

# FARMACIA CLÍNICA Y TERAPÉUTICA

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
DE CASTILLA LA MANCHA

## TOMO IV EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO EN LOS EQUIPOS PROA

**COORDINADO POR:**

Adrián Pérez Fácila  
María del Carmen Conde García  
Natalia Andrés Navarro

Servicio de Farmacia  
Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan)

**Declarado de interés científico sanitario por la SEFH**



# **Farmacia Clínica y Terapéutica**

**Residentes de Farmacia Hospitalaria de Castilla  
La Mancha**

## **Tomo IV**

**El Farmacéutico  
Hospitalario en los equipos  
PROA**

**Edita:** Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan).

**ISBN:** 978-84-09-59259-3

**Publicación:** marzo 2024

**Imprime:** formato digital

# **Farmacia Clínica y Terapéutica**

## **Tomo IV**

### **El Farmacéutico Hospitalario en los equipos PROA**

Coordinado por:

Adrián Pérez Fácila

María del Carmen Conde García

Natalia Andrés Navarro

Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha Centro (Alcázar  
de San Juan)

**Declarado de interés científico sanitario por la SEFH**



# INDICE

## TOMO IV: EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO EN LOS EQUIPOS PROA

### PRESENTACIÓN

### PRÓLOGO

**1. Equipos PROA: Justificación, composición y funciones. Certificación de los equipos PROA. Comisión de infecciones. Papel del Servicio de Farmacia en el seguimiento de la política antibiótica del hospital. 1**

Elena Torres Degayón, Paula García Mayordomo, Carlos Cebrián Carrascosa, Laura Amores del Rey, Bárbara Anguita Montenegro, Abraham Sánchez Cadena. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

**2. Seguimiento y evaluación de los PROA: indicadores. 15**

Belén Mayo Canalejo, Juana María Romera García, Marina Comino Martín, María Cuesta García, Raúl Pérez Serrano. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

**3. Equipos PROA: el desafío de las resistencias. Elaboración de protocolos y manejo de infecciones ocasionadas por microorganismos multi-resistentes. 31**

Eduardo Tébar Martínez, Andrea Drozd Vergara, Cristina González Romero, Esther Domingo Chiva, Adrián Pérez Fácila. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

**4. Papel del farmacéutico en el seguimiento de terapia antimicrobiana en situaciones especiales: pacientes críticos, inmunodeprimidos y circuitos extracorpóreos. 53**

Francisco Javier Juliá Luna, Blas Criado Rubio, Fernando Jesús Alonso Salmerón, Almudena Loizaga Celada, Beatriz de la Calle Riaguas. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.

**5. Optimización PKPD del tratamiento antimicrobiano: aminoglucósidos, vancomicina, daptomicina, linezolid y voriconazol. 75**

Adrián Pérez Fácila, José Julián Saiz Molina, María del Carmen González Escribano, Tomás de Salinas Muñoz, María del Carmen Conde García. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

**6. Ajuste de dosis antimicrobiana en poblaciones especiales. Efectos adversos, interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento y alergias ocasionadas por la antibioterapia: identificación y manejo en la práctica clínica.**

**97**

Gema Isabel Casarrubios Lázaro, Ana Codonal Demetrio, Alejandro Miranda del Cerro, Irene Heras Hidalgo, Patricia Tardáguila Molina. Hospital Universitario de Guadalajara.

**7. Lectura e interpretación del antibiograma. Papel del farmacéutico en la deprescripción antibiótica.** **121**

Jaime Fernández-Bravo Rodrigo, Violeta Lafarga Lapieza, Paula Herrando Martínez, Elena García López, Gracia Picazo Sanchiz. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

**8. El farmacéutico en los equipos PROA de Atención Primaria.** **137**

Manuel Alberto Toledo Davia, Laura Torralba Fernández, Clara Jiménez Méndez, Rocío Prieto Galindo, Marta Fernández Arévalo. Hospital Universitario de Toledo.

**9. El farmacéutico en los equipos PROA sociosanitarios.** **149**

Clara Deán Barahona, Tamara Carrasco Corral, Sara Corrales Krohnert, Helena María Gavilán Gigosos, Alicia Lázaro López. Hospital Universitario de Guadalajara.

**10. Papel del Farmacéutico en las iniciativas PROA nacionales (PRAN) y autonómicas (PRAN-CLM).**

**165**

Juan Manuel Collado Sanz, Héctor Alabort Ayllón, Andrea Martínez Azor, Rebeca Aldaz Francés, María del Carmen Conde García. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## • PRESENTACIÓN •

Como ya afirmó el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, “la resistencia a los antimicrobianos erosiona la medicina moderna y pone millones de vidas en peligro.” Se estima que para el año 2030, la principal causa de muerte será por infecciones de bacterias resistentes.

Debido a la magnitud del problema, en el año 2014 fue aprobado el Plan Nacional frente a la Resistencia a los antibióticos (PRAN) como plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Para ello, promueve la implantación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) tanto en el ámbito hospitalario como en el de Atención Primaria.

Como ya es conocido por todos, estos programas PROA trabajan en la optimización de la prescripción de antibióticos para mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesiten, minimizar los efectos adversos, controlar la aparición de resistencias y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces.

Estos equipos de trabajo no se conciben sino es desde la multidisciplinaridad, siendo la figura del farmacéutico de hospital imprescindible en los mismos.

El Servicio de Farmacia (SF) del Hospital General La Mancha Centro lleva una larga trayectoria de trabajo con el PROA puesto que inició su andadura en el año 2011. Por ello, ha sido un placer la coordinación de este “Tomo IV EL FARMACEUTICO HOSPITALARIO EN LOS EQUIPOS PROA” y comprobar con orgullo que nuestros adjuntos y residentes dedicados a PROA son “superespecialistas” con una formación específica y de alto nivel.

Espero que este tomo sea de utilidad para los equipos PROA que estén empezando y para el desarrollo de la actividad de los mismos.

Finalmente, quiero agradecer y felicitar a los autores de los capítulos por su excelente trabajo y a los coordinadores de esta publicación, M<sup>a</sup> Carmen y Adrián.

**Natalia Andrés Navarro**

Jefa de Sección de Farmacia Hospitalaria  
Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan)

## • PRÓLOGO •

Los antimicrobianos son fármacos diferentes al resto. Su eficacia en la reducción de la morbilidad y la mortalidad es muy superior a la de otros grupos de medicamentos. Por otra parte, son los únicos fármacos con efectos ecológicos, de manera que su administración puede contribuir a la aparición y diseminación de resistencias.

La resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo. Ésta es un fenómeno natural, aunque el uso indebido de estos fármacos en el ser humano y los animales está acelerando el proceso, siendo cada vez mayor el número de infecciones cuyo tratamiento se vuelve más difícil debido a la pérdida de eficacia de los antibióticos. La resistencia a los antibióticos prolonga la estancia hospitalaria, incrementa los costes médicos y aumenta la mortalidad.

Cada vez existe más evidencia que refuerza la necesidad de implantación de los programas de optimización del uso de antibióticos (PROAs) en los Hospitales para intentar frenar este proceso, siendo sus objetivos, mejorar el resultado de los pacientes que necesitan antibióticos, minimizar sus efectos adversos y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces.

El farmacéutico clínico experto en antimicrobianos es uno de los miembros que constituye el núcleo imprescindible de los PROA, y tiene un papel fundamental en la identificación sistemática precoz de efectos adversos, de pacientes susceptibles de monitorización farmacológica, así como de dosis subóptimas e interacciones farmacológicas. Este libro es un claro reflejo del valor del farmacéutico hospitalario para contribuir hacia la mejor atención posible a los pacientes con infecciones.

**María del Carmen Conde García**  
Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria  
Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan)



# 1 Equipos PROA: Justificación, composición y funciones. Certificación de los equipos PROA. Comisión de infecciones. Papel del Servicio de Farmacia en el seguimiento de la política antibiótica del hospital.

**Autores:** Elena Torres Degayón, Paula García Mayordomo, Carlos Cebrián Carrascosa, Laura Amores del Rey, Bárbara Anguita Montenegro, Abraham Sánchez Cadena.

**Hospital General Universitario de Ciudad Real**

## 1. JUSTIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y FUNCIONES

### 1.1. Justificación<sup>1</sup>

La introducción de los **antimicrobianos** en la práctica clínica ha supuesto uno de los mayores avances de la medicina. Sin embargo, los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos **mecanismos de resistencia**.

Este problema ha sido considerado actualmente uno de los principales objetivos de salud pública, lo que ha motivado al diseño e implantación de diversas estrategias. La primera pretende favorecer el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos. La segunda se centra en optimizar los mecanismos de control de la infección en los centros sanitarios. Y la tercera consiste en la **optimización del uso de los antimicrobianos** con la intención de alargar su vida útil y de obtener mejores resultados clínicos en los pacientes con infecciones graves.

Los antimicrobianos son uno de los medicamentos más utilizados en el hospital (entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos y aproximadamente el 60% de los pacientes recibe al menos una dosis durante el ingreso)<sup>1</sup>. Se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en el 30-50% de los casos. Además, la selección óptima del antimicrobiano y su posología requieren de una formación específica y actualizada.

Por estos motivos, surgieron hace años los **programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA)**, siendo numerosas las intervenciones que pueden plantearse con la intención de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales. Debido a esto, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) elaboró una guía clínica definiendo el marco de actuación y la dinámica de funcionamiento de este tipo de programas en hospitales norteamericanos.

## 1.2. Composición<sup>2</sup>

La creación de un equipo de profesionales encargado de llevar a cabo las tareas del PROA es una estrategia fundamental para el éxito del programa. Se trata de un **equipo multidisciplinar** que debe integrar las principales especialidades en el ámbito de la vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas y uso de antimicrobianos.

Los criterios básicos para **la composición del equipo PROA** según las recomendaciones del documento de consenso son los siguientes:

- debe ser multidisciplinario y con un número de miembros reducido.
- el núcleo imprescindible debe estar formado por un clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos, y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobianos.
- además, cada centro considerará añadir los profesionales de las disciplinas que estime necesarios: dada la importancia estratégica de las unidades de cuidados intensivos (UCI) en el consumo de antimicrobianos, debe considerarse siempre la inclusión de un especialista en medicina intensiva en el equipo.
- debe trabajar de manera coordinada con el equipo multidisciplinario de control de infecciones, por lo que debe valorarse la inclusión de un especialista en medicina preventiva.

### 1.3. Funciones<sup>2</sup>

Dentro del marco legislativo, los programas PROA en el ámbito hospitalario deben considerarse una **iniciativa institucional**, emanada de la **Comisión de Infecciones**, Profilaxis y Política Antibiótica (CI) de los hospitales. Asimismo, deben tomar forma de Programa de Mejora de la Calidad Asistencial, organizarse en torno a **equipos multidisciplinares** y contar con el apoyo necesario de la **Dirección-Gerencia** de la institución.

El PROA es un programa cuya misión es optimizar el uso de antimicrobianos en los diferentes procesos asistenciales, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, con los siguientes **objetivos genéricos**: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; minimizar los efectos adversos relacionados con la utilización de antimicrobianos; evitar la aparición y diseminación de resistencias y garantizar la administración de una terapia coste-efectiva. Todo esto se traduce en una mejora de la calidad asistencial.

La filosofía general que se plantea sobre los PROA es que deben funcionar como instrumentos de ayuda al prescriptor en la toma de decisiones sobre la utilización de antimicrobianos, priorizando los aspectos educativos y formativos sobre los restrictivos. Por otro lado, su funcionamiento debe estar basado en una estrategia de mejora continua, debiendo contemplar de manera global los distintos aspectos del uso apropiado de los antimicrobianos.

## 2. CERTIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS PROA<sup>3</sup>

### 2.1. Normas de Certificación PROA

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó en diciembre de 2022 las **normas de certificación del PROA** siendo este, uno de los proyectos fijados en el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) de 2020.

Estas normas de certificación aportan una base común definida a nivel nacional que pretenden ser el punto de partida de cualquier equipo PROA hospitalario como comunitario

para conseguir el objetivo principal, el uso prudente de los antibióticos para reducir las resistencias bacterianas.

La norma de Certificación PROA hospitalario está formada por 50 estándares que fijan los requisitos para la implementación de los equipos. El Comité Coordinador del PRAN clasificó estos estándares en diferentes niveles:

**Básico:** medida que debería implementarse en todos los centros hospitalarios y atención primaria.

**Avanzado:** medida recomendable en centros de mayor madurez en la implantación de los programas.

**Excelente:** medida óptima que, generalmente, será aplicada en centros de referencia.

A su vez, los estándares se agrupan en 7 categorías:

1  **Categoría I.** Aspectos organizativos. Incluye además el desarrollo de un documento marco donde se seleccionan las estrategias que mejor se ajustan a la situación del centro.

2  **Categoría II.** Institucionalización. Están incluidos todos aquellos estándares que implican un compromiso de la dirección del centro con el PROA.

3  **Categoría III.** Recursos humanos y científico-técnicos. Incluye los recursos humanos y técnicos mínimos que deben disponer para ejecutar el programa.

4  **Categoría IV.** Medidas de ayuda a la prescripción y dispensación segura de antibióticos.

5  **Categoría V.** Análisis y seguimiento del consumo y de los resultados clínicos a través de los indicadores del PRAN tanto de consumo como de adecuación a la prescripción.

6  **Categoría VI.** Intervenciones educativas. Medidas no impositivas de ayuda a la prescripción como la actualización periódica de la guía local de enfermedades infecciosas.

7 **Categoría VII.** Medidas para promover la coordinación entre requisitos asistenciales y garantizar la continuidad asistencial. Incluye medidas específicas consensuadas para la coordinación y comunicación entre los equipos PROA hospitalario y comunitario.

## **2.2. Proceso de certificación de equipos PROA**

Por otro lado, en la misma fecha se aprobó el proceso de certificación de equipos PROA (**CertificaPROA**) para mostrar las buenas prácticas realizadas en el hospital y centros de Atención Primaria. Gracias a esta herramienta, se podrán comparar los diferentes equipos PROA según el uso racional de los antibióticos. Otra de las misiones de esta herramienta es el proceso de auto-certificación y certificación de los PROA en dos fases.

En primer lugar, sería el propio centro solicitante el que realiza su auto-certificación declarando el cumplimiento de los requisitos y adjuntando documentos que lo avalen. Tras ello, se procedería a realizar la auditoría propiamente dicha coordinada por la Comisión de la Coordinación para la Inspección, dependiente de la Dirección General de Ordenación Profesional del Ministerio de Sanidad.

## **3. COMISIÓN DE INFECCIONES**

La CI es un organismo asesor de la dirección médica del centro, es responsable del control y profilaxis de la infección, desarrollar la política de antibióticos, facilitar su aplicación en la práctica asistencial y establecer su seguimiento.

La CI está regulada por el artículo 22 del Real Decreto 521/1987 de 15 de abril<sup>4</sup>, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud. Establece que dependerá de la Comisión Central de Garantía de Calidad.

### **3.1. Composición**

De forma general, la estructura de la CI estará formada por los siguientes componentes:

**Presidente de la Comisión:** elegido por los miembros de la misma.

□□□ **Secretario de la Comisión:** debe ser elegido tanto por su experiencia y conocimientos en las enfermedades infecciosas y los antimicrobianos como por su capacidad de liderazgo. Sus funciones son elaborar el orden del día de cada reunión, dirigir y moderar las reuniones, vigilar el cumplimiento de las normas, comunicar a la dirección del centro las actividades e informes realizados, y redactar las actas y la memoria anual.

□□□ **Vocales de la Comisión:** deben ser representativos de los servicios más implicados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Se considerarán vocales fijos los miembros de las Unidades de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica, Medicina Preventiva, Medicina Intensiva, Farmacia Hospitalaria y Enfermería. Otras especialidades, como pediatría y las especialidades quirúrgicas, deberán incluirse en función de las características de cada hospital.

### **3.2. Funciones<sup>5</sup>**

El trabajo de los miembros de la CI tiene que ser dinámico y proactivo, participando en la elaboración de indicadores, informes y estudios.

La CI se reunirá mensualmente o bimensualmente según las necesidades del hospital. Sus funciones, son las siguientes:

1 □ □ **Análisis de la epidemiología de las infecciones del centro.** Registro de las tasas globales de prevalencia e incidencia de IRAS y de procedimientos singulares, como las infecciones postquirúrgicas, o las bacteriemias relacionadas con el catéter, la retroalimentación de la información generada, y la propuesta de nuevos objetivos y medidas de mejora. Para ello se realizan análisis periódicos con los datos microbiológicos de las muestras más relevantes (microorganismos aislados en hemocultivos, aspirados bronquiales, orina, estudios de portadores, así como el perfil de sensibilidades de los mismos).

2 □ □ **Medidas para la prevención y control de las infecciones.** Establece medidas como las recomendaciones de los diferentes tipos de aislamiento, la higiene de manos, y para la

detección y control de los brotes en cada centro. Estas medidas serán aplicadas por el equipo de control de infección.

**3 [?] Mejora del uso apropiado de los antimicrobianos.** Es una de las principales funciones de la CI, y se debe enmarcar dentro de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA). La CI debe diseñar el PROA, buscar el apoyo institucional y elegir al equipo multidisciplinar para llevarlo a cabo en el día a día. Las guías para el diagnóstico y tratamiento empírico, y de profilaxis quirúrgica, contienen las recomendaciones del tratamiento antimicrobiano basadas en la epidemiología local. La CI se encarga de aprobar cada antimicrobiano incluido en el centro bajo unas indicaciones concretas que ayudarán al buen uso del mismo.

**4 [?] Diseño de la estrategia de formación.** El escenario ideal para dar a conocer los programas frente a las IRAS y los PROA son las sesiones clínicas de cada unidad o servicio donde además se realizará la presentación periódica de los resultados obtenidos.

**5 [?] Impulsar la producción de conocimiento científico** de las actividades realizadas.

#### **4. PAPEL DEL SERVICIO DE FARMACIA EN EL SEGUIMIENTO DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA DEL HOSPITAL**

El Servicio de Farmacia (SF) tiene un papel imprescindible en el abordaje del uso prudente de antibióticos en el hospital. Su participación en la política antibiótica del hospital contribuye a optimizar el tratamiento antimicrobiano y disminuir el coste asociado, la estancia media y la duración de la terapia intravenosa. El farmacéutico hospitalario tiene como principal papel, la optimización de los tratamientos antimicrobianos mediante una serie de medidas que faciliten el seguimiento y el control de la prescripción de estos fármacos.

El farmacéutico hospitalario, que debe contar con una base fuerte de conocimientos en enfermedades infecciosas, puede participar antes, durante y después de la instauración de un tratamiento antibiótico, en colaboración con los profesionales de los demás servicios que forman el equipo PROA, a través de las siguientes actividades<sup>6</sup>:

#### □ **Previo al inicio del tratamiento antibiótico**

Participa en la selección de antimicrobianos para su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, basándose en criterios de efectividad, seguridad, coste y conveniencia. Además, evalúa los patrones de sensibilidad microbiológica del hospital, en colaboración estrecha con el Servicio de Microbiología para adecuar los tratamientos antibióticos a la situación concreta del hospital respecto a las resistencias antimicrobianas. También tiene en cuenta los criterios de reserva o racionalización de antibióticos establecidos en el hospital. Es importante distinguir el posicionamiento del medicamento mediante algoritmos de prescripción, la creación de protocolos y guías de tratamiento empírico de las infecciones, la valoración del medicamento individualizado al paciente, la minimización de aparición de resistencias y la limitación de la utilización innecesaria de antibióticos que son considerados últimas líneas de tratamiento.

#### □ **Durante el tratamiento antibiótico**

Debe valorar la adecuación del tratamiento antibiótico, siendo necesaria la revisión de la indicación del tratamiento antimicrobiano con el objetivo de reducir la exposición innecesaria o inapropiada de los microorganismos a los antibióticos. Además, tiene la obligación de revisar el espectro de acción de los antibióticos prescritos y evitar solapamiento de espectros<sup>7</sup>. También puede potenciar la deprescripción en situaciones que no requieran tratamiento antibiótico, como bacteriuria asintomática en la mayoría de los casos<sup>8</sup>.

El farmacéutico puede participar en la desescalada/escalada del tratamiento (optimización mediante reducción/ampliación del espectro) en función de la sensibilidad del microorganismo causal mediante la información del antibiograma o de la evolución clínica del paciente (tras 48-72 horas) y los marcadores inflamatorios<sup>2</sup>.

Debe validar que la dosis y la pauta sean correctas ajustadas al peso, función renal o uso de terapias de reemplazo renal, función hepática y antecedentes alérgicos o intolerancias del paciente, así como la duración de los tratamientos antibióticos.

En Estados Unidos el 10% de los pacientes refieren alergias a penicilinas, siendo el porcentaje real de pacientes alérgicos del 1%<sup>9</sup>. Para ello es imprescindible revisar las administraciones previas del paciente y comunicar a los prescriptores esta información para evitar un uso inadecuado de antibióticos.

En relación a la duración, deberá usarse la duración efectiva más corta, pues numerosos estudios demuestran que en algunas infecciones tratamientos más cortos son igual de efectivos, más seguros, económicos y presentan un menor riesgo de selección de resistencias. En diversas guías de infecciones como neumonía, infección del tracto urinario, y tejidos de piel y partes blandas se puede consultar la duración adecuada de la antibioterapia. En la actualidad el uso de biomarcadores como la procalcitonina puede ayudar en el seguimiento del paciente con infecciones graves, a la hora de poder suspender el tratamiento de forma precoz. La profilaxis antibiótica quirúrgica también es una causa común de uso inapropiado de antimicrobianos porque a veces se prolongan de manera innecesaria<sup>2</sup>. El farmacéutico debe detectar pacientes que excedan la duración recomendada y notificarlo al prescriptor.

También debe revisar la adecuación de la vía de administración, así como fomentar la terapia secuencial cuando sea posible. Al modificar la vía de administración de un antibiótico de la vía parenteral a la vía oral evitaríamos las posibles complicaciones derivadas del acceso vascular (bacteriemia, flebitis...) y reduciríamos la estancia hospitalaria. La terapia secuencial puede realizarse con el mismo antibiótico que el paciente estaba recibiendo por vía parenteral, si existe presentación y el antibiótico tiene una buena biodisponibilidad, o podría intercambiarse por uno de espectro equivalente en caso de ausencia<sup>2</sup>.

Otro papel clave del farmacéutico hospitalario es la determinación de parámetros farmacocinéticos para optimizar e individualizar la efectividad de la terapia antibiótica según criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) y minimizar la toxicidad. Se pueden elaborar criterios de indicación de monitorización farmacocinética y diseñar estrategias para mejorar resultados clínicos en función de los parámetros PK/PD específicos de la familia de antibióticos ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ,  $AUC/CMI$ ,  $T>CMI$ ), del microorganismo a tratar (CMI), el lugar de la infección (variando los valores PK/PD objetivo) y las características del paciente que

modifican los parámetros farmacocinéticos (dosis de carga, perfusión extendida o continua, dosis única diaria...).

La administración de los aminoglucósidos (concentración-dependientes) en dosis única diaria se asocia a mayor efectividad y menor riesgo de toxicidad<sup>10</sup>. La administración de betalactámicos en infusión continua o en perfusión extendida tiene su papel en pacientes críticos o en aquellos casos de microorganismos que presentan sensibilidad reducida. Son antibióticos con perfil tiempo-dependiente, por lo que el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia clínica es el tiempo en el que la concentración se mantiene por encima del valor de CMI.

Por tanto, la administración en perfusión continua de 24 horas o en perfusión extendida (3-4 horas) son estrategias efectivas para alcanzar este objetivo, aunque deberá tenerse en cuenta el tiempo de estabilidad del antibiótico<sup>2,11,12</sup>.

En situaciones con escasas alternativas terapéuticas, se puede recurrir a la aplicación de modelos matemáticos para predecir la eficacia del tratamiento antibiótico administrado a distintas posologías según la CMI de la bacteria.

También es importante la monitorización de las interacciones farmacológicas, tanto las que requieren cambios en la posología (cationes di o trivalentes con quinolonas orales)<sup>12</sup> como los que implican la vigilancia estrecha del paciente (carbapenémicos con ácido valproico<sup>12</sup> o linezolid con medicamentos contraindicados con inhibidores de monoaminooxidasas), así como de los efectos adversos y el seguimiento de la toxicidad (por ejemplo trombocitopenia inducida por linezolid)<sup>12</sup> o neumonitis eosinofílica por daptomicina<sup>13</sup>.

Por último, se deben establecer circuitos de dispensación que aseguren que el paciente reciba el tratamiento antibiótico adecuado tanto durante el ingreso como al alta de hospitalización, asegurando la adherencia al tratamiento. Puede ser necesaria la elaboración del fármaco en el SF, como es el caso de preparaciones estériles o fórmulas magistrales (sellados de catéter, colirios...).

## □ Después del tratamiento antibiótico

El farmacéutico hospitalario debe realizar auditorías prospectivas sobre el consumo de antibióticos y tendencia en el tiempo, siendo imprescindible informar de dichos resultados a los prescriptores para cambiar los hábitos de prescripción, en caso necesario. Estos estudios permiten la comparación entre distintos centros hospitalarios y unidades, habitualmente medido en Dosis Diarias Definidas (DDD)/100 estancias. La frecuencia de obtención de estos datos se acordará dentro de los objetivos del equipo (anual, semestral o idealmente trimestral). Existen proyectos europeos que promocionan políticas de antibióticos y la medida de su uso. Entre ellos destacan la *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa o el programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales VINCat, que permite la comparación y evaluación de la prescripción de antibióticos en hospitales y en atención primaria. Para medir el consumo de antibióticos en hospitales es útil la herramienta *Antibiotic Consumption Calculator*<sup>14</sup>.

También participa en estudios de calidad de la prescripción de antibioterapia y del cumplimiento de guías y protocolos del centro y en la revisión de terapia antibiótica instaurada en el hospital mediante la identificación de los pacientes y su presentación en el equipo PROA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(1).
2. Álvarez-Arroyo L. Política de antibióticos. PROA. En: Curso online de actualización de procesos transversales de la farmacia hospitalaria. Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria. 2021.
3. Castillo-Vázquez R, López-Navas A, Albañil-Ballesteros R, García-Vera C, Anaya-Ordóñez S, Aránguez-Ruiz A, et al. Norma para la certificación de los equipos PROA Comunitarios [Internet]. *Resistenciaantibioticos.es*. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2023-04/Norma%20de%20Certificaci%C3%B3n%20de%20Equipos%20PROA%20comunitarios.pdf>
4. Real Decreto 521/1987, de 15 de abril, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 91, de 16 de abril de 1987).
5. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32.
6. Delgado-Sánchez O, Bautista-Palomo J, Sora-Ortega M, Moranta-Ribas F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010;28(4):36-39,
7. *Implementation of Antibiotic Stewardship Core Elements at Small and Critical Access Hospitals. Centers for Disease Control and Prevention* [Internet]. [Citado 17 de enero de 2023]. Disponible en: [www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements-small-critical.html](http://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements-small-critical.html)

8. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri G, Drekonja D, et al. *Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis. 2019; 68(10):e83-e110.
9. "Is It Really a Penicillin Allergy?" Centers for Disease Control and Prevention. [Internet] [citado 10 de enero de 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/pdfs/penicillin-factsheet.pdf>
10. Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F, Alós-Almiñana M. Administración de aminoglucósidos en dosis única diaria versus dosis múltiple en paciente inmunodeprimido. Metaanálisis de ensayos clínicos. Farm Hosp. 1997;21.
11. Dulhunty J, Roberts J, Davis J, Webb S, Bellomo R, Gomersall C, et al. *Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial*. Clin Infect Dis. 2013;56.
12. Fichas técnicas de los medicamentos [Internet]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
13. Montenegro O, Del Campo R, Del Río JJ, Ambrós A. Neumonía eosinofílica aguda secundaria a daptomicina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34.
14. ESCMID. Antibiotic Consumption Calculator-ABC Calc. [Internet] [citado 10 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.escmid.org/research\\_projects/study\\_groups/study\\_groups\\_a\\_f/antimicrobial\\_stewards\\_hip/abc\\_calc\\_amc\\_tool](https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/study_groups_a_f/antimicrobial_stewards_hip/abc_calc_amc_tool).



# 2

## Seguimiento y evaluación de los PROA: indicadores.

**Autores:** Belén Mayo Canalejo, Juana María Romera García, Marina Comino Martín, María Cuesta García, Raúl Pérez Serrano.

### Hospital General Universitario de Ciudad Real

Los equipos PROA (Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos) son programas de mejora de la calidad centrados en la optimización del uso de antimicrobianos. Al iniciar su actividad deben definir objetivos comunes a otros centros sanitarios como<sup>1</sup>:

- 1  Mejorar la calidad de prescripciones antimicrobianas.
- 2  Mejorar los resultados clínicos y pronóstico de pacientes con infecciones.
- 3  Minimizar los efectos adversos (EA) asociados al uso de antimicrobianos, incluyendo la aparición y diseminación de resistencias.
- 4  Garantizar tratamientos antimicrobianos coste-eficaces.

### 1. INDICADORES DE FUNCIONAMIENTO DE EQUIPOS PROA

Las actividades de los equipos PROA, así como los recursos asignados, deben dirigirse a la consecución de objetivos. Como en cualquier programa de optimización de calidad, la implantación y monitorización de indicadores a largo plazo constituye la verificación ideal de la efectividad de dichas intervenciones<sup>1</sup>.

Se distinguen **tres tipos de indicadores: de estructura, proceso y resultado**. Los indicadores **estructurales** analizan la organización y recursos de los equipos PROA<sup>2</sup>. Los de **proceso**: hacen referencia a cómo se prescriben los antibióticos, por ejemplo, el porcentaje de pacientes con una infección por un microorganismo concreto, tratado con un determinado antibiótico; informan del funcionamiento de los equipos y permiten realizar comparaciones más precisas entre centros. En cambio, los de **resultado** miden el efecto real de una intervención dirigida a su objetivo, por ejemplo, la tasa de mortalidad o complicaciones derivadas de esa infección. Estos indicadores de resultado presentan mayor relevancia clínica, aunque están influidos por factores externos<sup>1</sup>.

Es aconsejable la **estandarización** de los indicadores en el diseño y la forma de calcularlos, para realizar comparaciones a largo plazo en el mismo y con otros centros. También su **automatización** para obtener resultados a tiempo real e intervenir precozmente en los problemas detectados, sin suponer una excesiva carga de trabajo para poder realizar otras actividades<sup>1</sup>.

La obtención de indicadores es uno de los puntos donde más se debe avanzar en cuanto al funcionamiento de equipos PROA, ya que es habitual la confusión de la monitorización del consumo de antibióticos y resistencias bacterianas, con objetivos clínicos. De hecho, la mayoría de equipos no llega a definir estos objetivos, en parte por la dificultad para medir indicadores con exactitud, pero, sobre todo, porque a nivel institucional solicitan principalmente resultados económicos. En definitiva, los equipos PROA deberían elegir objetivos e indicadores clínicos y relacionarlos posteriormente con los económicos mediante ratios coste/efectividad<sup>1</sup>.

## **2. TIPOS DE INDICADORES EN EQUIPOS PROA**



1   **Estructurales**: evalúan la composición, capacidad, recursos y herramientas necesarias para realizar las actividades de una organización<sup>3</sup>. Algunos ejemplos del documento “Indicadores de Proceso y Estructura de los Programas PROA” del **Plan Nacional frente a las Resistencias a los Antibióticos (PRAN)** son<sup>2</sup>:

Tener en el centro un <b>PROA formalmente constituido</b> , con la misión de asegurar el buen uso de los antimicrobianos.
Tener definida en el centro <b>una estructura organizativa del PROA</b> (p.ej. comité multidisciplinar, Comisión de Farmacia, Seguridad del Paciente u otra estructura relevante).
Tener en el centro <b>un equipo asistencial PROA operativo</b> (p. ej. > 1 profesional dando soporte a decisiones clínicas).
Designar un <b>clínico</b> para liderar actividades PROA en el centro.
Designar un <b>farmacéutico</b> responsable de asegurar el uso apropiado de antibióticos en el centro.
Dotar las actividades PROA de <b>recursos humanos</b> específicos para garantizar el uso correcto de antibióticos.
Disponer de las <b>tecnologías de la información</b> suficientes para dar soporte a las actividades PROA.

2   **Proceso**: indicadores de buenas prácticas que informan a corto plazo de intervenciones PROA, con objetivo de evaluar la calidad del uso de los antimicrobianos y sus prescripciones<sup>3</sup>. También destacan ejemplos característicos en el documento anterior<sup>2</sup>:

Disponer de <b>recomendaciones propias basadas en la epidemiología local</b> para ayudar en el tratamiento de las infecciones más frecuentes.
Incluir formalmente como política de uso de antibióticos la <b>necesidad de señalar la</b>

<b>indicación</b> de tratamiento antibiótico.
Realizar actividades de <b>revisión</b> de tratamientos antibióticos $\geq$ 48 horas de su inicio.
Realizar un <b>antibiograma agregado</b> (institucional) del centro de forma anual.
<b>Monitorizar</b> el <b>cumplimiento del registro de la indicación de los tratamientos antimicrobianos</b> .
<b>Revisar/auditar</b> fármacos y duración de la profilaxis quirúrgica.
<b>Informar de los prescriptores</b> directamente del resultado de las evaluaciones.
Monitorizar en el centro el <b>consumo de antimicrobianos</b> (DDD o DDT) por estancia.
Realizar el <b>informe anual</b> sobre las prioridades y actividades PROA.

**3**   **Resultado:** muestran el efecto de las intervenciones, siendo tan importante reducir el uso global de antimicrobianos como documentar que dicha reducción no genere resultados clínicamente negativos para los pacientes<sup>3</sup>. Como ejemplo, los indicadores de resultado clínicos que evalúan cómo un uso adecuado de antimicrobianos supone una mejora del pronóstico y supervivencia de pacientes con infecciones, además de reducir EA y complicaciones derivadas de su administración (diarrea por *C. difficile*, hipersensibilidad, neurotoxicidad, insuficiencia renal, flebitis, etc.), y con ello, estancias hospitalarias<sup>4</sup>. Por ello, es importante estudiar el impacto del uso de antimicrobianos en términos de mortalidad, curación y duración de estancia hospitalaria<sup>1</sup>. Según la recientemente publicada “Norma para la certificación de los equipos PROA” por el PRAN, algunos indicadores clínicos son<sup>5</sup>:

Medir anualmente la <b>mortalidad cruda</b> (%) de los pacientes de las 5 primeras causas de <b>bacteriemia</b> en el centro a los 14 días excluyendo estafilococos coagulasa negativos (ECN).
Medir trimestralmente la <b>mortalidad cruda</b> (%) de los pacientes de las 5 primeras causas de <b>bacteriemia</b> en el centro a los 14 días excluyendo ECN, y estratificando el análisis por: <b>etiología, lugar de adquisición</b> (nosocomial frente al resto) y grado de resistencia (bacterias multirresistente (BMR) frente a no BMR)
Realizar evaluaciones periódicas de <b>calidad de la profilaxis antibiótica quirúrgica</b> utilizando indicadores de calidad de proceso establecidos por el <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (ECDC).
Evaluar trimestralmente la <b>calidad en la atención</b> a los pacientes con <b>bacteriemia por BMR</b> , determinando los siguientes indicadores:

- a) Porcentaje de bacteriemias por BMR atendido por el clínico del equipo PROA.
- b) Tiempo desde el diagnóstico microbiológico hasta la recomendación terapéutica por el equipo PROA
- c) Porcentaje de tratamientos empíricos adecuados para bacteriemias por *E.coli* y *S.aureus*
- d) Mortalidad cruda a los 14 días
- e) Estancia hospitalaria hasta el alta

### 3. ACTIVIDADES RELEVANTES DE EQUIPOS PROA

#### 3.1. Monitorización del consumo de antimicrobianos

Además de conseguir beneficios clínicos, es importante realizar un consumo de antimicrobianos eficiente. La medición del consumo permite monitorizar su uso globalmente, por áreas o por grupos de fármacos. Las principales unidades de medida son: **dosis diaria definida (DDD)**, **dosis diaria prescrita (DDP)** y **días de tratamiento (DDT)**. Otra unidad que se mencionará más adelante es **dosis diaria definida por mil habitantes y día (DHD)**, más utilizada en ambiente extra-hospitalario. Como denominadores para el cálculo, se utilizan estancias e ingresos, indicando la población potencialmente expuesta al antibiótico en cuestión, pudiendo usarse ambos por ser complementarios<sup>1,6</sup>.

La **DDD** se define como dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en pacientes adultos (definición del *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*<sup>7</sup>). Tiene diversas **ventajas** como, por ejemplo, la **sencillez** de su cálculo. Ello la convierte en la medida más empleada actualmente, permitiendo establecer comparaciones evolutivas generalizadas en una misma unidad o centro y, a su vez, con otros centros. Además, es la única medida validada y estandarizada mundialmente. Sin embargo, no está exenta de importantes **limitaciones**, destacan la imposibilidad de realizar comparaciones **en pediatría/neonatología o nefrología** (las dosis utilizadas discrepan significativamente de la DDD) y, sobre todo, que una misma DDD puede

expresar exposiciones a antibióticos muy diferentes en distintas áreas según el tipo de dosificación empleada y su duración<sup>1</sup>.

La **DDP** se define como dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico, utilizándose frecuentemente como recomendación en los protocolos locales. Como **ventajas**, **se aproxima más a las dosis realmente empleadas** y es útil para comparar entre unidades de la misma especialidad en centros distintos. Como **inconvenientes**, su cálculo **no está estandarizado** y no solo pueden existir variaciones dentro de un hospital, sino que existe una clara dificultad para establecer comparaciones entre centros utilizando esta unidad<sup>1</sup>.

La **DDT** se define como número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas. Como **ventajas**, **minimiza el impacto de la variabilidad de las dosis** empleadas (discrepancia DDD/DDP) y es **útil en pediatría/neonatología o nefrología**. Como **inconvenientes**, presenta una **complejidad** variable, no considera las dosis empleadas, y precisa mayor inversión de tiempo para su cálculo<sup>1</sup>.

El **indicador** básico **más recomendado** para consumo de antimicrobianos es **DDD/100 estancias** (DDD/100E). Debe ofrecerse para consumo global, pero también para consumo por áreas de hospital y por subgrupos o subfamilias de antimicrobianos según su utilización clínica, e incluyendo además el consumo de antimicrobianos específicos en función de su mayor consumo o relevancia. De manera adicional, se puede realizar el cálculo de DDD/100 ingresos (DDD/100I), y de las DDP y DDT para unidades o antimicrobianos específicos<sup>1</sup>.

$$\text{Nº DDD/100E} = \frac{\text{Consumo anual (g)}}{\text{DDD (g)}} \times \frac{100}{\text{Nº Estancias}}$$

$$\text{Nº Estancias} = \text{Nº Camas} \times \text{Días} \times \text{Ocupación}$$

$$\text{Ocupación} = \frac{\text{Nº días en que la cama está ocupada}}{\text{Nº días en que la cama podría haber estado ocupada}}$$

Ejemplo DDD/100E ampicilina 1g vial(8):

- DDD ampicilina parenteral: 6g
- Consumo anual: 25.000 vialesx1g = 25.000g
- Estancias anuales: 250.000

$$\text{Nº DDD/100E} = \frac{25.000}{6} \times \frac{100}{250.000} = \mathbf{1,7 \text{ DDD/100E}}$$

Aunque estas medidas no evalúan la exposición individual de los pacientes ni la calidad de las prescripciones, permiten detectar diferencias en los patrones de uso respecto a otros centros, así como cambios en el mismo, indicando problemas potenciales que requieran intervenciones específicas<sup>1,6</sup>. Es aconsejable monitorizar el consumo de todos los antimicrobianos, ya que reducciones de determinados antibióticos pueden acompañarse del aumento de otros incluso con mayor repercusión ecológica. Sin embargo, frecuentemente se concede mayor relevancia a los antibióticos con mayor coste directo<sup>1</sup>.

Es importante la agregación y estratificación de servicios (cuidados críticos, servicios médicos y quirúrgicos), así como tener en cuenta el nivel de hospital cuando la intención sea comparar indicadores de consumo con otros hospitales.

### 3.2. Monitorización de resistencias

Un uso adecuado de antimicrobianos también puede reducir las resistencias. Por ello, su monitorización debe ser un elemento obligatorio en cualquier centro hospitalario, aunque es complicado decidir qué indicadores determinar y cómo monitorizarlos. La forma más sencilla y habitualmente utilizada es la **determinación periódica de porcentajes de resistencia** de microorganismos a distintos antimicrobianos. Además, estos indicadores se deben monitorizar de forma integrada, ya que una medida concreta encaminada a reducir la tasa de resistencia de un antibiótico puede aumentar el uso de otros con el consiguiente incremento de su resistencia.

Pese a todo, resulta difícil establecer relaciones causales entre los equipos PROA y la evolución de las resistencias, ya que pocos estudios han investigado su impacto microbiológico<sup>1</sup>. La adecuación del uso de antibióticos tiene un impacto importante sobre la

presión antibiótica, sin embargo, su influencia es mucho menor sobre los mecanismos de transferencia y diseminación (relacionados con prácticas de control de la infección nosocomial).

#### 4. CONCEPTOS IMPORTANTES DE LA MONITORIZACIÓN DE INDICADORES

**Establecer la periodicidad de monitorización:** trimestral, semestral o anual, siendo trimestralmente lo más recomendado. Sin embargo, depende de diversos factores: el propio indicador, medidas implementadas, tamaño del centro y unidad analizada, recursos disponibles y necesidad de analizar el resultado tras una intervención<sup>1,4,6,9</sup>.

**Comparación de resultados:** tanto de resultados propios a largo plazo como con otros centros. Permite conocer la forma de trabajar y posibles estrategias de mejora. Además, la comparación externa puede motivar a los profesionales al descubrir que las intervenciones realizadas resultan efectivas<sup>3</sup>.

**Retroalimentación de resultados:** tanto si las estrategias presentan resultados satisfactorios, como si es necesario un mayor esfuerzo y dedicación para alcanzar mejoras relevantes. Por ello, los informes de resultados deben llegar a los equipos directivos o profesionales implicados en los equipos PROA, pero también al resto de profesionales del centro<sup>1</sup>.

#### 5. MONITORIZACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIAS BACTERIANAS, E INDICADORES A NIVEL NACIONAL Y REGIONAL

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), debido a la creciente propagación de infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, decidió dar respuesta a este problema aprobando, en 2014, el PRAN<sup>10</sup>, del cual destaca la notable reducción del consumo de antibióticos.

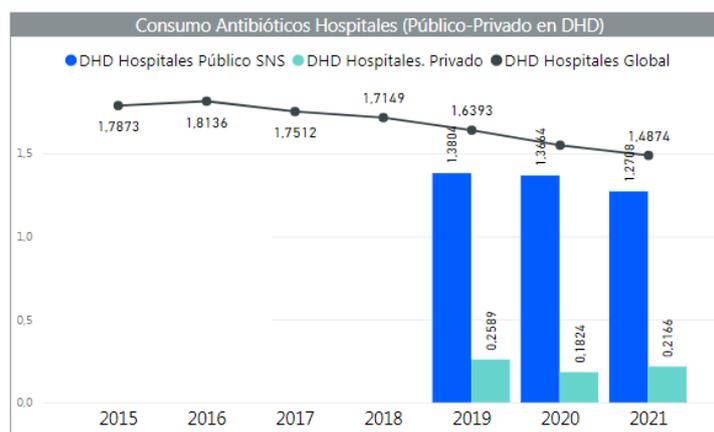


**Figura 1.** Mapa de evolución del consumo de antibióticos en España entre 2019 y 2021<sup>11</sup>.

En la Figura 1 se observa cómo algunas Comunidades Autónomas con mayor consumo de antibióticos (color oscuro) han progresado, desde 2019, hacia un uso más reducido (color tenue).

Para conocer la incidencia de las infecciones, se decidió establecer una **batería de indicadores** destinados a monitorizar el consumo de antimicrobianos y la resistencia, facilitando la detección precoz de BMR. Deben obtenerse con periodicidad, al menos, anual<sup>10</sup>.

En el **ámbito hospitalario**, el indicador usado hasta la fecha a nivel nacional es el **consumo en DHD**, de antibióticos global o desglosado por grupos. Con él, el PRAN informa del consumo de antibióticos de hospitales españoles a lo largo del tiempo (Figura 2), que, desde 2015, ha experimentado un claro descenso. Inicialmente, se proporcionaba un dato global sin distinguir entre hospitales públicos y privados, pero, desde 2019, se proporciona desglosado.



**Figura 2.** Gráfica de evolución del consumo hospitalario de antibióticos en España<sup>12</sup>.

En Castilla-La Mancha, se publicó en 2020 el **Plan Regional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN-CLM)** que monitoriza el uso de antibióticos mediante indicadores obtenidos gracias al diseño de planillas de trabajo para los equipos PROA. En ellas se definen los indicadores a medir, tanto de consumo como de resistencias.

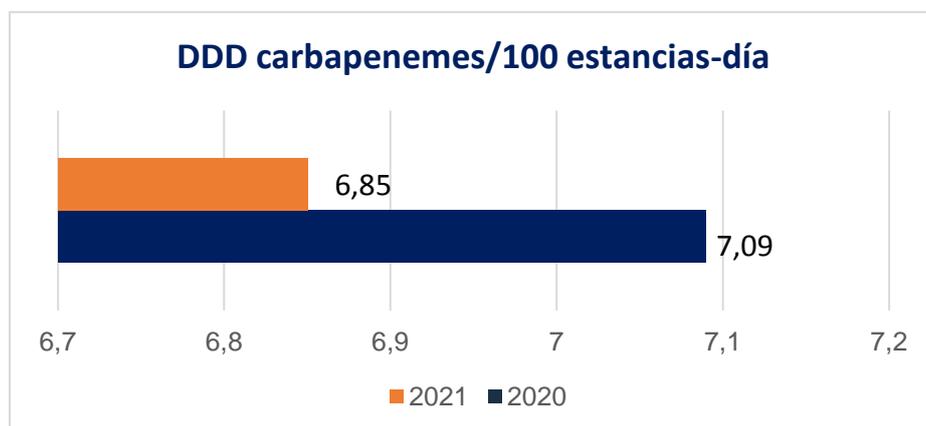
Un ejemplo es la Tabla 1, donde se observa mediante DHD una tendencia descendente en la región con una disminución del 44% desde 2019 hasta 2021 (último año completo).

**Tabla 1.** Consumo global en DHD proporcionado por el PRAN-CLM<sup>13</sup>.

Consumo global (DHD)	2019	2020	2021
Nacional	1,63	1,57	1,49
Castilla-La Mancha	2,4	1,91	1,35

Si se compara a nivel nacional se observa que, aunque en 2019 el consumo de la comunidad autónoma se situaba por encima de las DHD nacionales, dos años después ha disminuido hasta situarse por debajo.

También es habitual que proporcione datos de consumo de antibióticos en DDD/100E<sup>14</sup>, sobre todo en grupos concretos como en la Figura 3, que compara el uso de carbapenémicos entre 2020 y 2021 en el Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), con una reducción del 3,38% respecto al año anterior.



**Figura 3.** Consumo de carbapenémicos en el HGUCR

Respecto a las resistencias, actualmente no se dispone de indicadores microbiológicos proporcionados por el PRAN nacional ni regional, siendo uno de los objetivos que se llevará a cabo en los próximos años<sup>10</sup>.

## **6. INICIATIVAS DE MONITORIZACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS**

### **6.1. Proyecto MCA (monitorización del consumo de antibióticos) del grupo AFinf (Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con aval del PRAN: “Indicadores de uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo”**

Con la finalidad de evaluar las buenas prácticas del uso de antimicrobianos a nivel hospitalario, en 2018, se diseñó un estudio de identificación de indicadores de consumo a través de un comité formado por miembros de la SEFH y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Inicialmente se realizó una propuesta de indicadores entre hospitales del mismo nivel en DDD/100E, que posteriormente fue sometida a un análisis comparativo por este grupo de expertos según el método UCLA-RAND, que combina la técnica Delpi con la de Grupos Nominales. Para ello, se realizaron dos rondas de evaluación puntuando los indicadores del 1 (completamente en desacuerdo) al 9 (completamente de acuerdo) y valorando evidencia científica, eficacia, seguridad, repercusión ecológica y coste. Finalmente se consideraron relevantes 13 de los 14 propuestos<sup>6</sup>.

En cuanto a sus limitaciones, en primer lugar, la selección de indicadores depende de la valoración subjetiva del grupo de expertos, y en segundo, los indicadores requieren en cada caso interpretaciones individuales según la idiosincrasia de cada hospital. Pese a ello, se concluye que estos indicadores son factibles, sencillos de implementar y necesarios, al calibrar el uso de los antimicrobianos<sup>6</sup>.

### **6.2. Aplicación informática para valorar el consumo hospitalario de antimicrobianos**

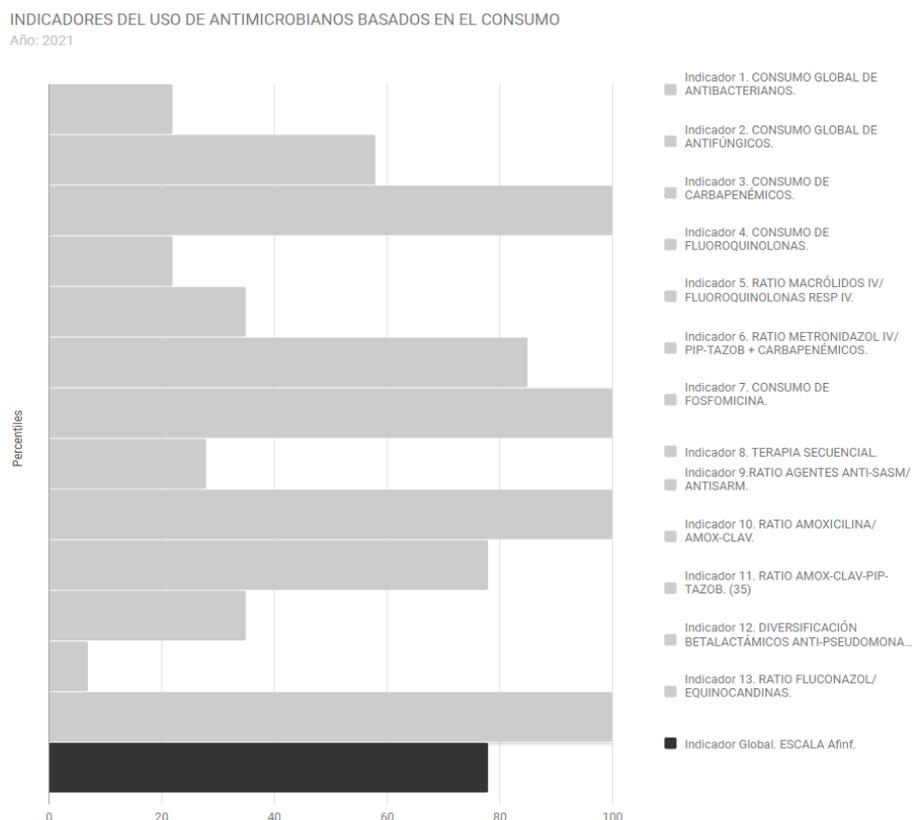
Los indicadores definidos en el anterior estudio se han incorporado a una plataforma informática creada también por el grupo AFinf, en colaboración con el PRAN, que permite introducir los datos de consumo hospitalario de antimicrobianos en DDD/100E, compararlos entre hospitales y estimar la calidad de su uso. Esta medida permite a los equipos PROA

detectar problemas y emprender acciones de mejora, así como valorar su impacto<sup>6</sup>. Al introducir los datos, se obtiene<sup>15</sup>:

**Lista de informe:** resume el consumo anual del hospital, proporcionando información del fármaco, grupo terapéutico, vía de administración y DDD/100E.

**Comparaciones:** ayuda a cotejar los consumos diferenciando cada antibiótico por vía de administración, con los de otros hospitales de características similares. Además, proporciona información de la mediana de DDD/100E, que a su vez informa de la posición de consumo del hospital.

**Indicadores:** se desglosan los 13 indicadores, informando con respecto al resto de hospitales, del percentil de consumo de diferentes grupos, ratios de parejas de antibióticos, terapias secuenciales y diversificación de antibióticos. Proporcionando una puntuación a cada hospital.



**Figura 4.** Resultados del HGUCR en la plataforma informática del grupo AFinf (2021).

### 6.3. Red Europea de Vigilancia del consumo de antimicrobianos (ESAC-Net)

ESAC-Net<sup>16</sup> es una red europea de sistemas nacionales de vigilancia que aporta datos sobre el consumo de antimicrobianos y permite monitorizar el progreso hacia un uso racional de estos. Para ello, recopila y analiza el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la comunidad y sector hospitalario de los países de la Unión Europea a través del Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy).

Los antimicrobianos se distribuyen en grupos según el sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) de la OMS, quedando divididos en 4 grupos:

- Antibacterianos para uso sistémico (J01)
- Antimicóticos para uso sistémico (J02)
- Antimicobacterianos (J04)
- Antivirales para uso sistémico (J05)

Los datos se expresan en DDD/1000 habitantes y día. De forma complementaria, también se expresa en número de grupos por 1000 habitantes y día. Toda esta red está coordinada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades.

#### **6.4. Estudio ENVIN HELICS**

Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva que recoge y analiza la información de pacientes ingresados con infecciones nosocomiales (foco, microorganismo/s, antibiótico/s, factores de riesgo, etc.)<sup>17</sup>. Tras la pandemia de COVID-19, la participación ha aumentado respecto a años anteriores, destacando que tras el relanzamiento de los “Proyectos Zero” el estudio se ha visto favorecido para obtener información de los pacientes que ingresan con colonización o infección por BMR.

### **7. PAPEL DEL FARMACÉUTICO DEL EQUIPO PROA EN LA OBTENCIÓN DE INDICADORES**

El farmacéutico del equipo PROA se encarga de numerosas actividades, destacando en este capítulo las relacionadas con el cálculo del consumo de antimicrobianos, para lo cual es importante el manejo de indicadores de calidad. Sin duda, las instituciones deben

monitorizar el consumo de antibióticos y resistencias bacterianas, dado que su conocimiento será esencial para conocer el medio y detectar problemas en el control de infecciones. Por ello, a través de los datos que extrae el farmacéutico, se pueden identificar las áreas de intervención y establecer puntos de mejora en cuanto al consumo de antibióticos. Los indicadores deben remitirse regularmente a la Dirección del centro y a la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica<sup>1</sup>.

También desde el Servicio de Farmacia suelen obtenerse y analizarse gran parte de los indicadores estructurales, así como de actividad del grupo y de resultados clínicos. Por otro lado, aunque se desarrollará en otros capítulos, el farmacéutico puede ayudar a analizar la duración del tratamiento antimicrobiano, así como a fomentar la terapia secuencial y dar consejos sobre el antimicrobiano más adecuado en cada situación, ajuste de dosis por función renal y/o hepática, por peso y según parámetros farmacocinéticos<sup>16</sup>.

Por todo ello, el farmacéutico debe tener un gran conocimiento de los antimicrobianos, farmacocinética y farmacodinamia, y dominar las áreas clínicas y de microbiología relacionadas con antimicrobianos para poder liderar con éxito cualquier equipo PROA<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(1).
2. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Indicadores de Proceso y Estructura Programas PROA [Internet]. 2017 [citado 25 de enero de 2023]. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/indicadores-de-proceso-y-estructura-programas-proa>
3. Organización Mundial de la Salud. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos. Manual práctico de la OMS. 2020; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947>
4. PIRASOA. ANEXO III. INDICADORES. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS [Internet]. Disponible en: [http://pirasoa.iavante.es/pluginfile.php/448/mod\\_resource/content/13/Anexo%20III%20Indicadores%20Enero%202018.pdf](http://pirasoa.iavante.es/pluginfile.php/448/mod_resource/content/13/Anexo%20III%20Indicadores%20Enero%202018.pdf)
5. Plan Nacional de Resistencia de Antibióticos. Norma para la certificación de los equipos PROA Hospitalarios [Internet]. 2023 [citado 22 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2023-02/CertificaPROA%20Normativa%20HOSPITALARIOS\\_VF.pdf](https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2023-02/CertificaPROA%20Normativa%20HOSPITALARIOS_VF.pdf)
6. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periáñez-Párraga L. *Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption*. *Farmacia Hospitalaria*. 2019;43(3):94-100.
7. WHO. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
8. Fondevilla E. *Cómo medir y comparar el consumo de antibióticos en los hospitales* [Internet]. 2010. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/5MedidaAntibioticosDraFondevilla.pdf>
9. IRAS-PROA. Documento de trabajo PROA-H. ESTRATEGIA IRASPROA ARAGÓN Anexo III. Indicadores PROA de hospital [Internet]. 2018. Disponible en:

[https://www.aragon.es/documents/20127/674325/IRASPROA\\_HOSP\\_doc\\_trab\\_PROA\\_V2.2\\_20180412.pdf/98443cc4-944e-74b7-f9d4-fbb9d50aa442](https://www.aragon.es/documents/20127/674325/IRASPROA_HOSP_doc_trab_PROA_V2.2_20180412.pdf/98443cc4-944e-74b7-f9d4-fbb9d50aa442)

10. PRAN NACIONAL. PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS 2022-2024 [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-09/Plan%20Nacional%20Resistencia%20Antibióticos%20%28PRAN%29%202022-2024.pdf>

11. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Consumo de Antibióticos Hospitalario Público por Comunidades Autónomas (CCAA) [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana/consumos-antibioticos-hospitalarios-por-comunidades>

12. Plan Nacional Resistencia Antibioticos. Consumo Antibióticos en Hospitales (J01) [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana/consumos-antibioticos-en-hospitales>

13. PRAN CLM. Informe de seguimiento 2021. PRAN CLM. salud humana [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de->

14. Servicio de salud de Castilla-La Mancha. Monitorizar el consumo y adecuación de antibióticos en el ámbito comunitario Servicio de Salud de Castilla-La Mancha [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20201217/pran-clm\\_plan\\_de\\_accion\\_2020-2021\\_0.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20201217/pran-clm_plan_de_accion_2020-2021_0.pdf)

15. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Aplicación Informática Consumo de Antibióticos de la SEFH. Disponible en: <https://www.sefh.es/consumo-de-antibioticos/>

16. *European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)* [Internet]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>

17. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis [Internet]. 2022. Disponible en: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2023/04/Informe-ENVIN-UCI-2022.pdf>

18. Gutiérrez Urbón J. PROA y BPS Infecciosas: oportuno maridaje [Internet]. 2022. Disponible en: <http://blog.sefh.es/proa-y-bps-infecciosas-oportuno-maridaje/>

# **3 Equipos PROA: el desafío de las resistencias. Elaboración de protocolos y manejo de infecciones ocasionadas por microorganismos multi-resistentes.**

**Autores:** Eduardo Tébar Martínez, Andrea Drozd Vergara, Cristina González Romero, Esther Domingo Chiva, Adrián Pérez Fácila.

**Complejo Hospitalario Universitario de Albacete**

## **1. INTRODUCCIÓN**

La administración continuada de antibióticos para la prevención y tratamiento de las infecciones bacterianas puede dar lugar a la aparición de resistencias<sup>1,2,2</sup>.

La aparición de cepas refractarias dificulta el tratamiento, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, limitando de manera progresiva la posibilidad de emplear fármacos usados anteriormente. Además, produce un aumento de la morbi-mortalidad<sup>3</sup>. Estas infecciones, que van en aumento, son cada vez más difíciles de tratar, y en ocasiones, imposible<sup>1</sup>.

Durante el 2018, en 29 países europeos, se usaron 4.264 toneladas de antibióticos en humanos y 6258 en animales de producción alimentaria<sup>4</sup>. En 2019, se estimaron 700.000 muertes anuales a nivel mundial a causa de infecciones por bacterias resistentes<sup>5</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que **la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública** a las que se enfrenta la humanidad<sup>6</sup>. Por ello, es determinante la aparición de los programas de optimización del uso racional de antimicrobianos (PROA)<sup>2</sup>, ya que el uso indebido y excesivo de antimicrobianos es el principal factor que determina la aparición de patógenos farmacorresistentes<sup>6</sup>.

## **2. RESISTENCIAS MICROBIANAS EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS. MECANISMOS DE RESISTENCIA Y BASES CONCEPTUALES**

Los antibióticos pueden favorecer la presión selectiva de bacterias resistentes e incrementar la tasa de mutación de las mismas, favoreciendo la aparición de resistencias<sup>7</sup>.

Un **aislamiento bacteriano** se considera **resistente** a una categoría antimicrobiana cuando **“no es sensible al menos a un agente en dicha categoría”**. Existen tres tipos de categorías de resistencia que un microorganismo puede expresar<sup>8,9</sup>:

- Multi-resistencia bacteriana (MDR):** no susceptible al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas.
- Extrema-resistencia bacteriana (XDR):** no susceptible al menos a un agente en todas las categorías excepto en una o dos de ellas.
- Pan-resistencia bacteriana (PDR):** no susceptible a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas.

### **2.1. Tipos de resistencia bacteriana**

#### **2.1.1. Resistencia natural o intrínseca**

Este tipo de resistencia es constante en cepas de igual especie bacteriana debido a mutaciones en genes intrínsecos. Sin correlación con la dosis de antimicrobiano y escasa implicación epidemiológica<sup>7</sup>.

### 2.1.2. Resistencia adquirida

Presenta mayor relevancia clínica. Se produce en cepas bacterianas en principio sensibles a un antimicrobiano, que desarrollan resistencia:

- Por mutación cromosómica: es necesario administrar el antibiótico para seleccionar la población resistente. Son de aparición espontánea e irreversibles<sup>7</sup>.
- Por adquisición de genes (plásmidos, transposones o integrones): mayor frecuencia, reversibles y transmisión horizontal mediante procesos de transferencia genética<sup>7</sup>. A mayor cantidad de material genético exógeno, mayor capacidad para seguir adquiriéndolo<sup>10</sup>.

## 2.2. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana pueden ser por <sup>7,11</sup>:

### 2.2.1. Inactivación del antibiótico por la producción de enzimas

- Destrucción de la estructura química (betalactamasas).
- Modificación de la estructura química (un ejemplo sería aminoglucósidos por acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas).

### 2.2.2. Alteración de la diana molecular

Disminuye la afinidad de unión al antimicrobiano:

- Modificación de PBP (*penicilin-binding-proteins*) (resistencia a betalactámicos).
- Modificación ribosomal. Los genes *ermA* y *ermB* modifican el sitio activo del ribosoma mediante metilación (resistencia macrólidos)<sup>12</sup>.
- Alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas).

### 2.2.3. Alteración en las barreras de permeabilidad

Alteraciones estructurales en la pared celular que modifican la permeabilidad del antibiótico.

### 2.2.4. Bombas de eflujo

Situadas en la membrana celular. Producen la expulsión de antimicrobianos. Se encuentran tanto en bacterias gram-positivas como en gram-negativas<sup>7,12</sup>.

### 2.2.5. Biofilms

Los *biofilms* son una población de microorganismos que crecen en una superficie inerte o un tejido vivo, envueltos por una matriz de exopolisacáridos, que los protegen frente a la luz ultravioleta, la deshidratación, la acción de antibióticos, los mecanismos de defensa, como la fagocitosis, y otras amenazas ambientales<sup>12</sup>.

De todos estos mecanismos de resistencia, se comentarán las betalactamasas por su importancia y relevancia clínica.

## 2.3 Betalactamasas

Hidrolizan el núcleo betalactámico rompiendo el enlace amida. En 1980, Ambler las clasificó en 4 clases<sup>13</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de Ambler<sup>13,14</sup>

Clasificación Ambler	Betalactamasa	Sitio activo	Ejemplo	Sustrato
A	Penicilinasas	Serina	PSE	Penicilinas
			TEM, SHV, CTX-M	Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación
			KPC	Todos los betalactámicos
B	Metalobetalactamasas	Zinc	IMP, VIM, NDM	Todos los betalactámicos
C	Cefalosporinasas	Serina	AmpC	Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación, cefamicinas
D	Oxacilinasas	Serina	OXA	Todos los betalactámicos

En 1995 surgió otra clasificación, actualizada en 2010 por Bush y Jacoby. Ambas clasificaciones están correlacionadas<sup>13,14</sup>.

Las betalactamasas con mayor implicación clínica son:

### **2.3.1. Betalactamasas resistentes a los inhibidores (IRT): enzimas tipo TEM y SHV**

La mayoría pertenecen a la clase A de Ambler, excepto algunas oxacilinasas (OXA-1), pertenecientes a la clase D. Muestran resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y sensibilidad disminuida a amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam<sup>15</sup>.

### **2.3.2. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA**

Presentan resistencia a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos. Son inhibidas por el ácido clavulánico. Están codificadas por genes presentes en elementos móviles que facilitan su diseminación, lo que favorece su co-resistencia a otros antibióticos. Las BLEE tipo TEM presentan mayor hidrólisis a ceftazidima mientras que las de tipo CTX-M son más activas sobre cefotaxima<sup>14,15</sup>.

### **2.3.3. Betalactamasas tipo AmpC: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX**

Presentan actividad cefalosporinasa, hidrolizan cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, incluidas las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán) y, en menor medida, las de 3ª generación<sup>16</sup>. Son sensibles a cefalosporinas de 4ª generación y carbapenémicos, excepto las AmpC de espectro extendido. Cloxacilina, aztreonam y el ácido borónico inhiben las betalactamasas AmpC, al contrario que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

Su producción puede ser constitutiva o inducible (cefoxitina y carbapenémicos son fuertes inductores). Su nivel de producción depende del grado de expresión del gen blaAmpC<sup>15</sup>.

### **2.3.4. Carbapenemasas: enzimas tipo VIM, IMP, NMD, KPC y OXA**

Se clasifican en tres grupos:

□ **Metalobetalactamasas (MBL)** (VIM, IMP, NMD): IMP y VIM hidrolizan todos los betalactámicos, excepto aztreonam. No se inhiben por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam<sup>15</sup>.

□ **KPC**: Son las de mayor relevancia epidemiológica. Se han descrito en enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Presentan una menor tasa de hidrólisis de cefamicinas. No se inhiben por el ácido clavulánico, pero sí por el ácido borónico y avibactam<sup>15,17</sup>.

□ **OXA**: La más frecuente es OXA-48, presente en enterobacterias<sup>18</sup>. Presentan resistencia al ácido clavulánico, sulbactam, avibactam y tazobactam. Son sensibles a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y aztreonam. En *Pseudomonas aeruginosa* las carbapenemasas tipo OXA tienen menor importancia que en el género *Acinetobacter*<sup>15</sup>.

Aztreonam-avibactam (actualmente en fase de estudio) es una buena opción terapéutica frente a metalobetalactamasas, mientras que ceftazidima-avibactam es eficaz en infecciones por KPC y algunas OXA<sup>13,19</sup>.

### **3. ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE INFECCIONES CAUSADAS POR MICROORGANISMOS MULTI-RESISTENTES CLASIFICADOS COMO PRIORITARIOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

En 2017 la OMS publicó una lista agrupando en tres categorías las doce familias de bacterias resistentes a antibióticos consideradas como las más peligrosas para la salud humana<sup>20</sup>. Se reflejarán en el presente capítulo las dos más relevantes.

#### **3.1. Prioridad 1. Crítica**

Se incluye *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenems (ARC), *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenems (PRC) y *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenems (ERC)<sup>20</sup>.

Previo al desarrollo de los protocolos de manejo terapéutico de estos microorganismos es fundamental conocer los nuevos tratamientos disponibles para microorganismos Gram negativos productores de carbapenemasas y su espectro de acción.

Antiguamente las alternativas eran reducidas, por lo que se utilizaban fármacos actualmente considerados de segunda línea por su toxicidad o dudosa eficacia (p.ej.: colistina, tigeciclina, fosfomicina y aminoglucósidos)<sup>21</sup>. Actualmente disponemos de nuevos inhibidores de betalactamasas (IB) como avibactam, vaborbactam o relebactam que han permitido mejorar el tratamiento de estas infecciones. Su espectro de acción se encuentra resumido en la Figura 1.

□ **Aztreonam-Avibactam:** combinación capaz de resistir la hidrólisis por carbapenemasas MBL, dado que avibactam es un IB que no es susceptible a la hidrólisis por ESBL, AmpC, KPC u OXA-48 y supera las deficiencias del aztreonam. Esta combinación proporciona cobertura contra una amplia gama de ERC. Sin embargo, frente a PRC la actividad es escasa por sus múltiples mecanismos de resistencia y a su vez la adición de avibactam no restablece la susceptibilidad frente a ARC (Figura 1)<sup>18</sup>.

□ **Cefiderocol:** cefalosporina siderófora que penetra en la célula bacteriana a través de transportadores de hierro, evitando la resistencia inducida por mutaciones de porinas y la sobreproducción de bombas de eflujo<sup>16</sup>. Posee características estructurales que le confieren una mayor eficacia contra PRC, ARC y ERC productoras de carbapenemasas de serina o MBL. Solo colistina y tigeciclina presentaron una actividad comparable, aunque, tigeciclina no cubre PCR. Además, cefiderocol tiene un perfil PK/PD mejor que cualquiera de estos agentes<sup>18</sup>.

□ **Ceftazidima-Avibactam:** en esta combinación, avibactam amplía el espectro de actividad de ceftazidima, sobre todo en cepas de *E. coli*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* resistentes a carbapenem o que expresan BLEE, AmpC, OXA-48 y KPC. Por ello este tratamiento es el gold estándar para infecciones por ERC<sup>21</sup>. Ceftazidima-avibactam también proporciona una actividad intermedia contra PRC pero no es activo frente a ARC<sup>18</sup>.

□ **Ceftolozano-tazobactam**: tiene la actividad antipseudomona más potente en comparación con otras combinaciones de IB disponibles. Sin embargo, tiene una actividad limitada frente a ERC, *P. aeruginosa* productora de MBL o ARC<sup>18</sup>.

□ **Imipenem-cilastatin-relebactam**: El relebactam es un IB estructuralmente relacionado con el avibactam. El imipenem-cilastatin-relebactam no tiene actividad contra carbapenemasas MBL producidas por ERC o PRC. Además, la actividad frente a productores de OXA-48 es débil, y no es activo frente a ARC. En general, tiene buena actividad contra PRC ya que el imipenem es un sustrato pobre para las bombas de eflujo comunes a *P. aeruginosa*<sup>18</sup>.

□ **Meropenem-Vaborbactam**: Las CMI de meropenem-vaborbactam siguen siendo elevadas frente a ERC productoras de MBL u OXA-48. Además, esta combinación tiene menor actividad frente a ERC que presentan una expresión disminuida de porinas y/o una expresión elevada del sistema de eflujo, y no es activo frente a PRC o ARC<sup>18</sup>.

**Figura 1.** Selección de antibióticos con actividad frente a microorganismos resistentes a los carbapenémicos<sup>18</sup>

Agente	KPC	NDM	OXA-48	<i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos	<i>A. baumannii</i> resistente a carbapénimicos	<i>S. maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Rojo	Verde
Cefiderocol	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ceftazidima-avibactam	Verde	Rojo	Verde	Amarillo	Rojo	Rojo
Ceftolozano-tazobactam	Rojo	Rojo	Rojo	Amarillo	Rojo	Amarillo
Eravaciclina	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Verde
Fosfomicina intravenosa	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Rojo	Rojo
Imipenem-relebactam	Verde	Rojo	Amarillo	Verde	Rojo	Rojo
Meropenem-vaborbactam	Verde	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
Plazomicina	Verde	Amarillo	Verde	Amarillo	Rojo	Rojo

Polimixina B o colistina						
Tigeciclina						

**Verde:** susceptibilidad prevista >80%; **amarillo:** susceptibilidad prevista entre 30% y 80%; **rojo:** resistencia intrínseca o susceptibilidad prevista <30%.

### 3.1.1. *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos

La resistencia a carbapenem en las cepas de *A. baumannii* suele ser generalmente resultado de la producción de carbapenemasas de clase D tipo OXA<sup>18</sup>.

Un único agente activo puede ser suficiente para infecciones leves causadas por ARC, preferiblemente ampicilina-sulbactam. Otras alternativas pueden ser minociclina, tigeciclina, polimixina B o cefiderocol. Si la susceptibilidad es reducida se pueden dar dosis altas de ampicilina-sulbactam o añadir un segundo fármaco<sup>22</sup>.

En caso de infección grave o con carga bacteriana elevada el tratamiento debe hacerse asociando dos o más antibióticos activos frente a ARC, preferentemente imipenem, ampicilina-sulbactam, colistina o tigeciclina<sup>23</sup>. Además, es importante conocer que combinar meropenem y colistina, sin añadir un tercer agente, no es efectivo para tratar infecciones por ARC<sup>24</sup>. Por ello, se debe considerar la combinación de ampicilina-sulbactam, meropenem y colistina. La posología de estos antimicrobianos para el tratamiento de ARC se recoge en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Opciones de tratamiento ARC y posología<sup>22,23,25</sup>

Fármaco	Dosis
<b>Ampicilina-Sulbactam</b>	9g IV/8h con infusión de 4 horas o 27g/24h en infusión continuada.
<b>Cefiderocol</b>	2g IV/8h infusión de 3 horas.
<b>Imipenem-cilastatina</b>	500mg IV/6h infusión de 3 horas.
<b>Meropenem</b>	2 g IV/8h infusión de 3 horas.
<b>Colistina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 9MUI. <b>Dosis Mantenimiento:</b> 9 MUI/día dividido en 2-3 dosis.

<b>Tigecicilina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 200mg/IV. <b>Dosis Mantenimiento:</b> 100mg IV/12h.
---------------------	--

Se debe tener en cuenta que las asociaciones de colistina con daptomicina y fosfomicina son, ocasionalmente, sinérgicas a pesar de que *Acinetobacter* es intrínsecamente resistente a ellas<sup>23</sup>.

### 3.1.2. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos

Las cepas de PRC suelen evolucionar debido a la interacción de múltiples mecanismos, como: mutaciones en las porinas OprD, hiperproducción de AmpC, regulación de las bombas de eflujo y mutaciones en PBPs<sup>17,19</sup>.

Las distintas opciones de tratamiento, dosis e indicaciones se recogen en la Tabla 3. Se recomienda limitar el uso de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam a pacientes sépticos, con carga bacteriana elevada, después del tratamiento con múltiples antibióticos o antecedentes de infección por MDR o XDR<sup>23,26</sup>. Además, en estos casos se podría combinar ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam + colistina (o amikacina. Ambos B-lactámicos se administran en perfusión extendida, y, si la cepa es sensible a estos, tanto colistina como amikacina deben retirarse al segundo/tercer día de tratamiento<sup>23</sup>.

Cefiderocol podría representar una opción cuando interactúan mecanismos de resistencia tipo XDR. Imipenem-cilastatina-relebactam sería una posibilidad de tratamiento razonable contra aislados emergentes no susceptibles a ceftolozano-tazobactam. Por otro lado, la terapia combinada con fármacos antiguos sigue siendo una alternativa en caso de infecciones muy arraigadas y en determinados contextos, como infecciones con un elevado índice de inoculación, en las que la aparición de resistencias es preocupante y cuando las CMI son elevadas<sup>26</sup>.

**Tabla 3.** Opciones de tratamiento de infecciones por PRC y posología<sup>25,26</sup>

Fármaco	Dosis
<b>Ceftolozano-tazobactam</b>	1,5-3 g IV/8h infusión 3h
<b>Ceftazidima-Avibactam</b>	2,5g IV/8h, infusión 3 h

<b>Cefiderocol</b>	2g IV/8h, infusión 3 h
<b>Imipenem-cilastatina-relebactam</b>	1,25g IV/6h infusión 30 min
<b>Meropenem-Varbobactam</b>	4g IV/8h infusión 3 h
<b>Fosfomicina</b>	<b>Dosis de carga:</b> 6-8g; seguido de 16g/día

### 3.1.3. Enterobacterias productoras de BLEE y resistentes a los carbapenémicos

Se consideran patógenos prioritarios de la OMS por la síntesis BLEE, betalactamasas de tipo AMPc y principalmente por cepas productoras de carbapenemasas<sup>20,21</sup>.

En el caso de enterobacterias BLEE y AmpC, los carbapenémicos son de elección, pero se deben considerar otras alternativas y minimizar su uso para reducir la aparición de resistencias<sup>16</sup>. Las distintas opciones de tratamiento, dosis e indicaciones se recogen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Tratamiento de infecciones por Enterobacterias tipo BLEE o AMPc<sup>16,25,27</sup>

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Indicación</b>
<b>Imipenem-cilastatina</b>	500mg/6h máximo 1g/6h)	Infecciones graves por BLEE o inmunodeprimidos.
<b>Meropenem</b>	1 g/8h (máximo 2g/8h)	
<b>Ertapenem</b>	<b>Estándar:</b> 1g/24h <b>Incrementada:</b> 2g/24h	Infecciones no severas de origen distinto al urinario (incluyendo bacteriemias).
<b>Ceftolozano-tazobactam<sup>26</sup></b>	1,5 g/8h. En neumonía 3g/8h	Infecciones intraabdominales, ITU complicadas por BLEE y neumonía. Reservar para PRC.
<b>Ceftazidima-avibactam</b>	2,5 g/8h	Infecciones intraabdominales e ITU complicadas por BLEE. Reservar para productoras de KPC y OXA-48.
<b>Cefepime</b>	2g/8h	A dosis elevadas, tratamiento de infecciones invasivas causadas por enterobacterias con AmpC codificada cromosómicamente.
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	4,5g/8h (infusión extendida) o cada 6 h.	Infecciones no severas (incluyendo bacteriemias).
<b>Amoxicilina-Clavulánico</b>	<b>IV:</b> 2,2g/8h <b>VO:</b> 1.250g/8h	ITU leves. Posibilidad de terapia secuencial.
<b>Amikacina</b>	15-20 mg/Kg/día	ITU leves y sepsis.

<b>Ciprofloxacino</b>	<b>IV:</b> 400mg/8-12h <b>VO:</b> 500-700 mg/12h	Infecciones por BLEE sensibles a quinolonas. Posibilidad de terapia secuencial.
<b>Levofloxacino</b>	<b>IV, VO:</b> 750 mg/24h	

En cuanto a la selección del tratamiento antibiótico más adecuado, imipenem y meropenem se deben administrar en casos graves. En infecciones no severas es preferible ertapenem dado que es el único carbapenem que no tiene actividad clínicamente relevante contra PRC o ARC<sup>17,22</sup>.

En infecciones graves también se podrían usar ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam, pero se debe tener en cuenta que tiene actividad contra ERC y PRC por lo que deben reservarse. Además, no se han encontrado estudios con datos sobre infecciones por productores de AmpC. En infecciones más leves se podría usar piperacilina-tazobactam, teniendo en cuenta que en distintos estudios su eficacia no fue inferior a meropenem como tratamiento de las bacteriemias debidas a BLEE y ampC<sup>17</sup>. Para las infecciones leves como ITU, pueden considerarse potencialmente otros antimicrobianos recogidos en la Tabla 4<sup>16</sup>. En el caso de **enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC)**, los tratamientos disponibles se han desarrollado anteriormente y las dosis e indicaciones concretas se recogen en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Tratamiento de infecciones por ERC<sup>16,25,28</sup>

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis para ERC</b>	<b>Consideraciones</b>
<b>Colistina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 6-9 MU <b>Dosis Mantenimiento:</b> 9 MU/día en 2-3 dosis.	Infecciones severas por ERC. No indicado en infecciones leves.
<b>Tigeciclina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 100 mg <b>Dosis Mantenimiento:</b> 50mg/12 h	Usar en combinación. <b>Dosis carga:</b> 200 mg y <b>dosis mantenimiento:</b> 100 mg/12h en neumonía nosocomial, ITU complicada, bacteriemia o shock.

<b>Gentamicina</b> <b>Tobramicina</b>	5-7 mg/Kg/día	Usar en combinación. En shock y neumonía nosocomial sin otras opciones y, considerando su alta toxicidad, se puede aumentar hasta 10-15mg/Kg (25-30mg/Kg en amikacina).
<b>Amikacina</b>	15-20 mg/Kg/día	
<b>Fosfomicina</b>	4g/6h hasta 8g/8h	Usar en combinación.
<b>Aztreonam</b>	1-2 g/8h	Cepas productoras de MBL son susceptibles (si no son BLEE ni productoras de AMPc). Usar en combinación.
<b>Ceftazidima</b>	1-2 g/8h	Cepas productoras de OXA-48 son susceptibles (si no son BLEE ni productoras de AMPc).
<b>Ceftazidima-Avibactam</b>	2g/0,5g/8h	Cepas productoras de KPC y OXA-48 susceptibles.
<b>Meropenem-Varbobactam</b>	1g/1g/8h	Cepas productoras de BLEE, KPC y OXA susceptibles. No activo frente a MBL.
<b>Cefiderocol</b>	2g/8h	Cepas productoras de cualquier tipo de carbapenemasa.

En general si la infección por ERC no es MBL el tratamiento de elección es ceftazidima/avibactam o meropenem/varbobactam IV. Si hay riesgo de MBL, elegir cefiderocol o la asociación de aztreonam + ceftazidima/avibactam. En el caso de alergia a  $\beta$ -lactámicos se puede emplear tigeciclina, colistina o fosfomicina IV, en monoterapia o preferiblemente en asociación en casos de sepsis<sup>23</sup>.

## 3.2. Prioridad 2: Elevada

### 3.2.1. *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina

La resistencia a vancomicina está mediada por 9 operones, siendo los más relevantes a nivel clínico vanA y vanB<sup>29</sup>. Las distintas opciones de tratamiento según el tipo de infección se recogen en la Tabla 6.

### 3.2.2. *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina

La resistencia a meticilina está mediada por el gen *mecA*<sup>33</sup>. En el caso de vancomicina, podemos encontrarnos dos situaciones: cepas de sensibilidad intermedia (VISA) (CMI = 4-8 µg/mL), de etiología multifactorial, y cepas resistentes (VRSA) (CMI ≥ 16 µg/mL) donde la resistencia está mediada por el operon *VanA*<sup>34</sup>.

Los fármacos con potencial actividad se recogen en la Tabla 7<sup>23</sup>. Las cepas VRSA son comúnmente sensibles a múltiples fármacos<sup>35,36</sup>. Fosfomicina y rifampicina no se deben utilizar en monoterapia por la elevada tasa de aparición de resistencias<sup>23</sup>.

**Tabla 6.** Alternativas terapéuticas para *E. faecium* resistente a vancomicina<sup>23,25,30-32</sup>

Indicación	Fármaco	Dosis	Observaciones
Meningitis	Linezolid	600 mg/12h	Durante 14 días
	Gentamicina	5-10 mg/24h (IT)	IT: Administración intratecal. Si infección grave o mala respuesta a Linezolid
	Teicoplanina	5-20 mg/24h (IT)	
	Daptomicina	5-10 mg/24h (IT)	

<b>Endocarditis</b> <b>Bacteriemia</b> <b>Infección con criterios de gravedad</b>	<b>Daptomicina + <math>\beta</math>-lactámico</b>	<u>Daptomicina</u> : 10-12 mg/kg/24h <u>Ampicilina</u> : 500 mg/6h. <u>Ceftarolina</u> : 600 mg/8-12h <u>Ertapenem</u> : 1 g/24h	± Fosfomicina (si cepa sensible), tigeciclina o gentamicina y CMI de daptomicina = 3-4 mg/L
	<b>Linezolid + fosfomicina</b>	600 mg/12 h + 12-24 g diarios divididos en 2 dosis <sup>18</sup>	Si pérdida de sensibilidad a daptomicina
<b>Otras infecciones</b>	<b>Linezolid</b>	600 mg/12h	
	<b>Daptomicina</b>	10-12 mg/kg/24h	
	<b>Ampicilina</b>	100-300 mg/kg	
	<b>Ceftarolina</b>	600 mg/8- h 12	
	<b>Ertapenem</b>	1 g/12-24h	
	<b>Oritavancina</b>	1.200 mg dosis única	
		800 mg/semana o 1.200 mg/10-15 días en pautas múltiples	
<b>Tigeciclina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 100 mg <b>Dosis Mantenimiento:</b> 50 mg/12h		

**Tabla 7.** Alternativas terapéuticas para el tratamiento de SARM, VISA y VRSA<sup>23,25,34,35</sup>

Fármaco	Dosis	Indicación	Observaciones
<b>Linezolid</b>	600 mg/12 h	Neumonía	
		Infección piel y partes blandas (IPPB)	
<b>Tedizolid</b>	200 mg/24 h	IPPB	
<b>Tigeciclina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 100 mg	IPPB excluyendo el pie	

	<b>Dosis Mantenimiento:</b> 50 mg/12 h	diabético	
<b>Minociclina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 200 mg	IPPB	
	<b>Dosis Mantenimiento:</b> 100 mg/12 h		
<b>Cotrimoxazol</b>	<u>Infecciones leves y moderadas:</u> 160/800 mg/12 h	Osteomielitis Artritis séptica	
	<u>Infecciones graves:</u> 320/1.600 mg /12h	IPPB	
<b>Rifamicina</b>	10-20 mg/kg día (600-1200 mg/día)		
<b>Teicoplanina</b>	6-12 mg/kg/12 h	Bacteriemia	Al menos 21 días en endocarditis
	12 mg/kg/12 h	Endocarditis	
	6 mg/kg/12 h	IPPB	
	12 mg/kg/12 h	Infecciones osteo-articulares	
	6 mg/kg/12 h	Neumonía	
<b>Fosfomicina</b>	12-24 g diarios en 2 dosis	Bacteriemia	En 3 dosis si infecciones graves o sospecha de bacterias de baja sensibilidad. No exceder dosis individuales de 8 g.
		Endocarditis	
		IPPB	
		Infecciones osteo-articulares	
		Neumonía	
		Meningitis	
<b>Imipenem/ Cilastatina</b>	500 mg/500 mg/6h y 1.000 mg/1.000 mg/6h si sospecha de bacterias de baja sensibilidad	Neumonía	
		IPPB	
<b>Clindamicina</b>	<u>Infección moderada:</u> 1,2 a 1,8 g/día en 3 o 4 dosis.	Sepsis	Es necesario comprobar la resistencia inducible a macrólidos
		Neumonía y empiema	
		IPPB	

	<u>Infección grave:</u> 2,4 a 2,7 g/día, fraccionada en 2, 3 o 4 <u>Infección muy grave:</u> hasta 4,8 g/día, aunque la dosis máxima recomendada es de 2,7 g/día	Infecciones articulares osteo-	
<b>Dalbavancina</b>	<b>Dosis Carga:</b> 1000 mg día 1	Bacteriemia	
	<b>Dosis Mantenimiento:</b> 500 mg/semana a partir del día 8		
<b>Oritavancina</b>	1.200 mg dosis única	Bacteriemia	
	800 mg/semana o 1200 mg/10-15 días en pautas múltiples		
<b>Daptomicina</b>	6 – 8 mg/kg/día	Bacteriemia	
<b>Ceftarolina</b>	600 mg/8-12h	Bacteriemia	En combinación
		Endocarditis	
		IPPB	
		Neumonía	

Algunas situaciones especiales son<sup>23</sup>:

**Endoftalmitis y meningitis:** asociar fosfomicina con linezolid (sinergia in vitro).

**Artritis sobre material protésico:** asociar rifampicina y un segundo antibiótico en función del antibiograma (daptomicina en fase aguda y fluoroquinolona en consolidación).

**Infecciones por cepas productoras de TSST1** (toxina de Panton-Valentine): considerar la adición de inmunoglobulinas IV para neutralizar la toxina.

**Bacteriemia de repetición o persistente:** considerar tratamientos prolongados que incluyan combinaciones con rifampicina.

**Otras combinaciones:** daptomicina-cotrimoxazol, ceftarolina-cotrimoxazol<sup>36</sup> e imipenem-fosfomicina<sup>23,36</sup>.

#### 4. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO

El farmacéutico tiene un papel fundamental en el equipo PROA. La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas, así como el incremento constante de las resistencias, hace imprescindible su conocimiento en la terapéutica antimicrobiana para elaborar protocolos de manejo de infecciones, especialmente aquellas ocasionadas por MDR. El farmacéutico también presenta un papel imprescindible en la optimización de la duración del tratamiento antimicrobiano, que implica una minimización del riesgo de aparición de resistencias y una disminución de costes directos e indirectos (prolongación de la estancia hospitalaria), así como en la reducción de la probabilidad de aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento.

#### 5. CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años acude al servicio de urgencias por cuadro febril de 3 días de evolución con temperaturas de entre 38,5 y 39,4°C asociado a tos, disnea, dolor y dificultad respiratoria. Ingreso previo en el último mes en UCI con ventilación mecánica tras un accidente de tráfico.

##### Antecedentes personales:

- Alergia a betalactámicos. Alergia estacional a gramíneas y olivo.
- Hipertensión arterial.
- No diabetes mellitus, dislipemia ni otras patologías.

##### Tratamiento habitual:

- Enalapril 10 mg/24h

- Furosemida 40 mg/24h
- Lorazepam 1 mg/24h antes de acostarse
- Cetirizina 10 mg/24h si precisa.

Exploraciones complementarias:

- Consciente y orientada.
- Saturación de oxígeno: 89%.
- Tensión arterial: 130/82 mmHg.
- Auscultación cardíaca normal y auscultación pulmonar con crepitantes al final de la inspiración y disminución del murmullo vesicular.

Se extraen 2 hemocultivos y se prescribe paracetamol. Debido al reciente ingreso en UCI, se decide ingreso a cargo de medicina interna, que solicita un estudio radiológico con TC en el que se aprecian opacidades nodulares mal definidas con afectación parcheada bilateral y asimétrica, sugestivos de neumonía. En base a la ventilación mecánica del anterior ingreso, la prevalencia en el centro de microorganismos multi-resistentes siendo los más habituales PAC y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemasas tipo OXA y su alergia, se decide tratamiento con tigeciclina 200 mg como dosis de carga y 100 mg/12 h de mantenimiento.

Varios días después la paciente no presenta signos de mejoría clínica y se obtiene el resultado de los hemocultivos, en los que se aísla *P. aeruginosa* sensible a meropenem-vaborbactam, ceftolozano-tazobactam y cefiderocol.

**En base a lo anterior, ¿considera que el tratamiento empírico es adecuado? ¿Sería necesario ajustar el tratamiento tras los resultados de los hemocultivos?**

- a) El tratamiento elegido inicialmente es adecuado, aunque sería necesario cambiar la antibioterapia a cefiderocol 2g/8h tras los hemocultivos.
- b) El tratamiento elegido inicialmente es adecuado y no requiere ningún tipo de modificación.

- c) El tratamiento elegido inicialmente no es adecuado y sería necesario cambiar la antibioterapia a cefiderocol 2g/8h tras los hemocultivos.
- d) El tratamiento elegido inicialmente no es adecuado y sería necesario cambiar la antibioterapia a meropenem-vaborbactam 2g/2g/8h tras los hemocultivos.

La respuesta correcta es la **c** ya que el tratamiento elegido no es adecuado porque solamente cubre infecciones por *A. baumannii* pero no por *P. aeruginosa* multi-resistente y sería necesario cambiar la antibioterapia a cefiderocol 2g/8h tras los hemocultivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antibióticos [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
2. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calvo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(1).
3. Oromí-Durich. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina integral*. 2000; 36 (10).
4. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA A One Health Response. 2022.
5. Hiris. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. 2021.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 9 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
7. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Med MD*. 2013;4.5(3):186-191.
8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–81.
9. Rodrigo C. Gestión clínica para el manejo apropiado de antibióticos. *Revista Chilena de Salud Pública*. 2016; 20:45-52.
10. Baquero F. *From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens*. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(6):510-18.
11. Zhu Y, Huang WE, Yang Q. *Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria*. *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd. 2022; 15:735-46.
12. Calderón G, Aguilar L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*. 2016; 73(621):757-63.
13. Astocondor-Salazar L. Betalactamasas: la evolución del problema. *Revista Peruana de Investigación en Salud*. 2018; 2(2):42–9.
14. Bush K. *Past and Present Perspectives on  $\beta$ -Lactamases*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(10):e01076-18.
15. Calvo J, Cantón R, Fernández F, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2011.
16. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. *Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2): e00079-17.

17. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. *Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections*. Clin Microbiol Rev. 2019; 32(4): e00031-19.
18. Tamma PD, Hsu AJ. *Defining the Role of Novel  $\beta$ -Lactam Agents That Target Carbapenem-Resistant Gram-Negative Organisms*. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019; 8(3):251-60.
19. Doi Y. *Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections*. Clinical Infectious Diseases. 2019; 69(Suppl 7):565–75.
20. Organización Mundial de la salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. 2017 [citado 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
21. Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, Ashagire M. *Emerging carbapenem-resistant enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: A review*. Infect Drug Resist. 2021; 14:4363–74.
22. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. *Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections*. Clin Infect Dis. 2022;74(12):2089–114.
23. Mensa J, Soriano A, Lopez-Suñe E, Llinares P, Zboromyrska JB. Guía de terapéutica antimicrobiana. 2022.
24. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. *Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis. 2018; 18(4):391–400.
25. Fichas técnicas de los medicamentos [Internet]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
26. Losito AR, Raffaelli F, del Giacomo P, Tumbarello M. *New Drugs for the Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections with Limited Treatment Options: A Narrative Review*. Antibiotics. 2022;11(5):1–25.
27. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. *Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients*. Clinical Microbiology and Infection. 2019; 25(8):932–42.
28. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>
29. Gorrie C, Higgs C, Carter G, Stinear TP, Howden B. *Genomics of vancomycin-resistant enterococcus faecium*. Microbial Genomics. Microbiology Society; 2019; 5.
30. Lee BJ, Vu BN, Seddon AN, Hodgson HA, Wang SK. *Treatment Considerations for CNS Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium: A Focused Review of Linezolid and Daptomycin*. Annals of Pharmacotherapy. SAGE Publications Inc. 2020;54: 1243–51.

31. Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, Rybak MJ.  *$\beta$ -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;70(6):1738–43.
32. Nau R, Blei C, Eiffert H. *Intrathecal antibacterial and antifungal therapies*. Clin Microbiol Rev. 2020; 33(3).
33. Huber J, Donald RGK, Lee SH, Jarantow LW, Salvatore MJ, Meng X, et al. *Chemical genetic identification of peptidoglycan inhibitors potentiating carbapenem activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Chem Biol. 2009; 16(8):837–48.
34. McGuinness WA, Malachowa N, Deleo FR. *Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus*. Yale journal of biology and medicine. 2017; 90.
35. Cong Y, Yang S, Rao X. *Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections: A review of case updating and clinical features*. Journal of Advanced Research. 2020; 21:169–76.
36. Holubar M, Meng L, Alegria W, Deresinski S. *Bacteremia due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: An Update on New Therapeutic Approaches*. Infectious Disease Clinics of North America. 2020; 34:849–61.

# 4 Papel del farmacéutico en el seguimiento de terapia antimicrobiana en situaciones especiales: pacientes críticos, inmunodeprimidos y circuitos extracorpóreos.

**Autores:** Francisco Javier Juliá Luna, Blas Criado Rubio, Fernando Jesús Alonso Salmerón, Almudena Loizaga Celada, Beatriz de la Calle Riaguas.

**Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina**

## 1. INTRODUCCIÓN

El uso de antimicrobianos es muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Como ejemplo de ello, en el año 2019, el estudio ENVIN-HELICS<sup>1</sup> reveló que el 64% de los pacientes ingresados en UCI con una estancia mayor a 24 horas utilizaron uno o más antimicrobianos.

Entre un 30 a 60% de los antimicrobianos utilizados en las UCIs son innecesarios, inapropiados o subóptimos. Esto ha contribuido al aumento de la resistencia antimicrobiana. Un informe reciente estima que la mortalidad relacionada a la misma, para el año 2050, ascenderá a 10 millones de personas, si no se toman medidas globales que confronten este problema<sup>2</sup>.

Los **pacientes críticos** pueden presentar una serie de características fisiopatológicas que ocasionen cambios en la farmacocinética de los antibióticos, alterando de esta forma el resultado terapéutico. Entre los parámetros que mayormente se encuentran alterados podemos destacar un incremento en el volumen de distribución (Vd) y alteración en el aclaramiento plasmático (Clp) de los fármacos<sup>3</sup>. Conociendo estas variaciones es posible desarrollar protocolos de dosificación individualizados y así minimizar la aparición de organismos resistentes. Por este motivo, la monitorización de los antimicrobianos en el paciente crítico puede ser una buena alternativa para obtener mejores resultados clínicos<sup>4</sup>.

En los **pacientes con inmunosupresión** el sistema inmune está alterado, lo que se traduce en mecanismos de defensa deficientes. La inmunodeficiencia en sí misma y la gravedad de su

enfermedad hacen que este grupo de pacientes presente un mayor riesgo de infección, sobre todo por patógenos oportunistas<sup>5</sup>.

De la misma forma, los pacientes que presentan algún tipo de **circuito extracorpóreo** no están exentos de sufrir complicaciones. Las alteraciones farmacocinéticas a las que son propensos estos pacientes afectan a las concentraciones de antimicrobianos; en algunos casos solo es posible su uso mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas (Cp)<sup>6</sup>.

Para desarrollar en un hospital un programa de política de antibióticos es necesaria la participación activa de todo el personal sanitario, tanto la de aquellos dedicados al control y la vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria como la de los dedicados a su prevención o tratamiento<sup>7</sup>.

## 2. PACIENTES CRÍTICOS

Se han descrito una serie de factores que llevan al médico de UCI a tener un bajo umbral para iniciar terapia antibiótica, entre éstos destacan: la gravedad de la enfermedad, la disfunción orgánica, el estado de inmunodepresión, la alteración de las barreras y la incertidumbre diagnóstica de un cuadro séptico. Todos ellos son elementos que impulsan el abuso en la prescripción, tanto en frecuencia como en espectro<sup>2,3</sup>.

Es por esto necesario el desarrollo de diversas **estrategias** para optimizar el uso de antibióticos y con ello mejorar los resultados clínicos, disminuir la presión selectiva sobre cepas de bacterias, reducir los efectos adversos y controlar los costes<sup>2</sup>.

### 1 □ □ **Estrategia 1: Adecuada elección de Tratamiento Empírico.**

La elección inicial de tratamiento antimicrobiano en un paciente crítico habitualmente ocurre sin toda la información requerida, teniéndose que adaptar a la epidemiología local y los agentes frecuentemente involucrados en el foco de infección. De igual manera, la elección del fármaco implica conocer las características farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas

(PD), que permitan asegurar su concentración óptima en el sitio de infección. Recomendar esquemas específicos resulta inviable; existe una gran variabilidad en los factores mencionados, por lo que cada institución de salud debe protocolizar y elaborar guías clínicas sobre terapias empíricas según su realidad local.

## **2□□ Estrategia 2: Control de foco.**

En determinados cuadros clínicos controlar el foco es igual, o más relevante, que iniciar una terapia antimicrobiana de forma precoz. El desbridamiento quirúrgico o el drenaje de heridas, así como remover un cuerpo extraño, representan estrategias que permiten restablecer la fisiología normal mejorando el pronóstico. Además, permiten obtener muestras del foco infeccioso con objetivo de optimizar posteriormente el empleo de antibióticos.

## **3□□ Estrategia 3: Desescalado terapéutico.**

El desescalado busca tres objetivos: reducción del uso de antimicrobianos de amplio espectro, disminución del número de antibacterianos y menor duración de la terapia.

La estrategia terapéutica más apropiada en el paciente crítico es comenzar con una terapia antimicrobiana que cubra los posibles patógenos causantes de la infección (antibiótico de amplio espectro), para desescalar lo antes posible a un tratamiento de cobertura terapéutica menor (antibiótico de espectro reducido). Con esta estrategia se garantiza por un lado la terapia antibiótica más eficiente, además de minimizar la aparición de gérmenes multirresistentes.

## **4□□ Estrategia 4: Duración reducida de la terapia antimicrobiana.**

La suspensión precoz de las terapias según la evolución clínica impactaría, en mayor grado, en la reducción de la presión selectiva y el consiguiente daño ecológico. El seguimiento con biomarcadores de sepsis, específicamente la procalcitonina, ha permitido disminuirla duración de la terapia antibiótica en UCI con reducción de la mortalidad; algunos estudios han demostrado que las mediciones de procalcitonina pueden reducir la duración de antibioticoterapia en 25 a 65% de los pacientes sépticos<sup>7</sup>.

## 5 □ □ Estrategia 5: Utilización de los parámetros PK/PD<sup>8</sup>.

La aplicación de los modelos PK/PD ayudan a predecir la eficacia clínica y bacteriológica de un antimicrobiano en la práctica clínica diaria. En función del comportamiento pK/pD los antibióticos se clasifican en tres grupos:

□ **Antibióticos con actividad dependiente del tiempo y efecto post-antibiótico mínimo o moderado:** son más eficaces prolongando la duración de exposición (estrategia de perfusión extendida/continua). Ej: betalactámicos, quinolonas.

□ **Antibióticos con actividad dependiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico:** alcanzan su máxima eficacia aumentando su concentración (estrategia de ampliación del intervalo). Ej: aminoglucósidos.

□ **Antibióticos con actividad independiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico:** Su eficacia aumenta prolongando la exposición. Ej: glicopéptidos.

**Tabla 1.** Clasificación de los antibióticos según su comportamiento PK/PD<sup>9</sup>.

Comportamiento PK/PD	Fármaco	Estrategia de optimización
<b>Tiempo-dependiente</b>	<b>Betalactámicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilinas (T&gt;CMI&gt;50%)</li> <li>• Cefalosporinas y aztreonam (T&gt;CMI&gt;60-70%)</li> <li>• Carbapenemes (T&gt;CMI&gt;30-40%)</li> </ul> <b>Macrólidos</b> (T>CMI>40%)	<u>Objetivo:</u> conseguir una larga exposición al antibiótico. <u>Estrategia:</u> priorizar la administración en perfusión continua/extendida sobre una administración en bolo IV.
<b>Concentración-dependiente</b>	<b>Aminoglucósidos</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥10-12) <b>Fluoroquinolonas</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥25-30) <b>Metronidazol</b> (índice PK/PD no establecido) <b>Daptomicina</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥666)	<u>Objetivo:</u> utilizar altas dosis de antibiótico e intervalos de dosificación amplios <u>Estrategia:</u> administrar la dosis total diaria en bolo IV.
<b>Concentración-independiente</b>	<b>Glicopéptidos, vancomicina</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥400) <b>Linezolid</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥100) <b>Tetraciclinas</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥15-25) <b>Clindamicina</b> (índice PK/PD no establecido) <b>Azitromicina</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥25) <b>Tigeciclina</b> (AUC <sub>24h</sub> /CMI≥15-20)	<u>Objetivo:</u> aumentar la concentración para prolongar la inhibición del crecimiento bacteriano. <u>Estrategia:</u> optimizar la dosis

### 3. PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

La frecuencia de los pacientes inmunodeprimidos ha aumentado en las últimas décadas y es previsible que siga aumentando. Estos pacientes requieren de un abordaje específico con tratamientos antibióticos bactericidas, prolongados y en combinaciones. Se recomienda iniciar el tratamiento de manera temprana si existe sospecha de factores de riesgo.

A la hora de hablar del paciente inmunodeprimido debemos tener en cuenta que cada tipo de inmunosupresión presenta un riesgo específico de infección concreto. En la Tabla 2 se presenta un resumen de los principales microorganismos causantes de infección.

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades de origen genético, en las que existe un defecto cuantitativo o funcional de la respuesta inmunológica. Por el contrario, las inmunodeficiencias secundarias aparecen en relación con otra patología, como el virus de la inmunodeficiencia humana (**VIH**) o **trasplantados**, o como resultado de algún tratamiento, como corticoides, quimioterapia o terapias biológicas<sup>10</sup>.

**Tabla 2.** Microorganismos causantes de infección más frecuentes en el paciente inmunodeprimido<sup>10,11</sup>.

<b>BACTERIAS GRAM (+)</b>	<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>
<b>BACTERIAS GRAM (-)</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa.</i> <i>Escherichia coli.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>
<b>MICROORGANISMOS ANAEROBIOS</b>	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<b>HONGOS</b>	<i>Pneumocystis jirovenii.</i> <i>Cryptococcus neoformans.</i>
<b>VIRUS</b>	<i>Citomegalovirus.</i> <i>Herpes virus varicela-zóster.</i> <i>Influenzavirus.</i> <i>Virus respiratorio sinticial.</i>

**Principales pacientes inmunodeprimidos<sup>10</sup>:**

□ **Pacientes neutropénicos.** La incidencia y gravedad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos circulantes. La duración de la neutropenia y la rapidez de instauración son factores determinantes en el desarrollo de infecciones. Es fundamental establecer el riesgo, alto o bajo (Tabla 3), pues va a condicionar la elección de la antibioterapia empírica, el manejo y la duración. Los pacientes oncohematológicos son aquellos que con mayor frecuencia experimentan neutropenia.

□ **Receptores de trasplante de órgano sólido.** El rechazo del injerto y las infecciones graves son las principales complicaciones en el paciente trasplantado.

□ **Pacientes en tratamiento con terapias biológicas.** Estos pacientes sufren mayor frecuencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que requieren especial vigilancia y un despistaje de la infección previo al tratamiento.

□ **Pacientes VIH.** El recuento total de linfocitos se ve disminuido, afectando a la inmunidad. El estadio avanzado de la enfermedad se caracteriza clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, dada la disminución progresiva de los linfocitos CD4 y elevación de la carga viral (CV).

**Tabla 3.** Clasificación de pacientes neutropénicos de alto y bajo riesgo<sup>10</sup>.

Grupo de riesgo	Características del paciente
<b>Alto riesgo</b>	Neutropenia grave < 100 células/ $\mu$ L Neutropenia prolongada > 7 días Neoplasia hematológica Trasplante de médula ósea Mal estado general o elevada comorbilidad Sepsis o shock complejo Otros: edad > 60 años, inmunodeprimidos Neutropenia de larga duración > 7 días
<b>Bajo riesgo</b>	Tumor sólido Edad < 60 años, sin comorbilidades Fiebre de origen desconocido o infección simple Neutropenia de corta duración < 7 días

### 3.1. Infecciones bacterianas

La combinación de antibióticos se elige generalmente para sepsis neutropénica y/o en pacientes con sospecha de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*; las combinaciones habituales son: ceftazidima o piperacilina-tazobactam frente a meropenem + aminoglucósido.

La terapia combinada con dos fármacos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* está indicada en neutropenia febril, sepsis grave y shock séptico e infecciones graves como neumonía, endocarditis y meningitis. En estos casos, los pacientes deben recibir la dosis inicial de carga completa de cada antibiótico independientemente de la función renal; las dosis posteriores pueden ser modificadas<sup>12</sup>.

Para valorar la eficacia del tratamiento se necesitan al menos de 3 a 5 días. Si en las pruebas microbiológicas se consigue algún aislamiento se recomienda ajustar la antibioterapia según el antibiograma y continuar el tratamiento hasta la negativización de los cultivos<sup>10</sup>.

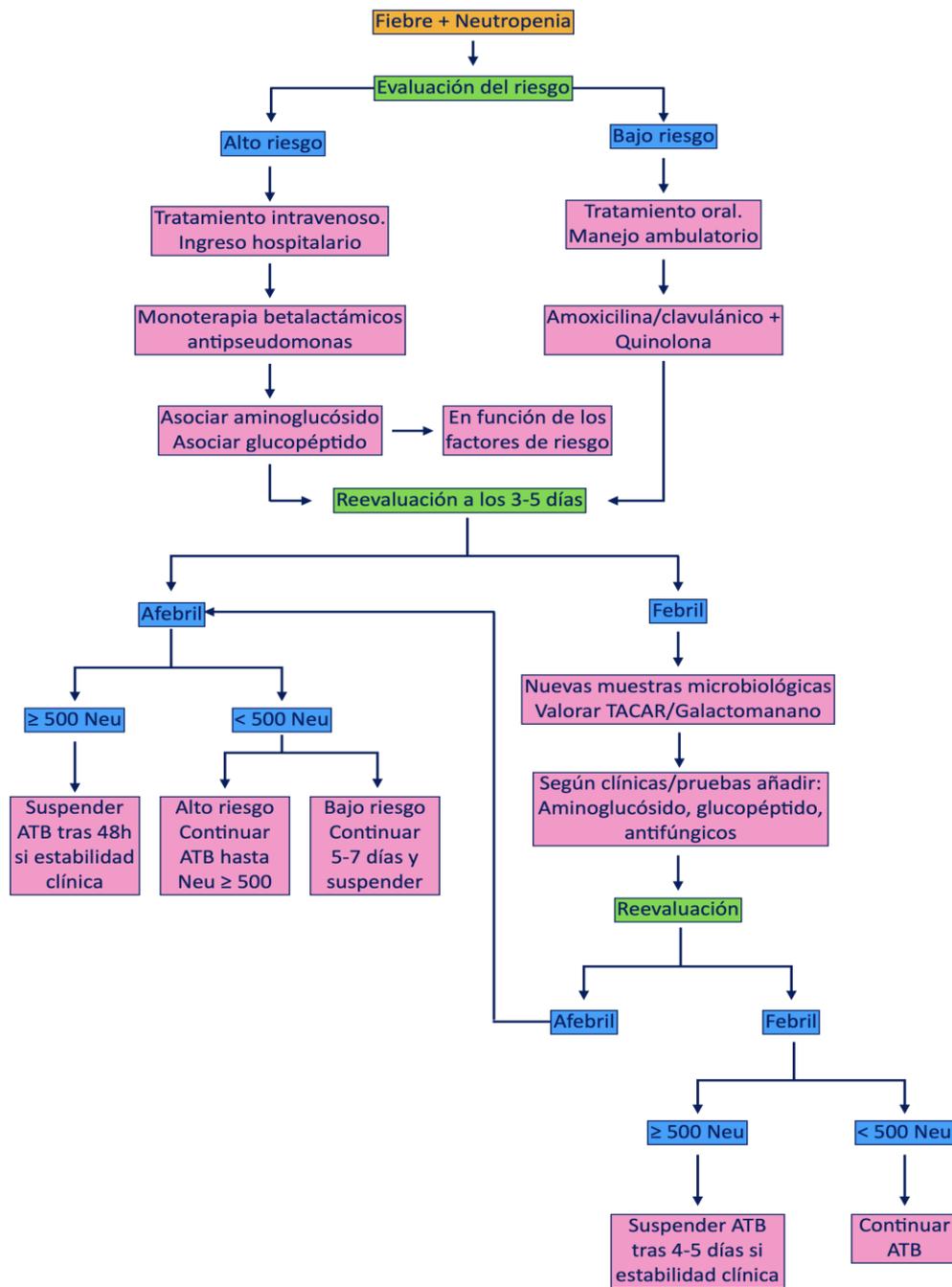


Figura 1. Manejo del paciente neutropénico con fiebre<sup>10</sup>.

### 3.2. Infecciones fúngicas

#### □ *Pneumocystis jirovecii*

El riesgo de infección por *P. jirovecii* es mayor en los primeros 6 meses post trasplante y durante los periodos de intensa inmunosupresión. Se recomienda la profilaxis por *P. jirovecii* en pacientes oncológicos y trasplantados.

Tabla 4. Clasificación de profilaxis y tratamiento de *Pneumocystis jirovecii*

Indicación	Principio activo	Posología	Observaciones
Profilaxis	Sulfametoxazol/ Trimetoprim* (SXT/TMP)	800/160 mg c/24h o c/72h vo.	<b>1º línea.</b> Ajuste a FR: -Cl <sub>Cr</sub> 15-30 mL/min la mitad de la dosis estándar. -Cl <sub>Cr</sub> <15 mL/min contraindicado
	Dapsona	100 mg c/24h vo.	Si contraindicación a SXT/TMP
	Clindamicina + Primaquina*	300 mg c/8h + 15 mg c/24h vo.	
	Pentamidina*	300 mg mensual v. inh.	
Tratamiento	(SXT/TMP)*	20/100 mg/kg c/24h, dividido en dos o más dosis durante 14 días.	<b>1º línea.</b> Ajuste a FR: -Cl <sub>Cr</sub> 15-30 mL/min la mitad de la dosis estándar. -Cl <sub>Cr</sub> <15 mL/min contraindicado
	Pentamidina	4 mg/kg c/24h iv	Duración: 21 días
	Clindamicina + Primaquina	900 mg c/8h iv + 30 mg c/24h v.o.	

\*Ajuste en IR.

#### □ *Aspergillus*

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una enfermedad severa que puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento debe iniciarse tempranamente si existe sospecha clínica. La profilaxis puede prevenir la aspergilosis invasiva y deben balancearse con las toxicidades, interacciones medicamentosas, coste y selección de resistencias.

Actualmente se considera al voriconazol el tratamiento de elección de la API<sup>9,11</sup>. El tratamiento combinado puede ser una estrategia para el tratamiento de la aspergilosis refractaria. La duración recomendada mínima de tratamiento es de 6 a 12 semanas, hasta desaparición de signos radiológicos<sup>13</sup>.

**Tabla 5.** Clasificación de profilaxis y tratamiento de *Aspergillus*.

Tratamiento	Dosis habitual recomendada	Efectos adversos	Observaciones
<b>Posaconazol</b>	Día 1: 300 mg c/12 h. Posteriormente 300 mg c/24h iv o vo.		Terapia de profilaxis. Valorar terapia secuencial.
<b>Voriconazol</b>	<b>IV:</b> Día 1: 6 mg/kg c/12h Posteriormente: 4 mg/kg c/12h <b>ORAL:</b> <u>Peso &gt; 40 kg:</u> Día 1: 400 mg c/12h. Posteriormente 200 mg c/12h <u>Peso &lt; 40 kg:</u> Día 1: 200 mg c/12h. Posteriormente 100 mg c/12h	Leucopenia, anemia, toxicidad hepática, rash, alteraciones visuales, alteraciones gastrointestinales, reacciones infusionales y síndrome de Stevens-Johnson.	La forma iv está contraindicada en pacientes con $Cl_{Cr} < 50$ ml/min por acumulación de su excipiente. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos.
<b>Isavuconazol*</b>	<b>IV y ORAL:</b> Día 1 y 2: 200 mg c/8h Posteriormente 200 mg c/24h.	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, alteraciones hepáticas, hipopotasemia.	En caso de intolerancia o contraindicación a Voriconazol.
<b>Anfotericina B liposomal</b>	<b>IV:</b> 3-5 mg/kg c/24 h	Nefrotoxicidad, reacciones infusionales, rash, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia.	*Pacientes neutropénicos con fiebre persistente.
<b>Caspofungina</b>	<b>IV:</b> - Día 1: 70 mg c/24h. - Posteriormente 50 mg c/24h (70 mg c/24h si >80Kg o administración concomitante de inductores enzimáticos)	Cefalea, fiebre, vómitos, diarrea y prurito.	*Candidiasis invasiva.
<b>Anidulafungina</b>	<b>IV:</b> Día 1: 200 mg c/24h.		

	Posteriormente 100 mg c/24h.		
--	------------------------------	--	--

### 3.3. Infecciones virales

#### □ Citomegalovirus (CMV)<sup>11</sup>

CMV tiene un gran impacto en la supervivencia de los pacientes inmunodeprimidos. La afectación del tracto gastrointestinal es la más frecuente y puede presentar efectos indirectos por su acción inmunomoduladora. La profilaxis está indicada en todos los pacientes de riesgo tras el trasplante con una duración de 3-6 meses.

El ganciclovir iv se emplea en el tratamiento de infecciones graves por CMV, en aquellos con inadecuada tolerancia oral o en presencia de elevada CV. La duración del tratamiento debe guiarse por la resolución de síntomas clínicos y monitorización de la CV.

**Tabla 6.** Clasificación de profilaxis y tratamiento de *Citomegalovirus*

Tratamiento	Dosis recomendada en profilaxis		Dosis recomendada en tratamiento		Efectos adversos
Valganciclovir*	900 mg c/24 h vo. con alimentos		900 mg c/12h vo.		Leucopenia, neutropenia
Ganciclovir*	<b>Inducción:</b> 5 mg/kg c/12 h iv 7-14 días.	<b>Mantenimiento</b> 5 mg/kg c/24h iv	<b>Inducción:</b> 5 mg/kg c/1 h iv 14-21 días	<b>Mantenimiento:</b> 5 mg/kg c/24h iv	

\*Ajuste en IR.

## 4. CIRCUITOS EXTRACORPÓREOS

La dosificación de antimicrobianos en pacientes críticos con terapias de soporte renal y cardiorrespiratoria es bastante compleja por los cambios que se producen en la farmacocinética y farmacodinamia.

La información obtenida de la literatura es escasa y no extrapolable por la variabilidad de los estudios y la escasa disponibilidad de datos, ya que habitualmente se realizan sobre grupos reducidos de pacientes. Esta elevada variabilidad puede condicionar las  $C_p$  pudiendo crear situaciones de fallo terapéutico por infradosificación o toxicidad, siendo especialmente significativo en fármacos con estrecho margen terapéutico.

La monitorización sérica es considerada la estrategia más efectiva para optimizar la terapia antimicrobiana<sup>14</sup>.

#### 4.1. Técnicas de reemplazo renal continuas (TRRC)

El uso de las TRRC supone una alteración en la farmacocinética de muchos antimicrobianos, debido tanto a propiedades propias del fármaco ( $V_d$  o grado de unión a proteínas plasmáticas [UPP]) como a factores relacionados con el sistema empleado<sup>15</sup>.

##### □ **Propiedades del fármaco**<sup>15,16</sup>

Dado que las TRRC sustituyen la función del riñón, los fármacos que se verán más afectados serán aquellos que dependan del aclaramiento renal ( $Cl_{renal}$ ). Los fármacos hidrofílicos (ej. aminoglucósidos, beta-lactámicos o glucopéptidos) son fármacos con bajo  $V_d$ , que permanecen en sangre y son eliminados sobre todo por vía renal. Por el contrario, los fármacos lipofílicos, con un alto  $V_d$ , se concentran en tejidos periféricos viéndose menos afectada su eliminación por alteraciones renales. A mayor  $V_d$ , el fármaco se verá menos afectados por variaciones en la eliminación renal, por tanto, los fármacos hidrofílicos requerirán mayores dosis en pacientes con TRRC.

Por otro lado, considerando que el tamaño de poro no filtra proteínas plasmáticas (>50.000 Da), únicamente el **fármaco libre** (fl) (no UPP) será eliminado en las TRRC<sup>17</sup>. A mayor UPP, menor eliminación por el sistema. Este concepto puede cuantificarse mediante el llamado **Coefficiente de Cribado o Sieving** ( $C_s$ ), que refleja la ratio entre la concentración de fármaco en ultrafiltrado ( $C_{uf}$ ) y plasma ( $C_p$ ):

$$C_s = C_{uf}/C_p$$

Se debe considerar que existen factores en los pacientes críticos que pueden afectar a este coeficiente como la **hipoalbuminemia**. En esta situación la cantidad de fl puede

incrementarse de forma considerable favoreciendo su eliminación. Además, las acumulaciones de ciertos solutos en pacientes con insuficiencia renal grave pueden alterar el grado de UPP, contribuyendo a su vez a este aumento de fl.

#### □ **Propiedades del procedimiento de remplazo renal**<sup>18</sup>

Respecto al equipo de remplazo renal, la eliminación del fármaco dependerá de la superficie del filtro, del flujo de hemofiltración, del modo de remplazo del fluido y del uso de técnicas combinadas de dilución/convención o exclusivamente una de ellas.

La **difusión**, el principio fundamental de diálisis, consiste en el paso de solutos a través de la membrana en base a diferencias del gradiente de concentración. Las membranas de alto flujo de diálisis presentan tamaños de poro más grande que las membranas tradicionales, por lo que antibióticos con **bajo peso molecular (PM)** podrían perderse de la circulación (como el fluconazol) sistémica.

Por otro lado, la **convención**, la base de la hemofiltración, se basa en el paso activo de solutos mediante un gradiente de presión. Por este método, la pérdida de fármacos es independiente del tamaño de molécula ya que la mayoría de estas membranas tiene tamaños de poro superiores a la mayor parte de antibióticos (30.000-50.000 Da). Además, la reposición del ultrafiltrado generado con fluidos para preservar el volumen supone una dilución de fármaco en el torrente circulatorio, bien pre-filtración (pre-dilución) o tras el filtrado (post-dilución), que afectará a la concentración y al aclaramiento del fármaco (Cl<sub>F</sub>).

Cuando la reposición se realiza **post-dilución**, el Cl<sub>HF</sub> puede ser calculado mediante el Coeficiente de Cribado o Sieving (**Cs**) y el flujo de hemofiltración (**Q<sub>uf</sub>**) empleado:

$$Cl_{HF} = Q_{uf} \times Cs$$

Si la reposición se hace **pre-dilución**, considerando que el plasma se ha diluido previamente a la entrada en el hemofiltro, el aclaramiento dependerá también del factor de dilución:

$$Cl_{HF} = Q_{uf} \times Cs \times (Q_{BF}/Q_{BF}+Q_{RF})$$

**Q<sub>BF</sub>**: flujo de sangre

**Q<sub>RF</sub>**: flujo del líquido de remplazo

En base a estos datos, es posible estimar las dosis necesarias para un paciente, en base a la dosis habitual y el porcentaje de fármaco que es aclarado:

$$D_{\text{necesaria}} = D_{\text{habitual}} \times \left( \frac{Cl_{\text{renal}} + Cl_{\text{HF}} + Cl_{\text{no renal}}}{Cl_{\text{total}}} \right)$$

Conociendo el aclaramiento total y el no renal de los fármacos en base a la literatura<sup>15</sup>, es posible calcular la dosis requerida. Suponiendo que no existe  $Cl_{\text{renal}}$  durante la TRRC, la ecuación se simplifica:

$$D_{\text{necesaria}} = D_{\text{habitual}} \times \frac{(Cl_{\text{HF}} + Cl_{\text{no renal}})}{Cl_{\text{total}}}$$

No obstante, estas fórmulas presentan importantes limitaciones, como la no consideración del empleo de diferentes estrategias de dosificación de antimicrobianos, como perfusiones extendidas/continuas de betalactámicos, para conseguir los objetivos PK/PD. Así en fármacos concentración dependientes como los aminoglucósidos es más adecuado mantener la misma dosis que para pacientes sin deterioro de función renal, pero aumentando la frecuencia de dosificación.

La severidad del paciente y la sensibilidad del microorganismo al fármaco deben tenerse en cuenta siempre a la hora de dosificar los antimicrobianos en estos de pacientes.

#### **4.2. Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)<sup>19,20</sup>**

Las técnicas ECMO son procedimientos empleados en pacientes críticos con fallo cardíaco y/o respiratorio, que permiten mantener al paciente refractario a tratamientos convencionales durante un periodo de tiempo limitado.

El conocimiento de las características físico-químicas de los fármacos puede facilitar la elección y su dosificación en pacientes en terapia con ECMO. Los principales cambios descritos son debidos a:

- 1   Secuestro del fármaco por el circuito ECMO,
- 2   Aumento del  $V_d$  del fármaco,
- 3   Cambios en su eliminación ( $Cl_p$ ).

La unión de los fármacos al sistema depende de sus propiedades físico-químicas, PM, UPP, grado de ionización y de su lipofilia. Fármacos con alta lipofilia y UPP presentan mayor probabilidad de ser retenidos en el circuito ECMO, lo que conlleva concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) menores de fármaco y riesgo de fallo terapéutico.

Por otra parte, las consideraciones fisiopatológicas propias de pacientes críticos, tales como: la penetración capilar, los intercambios y retención de fluidos, el pH del medio (que puede hacer variar el grado de ionización del fármaco y a la vez su UPP), etc. también afectan a dichas  $C_p$ .

Son numerosos los estudios publicados en este campo, siendo la variabilidad en las condiciones de los pacientes, la técnica depurativa empleada, los flujos de sangre y líquidos de diálisis/reposición, membranas empleadas, etc. hacen difícil la estandarización de la dosificación en función de las características de los estudios. Por ejemplo, la vancomicina es un fármaco hidrófilo y con moderada UPP, siendo los principales cambios descritos un secuestro bajo-moderado por el circuito y un aumento del  $V_d$ . Las recomendaciones actuales se basan en ajustar las dosis monitorizando las  $C_p$ .

## 5. CASO CLÍNICO

Varón de 50 años que ingresa en UCI por insuficiencia respiratoria aguda severa (IRAS).

### Antecedentes personales

- Exadicto a drogas por vía parenteral (ADVP)
- Trastorno de la personalidad
- Hepatitis C tratada con interferón y ribavirina en 2016
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en marzo 1990 no tratada actualmente
- Tuberculosis tratada durante estancia en prisión.

En la Tabla 7 se refleja el tratamiento habitual del paciente.

**Tabla 7.** Tratamiento habitual del paciente.

Medicamento	Posología	Vía de administración
-------------	-----------	-----------------------

<b>DISULFIRAM</b>	250 mg c/24h	Oral
<b>OMEPRAZOL</b>	20 mg c/24h	Oral
<b>CLONAZEPAM</b>	2 mg c/8h	Oral
<b>QUETIAPINA</b>	50 mg c/24h	Oral
	200 mg c/24h	Oral
<b>AMITRIPTILINA</b>	25mg c/12h	Oral
<b>METADONA</b>	70 mg c/24h	Oral
<b>ALPRAZOLAM</b>	2 mg c/24h	Oral

### Motivo del ingreso

Acude a urgencias a través del 112, tras ser encontrado con IRAS y signos de broncoaspiración, a su llegada se le traslada a la UCI. En la primera radiografía se observan infiltrados en base izquierda.

### Evolución clínica y tratamiento

A su llegada a UCI, por sospecha de neumonía comunitariase inicia terapia empírica con ceftriaxona 2 g intravenosa (iv) cada 24 h, levofloxacino 500 mg iv cada 12 h y cotrimoxazol 800/160 mg iv cada 12 h. Se extraen hemocultivos, urocultivos, serologías, antigenurias y *screening* multirresistencia. Se reinicia tratamiento antirretroviral (TAR) con darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir cada 24 h por sonda nasogástrica (SNG).

Ante persistencia de fiebre a los 3 días, se escala a piperacilina/tazobactam 4/0,5 g iv cada 6 h durante 8 días hasta desaparición de signos de infección. A los 10 días, reinicia cuadro de fiebre, ampliándose el espectro de tratamiento con meropenem 1 g iv cada 8 h y linezolid 600 mg iv cada 12 h. A los 4 días, ante los resultados negativos de los cultivos y la aparición de toxicidad medular, se suspende linezolid y se disminuye la dosis de cotrimoxazol a 800/160 mg cada 24 h, añadiéndose ácido folínico 25 mg iv cada 24 h como rescate. A su vez se añade al TAR dolutegravir 50 mg por SNG cada 24 h. También se detecta PCR positiva para CMV y se inicia tratamiento con valganciclovir 900 mg por SNG cada 12 h por 10 días. Tras 10 días de tratamiento con meropenem se finaliza el episodio febril, y debido a la adición de dolutegravir también se consigue una CVde VIH indetectable.

A las 3 semanas del último tratamiento antibiótico se inicia un nuevo episodio infeccioso, detectándose en el catéter crecimiento de *Staphylococcus epidermidis* meticilin resistente pero sensible a vancomicina, sin datos de bacteriemia. Se inicia vancomicina 1 g iv cada 12 h.

Tras 15 días de tratamiento, se observó un aumento de los niveles de creatinina sérica del paciente, por tanto, ante la sospecha de nefrotoxicidad se cambió el tratamiento con daptomicina 840 mg iv cada 24 h.

Una semana después ante estabilidad del paciente, descenso de los valores de leucocitosis y PCR, se procede a su alta a planta manteniendo tratamiento dirigido con daptomicina durante 7 días, además de cotrimoxazol como profilaxis y el tratamiento antirretroviral.

## **Discusión**

Nuestro paciente llega a la UCI diagnosticado de neumonía, iniciándose tratamiento empírico adecuado para cubrir los patógenos más implicados en esta enfermedad siguiendo las guías clínicas, además al tratarse de un paciente con infección por VIH se añade cotrimoxazol como cobertura de posible infección por *Pneumocystis jirovecii*, como se indica en el manejo de paciente inmunodeprimido.

Posteriormente se escala piperacilina/tazobactam, ya que en este tipo de paciente también es común la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, que quedaría cubierto bajo este tratamiento. Como pese a todo esto, mantiene signos de infección, se escala a una cobertura de mayor espectro con meropenem y linezolid, este último se retira de manera precoz, ante la sospecha de que sea el causante de la toxicidad medular del paciente, además del cotrimoxazol a dosis altas, que se disminuye a dosis profilácticas de manera adecuada ante la ausencia de crecimiento de *Pneumocystis jirovecii*. Por último, por posible invasión medular del VIH, y por tanto ante la persistencia del virus se añade dolutegravir al TAR.

En uno de los cultivos se detecta una infección de catéter por *Staphylococcus epidermidis* meticilin resistente. Al ser sensible a vancomicina se inicia tratamiento con esta de manera dirigida, sin embargo, ante la persistencia de síntomas, la nefrotoxicidad inducida por la

vancomicina y el hallazgo del microorganismo en un hemocultivo, confirmando la bacteriemia, se decide sustituir la estrategia, dirigiendo esta vez a daptomicina, lo cual es una respuesta adecuada ajustándose los datos del antibiograma (CMI = 1 mg/ml), así como menos nefrotóxica que vancomicina. Consiguiéndose tras esto una resolución efectiva de la infección, como se pudo apreciar en el descenso de la leucocitosis y de la PCR.

En resumen, consideramos que el manejo del paciente fue correcto, en primer lugar, desde el punto de vista del paciente crítico, desde un primer momento se adaptaron los tratamientos empíricos a la situación del paciente, así como al posible origen de las sucesivas infecciones, con el fin de tener controlado el foco de la infección. También se adecuó la duración de los tratamientos sin interrupciones bruscas salvo causa justificada, como fue el caso del linezolid, por la aparición de toxicidad medular como reacción adversa. Y, por último, las escaladas y desescaladas fueron realizadas correctamente en base de la situación del paciente, así como de los resultados que se iban obteniendo en los distintos cultivos, tratando siempre de dirigir la estrategia de la manera más adecuada posible. Y desde el punto de vista del paciente inmunodeprimido también fue un manejo correcto, en primer lugar, tratando la causa de esa inmunodeficiencia hasta conseguir una CV indetectable, y por otro lado cubriendo de manera empírica la posible aparición de los patógenos que más afectan a estos pacientes como en este caso, *Pneumocystis jiroveci*.

### ***¿Cómo intervino el farmacéutico hospitalario en la adecuación farmacoterapéutica del paciente?***

En cuanto al papel del farmacéutico, como miembro del equipo PROA, ha comprobado la adecuación de los tratamientos, tanto en términos de indicación, posología, duración y monitorización de reacciones adversas. También ha analizado las posibles interacciones que podrían aparecer en el tratamiento, en especial aquellas que afecten a la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico y del TAR. Se han ido comprobando los resultados de los cultivos y se ha monitorizado la disminución de reactantes de fase aguda para asegurar que los tratamientos están siendo dirigidos correctamente y que se están controlando los focos, así como se ha vigilado la correcta cobertura antimicrobiana de patógenos oportunistas y multirresistentes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Manual de definiciones y términos. Registro ENVIN-HELIC. 2022. Disponible en: [https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual\\_2022.pdf](https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2022.pdf)
2. Arancibia JM. *Strategies for the use of antimicrobials in seriously patients*. Medicina clínica Condes. 2019; 30(2):151-159.
3. Hoff B, Maker J, Dager W, Heintz B. *Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update*. Annals of Pharmacotherapy. 2020; 54(1): 43-55.

4. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet, Kollef MH. *Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study*. Crit Care. 2014, 18:596.
5. Moreau AS, Martin-Loeches I, Pova P, Salluh H, Rodríguez A, Thille A, *et al*. *Impact of immunosuppression on incidence, aetiology and outcome of ventilator-associated lower respiratory tract infections*. Eur Respir J. 2018; 51:1701656.
6. Domingo Chiva E, Charco Roca LM. Impacto de las terapias de depuración extrarrenal en las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Elect AnestesiaR. 2022; 13(12). Disponible en: <http://revistaanestesia.org/index.php/rear/article/view/992>
7. Álvarez-Lerma F, Sierra-Camerino, Álvarez-Rocha L, Rodríguez-Colomo Ó. Política de antibióticos en pacientes críticos. 2010; 34(9): 600-608.
8. Roberts J, Lipman J. *Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient*. Crit Care Med. 2009; 37(3): 840-851.
9. Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(1):48–57.
10. González-Padilla M, Guirao-Arrabal E, Vidal-Verdú E, Torre-Cisneros J. Empleo empírico de antibióticos en pacientes inmunocomprometidos. Criterios de empleo. Indicaciones. Aplicaciones. Adaptación a cuadro clínico sistémico y/u órganos afectados. Situaciones clínicas diferenciales. *Medicine*. 2008; 10(23):1547-56.
11. Abdul-Aziz M, Alffenaar JW, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, *et al*. *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper*. Intensive Care Med. 2020; 46: 1127–1153.
12. Florescu DF, Sandkovsky U, Kalil AC. *Sepsis and Challenging Infections in the Immunosuppressed Patient in the Intensive Care Unit*. Infect Dis Clin North Am. 2017;31 (3):415–34
13. García-Luna A, Nez-Esquivel VH, Villaseñor-Díaz R, Domínguez-Carrillo LG. Indicaciones de uso y modificaciones de antibióticos en pacientes graves. Medicina Clínica. 2021; 05(02).
14. Matzke G, Aronoff G, Atkinson A, Bennett W, Decker B, Eckardt KW, *et al*. *Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. KidneyInt. 2011;80(11):1122-37.
15. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. *Antibiotic dosing for critically adult ill patients receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy and Continuous Renal Replacement Therapy: an update*. Ann Pharmacother. 2020; 54(1): 43-55.
16. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. *Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy*. Clin Pharmacokinet. 2007; 46(12): 997-1038.
17. Pérez-Blanco S, Sáez-Fernández EM, Calvo MV, Lanao JM, Martín-Suárez A. *Amikacin initial dosage in patients with hypoalbuminaemia: an interactive tool based on a population pharmacokinetic approach*. J Antimicrob Chemother. 2020.

18. Sam R. *Hemodialysis: diffusion and ultrafiltration. Austin J Nephrol Hypertens.* 2014; 1(2): 1010-16.
19. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts J, Shekar K. *Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(2): 103-112.
20. Shekar K, Roberts J, McDonald C, Fisquet S, Barnett A, Mullany D, *et al.* *Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care.* 2012; 16:R194.

## **5 Optimización PKPD del tratamiento antimicrobianos: aminoglucósidos, vancomicina, daptomicina, linezolid y voriconazol.**

**Autores:** Adrián Pérez Fácila, José Julián Saiz Molina, María del Carmen González Escribano, Tomás de Salinas Muñoz, María del Carmen Conde García.

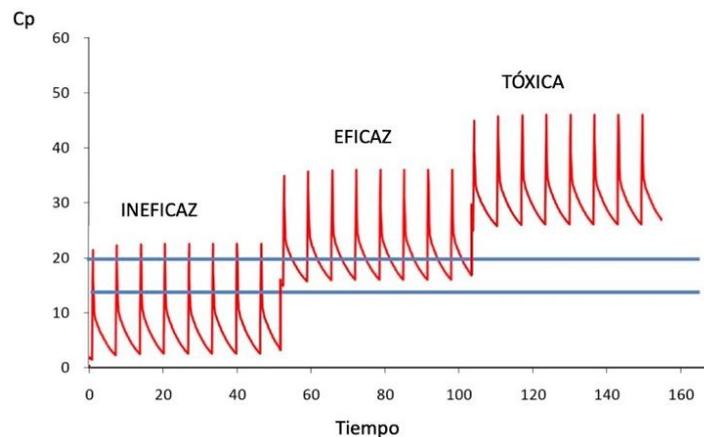
**Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan**

## 1. INTRODUCCIÓN

La **Farmacocinética Clínica** responde al conjunto de acciones que, a partir de concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) de fármacos o metabolitos, principios de la farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) y la situación clínica, permiten optimizar la terapia medicamentosa en un paciente de manera individualizada<sup>1</sup>.

Los parámetros PK poblacionales en la terapia anti-infecciosa tienen una aplicación relevante en su dosificación, tanto en el diseño inicial de regímenes posológicos como en su optimización posterior mediante técnicas de estimación bayesiana (de mayor capacidad predictiva). El ajuste bayesiano combina información PK poblacional con datos observados en el paciente para obtener estimaciones de los parámetros PK individuales. Por tanto, la PK clínica aplica conceptos de la PK poblacional a pacientes<sup>2</sup>.

La monitorización de  $C_p$  de algunos antimicrobianos en fluidos biológicos es una práctica clínica habitual. Tiene como **objetivo** principal obtener  **$C_p$  del fármaco en estado estacionario eficaces y seguras**. Resulta imprescindible conocer los márgenes terapéuticos de  $C_p$  que eviten la infraexposición y sobreexposición al fármaco (Figura 1)<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Ejemplo de márgenes terapéuticos: vancomicina en infección grave (gráfico elaborado mediante MediWare Pharm++)

En la práctica clínica, la terapia anti-infecciosa supone un reto para el equipo asistencial. Además de la PK, es clave la relación entre ésta y la PD. Un tratamiento antibiótico, tal como describen *Ulldemolins M et al 2011*<sup>3</sup>, puede considerarse:

- Apropiado:** en cuanto a sensibilidad y momento de administración.
- Adecuado:** si tiene en cuenta la penetración del antibiótico en biofase.
- Óptimo:** si a la hora de dosificar se tienen en cuenta parámetros PK/PD.

Individualizar la terapia antimicrobiana permite que cada paciente reciba la dosis adecuada en cada momento. Diseñar regímenes posológicos en base a optimizar parámetros PK/PD (Tabla 1) es una estrategia que permite mejorar la eficacia clínica reducir eventos adversos (EA) indeseados y prevenir aparición de resistencias bacterianas<sup>4,5</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de antimicrobianos según índice predictor de eficacia

Tipo de antimicrobiano	Parámetro PK/PD a optimizar	Ejemplos
Concentración-dependiente	$C_{m\acute{a}x}/CMI$ y/o $AUC_{0-24h}/CMI$	Aminoglucósidos, daptomicina
Tiempo-dependiente	% T > CMI	$\beta$ -lactámicos
Concentración y tiempo-dependiente	$AUC_{0-24h}/CMI$	Glicopéptidos, linezolid, azoles.

Un antimicrobiano debe cumplir ciertos criterios para que la *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) sea beneficiosa. A continuación, se citan algunos<sup>6</sup>:

- 1   Variabilidad interindividual/intraindividual de parámetros PK;
- 2   Correlación entre exposición y respuesta clínica;
- 3   Puntos de muestreo definidos y/o;
- 4   Disponibilidad de técnica analítica.

Los siguientes apartados describirán la metodología de TDM relativa a diversas clases de antimicrobianos.

## 2. AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos (AMG) constituyen una familia anti-infecciosa de características monitorizables (elevada toxicidad, estrecho margen terapéutico e índices predictores de eficacia bien definidos). En los últimos años y, ante la presencia de microorganismos multi-resistentes en el medio, optimizar su dosificación es de utilidad en el paciente crítico (de elevada variabilidad PK y escasas opciones terapéuticas)<sup>6,7</sup>.

Con objetivo de racionalizar la TDM en AMG, serán **candidatos** a recibirla pacientes con<sup>8</sup>:

- Tratamientos prolongados (> 5-7 días);
- Insuficiencia renal (IR) y/o hepática (IH);
- Edades extremas: pediátricos/neonatos y ancianos;
- Terapia concomitante con otros nefrotóxicos (y ototóxicos);
- Infecciones severas o en localizaciones de difícil acceso y/o;
- Parámetros PK alterados: críticos, ascitis, embarazo o fibrosis quística (FQ)<sup>6,7</sup>.

Serán objeto de este capítulo los AMG administrados vía parenteral y comercializados en España (amikacina, gentamicina y tobramicina). Otros, como la neomicina y paromomicina, se emplean vía oral para la descontaminación selectiva del tubo digestivo (ausencia de absorción)<sup>7</sup>.

## 2.1. Características Farmacocinéticas

Forma de dosificación: inicialmente, debido a su semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), se eligieron regímenes de dosis múltiple diaria (DMD). Con la descripción del efecto post-antibiótico de AMG se popularizó el régimen de dosis única diaria (DUD)<sup>9</sup>. Este régimen proporciona: mayor probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD y menor nefrotoxicidad<sup>10</sup>.

Distribución: Volumen de distribución ( $V_d$ ) = 0,2-0,4 L/Kg y escasa unión a proteínas plasmáticas (UPP). De pobre distribución por el organismo, debido a su hidrosolubilidad. Excepción: túbulo renales y oído interno. A este nivel el transportador de fármaco es

saturable, por lo que cuando las  $C_{p\text{-gentamicina}}$  disminuyen existirá un período de lavado, otorgándole una mayor seguridad al régimen de DUD<sup>7,11</sup>.

Excreción: vía renal (90% de la dosis inalterada)<sup>7</sup>.

## 2.2. Intervalo terapéutico recomendado

Los AMG se han descrito como antibióticos de **actividad bactericida concentración-dependiente** mediante el parámetro PK/PD concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) / concentración mínima inhibitoria (CMI). Actualmente, se cuestiona si la ratio área bajo la curva ( $AUC_{0-24h}$ ) / CMI puede llegar a ser mejor predictor de eficacia en DUD (Tabla 2). Una concentración mínima ( $C_{min}$ ) elevada y elevada  $AUC_{0-24h}$  se han asociado a toxicidad (nefrotoxicidad y ototoxicidad)<sup>6</sup>.

**Tabla 2.** Objetivos terapéuticos en adultos con AMG en DUD<sup>6,12,13</sup>

Parámetro	Amikacina	Gentamicina/Tobramicina
$C_{m\acute{a}x}$	30-40 mg/L Infección grave: 45-65 mg/L Infección de tracto urinario (ITU): 20-30 mg/L	12-24 mg/L Endocarditis: 8-12 mg/L ITU: 8-10 mg/L
$C_{min}$	< 1 mg/L	< 1 mg/L
Objetivo PK/PD	$C_{m\acute{a}x}/CMI > 8-10$ $AUC_{0-24h}/CMI$ : · No críticos, inmunocompetentes, infección no complicada (ITU) o por Gram negativos en biterapia y buena respuesta: 30-50 · Críticos o monoterapia si infección complicada (neumonía)	

	nosocomial): 80-120.
--	----------------------

**Tabla 3.** Objetivos terapéuticos en adultos con AMG en DMD<sup>8</sup>

Parámetro	Amikacina	Gentamicina/Tobramicina
$C_{m\acute{a}x}$	20-25 mg/L Infección grave: 25-3 mg/L	6-8 mg/L Infección grave: 8-10 mg/L
$C_{m\acute{i}n}$	1-4 mg/L Infección grave: 4-8 mg/L	0,5-1 mg/L Infección grave: 1-2 mg/L

**Tabla 4.** Objetivos terapéuticos de AMG en DUD en neonatos.

Antibiótico	Amikacina	Gentamicina/Tobramicina
Infección moderada	$C_{m\acute{a}x}$ : 20-25 mg/L $C_{m\acute{i}n}$ : 1-2 mg/L	$C_{m\acute{a}x}$ : 7-10 mg/L $C_{m\acute{i}n}$ : < 1 mg/L
Infección grave	$C_{m\acute{a}x}$ : 24-35 mg/L $C_{m\acute{i}n}$ : 1-4 mg/L	$C_{m\acute{a}x}$ : 10-12 mg/L $C_{m\acute{i}n}$ : < 2 mg/L

Alcanzar un objetivo  $C_{m\acute{a}x}/CMI > 8-10$  puede ser tarea complicada en pacientes infectados por microorganismo con CMI elevadas o aquellos con parámetros PK alterados (críticos), pareciendo razonable la búsqueda de  $C_{m\acute{a}x}$  elevadas<sup>14</sup>. Se han planteado regímenes con dosis iniciales elevadas ( $\geq 25$  mg/Kg/24h de amikacina, por ejemplo) en sepsis severa o shock séptico y, tras ello, dosificar de forma individualizada<sup>15</sup>. A nivel de microorganismos multi-resistentes con  $CMI_{AMG}$  elevadas ( $CMI_{amikacina} = 8-16$  mg/L ó  $CMI_{gentamicina/tobramicina} = 4-8$  mg/L) se ha planteado, en pacientes que no responden a la terapia convencional, administrar dosis elevadas del AMG acompañadas de técnicas de reemplazo renal continuo<sup>16</sup>.

### 2.3. Ajuste individualizado

La TDM de AMG podrá realizarse tras 24 horas del inicio (debido a su corta  $t_{1/2}$ ) y la muestra obtenida dependerá del objetivo PK/PD<sup>6</sup>:

- **AUC<sub>0-24h</sub>/CMI**: dos muestras (30 minutos tras finalizar la perfusión y entre 6-22 h post-infusión).
- **C<sub>máx</sub>/CMI**: una muestra (30 minutos tras finalizar la perfusión).
- **C<sub>min</sub>**: una muestra (previo a iniciar la perfusión). Constituye el parámetro PK/PD más empleado a la hora de ajustar dosis por metodología bayesiana.

Con objeto de realizar una individualización posológica, los programas informáticos de ajuste por metodología bayesiana (por ejemplo, MediWare Pharm++ ó Pharmacokinetic System de Abbot®) incluyen en sus bases de datos modelos monocompartimentales para AMG, donde el aclaramiento (Cl) depende fundamentalmente de la función renal del paciente ( $Cl_{Creatinina}$ ).

## 2.4. Caso práctico

Paciente neonato de 31 semanas de edad post-gestacional (10 días de edad post-natal) con sospecha de sepsis tras aspiración. Se inicia gentamicina 4 mg/Kg/24h. Desde la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Pediátricos se solicita al Servicio de Farmacia realizar TDM de gentamicina. **Tras la extracción del nivel valle y pico en segunda dosis, se obtienen las siguientes C<sub>p</sub>: 1,3 mg/dL y 12 mg/dL respectivamente, ¿qué recomendarías?** Datos: talla (44 cm), peso (2,90 Kg), creatinina (0,8 mg/dL), proteína C reactiva (PCR) (1,4 mg/dL), hemocultivos (pendientes).

**a)** C<sub>min</sub> se encuentra por encima del intervalo terapéutico recomendado (C<sub>min</sub> < 1 mg/L), al igual que C<sub>máx</sub> (7-10 mg/L). Se recomienda reducir dosis.

**b)** No es necesario monitorizar en neonatos; hay que ajustar la dosis según recomienden las guías de pediatría.

**c)** C<sub>min</sub> supera ligeramente el intervalo terapéutico recomendado (C<sub>min</sub> < 1 mg/L), por lo que se recomienda mantener misma pauta.

**d)** Se trata de una infección grave, donde  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  se encuentran dentro del intervalo terapéutico. Debido a ello, se recomienda mantener misma pauta.

Respuesta correcta: **d).** Los AMG presentan elevada variabilidad interindividual, haciendo susceptible su monitorización en pacientes neonatos. El farmacéutico, como miembro de los equipos PROA, debe participar activamente en la elaboración de protocolos de dosificación y en la definición de  $C_p$  objetivo junto al equipo de pediatría. Las guías PRIOAM<sup>17</sup> establecen recomendaciones para DUD en neonatos (Tabla 4), estableciendo un objetivo terapéutico de  $C_{\max}$  (10-12 mg/dL) y  $C_{\min}$  (< 2 mg/L) para gentamicina en infección grave.

### 3. VANCOMICINA

Junto con los AMG, monitorizar vancomicina es una práctica extendida entre los hospitales. La mayoría de guías de práctica clínica la justifican con objetivo de prevenir toxicidad y mejorar eficacia, debido a la variabilidad interindividual de parámetros PK (Cl y  $V_d$ )<sup>6,18</sup>.

De manera similar a AMG, racionalizar la TDM de vancomicina hará **candidatos** a pacientes con<sup>18,19</sup>:

- Tratamientos prolongados (>5-7 días);
- Tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos;
- Función renal alterada;
- Edades extremas;
- Condiciones que alteren la PK de vancomicina: obesidad, grandes quemados, pacientes sometidos a oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) y/o;
- Infecciones que requieren  $C_{\min}$  elevadas (neumonía nosocomial, endocarditis, meningitis e infección osteoarticular).

#### 3.1. Características farmacocinéticas<sup>11</sup>

Absorción: prácticamente inexistente por vía oral (limitada a tratamiento de colitis pseudomembranosa por *Clostridioides difficile*). La vía de elección es intravenosa.

Distribución: elevado  $V_d$  (60 L/1,73m<sup>2</sup>) y UPP (30-55%). De elevada penetrabilidad en tejidos.

Eliminación: vía renal inalterada.

### 3.2. Intervalo terapéutico recomendado

Vancomicina es **bactericida tiempo-dependiente**, pero **con efecto post-antibiótico (concentración-dependiente)**.

Inicialmente<sup>20</sup>, la TDM se realizaba teniendo en cuenta  $C_{min}$  (se consideraba subrogada de  $AUC_{0-24h}/CMI$ ) y la localización/gravedad de la infección. A día de hoy, se considera como parámetro de elección la ratio  $AUC_{0-24h}/CMI$  para prevenir la aparición de nefrotoxicidad por sobreexposición (IR aguda definida como aumento de creatinina de 0,3 mg/dL en 48 horas<sup>21</sup>) (Tabla 5)<sup>6,18</sup>, que se ha asociado a pacientes con  $AUC_{0-24h}/CMI > 625$  y  $C_{min} > 15,7$ mg/L<sup>18</sup>.

La elección de regímenes de infusión continua se ha asociado a menor riesgo de nefrotoxicidad, pero no han demostrado superioridad frente a regímenes de dosificación intermitente. Sin embargo, con motivo de facilitar la TDM, en ocasiones puede ser de elección la infusión continua de vancomicina en el paciente crítico<sup>6</sup>

**Tabla 5.** Objetivos terapéuticos para vancomicina

Infección	$C_{min}$ (mg/mL)	$AUC_{0-24h}/CMI$ (PK/PD)
Infección complicada o de difícil acceso: · Endocarditis · Neumonía nosocomial · Meningitis · Osteomielitis – infección osteoarticular	15-20 mg/L  $C_{estado\ estacionario}^*$ : 20-25 mg/L	400-600**

· Infección de herida/absceso · Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente (SARM) de CMI = 1-4 mg/L		
Resto de infecciones	10-15 mg/L  C <sub>estado estacionario</sub> *: 20-25 mg/L	400-600**

\* C<sub>estado estacionario</sub>: en caso de realizar una perfusión continua. No existe consistencia en cuanto a parámetro PK/PD de eficacia. \*\* Técnica de elección para determinar la CMI: microdilución en caldo; si E-Test establecer AUC<sub>0-24h</sub>/CMI de 200-400<sup>18,22</sup>.

### 3.3. Ajuste individualizado

La TDM puede realizarse de 3 formas en función del objetivo terapéutico establecido:

- AUC<sub>0-24h</sub>/CMI**: se precisarán dos muestras (60 minutos tras finalizar la perfusión y entre 1-2h previo a la siguiente infusión).
- C<sub>min</sub>**: una muestra (previo a iniciar la perfusión).
- C<sub>estado estacionario</sub>**: una muestra en cualquier momento de la infusión continua.

Con objeto de realizar una individualización posológica de manera simplificada, los programas informáticos de ajuste por metodología bayesiana incluyen en sus bases de datos modelos monocompartimentales y, sobre todo, bicompartimentales para vancomicina, donde el Cl depende fundamentalmente de la función renal del paciente (Cl<sub>creatinina</sub>) y el V<sub>d</sub> es extremadamente variable (frente a AMG).

### 3.4. Caso práctico

Paciente varón de 58 años ingresado con sospecha de infección de vía central, al que se prescribe vancomicina 1.000 mg/12h. En caso de no disponer de un programa informático de ajuste bayesiano, **¿validarías el tratamiento?** Datos: talla (170 cm), peso (110 Kg), creatinina (0,8 mg/dL).

a) Sí, 1.000 mg/12h es la pauta estándar. Solicitaría C<sub>min</sub> al cabo de 48-72 horas.

**b)** No, atendiendo a ficha técnica (FT) sería óptimo prescribir por peso 15-20 mg/Kg/8-12h, no excediendo los 2.000 mg por dosis.

**c)** Plantearía una dosis de carga de 2.500 mg seguida de 1.500 mg/12h. Posteriormente, ajustaría dosis según  $AUC_{0-24h}/CMI$ .

**d)** Plantearía una dosis de carga de 2.000 mg seguida de 1.000 mg/12h. Posteriormente, ajustaría dosis según  $C_{min}$ .

Respuesta correcta: c). La FT de vancomicina recomienda una dosificación basada en el peso corporal total, independiente del índice de masa corporal. Esto puede conducir a dosis potencialmente tóxicas en adultos obesos. *Crass et al 2018*<sup>23</sup> proponen un nomograma de dosificación inicial en adultos obesos y súper-obesos; para ello deberemos calcular el  $Cl_{vancomicina}$  en esta población:

$$Cl_{vancomicina} \text{ (L/h)} = 9,656 - (0,078 \times \text{Edad}) - [2,009 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}] + (1,09 \times \text{Sexo}) + [0,04 \times \text{Peso Corporal Total (Kg)}^{0,75}]; [\text{Sexo: Hombre} = 1; \text{Mujer} = 0]$$

$$Cl_{vancomicina} = 5,97 \text{ L/h (aproximadamente 6L/h)}$$

Siguiendo el nomograma (Tabla 6), la pauta de inicio sería dosis de carga de 2.500mg seguida de 1.500mg/12h. Se estima un  $AUC_{0-24h}/CMI > 400$  y un  $AUC_{0-24h}/CMI > 700$ .

**Tabla 6.** Nomograma de *Crass et al 2018*<sup>23</sup>

$Cl_{vancomicina}$ estimado (L/h)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento
1	2.500	500 mg/24h
2	2.500	1.000 mg/24h
3	2.500	1.500 mg/24h
4	2.500	1.000 mg/12h
5	2.500	1.250 mg/12h
6	2.500	1.500 mg/12h

7	2.500	1.750 mg/12h
8	3.000	2.000 mg/12h
9	3.000	2.250 mg/12h
10	3.000	2.250 mg/12h

## 4. DAPTOMICINA

El documento de posicionamiento de TDM en pacientes críticos elaborado por *Abdul et al 2020*<sup>6</sup> no recomienda, pero tampoco se muestra contrario a realizar individualización posológica de daptomicina.

Sin embargo, la TDM de daptomicina en el paciente crítico puede resultar de interés: la hipoalbuminemia puede condicionar un aumento clínicamente relevante de la fracción libre, aumentando el  $Cl_{daptomicina}$ . Por otro lado, la dosis aprobada en FT es únicamente dependiente del peso (4-6 mg/Kg/24h según la indicación)<sup>11</sup>, pudiendo limitar la exposición en pacientes críticos (de elevada variabilidad interindividual e intraindividual). Pacientes críticos con sepsis pueden precisar dosis de 8-10 mg/Kg/24h, pudiendo alcanzarse los 12 mg/Kg/24h en grandes quemados, en los que  $AUC_{0-24h}$  decrece un 50%, aproximadamente<sup>4</sup>. Además, daptomicina también presenta usos fuera de FT, como en infección osteoarticular, donde se recomiendan dosis elevadas (8-12 mg/Kg/24h) que pueden requerir un seguimiento adicional<sup>24</sup>.

### 4.1. Características Farmacocinéticas

Distribución:  $V_d = 0,1$  L/Kg y elevada UPP (90-93%)<sup>4,11</sup>. Penetra de forma significativa en hueso y en el *biofilm* formado por SARM<sup>24</sup>.

Metabolismo: se postula un metabolismo por vías no-hepáticas, habiéndose sugerido a nivel de células renales<sup>11</sup>.

Eliminación: vía renal (78%; 50% de forma inalterada).

## 4.2. Intervalo terapéutico recomendado

Daptomicina ejerce una acción **concentración-dependiente**, siendo su parámetro PK/PD de eficacia la ratio **AUC<sub>0-24h</sub>/CMI**.

Es bactericida, recomendándose un AUC<sub>0-24h</sub>/CMI > 666. Se considera que C<sub>min</sub> > 24 mg/L se correlaciona con la aparición de miotoxicidad (elevación de 30 veces el límite superior de normalidad de la creatina fosfokinasa)<sup>6</sup>.

## 4.3. Ajuste individualizado

La TDM puede realizarse de dos formas, según el objetivo planteado<sup>6</sup>:

Maximizar la eficacia. Se requieren dos muestras: 1) extraer una muestra entre 1,5-3 horas post-infusión y 2) extraer una muestra 1 hora previa a la administración de la siguiente infusión. De esta forma, es factible calcular AUC<sub>0-24h</sub>/CMI.

Preservar la seguridad. Solo se precisa de una muestra tras 72 horas de iniciar daptomicina, previa a la siguiente infusión. TDM guiado por C<sub>min</sub>.

Optimizar la dosis de daptomicina ha precisado del desarrollo de modelos PK poblacionales, tales como el propuesto por *Di Paolo et al 2013*<sup>25</sup>. Este modelo ha sido desarrollado en pacientes con infección severa por Gram positivos, describiéndose un modelo monocompartimental de cinética de eliminación lineal, siendo el Cl<sub>daptomicina</sub> dependiente del Cl<sub>creatinina</sub> del paciente. *Balice et al 2022*<sup>26</sup> elaboraron un modelo similar, donde el V<sub>d</sub> no es fijo y depende del sexo.

## 4.4. Caso práctico

Paciente varón de 54 años de edad que ingresa en UCI con diagnóstico de sepsis grave, iniciándose tratamiento empírico con vancomicina. Desde el Servicio de Microbiología se

informa del crecimiento de cocos Gram positivos en hemocultivos; sin embargo, la fiebre no remite. Posteriormente, se avisa del crecimiento de *Staphylococcus aureus* con una CMI a vancomicina  $\geq 2\text{mg/L}$ , siendo sensible a daptomicina (CMI =  $1\text{mg/L}$ ). **¿Qué pauta posológica de daptomicina recomendarías de inicio en este paciente?** Datos: talla (165 cm), peso (108 Kg), creatinina ( $1,05\text{ mg/dL}$ ).

a) 700 mg/24h

b) 10 mg/Kg/24h

c) 6mg/Kg/24h

d) 550 mg/24h

Respuesta correcta: a). La obesidad conlleva un incremento de la probabilidad de fallo al tratamiento antimicrobiano. Daptomicina es un antibiótico concentración-dependiente hidrofílico que está sujeto a modificaciones del  $V_d$ . El  $V_{d\text{-daptomicina}}$  se correlaciona mejor con el peso ajustado. *Meng et al 2023*<sup>27</sup> determinaron que dosificar a  $6\text{mg/Kg/24h}$  en adultos obesos con peso ajustado (empleando un factor corrector = 0,4) conduce a exposiciones similares a las de adultos no obesos.

$$\text{Peso ajustado} = \text{Peso ideal} + \text{Factor corrector} * (\text{Peso real} - \text{Peso ideal})$$

$$\text{Peso ideal}_{\text{hombres}} = 48 + 1,1 * [\text{Altura (cm)} - 150] = 64,5 \text{ Kg}$$

$$\text{Peso ajustado} = 64,5 + 0,4 * (108 - 64,5) = 81,9 \text{ Kg}$$

$$\mathbf{8-10\text{mg/Kg peso ajustado/24h}} = 655-819 \text{ mg}$$

## 5. LINEZOLID

El seguimiento terapéutico e individualización posológica de linezolid han sido cuestionados desde su aprobación. Este punto de vista ha cambiado recientemente, debido a la elevada variabilidad interindividual de sus parámetros PK. Diferencias en la exposición condicionan su eficacia y aparición de EA<sup>28,29</sup>. **Se recomienda TDM de linezolid en:**

- Pacientes críticos, especialmente en obesos, síndrome de *distress* respiratorio, o estado clínico que incremente el Cl <sup>6,28</sup>.
- Pacientes con IR/IH, tratamientos de larga duración, bajo recuento plaquetar o dosis diarias elevadas, debido a mayor prevalencia de mielotoxicidad<sup>28,29</sup>.
- Edades extremas: pediátricos y ancianos<sup>28</sup>.
- Administración concomitante de fármacos que modulan la actividad de la glicoproteína-P (gpP): 1) inhibidores de gpP (claritromicina, inhibidores de bomba de protones, amiodarona, amlodipino y calcio-antagonistas) aumentan las  $C_{p\text{-linezolid}}$ ; 2) inductores de gpP (rifampicina, fenobarbital y levotiroxina) aumentan el  $Cl_{\text{linezolid}}$  y disminuyen su  $C_p$ <sup>28</sup>.

## 5.1. Características farmacocinéticas

Absorción: vía oral (100%). La presencia de alimentos no afecta de forma significativa a la absorción<sup>11</sup>.

Distribución:  $V_d = 0,5-0,7$  L/kg y baja UPP (10,5-31%). Buena penetración tisular en líquido sinovial, hueso, músculo, piel, fluido cerebrospinal y epitelio alveolar<sup>11,29</sup>.

Metabolismo: principalmente por mecanismos oxidativos, no mediados por citocromo P450, a metabolitos inactivos<sup>11</sup>.

Eliminación: vía extrarrenal un 65% (un 30% del total eliminado vía renal se excreta inalterado)<sup>11</sup>.

## 5.2. Intervalo terapéutico recomendado

Al ser la cinética de linezolid **concentración/tiempo-dependiente** se han propuesto diferentes objetivos PK/PD: ratio  $AUC_{0-24h}/CMI > 80-120$  o un  $\%T > CMI \geq 85\%$  durante el intervalo de dosificación. Debido a la correlación lineal entre  $C_{min}$  y  $AUC_{0-24h}$ , la mayoría de autores prefieren el empleo de  $C_{min}$ . Los márgenes terapéuticos recomendados son:

□ **Infección por microorganismos Gram positivos:**  $C_{\min} = 2\text{mg/L}$  hasta  $7\text{-}8\text{mg/L}$  ( $> 7,5\text{mg/L}$ : toxicidad hematológica).

□ **Tuberculosis:** se aceptan  $C_{\min} \geq 1\text{mg/L}$ , debido a que normalmente la  $\text{CMI} \leq 1\text{mg/L}$  o  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{CMI} > 100$ <sup>28,29</sup>.

### 5.3. Ajuste individualizado

Se recomienda TDM de linezolid tras 48 horas del inicio del tratamiento, extrayendo una concentración valle, justo antes de iniciar la perfusión.

La PK poblacional en adultos de linezolid se ha descrito, en estudios con un tamaño de muestra considerable, mediante modelos bicompartimentales con cinéticas de eliminación lineales. Factores que habitualmente explican la variabilidad del  $\text{Cl}_{\text{linezolid}}$  son: peso, función renal ( $\text{Cl}_{\text{creatinina}}$ ), empleo de técnicas de reemplazo renal y función hepática (presencia de cirrosis, trasplante hepático o actividad de protrombina)<sup>29</sup>.

### 5.4. Caso práctico

Paciente de 76 años que ingresa para recambio de prótesis de rodilla. Ante sospecha de infección osteoarticular, se inicia tratamiento con vancomicina. Tras confirmarse presencia de SARM en líquido sinovial se decide dar alta con linezolid; **¿qué estrategia o estrategias posológicas recomendarías respecto al tratamiento con linezolid?** Datos: talla (175 cm), peso (60 Kg), creatinina (1,9 mg/dL).

a) 600 mg/12h, no precisando TDM debido a que no es un paciente crítico.

b) No se recomienda el empleo de linezolid en pacientes con  $\text{Cl}_{\text{renal}}$  reducido.

c) 600 mg/12h, debido a que es la pauta establecida en FT, extrayendo un nivel valle a las 48 horas.

d) 300 mg/12h, extrayendo un nivel valle a las 48 horas.

Respuestas correctas: **c) y d)**. La información de FT es algo confusa, puesto que en pacientes con IR grave establece que no se requiere ajuste posológico, debiéndose emplear con

precaución<sup>11</sup>. El panel de expertos encabezado por *Lin et al 2022*<sup>28</sup> sugiere que para pacientes con IR, no receptores de técnicas de diálisis, se puede establecer un régimen inicial de 300 mg/12h y que se debería estimar la  $C_{min}$  en estado estacionario, debido a un posible aumento de la  $t_{1/2}$  en este subgrupo de pacientes. Por otro lado, tratándose de una infección osteoarticular y, ante la falta de evidencia de cuáles son los objetivos de concentraciones más adecuados, la opción c) podría contemplarse si consideramos oportuno aproximarnos al límite superior de  $C_{min}$  recomendada.

## 6. VORICONAZOL

Voriconazol ha ido incorporándose en programas de TDM durante los últimos años. Ello es debido a:

- Variabilidad interindividual<sup>30,31</sup>;
- FC no lineal (saturación de metabolismo: cinética *Michaelis-Menten*)<sup>32</sup>;
- Susceptibilidad a interacciones farmacológicas<sup>11,31</sup>;
- Estrecho margen terapéutico;
- Buena correlación  $C_p$ -respuesta clínica/toxicidad<sup>32,33</sup> y;
- Disponibilidad de técnica analítica para su determinación<sup>32,34</sup>.

La guía elaborada por la *British Society for Medical Mycology*<sup>32</sup> recomienda **TDM de voriconazol**: durante los 7 primeros días; tras inicio o suspensión de fármacos con los que interactúa; sospecha de falta de adherencia, problemas de absorción o por aparición de toxicidad.

### 6.1. Características farmacocinéticas

Absorción: vía oral (96%). La presencia de alimentos con contenido graso afecta a la exposición. Se recomienda administrar separadamente de los alimentos con objetivo de reducir la variabilidad intraindividual<sup>11</sup>.

Distribución: elevado  $V_d$  (4,6L/Kg) y mayor UPP frente a otros azoles (58%)<sup>11</sup>.

Metabolismo: fundamentalmente hepático. El  $Cl_{\text{voriconazol}}$  depende de la actividad de CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19; sin embargo no se recoge ningún ajuste de dosis farmacogenético en FT<sup>11</sup>. CYP2C19 presenta un importante número de polimorfismos clínicamente relevantes<sup>32</sup>. La guía elaborada por la *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* para voriconazol y CYP2C19<sup>35</sup> recoge ajustes de dosis según fenotipo (Tabla 7).

**Tabla 7.** Recomendaciones de dosis de voriconazol según fenotipo.

Fenotipo metabolizador	Ejemplo diplotipo	Recomendación terapéutica
Ultrarápido (2-5%)	*17/*17	Elegir alternativa independiente de CYP2C19 <sup>§</sup>
Rápido (2-30%)	*1/*17	Elegir alternativa independiente de CYP2C19 <sup>§</sup>
Normal (35-50%)	*1/*1	Iniciar a dosis estándar
Intermedio (18-45%)	*1/*2, *1/*3, *2/*17	Iniciar a dosis estándar
Pobre (2-15%)	*2/*2, *2/*3, *3/*3	Elegir alternativa independiente de CYP2C19 <sup>§</sup> o iniciar a dosis reducidas.

<sup>§</sup> posaconazol, isavuconazol o anfotericina B liposomal.

Voriconazol actúa como sustrato e inhibidor de las 3 enzimas nombradas anteriormente, sin inducir el metabolismo de CYP3A4<sup>31</sup>. Voriconazol ve afectado su metabolismo por inductores (fenitoína, carbamezepina o rifampicina), inhibidores (omeprazol) y sustratos (estatinas, anticoagulantes o inmunosupresores) enzimáticos<sup>11</sup>.

· Eliminación: vía renal (80%; <2% inalterado)<sup>11</sup>.

## 6.2. Intervalo terapéutico objetivo

Inicialmente, estudios *in vitro* y con animales mostraron que  $AUC_{0-24h}/CMI$  es el índice PK/PD relacionado con el efecto fungistático de voriconazol. Sin embargo, la mayoría de autores prefieren emplear  $C_{\min}$  debido a su correlación con  $AUC_{0-24h}$  y resultados clínicos<sup>4</sup>. Los márgenes terapéuticos recomendados son:

□ **Profilaxis:**  $C_{\min} > 0,5$  mg/L hasta 3,0-5,0 mg/L (hepatotoxicidad y neurotoxicidad)<sup>36</sup>.

□ **Tratamiento:**  $C_{\min} > 1,0-2,0^*$  mg/L hasta 5,5-6,0 mg/L (neurotoxicidad)<sup>32</sup>.

\*  $C_{\min} > 2,0$  mg/L si infección de mal pronóstico (infección extensa, lesiones contiguas a estructuras críticas como mediastino, infección del sistema nervioso central e infección diseminada)<sup>32</sup>.

### 6.3. Ajuste individualizado

Con objetivo de implementar un ajuste individualizado de voriconazol por metodología bayesiana, se han diseñado modelos farmacocinéticos. La mayoría responden a modelos bicompartimentales con cinéticas de eliminación no lineales. Otros, como el elaborado por *Marin 2016*<sup>39</sup>, explican el comportamiento FC mediante un modelo monocompartimental. *Friberg et al 2012*<sup>40</sup> identificaron un  $Cl_{\text{voriconazol}}$  mixto (una parte lineal y otra no lineal). Si se analiza el Cl en base al peso, los pacientes pediátricos presentan un mayor Cl (precisan dosis superiores). *Khan-asa et al 2020*<sup>41</sup> emplearon dos covariables para explicar el  $Cl_{\text{voriconazol}}$ : albúmina y uso concomitante de omeprazol  $\geq 40$ mg.

### 6.4 Caso práctico

Mujer de 83 años diagnosticada de leucemia mieloide aguda en tratamiento con azacitidina + venetoclax. De manera concomitante recibe de forma domiciliaria profilaxis con voriconazol 100 mg/12h, tras presentar un nivel valle elevado ( $C_{\min} = 5,9$  mg/L) con la dosis inicial de 200 mg/12h.

Tras 1 mes de tratamiento, la paciente acude al Servicio de Urgencias con fiebre, observándose a nivel analítico neutropenia ( $100$  células/mm<sup>3</sup>) junto con elevación de PCR (2,4mg/dl). Datos: entre los tratamientos domiciliarios de la paciente se encuentra omeprazol 20mg/24h.

**Tras ingresar en planta de hospitalización, ¿recomendarías una estrategia de monitorización proactiva de voriconazol durante el ingreso?**

a) No, la monitorización proactiva en profilaxis nunca es una opción. Solo monitorizaría de forma reactiva ante aparición de encefalopatía.

b) No, la paciente probablemente se encuentre en niveles óptimos debido al ajuste reciente de dosis.

c) Si, debido a que la situación clínica de la paciente ha cambiado.

d) Si, el objetivo de monitorizar voriconazol es prevenir nefrotoxicidad.

Respuesta correcta: c). Una de las variables que afecta a la  $C_{p\text{-voriconazol}}$  es el nivel de PCR. A nivel fisiológico refleja una mayor actividad de infección, un menor Cl y una mayor  $C_{p\text{-voriconazol}}$ <sup>42</sup>. Resultaría óptimo monitorizar durante el ingreso en función de la clínica de la paciente y tras la resolución del acto clínico con objeto de prevenir la neurotoxicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aarons L. *Population pharmacokinetics: theory and practice*. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32(6):669-70.
2. García M, Santos M, Fernández de Gata M, Otero M, Domínguez Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(05):219-28.
3. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. *Appropriateness is Critical*. *Critical Care Clinics*. 2011;27(1):35-51.

4. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. *Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill*. Singapore: Adis. 2018.
5. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. *Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015;21(5):319-29.
6. Abdul-Aziz M, Alffenaar JW, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper*. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1127–1153.
7. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009;27(3):178-88.
8. García B. Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1ª ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
9. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. *Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature*. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015;72(16):1357-64.
10. Bhatt J, Jahnke N, Smyth AR. *Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis*. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019(9).
11. Fichas técnicas de los medicamentos [Internet]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
12. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. *Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing*. *Pharmacotherapy*. 2018;38(12):1229-38.
13. Santos Fagundo A, Álvarez Tosco K. Boletín de casos clínicos número 6: monitorización aminoglucósidos en fibrosis quística [Internet]. Grupo PKGen - Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2022. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/Bolet%C3%ADn\\_AMINOGLUCOSIDOS.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/Bolet%C3%ADn_AMINOGLUCOSIDOS.pdf)
14. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008;26(4):230-9.
15. Taccone F, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. *Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock*. *Crit Care*. 2010;14(2):R53.
16. Brasseur A, Hites M, Roisin S, Cotton F, Vincent JL, De Backer D, et al. *A high-dose aminoglycoside regimen combined with renal replacement therapy for the treatment of MDR pathogens: a proof-of-concept study*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1386-94.
17. Mejías Trueba M, Guisado Gil AB, Acosta García H, Gil Navarro MV, Varela Rubio E, Jiménez Parrilla F. Monitorización farmacocinética de aminoglucósidos en neonatos [Internet]. 2019 [citado 13 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/guia-de-monitorizacion-farmacocinetica-en-neonatos/>
18. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. *Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of*

America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020;77(11):835-64.

19. Guisado Gil AB, Herrera Hidalgo L, Gil Navarro MV, Noval Padillo J, Álvarez Marín R. Guía de monitorización farmacocinética en adultos [Internet]. 2018 [citado 13 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/monitorizacion-de-antimicrobianos/>

20. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66(1):82-98.

21. Iavecchia L, Cereza-García G, Sabaté-Gallego M, Vidal-Guitart X, Ramos-Terrades N, de la Torre J, et al. Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. *Nefrología*. 2015;35(6):523-32.

22. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al. *Vancomycin Exposure in Patients With Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: How Much Is Enough?* *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(5):666-75.

23. Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. *Dosing vancomycin in the super obese: less is more*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(11):3081-6.

24. Garreau R, Montange D, Grillon A, Jehl F, Ferry T, Bourguignon L, et al. *Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues*. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(10):1443-56.

25. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. *Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;42(3):250-5.

26. Balice G, Passino C, Bongiorni MG, Segreti L, Russo A, Lastella M, et al. *Daptomycin Population Pharmacokinetics in Patients Affected by Severe Gram-Positive Infections: An Update*. *Antibiotics*. 2022;11(7):914.

27. Meng L, Mui E, Ha DR, Stave C, Deresinski SC, Holubar M. *Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update*. *Pharmacotherapy*. 2023;43(3):226-46.

28. Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, et al. *Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid*. *Front Public Health*. 2022;10:967311.

29. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, et al. *A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid*. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(6):789-817.

30. Weiss J, ten Hoevel MM, Burhenne J, Walter-Sack I, Hoffmann MM, Rengelshausen J, et al. *CYP2C19 Genotype Is a Major Factor Contributing to the Highly Variable Pharmacokinetics of Voriconazole*. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(2):196-204.

31. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Voriconazole: Clinical Pharmacokinetics*. 2006;45(7):649-63.

32. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. *Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1162-76.

33. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. *Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(2):201-11.
34. Cattoir L, Fauvarque G, Degandt S, Ghys T, Verstraete AG, Stove V. *Therapeutic drug monitoring of voriconazole: validation of a novel ARK<sup>TM</sup> immunoassay and comparison with ultra-high performance liquid chromatography. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2014 [citado 15 de noviembre de 2022];0(0). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2014-0774/html>
35. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak S, Henning S, Scott S, et al. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
36. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. *Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1772-85.
37. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. *Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016;9(7):961-79.
38. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. *Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1786-99.
39. Marín M. Análisis farmacocinético-farmacodinámico de Voriconazol en pacientes adultos con infección fúngica. [Pamplona]: Universidad de Navarra; 2016.
40. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. *Integrated Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole in Children, Adolescents, and Adults. Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3032-42.
41. Khan-asa B, Punyawudho B, Singkham N, Chaivichacharn P, Karopongse E, Montakantikul P, et al. *Impact of Albumin and Omeprazole on Steady-State Population Pharmacokinetics of Voriconazole and Development of a Voriconazole Dosing Optimization Model in Thai Patients with Hematologic Diseases. Antibiotics*. 2020;9(9):574.
42. Vreugdenhil B, van der Velden WJFM, Feuth T, Kox M, Pickkers P, van de Veerdonk FL, et al. *Moderate correlation between systemic IL-6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole: IL-6 and voriconazole metabolism. Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):1980-8.

## **6 Ajuste de dosis antimicrobiana en poblaciones especiales. Efectos adversos, interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento y alergias ocasionadas por la antibioterapia: identificación y manejo en la práctica clínica.**

**Autores:** Gema Isabel Casarrubios Lázaro, Ana Codonal Demetrio, Alejandro Miranda del Cerro, Irene Heras Hidalgo, Patricia Tardáguila Molina.

**Hospital Universitario de Guadalajara**

# 1. AJUSTE DE DOSIS ANTIMICROBIANA EN POBLACIONES ESPECIALES

## 1.1. Insuficiencia renal

### 1.1.2. Insuficiencia renal aguda

La enfermedad renal aguda (IRA) consiste en la pérdida de forma repentina y potencialmente reversible de las funciones renales, entre ellas la disminución de la tasa de filtración glomerular (FG), la alteración de la secreción y la reabsorción tubular<sup>1</sup>.

**En la IRA la dosis inicial (DI) es independiente a la función renal (FR)**, por lo que no se recomienda reducir la dosis de carga para ajustarla a la FR. En antibióticos hidrofílicos como cefalosporinas, betalactámicos y carbapenems se aconseja aumentar 25-50% de la dosis de carga debido al aumento en el volumen de distribución ( $V_d$ )<sup>2</sup>.

Una vez administrada la DI, **no se aconseja ajustar la posología en las primeras 24-48 horas**. Posteriormente, se deberá reevaluar la dosis de fármaco pautada teniendo en cuenta el FG, determinado directamente a través de la concentración de creatinina en orina en una muestra de 24h o abreviadas (4-8 horas) junto con la concentración plasmática de creatinina y la diuresis<sup>3</sup>.

En el ajuste posológico se debe tener en cuenta la **farmacodinámica** del antibiótico:

- Tiempo-dependiente o con estrecho margen terapéutico** se debe reducir la dosis, acompañado del incremento en la frecuencia de la administración si fuera necesario.
- Concentración-dependiente** se recomienda prolongar la frecuencia de administración.
- Antibióticos nefrotóxicos** (vancomicina, aminoglucósidos, colistina o anfotericina B) y en aquellos con imposibilidad de medir niveles se debe emplear el aclaramiento de creatinina ( $Cl_{Cr}$ ) en 24h.

En pacientes que presenten un deterioro grave de la FR es necesario tener en cuenta la diuresis, si presenta anuria (<100 mL orina/día) se deberá ajustar como si  $Cl_{Cr} < 10$  ml/min, independientemente del  $Cl_{Cr}$  en 24h o la FR estimada<sup>2</sup>.

### 1.1.2 Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la disminución de la FR ( $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses<sup>1</sup>.

**En IRC se recomienda emplear una DI sin ajuste posológico**, especialmente en antibióticos con vidas medias largas o que precisen alcanzar una concentración plasmática efectiva rápidamente. Posteriormente, se podrá realizar el ajuste según la FR del paciente, mediante la disminución de dosis y/o espaciamiento del intervalo<sup>2</sup>.

### 1.1.3 Evaluación de la FR

En la evaluación de la FR no se debe emplear solamente la concentración sérica de creatinina, ya que se encuentra alterada en diferentes patologías (hepatopatías o desnutrición), además, presenta problemas de estandarización e interferencias analíticas.

Por ello, se recomienda emplear fórmulas de estimación del FG como **Cockcroft-Gault**, **MDRD** o **CKD-EPI (recomendada)**, ya que la imprecisión en la recogida de la orina de 24 horas en pacientes con ERC no lo convierten en un método adecuado<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Fórmulas para la estimación de la FR<sup>3</sup>

Fórmulas	Características y Limitaciones
<b>Cockcroft-Gault</b>	Se basa en el peso como referencia de la masa muscular del individuo De elección en >65 años Limitado en amputados, distrofias musculares y poblaciones con un elevado porcentaje de masa grasa

<b>MDRD</b>	Para pacientes con IR, presenta escasa correlación con el FG real en valores superiores a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .  Infraestima la verdadera FR, riesgo de administración de dosis infraterapéuticas.
<b>CKD-EPI</b>	Desarrollada a partir de la MDRD corrigiendo las desviaciones en valores superiores de 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  Limitación: su aplicación en pacientes >65 años

## 1.2 Insuficiencia Hepática<sup>4</sup>

La insuficiencia hepática (IH) se define como la incapacidad severa del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólicas y sintéticas. El hígado participa en la eliminación de los fármacos mediante su metabolismo y transformación en metabolitos inactivos o tóxicos, por lo que va a verse afectado este proceso.

El ajuste de dosis en pacientes con IH es complejo, debido a la ausencia de marcadores endógenos que relacionen la alteración hepática y la eliminación de los fármacos.

La clasificación **Child-Pugh** permite estratificar el riesgo en la IH, especialmente en la cirrosis hepática, pero también se puede emplear para orientar el ajuste posológico.

**Tabla 2.** Clasificación Child-Pugh

<b>Puntuación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Encefalopatía	NO	Grado I-II	Grado III-IV
Ascitis	NO	Moderada	Abundante
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/L)	>35	28-35	<28
Quick (%)	>50	30-50	<30
<b>Child-Pugh A: 5-6; Child-Pugh B: 7-9; Child-Pugh C: &gt;9</b>			

**Tabla 3.** Ajuste posológico en función de la escala Child-Pugh

<b>Child-Pugh A</b>	No necesita modificar <b>DI</b> <b>DM:</b> 50% DI
<b>Child-Pugh B</b>	<b>DI:</b> reducción 10%-40% <b>DM:</b> 25% DI

<b>Child-Pugh C</b>	<p><b>DI:</b> reducción &gt; 50%</p> <p><b>DM:</b> emplear solo antibióticos cuya seguridad se haya demostrado en estudios clínicos o cuya cinética no se vea afectada por la enfermedad hepática o que se puedan monitorizar.</p>
---------------------	--

\***DI:** dosis inicio; **DM:** dosis mantenimiento

### 1.3 Obesidad<sup>5,6</sup>

En la obesidad (IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>) se presentan una serie de alteraciones fisiológicas como el aumento del tejido adiposo, aumento del volumen sanguíneo, del gasto cardiaco, del metabolismo hepático y de la excreción renal.

En los **antibióticos lipófilos** el aumento de la masa grasa conduce al aumento en el Vd, por lo que se deben dosificar según el **peso total**. Mientras que los **antibióticos hidrosolubles** no se encuentran tan condicionados por lo que se recomienda dosificarlos en función del **peso ajustado**.

La eliminación de antibióticos está aumentada debido al incremento de la actividad metabólica hepática y renal.

La dosificación de antibióticos en pacientes obesos se debe realizar en función del **peso total, peso ideal o peso ajustado** atendiendo a las características del fármaco.

**Tabla 4.** Cálculo de los diferentes pesos (total, ideal y ajustado)

<b>Peso Total (PT)</b>	Peso actual
<b>Peso Ideal (PI)</b>	<p>Fórmula de Devine modificada:</p> <p>PI varones= 50 kg + [(altura (cm)-150)×0,92]</p> <p>PI mujeres= 45,5 kg + [(altura (cm)-150)×0,92]</p>
<b>Peso Ajustado (PAJ)</b>	PAJ=PI + [C*×(PT-PI)]

C\*: factor de corrección → representa el porcentaje de exceso del peso en el que se estima que se distribuye el fármaco. Si no se conoce =0,4.

### 1.4 Quemados<sup>7</sup>

Las alteraciones fisiopatológicas que se producen en pacientes quemados condicionan la farmacocinética de los fármacos de manera muy variable. Por lo general, la absorción gastrointestinal está incrementada debido al aumento en la permeabilidad tisular.

El  $V_d$  se incrementa como consecuencia de la expansión plasmática y el aumento en la permeabilidad capilar en relación con la inflamación. Así como, disminuye la fracción de proteínas plasmáticas libres, por lo que es necesario ajustar la dosis de carga (dependiente de  $V_d$ ) en aquellos **antibióticos con bajos  $V_d$  y estrecho margen terapéutico** (amikamicina, gentamicina o vancomicina entre otros).

El metabolismo y la eliminación generalmente se ven aumentados debido al aumento del gasto cardíaco y al hipermetabolismo propio del estrés, siempre que el daño tisular por quemaduras no afecte a los órganos metabolizadores.

**Tabla 5.** Necesidad de ajuste posológico de los principales antimicrobianos empleados<sup>2,5,8</sup>

Antimicrobianos	IR (ml/min)			IH (Child-Pugh)			Obesidad	Observaciones
	>50	50-30	<30	A	B	C		
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>								
Amikacina	Green	Yellow	Orange	Green	Green	Red	PA	
Gentamicina	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	PA	
Tobramicina	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	PA	
<b>β-LACTÁMICOS</b>								
<b>PENICILINAS</b>								
Amoxicilina	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	PA	
Ampicilina	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	PA	
Cloxacilina	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	-	
Piperacilina	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	DM	
<b>CEFALOSPORINAS</b>								
Cefazolina	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	DM	
Cefepima	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	DM	
Cefuroxima	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	DM	
Cefoxitina	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	-	
Cefditoreno	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	-	
Ceftriaxona	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	DM	
Ceftolozano	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	DM	
Ceftarolina	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	-	
Cefiderocol	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	-	
<b>MONOBACTAMAS</b>								
Aztreonam	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	DM	
<b>CARBAPENÉMICOS</b>								
Ertapenem	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	DM	
Imipenem	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	-	Contraindicado FG <15ml/min
Meropenem	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	DM	
<b>GLICOPÉPTIDOS</b>								
Dalbavancina	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	-	
Teicoplanina	Yellow	Yellow	Yellow	-	-	-	PT	
Vancomicina	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	PT	
<b>LINCOSAMIDAS</b>								
Clindamicina	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	-	
<b>OXAZOLIDINONA</b>								
Linezolid	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	DE*	*si < 150 Kg
<b>MACRÓLIDOS</b>								
Azitromicina	Green	Green	Green	Green	Green	Green		
Claritromicina	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow		Contraindicado IH + IR
Eritromicina	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow		
Espiramicina	Green	Green	Green	-	-	-		
<b>NITROIMIDAZOL</b>								
Metronidazol	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	DM	
<b>QUINOLONAS</b>								
Ciprofloxacino	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	PI/DM	
Levofloxacino	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	PI/DM	
Moxifloxacino	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	PI/DM	
<b>SULFONAMIDAS</b>								
Cotrimoxazol	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Red	PI	Contraindicado FG <15 ml/min

Antimicrobianos	IR (ml/min)			IH (Child-Pugh)			Obesidad	Observaciones
	>50	50-30	<30	A	B	C		
<b>TETRACICLINAS</b>								
Doxicilina	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	VERDE	VERDE	VERDE	DE	IR vía oral (sin povidona)
Tigeciclina	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	NARANJA		
<b>AZOLES</b>								
Fluconazol	VERDE	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	PT	
Itraconazol	AMARILLO	AMARILLO	ROJO	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO		
Posaconazol	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	AMARILLO	AMARILLO		
Voriconazol	VERDE	AMARILLO	AMARILLO	NARANJA	NARANJA	AMARILLO	PI	<50 ml/min vía oral (evitar excipiente SBECD)
Isavuconazol	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	ROJO		
<b>EQUINOCANDINAS</b>								
Anidulafungina	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	DE	
Caspofungina	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	NARANJA	NARANJA	DE	
Micafungina	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	DE	
<b>OTROS</b>								
Fosfomicina	VERDE	AMARILLO	AMARILLO	VERDE	VERDE	VERDE	-	
Daptomicina	VERDE	VERDE	NARANJA	VERDE	VERDE	ROJO	PT	
Rifampicina	VERDE	VERDE	VERDE	VERDE	NARANJA	NARANJA	-	
Anfotericina B	VERDE	VERDE	VERDE	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	PT	
<b>ANTIVIRALES</b>								
Aciclovir	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	VERDE	VERDE	VERDE	PI	
Ganciclovir	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO	VERDE	VERDE	VERDE	PA	

**VERDE:** no precisa ajuste; **AMARILLO:** emplear con precaución; **NARANJA:** requiere ajuste; **ROJO:** contraindicado; **PT:** peso total; **PI:** peso ideal; **PA:** peso ajustado; **DE:** dosis estándar; **DM:** dosis máxima; **SBECD:** sulfobutileter-β-ciclodextrina

## 2. EFECTOS ADVERSOS, INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO Y FÁRMACO-ALIMENTO

Tabla 6. Efectos adversos e interacciones fármaco-fármaco en los principales antimicrobianos empleados

ANTIMICROBIANOS		
GRUPO	REACCIONES ADVERSAS <sup>8-10,12</sup>	INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO <sup>8-11</sup>
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b> <i>Amikacina, gentamicina, tobramicina</i>	<b>Nefrotoxicidad</b> Ototoxicidad Bloqueo neuromuscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sinergismo con <math>\beta</math>-lactámicos, glucopéptidos o fosfomicina.</li> <li>· Nefrotoxicidad potenciada con fármacos nefrotóxicos (AINEs, vancomicina, anfotericina B, colistimetato, ciclosporina, cisplatino...)</li> <li>· Ototoxicidad incrementada con diuréticos del asa.</li> <li>· Potencian bloqueo neuromuscular (con apnea): bloqueantes neuromusculares, colistimetato.</li> </ul>
<b>BETA-LACTÁMICOS</b> <u>Penicilinas</u> <i>penicilina G, cloxacilina, amoxicilina, ampicilina, piperacilina</i> <u>Cefalosporinas</u> <i>cefazolina, cefuroxima, cefoxitina, cefditoreno, cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, ceftolozano, cefiderocol, ceftarolina, ceftobiprol</i> <u>Monobactamas</u> aztreonam  <u>Carbapenémicos</u> <i>imipenem, meropenem, ertapenem</i>	Reacciones hipersensibilidad Alteraciones gastrointestinales (GI) Toxicidad renal Alteraciones neurológicas y <b>convulsiones</b> (carbapenems)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Con vancomicina: mayor toxicidad renal.</li> <li>· Puede verse aumentado el efecto anticoagulante de los <b>cumarínicos</b>.</li> <li>· Sinergismo con aminoglucósidos.</li> <li>□ <b>Penicilinas:</b></li> <li>· Con alopurinol: rash cutáneo.</li> <li>· Aumentan toxicidad de metotrexato.</li> <li>· Antagonismo con tetraciclinas.</li> <li>□ <b>Cefalosporinas:</b></li> <li>· Soluciones intravenosas con <b>calcio</b> aumentan la toxicidad de ceftriaxona y se forman precipitados insolubles (espaciar administraciones).</li> <li>· Furosemida incrementa su nefrotoxicidad.</li> <li>· Cefuroxima + IBPs por vía oral: disminuye absorción oral de cefuroxima.</li> <li>□ <b>Carbapenems:</b></li> <li>· Disminuyen concentración sérica del <b>ácido valproico</b>.</li> <li>· Pueden aumentar nefrotoxicidad de ciclosporina.</li> <li>· Imipenem + ganciclovir/valganciclovir aumenta el riesgo de convulsiones</li> </ul>
<b>GLICOPÉPTIDOS</b> <i>Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina</i>	<b>Nefrotoxicidad</b> Ototoxicidad “ <b>Síndrome del hombre rojo</b> ” (vancomicina más frecuente) Leucopenia y/o trombocitopenia reversible	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sinergismo con aminoglucósidos, aunque puede agravar nefrotoxicidad.</li> <li>· Indometacina aumenta el riesgo de toxicidad por vancomicina en neonatos.</li> <li>· Vancomicina puede aumentar el bloqueo neuromuscular de suxametonio y rocuronio.</li> </ul>

## ANTIMICROBIANOS

GRUPO	REACCIONES ADVERSAS <sup>8-10,12</sup>	INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO <sup>8-11</sup>
<b>LINCOSAMIDAS</b> <i>Clindamicina</i>	<b>Colitis pseudomembranosa (CSM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Antagonismo con macrólidos.</li> <li>· Potencian acción de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.</li> <li>· Administración con inhibidores de la motilidad gástrica mayor riesgo de CSM.</li> </ul>
<b>OXAZOLIDINONA</b> <i>Linezolid</i>	Alteraciones GI, candidiasis. Mielosupresión (reversible) Neuropatía periférica y óptica Acidosis láctica	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Evitar asociación y separar la administración al menos dos semanas de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), adrenérgicos, serotoninérgicos como triptanes, ya que aumenta el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.</li> <li>· ↑ Efecto hipertensivo producido por pseudoefedrina.</li> </ul>
<b>MACRÓLIDOS</b> <i>Eritromicina, claritromicina, azitromicina</i>	Alteraciones GI <b>Alargamiento intervalo QT</b> Colestasis hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑↑ <b>interacciones</b> al ser <b>inhibidores del citocromo P450</b> (azitromicina menor). ↑ concentración de fármacos metabolizados por esta vía: cumarínicos, digoxina, colchicina (hepatotoxicidad), estatinas (rabdomiólisis), etc.</li> <li>· Mayor riesgo de prolongación de QT con pimozida, quinidina, flecainida, amiodarona, azoles, citalopram, fluoroquinolonas, entre otros.</li> </ul>
<b>NITROIMIDAZOL</b> <i>Metronidazol</i>	Síntomas GI Efecto " <b>disulfiram</b> " (evitar alcohol) Efectos SNC, <b>neuropatía periférica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ concentración de: acenocumarol, fenitoína, amiodarona, capecitabina, litio</li> <li>· No usar disulfiram en las dos semanas post-tratamiento (↑ toxicidad SNC).</li> </ul>
<b>QUINOLONAS</b> <i>Ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino</i>	Molestias GI Artralgias, <b>tendinitis</b> Alteraciones <b>SNC</b> , neuropatía periférica <b>Alargamiento intervalo QT</b> Fotosensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sales Al, Ca, Mg, Zn, Fe ↓ absorción (separar administración 2h).</li> <li>· Mayor riesgo hipoglucemia con hipoglucemiantes orales e insulinas.</li> <li>· Corticosteroides ↑ riesgo tendinitis y rotura de tendones.</li> <li>· ↑ prolongación QT: amiodarona, quetiapina, fluoxetina, haloperidol, metadona, azoles, macrólidos, entre otros.</li> </ul>
<b>SULFONAMIDAS</b> <i>Cotrimoxazol</i> <i>(sulfametoxazol/trimetropim)</i>	Reacciones hipersensibilidad <b>Hiperpotasemia</b> Hiperbilirrubinemia neonatos (kernicterus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↑ Riesgo hiperpotasemia: IECAs, inhibidores sistema renina-angiotensina-aldosterona, antagonistas aldosterona.</li> <li>· ↑ Concentración de: fenitoína, procainamida (↑QT), cumarínicos, entre otros.</li> <li>· Mielosupresión: azatioprina, metotrexato o pirimetamina.</li> <li>· ↑ nefrotoxicidad de ciclosporina.</li> </ul>

ANTIMICROBIANOS		
GRUPO	REACCIONES ADVERSAS <sup>8-10,12</sup>	INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO <sup>8-11</sup>
<b>TETRACICLINAS</b> <i>Doxiciclina, tigeciclina</i>	<b>Acumulación en hueso y dientes</b> Trastornos GI, CSM, hepatotoxicidad Alteraciones cutáneas, fotosensibilidad.	· ↓ Absorción con antiácidos, antidiarreicos. · Antagonismo con penicilinas. · ↑ Riesgo hipertensión intracraneal con retinoides (contraindicado). · ↑ Concentración de litio, digoxina, cumarínicos.
<b>ANFOTERICINAS</b>	<b>Nefrotoxicidad</b> <b>Reacciones infusionales</b> <b>Hipopotasemia</b> , hipomagnesemia Mielosupresión.	· ↑ Nefrotoxicidad: aminoglucósidos, vancomicina, ciclosporina, foscarnet, etc. · Hipopotasemia con corticosteroides y digoxina.
<b>AZOLES</b> <i>Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol</i>	Intolerancia digestiva Hipersensibilidad cutánea Toxicidad hepática Alteraciones SNC	· <b>Inhibidores citocromo P450</b> , aumentan niveles de fármacos metabolizados por esta vía. · ↑ intervalo QT con cisaprida, macrólidos, quinidina, entre otros.
<b>EQUINOCANDINAS</b> <i>Anidulafungina, caspofungina, micafungina.</i>	Hepatitis Exantema Reacciones infusionales	· Ciclosporina aumenta niveles caspofungina (monitorizar función hepática). · Anidulafungina ↓ interacciones
<b>FOSFOMICINA</b>	Síntomas GI	· Procinéticos: ↓ absorción y concentración sérica · <i>Sinergismo</i> con beta-lactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, glucopéptidos, linezolid, rifampicina, entre otros.
<b>DAPTOMICINA</b>	Neumonía eosinofílica Miopatía y rabdomiolisis CSM Reacciones hipersensibilidad Aumento transaminasas	· Estatinas: ↑ creatinfosfoquinas en plasma y mayor riesgo de rabdomiólisis
<b>RIFAMICINA</b> <i>Rifampicina, rifambutina</i>	Hepatotoxicidad Trastornos GI Mielosupresión Reacciones hipersensibilidad	· <b>Potentes inductores enzimáticos</b> de varias isoenzimas del citocromo P450 y de la glicoproteína-P
<b>GANCICLOVIR, ACICLOVIR</b>	Alteraciones GI Aumento creatinina sérica Neurotoxicidad Mielosupresión (ganciclovir)	· ↓ concentración sérica de cladribina · Ganciclovir + imipenem: ↑ riesgo convulsiones

## 2.1 Interacciones fármaco-alimento<sup>13-15</sup>

Los alimentos cuando se administran con medicamentos pueden alterar el comportamiento de éstos, modificando su actividad terapéutica.

### 2.1.1 Interacciones alimento-fármaco (el alimento afecta al medicamento)

□ **Físico-químicas:** solo intervienen fenómenos físico-químicos y no procesos fisiológicos del organismo. Generalmente, se va a producir una disminución de fármaco absorbido, y, por tanto, deberían administrarse separados de los alimentos. En alguna ocasión ocurre lo contrario y se deben administrar con alimentos para maximizar su absorción.

**Tabla 7.** Interacciones físico-químicas

Mecanismo	Alimento/nutriente-Fármaco (ejemplo)	Consecuencia
Adsorción	Fibra-Amoxicilina	Pérdida biodisponibilidad
Formación precipitados insolubles	Hierro/calcio/magnesio-Tetraciclina	Infradosificación
Variación pH	Limón/jengibre (↑pH)-cefuroxima	Modificación biodisponibilidad
Modificación solubilidad	Grasa-doxiciclina	Absorción no óptima

□ **Farmacocinéticas:** los alimentos pueden modificar la concentración del fármaco en el organismo. Puede aparecer a diferentes niveles (liberación, absorción, distribución, metabolismo o excreción).

Absorción: los alimentos **favorecen** la absorción de **cefuroxima** y **disminuyen** la de **azitromicina**. También destaca la formación de **complejos** entre el **calcio** de la leche y **quinolonas** disminuyendo la absorción.

Metabolismo: alimentos como el **zum de pomelo** que es inhibidor del citocromo P450, disminuye la eliminación de algunos **macrólidos**, **doxiciclina** o **azoles** entre otros, aumentando su toxicidad.

□ **Farmacodinámicas:** alteración cuantitativa y/o cualitativa del efecto del fármaco en el lugar de acción. Destaca la interacción entre alimentos ricos en **tiramina** (vino,

quesos...) con linezolid o isoniazida; o el **efecto disulfiram** entre metronidazol, nitrofurantoína e isoniazida y el alcohol.

### 2.1.2 Interacciones fármaco-alimento *(el fármaco impide el aprovechamiento de los nutrientes)*

☐ **Antimetabolitos:** isoniazida actúa como antagonista de la vitamina B6 y trimetoprim/sulfametoxazol como antagonista de folatos<sup>16</sup>.

☐ **Cambios en el apetito:** isoniazida actúa sobre el SNC (aumentándolo).

## 3. Alergias ocasionadas por la antibioterapia: identificación y manejo en la práctica clínica

Entre el **70% y el 95%** de los pacientes con etiqueta de alergia a la penicilina **no han tenido reacciones de hipersensibilidad**<sup>17</sup> y pueden tolerar las penicilinas y otros  $\beta$ -lactámicos.

Las reacciones más frecuentes son **no inmediatas** con exantema maculopapular o urticaria retardada, que pueden estar relacionadas con la infección más que con una alergia.

**Tabla 8.** Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos<sup>18</sup>

Tipo	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
<b>Mecanismo</b>	Mediada por <b>IgE</b> . <b>Degranulación</b> de mastocitos y basófilos	Reacción <b>citotóxica</b> por <b>IgG</b> e <b>IgM</b> contra componentes de la superficie celular	Reacción por <b>complejos inmunes</b> circulantes (mediado por <b>IgG</b> ).	Reacción <b>retardada</b> mediada por <b>linfocitos T</b> .
<b>Manifestación clínica</b>	Anafilaxia Urticaria Angioedema Broncoaspiración	Anemia hemolítica Trombocitopenia Petequias	Vasculitis Enfermedad suero Reacción de Arthus	Dermatitis contacto Otras reacciones graves: <i>síndrome de Stevens-Johnsons</i> , <i>NET</i> , <i>síndrome de DRESS</i> ...
<b>Tiempo hasta manifestación clínica</b>	1 a 6 horas	5 a 15 días	3 a 21 días	1 a 42 días

**NET:** Necrólisis Epidérmica tóxica; **DRESS:** reacción de sensibilidad de medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

### 3.1 Identificación<sup>17, 19</sup>

La identificación de la alergia es muy importante ya que, en la práctica clínica, es frecuente encontrarse con pacientes que tengan sospecha de alergia a antibiótico o incluso confirmada, lo que condiciona el uso de **fármacos menos eficaces o más tóxicos**, que puede suponer una hospitalización más prolongada y/o mayor mortalidad. Esta situación se ha convertido en una prioridad de los **programas de optimización de uso de antibióticos (PROA)**.

### Pruebas para el diagnóstico de la alergia a los antibióticos

#### Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas son el método más validado para confirmar o excluir la alergia de muchos medicamentos. Pueden ser:

- Lectura inmediata:** prueba de **punción** cutánea para la detección inicial. Si esta falla, se podrá realizar una prueba intradérmica.
- Lectura tardía:** pruebas cutáneas **intradérmicas** y pruebas de **parche** para diagnóstico de reacciones no inmediatas a los  $\beta$ -lactámicos.

A diferencia de los antibióticos beta-lactámicos<sup>20</sup>, las sulfonamidas, fluoroquinolonas y tetraciclinas pueden desencadenar **reacciones fototóxicas y fotoalérgicas**, es decir, se caracterizan por el inicio agudo de eritema y/o dermatitis eccematosa después de la exposición de la piel a la radiación solar. El procedimiento estándar para confirmar este diagnóstico es la técnica del fototest conocida como **“dosis eritematosa mínima”**.

### **Pruebas de exposición controlada de fármacos**

El estándar de oro para establecer el diagnóstico de hipersensibilidad a fármacos es la **prueba de provocación de fármacos**, también usada para evaluar la reactividad cruzada entre antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Consiste en la administración controlada por vía oral o parenteral de un antibiótico para confirmar el diagnóstico o descartar la reacción alérgica.

### **3.2 Manejo en la práctica clínica<sup>17, 19, 21</sup>**

Los pacientes con sospecha de reacción alérgica a antibióticos, se deberán remitir al **alergólogo** durante el ingreso o al alta hospitalaria. Además de evaluar el **historial de alergias del paciente**, se deberá **estratificar el riesgo** de reacciones medicamentosas notificadas y guiar así las pruebas de alergia adicionales. En este punto el **farmacéutico** podrá revisar el histórico de medicación del paciente en anteriores ingresos hospitalarios o en la tarjeta sanitaria, lo que ayudará a descartar o confirmar una posible alergia.

### **Consideraciones de antibióticos $\beta$ -lactámicos**

El **aztreonam y los carbapenémicos tienen las tasas de reactividad cruzada más bajas** con la penicilina y son seguros en la mayoría de pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina:

**Tabla 9.** Clasificación del paciente con reacción adversa a  $\beta$ -lactámicos

Tipo de reacción	Leve no sugestiva de IgE mediada (ej. exantema)	Sugestiva de IgE mediada (ej. anafilaxia)	Retardadas graves (II, III y IV)
Opción terapéutica	Cefalosporinas 3ª, 4ª y 5ª generación, carbapenemes y aztreonam	Aztreonam o antibióticos no $\beta$ -lactámicos	
Situación de emergencia	Administración cautelosa, penicilina, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación	Administración cautelosa, cefalosporinas de 3ª, 4ª y 5ª generación, y carbapenemes	<b>Evitar penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes</b>

## Desensibilización

La **desensibilización** consiste en administrar dosis crecientes del antibiótico al que el paciente es alérgico para inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica. Está indicada cuando el antibacteriano no se pueda sustituir o cuando sea más eficaz que las alternativas. Está contraindicada en pacientes que han sufrido reacciones no inmediatas.

## 4. CASO CLÍNICO

### Motivo de ingreso

Varón de 57 años acude al Servicio de Urgencias (15/12/22) con fiebre, dolor abdominal de alta intensidad e importante malestar general con náuseas y sudoración profusa.

Tensión arterial (TA): 160/100 mmHg; frecuencia cardiaca (FC): 100 lpm, temperatura (T):38,8°C.

Abdomen: difícil exploración por la situación clínica del paciente. RHA+, blando, depresible, dolor severo en cuadrante superior derecho.

### Antecedentes personales

Alergia a penicilinas (ha tolerado amoxicilina), diclofenaco y metamizol (rash cutáneo).

Ex-fumador. Bebedor ocasional.

- No HTA, no DM, no DL.
- Colectomía laparoscópica en 10/2022
- CPRE (11/2022): fuga biliar, precorte sobre prótesis pancreática, esfinterotomía y colocación de prótesis biliar plástica.

### Evolución clínica y tratamiento

**Tabla 10.** Analítica en Urgencias

Parámetros analíticos alterados a su llegada al Servicio de Urgencias	
Leucocitos ( $3.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $9.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ )	$26.7 \times 10^3$
Neutrófilos ( $1.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ - $6.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ )	$23.8 \times 10^3$
PCR (0-8 mg/dL)	266,5
Bilirrubina total (0,2-1 mg/dL)	5,3
ALT (5-45 U/L)	124
GGT (8-68 U/L)	125
Fosfatasa alcalina (40-130 U/L)	205
Albúmina (35-52 g/L)	28,4
T. protrombina (9,2-12,2 seg)	13,4
Creatinina (0,7-1,2 mg/dL)	1,4
FG > 60 ml/min (CKD-EPI)	55
Lactato (0,5-2,2 mmol/L)	2,6

TAC abdomino-pélvico con contraste: presencia de estenosis biliar.

Diagnóstico principal: **COLANGITIS AGUDA**

Diagnósticos secundarios:

- FRA al ingreso, resuelto con sondaje vesical.
- Acidosis metabólica con hiperlactacidemia, corregida
- Coagulopatía leve (INR 1,23), corregida.
- Nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY) (colocada 19/12 por endoscopia con mala tolerancia).

## Tratamiento

Durante su estancia en Urgencias se extraen hemocultivos y se inicia sueroterapia, analgesia y antibioterapia con AZTREONAM 2 g/8h + TIGECICLINA 50 mg/12h con dosis de carga de 100mg.

## Evolución clínica

El paciente presenta una mala evolución durante el ingreso. Los reactantes de fase aguda se mantienen elevados tras 3 días de tratamiento (PCR 314mg/l, leucocitos  $28,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) con hemocultivos positivos para **Klebsiella pneumoniae productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)**.

Ante la mala evolución del paciente y los nuevos hallazgos, desde el **equipo PROA** se analiza la información clínica relacionada con la etiqueta de alergia a penicilinas y se completa la anamnesis con el paciente, que refiere alergia a penicilina en la infancia, habiendo tomado posteriormente amoxicilina sin reacción alérgica. Por lo que se recomienda, cambio de tratamiento a **antibiótico carbapenémico y estudio alérgico**.

Cambio de antibiótico: MEROPENEM 1g/8h (sensible en antibiograma)

Tras cambio, se observa un descenso progresivo de leucocitosis ( $12,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) y PCR (300mg/l  $\rightarrow$  114mg/l  $\rightarrow$  68mg/l). Además, ha mejorado el control del dolor abdominal con la analgesia pautada.

## Discusión

El etiquetado incorrecto de una alergia a antimicrobiano dirige el tratamiento hacia terapias alternativas y aumenta el riesgo de fracaso terapéutico.

La evolución del paciente ha sido muy tórpida. El tratamiento utilizado en un primer momento es de elección en pacientes con colangitis aguda y alergia a  $\beta$ -lactámicos, sin embargo, no es la primera línea de tratamiento en pacientes que no presenten alergia.

Ante cualquier sospecha de reacción de hipersensibilidad es fundamental llevar a cabo un estudio completo y adecuado desde el Servicio de Alergia, que nos permita etiquetar correctamente los pacientes con alergia a medicamentos, así como, una revisión exhaustiva del historial farmacoterapéutico del paciente por parte del Servicio de Farmacia. En nuestro caso, no se había realizado ningún tipo de estudio alergológico y la alerta de alergia a penicilinas no era correcta.

### **Pregunta. ¿Debemos eliminar las falsas etiquetas de alergia a $\beta$ -lactámicos?**

La etiqueta de alergia a penicilinas u otros  $\beta$ -lactámicos dirige hacia el uso de antibióticos menos eficaces y/o más tóxicos. El uso de antimicrobianos de segunda línea está asociado con un mayor riesgo de fracaso terapéutico e infección por microorganismos resistentes.

Es fundamental discernir entre un efecto adverso predecible no mediado por mecanismos inmunes (náuseas, vómitos, diarrea, candidiasis) y una alergia a  $\beta$ -lactámico para poder identificar aquellos pacientes etiquetados incorrectamente.

Una vez detectados los pacientes con etiquetas de alergia a  $\beta$ -lactámicos erróneas, se debe realizar un estudio alergológico completo, incluyendo pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada con el antibiótico implicado o con otros utilizados como alternativa.

Este estudio alergológico permitirá, en la mayoría de los casos, descartar la alergia y eliminar definitivamente esa etiqueta. En los pacientes en los que la alergia sea confirmada, el estudio de reactividad cruzada permitirá mejorar la selección del tratamiento antibiótico y los resultados clínicos.

Otro punto fundamental en el desetiquetado es la coordinación y cooperación multidisciplinar (Alergia, Farmacia, prescriptores) y entre diferentes niveles asistenciales (atención primaria y especializada). El farmacéutico podría considerarse un nexo de unión y comunicación entre todos los niveles que, además, fomenta y participa activamente en este desetiquetado.

La optimización de la terapia antimicrobiana en pacientes con alergia a antibióticos se ha convertido en una de las prioridades de los PROA con el fin de evitar el fracaso terapéutico, la aparición de efectos secundarios innecesarios, el incremento de las resistencias microbianas, el mayor coste o tiempo de ingreso hospitalario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bargman JM. Principios de Medicina Interna, 17ª ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. 2009.
2. Praena-Segovia JM, Cabello V, Gil L, Hinojosa R, de la Cerda F, Gil MV. Ajustes en Función Renal Normal, fracaso renal agudo y enfermedad renal Crónica Sin Tratamiento Renal Sustitutivo [Internet]. Guía PRIOAM. 2017. [Consultado Feb. 2023]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/ajuste-de-antimicrobianos-en-fracaso-renal-agudo-y-enfermedad-renal-cronica-sin-tratamiento-renal-sustitutivo/>
3. Alcázar-Arroyo R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Nefrología. Elsevier. 2010.
4. Periañez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. *Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease*. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2012;104(4):165–84.
5. Serra-Soler G, Delgado-Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recomendaciones para la Dosificación de fármacos en la obesidad Mórbida. Medicina Clínica. 2008;130(20):778–82.
6. Payne KD, Hall RG. *Dosing of antibacterial agents in obese adults: Does one size fit all? Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014;12(7):829–54.
7. Hill DM, Sinclair SE, Hickerson WL. *Rational selection and use of antimicrobials in patients with burn injuries*. Clinics in Plastic Surgery. 2017;44(3):521–34.
8. Fichas técnicas de los medicamentos [Internet]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, Marco F, Letang E, Llinares P, *et al*. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 32ª Edición. Antares; 2022.
10. Obando P, Suárez-Arrabal MC, Esparza MJ. Descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos. Antibióticos. (v.3/2020). Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [consultado el 02/2023]. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/generalidades-descripcion-general-de-los-principales-grupos-de-farmacos-antimicrobianos-antibioticos->.
11. Ciudad-Gutiérrez P, Guisado-Gil AB, Álvarez-Marín R, Aguilar-Guisado M, Pérez-Moreno MA, Molina-Gil-Bermejo J, *et al*. Principales interacciones de los antimicrobianos [Internet] [consultado el 02/2023]. Guía Prioam. 2021. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/principales-interacciones-de-los-antimicrobianos/>
12. Werth BJ. Generalidades sobre los fármacos antibacterianos [Internet] [consultado el 02/2023]. Manual MSD versión para profesionales. Disponible en:

<https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-farmacos-antibacterianos/generalidades-sobre-los-farmacos-antibacterianos>.

13. Ramírez Murillo AC, Osorio MJA, Faig AB. Interacciones entre antibióticos y alimentos: riesgo de resistencias antimicrobianas. *Rev esp nutr comunitaria*. 2022
14. Pérez-Fácil A, Notario-Dongil C. Interacciones entre fármacos y alimentos. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2022; XXIII (3).
15. Vilaplana M. Interacciones alimentos-medicamentos. Consejos desde la farmacia comunitaria. *Offarm* [Internet]. 2002 [citado el 10 de febrero de 2023];21(2):84–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-interacciones-alimentos-medicamentos-consejos-desde-farmacia-13026485>
16. San Miguel-Samano MT, Sánchez-Méndez JL. Interacciones alimento/medicamento. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35:3-12.
17. Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, Cubero Saldaña JL, Periañez Párraga L, Del Pozo León JL, *et al*. *Management of patients with suspected or confirmed antibiotic allergy. Executive summary of guidance from the Spanish society of infectious diseases and clinical microbiology (SEIMC), the Spanish society of allergy and clinical immunology (SEAIC), the Spanish society of hospital pharmacy (SEFH) and the Spanish society of intensive medicine and coronary care units (SEMICYUC)*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022.
18. Mabilat C, Gros M-F, Van Belkum A, Trubiano JA, Blumenthal KG, Romano A, *et al*. *Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs*. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(6):dlac116.
19. Alergia a betalactámicos [Internet]. *Guiaprioam.com*. [citado el 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/alergia-a-betalactamicos-manejo-clinico/>
20. Merk HF, Bickers DR. *Hypersensitivity to non-β-lactam antibiotics*. *Allergol Select*. 2022;6(01):11–7.
21. Alergia a antibióticos: protocolo de actuación [Internet]. *PROANTIBIOTICOS*. 2014 [citado el 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://proantibioticos.com/alergia-a-antibioticos-protocolo-de-actuacion/>



# 7 Lectura e interpretación del antibiograma. Papel del farmacéutico en la deprescripción antibiótica.

**Autores:** Jaime Fernández-Bravo Rodrigo, Violeta Lafarga Lapieza, Paula Herrando Martínez, Elena García López, Gracia Picazo Sanchiz.

**Gerencia de Atención Integrada de Cuenca**

## 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos supone una emergencia y una amenaza para la salud mundial, situándose entre uno de los principales problemas de salud pública según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1-3</sup>. Por ello, a lo largo de los años se han ido desarrollando técnicas y estrategias que permiten dirigir las terapias antimicrobianas y aumentar su eficacia y seguridad<sup>4</sup>.

El antibiograma, técnica *in vitro* empleada en práctica clínica diaria, nos reporta una información muy valiosa, ya que, al medir la respuesta de un microorganismo a uno o varios antibióticos permite ajustar el tratamiento según la bacteria aislada y predecir el éxito de la misma<sup>4,5</sup>. Para esta interpretación, el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana “**EUCAST**”, clasificó tradicionalmente a los microorganismos: “**S**” sensible, “**I**” clínicamente intermedio y “**R**” resistente, basándose en puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI). En 2019, se actualizó esta clasificación, pasando a considerarse: **sensibles “S”**, aquellos microorganismos con alta posibilidad de éxito de la terapia en régimen de dosificación habitual y **“R” resistentes**, alta probabilidad de fracaso terapéutico a pesar de aumentar la exposición. Sin embargo, se actualizó **“I”**, pasando a significar **“sensible cuando se incrementa la exposición al antibiótico”**, ya sea mediante modificación de la concentración en el lugar de la infección, vía de administración y frecuencia del

régimen de administración. Este matiz implica que sólo se consideran resistentes las bacterias “R” y refleja la necesidad e **importancia de la correcta dosificación**<sup>6</sup>.

Una lectura interpretada del antibiograma resulta imprescindible para elegir aquel antibiótico más adecuado para optimizar la terapia, aportando valor extra a los resultados de sensibilidad. Para ello, es necesario conocer el espectro de los antibióticos, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como los principales mecanismos de resistencia de las bacterias y su epidemiología<sup>5</sup>. Todo ello tiene gran impacto en su mejor utilización, permitiendo justificar decisiones clínicas y ayudar a la vigilancia y control de aparición y diseminación de resistencias y enfermedades infecciosas. El farmacéutico tiene un papel muy importante en el uso adecuado de los antibióticos<sup>7</sup>, así como su integración en equipos multidisciplinares, como los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) para mejorar resultados clínicos, reducir efectos adversos relacionados y resistencias, así como garantizar terapia coste-efectiva.

El **uso racional del medicamento**, definido por la OMS en 1985 como el uso de la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en sus dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad<sup>8</sup> también es aplicable a los antibióticos. Para ello, una de las **estrategias** empleadas es la **desescalada terapéutica**, permitiendo usar antibióticos más efectivos, de menor espectro, menos tóxicos y más económicos. Consta de dos etapas: en primer lugar, **comenzar terapia empírica con antibióticos de amplio espectro**, asegurando cubrir todos los microorganismos que puedan ser responsables de la infección, incluso aquellos multirresistentes. **Posteriormente, se ajusta el tratamiento con un antibiótico de espectro más reducido, sensible** frente a los microorganismos aislados **y** que por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas sea **capaz de alcanzar el foco de la infección**<sup>5,7,9-11</sup>. Para poder realizar la desescalada antibiótica el paso clave es la solicitud de cultivos representativos del lugar de infección previos al inicio de la terapia empírica. En el caso de hemocultivos, se deben recoger 2 muestras previas (3 si sospecha de infección de

catéter) al inicio del tratamiento empírico e idealmente antes de producirse el pico febril. Si no ha sido posible, se han de extraer tras el pico febril. Sin embargo, a pesar de la evidencia, a veces resulta difícil conseguir la desescalada por miedo a usar antibióticos de espectro reducido y no cubrir los microorganismos que originan la infección<sup>10,12-13</sup>.

Por otro lado, lejos de la creencia de ser necesario alargar los días de tratamiento para evitar la aparición de resistencias, actualmente hay evidencia suficiente que apoya el uso de pautas más cortas para determinadas patologías, al ser igual de eficaces que aquellas más largas (*short is better*). Así, la **deprescripción antibiótica** debe plantearse para **adecuar la duración del tratamiento** según evolución clínica<sup>12-14</sup>. Consiste en suspender las pautas de un ciclo de antibióticos prescrita ya iniciadas, cuando el profesional considera que no va a reportar más beneficios y sí podría repercutir en efectos secundarios. Debido al complejo manejo de estas terapias y la variabilidad clínica de los pacientes, se requiere un abordaje multidisciplinar con equipos de expertos en el manejo de antibióticos y herramientas en los programas de prescripción que ayuden a la deprescripción<sup>15</sup>.

## 2. APLICACIÓN DEL ANTIBIOGRAMA. POTENCIAL INTERPRETACIÓN

Tiene **finalidad** tanto **clínica** como **epidemiológica**<sup>16</sup>. En práctica clínica, permite realizar terapia antibiótica dirigida frente al microorganismo causante de la infección, a concentraciones adecuadas, con espectro de acción reducido y/o menor toxicidad, o realizar terapia secuencial (TSA) para completar el tratamiento por vía oral (VO) tras haberlo iniciado de forma intravenosa (IV). Estas estrategias suponen la **optimización del tratamiento** con respecto a la elección empírica<sup>16,17</sup>. Epidemiológicamente, interviene en el **control de infecciones por bacterias resistentes y en el establecimiento de políticas**, donde actualmente los métodos de estudio genómico están empezando a ganar importancia<sup>17</sup>.

La información recogida en **mapas de resistencias locales**, junto a **indicadores** obtenidos por el grupo PROA, se han convertido en **herramientas a tener en cuenta en**

**la elección inicial del tratamiento**, donde el éxito depende en gran medida de la actualización constante de ésta<sup>18,19</sup>.

En el antibiograma se puede decidir qué antibióticos informar y qué información se proporciona de cada antibiótico estudiado, pudiendo ser cualitativa, indicando si la bacteria es sensible o resistente a un antibiótico, y cuantitativa, detallando la CMI<sup>16</sup>.

## **2.1. Técnicas de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos**

Los estudios de sensibilidad antibiótica se realizan mediante métodos fenotípicos (técnicas de dilución y difusión), bioquímicos y genéticos. Los **métodos fenotípicos**, son los más utilizados, consisten en enfrentar un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones de antibiótico permitiendo determinar la CMI<sup>17,20</sup>.

Las **técnicas de difusión** proporcionan resultados cualitativos que permiten clasificar los microorganismos en las categorías clínicas según los puntos de corte clínicos de la CMI<sup>17</sup>:

- Antibiograma disco-placa.
- Tira de gradiente de CMI (épsilon-test).

Las **técnicas de dilución** exponen el microorganismo a concentraciones crecientes de antibiótico, utilizando medio líquido (dilución en caldo) o sólido (dilución en agar, *gold standard*) así, el valor de CMI lo marca la concentración mínima de antimicrobiano a la cual no se observa crecimiento bacteriano<sup>17</sup>.

Los **métodos bioquímicos** consisten en la determinación del mecanismo por el cual una bacteria es resistente a un antimicrobiano<sup>20</sup>.

## **2.2. Lectura interpretada del antibiograma**

Las CMI no son comparables entre antibióticos, intervienen múltiples variables en su interpretación y por ello no son extrapolables<sup>20</sup>. En Europa los criterios definidos para la interpretación de los resultados siguen la **normativa EUCAST**<sup>21</sup>, actualizándose

anualmente y definen mediante métodos de referencia los puntos de corte clínicos (*breakpoints*)<sup>20</sup> de cada antibiótico, así como sus **características** farmacocinéticas y farmacodinámicas, régimen de **dosificación, actividad** en microorganismos salvajes (*wild-type*) y aquellos con **mecanismos de resistencia** (*non-wild-type*)<sup>22,23</sup>.

La interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad y la lectura interpretada son términos que deben ser claramente diferenciados. La interpretación de los resultados consiste en la categorización clínica según valores de CMI, los halos de inhibición o puntos de corte clínicos del microorganismo estudiado<sup>20</sup>.

Por el contrario, la lectura interpretada consiste en un análisis fenotípico de los resultados obtenidos, permitiendo deducir posibles mecanismos de resistencia<sup>20-25</sup>. Los criterios EUCAST proponen una clasificación de los microorganismos según fenotipo resistente o susceptible esperado<sup>26</sup>, fundamentándose en el conocimiento de mecanismos de resistencia y en su expresión fenotípica, donde el objetivo principal es evitar el posible fracaso terapéutico derivado del uso antimicrobiano cuando se expresan estos mecanismos de resistencia en la bacteria estudiada en el antibiograma<sup>20-25</sup>. Esto, permite inferir la sensibilidad de antibióticos no estudiados en el antibiograma y la corrección, en su caso, de falsas sensibilidades observadas, como en el antibiograma de enterobacterias-BLEE, donde no siempre aparecen como resistentes todas las cefalosporinas, si bien, en la práctica debe evitarse su uso<sup>20</sup>.

Los avances de los últimos años en estrategias de optimización del uso de antibióticos muestran la necesidad de combinar los procesos de lectura e interpretación de los resultados de los antibiogramas para poder realizar un buen uso de los antibióticos, optimizando la duración de tratamiento y disminuyendo resistencias<sup>12</sup>. Fomentar el uso adecuado es uno de los objetivos de mayor prioridad en el ámbito sanitario, tras una correcta lectura e interpretación de los antibiogramas, el farmacéutico hospitalario debe garantizar la correcta validación y seguimiento de las recomendaciones dadas por el microbiólogo al médico, además de las funciones propias de validación farmacoterapéutica: identificación sistemática y precoz de efectos adversos, pacientes

susceptibles de monitorización farmacológica, así como dosis subóptimas e interacciones farmacológicas<sup>2,15</sup>.

### 3. ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL USO DE ANTIBIÓTICOS.

#### DEPRESCRIPCIÓN ANTIBIÓTICA.

Como se describe en la introducción, el uso inadecuado de antibióticos es una preocupación y realidad clínica diaria. La gran mayoría de prescripciones inapropiadas son por seleccionar antibióticos no adecuados, dosis incorrectas, duraciones prolongadas y sin TSA<sup>27</sup>. Esta *mala praxis* genera consecuencias consideradas graves: incremento de morbimortalidad y estancia hospitalaria, reacciones adversas e infecciones secundarias, microorganismos resistentes y aumento del gasto sanitario<sup>27,28</sup>.

Por ello, optimizar el uso de antibióticos se convierte en una necesidad urgente y real. Tradicionalmente, la restricción al acceso de la prescripción de los antibióticos más novedosos y la limitación de sus indicaciones, ha sido una de las principales estrategias. En la actualidad, intervenciones como la desescalada, la TSA y la limitación de duración del tratamiento cobran más valor<sup>29</sup>.

#### 3.1. Terapia secuencial antibiótica

La TSA o *switch-therapy* se define como la **conversión temprana del tratamiento IV al tratamiento VO**. Esta conversión puede realizarse, si existe la presentación, con el mismo antibiótico o en caso contrario con un antimicrobiano de espectro equivalente guiado por antibiograma<sup>30</sup>.

En paralelo se puede realizar la **desescalada terapéutica**. Cuando el paciente está recibiendo antibiótico de amplio espectro y el antibiograma muestra sensibilidad a otro de espectro más selectivo, siempre y cuando se pueda alcanzar el foco de infección y sea bien tolerado. Así, se limita la presión sobre la flora del paciente y su entorno, además, resulta ser más eficiente y menos tóxica<sup>10</sup>.

Entre las **ventajas** de la TSA se encuentran: reducción de efectos secundarios y complicaciones de la terapia IV, de costes derivados por estancia hospitalaria sin comprometer efectividad del tratamiento<sup>30,31</sup>. Sin embargo, interacciones a nivel de absorción y falta de adherencia pueden ser un inconveniente<sup>30,31</sup>.

Para implementar la TSA se deben seleccionar antibióticos orales con elevada biodisponibilidad (Tabla 1) para lograr concentraciones equivalentes a la terapia IV y siempre después de producirse la estabilidad clínica del paciente (ausencia de fiebre en las últimas 12h, estabilidad hemodinámica, tracto intestinal adecuado y v.o segura)<sup>32</sup>

**Tabla 1.** Principales TSA y biodisponibilidad v.o<sup>30,31,33,34</sup>.

TERAPIA IV		TERAPIA VO		BIO-DISPONIBILIDAD
FÁRMACO	DOSIS	FÁRMACO	DOSIS	
Amoxicilina/ clavulánico	1g/200mg/6-8h	Amoxicilina/ clavulánico	875-500mg/ 125mg/8-12h	75-98%
Ciprofloxacino	200-400mg/12h	Ciprofloxacino	500-750mg /12h	75%
Clindamicina	600mg/8h	Clindamicina	600mg/6h	90%
Cloxacilina	1-2g/4h	Cefalexina	500-1g/6-8h	90%
Cotrimoxazol	160/800mg/8- 12h	Cotrimoxazol	160/800mg/ 8-12h	90%
Doxiciclina	100mg/12h	Doxiciclina	100mg/12h	90-100%
Levofloxacino	500mg/24h	Levofloxacino	500mg/24h	99%
Linezolid	600mg/12h	Linezolid	600mg/12h	100%
Moxifloxacino	400mg/24h	Moxifloxacino	400mg/24h	90%
Metronidazol	500mg/6-8h	Metronidazol	500mg/6-8h	100%
Teicoplanina	400mg/24h	Linezolid	600mg/12h	100%

**Tabla 1.** Principales TSA y biodisponibilidad v.o<sup>30,31,33,34</sup>.

TERAPIA IV		TERAPIA VO		BIO- DISPONIBILIDAD
FÁRMACO	DOSIS	FÁRMACO	DOSIS	
Vancomicina	1g/12h	Linezolid	600mg/12h	100%

La TSA se puede aplicar a múltiples indicaciones, destacando, neumonía adquirida en la comunidad (NAC) leve-moderada donde es adecuado pasar a VO una vez alcanzada estabilidad clínica y tras mínimo de 48h de terapia IV<sup>33,35</sup>. Por el contrario, en infecciones con pobre penetración titular está contraindicada (Tabla 2).

**Tabla 2.** Indicaciones y contraindicaciones de TSA<sup>30-32,34</sup>.

INDICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN
Neumonía típica sin factores de riesgo, >65 años o enfermedad de base  Neumonía atípica o dudosa	Endocarditis izquierda
Infección intraabdominal, pélvica y osteoarticular	Meningitis y absceso cerebral
Infección de piel y partes blandas	Infecciones protésicas endovasculares
Infección urinaria alta	Empiema y mediastinitis
Neutropenia febril de bajo riesgo	Neumonía grave por <i>Legionella</i>
Bacteriemia	Bacteriemias complicadas ( <i>S.aureus</i> y <i>P.aeruginosa</i> )

### 3.2. Adecuación de la duración del tratamiento

Otra estrategia clave, es la **limitación de duración del tratamiento** antibiótico, basándose en la idea de una suspensión rápida y segura cuando el tratamiento ha mostrado ser objetiva y subjetivamente eficaz y el paciente ha mejorado<sup>3</sup>. Se ha demostrado que<sup>29,36,37</sup>:

- Tratamientos más cortos de lo tradicionalmente establecido son igual de efectivos, ya que el efecto bactericida se ejerce en los primeros 3-4 días.
- Prolongar el tratamiento favorece el desarrollo de resistencias, toxicidades y aumenta el gasto.
- El descenso de biomarcadores, como procalcitonina, pueden sugerir interrupción del tratamiento.

La deprescripción antibiótica es aplicable a diferentes infecciones (Tabla 3), destacando las NACs donde, tratamientos de 5 días son igualmente efectivos que de mayor duración<sup>13</sup>. Sus contraindicaciones aparecen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Duración recomendada de las infecciones más prevalentes<sup>29,36</sup>

	<b>PATOLOGÍA</b>	<b>DURACIÓN (días)</b>
<b>INDICACIONES</b>	NAC	3-5
	Agudización EPOC	5
	NAVM	7
	Infecciones cutáneas	5-10
	Infecciones intraabdominales	3-7
	Infecciones urinarias no complicadas	1-3

**Tabla 3.** Duración recomendada de las infecciones más prevalentes<sup>29,36</sup>

	<b>PATOLOGÍA</b>	<b>DURACIÓN (días)</b>
	Meningitis aguda bacteriana*	7
<b>CONTRAINDICACIÓN</b>	Inmunodepresión grave Infecciones de: bacterias multirresistentes, prótesis, cuerpos extraños, difícil acceso. Ausencia de mejora rápida en 48-72h	

\**N. meningitidis* o *H. influenzae*

Es necesario romper con la idea de que la terapia oral no es comparable en eficacia con la parenteral y reemplazar el dogma de prolongar tratamientos más allá de la resolución de los síntomas por el concepto “*short is better*”<sup>13,31</sup>.

Desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SF) se puede contribuir a optimizar el uso de antibióticos detectando pacientes potenciales para aplicar TSA (p.ej: duraciones de terapia IV>48-72h), intervenciones de deprescripción (p.ej tratamientos prolongados), creando alertas automáticas y mensajes recordatorios en los sistemas de prescripción electrónica, así como suspendiendo automáticamente los tratamientos profilácticos<sup>38</sup>.

#### **4. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO**

Para llevar a cabo las buenas prácticas descritas y sus objetivos, la presencia de un farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar es necesaria.

Participa activamente en la adecuación y mejora antimicrobiana, optimizando prescripción, monitorizando tratamientos, sin olvidar, formación a otros sanitarios y educación a pacientes. Además, contribuye con la participación en elaboración de guías y protocolos locales, e indicadores PROA<sup>19,39-43</sup>. Labor realizable, tanto en

unidades donde el farmacéutico está integrado en equipo médico, como a través de intervenciones farmacéuticas en todos los procesos críticos mencionados, habiéndose demostrado mejores resultados cuando las recomendaciones se realizan con farmacéuticos integrados, además, se optimiza el flujo de información, para garantizar una correcta validación y preparación del tratamiento<sup>41</sup>.

El farmacéutico está capacitado para ser referencia en farmacocinética, farmacodinamia, dosificación en situaciones especiales, criterios de eficiencia e indicadores de calidad en el uso de antimicrobianos, siendo su aporte clave para facultativos y personal de enfermería.

Además, realiza labor de farmacovigilancia, identificando y notificando posibles efectos adversos.

En definitiva, realiza atención farmacéutica completa centrada en el paciente presente, y futuro, previniendo la aparición de resistencias, con la colaboración conjunta optimiza y reduce errores, permite la formación continuada, contribuye al desarrollo de nuevos protocolos del equipo asistencial, así como material de información para personal sanitario y el paciente en todo su seguimiento.

## **5. CASO CLÍNICO**

### **Motivo ingreso**

Varón, 35 años acude a urgencias por malestar general con empeoramiento y deterioro crónico progresivo.

### **Antecedentes personales**

Hábitos tóxicos: fumador 10-15 cigarrillos/día, consumo ocasional de cannabis y cocaína.

Situación basal: completamente independiente

Historia VIH: Diagnóstico 2013 iniciándose terapia antirretroviral (TAR) con efavirenz/tenofovir disoproxil/emtricitabina 600/200/245mg (Atripla®), en 2015 se

desplaza a otra región abandonando tratamiento y seguimiento en 2019, donde ingresa en 2022 diagnosticándose SIDA, reiniciando TAR (bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida 50/200/25mg (Biktarvy®). El paciente presentaba clínica importante secundaria a inmunodeficiencia grave: neumonía bilateral, infección por citomegalovirus, caquexia, sospecha de polineuropatía sensitiva multifactorial, así como anemia normocítica-normocrómica.

### **Evolución clínica en el hospital**

Dos meses después, refiriendo adherencia parcial al TAR, ingresa desde urgencias en el hospital por presentar disfagia, mayor caquexia, diarrea crónica y alteración de la marcha.

Al ingreso, carga viral VIH: 104.000 copias/ml; 9,67 CD4/mmc, CD4/CD8: 0,03. Se mantiene mismo TAR, y se prescriben los siguientes antimicrobianos:

- Trimetoprima-sulfametoxazol:1600/320mg/8h
- Claritromicina:500mg/12h
- Valganciclovir:900mg/12h
- Fluconazol:100mg/12h.

Durante el ingreso se objetivó anemia (Hb: 7,4g/dL) y linfopenia (0,3mil/mmc), destacándose además creatinina 1,41mg/dL con CK 10U/L, GPT 68U/L, y PCR 90,9mg/L. Para descartar otra clínica se realizó aspirado de médula ósea, confirmándose displasia sin causa infecciosa, pautándose factores estimulantes de colonias y epoetina alfa.

En el primer cultivo de esputo se observaron posibles contaminantes *E. coli* BLEE y *Klebsiella pneumoniae*. Tras diez días ingresado presenta fiebre (39, 8º), tomándose hemocultivos (pares) y urocultivo, e iniciándose empíricamente ceftriaxona 2g/24h. Ante persistencia febril, se cambió a piperacilina-tazobactam 4-0,5g/8h cubriéndose *Pseudomonas*. Tras resultado de urocultivo (*E. coli*) y fiebre persistente, se cambió a meropenem 1g/8h.

Se realizó TAC descartando foco no controlado, observándose cuadro poliadenopático, se realizó biopsia, obteniendo: *E. coli*-BLEE, *Klebsiella pneumoniae* (sensibles: gentamicina, quinolonas, piperacilina-tazobactam y meropenem) y *Enterococcus faecium* (sensible: vancomicina, teicoplanina, linezolid). Se suspendió meropenem por mejoría, y tras resultado del antibiograma de biopsia, 7 días después, se añadió linezolid oral 600mg/12h, a pesar de bicitopenia, con seguimiento estrecho y piperacilina-tazobactam nuevamente, consiguiendo durante 7 días estado afebril y mejoría clínica, salvo anemización. Por ello, se desescaló piperacilina-tazobactam por ciprofloxacino, y linezolid se sustituye por toxicidad hematológica por dalbavancina (asumiéndose sensibilidad por antibiograma sensible a vancomicina y teicoplanina, 1<sup>er</sup> dosis: 1g, 500mg (día 15)), pensando en alta hospitalaria, con RNA-VIH: 153 copias/mL, 89,51 CD4/mm<sup>3</sup>, CD4/CD8:0.12, Hb 8,7.

#### **Tratamiento al alta hospitalaria**

- Bictegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida 50/200/25mg (Biktarvy®) 1-0-0.
- Trimetoprima-sulfametoxazol 800/160mg L-X-V.
- Claritromicina 500mg/12h-4-semanas.
- Ciprofloxacino 500mg/12h-6-semanas.
- Epoetina-alfa 40.000UI/semanal.

#### **Discusión**

Las invasiones oportunistas en SIDA son muy frecuentes, requiriendo abordaje completo. Actualmente, sigue habiendo fracasos en pacientes VIH, frecuentemente por problemas de adherencia/abandono. Durante el ingreso, se realizaron pasos descritos en el capítulo: cobertura empírica, cultivos y toma de muestras según recomendaciones, ante confirmación y antibiograma de patógenos/perfil, adecuación tratamiento diana, posteriormente con mejoría clínica, desescalado/TSA,

deprescripción de profilaxis, y última fase de deprescripción final en primera revisión tras alta, solo manteniendo TAR, con control de adherencia multidisciplinariamente.

### **Pregunta: ¿Había alternativas a la dalvabancina?**

En base al antibiograma y epidemiología local, desde el SF, tras revisión y validación ampliada con el Servicio de Microbiología, se propuso emplear teicoplanina y posterior alta, opción más eficiente y testada, cumpliendo *short is better* en paciente estable, y evitando regreso al hospital de día. Sin embargo, desde la Unidad de Infecciosas prefirieron dar alta inmediata, no existiendo alternativa de TSA, y al tratarse de ingreso de larga duración, optaron por dalvabancina, permitiendo alta domiciliaria inmediata.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Resistencia a los antibióticos [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>
2. Fernández-Urrusuno R, Meseguer Barros CM, Anaya-Ordóñez S, Borrego Izquierdo Y, Lallana-Álvarez MJ, Madrdejós R, *et al.* Patients receiving a high burden of antibiotics in the community in Spain: a cross-sectional study. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(1):1-10.
3. Navas AL, Muñoz C, Medioambiente M, García RC, Caballero AG, Aguilera C, *et al.* Informe anual PRAN junio 2020-diciembre 2021. 2021; Disponible en: [www.resistenciaantibioticos.es](http://www.resistenciaantibioticos.es)
4. Cantón-Moreno R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(4):176-86.
5. Nodarse-Hernández R. Lectura interpretada del antibiograma. *Rev Cuba Med Mil.* 2013;42(4).
6. Kahlmeter G. EUCAST Guía para la redefinición de las categorías clínicas SIR. 2019.
7. Pérez-Serrano R, Martín-Siguero A, Franco-Sereno MT, Encinas-Barrios C. Intervenciones farmacéuticas para desescalada antibiótica de carbapenémicos. *Rev. O.F.I.L.* 2014, 24;3:160-164.
8. Montero-Carrera J. Deprescripción. Más allá del uso racional del medicamento. *Med fam Andal.* 2020;21(1).

9. Berenguer-Torrijo N, Grau-Cerrato S, Saballs-Radresa P, Sáez-Benito L. Desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados de inicio con imipenem. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2015; 226. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/316574/nbt1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Álvarez Lerma F. Desescalada terapéutica en pacientes críticos: una nueva formulación de dos viejas estrategias. *Med Intensiva*. 2005;29(8):430-3.
11. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. *Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patient*. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):245-65.
12. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, Sarahtonkin-Crine, Gorton C, Paul J, et al. *The antibiotic course has had its day*. *BMJ*. 2017;358:j3418
13. Brad Spellberg, MD. *The New Antibiotic Mantra— “Shorter Is Better”* *JAMA Intern Med*. 2016; 176(9): 1254–1255.
14. Notario-Dongil C, Muñoz-Carreras MI. Duración de tratamiento antibiótico: Cuando menos es más. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2022; XXIII (2).
15. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012;36(1).
16. Alós JI, Rodríguez-Baño J. ¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo? *Enferm Infecc Microbiol*. 2010; 28(10):737-741
17. Martínez Campos L, Porras González A. Lectura interpretada del antibiograma. Guía ABE. *Infecciones en Pediatría* [internet]. Fecha de actualización: 20/06/2021. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/files/pdf/Antibiograma.pdf>
18. Retamar P, Rodríguez-Baño Jesús. Un paso adelante en la definición de indicadores PROA: medir bien para trabajar mejor. *Farm Hosp*. 2019; 43(3):77-78
19. Plan Nacional Resistencia Antibióticos 2022-2024. Programas de optimización del uso de antibióticos (PROA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022.
20. Cantón Moreno, R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol*. 2010; 28(6):375-385.
21. Cercenado E, Saavedra-Lozano J. Desde el laboratorio a la clínica. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatr Contin*. 2009; 7(4):214-217.
22. Larrosa MN, Benito N, Cantón R, Canut A, Cercenado E, Fernández-Cuenca F, et al. Del CLSI al EUCAST, una transición necesaria en los laboratorios españoles. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2020; 38(2):79-83.

23. EUCAST. *Breaking point tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 2022*.
24. EUCAST. *Definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values Clinical resistance and clinical breakpoints Microbiological resistance and epidemiological cut-off values, version 2013*. (
25. *Rationale Documents from EUCAST*. Disponibles en: <https://www.eucast.org/publications-and-documents/rd>.
26. EUCAST. *Definitions of «Expected Phenotypes» Expected Phenotypes, version 2022*.
27. Gómez J, Bonillo C, Navajo LH, Hernández A, García E. Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales. *Esp Quimioter*. 2017; 30(3):169-176.
28. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. 2014. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos>
29. Pasqual J, Matesanz M. La duración del tratamiento antibiótico. *Esp Quimioter*. 2015; 1:30-33.
30. Cyriac JM, James E. *Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview*. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):83-7.
31. Carratalá Fernández J, Navas Elorza E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez Cerrato V, Gudiol Munté F. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). SEIMC. 2006. Disponible en: <https://www.seimc.org/documentos-cientificos/antimicrobianos-y-tratamientos-antibioticos/guia-de-recomendaciones-en-la-terapia-secuencial-antibiotica>
32. Escudero D, Blanco A, Quindós B. Terapia secuencial con medicamentos. Conversión de la vía intravenosa a la vía oral. ¿Una buena estrategia para disminuir la bacteriemia relacionada con catéter? *Med Intensiva*. 2014; 38(2):99-103.
33. Cabañero-Navalón MD, García-Bustos V, Salavert Lletí M. Papel de cefditoreno en el tratamiento de las infecciones comunitarias de piel y tejidos blandos: revisando la evidencia [*Role of cefditoren in the treatment of community skin and soft tissue infections: revisiting the evidence*]. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(3):185-192
34. Recomendaciones para la optimización del tratamiento antibiótico. Guía de Antibioterapia Hospital Universitario Virgen Macarena. Actualización 2022-2023. Disponible en: <https://www.hospitalmacarena.es/activos/antibioterapia/index.php/tdirgido/28-tratamiento-secuencial-iv-a-oral>
35. Bernal-Vargas MA, Cortés JA. *Duration of treatment and oral administrad on of antibiotics in community acquired pneumonia*. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(2):177-86.
36. Mòdol-Deltell JM, Álvarez-Martins M, Giménez-Pérez M. Duración del tratamiento antibiótico: se puede acortar con seguridad. *Departament de Salut. Generalitat de Catalunya*. 2018: 29(6). Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3817/duracion\\_tratamiento\\_antibiotico\\_2018\\_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3817/duracion_tratamiento_antibiotico_2018_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y)

37. Hayashi Y, Paterson DL. *Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1232-40.
38. Akhloufi H, Hulscher M, van der Hoeven CP, Prins JM, van der Sijs H, Melles DC, et al. *A clinical decision support system algorithm for intravenous to oral antibiotic switch therapy: validity, clinical relevance and usefulness in a three-step evaluation study. J Antimicrob Chemother.* 2018;73(8):2201-2206.
39. Parente DM, Morton J. *Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. Med Clin North Am.* 2018;102(5):929-936.
40. Garau J, Bassetti M. *Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):948-952
41. Bessesen MT, Ma A, Clegg D, Fugit RV, Pepe A, Goetz MB, Graber CJ. *Antimicrobial Stewardship Programs: Comparison of a Program with Infectious Diseases Pharmacist Support to a Program with a Geographic Pharmacist Staffing Model. Hosp Pharm.* 2015; 50(6):477-83.
42. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Morales A, la Plata JEM. *Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in a long-term care facility by assessment of appropriateness. Eur Geriatr Med.* 2022;13(6):1357-1364.
43. Mahmood RK, Gillani SW, Alzaabi MJ, Gulam SM. *Evaluation of inappropriate antibiotic prescribing and management through pharmacist-led antimicrobial stewardship programmes: a meta-analysis of evidence. Eur J Hosp Pharm.* 2022; 29(1):2-7



## El farmacéutico en los equipos PROA de Atención Primaria

**Autores:** Manuel Alberto Toledo Davia, Laura Torralba Fernández, Clara Jiménez Méndez, Rocío Prieto Galindo, Marta Fernández Arévalo.

**Hospital Universitario de Toledo**

### 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos ha alcanzado niveles alarmantes convirtiéndose en uno de los principales problemas de Salud Pública actualmente. Su relevancia es máxima debido a la escasez de desarrollo de nuevos antibióticos<sup>1</sup>.

En 2011 la Comisión Europea establece un **Plan de Acción contra la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)**, que incluye la recomendación de que los estados miembros desarrollen Planes Nacionales con el fin de luchar contra la resistencia a los

antibióticos<sup>2</sup>. Una de las **medidas** del PRAN es la implementación de **Programas de Optimización de Uso de Antibióticos** (PROA), tanto en el ámbito Hospitalario como en Atención Primaria (el 85%-90% de antibióticos son prescritos en el ámbito de AP)<sup>1</sup>. El **objetivo** principal es el desarrollo de estrategias para **mejorar el uso de los antimicrobianos** reduciendo la resistencia bacteriana y sus consecuencias sobre la salud, como ejemplo tenemos el caso de la faringoamigdalitis aguda en la que solo un 15-20% son de origen bacteriano, pero se prescriben antibióticos en el 60-70% de los casos<sup>1</sup>. Para conseguir ese objetivo principal en cuanto a la optimización en el uso de los antibióticos en el ámbito de la Atención Primaria, es fundamental disponer en el centro un programa PROA formalmente constituido con una estructura organizativa coordinada y utilizar los indicadores adecuados de uso de antimicrobianos en AP (indicadores de consumo y adecuación)<sup>3</sup>.

## 2. PROA EN ATENCIÓN PRIMARIA

### Objetivo

Mejorar el **pronóstico** de los pacientes que los necesitan, minimizar los efectos adversos, controlar la aparición de resistencia y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces.

Mejorar la **prescripción** de antibióticos en AP requiere dos estrategias complementarias: 1□□ Cambiar el comportamiento de los médicos y reducir la variabilidad relacionada con las incertidumbres diagnósticas y;  
2□□ Educar a los pacientes y sus familias sobre el papel de los antibióticos en la atención médica y su propio bienestar.

### Estructura

Se trata de programas de mejora de la calidad asistencial que deberán adaptarse al ámbito en el que se apliquen (centro o área sanitaria) pero contemplando la interrelación entre los diversos ámbitos asistenciales y deberán organizarse desde una

perspectiva multidisciplinar con la intención de dar soporte y facilitar la toma de decisiones de los prescriptores de antibióticos.

El PRAN establece que los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos en su aplicación en el ámbito de atención primaria deberán ser una iniciativa institucional con la creación de una Comisión de Optimización de Uso de Antimicrobianos y que dicha comisión tenga como referencia algún PROA hospitalario.

### **Miembros**

La composición mínima deseable de los PROA-AP establecida en las líneas estratégicas del PRAM incluye:

- Un director asistencial médico de AP (o un representante del equipo directivo).
- Los directores de continuidad asistencial de cada hospital de referencia o figura equivalente de enlace entre AP y hospital cuando exista según la estructura sanitaria de cada CCAA.
- Un médico de familia con formación e interés específico en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas. En función de las características del área atendida, se valorará la necesidad de incluir un médico de ámbito rural y otro urbano.
- Un pediatra de atención primaria
- Un farmacéutico de AP o farmacólogo clínico AP con acceso a datos de consumo de antimicrobianos,
- Un microbiólogo de alguno de los hospitales de referencia,
- Una representación de la atención a urgencias, ya sea de atención primaria, hospitalaria o de ambas.

En función de sus posibilidades, en cada centro de salud (o equivalente en función de la estructura sanitaria de cada CCAA) se nombrará un referente en antimicrobianos que permitirá la comunicación bidireccional con el equipo PROA.

### **Funciones del PROA-AP**

- 1   Monitorización de indicadores, a continuación, se explicarán dichos indicadores.
- 2   Elaboración y/o modificación de guías locales de tratamiento antimicrobiano adaptadas a la epidemiología local de resistencias del área con objeto de:
  - Optimizar el tratamiento empírico en cada centro o área de atención primaria.
  - Servir como «patrón oro» en la evaluación de la calidad del tratamiento antimicrobiano en otras actividades del Programa.
  - Constituir una Herramienta de apoyo a la toma de decisiones
- 3   Se priorizará la elaboración de guías sobre los síndromes infecciosos con mayores oportunidades de mejora en AP: infecciones respiratorias y urinarias donde se concentra el mayor consumo de antibióticos, con indicación dudosa y amplio espectro. En este aspecto, se han elaborado indicadores y actividades dirigidas a la mejora en el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda y la cistitis aguda.
- 4   Revisión sistemática de prescripciones.
- 5   Actividades formativas y de comunicación.
- 6   Actividades de investigación.

### **El Farmacéutico en el PROA-AP**

La figura del farmacéutico en estos programas es crucial, ya que puede ser participe en múltiples acciones para conseguir los objetivos propuestos. Entre las acciones en las que el farmacéutico puede participar, se enumeran a continuación:

- 1   Elaborar información sobre consumo de antimicrobianos desagregado por niveles. Participar en la elaboración de la Guía local de antimicrobianos de AP.
- 2   Colaborar en el plan de formación a los profesionales sanitarios en los Centros de Salud. Las sesiones clínicas favorecen el debate entre los distintos profesionales y se debería hacer especial hincapié en aquellos tratamientos en los que haya controversia o en los que haciendo un análisis previo de los datos se vea que hay margen de mejora
- 3   Participar y liderar con enfermería en el desarrollo de programas y material divulgativo de educación a usuarios.

## Resultados

La aplicación de PROA en el ámbito de atención primaria y los resultados de sus intervenciones están mucho menos desarrollados que los de ámbito hospitalario. Son pocas las publicaciones en este sentido. No obstante, la implementación de PROA-AP ha obtenido resultados positivos mejorando el uso de quinolonas, macrólidos y beta-lactámicos, reduciendo el consumo global de antibióticos. y disminuyendo microorganismos multirresistentes como *E. coli* resistente a ciprofloxacina y BLEE<sup>4,5</sup>.

### **3. INDICADORES CUANTITATIVOS DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS**

En el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) se han seleccionado una serie de indicadores destinados a monitorizar específicamente los antibióticos en el ámbito de la Atención Primaria y llevar a cabo una vigilancia específica sobre su consumo. Estos indicadores permiten analizar la adecuación de las prescripciones a los procesos infecciosos, medir las tasas de consumo y determinar la exposición individual a los antibióticos. Los indicadores deben cumplir dos requisitos: ser factibles y aplicables en todos los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas.

El análisis de los datos obtenidos a partir de los indicadores se puede hacer a nivel local, regional y nacional. La información de las prescripciones se obtiene mediante las recetas prescritas tanto en el ámbito de la AP como en los hospitales. Los datos se aportan de forma anual y en relación con el ejercicio anterior.

#### **3.1. Indicadores de consumo en la población total**

<b>Definición</b>	<b>Tendencia de mejora</b>
Tasa de consumo de antibióticos de uso sistémico (J01), DTD	Disminución de la tasa
Tasa de consumo de antibióticos de uso sistémico (J01), DHD	Disminución de la tasa
Prevalencia de uso de ATB o porcentaje de población que consume ATB en un año (%)	
Consumo relativo de antibióticos de espectro reducido respecto al total (%)	Priorización del uso de antibióticos de espectro reducido frente a

	otros de mayor espectro
Porcentaje del consumo de amoxicilina sin clavulánico (%)	Priorización del uso de amoxicilina frente a la combinación amoxicilina-clavulánico
Consumo de penicilinas sensibles a betalactamasas respecto al total (%)	Aumento del uso relativo de penicilinas sensibles a betalactamasas
Consumo de macrólidos respecto al total (%)	Disminución del uso relativo de macrólidos
Consumo de fluoroquinolonas respecto al total (%)	Disminución del uso relativo de fluoroquinolonas
Consumo de cefalosporinas de 3ª generación respecto al total (%)	Disminución del uso relativo de cefalosporinas de 3ª generación

**ATB:** antibióticos; **DDD:** dosis diaria definida; **DHD:** dosis diaria definida por mil habitantes y día; **DTD:** dosis diaria definida por mil habitantes/ tarjetas sanitarias x día

<sup>1</sup>**Tarjetas sanitarias:** número de usuarios registrados, independientemente del uso de los Servicios de Salud.

<sup>2</sup>**Habitantes:** población INE (Instituto Nacional de Estadística)

<sup>3</sup>**Antibióticos de espectro reducido:** penicilinas de espectro ampliado (J01CA), penicilinas sensibles a betalactamasas (J01CE), penicilinas resistentes a betalactamasas (J01CF), fosfomicina (J01XX01).

### 3.2. Indicadores de consumo de antibióticos en la población menor de 15 años

Definición	Tendencia de mejora
Tasa de consumo de antibióticos de uso sistémico (J01), DTD en menores de 15 años	Disminución de la tasa
Prevalencia de uso de ATB o porcentaje de población pediátrica que consume ATB en un año (%)	
Consumo de penicilinas sensibles a betalactamasas en pediatría (%)	Aumento del uso relativo de penicilinas sensibles a betalactamasas
Consumo de amoxicilina respecto al total (%)	Priorización del uso relativo de amoxicilina frente a otros antibióticos de mayor espectro
Consumo de amoxicilina/ clavulánico respecto al total (%)	Disminución del uso relativo de amoxicilina-clavulánico
Porcentaje del consumo de amoxicilina sin clavulánico (%)	Priorización del uso de amoxicilina frente a la combinación amoxicilina-clavulánico
% Consumo de macrólidos respecto al total (%)	Disminución del uso relativo de macrólidos
% Consumo de cefalosporinas de 3ª generación respecto al total (%)	Disminución del uso relativo de cefalosporinas de 3ª generación

ATB: antibióticos; DDD: dosis diaria definida

<sup>1</sup>Tarjetas sanitarias (edad pediátrica): número de usuarios registrados menores de 15 años, independientemente del uso de los Servicios de Salud.

### 3.3. Justificación de los indicadores

La justificación clínica de los indicadores de consumo se ha relacionado con una mayor implicación de los profesionales sanitarios en la adecuación de la prescripción de antimicrobianos.

Indicador	Justificación
Tasa de consumo de antibióticos de uso sistémico (J01), DTD o DHD	Medida de la presión antibiótica en el medio. El uso del dato poblacional puede incorporar sesgos, ya que no todos los habitantes de una zona son atendidos por el Sistema Sanitario Público. Como alternativa al dato poblacional se puede utilizar el número de usuarios (o tarjetas sanitarias activas).
Prevalencia de uso de ATB o porcentaje de población que consume ATB en un año	Medida de la presión antibiótica en el medio. El uso del dato poblacional puede incorporar sesgos, ya que no todos los habitantes de una zona son atendidos por el Sistema Sanitario Público. Como alternativa al dato poblacional se puede utilizar el número de usuarios (o tarjetas sanitarias activas).
Consumo relativo de antibióticos de espectro reducido	Permite la monitorización del uso de antibióticos de espectro reducido, indicados en un alto porcentaje de las infecciones respiratorias, urinarias y de piel y partes blandas que se tratan en Atención Primaria.
Porcentaje del consumo de amoxicilina sin clavulánico	La mayoría de las infecciones que tienen lugar en el ámbito de la Atención Primaria son causadas por microorganismos no productores de betalactamasas (neumococo o <i>S. pyogenes</i> ). Amoxicilina/clavulánico debe utilizarse cuando el agente etiológico sea productor de betalactamasas ( <i>S. aureus</i> , <i>E.coli</i> o <i>H.influenzae</i> ).
Consumo de penicilinas sensibles a betalactamasas	Las penicilinas de espectro reducido permiten tratar infecciones causadas por bacterias sensibles con un menor impacto sobre el resto de la microbiota, disminuyendo la

	selección de cepas resistentes.
<b>Consumo de fluorquinolonas</b>	Las fluorquinolonas constituyen una opción de segunda línea en el tratamiento de infecciones por patógenos respiratorios y urinarios.
<b>Consumo de macrólidos</b>	Estos antibióticos deben ser reservados para el tratamiento de segunda línea debido al alto porcentaje de microorganismos resistentes, como <i>S. pneumoniae</i> . Sin embargo, constituyen la primera opción en casos concretos.
<b>Consumo de cefalosporinas de 3ª generación</b>	Son considerados antibióticos de amplio espectro que se utilizan en el ámbito hospitalario. Su uso a nivel ambulatorio debe estar justificado, debido al incremento de las resistencias y al incremento del riesgo de infección por <i>C. difficile</i> .

## 4. APLICACIÓN DE LOS FUNDAMENTOS PROA EN LAS PRINCIPALES PATOLOGÍAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

### 4.1 Faringoamigdalitis aguda

La faringoamigdalitis aguda es la patología respiratoria más común en adultos en atención primaria, suponiendo el 15%<sup>6</sup> de las consultas médicas en dicho ámbito. La incidencia de la FA aumenta en el periodo invernal e inicio de primavera, siendo la principal vía de transmisión los aerosoles o gotículas generados por los portadores.

En cuanto a la etiología, se estima que en entre el 40-80%<sup>7</sup> los casos son de origen vírico (*Adenovirus*, *Rinovirus*, *Coronavirus* o el *Virus Sincitial Respiratorio*), resolviéndose los síntomas a los 7 días de forma espontánea. Por otro lado, la FA puede ser causada por algunas bacterias, la causa bacteriana más común es la infección por *Streptococcus* beta-hemolíticos del grupo A (EBHGA).

Dada la baja incidencia de FA de etiología bacteriana, es prioritario un correcto diagnóstico diferencial, para guiar de manera correcta el tratamiento. Se han validado diferentes escalas<sup>7</sup> diagnósticas para ayudar al diagnóstico de la FA, la más conocida es

la escala Centor debido a su fácil uso; otras escalas validadas serían las escalas de McIsaac y la *FeverPain*, estas dos con mayor probabilidad en la detección de infecciones causadas por EBHGA. El *gold estándar* para el diagnóstico microbiológico de la FA es el cultivo de un frotis faríngeo, no obstante, el uso de cultivos en la práctica clínica diaria enlentece los diagnósticos y no siempre se hace viable su aplicación. Por ello se dispone de tests antigénicos rápidos, teniendo en cuenta la posibilidad de obtener falsos negativos.

En cuanto al **tratamiento** de la FA podemos diferenciar dos estrategias diferentes:

□ Tratamiento sintomático: analgésicos/antipirético (paracetamol, 500 mg-1g/4-6 horas, máximo 4 g/día) y los antiinflamatorios no esteroides (ibuprofeno, 400 mg/8h).

□ Tratamiento dirigido frente al EBHGA: el objetivo del tratamiento antibiótico es evitar las complicaciones supurativas y no supurativas causadas por este microorganismo. La penicilina V oral (1,2 millones UI/12 h/10 días) es el único tratamiento que ha demostrado prevenir la fiebre reumática y el absceso peri-amigdalino. Se ha demostrado además que el tratamiento durante 10 días es mejor que las pautas de 7 días para la eliminación de los síntomas y evitar las complicaciones<sup>8</sup>. Otras alternativas a la penicilina V serían azitromicina (500 mg/24 h/5 días), clindamicina (150-300 mg/8 h/10 días) o amoxicilina (500 mg/12 h/10 días). En el caso de FA recurrentes causadas por EBHGA estaría indicado la administración de penicilina G-benzatina IM (1,2 millones UI/dosis única) y como alternativa amoxicilina/clavulánico (500 mg/125mg/12 h/10 días). Es importante tener en cuenta que el tratamiento antibiótico con objetivo profiláctico para la infección por EBHGA no estaría indicada y no se recomienda su uso.

## **4.2. Cistitis aguda no complicada**

La incidencia varía según edad, el sexo y algunos factores de riesgo. Así, es una patología más frecuente en mujeres, alrededor del 15% de las mujeres padecen un episodio de infección del tracto urinario (ITU) cada año. En hombres, la incidencia aumenta con la edad.

La etiología varía en función del área geográfica, el sexo y la edad del paciente, La mayoría de ellas están causadas por enterobacterias (fundamentalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), es importante tener en cuenta el aumento en la incidencia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), dado que pueden producir infecciones graves. La elección del antibiótico, debe basarse en los datos epidemiológicos actualizados en cada momento y lugar. En cuanto al diagnóstico, una anamnesis correcta resulta eficaz para el correcto diagnóstico de las cistitis no complicadas. El empleo de urocultivos quedaría reservado en aquellas situaciones en las que se produzcan recurrencias o persistencia en los síntomas tras el tratamiento de primera línea<sup>9</sup>.

En cuanto al tratamiento se recomienda el empleo de antibióticos de bajo espectro para no favorecer las resistencias en el medio local. Así, el uso de cefalosporinas quedaría reservado para situaciones de mayor gravedad. Los antibióticos de elección serían la fosfomicina VO (3 g/dosis única) y la nitrofurantoína VO (50 mg/8h/7 días). Alternativas a estos tratamientos sería el empleo de fluoroquinolonas, sin embargo, este grupo de antibióticos quedaría reservado para aquellos casos resistentes a las primeras líneas o en aquellos tratamientos guiados por urocultivo.

## **5. CASO CLÍNICO**

### **Antecedentes**

Mujer de 56 años que acude a la consulta de su médico de AP refiriendo necesidad de orinar varias veces al día, pero con micciones pequeñas acentuándose durante la noche. Además, la paciente manifiesta tenesmo vesical (deseo de orinar constante) desde hace dos días. La paciente comenta que es la cuarta vez en este año que le ocurre, tratando estos episodios con pautas de fosfomicina 3g/dosis única. En la historia clínica no se objetivaban otros antecedentes de interés.

**¿Cuál sería el tratamiento de elección más adecuado para este paciente? ¿Qué medidas se llevaron a cabo en el ámbito de la atención farmacéutica?**

Estamos ante un caso de infección del tracto urinario (ITU) recurrente, se estima que sobre un 40% de las mujeres que han padecido un primer episodio de ITU tendrán recurrencias, la etiología más frecuente de este tipo de infecciones son debidas a *E. coli*. El tratamiento de elección para esta paciente con diagnóstico de ITU sería fosfomicina 3g/dosis única, como alternativas podríamos indicar tratamiento de 3-5 días con amoxicilina/clavulánico 500/125 mg/8h o cefuroxima 250 mg/12h. En el caso de las recurrencias, como es el caso de nuestra paciente, estaría indicado solicitar un cultivo de orina para asegurar un correcto tratamiento. Este debe ser solicitado antes del tratamiento y si no es posible, se puede recoger una muestra de orina, comenzar el tratamiento revisar los resultados posteriormente.

Desde el Servicio de Farmacia de Atención Primaria, esta paciente fue detectada gracias a las acciones del plan PROA, revisando indicadores de uso de antibióticos. Se alertó al prescriptor de la situación de la paciente y se recomendó solicitar el cultivo para poder guiar el tratamiento correctamente, ya que es importante tener en cuenta que cerca del 40% de las infecciones urinarios por *E. coli* pueden sufrir de recaídas debido a las resistencias bacterianas. Tras la toma del cultivo, a la paciente se le prescribió nuevamente fosfomicina 3g/dosis única para resolver el cuadro clínico actual. Tras conocer los resultados del cultivo y del antibiograma, la paciente resultó estar colonizada por cepas de *E.coli* resistentes a fosfomicina y a beta-lactámicos. Tras conocer dichos resultados el farmacéutico planteó el uso de quinolonas para tratar a esta paciente (norfloxacino 400 mg/12h), ya que este grupo de antibióticos queda reservado para las situaciones en las que existan resistencias a otras alternativas.

Estas acciones llevadas a cabo por el equipo de farmacéuticos de Atención Primaria permiten optimizar los tratamientos antibióticos, con acciones enfocadas al uso racional de antibióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gerencia Atención Integrada (GAI) de Albacete. PROGRAMA MARCO PROA ATENCIÓN PRIMARIA (PROA-AP). [Internet] [2022]: 1-7. [Consultado 15 Diciembre 2022].
2. Documento de trabajo PROA Atención Primaria. Estrategia IRASPROA ARAGÓN versión 2.1. 2018. Disponible en: [https://www.aragon.es/documents/20127/3825543/IRASPROA\\_AP\\_doc\\_trab\\_PROA\\_V2\\_2018\\_0406.pdf/277461f3-ae9a-f594-79e0-3150245228fc?t=1569570719875](https://www.aragon.es/documents/20127/3825543/IRASPROA_AP_doc_trab_PROA_V2_2018_0406.pdf/277461f3-ae9a-f594-79e0-3150245228fc?t=1569570719875)
3. Monitorización de indicadores de uso y de consumo de antibióticos en Atención Primaria. Estrategia IRASPROA versión 1.0. 2017. Disponible en: [https://www.aragon.es/documents/20127/3825543/IRASPROA\\_AP\\_indicadores\\_consumo\\_AP\\_V1\\_20171016.pdf/a46f36e2-90d5-bf03-bd86-feff28fe0119?t=1569570772448](https://www.aragon.es/documents/20127/3825543/IRASPROA_AP_indicadores_consumo_AP_V1_20171016.pdf/a46f36e2-90d5-bf03-bd86-feff28fe0119?t=1569570772448)
4. Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, *et al*. *Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli in the community: an interrupted time-series analysis*. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(2):199-207.
5. Alzueta-Isturiz N, Fontela-Bulnes, Echeverría-Gorriti A, Gil-Setas A, Aldaz-Herce P, Garjón-Parra. Resultados de la implementación de un programa piloto de optimización de antimicrobianos (PROA) en Atención Primaria. *An Sist Sanit Navar* 2020; 43(3):373-379.
6. Manual de enfermedades infecciosas en Atención primaria. 4ª edición. 2017. ISBN: 978-84-15037-68-2.

7. Cots-Yago JM, Alós-Cortés JI, Bárcena Caamaño M, Boleda-Relats X, Cañada Merino JL, Gómez-Gabaldón N, *et al.* Guía clínica para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Farmacéuticos comunitarios*. 2015; 7(1):20-31.
8. Notario-Dongil C, Muñoz-Carreras MI. Duración de tratamiento antibiótico: Cuando menos es más. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2022; XXIII (2).
9. Monedero-Mira MJ, Batalla-Sales MB, Domingo-García C, Monedero-Mira MJ, Persiva-Saura B, Rabanaque-Mallen G, *et al.* Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. *FMC*. 2016; 23:9-71.

## 9 El farmacéutico en los equipos PROA sociosanitarios

**Autores:** Clara Deán Barahona, Tamara Carrasco Corral, Sara Corrales Krohnert, Helena María Gavilán Gigosos, Alicia Lázaro López.

**Hospital Universitario de Guadalajara**

### 1. NECESIDAD DE UN PROA EN CENTROS SOCIO SANITARIOS

La **Atención Sociosanitaria (ASS)**<sup>1</sup> es aquella que integra los **cuidados** sanitarios con los **recursos** sociales, de forma continuada y coordinada, con el fin de prestar asistencia a aquellos enfermos, generalmente crónicos y pluripatológicos, para aumentar su autonomía, paliar sus limitaciones o sufrimientos y facilitar su reinserción real en el entorno familiar y social<sup>2</sup>. En la ASS se incluyen diversos **grados asistenciales**<sup>3,4</sup>:

Unidad de larga estancia (ULE): cuidado de personas con alta dependencia que requieren apoyo continuo con estancia generalmente >3 meses. Pertenece al ámbito sanitario.

Unidad de media estancia (UME): personas en situación de dependencia convalecientes o paliativos reciben prestación profesional, con estancia generalmente <3 meses. Pertenece al ámbito sanitario.

Residencias o centros sociosanitarios (CSS) o centros sociales (CS): pertenecen al ámbito social. Los CS están orientados a personas de edad avanzada, discapacitados psíquicos y físicos.

En las últimas décadas estos recursos han cobrado mayor importancia debido al cambio demográfico en la población española, siendo la institucionalización de personas de edad avanzada cada vez más común en CSS y CS. Esto se debe al aumento de la esperanza de vida, cambios en el modelo de prestación sanitaria y cambios culturales<sup>2</sup>.

En 2022 Castilla-La Mancha obtuvo una tasa de envejecimiento de 123,6 que se traduce en 123 personas mayores de 64 años por cada 100 menores de 16. Su esperanza de vida se sitúa en los 83 años. Ante esta situación, el Gobierno regional de Castilla-La Mancha aprobó una Orden<sup>5</sup> para atender a 88.673 personas en centros residenciales, centros de día y estancias temporales para personas mayores<sup>6</sup>.

## 1.1. Factores de riesgo de infección en la población institucionalizada

### Características de los pacientes ancianos en CSS

Los residentes de CSS son pacientes de edad avanzada, frágiles, con patologías crónicas, polimedicados y dependientes. Además, su situación anatomofisiológica, física y modificaciones farmacocinéticas (FC) (Tabla 1) son factores de riesgo de aparición de infecciones y reacciones adversas a medicamentos. Los ancianos institucionalizados manifiestan síntomas de infección atípicos o inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico y empeora el pronóstico de estas infecciones<sup>1</sup>.

**Tabla 1.** Modificaciones FC de antimicrobianos en pacientes de edad avanzada.

Alteraciones	Resultados	Antimicrobianos afectados	Actuación
--------------	------------	---------------------------	-----------

↓ vaciado gástrico + ↓ flujo sanguíneo GI	↓ absorción	Todos los orales	↑ dosis oral o utilizar vía IV
↓ albúmina sérica	↓ unión a proteínas	B-lactámicos	Monitorizar toxicidades e interacciones
↓ flujo sanguíneo renal	↓ aclaramiento renal	B-lactámicos Quinolonas Aminoglucósidos	↑ intervalo posológico y/o ↓ dosis. Monitorizar toxicidades e interacciones
Obesidad	Volumen distribución sobrestimado	Quinolonas B-lactámicos Vancomicina	Peso ideal para cálculo de dosis

**GI:** gastrointestinal. **IV:** intravenosa

#### Situación fisiológica y anatómica<sup>4</sup>

- Sistema inmunitario: presentan inmunosenescencia, respuesta inmune alterada frente a infecciones e inmunización.
- Piel: pérdida de integridad de las barreras naturales, con mayor tendencia a sufrir heridas.
- Sistema respiratorio: reducción aclaramiento mucociliar, reflejo tusígeno y expansión pulmonar.
- Sistema renal: disminución función renal.
- Sistema digestivo: disminución vaciado gástrico, de secreción gástrica, de superficie y flujo sanguíneo en el intestino delgado y de motilidad intestinal.

#### Situación física y dependencia de la asistencia sanitaria<sup>4</sup>

□ Deterioro físico y cognitivo: inmovilidad, incontinencia urinaria y/o fecal, heridas y úlceras de decúbito, intervenciones invasivas (cateterismo, medidas de soporte nutricional), trastornos neurológicos y elevada dependencia.

□ Presencia de comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, EPOC, hipertrofia benigna de próstata, etc.

□ Desnutrición.

□ Hospitalización previa y alta hospitalaria precoz.

### Características propias de los CSS<sup>3,4</sup>

□ Gran variabilidad entre CSS: gestión (pública, concertada o privada), tamaño, organización, recursos y profesionales sanitarios.

□ Recursos humanos: elevado recambio de cuidadores, ratios de personal inadecuados y baja oferta de formación continuada.

□ Espacio de la institución: carencia de espacios para el aislamiento, convivencia estrecha entre residentes y contacto continuo de cuidadores compartidos con otros residentes.

□ Recursos económicos y materiales: escasa asistencia sanitaria, dotación tecnológica deficitaria y profesionales sin acceso a historias clínicas.

## 1.2. ¿Por qué es necesario un PROA en un CSS?

Las características de los residentes y de los CSS mencionadas previamente, y la frecuente prescripción y uso inadecuado de antimicrobianos en estas instituciones promueven la adquisición de infecciones en esta población.

### Causas de uso inadecuado de antimicrobianos en los CSS<sup>3,4,7</sup>

□ Frecuente diagnóstico presuntivo.

□ Dificultad de acceso a pruebas complementarias y microbiológicas.

- Tratamiento empírico.
- Uso abusivo de antibióticos de amplio espectro.
- Utilización de antibióticos en cuadros víricos, profilaxis de infecciones urinarias y en colonizaciones (bacteriurias asintomáticas).
- Formación insuficiente de los prescriptores y falta de acceso al sistema de prescripción.
- Tratamientos, duración y posología inadecuados.
- Demanda por parte de los familiares.

Además, la estancia en los CSS y la alta tasa de transferencia con los hospitales de agudos incrementa la probabilidad de colonización por microorganismos multirresistentes (MMR). Hoy en día se cree que estas instituciones tienen tasas de infección semejantes a las de infección nosocomial global de los hospitales agudos, llegando incluso a considerarse que los CSS son reservorios de MMR<sup>2,3,7</sup>.

La complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas en este tipo de población y el aumento de las resistencias hace imprescindible establecer Programas de Optimización del uso de antimicrobianos (PROA) en los CSS<sup>2</sup>.

## **2. PATOLOGÍAS INFECCIOSAS MÁS FRECUENTES EN EL ANCIANO INSTITUCIONALIZADO**

Un aspecto importante en los CSS es conocer los microorganismos más prevalentes que causan infecciones en los residentes y también los patrones más comunes de resistencia. Entre las bacterias más frecuentes se encuentran<sup>2</sup>:

1   **ITU**: *Escherichia coli* (en primer lugar), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros.

2.1.1 **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*.

Los MMR más frecuentemente implicados y de interés microbiológico son: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y/o enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC). Menos frecuentemente, pero también de interés epidemiológico son: Enterococo (*Enterococcus faecium* y *E. faecalis*) resistente a vancomicina, *P. aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter baumannii* multirresistente.

Los factores de riesgo de selección de MMR son múltiples y están muy presentes en CSS: la exposición a múltiples ciclos de terapia antimicrobiana, malnutrición, lesiones o heridas traumáticas de partes blandas o presencia de dispositivos médicos<sup>2</sup>.

## 2.1. Infecciones del tracto urinario (ITU)

La ITU es un problema altamente prevalente en ancianos. Suponen el 25% de las infecciones, un 15% de las hospitalizaciones y un 6% de las muertes atribuidas a infección en este subgrupo de pacientes<sup>8</sup>.

Esto es debido principalmente a las enfermedades crónicas asociadas con alteración del vaciamiento vesical y a las intervenciones para el manejo de la incontinencia.

Entre 5-10% de residentes tienen sondaje vesical permanente por lo que tienen mayor incidencia de ITU febril. La ITU sintomática es una importante causa de morbilidad y por tanto de derivación al hospital<sup>4</sup>.

Las personas institucionalizadas en CSS presentan con mayor frecuencia bacteriuria asintomática ya que prácticamente el 100% están sondados. El tratamiento antibiótico no está justificado en esta situación: aumenta la aparición de resistencias a antibióticos, la aparición de infección por *Clostridium difficile* y de otros efectos

adversos farmacológicos. Por ello es importante limitar la realización de urocultivos (solo indicados en pacientes con síntomas y/o signos de infección urinaria)<sup>9</sup>.

### Tratamiento ITU<sup>2,4</sup>

En **ancianos** con síntomas leves o moderados debería esperarse al resultado del urocultivo para iniciar tratamiento. Cuando sea necesario iniciar el tratamiento de forma empírica, la selección del antimicrobiano puede basarse en la sensibilidad observada en los urocultivos previos del paciente, y en los patógenos más prevalentes de la institución.

En **mujeres** con ITU inferior se recomienda una dosis única de 3 g de fosfomicina trometamol (en caso de que la bacteria aislada sea sensible) o 1 semana de tratamiento con otras pautas, y de 10 a 14 días para infecciones con fiebre mantenida o síntomas del tracto urinario superior.

En **hombres** se recomienda un ciclo de 10-14 días. En varones con recaída de ITU sintomática en las siguientes 6 semanas a un tratamiento correcto debe considerarse la posibilidad de una prostatitis, recomendándose un ciclo más largo (de 6 a 12 semanas) de retratamiento.

**Si no se puede esperar al urocultivo o no hay urocultivos previos**, el tratamiento de elección es cefixima oral 400 mg/24 horas, 7 días y en pacientes graves 10-14 días. Si el paciente es alérgico a betalactámicos la alternativa es gentamicina intramuscular 3-5 mg/kg/día (dosis única diaria).

Cuando el residente es **portador de sondaje vesical** permanente, la duración del tratamiento debe ser <10 días para disminuir la aparición de bacterias resistentes al tratamiento, observándose una respuesta más rápida y una tasa menor de recurrencia si se sustituye el catéter vesical (CV) previamente al inicio del tratamiento antimicrobiano.

## 2.2. Infecciones del tracto respiratorio

La primera causa de mortalidad en los residentes de CSS es la neumonía, siendo los principales agentes causantes los descritos en la introducción. Los MMR causantes de neumonía en este tipo de pacientes no difieren de los de la población general.

La neumonía del paciente institucionalizado presenta una clínica muy inespecífica que dificulta su diagnóstico (temperatura < 38°C, ausencia de tos y disnea, frecuentes alteraciones estado mental), con lo que se recurre a un diagnóstico mediante radiografía de tórax. A pesar de ello, en los CSS existe dificultad para realizar pruebas de imagen y para lograr muestras de esputo, por lo que generalmente se recurre al tratamiento empírico<sup>2,4</sup>.

En este tipo de población también es muy frecuente la adquisición de neumonía por aspiración, especialmente en pacientes con alteración de la deglución, bajo nivel de conciencia, encamamiento prolongado y/o con sonda nasogástrica<sup>2,3</sup>.

Las infecciones del tracto respiratorio causadas por MMR son más frecuentes en pacientes con los siguientes factores de riesgo: tratamiento antibiótico reciente (< 6 meses), hospitalización reciente (< 3 meses), índice de Barthel < 35 e inmunosupresión. Es importante valorar en cada CSS si existe una situación especial de brote o de neumonía por MMR, evaluando de qué agente etiológico se trata y cuál es su sensibilidad, aunque generalmente no se realiza<sup>2,4</sup>.

En estos pacientes está recomendada la vacunación frente al neumococo y frente al virus influenza anual<sup>4</sup>.

### Tratamiento infecciones del tracto respiratorio

Ante una sospecha de infección del tracto respiratorio se deben iniciar medidas farmacológicas y no farmacológicas (evitar encamamientos innecesarios, mantener buena higiene oral y periodontal, mejorar estado nutricional y controlar reflujo gastroesofágico).

Si el paciente no presenta una buena evolución inicial con el manejo ambulatorio, entonces se deriva al hospital de agudos si cumple con alguno de los criterios de derivación: SAT O<sub>2</sub> <90%, inestabilidad hemodinámica, falta de respuesta al tratamiento en 72 horas, alteraciones radiográficas y comorbilidades descompensadas<sup>4</sup>.

#### □ **Tracto respiratorio superior:**

Normalmente producidas por virus, solo se tratan con antibióticos cuando existe sobreinfección bacteriana<sup>2</sup>.

#### □ **Tracto respiratorio inferior:**

La **descompensación de EPOC** se trata con amoxicilina/ácido clavulánico, levofloxacino o claritromicina, durante 5-7 días. En caso de mayor gravedad, se debe realizar un traslado al hospital de agudos.

En caso de **neumonía**, el tratamiento empírico se realiza durante 5-7 días con amoxicilina/ácido clavulánico o con levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia. Si se sospecha de etiología atípica (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*) o neumonía por *Legionella pneumophila*, se administra un macrólido (azitromicina)<sup>2</sup>.

En pacientes con sospecha de **neumonía por aspiración** debe evitarse la administración de un tratamiento profiláctico si no presenta signos clínicos. En casos necesarios, el tratamiento de elección es amoxicilina/ácido clavulánico 875 mg/125 mg cada 8 horas 7 días; y como alternativa moxifloxacino 400 mg cada 24 horas 5 días<sup>4</sup>.

El tratamiento de la **bronquitis aguda**, generalmente producida por virus, es solo sintomático<sup>2</sup>.

### **3. OBJETIVOS DEL PROA EN CENTROS SOCIOSANITARIOS**

Hay limitaciones a la hora de abordar el PROA en CSS por diferentes razones: se trata de una población vulnerable, la dotación del personal médico es insuficiente, los recursos diagnósticos no son adecuados y hay cierta dificultad en la comunicación con los servicios clínicos hospitalarios<sup>2</sup>.

Por todo esto los objetivos son<sup>2,7</sup>:

### **Objetivos generales**

- Mejorar resultados clínicos.
- Minimizar efectos adversos.
- Evitar aparición y diseminación de resistencias.
- Garantizar tratamientos costo-efectivos.

### **Objetivos específicos**

- Manejar al paciente con un enfoque multidisciplinar: médicos, microbiólogos, farmacéuticos y personal del centro sociosanitario.
- Dar a conocer protocolos/guías de resistencias locales.
- Colaborar con personal de enfermería/técnicos de la residencia en la elaboración de administración de antimicrobianos.
- Asesorar sobre el manejo de las infecciones más prevalentes en los CSS: ITU, infección del tracto respiratorio e infecciones de partes blandas (IPPB) fundamentalmente úlceras por presión (UPP).

## **4. PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN EL PROA DEL CSS**

1   Implicarse en la toma de decisiones sobre la instauración de tratamientos junto con el resto del equipo multidisciplinar<sup>4</sup>

- Conocer las características propias de la residencia.** Necesario para recomendar las pautas de administración más adecuadas acorde al funcionamiento de esta y a su dotación de personal (por ejemplo: administraciones c/12h si c/8h es incompatible con la actividad del centro).

□ **Formar y concienciar al personal de la importancia del cumplimiento** de las pautas de tratamiento, así como el **uso de la forma farmacéutica más adecuada** para asegurar la adherencia al tratamiento. Las presentaciones pediátricas suelen ser de elección en estos pacientes.

□ **Concienciar** a todo el personal sanitario **de la importancia de registrar** todos los tratamientos en la historia clínica del paciente.

□ **Participar en la creación de protocolos** para las infecciones más frecuentes con datos locales de resistencia.

2□□ Colaborar en estrategias para optimizar el uso adecuado de antimicrobianos<sup>2</sup>

□ **Reevaluar tratamientos** pautados al tercer día y recomendar desescalado al antibiótico de menor espectro, una vez se obtenga el antibiograma. Además, si el paciente estuviera con tratamiento intravenoso y la situación clínica del paciente lo permite, se debe recomendar terapia secuencial del antibiótico (cambio a vía oral).

□ **Revisar pautas prolongadas** de tratamiento antimicrobiano.

□ Asesorar sobre la importancia de **no prescribir tratamientos antimicrobianos en colonizaciones asintomáticas, en profilaxis, en infecciones víricas o presentaciones tópicas** si son innecesarias.

□ **Actualizar protocolos** de manejo de las infecciones

3□□ Evaluar periódicamente el consumo de antimicrobianos del centro

4□□ Participar en actividades relacionadas con la prevención de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria<sup>2</sup>

□ **ITU:** para su prevención hay que tener en cuenta el uso de sondas vesicales, indicación y duración. Es necesario abordar adecuadamente la incontinencia urinaria y valorar alternativas en la profilaxis de ITU de repetición.

□ **Infecciones del tracto respiratorio:** asegurar y promocionar la vacunación antigripal y antineumocócica en estos pacientes.

**Identificar de forma precoz a los residentes colonizados con MMR** para aplicar medidas de aislamiento y prevenir la transmisión entre residentes.

5   Participar en la obtención de indicadores específicos de PROA<sup>2</sup>. Los indicadores nos permiten evaluar el funcionamiento de las medidas adoptadas en el centro. Los indicadores en los que el farmacéutico puede colaborar son:

Consumo de antimicrobianos.

Efectos adversos asociados a los antimicrobianos.

Costes de antimicrobianos: coste/día antimicrobiano y coste/residente-día.

Estudios de prevalencia para cuantificar número de residentes en tratamiento antimicrobiano, fármacos prescritos, tipo de infecciones, tratamientos dirigidos vs empíricos, etc.

Análisis de incidencia de los residentes tratados, tratamientos prolongados, urocultivos positivos, etc.

## 5. CASO CLÍNICO

Mujer de 89 años que acude al Servicio de Urgencias derivada desde residencia por cuadro de hiporreactividad, fiebre y baja saturación. Según informe de residencia, se encuentra en tratamiento actual con cotrimoxazol por **ITU** desde hace 3 días, pero hace 24 horas presenta un vómito de contenido alimenticio y en la cena la encuentran poco reactiva y con fiebre.

La paciente es derivada por posible **broncoaspiración**.

### Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas

Dislipemia

Deterioro cognitivo severo. Mutismo

- Fibrilación auricular anticoagulada con acenocumarol

### Medicación habitual

- Acenocumarol 4 mg según pauta TAO
- Memantina 20 mg cada 24 horas
- Atorvastatina 10 mg cada 24 horas

### Exploración física

- Constantes: TA: 99/58 mmHg, FC: 78 lpm, saturación basal 95%, T: 37.4°C.
- Regular estado general. Caquética. Palidez mucocutánea. Mucosa oral seca.
- Auscultación cardiaca: rítmico, sin soplos, ni extratonos.
- Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado.
- Abdomen: blando depresible no doloroso a la palpación.
- Neurológica: hiporreactiva.

**Tabla 1.** Parámetros de interés en la analítica de ingreso

Parámetro (intervalo de referencia)	Valor
Leucocitos (3.9 - 11.1 x1000/microL)	10.6 1 x1000/microL
Hemoglobina (12.0 - 15.8 g/dL)	12.1 g/dL
Linfocitos (1.1 - 4.5 x1000/microL)	2.20 x1000/microL
Creatinina sérica (0.5 - 0.9 mg/dL)	1.05 mg/dL
Filtrado Glomerular CKD-EPI (sup 60 mL/min)	45 mL/min
LDH (135-214 U/L)	237 U/L
PCR (<5 mg/L)	56.5 mg/L

## **Evolución clínica y tratamiento recibido**

Mujer de 89 años que ingresa en Geriátría por cuadro de delirium hipoactivo en contexto de ITU decapitada e infección respiratoria broncoaspirativa. Se inicia tratamiento antibiótico para cubrir foco urinario y respiratorio con buena evolución clínica y analítica. El tratamiento en planta consiste en:

- Amoxicilina/clavulánico 1g/200 mg cada 8 horas
- Omeprazol 40 mg iv cada 24 horas
- Paracetamol 1g iv
- Suero glucosalino 500 ml cada 8 horas

Al alta se va con antibiótico vía oral 875/125 mg cada 8 horas hasta completar 7 días tratamiento y con gafas nasales a 1 lpm durante 24 horas para suspender en un mes.

## **Discusión**

El manejo en el hospital ha sido el recomendado según las guías clínicas. El tratamiento seleccionado (amoxicilina/clavulánico) es el indicado para tratar la neumonía por broncoaspiración en paciente institucionalizado. La paciente inició tratamiento con amoxicilina/clavulánico vía intravenosa y en cuanto fue posible el farmacéutico recomendó realizar terapia secuencial (cambio del antibiótico a vía oral) para completar 7 días de tratamiento.

Se recomendó suspender cotrimoxazol ya que la amoxicilina/clavulánico también cubriría la infección del tracto urinario. Se analizaron interacciones farmacológicas con su tratamiento concomitante encontrándose interacción tipo C entre amoxicilina y acenocumarol con el consiguiente aumento de hemorragia y se recomendó control estrecho de INR hasta finalizar el antibiótico<sup>10</sup>. Para el manejo de la disfagia se recomendó administrar los sobres de antibiótico o cualquier líquido con espesante.

**La paciente presenta durante el ingreso un filtrado glomerular menor de 50 ml/min, ¿sería necesario ajustar el antibiótico a función renal?**

La dosis de carga es independiente de la función renal, como norma general no se recomienda ajustar la primera dosis en los pacientes en insuficiencia renal.

En el caso de nuestra paciente que presenta insuficiencia renal aguda, no hay que ajustar la dosis de fármacos en la primeras 24-48 horas de tratamiento. Posteriormente hay que valorar el filtrado glomerular estimado a partir del aclaramiento de creatinina medido con orina de 24 horas<sup>11</sup>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Artículo 14. Prestación de atención sociosanitaria. Boletín Oficial del Estado, número 68, (29 de mayo de 2003).
2. Programa de optimización de antimicrobianos. Módulo 2-Tema 9: PROA en los centros sociosanitarios. AMS PROA Excelencia. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
3. Daneman N, Bronskill S, Gruneir A, Newman A, Fischer H, Rochon P, *et al.* *Variability in Antibiotic Use Across Nursing Homes and the Risk of Antibiotic-Related Adverse Outcomes for Individual Residents.* *JAMA Intern Med.* 2015;175(8):1331-1339.
4. Guía Terapéutica Antimicrobiana del SNS. Guías PRAN. [Aplicación móvil]. Google Play. Disponible en: [https://play.google.com/store/apps/details?id=es.aemps.pran.android&hl=es\\_419&gl=US](https://play.google.com/store/apps/details?id=es.aemps.pran.android&hl=es_419&gl=US)
5. Orden 51/2022, de 9 de marzo, de la Consejería de Bienestar Social, por la que se establecen las bases y se convoca el concierto social para el servicio de las plazas residenciales, estancias temporales y plazas en centros de día para personas mayores en la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha para el periodo 2022-2025. Diario Oficial de Castilla-La Mancha, número 49, (11 de marzo de 2022).

6. INE. Instituto Nacional de Estadística. [Internet] [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
7. Consejería de Bienestar Social. [Internet] [citado 12 de diciembre de 2022] Disponible en: <https://www.castillalamancha.es/gobierno/bienestarsocial>
8. Moro M, Gaglio C. *Antimicrobial resistance and stewardship in long-term care settings. Future Microbiol.* 2013; 8(8):1011–1025.
9. Delgado Mallen P, Ortega González Y. Infecciones de las vías urinarias y de transmisión sexual. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-26060.
10. *Guidelines on urological infections. European Association of Urology (EAU)*. 2015.
11. *Lexicomp® Drug Interactions – UpToDate [Internet]*. [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#druglist)
12. Ajuste de dosis de antibióticos a función renal. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Servicio de Nefrología y Farmacia. 2022.

# 10 **Papel del Farmacéutico en las iniciativas PROA nacionales (PRAN) y autonómicas (PRAN-CLM)**

**Autores:** Juan Manuel Collado Sanz, Héctor Alabort Ayllón, Andrea Martínez Azor, Rebeca Aldaz Francés, María del Carmen Conde García.

## **Complejo Hospitalario Universitario de Albacete**

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (**PRAN**) constituye un plan estratégico y de acción con el principal **objetivo de reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia** a los antibióticos y, con ello, reducir el impacto sobre la salud de las personas y los animales, preservando así la eficacia de los antibióticos.

Surgió en el año 2014 gracias al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) y a la Conferencia Sectorial de Agricultura como respuesta a la Comunicación

de la Comisión Europea en noviembre de 2011, que solicitó a los Estados miembros un plan de acción sobre resistencias antimicrobianas, así como a las conclusiones del Consejo de la Unión Europea de mayo de 2012, en las que se instó a un abordaje conjunto de este problema. El primer equipo PRAN tuvo un periodo de vigencia de cinco años (2014-2018). En marzo de 2019 el Pleno del CISNS y la Conferencia Sectorial de Agricultura aprobaron el nuevo equipo PRAN para los años 2019-2021. Dado el éxito y la utilidad de dicho programa, se ha publicado un nuevo plan estratégico para los años 2022-2024 con nuevos retos que afrontar.

**El equipo PRAN está constituido por:** todas las comunidades autónomas, diez Ministerios (Sanidad, Consumo, Agricultura, Economía, Educación, Ciencia, Universidades, Interior, Defensa y Transición Ecológica), más de 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades, y alrededor de 300 colaboradores expertos<sup>1</sup>.

La resistencia antimicrobiana (RAM) es el principal problema que afronta. Ésta se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los antimicrobianos; siendo una característica inherente del patógeno o una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso.

Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU), esta resistencia bacteriana es una de las principales amenazas de salud, ya que pone en peligro prioridades globales como el desarrollo humano.

El lema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respecto a esta resistencia es ***Ninguna acción hoy, ninguna cura mañana***, ya que se estima que la resistencia bacteriana ocasionará 10 millones de muertes por año en el 2050 y una reducción de entre el 2-5% del producto interior bruto en algunos países<sup>2</sup>.

Finalmente, el imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser utilizados en un entorno de multirresistencia creciente. Todo ello exige

la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de la infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario<sup>3</sup>.

El PRAN canaliza sus actuaciones principalmente en 6 líneas de trabajo. A continuación, se detallan cada una de ellas, como se están desarrollando desde el punto de vista de la salud humana y animal y la posible aportación del farmacéutico en cada línea<sup>4</sup>:

## **1. VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS**

### **1.1. Salud humana<sup>4</sup>**

□ Vigilancia de consumo<sup>5</sup>: los datos de consumo se obtienen a partir de la facturación de recetas médicas del Sistema Nacional de Salud (SNS), recetas privadas y del consumo hospitalario expresado como dosis diaria definida (DDD/1000hab/día). Se pueden visualizar a través de los mapas de consumo. El consumo hospitalario, además, se envía a la red europea de vigilancia del consumo de antimicrobianos (ESAC-Net). El principal objetivo del PRAN es analizar y explotar los datos de consumo de antimicrobianos y generar indicadores comunes y homogéneos para informar a los profesionales de la salud, en el ámbito local, regional y nacional.

□ Vigilancia de resistencias<sup>6</sup>: el PRAN junto a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)<sup>7</sup> se han propuesto desarrollar un sistema de vigilancia de RAM. El objetivo es poder conocer la situación nacional de la resistencia, detectar su aparición, caracterizar los patrones epidemiológicos, incluyendo la distribución espacial, para prevenir y controlar el impacto de este problema. Además, se pretende impulsar el uso de la Red nacional de Laboratorios de apoyo en vigilancia de Resistencias Antimicrobianas (RedLabRA), cuyo objetivo es integrar la caracterización molecular en la vigilancia de las RAM<sup>8</sup>.

□ Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS): inclusión de la vigilancia específica de las IRAS en el Real Decreto de Salud Pública (SP). Actuando sobre cinco módulos mencionados en el informe de vigilancia 2018-2019<sup>10</sup>: Infección de localización quirúrgica, prevalencia de IRAS en hospitales, IRAS en UCIs, multirresistencias y brotes de IRAS en las Comunidades Autónomas<sup>9</sup>.

## **1.2. Salud animal<sup>4,10</sup>**

□ Vigilancia del consumo veterinario: la recogida de datos de consumo se realiza desde dos fuentes diferentes: laboratorios farmacéuticos y dispensadores minoristas. El objetivo del PRAN es comparar estos datos de uso de antimicrobianos, por especies, con el fin de desarrollar medidas específicas para el control y uso razonable de los antimicrobianos en veterinaria.

□ Vigilancia de resistencias veterinarias: se recogen datos tanto de bacterias zoonóticas, comensales y patógenas clínicas, con el fin de conocer la situación de la RAM por especies, vigilar las tendencias y detectar RAM emergentes.

□ Papel del farmacéutico: analizar el consumo de antibióticos en su círculo de actuación, y observar que está asociado a una correcta prescripción, conociendo la epidemiología de resistencias locales. Transmitir los posibles puntos de mejora encontrados en el análisis a aquellos profesionales involucrados en el proceso. Detectar desviaciones en el uso de antimicrobianos restringidos de forma no justificada que puedan dar lugar al aumento de la aparición de RAM. Centralizar desde el Servicio de Farmacia la preparación de dosis fraccionadas de aquellos antibióticos más restringidos, elaborándolos en la unidad de mezclas intravenosas, consiguiendo así aprovechar al máximo cada vial y vigilar el consumo, controlar la duración de las pautas y, por tanto, aumentar la eficiencia de los tratamientos.

## **2.CONTROL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS<sup>4</sup>**

### **2.1 Salud humana**

Para controlar la aparición de resistencias todos los esfuerzos se concentran en dos líneas de trabajo:

□ Implantar Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROA)<sup>11</sup>: tanto equipos PROA hospitalarios como en áreas de atención primaria (AP) y aumentar la intercomunicación entre ellos. Además de, mejorar el nivel de excelencia de los PROA usando la nueva herramienta Certifica-PROA. Para alcanzarlo se han creado nuevas figuras como los coordinadores científico-técnicos PROA (CCT-PROA). Estos formarán grupos asesores que se reunirán para consensuar estrategias e intercambiar experiencias con diferentes PROAs.

□ Promover el uso de herramientas de ayuda a la prescripción:

- **WASPSS** (*Wise Antimicrobial Stewardship Support System*): software que respalda a los equipos PROA en la toma de decisiones, facilitando a sus centros hospitalarios.
- **RAVARA**: registro de empleo de antimicrobianos de alto valor estratégico y reciente aprobación. Aclarará las condiciones de utilización de estos antimicrobianos para facilitar su monitorización y obtener información sobre su utilización para valorar su inclusión en programas de uso específico.
- **Prescripción diferida de antimicrobianos.**
- **Pruebas de diagnóstico rápido**<sup>12</sup> (como los tests de detección de Proteína C Reactiva en AP).
- **Guías de terapéutica antimicrobiana del SNS**: la última se publicó en 2021<sup>13</sup>.
- **Adecuación de los formatos de envases** de los antimicrobianos para adaptarlos a la duración recomendada de los principales síndromes infecciosos a los que van dirigidos.

## 2.2 Salud animal

Las actividades de control de resistencias en el terreno animal se apoyan en un enfoque triangular basado en:

- Ampliación y creación de nuevos grupos de trabajo *Reduce*<sup>14</sup>: realizando programas para el uso prudente de antibióticos y la reducción voluntaria del consumo con objetivos concretos, por especie y producción (bovina, ovina, porcina...).
- Adecuación de los formatos de envases de antibióticos.
- Guía Terapéutica de Antimicrobianos Veterinarios<sup>15</sup>: conseguir la mayor difusión e implantación posible. Además, contará con actualización y revisión periódica de la estructura y contenidos.

Papel del farmacéutico: contribuir a la elección óptima del antimicrobiano, dosis y duración de la terapia y dar a conocer todas las herramientas de ayuda a la prescripción facilitadas por el programa PRAN. Potenciar la formación de equipos multidisciplinares para optimizar el uso de antibióticos de modo profiláctico, empírico y terapéutico. Instruir en prácticas seguras durante todo el procedimiento de administración y controlar los días máximos de duración de los tratamientos de acuerdo con las recomendaciones actuales, así como potenciar la labor de apoyo al prescriptor mediante los grupos PROA.

### **3. PREVENCIÓN DE LA NECESIDAD DEL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS<sup>4</sup>**

#### **3.1 Salud humana**

- Establecer recomendaciones e implantar programas para reducir el riesgo de infección y transmisión de microorganismos resistentes tanto en el ámbito hospitalario como en AP<sup>16</sup>:

- **Programa de higiene de manos**: El 5 mayo se celebra el Día Mundial de la Higiene de Manos, con acciones específicas en colaboración con las Comunidades Autónomas y dirigidas a profesionales, responsables de la gestión sanitaria y pacientes.
- **Programa de prevención de las IRAS en pacientes críticos**: consolidar y ampliar los Proyectos Zero (Bacteriemia, Neumonía, Resistencias e ITU-Zero).

Evaluar y difundir los resultados, para poder aplicar mejoras y consensuar un manual de auditoría.

- **Programa de Infección Quirúrgica Zero:** reactivar y consolidar el programa, monitorizar el cumplimiento y difundir los resultados, para implantar mejoras.
- **Programa Flebitis Zero:** promover la formación de todos los profesionales que intervienen en los cuidados de catéteres venosos.

Promoción del uso de pruebas de sensibilidad con criterios del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST): consolidación de la normativa EUCAST aprovechando el soporte de RedLabRA en los estudios de sensibilidad antibiótica.

- Fomentar el acceso a los antibióticos que se consideran esenciales, antibióticos clásicos menos empleados en clínica y por tanto con mejores perfiles de resistencias para evitar la aparición de nuevas RAM y controlar las ya existentes.

### 3.2 Salud animal

- Constituir grupos de trabajo para mejorar la disponibilidad de medicamentos veterinarios y de sus alternativas, como por ejemplo vacunas.

Papel del farmacéutico: dar a conocer todos los programas de prevención y participar activamente en su realización e implantación. Colaborar en acciones para reducir la transmisión de infecciones entre pacientes, personal... Además de fomentar el conocimiento sobre las diferentes alternativas terapéuticas que ayudan a la reducción de la aparición de RAMs e incentivar la realización de terapia secuencial como recomienda el programa de Flebitis Zero. Fomentar la vacunación de rutina en la población a nuestro alcance.

## 4. INVESTIGACIÓN<sup>4</sup>

- Investigación en resistencias: promover la investigación cooperativa y multidisciplinar en enfermedades infecciosas y, específicamente, en RAM a través del Centro de Investigación Biotecnológica (CIBERINFEC).
  
- Proyectos basados en la base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en AP (BIFAP): actualmente hay un estudio en marcha sobre indicadores de consumo de antibióticos en el sector comunitario ligados a indicaciones o diagnósticos, que pretende evaluar la calidad de la prescripción.
  
- En la actualidad, se está elaborando el segundo informe sobre el Análisis del Consumo y de la Resistencia a los Antibióticos (JIACRA)<sup>17</sup> que permitirá analizar el consumo y vigilancia de RAM en salud humana y animal y optimizar el uso de antimicrobianos.
  
- Incentivos para el desarrollo de nuevos tratamientos antimicrobianos: llamamiento a nivel mundial para incentivar la investigación y puesta en el mercado de nuevos antimicrobianos que hagan frente, con un uso muy restringido, al problema de multirresistencias.

Papel del farmacéutico: en materia de investigación, los farmacéuticos somos uno de los grandes pilares y podemos participar prácticamente desde el comienzo, tanto en el I+D de nuevas moléculas, ensayos preclínicos y clínicos e incluso en estudios de post-comercialización. También, podemos contribuir evaluando la evidencia científica en cuanto a eficacia y seguridad de los nuevos antimicrobianos con los informes de posicionamiento terapéutico.

## **5. DESARROLLO DE FORMACIÓN ESPECÍFICA**

La línea de formación del PRAN pretende mantener a los profesionales sanitarios actualizados a lo largo de toda su carrera para mejorar su conocimiento sobre la prevención de infecciones, y el uso adecuado de los antibióticos. Para avanzar en este ámbito, se establecen dos áreas de actuación:

## 5.1 Cursos de Formación

### 5.1.1 Salud humana

Destaca el Diploma de Experto Universitario en Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA), un curso que pretende facilitar a los profesionales los conocimientos necesarios para el funcionamiento adecuado del PROA en sus hospitales. Algunos de los temas son la aplicación de los PROA en los diferentes síndromes infecciosos, tipos de paciente, desarrollo, implantación y mantenimiento de un PROA y estándares para la certificación del hospital<sup>4,18,19</sup>.

Otros cursos desarrollados son el curso de formación en el uso de antimicrobianos en pacientes críticos (PROA CRÍTICOS); el curso sobre infecciones en el paciente ambulatorio, actualmente en desarrollo y la iniciativa *Better Training for Safer Food*, que promueve la formación, el compromiso y colaboración en materia de resistencias de los países miembros de la Comunidad Europea<sup>4</sup>.

### 5.1.2 Salud animal

Se ha desarrollado el Curso de veterinario experto en el uso racional de antibióticos, cuyo objetivo es formar a veterinarios en el uso racional de antibióticos en animales de producción, hospitales y clínicas veterinarias, favoreciendo la implementación de la figura del veterinario experto en las buenas prácticas del uso de antibióticos en estos ámbitos<sup>4</sup>.

## 5.2 Implicación de las universidades

Actualmente 30 universidades se encuentran adheridas al PRAN. Se pretende fomentar las actividades formativas y divulgativas en materia de resistencia en el ámbito universitario. Por este motivo surge la PRANteca, una iniciativa que pretende facilitar a los docentes universitarios la formación de sus alumnos en el uso adecuado

de los antibióticos y las resistencias. Por último, las olimpiadas PRAN, pretenden implicar a los estudiantes universitarios en charlas divulgativas con preguntas que fomentan la participación<sup>4</sup>.

Los objetivos marcados para esta línea incluyen la promoción del PRAN y adhesión de nuevas universidades, la actualización del contenido de los cursos ofertados, y la promoción y celebración de sucesivas ediciones de los mismos<sup>4</sup>.

Papel del farmacéutico: El farmacéutico debe implicarse de forma activa en la docencia tanto de compañeros profesionales como universitarios, utilizando sus conocimientos para ayudar a actualizar los contenidos de los cursos PRAN, liderando la implementación, actividad y actualización de los equipos PROA, realizando charlas y boletines informativos a prescriptores y otros profesionales sobre uso correcto de antibióticos, resistencia a antimicrobianos, uso de desinfectantes, procedimientos de desinfección, higiene y esterilización<sup>20</sup>.

## 6. COMUNICACIÓN Y SENSIBILIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

Los objetivos de esta línea son concienciar sobre la importancia del uso prudente de los antibióticos, desterrar falsas creencias, informar sobre los riesgos de su mal uso, haciendo hincapié en la responsabilidad colectiva, reducir comportamientos que contribuyen al mal uso de antibióticos (automedicación, incumplimiento terapéutico, presión a farmacéutico, médico o veterinario para dispensación/ prescripción, prescripción innecesaria, etc.) y difundir y dar visibilidad a los logros del PRAN<sup>4,18</sup>.

Con este fin se realizan campañas de información y actividades. Algunas de ellas son:

- Primera **carrera popular** *¡Corre sin resistencias!*
- Reparto de **kits de debate para colegios e institutos**, con el fin de que estudiantes de 11 a 18 años se conciencien sobre el problema de las resistencias.

- **Campañas publicitarias** como *Los antibióticos NO sirven para todo* o *Antibióticos: tómatelos en serio*.
- **Semana mundial de concienciación sobre el uso de antibióticos**, durante la cual, la cuenta de Twitter del PRAN fue la cuarta más retuiteada del mundo.
- **La campaña *Ni menos, ni más ¡Tú decides!* para veterinarios y para el sector ganadero**.
- **Campaña de concienciación en farmacias comunitarias** en colaboración con el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos dirigida a farmacéuticos, técnicos y público general a través de 22.100 oficinas de farmacia de toda España<sup>4</sup>.

Papel del farmacéutico: Como experto en medicamentos adecuadamente formado en materia de antimicrobianos y resistencias, el farmacéutico tiene una gran oportunidad de contribuir en esta línea de acción, participando en campañas de información, promocionando el mensaje del PRAN y concienciando no solo a pacientes y compañeros, sino también a la población general en materia de adherencia y buen uso de los antibióticos prescritos, almacenamiento y manejo de antibióticos, forma de administración y gestión de residuos medicamentosos<sup>20</sup>.

## **7. EL PRAN EN CASTILLA LA MANCHA (CLM)**

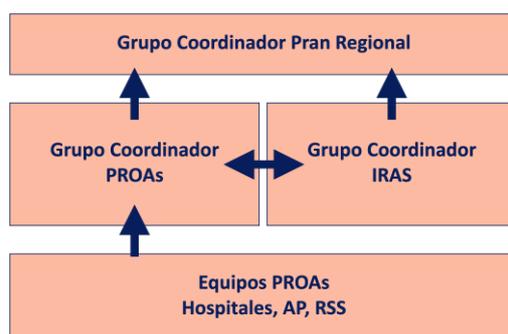
El PRAN de CLM salud humana surge dentro del Plan de Salud de CLM 2019-2025 para la planificación estratégica, dirección y ordenación sanitaria regional con el objetivo de promocionar y mejorar el uso de antibióticos, disminuir su consumo, reducir la aparición de resistencias, sensibilizar a todos los estamentos implicados y en definitiva, abordar los resultados en salud de los ciudadanos. Queda pendiente el establecimiento de objetivos y actuaciones en materia de salud animal y medioambiental<sup>21</sup>.

A nivel de CLM se establecen **3 niveles de trabajo**<sup>21</sup>:

1 □ □ Grupo de coordinación general del Plan.

2 □ □ Grupo coordinador de equipos PROAs e IRAS.

3□□ Grupos de trabajo técnico-asistencial (PROAs en Hospital, AP y Residencias Sociosanitarias).



**Figura 1.** Tres niveles de actuación para un trabajo coordinado

El trabajo se desarrollará en **3 fases**<sup>21</sup>:

1□□ Constitución de los grupos de trabajo.

2□□ Elaboración, seguimiento y evaluación de acciones específicas, con objetivos transversales basados en las 6 líneas de acción del PRAN.

3□□ Incorporación de planes y estrategias por parte de la Comisión Institucional de Coordinación del PRAN regional, que decidirá sobre su priorización e integración en la estructura del Plan y su adaptación al cronograma de actuación.

A nivel regional, el PRAN establece diferentes objetivos específicos, estratificados por líneas de acción que se encuentran alineados con los objetivos establecidos por el PRAN a nivel nacional<sup>21</sup>.

Respecto al estado de cada línea de actuación y la consecución de los objetivos, se emite anualmente un informe de seguimiento PRAN accesible en el portal web de Sanidad CLM (versión más actualizada en el siguiente enlace: <https://sanidad.castillalamancha.es/profesionales/farmacia/plan-regional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-clm-salud-humana>) en el que se recogen los logros actualizados desmenuzados por cada línea de actuación, el grado de implementación de los equipos PROA en los diferentes hospitales de CLM e indicadores de consumo totales y desgranados por grupo terapéutico que reflejan el descenso progresivo del

uso de antibióticos en la región, poniendo de manifiesto que las actuaciones del PRAN van surtiendo efecto gradualmente<sup>23</sup>.

A nivel regional el farmacéutico puede y debe formar parte de los diferentes equipos de trabajo, ya sea a nivel hospitalario, de AP, sociosanitario, en el ámbito de los equipos de coordinación técnica o en los equipos de coordinación de perfil más institucional, así como participando en los programas de la forma descrita en los puntos anteriores<sup>21</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plan nacional de resistencia a Los Antibióticos (PRAM). Centro VISAVET. Consultado el 17 de diciembre de 2022, accesible en: <https://www.visavet.es/plan-nacional-resistencia-antibioticos-pram/>
2. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero MDR, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. *Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. Gac Med Mex.* 2020;156(2):171-178.
3. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: Causas, consecuencias y su importancia para la Salud Pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 4):4-9.
4. Indicadores de uso de antibióticos en Atención Primaria del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2017. Disponible en:

[https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/indicadores\\_uso\\_antibioticos\\_ap.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/indicadores_uso_antibioticos_ap.pdf)

5. Álamo Sanz R, Alonso Herreras M, Alonso-Pérez de Agreda JP, Aracil García MB, Azcona-Gutiérrez JM, Barricarte-Gurrea A, *et al.* Vigilancia Nacional de la Resistencia a Antimicrobianos del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2020. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/vigilancia\\_nacional\\_de\\_la\\_resistencia.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/vigilancia_nacional_de_la_resistencia.pdf)

6. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia de la Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Consultado el 17 de diciembre de 2022. Disponibles en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/ProtocolosRENAVE.aspx>

7. Alonso Herreras M, Alonso-Pérez de Agreda JP, Barricarte Gurrea A, Blanco-Galán MA, Bou-Arévalo G, Calvo Montes J, *et al.* Red de laboratorios para la vigilancia de los microorganismos resistentes del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2018. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/red\\_laboratorios\\_vigilancia.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/red_laboratorios_vigilancia.pdf)

8. Informe de vigilancia 2018-2019. Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España. Unidad de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. España. 2021. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Infecciones%20relacionadas%20con%20la%20Asistencia%20Sanitaria/EP-2018-2019%20NACIONAL\\_web.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Infecciones%20relacionadas%20con%20la%20Asistencia%20Sanitaria/EP-2018-2019%20NACIONAL_web.pdf)

9. Proyecto de Vigilancia de Bacterias Patógenas Clínicas del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2021. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/vigilancia\\_patogenos\\_reducido.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/vigilancia_patogenos_reducido.pdf)

10. Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Junio 2017. Consultado el 17 de diciembre de 2022. Disponibles en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa>

11. Blasco-Amaro JA, Márquez-Peláez S, Castro-Campos JL. Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad. 2020. Disponible en: [https://www.aetsa.org/download/publicaciones/02\\_2018\\_AETSA\\_PCR\\_DEF\\_NIPO.pdf](https://www.aetsa.org/download/publicaciones/02_2018_AETSA_PCR_DEF_NIPO.pdf)

12. Guía Terapéutica Antimicrobiana del SNS (salud humana) [Aplicación móvil]. Google Play. Disponible en: <https://play.google.com/store/apps/details?id=es.aemps.pran.android&gl=ES>

13. Guía Terapéutica de Antimicrobianos veterinarios del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Consultado el 17 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/guia-terapeutica-antimicrobianos-veterinarios>
14. Programas de prevención del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Consultado el 17 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/prevencion/programas-de-prevencion>
15. Alonso-Herreras M, Aracil-García B, Badiola-Saiz I, Campos Marqués J, Durán-Ferrer M, de Frutos-Escobar, *et al.* Informe sobre el Análisis del Consumo y de la Resistencia a los Antibióticos (JIACRA) del Plan Nacional Frente a la Resistencia A los Antibióticos (PRAN). Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2018. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana>
16. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). Líneas de acción. Formación. Consultado en diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/>
17. Programa del “Diploma De Experto Universitario En Programas De Optimización De Antibióticos (PROA)”. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios (AEMPS). 2018. Consultado en diciembre de 2022. Disponible en [https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/programadiplomaproa\\_2022.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/programadiplomaproa_2022.pdf)
19. *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) statement on the pharmacist's role in antimicrobial stewardship and infection prevention and control. Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(7):575-577.
20. Plan regional frente a la resistencia a los antibióticos. PRAN CLM salud humana. Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha. 2020. Disponible en: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20201117/plan\\_regional\\_frente\\_a\\_los\\_antibioticos.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20201117/plan_regional_frente_a_los_antibioticos.pdf)
21. Informe de Seguimiento 2021. PRAN CLM. Salud humana. Dirección General de Planificación, Ordenación e Inspección. 2022. Disponible en: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/paginas/archivos/informe\\_de\\_seguimiento\\_pran-clm\\_2021\\_0.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/paginas/archivos/informe_de_seguimiento_pran-clm_2021_0.pdf)



