

Optimización del tratamiento antibiótico en UCIP: CIM, PKPD, tratamiento empírico y dirigido

A. Soriano Viladomiu

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

IMPORTANCIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO ACTIVO

Diferentes factores influyen en el pronóstico de los pacientes con sepsis grave o shock séptico y entre ellos la administración precoz de un antibiótico apropiado. Según datos de un meta-análisis que incluyó más de 70 estudios el uso empírico de un antibiótico no activo se asoció a una mortalidad significativamente superior que la de aquellos pacientes que recibieron un antibiótico activo de acuerdo con los resultados del antibiograma. En pacientes críticos, los datos de un estudio que incluía más de 2.000 pacientes con shock séptico pusieron de manifiesto que cada hora de retraso en la administración de un antibiótico activo desde el momento del inicio de la hipotensión se asoció a un 8% de incremento en la tasa de mortalidad. Posteriormente, el mismo grupo analizó más de 4.500 pacientes con shock séptico y demostraron que no solo la administración precoz de un antibiótico es importante sino que la administración de 2 antibióticos activos durante la primera hora redujo de forma significativa la mortalidad. La combinación de antibióticos que resultó más eficaz incluía un beta-lactámico con un aminoglucósido, una fluorquinolona, un macrólido o clindamicina.

La mayor amenaza para seleccionar un antibiótico eficaz es la emergencia de cepas resistentes, que con frecuencia se asocian a peor pronóstico en parte debido a que la terapia empírica con frecuencia no es activa. Por todo ello es necesario conocer bien la epidemiología del centro en el que trabajamos y los factores de riesgo para la adquisición de cepas resistentes. En estos pacientes será preciso iniciar un tratamiento empírico de amplio espectro y una vez se disponga de los resultados microbiológicos adaptar la pauta de tratamiento.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Además de administrar un antibiótico activo de acuerdo con el antibiograma, es preciso administrarlo de forma que alcance la concentración necesaria en el foco de la infección para obtener la mayor eficacia bactericida, evitando la selección de mutantes resistentes y la aparición de efectos adversos. Para ello es preciso conocer los parámetros que predicen la eficacia de los diferentes grupos de antibióticos y que se establecen en base a la relación entre su actividad intrínseca (concentración mínima inhibitoria, CMI) y sus parámetros farmacocinéticos (C_{max} , C_{min} , ABC_{24h}). La interacción entre estos dos parámetros es lo que se conoce como farmacodinamia.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos se obtienen a partir de ensayos clínicos en fase I realizados con voluntarios sanos. Sin embargo, los pacientes con una infección activa y particularmente aquellos con sepsis grave o shock séptico presentan alteraciones que determinan cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos. Las principales alteraciones que modifican la concentración sérica de los antibióticos hacen referencia a la función renal, uso de técnicas de reemplazo renal o el volumen de distribución. Con frecuencia estas alteraciones determinan concentraciones séricas inferiores a las descritas en poblaciones sanas y pueden justificar fracasos terapéuticos.

PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS QUE PREDICEN LA EFICACIA DE UN ANTIBIÓTICO:

Podemos distinguir 3 grupos de antibióticos en función del parámetro farmacodinámico que predice su eficacia: 1) tiempo-dependientes, 2) concentración-dependientes y 3) dependientes de la exposición total. Los modelos animales han permitido establecer el parámetro que permite alcanzar la mayor eficacia bactericida en cada antibiótico y guían sobre la forma más adecuada de administrarlos. De esta forma, los antibióticos tiempo-dependientes (beta-lactámicos) deben mantener una concentración por encima de 2-4 veces la CMI al menos el 50% del intervalo entre 2 dosis. Estos datos provienen de la experiencia en modelos animales, pero la experiencia clínica pone de manifiesto que en pacientes con infecciones graves un tiempo por encima de la CMI >70% se asocia con mayor eficacia clínica, particularmente en pacientes graves. Los antibióticos concentración-dependientes (aminoglucósidos), obtienen la mayor eficacia cuando se alcanza una concentración sérica máxima del orden de 8-10 veces superior a la CMI. Para ello la administración más adecuada es una dosis única diaria. Por último, los antibióticos dependientes de la exposición global en los que la eficacia se mide de acuerdo con el cociente entre el área bajo la curva de concentración sérica y la CMI (glucopéptidos, fluorquinolonas). El valor concreto de éste cociente varía para cada antibiótico y tipo de microorganismo. La optimización de estos parámetros es particularmente importante cuando tratamos infecciones producidas por microorganismos multi-resistentes. En estos casos, la combinación de un segundo o tercer antibiótico con frecuencia es necesaria, no solo para evitar el fracaso sino también para eludir la selección de mutantes aún más resistentes.