvas "tiempo-lisis de bacterias" no son prácticas para el estudio habitual de sensibilidad, pero sí ilustran tres aspectos de la actividad antibacteriana: lisis de bacterias dependiente de la concentración (C_{max}/CIM), presencia de efecto postantibiótico (EPA) y sinergia con otros fármacos. Los aminoglucósidos son

rápida bactericidas, y su tasa de destrucción aumenta conforme la concentración del ATB se eleva, con independencia del inóculo. La exposición de las bacterias a una dosis total como bolo único en 24 horas con una concentración máxima logra una lisis bacteriana más rápida y una actividad bactericida de mayor magnitud que la exposición de la misma dosis total administrada en pequeñas cantidades a intervalos regulares ⁽¹¹⁰⁾ Hace algunos años se evitaba usar concentraciones altas de aminoglucósidos por temor a sus efectos tóxicos. Hoy se sabe que concentraciones séricas altas transitorias de 20 mg/L para la gentamicina, son necesarias para lograr eficacia terapéutica y constituyen una parte del argumento a favor del uso de los aminoglucósidos en una sola dosis total diaria. La dosis recomendada para la gentamicina es de 7 mg/kg/d en una dosis única c/ 24 horas, llegando a administrarse c/ 36 ó 48 horas, dependiendo de la concentración sérica obtenida luego de 6 a 14 horas de administrada la primera dosis ⁽¹¹¹⁾ En muchos pacientes críticamente enfermos, el alto Vd puede disminuir este valor pico, por lo que se considera prudente medir la concentración sérica antes de decidir modificar el esquema ante un eventual fallo terapéutico. Para la amicacina se recomienda 20 mg/kg/d en una dosis única c/ 24 horas, aunque la información acerca de la FC de este ATB no ha sido tan ampliamente estudiada como la de la gentamicina ^(112-113,107)

Conclusión: a) muestran una amplia actividad contra BGN fermentadores y no fermentadores y cocos positivos; b) usar en una sola dosis diaria: gentamicina 7 mg/kg/d y amikacina 20 mg/Kg/d, para lograr la máxima actividad bactericida; c) en lo posible, monitorear las concentraciones séricas para modificar la dosis; de no ser posible su monitoreo, ajustar la dosis de acuerdo al clearance de creatinina.

Fluoroquinolonas: Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina

Son drogas consideradas concentración-dependiente (Cmax/CIM) Las Fluoroquinolonas de mayor uso son: ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina. Su mecanismo principal de acción es sobre las topoisomerasas bacterianas, éstas son una clase de enzimas esenciales para mantener la molécula del ADN celular en condición estable y biológicamente activa ⁽¹¹⁴⁾ Los datos experimentales disponibles fuertemente sugieren que las Fluoroquinolonas se unen al complejo topoisomerasa-ADN, pero no a la enzima o al ADN solos, y forma un complejo terciario que lleva a la eventual muerte celular.

Mecanismo de resistencia bacteriana

La presión selectiva asociada con el amplio uso de las Fluoroquinolonas ha llevado a la emergencia de bacterias resistentes a las mismas. Los microorganismos se vuelven resistentes a las Fluoroquinolonas a través de dos mecanismos: mutación cromosómica o alteraciones en su capacidad para permeabilizar la pared celular bacteriana ⁽¹¹⁵⁾

Las nuevas Fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina) muestran mejores propiedades FC comparadas con los componentes más viejos: sus vidas medias son más largas permitiendo una sola dosis diaria, alcanzan niveles picos séricos más altos con una mejor tasa de muerte bacteriana, y su gran volumen de distribución permite una extensa penetración celular. Si bien estas generalizaciones son verdaderas, es importante tener en cuenta que diferencias clínicamente significativas existen entre los nuevos agentes, y que estos agentes no pueden ser considerados clínicamente intercambiables en base a los datos FC.

Las Fluoroquinolonas son bactericidas y muestran un efecto de muerte concentración-dependiente (Cmax/CIM) ⁽¹¹⁶⁾ Alcanzando una concentración sérica pico más alta muestran una muerte más rápida y completa de las bacterias sensibles. Schentag y

col. ⁽¹¹⁷⁾ han descrito una relación entre la tasa del área bajo la curva (ABC) y la CIM (ABC/CIM) llamada "área bajo la curva inhibitoria" (ABCI) Estos autores han propuesto que el máximo beneficio terapéutico de las Fluoroquinolonas ocurre cuando la relación pico con la CIM (Cmax/CIM) se mantiene por encima de 8 a 10 (es decir, la concentración sérica pico o máxima es 8 a 10 veces la CIM) y que el ABCI/CIM₀₋₂₄, a las 24 horas, debería ser $\geq 125 \mu\text{g/mL}$ para BGN, e $\geq 30 \mu\text{g/mL}$ para gram positivos. Además, para prevenir el desarrollo de resistencia, es necesario mantener la relación Cmax/CIM ≥ 10 o que el ABCI/CIM₀₋₂₄ sea $\geq 125 \mu\text{g/mL}$ para BGN o $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ para gram positivos ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾ La máxima concentración pico alcanzable es de 30 veces sobre la CIM. Por encima de esta concentración bactericida máxima se observan reducciones paradójicas en la capacidad bactericida y éstas se asocian a la inhibición adicional de la síntesis proteica por las altas concentraciones de Fluoroquinolonas.

Todas las Fluoroquinolonas muestran EPA. Este EPA también parece ser un parámetro concentración-dependiente. Las nuevas Fluoroquinolonas tienen un EPA de 1 a 6 hs, dependiendo del germen y de la droga estudiada. Esta característica ha permitido que muchas de las nuevas Fluoroquinolonas pudieran ser dadas en una sola dosis diaria.

Las combinaciones de Fluoroquinolonas con otros fármacos antimicrobianos se han estudiado en detalle, y las interacciones con B-lactámicos y aminoglucósidos, medidas como concentración inhibitoria fraccional o bactericida, o como curvas de cinética bactericida, han mostrado efectos indiferentes o aditivos. Se encontró efecto sinérgico en un número reducido de cepas; para *P. aeruginosa* en algunos estudios se muestra sinergismo de la ciprofloxacina en combinación con Imipenem en una minoría considerable de cepas (30-50%) Las interacciones antagónicas de las Fluoroquinolonas con otros ATBs son poco frecuentes. La rifampicina en ciertos estudios reduce la actividad bactericida de la ciprofloxacina contra el *S. aureus*.

Las Fluoroquinolonas tienen un amplio rango de actividad. Algunas generalizaciones son válidas, y útiles al momento de decidir su uso clínico. Muchas de las nuevas Fluoroquinolonas tienen un mejor espectro contra estafilococos y estreptococos. La moxifloxacina es la única que presenta actividad clínicamente relevante contra anaerobios. Como clase, tienen una actividad moderada contra micobacterias; de todas, levofloxacina y moxifloxacina muestran la mejor actividad contra el *Mycobacterium tuberculosis*.

Actividad contra BGN: tienen excelente actividad, especialmente las nuevas. Sin embargo, las nuevas han perdido actividad contra *P.aeruginosa* en comparación con la ciprofloxacina. Entre las nuevas, moxifloxacina es la más activa contra *P.aeruginosa*. Para el resto de los BGN, moxifloxacina tiene espectro similar a levofloxacina y a ciprofloxacina. Gatifloxacina tiene una actividad marginal contra *P.aeruginosa* y no debe ser usada para tratar infecciones producidas por este organismo. Las Fluoroquinolonas tampoco son útiles para tratar infecciones producidas por *Acinetobacter* y *S.maltophilia*.

Actividad contra Cocos positivos: las nuevas Fluoroquinolonas tienen una mayor actividad contra SAMS; levofloxacina es la menos activa, gatifloxacina y moxifloxacina son las más activas. El espectro de actividad de las nuevas Fluoroquinolonas también incluye algunos SAMR y *S. coagulasa* negativo (SCN), aunque no deben ser consideradas drogas de primera línea para tratar infecciones producidas por estos patógenos. Las nuevas Fluoroquinolonas son también altamente activas contra el neumococo, siendo drogas de elección para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior adquiridas en la comunidad. Sin embargo, ha habido algunos fallos reportados en la literatura. En un estudio realizado en Canadá desde 1988 a 1998, se

determinó que la disminución de la sensibilidad del neumococo a las Fluoroquinolonas estuvo relacionada a una mayor prescripción de las mismas ⁽¹¹⁹⁾

Las nuevas Fluoroquinolonas tienen mejor actividad contra *Streptococci B hemolytic A* y B en comparación con las anteriores que no poseen esta actividad, volviéndolas una opción terapéutica potencial para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas. La actividad contra los enterococos es variable, siendo la gatifloxacina la más activa.

Las nuevas Fluoroquinolonas tienen mejor actividad, comparada con la ciprofloxacina, contra *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.

Resistencia a las Fluoroquinolonas durante su uso: el desarrollo de resistencia bacteriana durante el uso clínico de Fluoroquinolonas parece que ocurre más frecuentemente cuando existe un gran número de bacterias en el sitio de la infección y una relación $C_{max}/C_{IM} < 8$, lo que favorece la aparición de mutaciones cromosómicas espontáneas que aumentan la resistencia a las Fluoroquinolonas en 4-8 veces. Los índices terapéuticos < 8 son más probables en las infecciones causadas por patógenos menos sensibles, como *P. aeruginosa* y *S. aureus*, y en los sitios de infección en los cuales la llegada del fármaco o los mecanismos de erradicación del huésped pueden estar comprometidos, y en pacientes que reciben estos fármacos a dosis inadecuadas. Los factores epidemiológicos también afectan el grado en que los patógenos resistentes se pueden diseminar, y por tanto amplificar la prevalencia de la resistencia ⁽¹²⁰⁾ En muchos hospitales, la resistencia a la ciprofloxacina ha aumentado marcadamente (hasta un 90%) entre las cepas de SAMR, pero no en las de SAMS. La resistencia parece haberse seleccionado en aquellos pacientes colonizados con SAMR que estaban recibiendo ciprofloxacina por otra infección. En España y Alemania han aparecido cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas. El factor de riesgo más importante fue el uso previo de Fluoroquinolonas en estos pacientes.

Debido al incremento en el uso de Fluoroquinolonas para el tratamiento de pacientes con infecciones respiratorias, ha aumentado la aparición de resistencias de *S. pneumoniae*, llegando al 15% en algunos países como Irlanda del Norte. Las cepas resistentes han sido tanto monoclonales con diseminación interpersonal como policlonales. La resistencia a las Fluoroquinolonas debe vigilarse, y es preciso diseñar estrategias para minimizarla, incluido un uso selectivo de las mismas, para no comprometer la utilidad futura de estos fármacos. La relación inversamente proporcional entre la concentración de Fluoroquinolonas y la frecuencia de selección de mutantes resistentes in vitro e in vivo también constituye un argumento para evitar la sub dosificación de estos ATBs, con el fin de minimizar selección de bacterias resistentes.

Dosis:

Ciprofloxacina: 400 mg c/8-12 hs IV; 500-750 mg c/12 hs vía oral. 400 mg c/8 hs para *P. aeruginosa*.

Levofloxacina: 500-750 mg/día, IV u oral. La dosis de 750 mg es para volver máxima su propiedad FD, fundamentalmente en infecciones severas, como la neumonía adquirida en la comunidad o infecciones complicadas de piel y partes blandas. Si bien los resultados son contradictorios comparados con 500 mg/d, pareciera que para la neumonía severa adquirida en la comunidad, 750 mg/d durante 5 días sería efectiva, y acortaría el tiempo de tratamiento. Para las otras situaciones, no habría diferencias entre dar 500 mg/d ó 750 mg/d.

Moxifloxacina: 400 mg/día IV u oral. Para las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, un tratamiento durante 7 a 10 días sería aconsejado. Para las exacerbaciones agudas de los pacientes EPOC, un curso corto de 400 mg/día durante

5 días, comparado con 10 días, sería efectivo, menos costoso, y estaría asociado a menor exposición a ATBs; en el seguimiento, se ha documentado menor tasa de recaída ⁽¹²¹⁾

Gatifloxacina: 400 mg/día, IV u oral. Para infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, un tratamiento durante 5 días sería equivalente a 10 días.

Polimixina E: Colistina

Las polimixinas fueron usadas desde 1960 hasta comienzos de 1980, cuando fueron abandonadas por sus efectos tóxicos y debido a la aparición de drogas con igual espectro pero menor toxicidad. Sin embargo, debido a la creciente aparición de BGN multi resistentes, especialmente *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, hay un renovado interés por esta clase de ATBs ⁽¹²²⁾

Las polimixinas son agentes surfactantes antipáticos que contienen grupos tanto lipofílicos como lipofóbicos. Penetran en las membranas celulares e interactúan con los fosfolípidos de éstas, a las que rompen con rapidez. Son bactericidas muy rápido dependientes de la concentración y tienen EPA ⁽¹²³⁾

Las dos polimixinas parenterales que se han utilizado son la polimixina B y la polimixina E o Colistina, normalmente formulada como colistimetato sódico. Aunque ampliamente usado en la literatura, los términos Colistina y colistimetato no son intercambiables ⁽¹²⁴⁾ La Colistina es un polianión usualmente usada como una sal de sulfato, y el colistimetato es un polianión usado como una sal de sodio. El colistimetato no es estable in vitro ni in vivo, y es hidrolizado a diferentes metasulfonatos y a Colistina. La Colistina es más estable que el colistimetato en el plasma humano ⁽¹²⁵⁾

Estas diferencias también se traducen en diferencias en la FC y la FD. El colistimetato se elimina fundamentalmente por riñón y la excreción urinaria involucra secreción tubular renal, mientras que la fracción que se convierte en Colistina in vivo es eliminada predominantemente por mecanismo no renal no totalmente conocido y, al menos en parte, este compuesto sufre una intensa reabsorción tubular renal ⁽¹²⁶⁾ La Colistina es al menos tres veces más activa (CIM 3 mg/L) y tiene un poder bactericida más rápido (a los 15 a 30 minutos de exposición); en cambio, el colistimetato muestra menor actividad (CIM 7 mg/L) y un poder bactericida más lento (después de 1 hora de exposición). El efecto EPA es similar en ambos. Con respecto a la actividad antibacteriana contra *P. aeruginosa*, recientes estudios han indicado que el colistimetato es una prodroga no activa de la Colistina ⁽¹²⁷⁾

Para evitar confusión, de aquí en más unificaremos los términos y nos referiremos a ambos como Colistina.

La Colistina es activa contra una gran cantidad de BGN aerobios. Sin embargo, existen BGN naturalmente resistentes, como *Proteus spp*, *Providencia spp*, *B. cepacea* (y especies relacionadas) y *Serratia spp*. Esta resistencia se explica por una alteración de los lipopolisacáridos de la pared celular. Los microorganismos gram positivos y la mayoría de de los anaerobios son resistentes. La Colistina ha mantenido su actividad frente a muchos BGN multi resistentes, como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*.

La Colistina pareciera ser bactericida en una forma dependiente de la concentración (Cmax/CIM); pero, hasta la fecha, los parámetros FD (Cmax/CIM, ABC/CIM, T > CIM) no han sido completamente definidos para la Colistina ni in vitro, ni en modelos en animales, y aún menos en estudios clínicos. La duración del EPA pareciera correlacionarse mejor con el área bajo la curva de exposición a la droga (ABC/CIM) más que con la concentración sola (Cmax/CIM). Esto significa que cuánto más rápido se alcanza la máxima concentración de muerte bacteriana, el EPA se prolongaría más, aunque los trabajos en este terreno no son concluyentes ya que la mayoría provienen

de estudios in vitro. Estudios acerca de la FD de la Colistina son necesarios con urgencia para determinar los indicadores FD más adecuados para delinear el régimen óptimo de dosis ⁽¹²⁸⁾

Actualmente, la dosis que se usa es la recomendada por el fabricante: 5 mg/Kg/d dividida en tres dosis diarias; en pacientes con alteración de la función renal, la dosis se ajusta según los valores de creatinina sérica (Tabla 1)

Las indicaciones terapéuticas para la Colistina han sido redefinidas en los últimos años, y varios estudios han evaluado su uso en la UTI, especialmente para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* multi resistentes ⁽¹²⁹⁻¹³²⁾ Se logró cura clínica en más del 50% de estos pacientes, y la mortalidad osciló entre el 29% y el 57% (hubieron diferencias entre las poblaciones analizadas en los diferentes estudios)

Otro punto ampliamente analizado en la literatura es el de la toxicidad producida por la Colistina, fundamentalmente nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Sin embargo, la toxicidad observada en los estudios más viejos ha sido atribuida a la falta de conocimiento de la FC/FD de la Colistina, el uso de dosis inadecuada, y a una fórmula diferente, ya que la Colistina, como metanosulfonato sódico, es menos tóxica que la fórmula de sulfato sódico usada hasta 1980 ⁽¹³³⁾ Más aún, la menor toxicidad podría también reflejar una mejoría global en las técnicas de resucitación hemodinámica de los pacientes críticamente enfermos en los últimos 25 años. Otra vez, las publicaciones más recientes han reportado mucho menor incidencia de disfunción renal en los pacientes críticamente enfermos ^(131-132,134-135)

Lo que es interesante, dosis parenterales más altas (5-8 mg/Kg/d en tres dosis diarias) se han estado usando desde hace varios años en pacientes adultos para tratar exacerbaciones agudas causadas por *P. aeruginosa* multi resistente en pacientes con fibrosis quística con mínima o nula alteración de la función renal ⁽¹³⁶⁻¹³⁷⁾



Conclusión: a) Colistina actualmente considerada una droga eficaz para el tratamiento IV de infecciones causadas por BGN multi resistentes en pacientes críticos; b) dosis aconsejada: 5 mg/Kg/d dividida en tres dosis, ajustar en insuficiencia renal; c) la literatura reciente sugiere menor toxicidad que los reportes más viejos; d) hay pocos datos clínicos sobre la FD de la Colistina.

Glucopéptidos: Vancomicina

La vancomicina fue el primer glucopéptido desarrollado para uso clínico hace más de 50 años, pero fue rápidamente descartada a favor de otros ATBs considerados más eficaces y menos tóxicos. El advenimiento de la colitis pseudomembranosa junto con la diseminación en el mundo entero del SAMR, llevaron a un resurgimiento en el uso de la vancomicina. Desde el comienzo de la década de los ochenta se ha observado un aumento constante del empleo de la vancomicina, lo que puede haber contribuido al incremento de microorganismos más resistentes. La aparición de resistencia se desarrolló primero en el enterococo y luego en el estafilococo. Recientes estudios han reevaluado la mejor forma de administrar este ATB, y la importancia de medir las concentraciones séricas para asegurar el éxito terapéutico.

El principal mecanismo de acción de los glucopéptidos es la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, aunque también se ha descrito que la vancomicina puede inhibir la síntesis de ARN y de la membrana citoplasmática en cepas de *S.aureus*. Sólo el 50 % de la vancomicina que llega a la superficie del estafilococo alcanzará su sitio de acción.

La vancomicina presenta una amplia actividad frente a microorganismos gram positivos, y carece de actividad frente a los BGN. Los estafilococos (incluidos *S.*

aureus, *S. epidermidis*, y otros *S. coagulasa negativo*) son sensibles a la vancomicina. Los glucopéptidos permanecen activos frente a la mayoría de los *Enterococcus faecalis* y a un porcentaje variable de *Enterococcus faecium*, pero no son bactericidas ni siquiera contra las cepas sensibles. Sin embargo, como sucede con otros ATBs que actúan sobre la pared celular, la asociación con un aminoglucósido (si la cepa muestra una sensibilidad aceptable a los aminoglucósidos) incrementa la actividad bactericida. Todas las cepas de *Streptococcus* son sensibles a la vancomicina.

En 1997, se registró en Japón la primera cepa clínica de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina (CIM 8-16 $\mu\text{g/ml}$), llamados VISA o GISA (por sus siglas en inglés): *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA) o a los glucopéptidos (GISA) ⁽¹³⁸⁾ A este estudio inicial le siguieron otros en varios países ⁽¹³⁹⁾

En 2002 se describieron dos cepas clínicas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (VRSA en inglés) (CIM $\geq 32 \mu\text{g/ml}$), ambas con genes *vanA* de enterococos ⁽¹⁴⁰⁾

Enterococos. Se han descrito seis tipos de resistencia a los glucopéptidos en los enterococos (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* y *vanG*) Las cepas *vanA*, *vanB* y *vanD* producen precursores de peptidoglicanos que finalizan en D-alanil-D-lactato, mientras que los producidos por las de tipo *vanC* y *vanE* terminan en D-alanil-D-serina, al contrario de lo que sucede de forma normal (D-alanil-D-alanina) La resistencia adquirida a los glucopéptidos se encuentra más a menudo en *E. faecium*, seguido de *E. faecalis*, y es mucho menos habitual en otras cepas de enterococos. Las cepas *vanA* y *vanB* son las responsables de la mayor parte de la resistencia a los glucopéptidos. La proporción de Enterococos resistentes a la vancomicina (EVR) entre las especies de enterococos procedentes de infecciones intrahospitalarias continúa en aumento en los últimos años, según reportes del CDC ⁽¹⁴¹⁾ Otro fenómeno descrito en *E. faecium* y *E. faecalis* es la existencia de cepas que sólo pueden crecer en presencia de vancomicina, denominados enterococos dependientes de la vancomicina (EDV) Las cepas EDV tienen una D-alanina:D-alanina ligasa inactiva (por lo que no producen D-alanina-D-alanina), pero con la inducción de la vancomicina son capaces de sintetizar la pared celular mediante la D-alanina:D-lactato ligasa producida por su agrupamiento génico *vanA* o *vanB*. Cuando la vancomicina no está presente, estos precursores no se sintetizan y el microorganismo no puede sobrevivir. La interrupción de la vancomicina puede no ser suficiente para curar las infecciones por EDV debido a que estas cepas pueden volver a un crecimiento independiente de la vancomicina ⁽¹⁴²⁾

VISA. No se conoce el mecanismo exacto ni la base genética de las cepas VISA, pero se sabe que ninguna de estas cepas está causada por la transferencia de material genético de la resistencia a la vancomicina encontrados en los enterococos ⁽¹⁴³⁾

Presentan una pared más gruesa que impide que los glucopéptidos alcancen sus objetivos reales cerca de la membrana citoplasmática ⁽¹⁴⁴⁾

VRSA. En estas cepas el gen *vanA* de los enterococos está amplificado. El *E. faecalis* pareciera ser el origen de estas cepas ⁽¹⁴⁰⁾ Parece que las medidas para el control de infecciones han controlado la diseminación de estas cepas ⁽¹⁴⁵⁾

FC/FD. La vancomicina ejerce su efecto bactericida en una forma tiempo-dependiente ($T > \text{CIM}$), una vez que alcanza niveles 4 ó 5 veces la CIM para el patógeno responsable de la infección. Los parámetros FD que mejor expresan su actividad son el tiempo que la concentración de vancomicina está por encima de la CIM ($T > \text{CIM}$) y el cociente entre el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) y la CIM (ABC/CIM) ⁽¹⁴⁶⁾ Presentan EPA con una duración de hasta 6 horas.

La vancomicina penetra en la mayoría de los espacios corporales. Sin embargo, sus concentraciones tisulares no exceden del 20-30% de la concentración sérica ⁽¹⁴⁴⁾ y algunas veces dependen del grado de inflamación presente. Su grado de penetración en el líquido cefalorraquídeo apenas mejora con meninges inflamadas ⁽¹⁴⁷⁾ La

penetración en el pulmón es altamente variable ⁽⁴³⁾, fundamentalmente en los pacientes críticos; los reportes en la literatura es de hasta el 20% en relación al plasma, aun con dosis máximas ⁽³⁾

Se han realizado un número de estudios in vitro y en animales para determinar la relación entre la concentración de vancomicina y la actividad de muerte bacteriana ^(148,146) Estos estudios han demostrado que la actividad antibacteriana no cambia con incrementos en la concentración, sino que es dependiente del tiempo que permanece por encima de la CIM del patógeno infectante ($T > CIM$), y que su EPA se prolonga en la medida en que el $T > CIM$ alcanza 4 veces la CIM.

El ABC/CIM (área bajo la curva de concentración dividido por la CIM) pareciera ser el mejor predictor FD de la actividad antibacteriana de la vancomicina ⁽¹⁴⁹⁾ Aunque los estudios en humanos que evalúan la FD de la vancomicina son escasos, los pocos que la han evaluado concluyen que una $ABC/CIM \geq 400 \mu\text{g/mL}$ a las 24 horas estaría asociada con una evolución clínica favorable, y que un valor menor de 400 estaría asociado a una menor tasa de erradicación bacteriana y mayor mortalidad ⁽¹⁵⁰⁾ El desarrollo de resistencia a la vancomicina ha sido asociado a una exposición prolongada a bajas concentraciones séricas de la droga ⁽¹⁵¹⁾ La medición de la concentración sérica de la vancomicina para determinar su rango terapéutico se puede hacer en pico o en valle. Los valores en valle han variado, pero actualmente se acepta un valor de 15-20 mg/L en pacientes críticos; en pico, valores entre 30 y 40 mg/L se consideran óptimos.

Recientemente se han reportado cepas de SAMR que muestran resistencia heterogénea a la vancomicina; estas cepas tienen una CIM de 1-4mg/L pero contienen subpoblaciones de células que muestran CIM más altas ⁽¹⁵²⁾ Estas cepas son difíciles de detectar en el laboratorio clínico, y pareciera que su prevalencia está sub reportada ⁽¹⁵³⁾ Recientes evaluaciones in vitro han demostrado una relación entre exposición a dosis subterapéuticas de vancomicina y la aparición de estas cepas heterorresistentes, lo que podría explicar algunos casos de fallo terapéutico ⁽¹⁵⁴⁾ (Fig 6) Sin embargo, debido a la dificultad clínica en detectar estos microorganismos, su prevalencia y su importancia clínica aún deben ser determinadas ⁽¹⁵⁵⁾

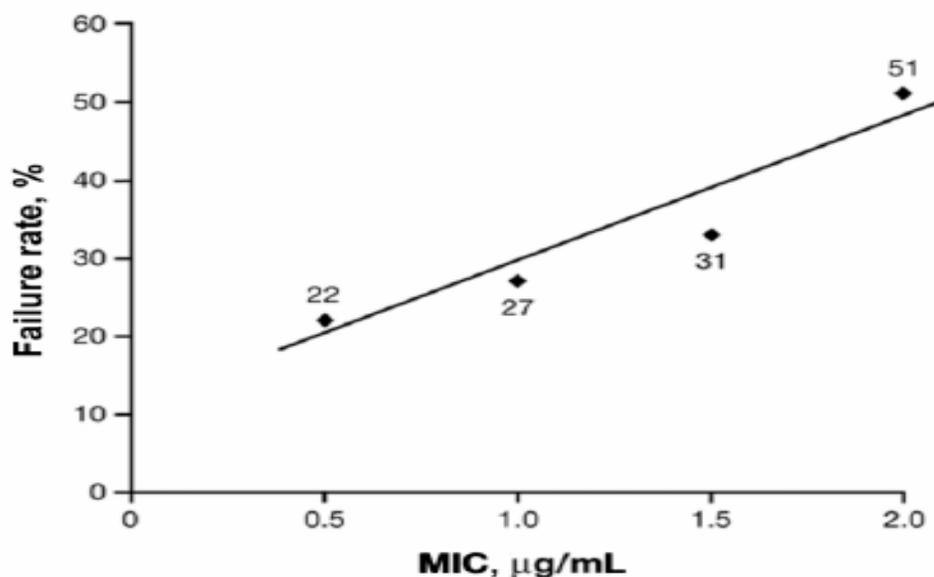


Fig 6. Relación de la CIM de la vancomicina con fallo terapéutico en pacientes con SAMR. Los números en los puntos corresponden al porcentaje de pacientes con fallo terapéutico. (MIC: CIM; failure rate: tasa de fallo) ⁽¹⁵⁶⁾

Los casos de toxicidad ocurrieron durante los 10 primeros años de uso de la vancomicina, generalmente en pacientes que estaban recibiendo otros compuestos nefrotóxicos o que ya tenían una disfunción renal previa. En estudios más recientes ⁽¹⁵⁷⁾ sólo el 1% de los pacientes tratados con vancomicina con una concentración en valle ≤ 40 mg/L sufrieron toxicidad relacionada a la vancomicina.

Administración y dosis. Se ha propuesto que la vancomicina, por ser un ATB tiempo-dependiente con EPA, debería ser usada en infusión continua porque se incrementa su difusión a los líquidos y tejidos corporales, alcanzándose una concentración mayor y más sostenida en forma más rápida. En los últimos diez años, tres estudios han demostrado que puede alcanzarse eficacia clínica cuando la vancomicina se da en infusión continua. En el primero, Brinquin y col. ⁽⁴¹⁾ reportaron alta tasa de cura en pacientes con meningitis post neuroquirúrgica por SAMR tratados con vancomicina en infusión iv de 37-55 mg/kg/d, alcanzándose una mejor penetración en el LCR. En el segundo estudio, Conil y col. ⁽⁴²⁾ demostraron en pacientes quemados que la vancomicina en infusión iv luego de una dosis de carga inicial alcanzó concentraciones sanguíneas adecuadas cuando un esquema de dosis intermitente había fallado. Finalmente en el tercero, Cruciani y col. ⁽⁴³⁾ demostraron que, mientras una sola dosis alcanzó el tejido pulmonar en una concentración entre el 25% y el 45% de la concentración sanguínea, a las 12 horas el 43% de los pacientes fallaron en mostrar niveles detectables de vancomicina en el tejido pulmonar. Desde estos primeros trabajos, otros estudios han demostrado al menos resultados clínicos similares cuando la infusión de vancomicina se comparó con las dosis intermitentes, sin incremento en la toxicidad, con menos variabilidad en las concentraciones plasmáticas, menor necesidad de dosages, y ahorro de costos.

La modificación de la dosis según nomograma basado en el clearance de creatinina, la forma clásica de modificación, ha llevado a concentraciones séricas subterapéuticas de la vancomicina, volviendo este método inadecuado en muchos pacientes críticos. Por lo tanto, lo más adecuado es dosar su concentración plasmática para determinar la dosis terapéutica óptima, ya que pueden requerirse hasta 6 g/día de vancomicina en algunas infecciones graves ⁽¹⁵⁸⁾ Lamentablemente, el dosage plasmático no es un método que esté ampliamente disponible. Los nomogramas son necesarios, pero el monitoreo de la dosis es esencial para el ajuste de la dosis y asegurar una concentración terapéutica efectiva ⁽¹⁵⁷⁾

Modos de administración:intermitente: 1 g c/ 12 hs (15 mg/kg dosis), o 500 mg c/ 6 hs. Concentraciones plasmáticas óptimas: en valle: 15-20 mg/L, en pico: 30-40 mg/L
infusión continua: carga de 15 mg/kg a pasar en 1 hora, seguida por 15-40 mg/kg/d en infusión continua. La dosis se ajusta para mantener una concentración plasmática óptima constante de 20-40 mg/L ^(147,159-160)

Conclusión: a) la vancomicina continúa siendo la droga de elección para el tratamiento de infecciones severas causadas por SAMR; b) sin embargo, su FD está lejos de ser la ideal para estas infecciones severas; c) para mejorar su perfil FD, se aconseja dar en infusión continua a las dosis anteriormente descritas; d) en lo posible, dosar su concentración plasmática para asegurar un adecuado rango terapéutico, ya sea que se administre en infusión continua o en dosis intermitente.



Oxazolidonas: Linezolid

Las oxazolidonas son una clase de ATBs obtenidos completamente por síntesis orgánica. Se absorben por vía oral, y muestran buena actividad contra una variedad de estreptococos y estafilococos comparable a la de la vancomicina y los B-lactámicos. El linezolid es el único actualmente disponible para su uso clínico, y toda la referencia de aquí en más será sobre este ATB.

Mecanismo de acción. Altera el crecimiento bacteriano al inhibir el proceso de iniciación de la síntesis de proteínas y actúa en un estadio muy temprano previniendo la formación de complejos de iniciación proteica ⁽¹⁶¹⁾ Este mecanismo de acción es específico de esta clase de ATBs porque el sitio de inhibición es diferente de los otros inhibidores de la síntesis proteica y, por lo tanto, no muestra resistencia cruzada con estos otros ATBs.

Actividad antibacteriana. El linezolid muestra una actividad uniforme frente a los principales microorganismos gram positivos: *SAMS*, *SAMR*, *S. coagulans* negativos, *E. faecium*, *E. faecalis*, y estreptococos ⁽¹⁶²⁾ Muestra actividad antibacteriana dependiente del tiempo ($T > CIM$) ⁽¹⁶⁴⁾ El $ABC/CIM_{0-24\text{hs}}$ es el mejor predictor FD de su eficacia antibacteriana.

Aunque el linezolid suele ser bacteriostático, se ha demostrado que es bactericida sobre cepas de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* ⁽¹⁶⁵⁾ También adquiere propiedades bactericidas frente a la mayoría de las especies bacterianas cuando se lo administra en infusión continua, porque el tiempo (T) en que la concentración se mantiene por encima de la CIM es del 100 % ⁽⁴⁴⁾

Existen escasos reportes en la literatura de resistencia del *S. aureus* al linezolid, y la aparición de esta resistencia tiene relación más con el tiempo de tratamiento que con la dosis usada o el desarrollo de mutantes ⁽¹⁶⁶⁾ Generalmente, la resistencia aparece luego de 3 semanas de tratamiento. También se han reportado algunos casos clínicos de enterococos resistentes. Pese a estos reportes, el linezolid es una droga eficaz para el tratamiento de las infecciones por EVR: bacteriemias ⁽¹⁶⁷⁾, endocarditis ⁽¹⁶⁸⁾, infecciones intraabdominales y osteomielitis ⁽¹⁶⁹⁾

Diversos artículos de casos aislados y revisiones de la bibliografía muestran un tratamiento satisfactorio con linezolid en un pequeño número de infecciones del sistema nervioso central causadas por *E. faecium* resistente a la vancomicina, incluidas meningitis y ventriculitis postoperatorias ⁽¹⁷⁰⁾

La FC, la FD y la penetración pulmonar del linezolid han sido ampliamente estudiados en modelos in vitro e in vivo ⁽¹⁷¹⁾

En pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica por *SAMR* muestra una excelente penetración en el tejido pulmonar, logrando concentraciones del 100% de la plasmática, superando el punto de corte para bacterias gram positivas ⁽¹⁷²⁾

Esta tasa de penetración supera ampliamente a la de la vancomicina, que apenas logra superar el 20% de penetración ^(3,173)

Administración y dosis.

El linezolid se puede administrar por vía iv u oral, y no se requiere modificación de la dosis cuando se cambia la vía iv por la oral.

Dosis: 1200 mg/d dividido en 2 dosis o en infusión continua.



Conclusión: a) el linezolid es una droga efectiva para el tratamiento de infecciones graves causadas por cocos positivos; b) debido a su excelente FD, tiene mejor penetración en pulmón y LCR que la vancomicina; c) administrar 1200 mg en infusión continua, ya que esta forma le confiere propiedad bactericida.

Tetraciclinas: Tigeciclina

Las tetraciclinas son una clase de ATBs bacteriostáticos de amplio espectro que actúan contra las bacterias gram positivas y gram negativas, así como contra microorganismos intracelulares, tales como las clamidias, micoplasmas y rickettsias.

Dentro de este grupo, nos referiremos de aquí en más a la tigeciclina, la nueva tetraciclina aparecida en el mercado debido a su importante rol en las infecciones severas en pacientes críticos.

Tigeciclina. Es un ATB bacteriostático de amplio espectro, efectivo contra cocos gram positivos y la mayoría de los BGN (incluidos los multi resistentes), que no está afectado por los mecanismos de resistencia clásicos de las tetraciclinas. El espectro se extiende a cepas clínicamente relevantes sensibles y multi resistentes de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, EVR, y Enterobacterias, incluidas las productoras de BLEE⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁵⁾ En cambio, es menos activa contra *Proteus*, *Serratia*, *Providencia* y *M.morganii*. Entre los BGN no fermentadores, la tigeciclina tiene una muy buena actividad terapéutica contra infecciones causadas por *Acinetobacter* y *S.maltophilia*; por el contrario, muestra baja potencia contra *B.cepacia*, y es muy poco efectiva contra *P.aeruginosa* que debe ser considerada resistente.

Mecanismo de acción. Inhibe la síntesis proteica bacteriana con una potencia 3 y 20 veces mayor que la minociclina y la tetraciclina, respectivamente. Además, es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, la protección ribosómica y la bomba de eflujo. No se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y otros ATBs. La tigeciclina se considera un ATB muy útil como tratamiento empírico para infecciones polimicrobianas, especialmente de piel y partes blandas y en infecciones intra abdominales, en donde se necesita lograr penetración profunda del ATB. De hecho, puede indicarse como monoterapia en estas infecciones.

FC/FD. La tigeciclina tiene un patrón de actividad bactericida tiempo-dependiente ($T > CIM$), y el ABC_{0-24}/CIM es el predictor más importante de buena respuesta microbiológica. Muestra EPA prolongado lo que le confiere propiedad bactericida frente a la mayoría de los organismos susceptibles⁽¹⁷⁶⁾ La tigeciclina muestra buena concentración en la mayoría de los tejidos corporales (70-100 % en relación al plasma), salvo en hueso donde alcanza apenas el 35% de la plasmática (*Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. Clin Infect Dis 2006; 43:518-524)

Dosis: 100 mg de carga en infusión de 30 minutos, seguida de 50 mg c/12 horas.

Conclusión: a) actividad antibacteriana contra varias bacterias multi resistentes, incluidos SAMR, EVR, *Acinetobacter*, BGN BLEE (+); b) no indicada para infecciones causadas por *P aeruginosa*; c) útil como tratamiento empírico en infecciones polimicrobianas, especialmente de piel y partes blandas e intra abdominales; d) puede indicarse como monoterapia.



Macrólidos: Claritromicina, Azitromicina

Los macrólidos de mayor uso en las infecciones respiratorias son la claritromicina y la azitromicina y a ellos nos referiremos de aquí en más.

La claritromicina y la azitromicina se desarrollaron para mejorar las propiedades de la eritromicina. Ambas han sufrido modificaciones en su composición química que las hace más estables frente a los ácidos gástricos, lo que ha mejorado su absorción por vía oral. Presentan una vida media más prolongada, menos efectos secundarios digestivos y un espectro antimicrobiano más amplio que la eritromicina⁽¹⁷⁷⁾

Ambos macrólidos alcanzan altas concentraciones en el tejido respiratorio y son comúnmente usadas como tratamiento de primera línea junto a quinolonas o B-

lactámicos para las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. Sin embargo, ellas difieren en sus vidas medias plasmáticas y su persistencia a nivel tisular, factores que son considerados muy importantes para la selección de organismos resistentes a los macrólidos ⁽¹⁷⁸⁾

Azitromicina: posee una vida media más larga (68 horas) lo que permite usarla en una sola dosis diaria: 500 mg/d (IV u oral). Suele persistir in vivo en los tejidos durante 3-4 semanas después de finalizado el tratamiento ⁽¹⁷⁹⁾

Claritromicina: debido a su vida media, requiere que sea administrada en dos dosis diarias: 500 mg c/12 horas (vía oral únicamente) Su efecto persiste hasta 180 días después de iniciar el tratamiento.

Actividad antibacteriana. La claritromicina es más activa que la azitromicina contra las bacterias gram (+), incluidos *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y SAMS. La mayoría de los SAMR son resistentes a ambos macrólidos. Presentan buena actividad frente a varios BGN, entre ellos *M. catarrhalis* e *H. influenzae*. Ambos tienen buena actividad frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. Claritromicina y azitromicina tienen una actividad bastante mayor que la eritromicina frente a *C. trachomatis*.

La indicación más importante de estas drogas en pacientes críticos es en Neumonía severa adquirida en la comunidad (NAC) que requiere internación en UTI

Resistencia bacteriana. Se produce fundamentalmente por dos mecanismos: 1) eflujo activo de la droga mediado por una bomba genéticamente codificada que confiere una resistencia baja a moderada a los macrólidos; y 2) la enzima metilasa modifica el sitio de unión de los macrólidos a los ribosomas de la bacteria, confiriendo un alto grado de resistencia ⁽¹⁸⁰⁾ La resistencia a la claritromicina se encuentra en este grupo ⁽¹⁷⁸⁾



Conclusión: a) alcanzan muy buena concentración en tejido respiratorio; b) Como tratamiento alternativo en NAC: Azitromicina 500 mg/d vía oral por 1-2 semanas; Claritromicina: 500 mg c/12 hs vía intravenosa u oral por 1-2 semanas.

Por favor, le pedimos que haga un nuevo análisis de lo aprendido sobre los ATBs: mecanismo de acción, FC, FD, modo y dosis de administración.

¿qué similitudes y qué diferencias encontró con su forma habitual de prescribir los ATB?

¿cuáles son los pro y contra de estas similitudes y diferencias?

nuevamente, ¿cree que tendrán influencia en su práctica habitual?

Anote sus reflexiones en forma breve en una hoja. Seguimos con la idea que nos serán muy útiles al final del módulo tanto a usted como a nosotros.

ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

La resistencia ATB es un problema complejo que se está expandiendo en el mundo entero. Las UTIs son las áreas con mayor consumo de ATBs y, por lo tanto, con mayor riesgo de resistencia ATB. Esto conlleva mayor morbilidad, mortalidad, y costo. La utilización inadecuada de ATBs es, sin duda, uno de los factores más importantes en la generación y en la selección de RATB.

Desde el punto de vista de la generación de RATB, podemos considerar a los ATBs en 2 grupos ⁽¹⁸¹⁾:

1. ATBs de Baja Resistencia Potencial (ABRP): ellos son: Cefepime, Meropenem, Amikacina, Levofloxacina. En general, previenen o eliminan la aparición de *Kl pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *P. aeruginosa* multi resistentes.

2. ATBs de Alta Resistencia Potencial (AARP): como: Ceftazidima, Ciprofloxacina, Imipenem, Gentamicina. Ciprofloxacina y Ceftazidima pueden indirectamente aumentar la prevalencia de SAMR y EVR. La vancomicina incrementa la resistencia de *Enterococcus* per se y promueve la aparición de cepas de EVR.

La aplicación apropiada de la FC y FD, dar dosis efectivas, de un modo adecuado, por periodos lo más cortos posible, son estrategias documentadas que minimizan la aparición de resistencia. En lo posible, medir concentración plasmática de las drogas.



RECORDAR: la administración de dosis subinhibitorias promueve la aparición de resistencia

MEDIDAS EFECTIVAS PARA LIMITAR LA RESISTENCIA ANTIBIOTICA

A) Formularios hospitalarios de Asistencia (o Restricción) en el uso de ATBs:

EFFECTIVA ⁽¹⁸¹⁻¹⁸²⁾

Concepto: **restringir** el uso de AARP y **reemplazarlos** por el uso de ABRP. Además, mediante un programa de educación multidisciplinario, promover el uso de los ABRP fuera del ámbito de la UTI.

Estos formularios deben ser aplicados a **TODOS** los ATBs con acción contra patógenos de resistencia específica.

La sustitución de **1 solo ATB puede no ser efectiva**, **DEBE** aplicarse a múltiples ATBs del mismo espectro

En lo posible, sustituir con varios ABRP.

B) Rotación cíclica de ATBs: los resultados en la literatura son conflictivos o contradictorios: **NO EFECTIVA**

Concepto: no utilizar un ATB en particular o un grupo de ellos durante un período de tiempo (2 meses a 2 años) y sustituirlos por otros aprobados para las mismas indicaciones

Objetivo: reducir los niveles de resistencia al ATB reemplazado, para volver a utilizarlo con relativa seguridad luego del período de rotación

Es decir: con el cambio en el uso de un ATB o un grupo de ATBs, lograr cambios en la Resistencia Bacteriana.

¿Por qué resultó ser una medida no totalmente efectiva?

De acuerdo a la literatura, los resultados no son concluyentes, si bien la mayoría de los trabajos más recientes parecen no avalarla:

- No se evidenciaron cambios en los niveles de resistencia; por el contrario, aumentó la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* resistente a los ATBs rotados ⁽¹⁸³⁾
- Disminución de las infecciones nosocomiales y modificaciones favorables de la susceptibilidad antimicrobiana ⁽¹⁸⁴⁾
- La rotación ATB es improbable que controle la emergencia de BGN resistentes en la UTI ⁽¹⁸⁵⁾
- Aumento en las Dosis Definida Diaria/1000 pacientes-día de ATB durante el periodo de rotación ⁽¹⁸⁵⁾

¿Por qué los resultados han sido tan diferentes?

Por el uso de B-lactámicos (Ceftazidima) y Quinolonas (Ciprofloxacina) en la mayoría de los estudios: AARP e inducción de probable resistencia cruzada

Diferencias entre las consideraciones teóricas y la práctica clínica diaria que podrían influenciar los resultados:

2. Cambios en el número de pacientes que introducen organismos resistentes: es decir, menor recambio de pacientes
3. Cambios en la adherencia a las medidas higiénicas: mucho más efectivas en los últimos años.
4. Relación enfermero-paciente inadecuado: un punto no evaluado en la mayoría de los trabajos (bias potencial), una realidad mundial.
5. En algunos estudios, hasta el 50% de los pacientes tratados requirieron ATBs que estaban fuera del proceso de rotación (bias)

La adherencia a las medidas de control de infección podría ser un importante confundidor para los resultados

Conclusión: la mayoría de los trabajos presentan errores metodológicos, que invalidarían los resultados.

C) Decontaminación Selectiva Digestiva: **-sería inefectiva-**⁽¹⁸⁶⁾

Objetivo: prevenir la infección temprana eliminando las bacterias potencialmente patógenas del tracto digestivo ("selectiva al tracto digestivo") sin alterar la flora anaeróbica normal.

Método: tiene 2 componentes:

1. ATBs tópicos no absorbibles: Colistina, Tobramicina y Anfotericina B aplicados en la orofaringe y por sonda nasogástrica (decontaminación)
2. ATBs IV durante los primeros 4 días: Cefotaxime o Ciprofloxacina (profilaxis)

Objeciones para su uso:

- No demostró disminuir la mortalidad ni la estadía en la UTI en los trabajos individuales
- Disminución de la mortalidad sólo demostrada en meta análisis
- Falta de datos de costo-efectividad
- Temor al desarrollo de bacterias multi resistentes
- Críticas sobre la calidad metodológica de algunos trabajos
- El uso de cefalosporinas (como cefotaxime) está asociado con la emergencia de bacterias BLEE (+) (*Klebsiella*, *E coli*) ⁽¹⁸⁷⁾
- En casos de alta tasa de colonización e infección al momento de admisión a la UTI, el beneficio preventivo de la decontaminación digestiva selectiva es altamente debatible ⁽¹⁸⁶⁾

Dos Ensayos Randomizados Controlados mostraron los siguientes resultados:

1. Krueger y col. ⁽¹⁸⁸⁾: randomizaron 527 pacientes dentro de una misma UTI (mismo medio ambiente y personal de enfermería). La sobrevivencia no fue diferente entre los 2 grupos, pero hubo una tendencia a ser más alta en el grupo de decontaminación.

2. de Jonge y col. ⁽¹⁸⁶⁾: randomizaron 1090 pacientes de 2 UTIs diferentes (diferente medio ambiente y personal de enfermería) Resultados: la mortalidad disminuyó en un 35% y la estadía en UTI fue menor en el grupo de decontaminación. No tuvieron colonización o infección con SAMR, y la aparición del EVR fue esporádica.

Bonten comentó estos resultados diferentes en un interesante artículo ⁽¹⁸⁹⁾, y concluyó que:

-randomizar pacientes dentro de una misma UTI llevaría a que los pacientes del grupo de decontaminación protegieran a los del grupo no decontaminación de colonizarse, o los del grupo no decontaminación pondrían en riesgo de colonización a los del grupo de decontaminación. Es decir, habría riesgo de transmisión cruzada: **disminución del verdadero efecto de la decontaminación.**

-al randomizar dos UTIs diferentes, el riesgo de esta transmisión cruzada sería mucho menor.

Conclusión ⁽¹⁹⁰⁾:

-La decontaminación selectiva debería usarse porque parece disminuir la mortalidad, la estadía en la UTI, y los costos por ATBs

-No debería aplicarse a todas las UTIs porque el riesgo de resistencia bacteriana aun persiste, sobre todo en las unidades con alta prevalencia de gérmenes multi resistentes o que tratan pacientes con alta probabilidad de estar ya colonizados al momento del ingreso a la UTI.

-Por lo tanto, deben evaluarse la UTI y los pacientes al momento de decidir la decontaminación digestiva selectiva.

-Los pacientes con trauma o quirúrgicos estarían menos colonizados que los pacientes médicos, por lo tanto, los resultados dependería de la población estudiada.

-Los pacientes más críticos (según score APACHE II) o con mayor comorbilidades tendrían menor probabilidad de beneficiarse en cuanto a la mortalidad

-En las UTIs con baja prevalencia de EVR y SAMR, la decontaminación selectiva puede disminuir la mortalidad y la colonización con BGN multi resistentes.

-Aún pendientes estudios que evalúen el impacto a largo plazo de esta medida sobre la ecología de las UTIs estudiadas

D) Adherencia a medidas de control de infección: **-efectiva-**

Lavado de manos:

-Todavía al menos el 50% del personal en contacto con el paciente **NO SE LAVA LAS MANOS**

-Sigue siendo la medida **MÁS EFICAZ Y ECONÓMICA**

-Sin embargo, la adherencia al lavado de manos sigue siendo **extremadamente baja** en el mundo entero. No supera el 60% de las intervenciones aún en los mejores y más equipados nosocomios del mundo.

e. Equipo multidisciplinario basado en programas de educación: programa que integre a médicos, enfermeros, microbiólogos y farmacéuticos: **EFECTIVA** ⁽¹⁹¹⁾

Funciones del Programa:

- Determinar estrategias sobre el uso de ATBs: duración, dosis, monoterapia versus terapia combinada, etc.
- Implementación de un formulario para Asistencia en el uso de ATBs
- Vigilar la estricta adherencia a las medidas de control de infecciones
- Educación permanente del personal de salud
- Evaluar los cambios o tendencias en la resistencia bacteriana

RECORDAR: RESISTENCIA ATB=UTILIZACIÓN INADECUADA ATB:

Uno de los factores más importantes en la generación y en la selección de resistencia

URGENTE: Implementar estrategias para limitar la Resistencia ATB con alta probabilidad de éxito, y que al mismo tiempo aseguren la mejor calidad de la atención médica

DESAFÍO: Optimizar el uso de ATBs **NO** significa incrementar los costos hospitalarios.

TERAPIA ANTIBIOTICA COMBINADA vs. MONOTERAPIA

Nuevamente, a escribir. Queremos que responda brevemente a las siguientes preguntas (no se olvide de escribirlas en una hoja):

- habitualmente ¿trata las infecciones con dos ATBs?
- si la respuesta es sí, explique por qué.
- y, si su respuesta es sí, le preguntamos, ¿estaría dispuesto a usar monoterapia en las infecciones en UTI?
- si su respuesta es no, expliqué por qué no.

Ahora sí, pasamos a describir el capítulo.

La idea tradicional es que la terapia combinada:

- aumenta el espectro antibacteriano: es decir, produce sinergismo.
- brinda mayor probabilidad de tratamiento empírico adecuado
- disminuye la emergencia de resistencia bacteriana
- tratamiento clásico para las infecciones causadas por P. aeruginosa

Actualmente tenemos conocimientos nuevos:

- ATBs con inhibidores de B-lactamasas en sus fórmulas
- sabemos que la sinergia no siempre es real y, que por el contrario, es el efecto menos frecuente. La sinergia debe ser testada en el laboratorio.
- que el “aumento potencial de la resistencia” no se modifica con la terapia combinada. De hecho, el tratamiento combinado ha sido la práctica habitual hasta hace algunos pocos años y, sin embargo, se ha incrementado la resistencia bacteriana.
- adquirimos un mejor conocimiento sobre la FD de los ATBs
- muchos de los actuales ATBs muestran potentes efectos anti pseudomonas: ATBs de Baja Resistencia Potencial (Cefepime, Piperacilina/tazobactam, Meropenem), cuando se administran a dosis máxima y/o en infusión continua o prolongada.

Conclusión:

- Se considera que la **monoterapia** debe ser la terapia estándar ⁽¹⁹²⁾, ya que la gran mayoría de las infecciones pueden tratarse con un solo ATB si éstos se dan a dosis máximas y/o en infusión continua o prolongada.
- Es válida una terapia combinada al iniciar un tratamiento empírico para tratar de cubrir el mayor espectro antibacteriano posible, sobre todo frente a situaciones con alta probabilidad de infección polimicrobiana. Pero luego de obtener los resultados bacteriológicos, evaluar si es necesario continuar con dos ATBs.
- La superioridad del tratamiento combinado para las infecciones por *P. aeruginosa* aún no ha sido establecido. Sin embargo, en ausencia de un gran estudio prospectivo multicéntrico que estratifique por severidad de la enfermedad o por otros factores de confusión tal como los parámetros farmacológicos, la mayoría de los expertos continúan recomendando el tratamiento combinado, al menos hasta alcanzar una buena respuesta clínica ⁽¹⁹³⁻¹⁹⁴⁾
- Tener siempre presente la FC/FD en el paciente crítico.
- Evaluar la probabilidad de resistencia bacteriana al momento de decidir un tratamiento ATB. La combinación per se no previene la resistencia, y la monoterapia es costo-efectiva.

¿Cree que la lectura de este capítulo motivará algún cambio en su práctica ATB? Si antes de leer este capítulo no se animaba a usar monoterapia, ¿se animará ahora?

CONCLUSIONES:

Nos gustaría que las conclusiones de este módulo sean suya:

-¿lo consideró útil, aplicable?

-¿le pareció extenso, aburrido, o le resultó ameno?

-¿cree que faltó información que a su juicio es importante?

Quizás, la expresión de sus conclusiones pueda ser su primera intervención en el foro de este módulo.

Tabla 1 FC Parámetros Farmacocinéticos[†]

ATB	Modo primario de eliminación	Ajuste en disfunción renal *	Ajuste en disfunción hepática	Penetración en LCR [#]	Embarazo Clase
Amicacina	renal	CI Cr < 60	no	20%	D
Amoxicilina	renal	CI Cr < 60	no	8%	B
Amoxicilina/ clavulánico	renal/hepático	CI Cr < 60	no	1%	B
Ampicilina/ sulbactam	renal/hepático	CI Cr < 60	no	< 10%	B
Ampicilina	renal	CI Cr < 60	no	10%	B
Anfotericina B ^σ	metabolizada	No	no	< 10%	B
Azitromicina	hepática	CI Cr < 10	no datos	< 10%	B
Aztreonam	renal	CI Cr < 30	no	40%	B
Caspofungin	renal	No	35 mg/d ^φ	no datos	C
Cefalexina	renal	CI Cr < 40	no	< 10%	B
Cefazolina	renal	CI Cr < 35	no	< 10%	B
Cefepime	renal	CI Cr < 60	no	15%	B
Cefotaxime	renal	CI Cr < 20	no	10%	B
Cefoxitina	renal	CI Cr < 50	no	< 10%	B
Ceftazidima	renal	CI Cr < 50	no	20%	B
Ceftriaxona	renal/hepático	No	no	10%	B ^θ
Cloranfenicol	hepática	No	no	90%	C
Ciprofloxacina	renal	CI Cr < 30	no	26%	C
Claritromicina	hepática	CI Cr < 30	no	< 10%	C
Clindamicina	hepática	no	no	< 10%	B
Colistina	renal	ver al pie [†]	no	25%	B
Eritromicina	hepática	CI Cr < 10	no	< 10%	B
Ertapenem	renal	CI Cr < 50	no	no datos	B
Fluconazol	renal	CI Cr < 50	no	80%	C
Gatifloxacina	renal	CI Cr < 60	no ^φ	36%	C
Gentamicina	renal	CI Cr < 60	no	20%	C
Imipenem/ Cilastatina	renal	CI Cr < 70	no	15%	C
Levofloxacina	renal	CI Cr < 50	no	16%	C
Linezolid	hepática/ metabolizada	no ^π	no ^μ	70%	C
Meropenem	renal	CI Cr < 50	no	15%	B
Metronidazol	hepática	CI Cr < 10	500 mg/d ^ε	100%	B ^α
Minociclina	hepática	no	100 mg/d ^ε	50%	X
Moxifloxacina	hepática	no	no ^μ	< 10%	C
Penicilina G	renal	CI Cr < 50	no	5%	B
Piperacilina	renal	CI Cr < 40	no	30%	B
Piperacilina/ tazobactam	renal	CI Cr < 60	no	30%	B
Rifampicina	hepática	no	no ^μ	50%	B
Trimetoprima/ sulfametoxazol	renal	CI Cr < 30 ^γ	no	40%	X
Tigeciclina	biliar/fecal	no	no	no datos	D
Vancomicina	renal	CI Cr < 60	no	5-10%	C

[†]Cunha BA. *Antibiotic Essentials*, edición 2005; *CI Cr: clearance de creatinina en mL/min, indica con qué CI Cr mínimo debe hacerse el ajuste de dosis; #LCR: Líquido cefalorraquídeo, referencia es con meninges inflamadas; ^σpara cualquier Anfotericina: deoxicolato, liposomal, complejo lipídico; ^φ moderada, no información en severa; ^ηDosis según creatinina sérica: 1,3-1,5 mg/dL: 2,5-3,8 mg/kg/d, 1,6-2,5 mg/dl: 2,5 mg/kg/d, ≥2,6 mg/dl: 1,5 mg/kg cada 36 hs; ^θevitar cerca del final del 3er trimestre; ^π dar 200 mg post diálisis únicamente; ^μ no cambios en moderada, no datos en severa; ^εen severa, no cambios en moderada; ^αevitar en 1er trimestre; ^γevitar con CI Cr < 15.

ABREVIACIONES

AARP	Antibióticos de Alta Resistencia Potencial
AAS	Acido acetilsalicílico
ABC/CIM	Área bajo la curva/Concentración inhibitoria mínima
ABRP	Antibióticos de Baja Resistencia Potencial
ATB	antibiótico/s
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
BGN	Bacilo Gram Negativo
CBM	concentración bactericida mínima
CIM	concentración inhibitoria mínima
Cmax	Concentración pico máxima
Cmax/CIM	Concentración pico máxima/Concentración inhibitoria mínima
EDV	Enterococo Dependiente de la Vancomicina
EPA	efecto post antibiótico
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EVR	Enterococo Vancomicina Resistente
FC	Farmacocinética
FD	Farmacodinamia, farmacodinámica
Fluoroquinolonas	Fluoroquinolonas
GISA	S aureus sensibilidad intermedia a glucopéptidos
LA	Líquido alveolar
LCR	Líquido ceforraquídeo
NAV	Neumonía asociada a la ventilación mecánica
PBP	Proteínas de unión a las Proteínas
SAMR	S aureus metilino resistente
SAMS	S aureus metilino sensible
SCN	S coagulasa negativo
SEMR	S epidermidis metilino resistente
TMB	tasa de muerte bacteriana
T > CIM	Tiempo sobre la concentración inhibitoria mínima
VD	volumen de distribución
VISA	S aureus sensibilidad intermedia a vancomicina
VRSA	S aureus resistente a vancomicina
UTI	Unidad de Terapia Intensiva

BIBLIOGRAFIA: Recomendaciones: * Muy buena, ** Excelente

- 1 Soy D, Torres A. Antibacterial dosage in intensive care unit patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:477-82
- 2 **Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:1009-1034
- 3 *Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004; 30:2145-2156)
- 4 *Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:89-96
- 5 **Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12
- 6 Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug." *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:289-300
- 7 Leggett JE, Ebert S, Fantin B, et al. Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models. *Scand J Infect Dis* 1990; 74 Suppl: 179-184
- 8 Drusano GL, Moore KH, Kleim JP, et al. Rationale dose selection for a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor through use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:913-9169
- 9 Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:13-22
- 10 Drusano GI, D'Argenio DZ, Preston SL, et al. Use of drug effect interaction modeling with Monte Carlo simulation to examine the impact of dosing interval on the projected antiviral activity of the combination of abacavir and amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1655-1659
- 11 Lodise TP Jr, Lomaestro B, Rodvold K, et al. Pharmacodynamic proilling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4718-24
- 12 D'Argento DZ, Schumitzky A. ADAPT II: a program for simulation, identification, and optimal experimental design. In: User manual, Biomedical Simulations Resource. Los Angeles, CA: University of Souther California, 1997
- 13 Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for spstreptococci, pneumococci, and Treponema pallidum. *J Bacteriol* 1950; 59:625-643
- 14 Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin; importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am J Med* 1950; 9:280-299
- 15 Eagle H, Fleischman R, Levy M. "Continuous" versus "discontinuous" therapy with penicillin: the effect of the interval between injection of therapeutic efficacy. *N engl J Med* 1953; 248:481-488
- 16 *Ambrosio PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007; 44:79-86
- 17 Jumbe N, Louie A, Leary R, et al. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *J Clin Invest* 2003; 112:275-285

- 18 Gillespie EL, Kuti JL, Nicolau DP. When "S" does not mean success: the importance of choice the antibiotic and dose on clinical and economic outcomes of severe infection. *Conn Med* 2005; 69: 203-210
- 19 DeRike CA, Lee SY, Kuti JL, y col. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs* 2006; 66:1-14
- 20 Li J, et al Colistin: the re-emerging antibiotic formultidrug-resistant Gra-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:589-601
- 21 Mouton JW, Dudley MN, Cars O y col. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for antiinfective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:601-607
- 22 *Zelenistky S, Ariano R, Harding G y col. Evaluating ciprofloxacin doping for *Pseudomonas aeruginosa* infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4009-4014
- 23 **Masterton RG, Kuti JL, Turner PJ y col. The OPTAMA Programme: utilizing MYSTIC (2002) to predict clinical pharmacodynamic target attainment against nosocomial pathogens in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:71-77
- 24 Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice? *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:349-353
- 25 Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48:125-130
- 26 Lamer C, de Beco V, Soler P, y col. Análisis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:281-286
- 27 Georges B, Conil JM, Cougot P, y col. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent doping regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43:360-369)
- 28 Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E y col. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128:545-552
- 29 Pea F, Pavan F, Nascimben E, y col. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3104-3108
- 30 Lodise TP Jr, Rhoney DH, Tam VH, y col. Pharmacodynamic profiling of Cefepime in plasma and cerebrospinal fluid of hospitalized patients with external ventriculostomies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54:223-230
- 31 *Boselli E, Breilh D, Rimmele T, y col. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33:1529-1533
- 32 *Boselli E, Breilh D, Rimmele T, y col. Pharmacokinetics and intrapulmonary difusion of levofloxacin in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33:104-109
- 33 Roosendaal R, Bakker-Woundenberg IA, Van den Berg JC, y col. Therapeutic efficacy of continuous versus intermittent administration of cefazidime in an experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats. *J Infect Dis* 1985; 152:373-378
- 34 Frei CR, Burgués DS. Continuous infusión beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:418-421
- 35 *Reese AM, Frei CR, Burgués DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusión piperacillin/tazobactam and Cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob agents* 2005; 26:114-119
- 36 *Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, y col. Meropenem by continuous versus intermittent infusión in ventilador-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40:219-223

- 37 Boselli E, Breilh D, Duflo F, y col. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of Cefepime administered in continuous infusión in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31:2102-2106)
- 38 Boselli E, Breilh D, Rimmele T, y col. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusión to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intens Care Med* 2004; 30:989-991
- 39 Buck C, Bertram N, Ackerman T, y col. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusión. *Int j Antimicrob agents* 2005; 25:62-67
- 40 Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, y col. The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusión. *Intens Crit Care Nurs* 2005; 21:87-93
- 41 *Brinquin L, Rouseau JM, Boulesteix G, et al. Continuous infusion of vancomycin in post-neurosurgical staphylococcal meningitis in adults. *Press Med* 1993; 22 :1815-1817
- 42 *Conil JM, Favarel H, Laguerre J, et al. Continuous administration of vancomycin in patients with severe burns. *Press Med* 1994; 23:1554-1558
- 43 *Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:865-869
- 44 Jacqueline C, Batard E, Perez L, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3706-3711
- 45 Baririan N, Chanteux H, Viaene E, y col. Stability and compatibility study of cefepime in comparison with ceftazidime for potencial administration by continuous infusión under conditions pertinent to ambulatory treatment of cystic fibrosis patients and to administration in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:651-658
- 46 Viaene E, Chanteux H, Servais H, y col. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2327-2332
- 47 Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:412-421
- 48 Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, y col. Pharmacokinetics of Meropenem 0.5 y 2 g every 8 h as a 3-h infusión. *Pharmacotherapy* 2003; 23:988-991
- 49 **Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S, Punyo J. Comparison of pharmacodynamics of Meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-h infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1337-1339
- 50 *Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Cefepime in patients with various negrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1853-1861
- 51 *Kuti JL, Nicolau DP. Derivation of Meropenem dosage in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration base on pharmacodynamic target attainment. *Chemotherapy* 2005; 51:211-216
- 52 Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2421-2428
- 53 Kielstein JT, Czock D, Schopke T, et al. Pharmacokinetics and total elimination of Meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006; 34:51-56
- 54 Mariat C, Venet C, Jehl F, et al. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit Care* 2006; 10:R26

- 55 **Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic doping in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1159-1166
- 56 Demple B. Multiple resistente mediated by individual genetic loci. En: Amabile-Cuevas CF, ed *Multiple drug resistance bacteria*, Horizon Scientific Press, Wymondham UK2003; pp 61-80
- 57 Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 27:1-35
- 58 Ghuysen JM. Molecular structures of penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Trends Microbiol* 1994; 2:372-380
- 59 *Cunha BA. *Antibiotic Essentials*, 2005
- 60 *Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, y col. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 2005
- 61 *Cunha BA. *Antibiotic Essentials*, 2003
- 62 C Amabile Cuevas. Mecanismos de resistencia bacteriana: una síntesis para el médico generalista. En *Uso y Abuso de los Antibióticos*: Gabriel Levy Hara; Anibal Sosa. Editorial Arena. 2006
- 63 *Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57:805-843
- 64 Vondracek TG. Beta-lactam antibiotics: is continuous the preferred method of administration? *Ann Pharmacother* 1995; 29:415-424
- 65 Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2577-2583
- 66 Mattoes HM, Capitano B, Kim MK, y col. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of piperacillin/tazobactam 3.375G Q4H and 4.5G Q6H. *Chemotherapy* 2002; 48:59-63
- 67 Lipman J, Wallis SC, Richard C. Low plasma Cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2559-2561
- 68 Hanes SD, Wood GC, Herring V, y col. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000; 179:436-440
- 69 *Conil JM, Georges B, Mimos O, y col. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2006; 32:2063-2066
- 70 Lipman J, Wallis SC, Boots RJ. Cefepime versus ceftazidime: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg* 2003; 97:1149-1154
- 71 Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, y col. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:143-160
- 72 Boselli E, Breilh D, Cannesson M, y col. Steady-state plasma and intrapulmonary secretions of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30:976-979
- 73 Johnson CA, Halstenson CE, Kelloway JD, y col. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:32-41
- 74 *Lodise TP, Lomaestro B, Drusano G. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357-363
- 75 Lodise TP Jr, Lomaestro B, Rodvold K, et al. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of Population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4718-24
- 76 Almaraz G, Canós Cabedo M, Rodilla Calvelo F, et al. Valoración de los inhibidores de las B-lactamasas. *Farm Hosp*. 1996; 20:225-235
- 77 Gould JM, Wise ER. Beta lactamase inhibitors. In: Orhoef PV, editor. *Antimicrobial Agents Annual* 3. Amsterdam: Elsevier, 1988; 5:63-76

- 78 Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:585-590
- 79 Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-527
- 80 Paterson DL, Ko WC, Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206-2212
- 81 Nicolau D, McNabb J, Lacey M. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:497-504
- 82 Egerer G, Goldschmidt H, Salwender H, et al. Efficacy of continuous infusion of ceftazidime for patients with neutropenic fever after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:119-123
- 83 Van Dale R, Vree TB, Baars AM, et al. Dosage adjustment for ceftazidime in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30:597-605
- 84 Walstad RA, Dahl K, Hellum KB, et al. The pharmacokinetics of ceftazidime in patients with impaired renal function and concurrent furosemide therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:273-279
- 85 Garau J, Wilson W, Word M, et al. Fourth generation cephalosporins: A review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical utility. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3(Suppl 1):S87-S101
- 86 Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, et al. Pharmacodynamics of Cefepime in patients with gram-negative infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:425-428
- 87 *Hoepelman AI, Kieft H, Aoun M, et al. Internacional comparative study of Cefepime and Ceftazidima in the treatment of serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(Suppl B):175-186
- 88 Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of Cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. *Clin Infect Dis* 1996; 23:454-461
- 89 *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-751
- 90 *Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al. Randomized trial of Cefepime monotherapy or Cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S15-S24
- 91 Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY. *Arch Intern Med* 2002; 162:1515-1520
- 92 Bratu S, Tolane P, Karumudi U, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymixin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:128-132
- 93 Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:213-217
- 94 Pestotnik S, Classen DC, Evans RS, et al. Prospective surveillance of Imipenem/Cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993; 27:497-501
- 95 Novelli A, Adembri C, Livi P, et al. Pharmacokinetic evaluation of Meropenem and Imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:539-549

- 96 Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000; 59:653-680
- 97 Thalhammer F, Traunmuller F, El Menyawi I, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of Meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:523-527
- 98 Ludwig E, Konkoly-Thege M, Kuti JL, et al. Optimising antibiotic dosing regimens based on pharmacodynamic target attainment against *Pseudomonas aeruginosa* collected in Hungarian hospitals. *J Antimicrob Agents* 2006 Nov; 28:433-438
- 99 *Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, et al. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for Meropenem. *J Clin Pharmacol* 2005; 43:1116-1123
- 100 Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of Ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:331-344
- 101**American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416
- 102 Boselli E, Breilh D, Saux MC, et al. Pharmacokinetics and lung concentrations of Ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32:2059-2062
- 103 Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990; 16:303-306
- 104 Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, et al. Changes in gentamicin pharmacokinetic profiles induced by mechanical ventilation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:297-302
- 105 *Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155:93-99
- 106 Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, et al. Optimising aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623-629
- 107 *Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796-809
- 108 *Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:338-345
- 109 *Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1549-1555
- 110 Dudley MN, Zinder SH. Single daily dosing of amikacin in an in vitro model. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl C):15-19
- 111 Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:650-655
- 112 **Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:786-795
- 113 **Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:810-815
- 114 Gootz TD, Brighty KE. Chemistry and mechanisms of action of quinolones antibacterials. In: Andriole VT, editor. *The quinolones*. San Diego: Academic Press; 1998, p.43
- 115 Chen FJ, Lo HJ. Molecular mechanisms of fluoroquinolone resistance. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36:1-9
- 116 Presto SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125

- 117 Schentag JJ, Nix DE, Adelman MH. Mathematical examination of dual individualization principals (I): Relationships between AUC above MIC and area under the inhibitory curve for crfmenoxime, ciprofloxacin and tobramycin. *Ann Pharmacother* 1991; 1050-1052
- 118 Schentag JJ, Nix DE, Forrest A, et al. AUIC: the universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. *Ann Pharmacother* 1997; 30:1029
- 119 Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347:65-67
- 120 Low DE. Quinolone resistance and its clinical relevance. In: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2003:355-386
- 121 Grassi C, et al. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin versus 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J Chemother* 2002; 14: 597-608
- 122 *Falagas ME, Kasiakou SK. Colistina: the revival of polimyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333-1341
- 123 Li J, Turnidge J, Milne R, et al. In vitro pharmacodynamic properties of Colistin and Colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:781-785
- 124 Li J, Coulthard K, Milne R, et al. Steady-state of pharmacokinetics of intravenous Colistin methanesulfonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:987-992
- 125 Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Stability of Colistin and Colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma studied by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1364-1370
- 126 Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of Colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1766-1770
- 127 Bergen PJ, Li J, Rayner RC, et al. Colistin methanesulfonate is an inactive pro-drug of Colistina against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1953-1958
- 128 Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic formultidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:589-601
- 129 Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous Colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1008-1011
- 130 Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez J, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous Colistin: a comparison with Imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111-1018
- 131 Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al. Intravenous Colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7:R78-R83
- 132 Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, et al. Safety and efficacy of Colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31:1058-1065
- 133 Catchpole GR, Andrews JM, Brenwald N, et al. A reassessment of in-vitro activity of Colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:255-260
- 134 Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:115-121

- 135 Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous Colistin. *BMC Infect Dis* 2005; 5:1
- 136 Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, et al. The pharmacokinetics of Colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:645-654
- 137 Conway SP, Etherington C, Munday J, et al. Safety and tolerability of bolus intravenous Colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2000; 34:1238-1242
- 138 CDC. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46:624-626
- 139 Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999; 340:493-501
- 140 DC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United State, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:565-567
- 141 NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29:404-421
- 142 Van Bambeke F, Chauvel M, Reynolds PE, et al. Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis* clinical isolates and revertant mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:41-47)
- 143 Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, et al. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:199-209
- 144 Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: A new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:147-155
- 145 Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1342-1347
- 146 Lowdin E, Odenholt I, Cars O. In vitro studies of pharmacodynamics properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2739-2744
- 147 Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1356-1358
- 148 Ross GH, Wright DH, Rotschafer JC, et al. Glycopeptide pharmacodynamics. In: Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, eds. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. 1st ed. New York: Marcel Dekker 2002:177-204
- 149 Rybak M. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42:S35-S39
- 150 Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925-942
- 151 Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. *Drugs* 2001; 61:1-7
- 152 Moore MR, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patients with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1262-1266
- 153 Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38:521-528
- 154 Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3040-3045

- 155 Charles PG, Ward PB, Jonson PD, et al. Clinical feature associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 38:448-451
- 156 Moise-Broder PA, et al. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. Clin Infect Dis 2004; 38 :1700-1705
- 157 Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. Clin Microbiol Infect 2006; 12:81-95
- 158 Darko W, Medicis JJ, Smith A, et al. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. Pharmacother 2003; 23:643-650
- 159 *Bodi M, Ardanuy C, Rello J. Impacto of gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. Crit Care Med 2001; 29:N82-N86
- 160 *Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized trial. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2460-2467
- 161 Dresser LD, Rybek MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidones, a new class of synthetic antimicrobials. Pharmacotherapy 1998; 18:456-462
- 162 Bain KT, Wittbrodt ET. Linezolid for the treatment of resistant gram-positive cocci. Ann Pharmacother 2001; 35:566-575
- 163 Ballow DH, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43:75-83
- 164 Rybak MJ, Cappelletti DM, Moldovan JR, et al. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of linezolid versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:721-724
- 165 Diekema D, Jones R. Oxazolidone antibiotics. Lancet 2001; 358:1975-1982
- 166 Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001; 358:207-208
- 167 Soto-Hernández JL. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremias. Clin Infect Dis 2000; 31:208-209
- 168 Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. Clin Infect Dis 2001; 32:1373-1375
- 169 Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2002; 34:1412-1414
- 170 Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 33:477-482
- 171 Conte JE Jr, Goleen JA, Kipps J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1475-1480
- 172 Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2005; 33:1529-1533
- 173 *Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: Retrospective analysis of two double blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30:388-394
- 174 Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 5):S303-314
- 175 Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, et al. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52:181-186

- 176 *Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. Clin Infect Dis 2006; 43:518-524
- 177 Bahal N, Nahata MC. The new macrolide antibiotics: Azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. Ann Pharmacother 1992; 26:46-55)
- 178 Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007; 369:482-490
- 179 Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990; 25(Suppl A):73-82
- 180 Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002; 34:482-492
- 181 *Cunha BA. Strategies to control antibiotic resistance. Seminars Resp Infect 2002; 17:250-258
- 182 Regal RE, DePestel DD, VandenBusschen HL. The effect of an antimicrobial restriction program on Pseudomonas aeruginosa resistance to B-Lactams in a large teaching hospital. Pharmacotherapy 2003; 23:618-624
- 183 Warren DK, Hill HA, Merz LR, et al. Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. Crit Care Med 2004; 32:2450-2456
- 184 Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1040-1048
- 185 Van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, et al. Antibiotic rotation and development of Gram-negative antibiotic resistance. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:480-487
- 186 **de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistance bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 362:1011-1016
- 187 Naiemi NA, Heddema ER, Bart A. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2006; 58:853-856
- 186 **de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistance bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 362:1011-1016
- 187 Naiemi NA, Heddema ER, Bart A. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2006; 58:853-856
- 188 **Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1029-1037
- 189 *Bonten MJM. Selective digestive tract decontamination-Will it prevent infection with multidrug-resistant Gram-negative pathogen but still be applicable in institutions where Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant enterococci are endemic? Clin Infect Dis 2006; 43:S70-S74
- 190 **Vincent JL. Selective digestive decontamination: for everyone everywhere? Lancet 2003; 362:1006-1007
- 191 Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. Chest 1999; 115:24S-27S
- 192 **Cunha BA. Ventilator-associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely. Critical Care 2006; 10:141-142
- 193 Eggiman P, Revelly JP. Should antibiotic combination be used to treat ventilator-associated pneumonia? Seminars Resp Crit Care Med 2006; 27:68-81

194 Charnot E, Boffi EA, Rohner P, et al. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2756-2764

195 Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients?. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:1764-1771