

1.3.1.5. Antimicrobianos

S. GRAU
M. MARÍN
F. ÁLVAREZ
D. CAMPANY
J. L. GIMENO-BAYÓN
P. SABALLS
L. DROBNIC
M. SABALLS

1 PRINCIPIOS GENERALES PARA EL USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS

1.1. Valoración de la idoneidad de la prescripción antibiótica basándose en los hallazgos clínicos

- a) Examen del paciente. Signos, síntomas y resultados de laboratorio sin orientación etiológica

Es evidente que un uso racional del tratamiento antibiótico exige al clínico intentar hallar el agente etiológico para aplicar la terapéutica adecuada. Esta es la situación óptima para la optimización del tratamiento. Pero no siempre es así. El médico debe seguir delante de un enfermo presuntamente infeccioso una metódica que, por ser muy conoci-

da, nunca debe ser olvidada. La cimentación de una correcta terapéutica se inicia con el abordaje al paciente mediante la anamnesis que jamás será sustituida por ningún otro proceder. Se debe interrogar la edad, el sexo, los antecedentes patológicos médicos y quirúrgicos, los hábitos, posible adicción a drogas, hábitos sexuales. Se debe averiguar los viajes realizados por el paciente, y las enfermedades en su hábitat, así como las familiares. También los tratamientos a los que ha sido sometido con anterioridad y los que recibe en la actualidad⁽¹⁾.

Seguidamente se procede al interrogatorio de la enfermedad actual, la secuencia y aparición de los síntomas (subjetivos) y de los signos (objetivos), interrogatorio por aparatos, su duración en el tiempo, su intensidad. Una vez realizada la anamnesis se procederá al examen físico por aparatos anotando todas las anomalías halladas. Los signos encontrados son de gran valor y en ocasiones un sólo signo permite orien-

Tabla 1. Síndrome infeccioso

Tracto respiratorio superior
Tracto respiratorio inferior
Infección intraabdominal
Síndrome diarreico
Infección genital y ETS
Síndrome urinario
Infecciones cutáneas
Infección osteoarticular
Sistema nervioso central
Infección sin foco

tar el diagnóstico (ej.: panadizos de Osler en la endocarditis infecciosa).

Todo ello permite documentar la ausencia o presencia de patología base, pacientes con compromisos generales (inmunodeprimidos) o locales.

Esto nos va a permitir incluir a nuestro paciente en uno de los síndromes infecciosos expuestos en la Tabla 1.

Los datos analíticos inespecíficos tienen, pese a ello, sumo interés. Así, es obligado disponer siempre de hemograma completo con plaquetas, estudio frotis sangre periférica, VSG, pruebas hepáticas, función renal, proteína C, proteinograma electroforético y sedimento urinario. Estos datos pueden orientar hacia un proceso infeccioso. La presencia de anemia puede sugerir diversas enfermedades. La presencia de leucocitosis con neutrofilia, leucopenia con neutrofilia, presencia de granulaciones tóxicas ayudan a pensar que nos hallamos ante un proceso infeccioso, VSG, proteína C y otros reactantes de fase aguda abundan también en esta dirección; la presencia de citólisis moderada puede indicar la participación hepática de un proceso sistémico. Asimismo las proteínas, la albúmina y el aumento de gammaglobulinas pueden orientarnos hacia diversos procesos e incluso ayudan a descartar otros. El sedimento urinario es obligado en el estudio de un paciente así como el disponer de una radiografía de tórax y un electrocardiograma. Por ser básicos su ausencia no es nunca justifica-

ble. No obstante no dejan de ser datos inespecíficos que otras patologías no infecciosas pueden también producir alteraciones, motivo por el cual nunca el diagnóstico de un paciente se basa en un sólo dato sino en la suma de todos y en el razonamiento sobre los mismos⁽¹⁾.

Pueden reconocer como agente etiológico cualquiera de los agentes infecciosos conocidos: bacterias (grampositivos, gramnegativos), anaerobios, micobacterias, virus, rickettsias, clamidias, micoplasmas, espiroquetas, hongos, parásitos, priones.

b) Localización de la infección

Delante de un paciente infeccioso, febril, es muy importante poder disponer de signos y síntomas que orienten hacia un aparato determinado, hecho que nos permite aplicar nuestros esfuerzos en su estudio. Conviene advertir que no siempre la semiología positiva de un sistema nos documenta que la infección primaria esté localizada en el mismo. Puede que la semiología sea, por ejemplo, secundaria a una sepsis o a la metástasis séptica iniciada en otro territorio. Es evidente de todas maneras que la localización de la semiología en un aparato nos ofrece una gran ayuda en el estudio de nuestro paciente. Así por ejemplo, un síndrome meníngeo puede corresponder a un meningismo debido a otro proceso pero es obligado descartar mediante estudio del líquido cefalorraquídeo la presencia de una meningitis, previa realización de TAC cerebral para descartar hipertensión endocraneana.

En ocasiones, pese a la metódica mantenida, no se logra identificar un foco responsable. Se habla entonces de fiebre sin localización que si es de larga duración nos va a obligar a un estudio por etapas con pruebas incruentas, posteriormente pruebas de imagen y, finalmente, pruebas cruentas en busca del agente etiológico.

c) Infecciones de origen vírico

c1) Infecciones de las vías respiratorias

Los virus son agentes de elevada incidencia en la patología infecciosa y son causa de múltiples enfermedades, en general benignas, en la población. Se destacan algunas de las más comunes:

- Rhinovirus. Se conocen más de 150 virus implicados en el resfriado común (picobirnavirus, coronavirus, adenovirus, mixovirus, paramixovirus). Dan cuadros como rinitis, faringitis, bronquitis. Son muy frecuentes en la patología extrahospitalaria y requieren sólo tratamiento sintomático⁽²⁾.
- Virus parainfluenza. Es la segunda causa de neumonitis infantil después del virus respiratorio sincitial. Requiere tratamiento sintomático. Si presenta afectación grave es obligado su ingreso⁽³⁾.
- Virus respiratorio sincitial (VRS). Es la causa más frecuente de infecciones respiratorias bajas en niños menores de un año. Da lugar a bronquiolitis. Puede tratarse con aerosol de ribavirina⁽³⁾.

Las bronquitis agudas, inflamación aguda y difusa de la mucosa bronquial, presenta entre un 50-90% de episodios de origen viral. El virus parainfluenzae tipos 1 y 3, es el más frecuente, seguido del v. influenza tipo A y B, VRS, adenovirus, rinovirus y coronavirus. Sólo una pequeña parte de agentes no son víricos como clamidia y micoplasma. Las bronquitis bacterianas se producen tras lesión del epitelio frecuentemente debido a la participación de virus. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son agentes habituales.

c2) Gripe

Es una infección aguda de las vías respiratorias causada por los virus de la gripe A, B y C pertenecientes a la familia orthomyxoviridae. Antigénicamente diferentes, la inmunidad contra un tipo no la confiere frente a los otros. Tienen envoltura lipídica que recubre a una membrana proteica y que por fuera se proyecta con glucoproteínas con actividad hemaglutínica o neuraminidásica. El nucleocápside se halla en el interior y el genoma fragmentado en ocho segmentos. Existen además tres proteínas polimerasa muy importantes para la replicación vírica.

La importancia epidemiológica reside en el virus A por sus variaciones antigénicas que puede dar lugar a epidemias o pandemias, algunas con muy elevada mortalidad. Los virus B y C tienen menor importancia.

La gripe se transmite de persona a persona a través de núcleos goticulares que expulsa el paciente al toser. El virus se adhiere a las células del epitelio ciliar y penetra en ellas. Se replican en ellas y después de la

muerte celular invaden las células vecinas.

Muestra una clínica con fiebre elevada, cefalea, dolor en globos oculares, tos, catarro nasal, lagrimeo, odinofagia y dolor retroesternal por traqueitis. La fiebre no dura más de cinco días. Existe posttracción del paciente en general. Puede complicarse con la aparición de neumonía primaria de aparición precoz y mal pronóstico, neumonía bacteriana secundaria por estafilococo con pronóstico propio de neumonía bacteriana, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y agravamiento del asma. Se han descrito múltiples complicaciones como mielitis transversa, encefalitis, síndrome de Reye y Guillain-Barré.

La enfermedad puede tratarse con amantadina, que es útil también para la profilaxis, en idénticas dosis o zanamivir inhalado que disminuye la intensidad de los síntomas y su duración, aunque en pocos días, en un 30%. Puede realizarse profilaxis con vacuna y si se produce un brote en instituciones cerradas (residencias, asilos de ancianos) tratarse con amantadina.

c3) Otras infecciones virales

Los virus son agentes etiológicos de extraordinaria importancia en la clínica. En esta breve consideración debemos omitir múltiples de ellas bien por disponer de vacunas con las que se ha conseguido su erradicación como las exantemáticas de la infancia, bien por ser consideradas exóticas como las fiebres hemorrágicas. Otra, como la enfermedad por el VIH, necesita por sí misma manuales especializados. A continuación se consideran algunas de las mismas brevemente⁽²⁾.

- Infecciones por virus herpes simple (VH tipos I y II). Son virus con ADN y con capacidad de mantenerse en la célula de manera latente e inducir en las mismas inclusiones intranucleares. Se conocen dos tipos VH1 y VH2. El huésped es el hombre. Su periodo de incubación es de 2-14 días. El VH1 afecta a niños hasta 4 años. El VH2 afecta a los pacientes en época puberal y suele penetrar tras contacto sexual. La clínica es variada:

Lesiones herpéticas en la piel: en general las que afectan por encima de la cintura se deben a VH1 y por debajo a VH2. El personal sanitario puede adquirirlo por contacto con lesiones (panadizo herpé-

tico).

Queratitis herpética: de forma recurrente en el adulto y conjuntivitis folicular en el niño.

Gingivostomatitis: con severo dolor. Cura sin secuelas.

Herpes genital: afectación preferente en mujeres. Si aparece en la mujer gestante constituye un riesgo grave para el recién nacido que obliga a tratamiento con aciclovir. En el varón aparece en el pene, zona perianal y, en ocasiones, es fagedénico.

Herpes neonatal: con afectación dérmica entre 5-15 días. Si afecta a vísceras es grave. Encefalitis. Es un proceso grave. La tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) son sugerentes.

En pacientes inmunodeprimidos puede aparecer herpes fagedénico, esofagitis herpética, eccema varioliforme y herpes diseminado.

El diagnóstico clínico es fácil. Su lesión elemental es la vesícula. La demostración de células multinucleadas y cuerpos de inclusión son típicos. El tratamiento debe individualizarse en cada entidad. El aciclovir, valaciclovir y famciclovir juegan un papel básico⁽⁴⁾. Los inmunodeprimidos deben tratarse siempre por vía endovenosa.

- El virus varicela-zoster, es un virus herpes, con núcleo ADN, que da lugar a la varicela en paciente no inmune. Permanece en el interior del paciente afectado en estado latente y puede reactivarse dando lugar al herpes zoster. La varicela es una enfermedad infantil. Se adquiere por contacto con gotas de saliva y tiene un periodo de incubación de 15 días. Presenta un cuadro clínico febril con aparición de máculas, pápulas y vesículas de tamaño variado y en diferente estado evolutivo, rodeadas de un halo eritematoso. El diagnóstico es fácil. Puede complicarse dando afectación encefálica y otras. Si aparece en paciente grávida, en los últimos días, el recién nacido puede estar afectado gravemente. Aciclovir es el fármaco de elección. El herpes zona puede aparecer precedido de dolor o hiperalgesia en el dermatoma correspondiente. Puede afectar la rama oftálmica del trigémino. Hay que descartar la presencia de queratitis. Puede diseminarse en los inmunodeprimidos.

- El citomegalovirus (CMV) es un virus con ADN. Permanece en estado de latencia en las células mononucleares. Se halla diseminado por toda la especie humana. Un 50% poseen anticuerpos circulantes. Los homosexuales un 1%. Las madres infectadas

por el CMV tienen un 50% de posibilidades de transmitirlo a sus hijos a través del canal del parto. Se elimina por secreciones vaginales, semen y leche. Hay que controlar las donaciones de sangre. En transplantados renales, cardíacos o de médula ósea el riesgo de adquisición durante el primer año llega al 75%. En el sida es del 100%. Puede desarrollar clínica cuando hay depresión de la inmunidad. La mayoría de infecciones congénitas son asintomáticas pero su desarrollo puede dar lugar a cuadros graves. En los jóvenes da lugar a un síndrome mononucleósido. Su desarrollo en los transplantados provoca elevada mortalidad. En el sida puede dar lugar a retinitis, encefalitis, esofagitis, colitis, suprarrenalitis. Se diagnostica por sospecha clínica, comprobación de células gigantes y aislamiento por cultivo del virus. Tratamiento preferente con ganciclovir y foscarnet⁽⁴⁾.

- La mononucleosis infecciosa se debe al virus de Epstein-Barr que permanece también en el interior del organismo. Se detectan receptores en células de linfocitos B y nasofaríngeas. Se une al receptor penetra y se multiplica. Es asintomático en la infancia pero no en los jóvenes dando lugar a una clínica con fiebre, faringoamidalitis, poliadenia y hepatoesplenomegalia. Incubación de 30 a 50 días. Se disemina a través de los linfocitos B.

La respuesta inmunológica es compleja y comprende respuesta humoral y celular. Se forman anticuerpos contra los antígenos específicos nucleares precoces y de cápside y también inespecíficos (heterófilos) que se detectan como hemaglutininas frente a hemáties de carnero o caballo. Diagnóstico con la prueba de Paul-Bunnell que detecta anticuerpos heterófilos (90% positivos en adultos, pero no en niños). Se pueden detectar otros antígenos: contra la cápside (IgG e IGM). También los early antígenos (EA-D y EA-R). Su diagnóstico diferencial contempla: faringitis estreptocócica, infección por CMV y otras (toxoplasma, sífilis) productoras de poliadenia. El curso es generalmente benigno. Se han descrito múltiples complicaciones que presentan escasa incidencia: anemia, trombopenia, encefalitis, mielitis, hepatitis, nefritis, linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, síndrome de la fatiga crónica.

- Infecciones por VH6. Comparte las características generales de los virus herpes. Es el agente causal del exantema súbito que afecta a niños menores de 2

años. Puede dar en adultos a un síndrome febril autolimitado con síndrome mononucleósido. En los trasplantados puede producir neumonitis y depresión medular.

- VH7. Se ha descrito algún caso como agente etiológico del exantema súbito. Su papel en patología humana no está claro.
- VH8. Se le relaciona con el sarcoma de Kaposi del cual se ha apuntado podría ser su agente, en la forma epidémica, por haberse hallado secuencias virales en muestras histológicas.

d) Infecciones de probable origen bacteriano

La valoración global del paciente permite tener una orientación hacia la existencia de una enfermedad infecciosa de probable origen bacteriano. Es sumamente importante remitirnos al inicio de este trabajo donde se hace hincapié en la anamnesis y exploración del paciente y en la síntesis que nos permite elaborar un síndrome de localización que es de gran ayuda para pensar en las posibles etiologías del agente infeccioso.

d1) Situación NO urgente

Entre los procesos bacterianos, los hay que precisan tratamiento pero éste no es de instauración urgente. Por ejemplo, el tratamiento de la tuberculosis. De entre los síndromes descritos algunos, como se ha comentado el síndrome respiratorio, reconocen frecuentemente etiología vírica, mientras que el urinario es bacteriano y requiere tratamiento antibiótico.

Existen además datos clínicos que pueden sugerir la naturaleza bacteriana de un proceso. Así un comienzo brusco de la infección con evolución rápida debe, mientras no se demuestre nada en contra, hacernos pensar en el origen bacteriano. La fiebre elevada puede ser compartida por otros agentes pero si se acompaña de datos con focalidad (respiratoria, urinaria, meníngea) hablan en favor de la etiología bacteriana.

d2) Situación urgente

Asimismo, la afectación del estado general con prostración, sudoración, taquicardia, hipotensión o aparición de signos cutáneos, púrpura, oliguria, abo-

can en favor de procesos bacterianos agresivos. La analítica general, no bacteriológica específica, como se comentó, con leucocitosis o leucopenia, desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, granulaciones tóxicas, transaminasitis discreta, hacen pensar en un proceso séptico grave de probable origen bacteriano, como los ya comentados. Estos procesos necesitan intervención urgente⁵.

- a) Pacientes sépticos.
- b) Neutropenia febril.
- c) Sospecha de endocarditis infecciosa (EI).
- d) Meningitis bacteriana.
- e) Celulitis necrotizante aguda.

Sepsis es un proceso que se caracteriza por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), de la que debe cumplirse:

- 1) Temperatura superior a 38° o inferior a 36°.
- 2) Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto.
- 3) Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/minuto o PaCO₂ < 32 mmHg.
- 4) Recuento leucocitario con más de 12 x 10³/l o menos de 4 x 10³/l o fórmula con más del 10% de formas jóvenes.

En la neutropenia febril, cuando el número de polimorfonucleares (PMN) en sangre periférica es menor de 0,5 x 10³; las infecciones graves son frecuente y constantes si la cifra desciende a 0,1 x 10³/l.

Asimismo tiene sumo interés la velocidad de instauración. Cuanto más lenta es la instauración de la misma menor número de infecciones y mayor cuanto más rápida es la instauración.

También el déficit en el funcionalismo de los leucocitos debidos a la patología base o bien por acción de corticoides o citostáticos.

Influye, asimismo, la densidad de gérmenes en mucosas. La colonización por enterobacteriáceas se asocia con mayor invasividad que por E. coli.

Hay que tener presente que cuando existe neutropenia la reacción local en el foco es escasa y difícil de reconocer mientras que la fiebre persiste igual. Entre un 40-70% de los pacientes no se puede establecer una etiología concreta pese a lo cual muestran una respuesta favorable a los antibióticos.

En general son invadidos por gérmenes oportunistas como grampositivos (S. aureus y S. epidermi-

dis). Muchos de ellos solo son sensibles a vancomicina. También los bacilos gramnegativos pueden invadir: klebsiella, pseudomonas, E. coli. También los hongos como Candida spp, aspergillus y mucor pueden ser el agente causal. Debe pensarse en ellos cuando, transcurridos tres días de tratamiento antibiótico antibacteriano, el paciente permanece febril.

Para evitar la granulocitopenia hay que reducir al máximo la quimioterapia, procurar que el paciente permanezca en su casa y se relacione poco.

Debe proceder a una terapia de amplio espectro que incluya obligadamente cobertura para pseudomonas.

Debe individualizarse el tratamiento según patología y existencia de foco.

También los defectos cualitativos de la función de los neutrófilos pueden ir acompañados de patología.

La sospecha de endocarditis infecciosa es inmediata en pacientes con patología valvular de base y síndrome febril. Y también en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) aunque no tengan patología valvular de base. También en los portadores de prótesis valvular. Aparecen dos patrones claramente delimitados: la endocarditis subaguda en el primero de los casos, aguda en el segundo de los casos y temprana o tardía en el último supuesto. Es sin duda una situación que requiere tratamiento antibiótico urgente que va a ser distinto en cada supuesto porque los agentes etiológicos son diferentes. Los estreptococos dominan en los pacientes valvulares no adictos, S. aureus en los ADVP y en las prótesis la flora cambia según sea temprana (S. epidermidis, gramnegativos) o tardía (semejante a la válvula nativa). Empíricamente se tendrán que cubrir estos gérmenes con penicilina o ceftriaxona en el primer caso, cloxacilina en ADVP y vancomicina + gentamicina en el tercer supuesto, aparte de las demás medidas de soporte.

Si existe una urgencia en patología infecciosa es la meningitis bacteriana aguda⁽⁶⁾. Requiere, tras el diagnóstico (fiebre, cefalea, vómitos, rigidez nuchal y signos meníngeos), la extracción de LCR por punción lumbar e inicio de tratamiento antibiótico empírico que abarcará obligadamente meningococo, neumococo, H. influenzae. Ceftriaxona es un buen antibiótico, así como otras cefalosporinas de 3ª o 4ª generación en espera de la identificación

del agente etiológico⁽⁷⁾.

La celulitis necrotizante aguda es una entidad infecciosa agresiva, polimicrobiana, que como las anteriores requieren actuación urgente que debe ser mixta: quirúrgica con desbridamiento y antibiótica de cobertura de los gérmenes habituales (cocos grampositivos, enterobacteriáceas, Bacteroides fragilis o C. perfringens).

Es evidente que, antes de tomar acción terapéutica alguna, el médico debe intentar asegurar el hallazgo de la etiología con la práctica de hemocultivos, cultivo de todos los focos posibles, gram de las heridas. Y es evidente también que la ubicación de estos pacientes no puede efectuarse en la sala convencional y requiere el ingreso en UCI, al menos durante unos días.

1.2. Instauración de tratamiento antimicrobiano atendiendo a los microorganismos más frecuentes para cada infección en particular

a) Infección focalizada

(microorganismos por foco de infección).

Tratamiento de elección y alternativas.

Es necesario tener presente que para efectuar un tratamiento antibiótico racional se debe seguir una metódica de estudio. En primer lugar debemos conocer la patología básica de nuestro paciente (hepáticas, renales, inmunodeficiencias). En segundo lugar nos debemos asegurar que el proceso febril es de origen infeccioso. Conviene descartar procesos no infecciosos que cursan con fiebre: algunas neoplasias (linfomas en especial), vasculitis, enfermedades autoinmunes, estados de hipersensibilidad. El tercero es que, previo a cualquier tratamiento antibiótico, hay que recoger todas las muestras posibles y estudiarlas microbiológicamente, para intentar disponer posteriormente de la etiología y la sensibilidad del germen. Este punto es esencial en patología infecciosa donde el trabajo diagnóstico se centra en la búsqueda de la etiología y el tratamiento adecuado a la infección del paciente, el hallazgo del germen y la sensibilidad a los antibióticos. El cuarto punto se centra en considerar el síndrome de localización (Tabla 1) de la enfermedad y, una vez documentados los primeros puntos, proceder al tratamiento empírico basándonos en el conocimiento del paciente, y de los gérmenes más probables, en di-

Tabla 2. Bases para establecer el tratamiento empírico

Diagnóstico de la infección por la clínica.

Tener en cuenta microorganismos causantes más probables.

Presumir la sensibilidad de los patógenos a los antibióticos.

Saber que no es curable sin el concurso de antimicrobianos.

Elección de antimicrobianos más indóneos:

el más eficaz contra el patógeno probable, con buena farmacocinética para la ubicación de la infección, eligiendo las dosis más adecuadas, por la vía más útil y al mismo tiempo cómoda, durante el mínimo tiempo necesario para curar la infección.

Instaurar siempre el tratamiento coadyuvante necesario (en sinusitis, otitis media, gastroenteritis, abscesos, etc.) para acelerar la curación de la infección.

Poner siempre en marcha estudios microbiológicos que lleven a la identificación del agente causal.

cha localización y en los criterios del tratamiento antibiótico empírico (Tabla 2).

De entre ellos la infección más frecuente es la localización respiratoria (rinitis, faringitis, traqueobronquitis). Casi siempre reconoce etiología vírica, por tanto no es necesario el tratamiento antibiótico. El uso inadecuado de los mismos no sirve para estos procesos y condicionará resistencias a los antimicrobianos. Por supuesto que hay situaciones en que la infección en dicha localización necesita tratamiento antibiótico (sinusitis, neumonía típica y atípica, algunas agudizaciones del EPOC). En la Tabla 3 pueden verse algunos tratamientos empíricos adecuados. En cambio las infecciones urinarias son siempre de origen bacteriano (germen fácilmente demostrado por urinocultivo). Por tanto está justificado el tratamiento empírico antibacteriano. La localización en intestino también tiene predominio bacteriano pero, a diferencia de los anteriores ejemplos, muchas de ellas en pacientes no inmunodeficientes no necesitan tratamiento antibiótico. Sí que se hace necesario, en cambio, en los procesos invasivos intestinales con diarreas con moco, sangre y pus.

Es evidente que hay localizaciones como las meningitis, endocarditis en las que el estudio necesita celeridad y tratamiento antibiótico empírico urgente. En todos estos casos es imprescindible un estudio profundo de la patología infecciosa y la antibioticoterapia. Los estudios bacteriológicos, antigénicos, serológicos son de una importancia definitiva.

b) Infección sin foco aparente

Existen situaciones en que ningún dato analítico, ni serológico, ni antigénico, facilita información sobre la etiología y en los que hay que establecer el tratamiento empírico. En esta situación el conocer un fallo defensivo (cirrosis hepática con peritonitis espontánea, agranulocitosis) son de gran ayuda pues muchas inmunodeficiencias tienen etiologías propias y repetitivas y nos ayudan en el tratamiento. El antecedente de viajes a países exóticos nos orienta hacia enfermedades importadas. Es asimismo de sumo interés valorar la puerta de entrada posible: cutánea, respiratoria, urinaria, por herida, cada una de las cuales tienen gérmenes probables que debemos cubrir con el tratamiento más adecuado. Otras, en fin, como la púrpura petequeal en una sepsis meningocócica, el ectima gangrenoso en las sepsis por pseudomonas, la existencia de un catéter venoso como causa de fiebre sin localización, la existencia de exantema vesicular en el herpes diseminado, son indicativos de la etiología probable para orientar el tratamiento antibiótico.

c) Edad del paciente como factor predictivo de la presencia de determinados microorganismos.

c1) Infancia

En el periodo prenatal existen alteraciones farmacocinéticas con cambios en absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las características

Tabla 3. Tratamiento empírico de algunos síndromes infecciosos

Cuadro clínico	Microorganismos más probables	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo	tratamiento coadyuvante
Impétigo	S. pyogenes S. aureus	Antibiótico local (mupirocina, bacitracina, ácido fusídico)	Antiséptico local (soluciones yodadas) macrólido	Limpieza previa con agua y jabón
Forúnculo	S. aureus	Cloxacilina (500 mg/6 h)	Amoxicilina (0,5-1 g/8 h) o macrólido	Pincelación con preparado yodado
Erisipela	S. pyogenes	Penicilina procaína (1,2 MU/24 h)	Amoxicilina	
Linfangitis	S. pyogenes	Penicilina procaína (1,2 MU/24 h)		Pincelación con preparado yodado
Herpes simple	VHS	Aciclovir 200 mg/ 5 v/día OR	Famciclovir	Povidona yodada local (5 v/día, 5 días)
Herpes zoster	VVZ	Aciclovir (10 mg/ kg/8 h IV, 800 mg/ 5 v/día OR)	Famciclovir	Povidona yodada local, antiinflamatorios y analgésicos
Infecciones odontológicas y bucales				
Gingivitis aguda	Prevotella intermedia S. anginosus S. sanguis	Ninguno	Ninguno	Higiene oral, antiséptico local
Periodontitis	Flora mixta	Amoxicilina/ clavulánico	Clindamicina	Higiene bucal, antisépticos locales (H2O2), tratamiento odontológico
Absceso dentario	Flora mixta	Amoxicilina/ clavulánico	Clindamicina	Desbridamiento por odontólogo
Infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas				
Cuadros gripales	Virus patógenos respiratorios	Ninguno	Ninguno	Antipirético, analgésico
Resfriado común	Rinovirus y otros virus respiratorios	Ninguno	Ninguno	Antihistamínicos, analgésicos, vasoconstrictor nasal
Sinusitis	Inicialmente viral, posteriormente bacteriana (neumococo, hemófilus, moraxela)	Ninguno, si no cede en 2 días, antibióticos	Amoxicilina/ clavulánico o cefalosporina 2ª G	Vasoconstrictor nasal, antiinflamatorios, lavados nasales con suero salino
Faringoamigdalitis	Estreptocócica probable o confirmada	Penicilina benzatina (dosis única) Penicilina V	Amoxicilina o macrólido o clindamicina	Antitérmicos

Tabla 3. Tratamiento empírico de algunos síndromes infecciosos (Continuación).

Cuadro clínico	Microorganismos más probables	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo	Tratamiento coadyuvante
Infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas				
Otitis media aguda	Patogenia y etiología similar a sinusitis	Ninguno, si no cede en 2 días, antibióticos	amoxicilina/ clavulánico o cefalosporina 2ª G	En niños pequeños lavados con suero salino, tratamiento antibiótico si fiebre y dolor
Neumonía bacteriana típica				
Grave: criterios de ingreso en UCI	S. pneumoniae H. influenzae K. pneumoniae otros BGN S. aureus	cefalosporina 3ª G + macrólido	quinolona de 3ª G	Tratamiento de reanimación en UCI
Criterios de ingreso en sala	S. pneumoniae H. influenzae K. pneumoniae otros BGN S. aureus	cefalosporina 3ª G + macrólido	amoxicilina clavulánico + macrólido o quinolona de 3ª G oral	Tratamiento sintomático
Sin criterio de ingreso	S. pneumoniae H. influenzae K. pneumoniae Bacterias atípicas S. aureus	amoxicilina oral ± macrólido	quinolona de 3ª G oral	Tratamiento sintomático
Neumonía bacteriana atípica				
	Legionella pn. Mycoplasma pn, Chlamydia pn. Coxiella burnetti	macrólido con o sin rifampicina	quinolona de 3ª G	Tratamiento sintomático

del tratamiento en el periodo neonatal: inmadurez enzimática que marcan los mecanismos de desintoxicación hepática y eliminación, insuficiencia de transporte-competitividad entre sustancias y aumento de la permeabilidad vascular. Estos factores condicionan el alargamiento de la semivida biológica del fármaco que puede, en ocasiones, aumentar la toxicidad. Por otra parte, las características de la infección en este periodo, con gérmenes propios, fácilmente agresores por la inmunidad inmadura, hacen que la administración del fármaco deba iniciarse con rapidez, empíricamente según probabilidad etiológica, con antibióticos bactericidas, intravenosos y poco tó-

xicos. El tratamiento en pediatría sigue las mismas directrices de racionalidad⁽³⁾.

c2) Ancianos

En el anciano se han producido modificaciones a lo largo de su vida que condicionan cambios que se pueden resumir en varios apartados. En primer lugar, fallos defensivos por envejecimiento celular e histórico con disminución de la función defensiva contra los microorganismos. Por tanto, tiene dificultad de mantener la infección localizada, se complica y presenta fallos en los órganos, todo lo cual le hace más frágil.

Asimismo la infección, al poseer el organismo menor capacidad reactiva, presenta una reactividad menor y por tanto los signos y síntomas están atenuados y en ocasiones cambian. Así una infección se puede manifestar sólo por deterioro del estado general o por obnubilación. Es también más lábil orgánicamente con alteración de diversas funciones, con fácil deshidratación, hecho que condiciona que se deba acudir al control de las constantes tanto como al tratamiento antibiótico. Se altera la fagocitosis globalmente, siendo el proceso inflamatorio menor. Las bacteriemias se reproducen con mayor facilidad. La inmunidad celular se resiente (pruebas cutáneas poco reactivas) y también la humoral. Otros aspectos, como el deficiente riego sanguíneo y el deterioro general, hacen que la infección se disemine y que el antibiótico difunda mal a los tejidos. Existen también alteraciones farmacocinéticas con déficits en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación. También los efectos adversos son más habituales y la acción tóxica directa aumenta cuando existe deshidratación. No hay que olvidar tampoco las interacciones farmacológicas por ser el anciano consumidor habitual de múltiples fármacos⁽⁸⁾.

d) Aspectos epidemiológicos

Las enfermedades infecciosas producen el 33% del total de muertes en el mundo. Presentan alta morbilidad y escasa mortalidad en medicina de la comunidad. Los médicos en medicina primaria asisten entre el 40-50% de sus pacientes con infecciones. En medicina hospitalaria es también elevada la morbilidad (5-10% de los pacientes ingresados adquieren una infección en el hospital y la mortalidad aumenta). Esto es así porque los pacientes hospitalarios suelen tener patología de base grave y adquieren infecciones por gérmenes muy agresivos y resistentes. Estos gérmenes deben su agresividad a su resistencia adquirida a diferentes antibióticos. Es interesante insistir acerca de la terapéutica anti-infecciosa en los principios que esbozamos brevemente. Así en medicina primaria múltiples pacientes reciben tratamiento antibiótico que no necesitan o bien se les expende sin receta cualquiera de ellos lo cual ayuda aún más a la aparición de resistencias⁽⁹⁾.

Muchas fiebres sin foco, que se autolimitan, son tratadas con antibióticos de amplio espectro. Los defectos de praxis y su influencia en la resistencias, se deben corregir.

1.3. Valoración de la prescripción antibiótica en función de los resultados del laboratorio

a) Consideraciones generales

Para el correcto uso de los antibióticos los médicos deben plantearse una serie de preguntas antes de iniciar esta terapia.

- ¿Tiene el paciente una infección bacteriana?
- ¿Cuáles serán los microorganismos, que de forma empírica, más probablemente causan esta infección?
- ¿Tiene el paciente unas características especiales, enfermedad concomitante, inmunodepresión, lugar en que adquirió la infección (nosocomial) o manipulaciones previas que puedan condicionar el tipo de microorganismo?
- ¿Es preciso en base a los datos clínicos de que se dispone, el uso de antibióticos?
- ¿Hay que iniciar el tratamiento antibiótico antes de disponer de los resultados microbiológicos?
- ¿Se han obtenido los especímenes necesarios y adecuados para el estudio microbiológico y cultivo? ¿Son éstos necesarios?
- ¿Cuál será el antibiótico (o antibióticos) más útiles para el supuesto microorganismo? ¿Es necesario el uso combinado de antibióticos?
- ¿Cuáles serán las vías de administración, posología, dosis y duración del tratamiento previsto?

A lo largo de estos capítulos se va a dar respuesta a estas preguntas que parecen obvias para el inicio de un tratamiento antibiótico.

Una vez establecido por los datos clínicos que el paciente padece una infección bacteriana y cuáles son empíricamente los gérmenes productores de la misma y valoradas las características concretas del paciente, se decidirá la necesidad de un tratamiento antibiótico.

En primer lugar recordar que no siempre en toda infección bacteriana se han de utilizar antibióticos aunque ésta sea la norma.

De todos es conocido que en una infección cutánea, como puede ser un forúnculo, lo fundamental del tratamiento es el desbridamiento, más que el uso de un antibiótico antiestafilocócico, o en una enteritis bacteriana, donde la dieta o la loperamida son más importantes que un antibiótico (que puede alterar aún más la flora intestinal) o una bacteriuria asintomática en an-

cianas donde se discute la necesidad de su tratamiento antibiótico, y así en muchas ocasiones en que la presencia de un microorganismo no implica el inicio de un tratamiento antibiótico específico.

Una vez decidida la necesidad del mismo, se debe plantear si se han obtenido las muestras necesarias y adecuadas para el diagnóstico etiológico de la infección.

Al igual que en el caso anterior no siempre esta medida va a ser necesaria.

Mientras que en determinados procesos el microorganismo se da por supuesto de forma empírica y puede iniciarse el tratamiento sin necesidad de hacer tomas de muestras para microbiología, en otros casos la poca gravedad del proceso invitará a no practicarla. Es inimaginable pensar que a todos los enfermos afectos de una amigdalitis, por muy pultácea que ésta sea, sean sometidos a tomas de muestras para su cultivo, o a las mujeres que presentan una cistitis por primera vez sin factores de riesgo, o en un paciente con una bronquitis aguda, o incluso en un paciente con una neumonía leve.

Por tanto, no siempre en una infección bacteriana, estará indicado el estudio microbiológico para el inicio de una terapia correcta.

Por el contrario, en aquellas infecciones bacterianas graves, en todas las que requieran ingreso hospitalario, se debe ser cuidadoso a la hora de obtener todas las muestras posibles, pero de forma selectiva y adecuada para intentar conseguir demostrar el agente causante de la infección. Como es bien conocido, en medicina infecciosa, el "patrón oro" será la demostración del microorganismo.

Para ello es preciso la obtención de las muestras lo más precozmente posible y antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Naturalmente existen excepciones, como pueden ser aquellas en que la gravedad del caso y la imposibilidad de obtener las muestras en un periodo de tiempo razonable aconsejan el inicio del tratamiento de forma inmediata. Tradicionalmente se apunta como ejemplo clásico la sepsis meningocócica que diagnostica el médico en el domicilio de un paciente. De todas formas esta situación va a ser poco frecuente. Por tanto, siempre que sea posible, se obtendrán muestras previas al tratamiento antibiótico.

Las muestras a obtener han de ser dirigidas de forma selectiva. En una neumonía se puede estudiar el esputo, se deben practicar hemocultivos (dos) y se

Tabla 4. Pasos en el control de laboratorio de la terapia antibiótica

Obtención de muestras adecuadas

Lo más precoces posible
Antes del inicio del tratamiento
En cantidad suficiente para su estudio
Obtención estéril de la muestra

Transporte rápido y eficiente de las muestras

En los medios adecuados
En la atmósfera correcta

Estudio microscópico y cultivo e identificación del microorganismo

Estudio de la sensibilidad de los microorganismos aislados significativos

En raras ocasiones

Estudio de combinación de antibióticos
Ensayo de antibióticos en fluidos orgánicos
Niveles plasmáticos de antibióticos.

pueden hacer estudios serológicos de sangre y orina. Evidentemente si presenta derrame pleural ha de obtenerse una muestra del mismo para su estudio bioquímico y bacteriológico. No nos servirá un gram de orina, así como no nos será útil un estudio de esputo en una pielonefritis ni un hemocultivo en una infección en que no se supone el paso de gérmenes al torrente sanguíneo (una cistitis o una otitis). En la Tabla 4 se muestran los pasos a seguir en el control de laboratorio de la terapia antibiótica.

Esto nos lleva al buen juicio clínico del médico, que debe indicar qué muestras deben ser remitidas al laboratorio para su procesado de cara al diagnóstico. Eso sí: cualquier fluido orgánico patológico debe ser cursado al laboratorio para su estudio.

b) Muestras para estudio microbiológico

Las muestras han de ser adecuadas, en cantidad suficiente para su estudio, obtenidas de forma estéril, del lugar de la infección y remitidas al laboratorio con diligencia. Muchas veces los resultados negativos de las muestras son debidos a un fallo en este proceso,

hasta su llegada al laboratorio. Las muestras son almacenadas periodos de tiempo largos, en recipientes no adecuados, a temperaturas inadecuadas, en ambientes secos, logrando que las muestras se deterioren. Es evidente la escasa cantidad de microorganismos anaerobios que se consiguen aislar en cultivos, por el mal procesado de las muestras.

c) Interpretación de los resultados del estudio microbiológico

Una vez obtenido un resultado positivo (gram o cultivo), debe valorarse la fiabilidad del resultado.

Hay muestras inadecuadas para su procesado y muestras que fácilmente se contaminan (esputos, heces, frotis de úlceras), en que los gérmenes que podemos obtener a veces son contaminantes o flora saprófita. Evidentemente los microbiólogos, conocedores de este problema, nos ayudarán en la valoración de los resultados. El microbiólogo, mediante el estudio de la muestra, puede valorar si se trata de una muestra obtenida y procesada de forma correcta y si se trata de una buena o mala muestra.

Así un esputo con pocos leucocitos o una orina con múltiples microorganismos nos hará sospechar un resultado falso.

La obtención de un microorganismo no esperable en una muestra y la presencia de gérmenes habitualmente contaminantes de la zona de donde se obtuvo hacen sospechar una contaminación (un estafilococo epidermidis en un hemocultivo).

Existen por lo tanto resultados falsos negativos por incorrecto procesado de la muestra y falsos positivos por contaminación. El contacto de los clínicos con los microbiólogos es provechoso para ambos en el ejercicio diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

Los resultados microbiológicos valorables deben estudiarse desde el punto de vista tintorial (Gram, Ziehl Neelsen) y su cultivo para identificación del germen. Se ha de efectuar estudio de la sensibilidad del microorganismo (casi siempre necesario) y en casos especiales estudio de combinación de antibióticos o ensayo de antibióticos en fluidos orgánicos.

Un fluido orgánico que no debe faltar casi nunca es la sangre, para su estudio mediante cultivo y/o en su caso para estudio serológico, para intentar demostrar la presencia de gérmenes o de antígenos o anticuerpos de un microorganismo, que ayuden al diagnóstico etiológico. Debe valorarse la necesidad de su práctica en uno y

otro caso, ante la sospecha de paso al torrente circulatorio de gérmenes o de la posibilidad de estudio serológico.

d) Tratamiento antibiótico empírico

En patología infecciosa casi siempre se iniciará el tratamiento de forma empírica, al contrario que en la mayoría de otras patologías, en que se establece el diagnóstico previo al tratamiento.

Este hecho está basado en una serie de razonamientos científicos lógicos que justifican esta acción:

- La infección en concreto es tratable con unos antibióticos empíricos adecuados.
- Una infección puede poner en peligro la vida en un corto periodo de tiempo.
- Los datos microbiológicos no están disponibles rápidamente cuando la infección es diagnosticada. Este inicio empírico del tratamiento antibiótico a su vez se hará en circunstancias concretas, no en cualquier situación. Así estará indicada esta conducta:
 - Cuando hay una infección focal y afecta de forma moderada o grave al paciente.
 - En todos los enfermos sépticos y por tanto con grave situación clínica.
 - En los pacientes leucopénicos febriles.

Un paciente con un cuadro febril, sin un foco evidente, que no tiene un estado general afectado puede esperar resultados de laboratorio para iniciar un tratamiento (tuberculosis pulmonar, sífilis, etc.) pero el tratamiento debe iniciarse si el paciente presenta alguno de los criterios anteriormente mencionados.

e) Parámetros a tener en cuenta en la elección antibiótica

Una vez se dispone de resultados microbiológicos, la elección terapéutica o el ajuste del tratamiento que el paciente ya seguía puede ser más sencillo para el clínico.

En estos momentos nos podemos preguntar:

- e1) ¿De qué resultado microbiológico disponemos?
- e2) ¿Existen otras ayudas por parte del laboratorio para mejorar la elección antibiótica?
- e3) ¿Cuándo debemos cambiar un tratamiento antibiótico según los parámetros que nos aporta el laboratorio?
- e4) ¿Cuándo puede ayudar a equivocarnos?

Tabla 5. **Parámetros de laboratorio orientativos de actividad antimicrobiana**

Antibiograma
CMI – CMI 50 / CMI 90
CMB
CBS
Niveles plasmáticos de fármacos

En la pregunta e1) se debe valorar la intensidad de la evidencia o valor del resultado que aporta el laboratorio.

Ante la positividad de una tinción de gram en una muestra se valorará, como se apuntaba anteriormente, la posibilidad de un falso positivo. Si se decide que este resultado es razonablemente cierto se podrá indicar un cambio de la terapia basada en este resultado. Si en un gram de orina se comunica la presencia de un coco gram positivo y el paciente está siendo tratado con una quinolona o un aminoglucósido se deberá cambiar la terapia por un beta-lactámico con razón suficiente.

La positividad de un gram de muestras como sangre, líquido pleural o líquido cefalorraquídeo, pueden tener un valor muy superior al de otros fluidos orgánicos, y en estos casos obliga con mayor contundencia al cambio del tratamiento.

Si de lo que se dispone es de un cultivo positivo el valor del mismo será superior y la identificación del germen puede facilitar aún más la elección del antibiótico a utilizar, pero valorando la procedencia de la muestra de cara a la fiabilidad de la misma. En estos casos la identificación del germen facilita la elección terapéutica.

A la pregunta e2), acerca de si existen otras ayudas del laboratorio para la elección antibiótica, podemos esperar que el mismo facilite en caso necesario diversos parámetros (Tabla 5).

– Sensibilidad del microorganismo.

Antibiograma: es una prueba básica de la sensibilidad de un microorganismo a los antibióticos. Es un método estandarizado, que permite la orientación en la selección de un antibiótico, cuando se conoce el germen causante de una infección. Establece una predicción de la respuesta terapéutica a través de un análisis de datos y conceptos microbiológicos, far-

macológicos y clínicos. Se basa en los siguientes parámetros:

– Concentración mínima inhibitoria (CMI).

Es posiblemente la técnica más adecuada para el estudio de la sensibilidad. Se define como la concentración mínima de un antibiótico que produce la inhibición del crecimiento, en un periodo de 16-20 horas, de un inóculo estándar del microorganismo con una serie de diluciones del antibiótico en un caldo de agar. De esta forma se conocerá la concentración del antibiótico que se debe conseguir en el lugar de la infección (no en el torrente sanguíneo), para inhibir el crecimiento del germen.

– CMI 50 / CMI 90.

La concentración mínima inhibitoria 50 ó 90 aportarían ventajas sobre la CMI, dado que se definen como la concentración mínima del antibiótico que son capaces de reducir en un 50% o 90% el número de colonias que se obtienen en un cultivo control, pero dificultades técnicas y prácticas de interpretación han hecho prevalecer el concepto de la CMI como el más útil.

De todas formas, valorando estos conceptos pueden establecerse diferentes parámetros de sensibilidades y definirse gérmenes con sensibilidad, sensibilidad intermedia o resistencia a los antibacterianos.

Otro parámetro que puede ayudar es el de la concentración mínima bactericida (CMB). Se define como la concentración mínima del antibiótico que reduce la población de colonias viables en un 99,9% (3 logaritmos decimales) de las iniciales, después de una incubación de 16-20 horas en caldo de cultivo.

Se denominan tolerantes aquellos gérmenes cuyo cociente CMI/CMB es igual o superior a 32, teniendo este dato implicaciones terapéuticas.

Es de suponer que en los antibióticos bactericidas, la CMI no difiere mucho de la CMB, pero existen diferencias en algunos gérmenes que pueden justificar la práctica de la CMB. Este test tendría valor en aquellas situaciones en que la cooperación del huésped en la eliminación del germen está disminuida (inmunodeprimidos). Es una técnica complicada, de difícil interpretación y no estandarizada.

Otro parámetro valorable sería el de la concentración bactericida del suero. Se define como la dilución más alta del suero de un paciente tratado con antibió-

tico que es capaz de inhibir la viabilidad de 99,9% de la bacteria productora de una infección. Este parámetro implica técnicas complicadas y realmente de reserva para casos muy concretos (algunas endocarditis).

En ocasiones se debe utilizar la determinación de niveles plasmáticos de un antibiótico. Este parámetro es útil en aquellos casos en los que el margen terapéutico es estrecho, en los que la CMI está próxima a los niveles tóxicos del fármaco y obliga a monitorizar los niveles plasmáticos. Generalmente se aplica a aminoglicósidos y glucopéptidos, y más en aquellos casos en que existe una alteración en su eliminación (insuficiencia renal).

A la pregunta e3), una vez valorados los datos de laboratorio, la identificación de un microorganismo, su sensibilidad (CMI/CMB) e incluso los niveles plasmáticos y por tanto su posología tendremos que decidir el ajuste del antibiótico, para administrar un antibiótico útil y a dosis adecuadas. Pero llegado a este punto nos debemos preguntar:

- ¿Cuándo cambiaremos el antibiótico, o su posología o su vía de administración? La respuesta estará condicionada siempre por la evolución satisfactoria o no del paciente. Cuando la evolución no es satisfactoria la respuesta es sí. Utilizaremos el antibiótico que el laboratorio nos indique como eficaz, al que el microorganismo es sensible con la CMI más baja y que se concentre mejor en el lugar de la infección (ej. que atraviese bien la barrera hemato-encefálica en una meningitis en que un aminoglicósido por vía parenteral no será útil, aunque el germen sea sensible, por no conseguir concentraciones adecuadas a nivel del LCR).
- ¿Y si el paciente evoluciona correctamente, debemos cambiar el antibiótico?. En este caso podríamos mantener el mismo tratamiento o incluso dudar que el microorganismo aislado sea el productor de la infección que estamos tratando, si es que el antibiótico no es eficaz para este germen. Podríamos pensar que la situación "in vitro" no se corresponde a la situación "in vivo" y que además quizás estaríamos trabajando con dosis de antibiótico que conseguiría valores de concentración muy superiores a la CMI que determina el laboratorio y que este germen será sensible a las concentraciones que estamos consiguiendo en el punto de infección.

Generalmente las cosas suelen coincidir y un paciente evoluciona bien cuando el antibiótico que recibe es adecuado al germen que produce la infección.

Aún en este caso se puede justificar un cambio de antibiótico o de posología. Así se indicará cambio de antibiótico cuando:

- Exista un antibiótico útil con actividad bactericida frente a un antibiótico bacteriostático, lo que puede mejorar su eficacia y acelerar la curación.
- Exista un antibiótico útil con menos efectos secundarios o con menos interferencias farmacológicas, lo que puede mejorar la tolerancia o el ajuste con otros fármacos que esté tomando el paciente.
- Exista un antibiótico útil con un espectro más reducido y que por tanto producirá menos alteración en la flora del paciente y creará menos resistencias en otros microorganismos (política de antibióticos).
- Exista un antibiótico útil con mejor posología, que pueda administrarse por vía oral, lo que facilitará la terapia secuencial.
- Exista un antibiótico útil más barato.
- Cuando pueda suprimirse un antibiótico en aquellos casos en que empíricamente se inició con varios, y no se considere necesario un sinergismo antibiótico para mejorar la potencia bactericida ni para evitar la aparición de cepas resistentes, en aquellos microorganismos que suelen hacerlo durante el tratamiento.

Sobre la pregunta e4), existen situaciones especiales que pueden inducir a confusión, como aquellas en que el paciente no evoluciona satisfactoriamente y sin embargo el germen que se ha aislado es sensible al antibiótico utilizado.

En estos casos nos debemos plantear que este microorganismo sea un contaminante, o exista más de un microorganismo produciendo esta infección, pero antes debería revisarse si realmente se está administrando el antibiótico adecuado, por la vía adecuada, a las dosis adecuadas, si puede haber una posible alteración en su absorción si se administra por vía oral (diarreas, vómitos), si puede haber una interacción farmacológica con otros fármacos (antiácidos), etc.

Revisar siempre un error en la terapia y el cumplimiento exacto del tratamiento.

Existen, de todas formas, ocasiones en que puede haber un fracaso terapéutico a pesar de estar usando un antibiótico adecuado y a dosis correctas.

En estos casos hay que revisar que el paciente no haya sufrido una nueva infección por otro germen (nosocomial) o una complicación de la infección que se está tratando.

- La existencia de cavitaciones con acúmulo de pus, como un empiema o un absceso impedirán la mejoría clínica hasta que éste no sea evacuado.
- La falta de niveles adecuados del fármaco en el lugar de la infección puede hacer fracasar una terapia inicialmente correcta obligando a aumentar las dosis del mismo o a cambiar el antibiótico para indicar el más útil que mejor se concentre en el punto de infección.
- La inmunodepresión, la granulocitopenia grave de un paciente pueden dificultar la curación y a su vez facilitar la infección por otros microorganismos. En estos casos deben valorarse la necesidad de utilizar fármacos bactericidas, a dosis elevadas así como el descartar infecciones nuevas producidas por gérmenes multiresistentes o infecciones oportunistas. En pacientes inmunodeprimidos febriles existe un protocolo de tratamiento escalonado, en que se administran fármacos de forma empírica basándose en los conocimientos previos y que está destinado a tratar los diferentes tipos de infecciones que suelen presentar los mismos. Generalmente se empieza con un tratamiento destinado a bacilos gram negativos y pseudomonas, posteriormente se añaden glucopéptidos para gram positivos, y por último antifúngicos. Hay diferentes pautas basadas en los diferentes tipos de inmunosupresión que incluyen fármacos como el cotrimoxazol, de cara a cubrir incluso protozoos o algunos hongos.

1.3. Características farmacológicas de los antibióticos: criterios generales de elección

a) *Antibióticos de elección*

En la mayoría de las ocasiones, la selección inicial del tratamiento antibiótico se realiza empíricamente, basándose en la sospecha de los gérmenes que se aíslan más habitualmente en cada situación clínica y/o a algunas pruebas analíticas cuyos resultados pueden obtenerse con un margen de tiempo relativamente corto (tinción de gram, presencia de leucocitos PMN en heces, técnicas inmunológicas...).

Consecuentemente, es imprescindible conocer el espectro de actividad de cada antibiótico para garantizar una cobertura antimicrobiana eficaz en cada situación clínica. Así mismo, es muy importante conocer también el perfil de seguridad, los datos más relevantes de resistencia de los gérmenes y el coste para poder recomendar, en cada caso, un tratamiento antibiótico de elección.

En la Tabla 6^(4,10,11) se resumen los patógenos y principales patologías infecciosas que pueden observarse más frecuentemente en el medio hospitalario. Se ha pretendido efectuar un abordaje general de las infecciones más habituales y sus tratamientos, por lo que no hay que excluir que la mayoría de los microorganismos referidos pueden estar implicados en un mayor número de infecciones que los que se han hecho constar en la Tabla. Adicionalmente, a pesar que estas recomendaciones han sido contrastadas con fuentes bibliográficas de referencia, es imprescindible disponer de los datos de sensibilidad de los patógenos en cada centro hospitalario (si es posible, diferenciando los datos de los servicios clínicos con mayor utilización de antibióticos de amplio espectro) para determinar el antibiótico de elección en cada situación clínica.

b) *Alternativas antibióticas en pacientes alérgicos*

No son pocas las ocasiones en las que existe algún factor que contraindique la utilización de algún antibiótico de elección: fracaso terapéutico previo, aparición o riesgo de aparición de efectos adversos, posibilidad de interacción farmacológica, reacciones alérgicas... Ello obliga a poder disponer, en cada caso, de una o varias alternativas a los antibióticos de elección para poder hacer frente a los diferentes procesos patológicos.

Las reacciones de hipersensibilidad constituyen una de las reacciones indeseables potencialmente más graves que presentan algunos grupos de antibióticos, especialmente los beta-lactámicos y las sulfamidas. Las reacciones alérgicas asociadas a la administración de antibióticos son principalmente reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por inmunoglobulinas IgE. Las manifestaciones clínicas y la gravedad de estas reacciones de hipersensibilidad son altamente variables pudiéndose observar desde reacciones cutáneas, broncoespasmo o reacciones edematosas, hasta necrosis epidérmica tóxica o shock anafiláctico...

Tabla 6. Infecciones más habituales y tratamiento de elección.

	Infecciones habituales	Antibiótico de elección	Alternativa/s
Cocos grampositivos			
S. aureus	bacteriemia endocarditis neumonía osteomielitis celulitis	cloxacilina ¹ cefazolina	vancomicina
S. pyogenes	otitis media, sinusitis amigdalitis	penicilina G amoxicilina	macrólido
S. grupo viridans	endocarditis bacteriemia	penicilina G ± gentamicina	vancomicina ± gentamicina
S. pneumoniae	neumonía sinusitis, otitis bacteriemia meningitis	penicilina G ² cefotaxima o ceftriaxona, cefotaxima o ceftriaxona	levofloxacino ³ o moxifloxacino, vancomicina ⁴
Enterococcus, spp	endocarditis ITU	ampicilina ± gentamicina	vancomicina ± gentamicina
Bacilos grampositivos			
Listeria monocytogenes	meningitis bacteriemia	ampicilina	cotrimoxazol ± rifampicina
Clostridium spp	gangrena gaseosa infección tejidos blandos	penicilina G	clindamicina o metronidazol
Clostridium difficile	colitis pseudomembranosa	vancomicina OR	metronidazol
Cocos gramnegativos			
Neisseria gonorrhoeae	gonorrea	ceftriaxona cefixima ciprofloxacino ofloxacino	azitromicina
Neisseria meningitidis	meningitis	penicilina G ² cefotaxima ceftriaxona	cloranfenicol
Bacilos gramnegativos			
Escherichia coli	bacteriemia ITU ⁶ infección tracto biliar	amoxicilina/clavulánico cefalosporinas 2 ^a -3 ^a G	ciprofloxacino, aztreonam, carbapenem aminoglucósido ⁶
Haemophilus influenza	neumonía meningitis	amoxicilina/clavulánico cefalosporinas 2 ^a -3 ^a G IV ceftriaxona cefotaxima	aztreonam fluoroquinolona aztreonam

Tabla 6. Infecciones más habituales y tratamiento de elección (continuación).

	Infecciones habituales	Antibiótico de elección	Alternativa/s
Bacilos gramnegativos			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ITU ⁶ neumonía	amoxicilina/clavulánico ceftriaxona cefotaxima	ciprofloxacino, aztreonam, carbapenem aminoglucósido ⁶
<i>Proteus spp</i>	ITU ⁶	amoxicilina/clavulánico cefixima	ciprofloxacino, aztreonam, carbapenem, aminoglucósido
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ITU ⁶	cefalosporina anti-pseudomónica ⁷	ciprofloxacino, piperacilina, aztreonam, aminoglucósido
	bacteriemia neumonía nosocomial	cefalosporina anti-pseudomónica ⁷ + ami- noglucósido o ciprofloxacino	carbapenem
<i>Salmonella spp</i>	gastroenteritis bacteriemia	ciprofloxacino o ceftriaxona	amoxicilina, cotrimoxazol
<i>Campylobacter jejuni</i>	enteritis	ciprofloxacino	eritromicina o claritromicina
<i>Serratia marcescens</i>	bacteriemia infección nosocomial	carbapenem ± aminoglucósido	aztreonam, aminoglucósido
<i>Legionella pneumophila</i>	neumonía	macrólido ± rifampicina le- vofloxacino	moxifloxacino
<i>Bacteroides spp</i>	infección piel y partes blandas infección abdominal abscesos cerebrales	amoxicilina/clavulánico o metronidazol	clindamicina ⁸ , carbapenem

¹ Vancomicina si se sospecha la presencia de *S. aureus* resistente a meticilina.

² Penicilina en dosis elevadas si se trata de cepas de sensibilidad intermedia, o cefotaxima o ceftriaxona si existe elevada prevalencia de cepas resistentes a penicilina o en meningitis.

³ Para evitar la selección de cepas de neumococos resistentes, el tratamiento con levofloxacino debería iniciarse durante 2-3 días con 500 mg/12 h, continuando el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg/24 h.

⁴ La penetración de vancomicina en SNC es muy limitada, por lo que, en caso de meningitis, se recomienda mantener niveles plasmáticos cercanos a 20 mg/l.

⁵ La administración debe efectuarse por vía oral siempre que ello sea posible.

⁶ Infección del tracto urinario.

⁷ Cef tazidima, cefepima.

⁸ Las resistencias de *B. fragilis* a clindamicina son muy elevadas.

Tabla 7. % de reacciones de hipersensibilidad a beta-lactámicos

Beta-lactámico	reacción de hipersensibilidad cruzada (% de pacientes)
Penicilinas	100%
Cefalosporinas	1-10%
Carbapenémicos	1%
Monobactámicos	0%

McConnell SA et al, 2000. Cerny A et al, 1998.

Dada la gravedad que puede asociarse a la administración de un determinado antibiótico en pacientes hipersensibilizados previamente, es fundamental, en estas situaciones, poder disponer de alternativas terapéuticas. A pesar de ello, es recomendable realizar siempre que sea posible, una correcta anamnesis de la historia clínica del paciente para intentar discernir entre una reacción de intolerancia y reacción de hipersensibilidad. Esta práctica es importante dado que se ha descrito que entre el 80-90% de los pacientes que refieren alguna reacción alérgica a la penicilina presentan resultados negativos frente a los tests dérmicos usados para diagnosticar las reacciones de hipersensibilidad⁽¹²⁾.

Por ser frecuentemente antibióticos de elección, es interesante poder conocer el riesgo de reacción de hipersensibilidad cruzada entre diferentes tipos de antibióticos beta-lactámicos. En la Tabla 7⁽¹³⁻¹⁶⁾ se muestra el riesgo aproximado de reacción de hipersensibilidad cruzada con antibióticos beta-lactámicos en pacientes alérgicos a penicilina.

Las sulfamidias son otro grupo de antibióticos con el que debe tenerse especial atención ante la posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son exantema cutáneo y reacciones fotoalérgicas. Se han observado también reacciones más graves tales como colapso cardiovascular o el síndrome de Stevens-Johnson (necrólisis epidérmica tóxica). Se estima que el 3-5% aproximadamente de la población general es alérgica a las sulfamidias. Este porcentaje aumenta significativamente (hasta un 50-60%) en la población VIH(+). Dada la importancia que puede adquirir la necesidad de tratamiento o profilaxis con sulfamidias en estos pacientes y, debido a la falta de alternativas eficaces para el tratamiento de algunas patologías oportunistas, la desensibilización es una práctica que ha demostrado su utilidad y seguridad permitiendo la continuidad de tratamiento con sulfamidias en estos pacientes^(17,18).

c) Penetración tisular de los antibióticos.

La actividad "in vitro" de los antibióticos difícilmente es aplicable "in vivo" si no se conoce cómo éstos se distribuyen en el organismo humano. Efectivamente, la eficacia de los antibióticos "in vivo" dependerá de las concentraciones que puedan alcanzar en el medio en el que se localiza el foco infeccioso (biofase). Así, algunos antibióticos con excelente actividad "in vitro" frente a determinados patógenos, presentan poca utilidad clínica para el tratamiento de ciertas patologías debido a que su acceso al foco infeccioso es muy limitado y se precisarían dosis tóxicas para poder alcanzar concentraciones tisulares adecuadas (ej: aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones en sistema nervioso central).

La distribución tisular de los antibióticos en el organismo humano dependerá fundamentalmente de dos factores:

- Factores fisisio-patológicos: barrera hematoencefálica, vegetaciones en válvulas cardíacas, irrigación sanguínea del tejido, tejido óseo.
- Características fisisio-químicas del antibiótico: liposolubilidad, ionización, unión a proteínas plasmáticas.

La unión a proteínas plasmáticas dificulta una rápida difusión de los antibióticos a tejidos periféricos. Por esta razón, debería evitarse la administración de antibióticos que se unan con una elevada proporción a proteínas plasmáticas en situaciones en las que se requiera una elevada y rápida concentración de antibiótico en la biofase.

Otro factor que puede afectar la difusión de los antibióticos en el medio interno, es el pH. Este factor puede afectar el grado de ionización de los antibióticos, condicionando su liposolubilidad y, consiguientemente, su capacidad de penetración tisular. Debe te-

nerse presente que en determinadas zonas del organismo (orina) o en determinados estados patológicos (abscesos) el pH del medio puede diferir del fisiológico y condicionar la actividad de los antibióticos:

- pH ácido aumentan su actividad: nitrofurantoína, clortetraciclina, novobiocina.
- pH básico aumentan su actividad: eritromicina, clindamicina, aminoglucósidos.

Los antibióticos són moléculas químicas y, como tales, su actividad en el interior del cuerpo humano se verá afectada por las condiciones del medio en el que se encuentren. El pH es un factor que puede afectar las características farmacocinéticas de los antibióticos (biodisponibilidad, penetración tisular, eliminación) y condicionar su eficacia.

d) Toxicidad de los antibióticos^{6,10,19)}

El perfil de seguridad de los antibióticos es un factor muy importante que debe tenerse presente cuando se desea incluir un antibiótico en los protocolos de tratamiento de patologías infecciosas del hospital. Durante el proceso de selección de antibióticos, la relación beneficio/riesgo es un factor que puede ayudar a tomar una decisión en aquellas situaciones en las que sea posible optar por diferentes antibióticos de eficacia similar, recomendándose, siempre que sea posible, elegir el antibiótico que ofrezca una relación beneficio/riesgo más favorable.

A continuación se describen los efectos adversos más frecuentes o potencialmente más graves asociados a las diferentes familias de antibióticos.

Beta-lactámicos

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Náuseas y vómitos*.
- Diarrea*.

*asociados a la utilización de la vía oral.

Quinolonas

- Náuseas y vómitos (1-5%).
- Fotosensibilidad (1%)*.
- Toxicidad en el sistema nervioso central (cefealea, convulsiones, agitación) (2-8%).
- Arritmias (prolongación intervalo QTc)*.

*incidencia variable entre diferentes moléculas del grupo.

Aminoglucósidos

- Nefrototoxicidad (5-25%).
- Ototoxicidad (1-5%).

Glucopéptidos

- Reacciones asociadas a la administración intravenosa (fiebre, escalofríos, flebitis y síndrome del hombre rojo) (10%)*.
- Hipersensibilidad (3%).

*la frecuencia suele disminuir administrando lentamente el antibiótico.

Sulfamidas

- Reacciones de hipersensibilidad (exantema, eritema, necrosis epidérmica tóxica) (2-5%)*.
- Alteraciones hematopoyéticas (especialmente en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
- Anemia aplásica (especialmente en pacientes con función medular deprimida, VIH o en tratamiento con citostáticos).

*en pacientes VIH+ el porcentaje es bastante superior.

Macrólidos

- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.
- Tromboflebitis durante administración intravenosa.
- Hepatotoxicidad (estolato de eritromicina).

Lincosaminas

- Diarrea (2-20%).
- Colitis pseudomembranosa (0.1-10%).
- Rash (especialmente en pacientes VIH+).

Tetraciclinas

- Irritación gastrointestinal (vía oral).
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Fotosensibilidad (1-2%).
- Inhibición del crecimiento óseo y moteado dental en niños menores de 8 años.

e) Antibióticos bactericidas versus antibióticos bacteriostáticos

Los antibióticos se dividen en bactericidas o bacteriostáticos en función, básicamente, de su mecanismo de acción. Así, los antibióticos bactericidas si son capaces de provocar la muerte bacteriana por sí mismos, mientras que los antibióticos bacterios-

Tabla 8. Actividad antibacteriana de los antimicrobianos

Antibióticos bacteriostáticos	Antibióticos bactericidas
Tetraciclinas	Beta-lactámicos
Macrólidos	Glucopéptidos
Cloranfenicol	Aminoglucósidos
Sulfamidas	Quinolonas

táticos inhiben el crecimiento bacteriano y precisan de la acción de mecanismos de defensa del huésped (macrófagos, fagocitos) para producir la muerte bacteriana. Otros factores que pueden condicionar la actividad de los antibacterianos son el agente responsable de la infección, el tamaño del inóculo, las condiciones del medio o la concentración del antibiótico en el foco de la infección.

Frente a determinadas patologías es imprescindible tener en cuenta el carácter bacteriostático o bactericida del régimen antibiótico que debe administrarse para tratar adecuadamente un proceso infeccioso. En aquellas situaciones en las que la presencia de las células del sistema inmune en el foco infeccioso es comprometida (endocarditis, meningitis, paciente neutropénico), es imprescindible establecer un régimen antibiótico con actividad bactericida para alcanzar la erradicación bacteriana. Por otro lado, en muchas ocasiones los mecanismos de defensa del organismo son suficientes para erradicar los microorganismos responsables de un proceso infeccioso controlado por antibióticos bacteriostáticos que inhiben la multiplicación bacteriana.

Otro aspecto que debe tenerse presente es que la combinación de agentes bacteriostáticos con agentes bactericidas puede dar lugar a una combinación antagonista que puede comprometer el tratamiento antibiótico. A principios de los años 50 ya se observó que la inhibición de la división celular o de la síntesis proteica ejercida por los antibióticos bacteriostáticos dificultaba la actividad de los antibióticos bactericidas que precisan de estos procesos celulares para poder actuar, dando como resultado un efecto antibiótico antagonista. Por el contrario, la asociación de 2 antibióticos con actividad bactericida suele producir un efecto sinérgico sobre un determinado patógeno (penicilina G + gentamicina

frente a enterococos, cefepima + amikacina frente a *P. aeruginosa*). En la Tabla 8 se dividen los grupos antibióticos según su actividad bacteriostática o bactericida.

f) Coste del tratamiento antibiótico

El uso de antibióticos en el medio hospitalario supone, aproximadamente, el 15%-30% de la factura farmacéutica. En un sistema sanitario en el que los recursos son limitados, es imprescindible contemplar el factor "coste" cuando se desea protocolizar el uso de antibióticos en el hospital. Para realizar un análisis exhaustivo deben contemplarse, además de los costes directos, los costes indirectos asociados al tratamiento antibiótico.

f1) Costes directos:

Es el coste de adquisición del fármaco.

f2) Frecuencia de administración:

La comodidad en la administración de un antibiótico es un aspecto que cada vez está ganando más protagonismo en la valoración de los tratamientos. Así, en el medio hospitalario, cuanto mayor sea el intervalo posológico de un tratamiento antibiótico, menor será el número de administraciones necesarias y, por lo tanto, disminuirá el tiempo de enfermería requerido para su administración, así como el de material sanitario (jeringas, vías de perfusión) y medicación coadyuvante (sueros).

En el medio ambulatorio, los tratamientos que se realizan con antibióticos de semivida biológica prolongada, permiten una sola toma diaria por parte del paciente, facilitándole el cumplimiento terapéutico.

f3) Número de antibióticos administrados:

Siempre que sea posible debe recomendarse el tratamiento con un solo agente antibiótico y evitar la duplicidad terapéutica o la administración de combinaciones de antibióticos con escaso aporte terapéutico. La administración no justificada de antibióticos con espectro de actividad similar incrementa el riesgo de efectos indeseables para los pacientes, aumenta el riesgo de selección de cepas resistentes e incrementa el coste del tratamiento. Además, como se ha comentado anteriormente, existe la posibilidad de interacción farmacológica entre agentes bactericidas y bacteriostáticos que pudiera ocasionar un efecto antagonístico sobre el tratamiento infeccioso.

f4) Tratamiento vía intravenosa versus tratamiento oral: terapia secuencial

La terapia secuencial es una práctica clínica que permite iniciar un tratamiento antibiótico por vía intravenosa (fase aguda) y, si la evolución clínica del paciente ha sido satisfactoria, continuar el tratamiento por vía oral sin comprometer su eficacia. Para poder aplicar esta práctica es necesario conocer las características de la patología que han requerido tratamiento antibiótico, así como las condiciones clínicas del paciente y las características de los fármacos:

- patologías que deben excluirse debido a que el tratamiento convencional por vía oral no es posible o no garantiza concentraciones plasmáticas adecuadas para su tratamiento:
- Meningitis, endocarditis, fiebre en paciente neutropénico.
 - La evolución clínica del paciente debe de ser adecuada:
 - Ausencia de fiebre en las últimas 24 h.
 - Recuento de leucocitos con tendencia a normalizarse.
 - Buena evolución de los signos y síntomas del proceso infeccioso.
 - tolerancia de dieta y fármacos por vía oral (ausencia de vómitos).
- Las características del antibiótico deben ser adecuadas para realizar la terapia secuencial:

- Buena biodisponibilidad para garantizar que los niveles tisulares del antibiótico son adecuados.
- Ausencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal.

Siempre que sea posible se recomienda que los tratamientos antibióticos que se han iniciado por vía intravenosa para facilitar el control de una situación aguda, continúen por vía oral. Esta práctica disminuye la incidencia de efectos adversos asociados a la administración de antibióticos por vía parenteral (dolor e inflamación en el punto de administración), es más cómoda para el paciente, facilita el alta hospitalaria y es menos costosa^(20,21).

f5) Antibióticos de amplio espectro versus antibióticos de espectro reducido

Siempre que sea posible el tratamiento antibiótico debe ofrecer un espectro de actividad lo más reducido posible dirigido exclusivamente a los patógenos más frecuentemente identificados en cada situación patológica o hacia los gérmenes que se hayan podido identificar a partir de muestras biológicas recogidas adecuadamente. La principal repercusión sanitaria de la utilización sistemática de antibióticos de amplio espectro es la selección de cepas resistentes. La frecuencia con la que pueden aislarse cepas resistentes a los tratamientos antibióticos de primera elección está directamente relacionada con una mayor utilización de antibióticos de amplio espectro. Las infecciones producidas por microorganismos resistentes o multirresistentes dificultan el tratamiento del paciente: es necesario realizar pruebas diagnósticas más complejas y caras, prolongan la estancia hospitalaria, requieren tratamientos antibióticos más complejos, pueden agravar la patología de base del paciente...

Además de un grave problema sanitario, el coste directo de los antibióticos de amplio espectro suele ser bastante superior respecto a los antibióticos de espectro más reducido. A continuación, como ejemplo, ilustramos 2 posibles situaciones clínicas:

- a) paciente afectado de pielonefritis en el que se ha identificado *Klebsiella pneumoniae* sensible a cefotaxima en urocultivo y hemocultivo sin sospecha de posible presencia de otros microorganismos:

coste (PVL)/día

cefotaxima 1g/6 h iv: 18,63 Euros.
piperacilina/tazobactam 4,5 g/8 h iv: 39,07 Euros.

b) Paciente diagnosticado de colangitis:

amoxicilina/clavulánico 1 g/8 h iv: 7,33 Euros.
imipenem 500 mg/6 h iv: 55,29 Euros.

1.5 Consideraciones sobre la asociación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones

a) *Concepto general*

La asociación de antibióticos consiste en emplear dos o más antibióticos para tratar una infección. Esta forma de la terapéutica se inició ya después de aparecer en el mercado el segundo antibiótico de uso general, la estreptomina. El uso de estos dos antibióticos la mayoría de las veces era injustificado y se administraba más que cada sustancia por separado, particularmente para las infecciones extrahospitalarias, en especial, cuando se desconocía la etiología o el paciente no mejoraba sólo con un antibiótico. Más tarde otros antimicrobianos (cloranfenicol, tetraciclina, aminoglucósidos, etc.) se combinaban, incluso en presentaciones fijas, y también conteniendo otras sustancias (antiinflamatorios, como los AINE y con gran frecuencia corticosteroides, antihistamínicos, balsámicos, etc.). En la década de los 60 muchos tratados dejaron espacio para hablar sobre ello⁽²²⁻³³⁾ y muchos artículos iban definiendo la correcta asociación de los antibióticos⁽³⁴⁻³⁸⁾. Evidentemente, pronto se demostró que esta forma de prescripción y también de las preparaciones farmacéuticas, era un mal uso, innecesario y con mayor frecuencia abuso de sustancias antibióticas. Fue una medida muy correcta retirar estos medicamentos, y muchos tratados sobre el uso de antibióticos enseñaban la necesidad de utilizar las combinaciones de dos o más sustancias antibióticas sólo cuando se conocían probables gérmenes implicados en la infección, cuando el microorganismo o microorganismos podían ser sensibles y cuando no se añadía una mayor toxicidad.

Actualmente están bien establecidas las asociaciones de antibióticos, sus indicaciones, razones para su uso, incluso las sustancias más idóneas para esta forma de empleo de los antimicrobianos.

b) *Justificación de la asociación antibiótica*

El uso de dos antibióticos a la vez exige que haya determinadas condiciones que lo aconsejan o precisan. Así, ante una infección causada por dos gérmenes no sensibles a un antibiótico, es necesario actuar sobre cada uno, y si un antimicrobiano no tiene cobertura sobre los dos gérmenes es necesario utilizar dos que sean activos. También es aconsejable la combinación de dos antimicrobianos con diferente mecanismo de acción sobre los procesos enzimáticos que participan en el desarrollo y la proliferación microbiana. También es factible la combinación de dos antimicrobianos que actúan sucesivamente en una cadena de producción enzimática necesaria para el crecimiento del germen, como, por ejemplo, acción sobre la síntesis del ácido folínico (sulfamida más trimetoprim). Pero el uso inadecuado de las combinaciones se extendió mucho por varias razones: falta de respuesta a un antibiótico, desconocimiento de la etiología, estado general grave, muy a menudo incluso el empleo en medio extrahospitalario para infecciones respiratorias y para síndromes febriles sin diagnosticar.

En el año 1967 Jawetz⁽³⁹⁾ ya resumió que las combinaciones antibióticas podían actuar sobre el crecimiento de las bacterias de forma sinérgica, antagónica o indiferente, sólo basándose en reglas fijas, ya que de ningún modo podía confirmarse una u otra acción frente a un germen y frente a una infección. Él discutió también la división de los resultados de la aplicación de una asociación: sinergia, antagonismo y la adición.

La sinergia de dos antibióticos se entendía como la acción mayor que tenía la combinación que el antibiótico más activo. Evidentemente se trataba siempre de antibióticos bactericidas, que actuaban en puntos diferentes de las enzimas involucrados sobre la síntesis de diferentes partes de la bacteria. Esto se demostró incluso en la clínica. Así, se demostró la acción curativa de la combinación de la penicilina + estreptomina⁽⁴⁰⁾, cuando el germen no era sensible a ninguno de los dos. Esto podía demostrarse también *in vitro*. La explicación era en que la penicilina, incluso en concentraciones subinhibitorias producía alteraciones parietales de la bacteria que permitían penetrar la estreptomina y así actuar sobre los ribosomas como bactericida.

El antagonismo en cambio se definió cuando dos antibióticos actuaban *in vitro* sobre el germen con

Tabla 9. Indicaciones que justifican la combinación de antibióticos

1. Infecciones mixtas odontógenas.
2. Infecciones mixtas abdominales.
3. Infecciones mixtas ginecológicas.
4. Infecciones mixtas superficiales.
5. Infecciones graves de partes blandas: celulitis, miositis, gangrena gaseosa, fasciitis necrotizantes, etc.
6. Pie del diabético.
7. Osteomielitis, especialmente crónica.
8. Infecciones de difícil acceso: prostatitis, osteomielitis, infecciones sobre cuerpos extraños, endocarditis.
9. Infecciones tardías postoperatorias (abscesos, peritonitis terciaria)
10. Tratamiento de la infección por VIH

una potencia menor que el antibiótico más activo⁽⁴¹⁾. En el año 1956 Loepper y Dowling vieron que la mortalidad de las meningitis neumocócicas era inferior si se trataban solo con penicilina, que si combinaba la penicilina con las tetraciclínas. Wallace y colaboradores observaron lo mismo si se combinaba penicilina con cloranfenicol. La mortalidad en el grupo con dos antibióticos fue mayor. En los años 1978 nosotros pudimos confirmar lo mismo en 487 meningitis supuradas tratadas (Tabla 10), con penicilina sola y con las combinaciones.

El resultado de la combinación de antibióticos no es predecible, aunque Jawetz (42) ya desaconsejaba combinar un antibiótico bactericida con otro bacteriostático. Los antibióticos bacteriostáticos actuaban colocando el germen en una fase no proliferativa que impide la acción de la penicilina, anti-

biótico solo activo en la fase de proliferación del germen. El mecanismo de acción de un antibiótico bacteriostático y uno bactericida puede ser antagónico, y por tanto, su aplicación puede ser perjudicial e insuficiente para la resolución de la infección.

Otros antibióticos, incluso de los dos grupos anteriores, pueden actuar frente un determinado germen, ni como sinérgicos, ni como bactericidas, sino como aditivos, formando combinaciones en los que sólo se suman las acciones parciales de cada uno.

c) Indicaciones de la asociación de antibióticos

Las indicaciones del tratamiento antibiótico combinado pueden ser múltiples, pero prácticamente sólo deberían efectuarse en las situaciones que constan en la Tabla 9.

c1) Las infecciones mixtas aerobias/anaerobias

Se trata casi siempre de infecciones sobre las cubiertas cutáneo mucosas, en las que participan varios gérmenes, la mayoría de las veces en forma de infección mixta aeróbica/anaerobia. Las infecciones bucofaringeas pueden solucionarse sólo con un medicamento, por ejemplo con amoxicilina con ácido clavulánico, pero las celulitis más importantes se localizan con mayor frecuencia en el abdomen (colecistitis, apendicitis, diverticulitis, peritonitis por perforación, colitis isquémicas, etc.). Pensando siempre en la misma patología aerobia/anaerobia que el paciente trae de fuera, es posible elegir uno de los tratamientos de la Tabla 11.

También pueden necesitar tratamientos combinados, como los mencionados anteriormente, las infecciones mixtas la infección del pié del diabético, las infecciones que asientan en las extremidades con insuficiencia venosa y edemas, y las gangrenas sobre miembros isquémicos. Es preciso recordar que en todos estos casos es necesario desbordar abscesos para eliminar el pus, los cuerpos extraños, secuestros óseos, mejorar la penetración de los antibióticos, de los anticuerpos, eliminar con el desbridamiento las sustancias inactivantes que destruyen los antibióticos, y eliminar cuerpos extraños o prótesis infectadas, ya que sobre su superficie se forma una capa de slime o glicocalix que protegen el germen contra los antibióticos y mecanismos defensivos del organismo.

Tabla 10. Resultados del estudio del tratamiento de meningitis supuradas con penicilina sola y con la combinación de antibióticos.

	Nº	mortalidad	días estancia
Penicilina G Sulfadiacina Cloranfenicol	118	15 (12,7%)	18,5
Penicilina G Sulfadiacina	209	15 (7,17%)	15,9
Penicilina G	183	5 (2,72%)	12,3
Cefaloridina Sulfamidas	45	4 (9,3%)	35,1

Basado en Drobnic et al. Proceedings Mediterranean Congress of Chemotherapy, Madrid 1978.

Tabla 11. Tratamiento de las infecciones mixtas anaerobias

antibiótico en monoterapia	combinación de antibióticos
amoxicilina/clavulánico	cefalosporinas 3ª o 4ª
ampicilina sulbactam	+ metronidazol
piperacilina/tazobactam	aminoglucósidos
imipenem	+ metronidazol
meropenem	cefamicinas (cuando no hay resistencias a los gérmenes más frecuentes), combinadas
con aminoglucósidos y glucopéptidos.	

c2) Las infecciones graves de partes blandas

Destacan las fascitis necrotizantes, gangrena gaseosa, miositis, osteomielitis crónicas, pié del diabético, abscesos tardíos de cirugía abdominal o peritonitis terciarias, habitualmente con estado general muy deficiente. Estos casos pueden beneficiarse del tratamiento combinado, además de solucionar los problemas que requiere la actuación del cirujano general.

c3) Infecciones de difícil acceso

Están representadas por las que se asientan en órganos con penetración inferior de sustancias antimicrobianas (globo ocular, próstata, meninges, órganos isquémicos, osteomielitis crónica). Si estas infecciones se consideran plurimicrobianas, o por gérmenes multirresistentes, una de las combinacio-

nes indicadas anteriormente puede ser eficaz, contando siempre con el uso simultáneo de las quinolonas de 2ª, 3ª ó 4ª generación, con un glucopéptido para los grampositivos multirresistentes, como uno de los componentes de la asociación.

c4) Infecciones en pacientes graves, con fallos defensivos sin diagnóstico etiológico:

- infecciones en granulocitopénicos;
- infecciones en trasplantados;
- neumonías en pacientes con ventilación asistida⁽⁴²⁾;
- infecciones tardías postoperatorias.

En estos casos se trata casi siempre de los mismos agentes infecciosos, de tal forma que en los hospitales tienen ya pautas establecidas que en miles

Tabla 12. Tratamiento antibiótico en pacientes con fallos defensivos.

combinación antibiótica	
para microorganismos gram -	para microorganismos gram +
cefalosporinas de 3ª o 4ª solas o con aminoglucósido	+ vancomicina o teicoplanina si se sospecha gram+ multirresistente
Administrados en monoterapia también tienen acción contra microorganismos anaerobios: imipenem o meropenem piperacilina tazobactam	
En algunos pacientes en los que se sospecha infección fúngica, o sigue con fiebre al 4º día se añade anfotericina B	

de casos tratados en el mundo se han demostrado de eficacia similar.

Las combinaciones de mayor uso y que suelen dar resultados muy similares (Tabla 12).

c5) Neumonía grave de la comunidad.

Puede ser causada por el germen más frecuente, que es el neumococo, por estafilococo, y por otras bacterias gramnegativas y grampositivas, por bacterias intracelulares que causan infecciones respiratorias (clamidias, micoplasmas, legionelas y coxielas). La combinación antibiótica hasta conseguir el diagnóstico clínico podría ser la siguiente:

- cefalosporina de 3ª o 4ª generación + un macrólido;
- cefalosporina de 3ª ó 4ª generación + una quinolona de 3ª o 4ª;
- una quinolona de (3ª o 4ª) en monoterapia.

c6) Infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana.

Si bien se ha indicado la conveniencia de usar antibióticos combinados en ciertas infecciones fúngicas, en las infecciones por virus de inmunodeficiencia humana es una regla y necesidad, con la finalidad de evitar la formación de cepas de virus resistentes.

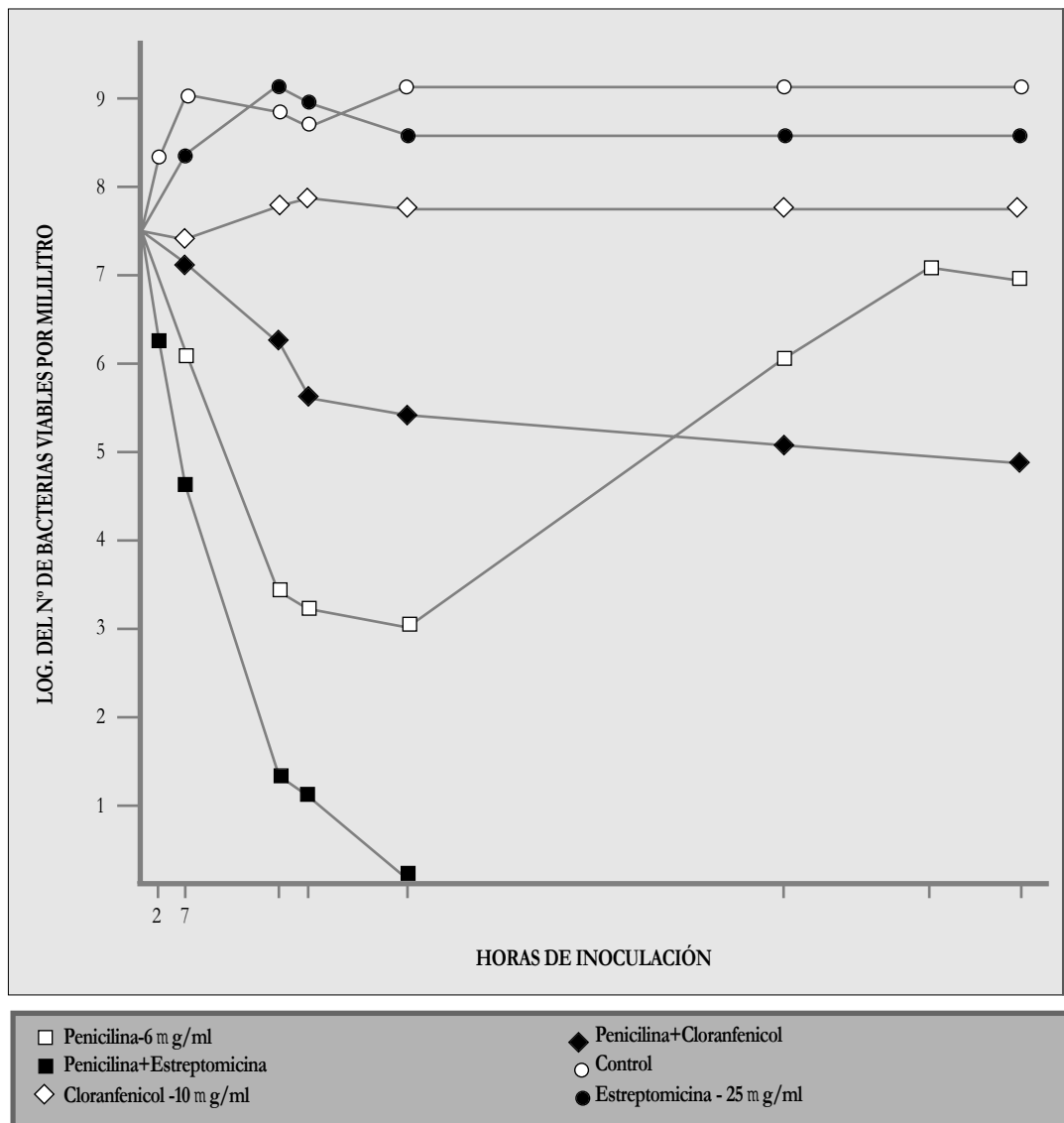
c7) Inconvenientes de la aplicación de la antibiototerapia combinada.

Si bien en la mayoría de los casos graves el uso de dos antibióticos con la intención de aumentar el espectro, de aumentar la intensidad de acción antibacteriana es útil e incluso necesario, ello conlleva también inconvenientes por lo que la combinación debe ser correcta y sólo usada en los casos indicados.

Situaciones a tener en cuenta en cuanto a la asociación de antibióticos:

- 1) En primer lugar la combinación antibiótica se utiliza demasiado e incluso en casos no indicados. Casi siempre se trata de falta de orientación clínica, de ignorancia, de falsa seguridad de que dos pueden más que uno.
- 2) No siempre cuando se piensa en sinergia se consigue. Este punto ya se estudió durante los años 50 con muchas combinaciones frente a muchos microorganismos. Por lo cual nunca se puede predecir con seguridad (Figura 1) el resultado de una asociación de dos o más sustancias.
- 3) Lo que siempre produce cada antibiótico es la eliminación de la flora normal sensible al mismo, por lo tanto, la disbacteriosis aumenta al emplear las asociaciones. Por ello conviene que siempre se utilicen durante los menos días posibles.
- 4) Cuanto mayor es la disbacteriosis, tanto más fácil es la proliferación de la flora resistente endógena y exógena, pudiendo causar con mucha más facilidad las superinfecciones por microorganismos multirresistentes. Es de particular importancia evitar la

Figura 1. Etapas de la evaluación económica de medicamentos.



duración excesiva en infecciones quirúrgicas abdominales.

- 5) La flora multirresistente que se forma en el paciente, indefectiblemente se propaga al personal, al ambiente, a otros enfermos, y es causa de infecciones nosocomiales.
- 6) Los microorganismos multirresistentes que aparecen especialmente en los Servicios de Cuidados intensivos y en Cirugía cada vez tienden a ser más veces microorganismos grampositivos multirre-

sistentes, como es el caso de los estafilococos, estreptococos, neumococos, y enterococos.

- 7) Es natural que cuantas más sustancias se empleen al mismo tiempo, más fácil es la sensibilización a alguna de ellas, y las sensibilizaciones a los antimicrobianos son frecuentes.
- 8) Finalmente, es preciso recordar, puesto que es obvio, que el precio aumenta con el uso de las combinaciones, y esto también es importante cuando se tiende excesivamente a la programación de las terapéuticas antibióticas asociadas.

1.6 Situaciones particulares del paciente que pueden afectar la elección o exclusión de determinados agentes antimicrobianos

En ocasiones, existen determinadas características específicas de los pacientes que deben contemplarse previamente a la elección del antibiótico.

a) Factores genéticos

Los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6PDH) pueden desarrollar un proceso hemolítico si son sometidos a tratamiento con antibióticos oxidantes como las sulfamidas, cloranfenicol, nitrofurantoína o ácido nalidíxico⁽¹⁹⁾. El glutatión es un antioxidante que previene la oxidación de hemoglobina a metahemoglobina. El NADPH es necesario para mantener el glutatión en estado reducido y la G-6PDH es necesaria para reducir el NADP a NADPH. Cuando la disponibilidad de este último es insuficiente para mantener el glutatión en estado reducido, se produce una acumulación intracelular de radicales libres y la oxidación de hemoglobina a metahemoglobina es inevitable. A partir de este momento se inician los procesos hemolíticos⁽⁴³⁾. Este déficit es más común en hombres de raza negra y sólo se observa ocasionalmente en caucásicos.

El mecanismo principal de metabolismo de la isoniácida cursa a través de la acetilación hepática mediante el concurso de la enzima N-acetil transferasa, dando lugar a la acetil isoniácida y, posteriormente, a la monoacetilhidracina más ácido nicotínico. Por último, la monoacetilhidracina es acetilada a diacetilhidracina y el ácido nicotínico, mediante un proceso de conjugación, se transforma en isonicotinilglicina. Tanto la isoniácida acetilada como la no acetilada es excretada por la orina. Todos estos procesos son controlados genéticamente, clasificando a los individuos atendiendo a la velocidad de acetilación en acetiladores lentos y acetiladores rápidos⁽⁴⁴⁾. En general, la relevancia clínica de este comportamiento farmacogenético es despreciable cuando se administra la isoniácida en el régimen posológico habitual. Sin embargo, en pacientes que reciben el fármaco en una administración única semanal, para asegurar el cumplimiento del tratamiento, es necesario cono-

cer si se trata de acetiladores lentos o rápidos. Los procedimientos de laboratorio necesarios para clasificar la capacidad de acetilación de la isoniácida de un paciente, son fáciles de llevar a cabo⁽⁴⁵⁾.

b) Embarazo y lactancia

La infección durante el embarazo puede tener consecuencias tanto para la madre como para el feto. Esta situación es muy importante cuando se ha de considerar la terapia más adecuada desde el punto de vista riesgo/beneficio. Por otra parte, existen sustancias que pueden utilizarse en las primeras fases del embarazo pero están contraindicadas al final del mismo, mientras que, por el contrario, otras deberían evitarse durante el primer trimestre, siendo prácticamente inocuas en fases posteriores de maduración fetal⁽⁴⁶⁾.

En general, el embrión humano es más vulnerable a la teratogenicidad durante el primer trimestre del embarazo. Durante el segundo trimestre se han desarrollado los órganos, mientras continúa el crecimiento fetal. En este periodo los antimicrobianos antimetabolitos, como los antagonistas del ácido fólico (sulfamidas, trimetoprim), son los que pueden ocasionar, potencialmente, mayor toxicidad en el feto. En el tercer trimestre se produce una disminución en la capacidad metabólica fetal y un mecanismo competitivo entre los fármacos y determinadas sustancias endógenas (ej.: bilirrubina) por la unión a proteínas plasmáticas⁽⁴⁷⁾.

Adicionalmente, debido a los cambios fisiológicos que se producen en la mujer durante el embarazo (aumento del agua corporal, aumento del volumen de distribución, aumento de la filtración glomerular y excreción renal de muchos antibióticos), los niveles plasmáticos de antimicrobianos son inferiores a los habituales⁽⁴⁷⁾.

Los antibióticos que pueden ocasionar problemas más relevantes destacan las tetraciclinas, concretamente hepatotoxicidad en la madre y alteraciones en la dentición del niño.

Los antibióticos pueden clasificarse durante el embarazo como:

- De baja o nula toxicidad. Este grupo incluye la mayoría de penicilinas, las cefalosporinas y la fosfomicina.
- De uso con precaución. Aminoglucósidos, vancomicina, clindamicina, imipenem y nitrofurantoína.

Tabla 13. Clasificación del riesgo de uso de fármacos durante el embarazo según la FDA.

A	Los estudios controlados efectuados no han mostrado toxicidad durante el embarazo.
B	No existe evidencia de riesgo de toxicidad en humanos.
C	El riesgo de toxicidad durante el embarazo no puede descartarse
D	Existe evidencia de riesgo de toxicidad
X	El fármaco está contraindicado durante el embarazo.

Tabla 14. Antibióticos con excreción renal mayoritaria.

aminoglucósidos
aztreonam
cefalosporinas (excepto ceftriaxona, cefoperazona)
fluoroquinolonas (gran variabilidad según la fluoroquinolona)
imipenem
meropenem
penicilinas y derivados
teicoplanina
tetraciclinas
trimetoprim
vancomicina

Tabla 15. Antibióticos con excreción hepática mayoritaria

cefoperazona
claritromicina
cloranfenicol
clindamicina
doxiciclina
eritromicina
metronidazol
rifampicina
sulfametoxazol

– Contraindicados. Cloranfenicol, estolato de eritromicina, tetraciclinas, fluoroquinolonas, metronidazol y cotrimoxazol. Las sulfamidas deben evitarse durante el último trimestre del embarazo por el riesgo de producir ictericia nuclear o kernicterus.

El riesgo del uso de un fármaco durante el embarazo está clasificado por la FDA en distintas categorías tal como se muestra en la Tabla 13⁽⁴⁸⁾. La información disponible sobre la administración de antibióticos durante

la lactancia es limitada. Deben evitarse siempre que ello sea posible y, al igual que durante el embarazo, están contraindicados cloranfenicol, tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Se ha recomendado evitar la prescripción de fluoroquinolonas, aunque con el paso del tiempo parece que la toxicidad de esta familia de fármacos en pediatría ha sido sobreestimada.

Hay que destacar que, en la mayoría de las ocasiones, la concentración de antibiótico a la que se expone el lactante es insuficiente para producir toxicidad.

c) Insuficiencia renal

La presencia de insuficiencia renal puede afectar tanto a la elección antibiótica como a la dosis de los antimicrobianos⁽⁴⁹⁾. Por este motivo, la función renal debe monitorizarse en aquellos pacientes tratados con antibióticos que son potencialmente nefrotóxicos, o bien con una excreción renal mayoritaria. La estrategia habitual consiste en realizar el cálculo del aclaramiento de creatinina (dado que el valor de la creatinina sérica no es orientativo del funcionalismo renal de un paciente) mediante la aplicación de una serie de fórmulas, entre las que destacan la de Cockcroft-Gault⁽⁵⁰⁾ y, más recientemente, la de Levey⁽⁵¹⁾. Paralelamente, existen técnicas de fácil aplicación como la fluorescencia polarizada (FPIA) o el inmunoensayo de micropartículas (MEIA) que permiten la determinación de los niveles séricos de antibióticos como vancomicina y aminoglucósidos. Otras técnicas más complejas como la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) se llevan a cabo para la determinación de niveles de otros antibióticos como los beta-lactámicos, quinolonas, etc. La Tabla 14 muestra los antibióticos que sufren una excreción renal mayoritaria.

d) Insuficiencia hepática

El tiempo de semivida biológica de un antibiótico puede prolongarse en insuficiencia hepática⁽⁵²⁾. Desgraciadamente, así como en el caso de la insufi-

ciencia renal, el cálculo del aclaramiento de creatinina puede ser de gran ayuda para la optimización de la dosis, en situación de insuficiencia hepática es difícil correlacionar los parámetros específicos de laboratorio con la corrección de la dosis de antibiótico.

Se ha observado que la administración de algunos beta-lactámicos en dosis estándar, a pacientes con insuficiencia hepática, se ha asociado con un aumento del riesgo de leucopenia⁽⁵³⁾. El mecanismo más probable consiste en la alteración del metabolismo hepático de los beta-lactámicos, con una depresión de la médula ósea que afecta a los precursores de la serie blanca, debido a un exceso de concentración de antibiótico. En este caso, sería conveniente efectuar una reducción de la dosis habitual del antibiótico implicado en este proceso. En la Tabla 15 se muestran los antibióticos con excreción hepática mayoritaria. Mientras que cloranfenicol y clindamicina se excretan o detoxifican en el hígado y precisan de ajuste de dosis en insuficiencia hepática, otros antimicrobianos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, nitrofurantoína, piracinamida, isoniacida y rifampicina deben utilizarse con precaución⁽⁵⁴⁾.

e) Factores fisiopatológicos que aumentan el riesgo de toxicidad de los antibióticos

Los mecanismos de defensa en los que participa la inmunidad humoral y celular pueden alterarse en

los pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides, quimioterapia o radioterapia, especialmente si sufren leucopenia. Esta circunstancia da lugar a un riesgo más elevado de contraer una infección. En estos pacientes es preferible utilizar antibióticos bactericidas para compensar la alteración inmunológica descrita anteriormente.

Otra situación predisponente a un proceso infeccioso se produce en aquellos pacientes portadores de material protésico. En general, es necesaria la retirada o sustitución del cuerpo extraño, principalmente si se trata de prótesis cardíacas o de articulaciones, y el tratamiento de la infección con antimicrobianos⁽⁵⁵⁾.

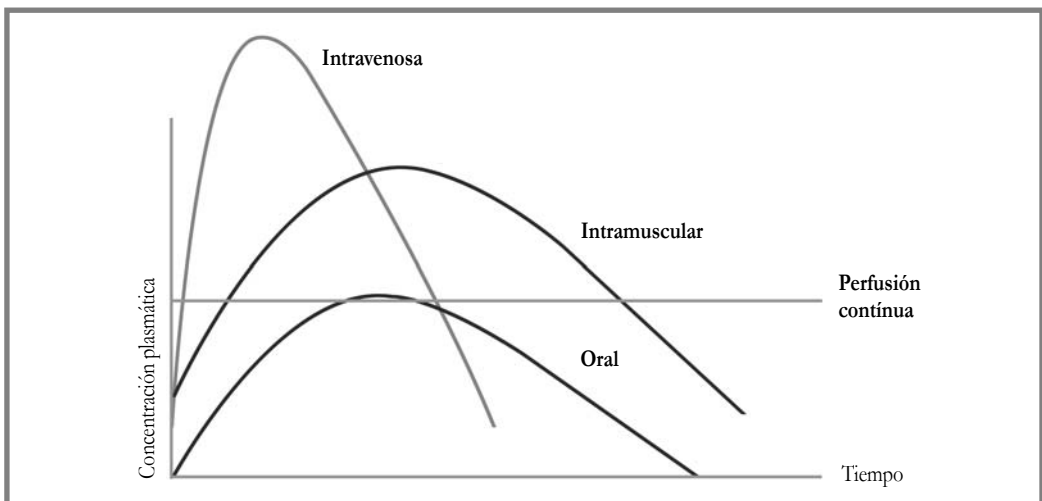
1.7. Vías de administración de elección

Junto a la selección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de una infección, también es importante la elección de la vía de administración^(56,57).

En general, la elección radicará entre la vía oral o la vía parenteral, pero también se debe tener en cuenta que existen otras vías de administración, tales como la vía tópica, oftálmica, ótica, intratecal, irrigaciones, nebulizaciones, etc. En la Tabla 16 se muestra el distinto comportamiento farmacocinético de un fármaco dependiendo de la vía de administración utilizada.

Dentro de los factores más importantes de la elección de la vía de administración cabe destacar:

Tabla 16. Relación concentraciones plasmáticas / tiempo que se obtienen por diferentes vías de administración



- Gravedad de la infección: determina la necesidad o no de mantener concentraciones plasmáticas elevadas.
- Condiciones fisiológicas del paciente: tolerabilidad oral, estado inmunológico...
- Lugar de la infección: se requiere que la concentración del antibiótico supere la CMI del microorganismo en dicho lugar.

En la administración de un antibiótico, al igual que cualquier otro medicamento, siempre que sea posible, es preferible la vía oral⁽⁵⁸⁾ pero hay ocasiones en que esta vía no es posible:

- El antibiótico no tiene o es insuficiente la absorción oral (p. ej.: vancomicina), por lo que no se obtienen concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas.
- El paciente no tolera la vía oral (pe. vómitos).
- Se requieren concentraciones mayores a las que las que se obtienen por vía oral (p. ej.: pacientes críticos).

En estos casos, se debe recurrir a la vía parenteral.

a) *Vía parenteral*

Es la vía obligada para tratamientos de infecciones sistémicas con antibióticos que no tengan absorción oral.

a1) *Vía intravenosa*

Es la vía de elección cuando se precisa concentraciones plasmáticas terapéuticas en un tiempo mínimo, sobretodo en pacientes críticos o en infecciones graves, ya que la totalidad del fármaco accede por vía directa a nivel sanguíneo.

Ventajas:

- Vía más segura para conseguir concentraciones plasmáticas elevadas para el tratamiento de infecciones graves (endocarditis, meningitis, sepsis...).

Inconvenientes:

- Mayor coste.
- Necesidad de existencia de vía venosa y por lo tanto la hospitalización del paciente.
- Necesidad de una técnica estéril (se requiere personal especializado).
- Mayor probabilidad de producir efectos secundarios: infecciones, irritación local, flebitis.

En la administración intravenosa, es esencial respetar el tiempo de infusión del antibiótico, ya que en ocasiones depende de él la aparición de efectos adversos (p. ej.: administración rápida de vancomicina).

a2) *Vía intramuscular*

A diferencia de la vía intravenosa, su administración depende de la absorción intramuscular del antibiótico, la cual viene determinada por la solubilidad del fármaco.

Es la vía de elección para el tratamiento de infecciones no complicadas o en pacientes ambulatorios, con antibióticos que no se absorben por vía oral. Debe tenerse en cuenta que al igual que en la vía oral, su absorción es imprevisible.

Sin embargo, hay antibióticos que son irritantes, como la vancomicina o eritromicina, lo que impide su administración por dicha vía.

Cabe recordar que al igual que con el resto de fármacos, no se puede utilizar la vía intramuscular en los pacientes con trastornos de la coagulación o que estén en tratamiento con anticoagulantes.

a3) *Perfusión continua frente a perfusión intermitente*

Actualmente existen estudios que sugieren la efectividad de determinados antibióticos que requieren una concentración mantenida que supere la CMI del microorganismo, durante periodos prolongados de tiempo en el lugar de la infección. Para ello, no es suficiente la administración endovenosa intermitente del antibiótico, y se debe recurrir a la utilización de la perfusión continua del fármaco, con la que se obtienen concentraciones elevadas y mantenidas que favorecen la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Este tipo de administración también se ha relacionado con una menor aparición de tromboflebitis, ya que la concentración del antibiótico en la perfusión es menor. Ejemplos de este tipo de administración es la administración de beta-lactámicos⁽⁵⁹⁾ y glucopéptidos⁽⁶⁰⁾ para el tratamiento de infecciones de difícil acceso.

En cambio, no todos los antibióticos se favorecen de este tipo de administración. En el caso de los aminoglucósidos, al presentar una actividad concentración-dependiente, su actividad depende de la obtención de picos séricos (C_{max}) elevados, y evitar su toxicidad con concentraciones valles (C_{min}) dismi-

nuidas. Dicha farmacocinética únicamente se obtiene con la administración de dosis elevadas administradas intermitentemente⁽⁶¹⁾.

b) *Vía oral*

Por costumbre, se había determinado la utilización de la vía parenteral para el tratamiento de infecciones graves, y únicamente se recurría a la vía oral en infecciones menos graves o cuando se resolvían las anteriores. Actualmente se tiene una tendencia a ampliar el uso de la vía oral, ya que se cuenta con nuevos antibióticos o modificaciones químicas, que consiguen obtener concentraciones similares a las obtenidas a la vía parenteral.

b1) Acción sistémica

Es imprescindible la absorción del fármaco por vía oral.

Ventajas:

- Es la vía de administración más cómoda.
- Menor coste.
- No requiere personal especializado.
- Menor número de complicaciones que la vía parenteral.

Inconvenientes:

- Molestias gástricas (náuseas, vómitos, diarreas).
- Alteraciones de la absorción del antibiótico: importante la administración conjunta o no con alimentos (amoxicilina), interacción con otros fármacos que disminuyan la absorción (tetraciclinas y cationes quelantes), dependencia del pH gástrico (ketoconazol), etc. . . , con lo que no se conoce con seguridad la cantidad de fármaco que accede a vía sistémica.
- Vía más lenta para alcanzar concentraciones terapéuticas en el lugar de acción.
- Imposibilidad de utilización en coma y en pacientes con absorción alterada.

Debido al mayor número de ventajas de la vía oral sobre la intravenosa, siempre que sea posible, se recomienda finalizar el tratamiento antibiótico por vía oral, ya sea con el mismo antibiótico, si existe la presentación oral, o con un tratamiento alternativo en caso de que no existiera dicha presentación (p. ej.: ampicilina vía intravenosa seguido de amoxicilina oral).

b2) Acción tópica

En el caso de los antibióticos que no se absorban por vía oral, puede ser adecuada la administración por dicha vía cuando se requiera una acción tópica. Un ejemplo es la administración de vancomicina oral para el tratamiento de infecciones intestinales producidas por *C. difficile*.

c) Tratamiento antimicrobiano ambulatorio

La continua investigación en el campo de los antibióticos por parte de los laboratorios farmacéuticos, ha facilitado el tratamiento de infecciones no complicadas en el medio ambulatorio. Esto ha sido posible por la aparición de nuevas familias de antibióticos, a la formulación de presentaciones por vía oral, y a la mejora de la farmacocinética de dichos fármacos (administración única diaria). Con ello, actualmente, se pueden tratar de forma ambulatoria infecciones que necesitan terapia prolongada y que anteriormente, requerían ingreso hospitalario, con la consiguiente incomodidad por parte del paciente, el aumento del gasto hospitalario y la probabilidad de complicaciones secundarias a dicho ingreso.

Para el éxito del tratamiento ambulatorio es necesario la educación del paciente⁽⁶²⁾ que comprenda la necesidad de cumplir el tratamiento antibiótico en su totalidad, el conocimiento de la administración y conservación adecuada del fármaco, y en el caso de la administración intramuscular, el conocimiento de la utilización de dicha técnica.

1.8. Dosis apropiadas en función de la edad del paciente

Debido a las diferencias significativas en la composición, maduración de estructuras corporales, o deterioro por la edad, la farmacocinética de los fármacos se ve afectada de diferente forma a lo largo de la vida del paciente, reflejándose en la utilización de diferentes dosis de antibióticos con respecto al adulto⁽⁶³⁾.

a) *Dosis en neonatos y niños*

En el tratamiento de infecciones en niños y neonatos, especialmente prematuros, el ajuste de dosis de los antibióticos es muy importante, ya que son un gru-

po de población con muchas peculiaridades tanto en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos⁽⁶⁴⁾.

En la administración por vía oral, debido a las alteraciones en el pH gástrico, el vaciado gástrico, el peristaltismo intestinal, y la inmadurez de la membrana intestinal, hacen que la absorción por vía oral y por tanto la biodisponibilidad de los fármacos sea impredecible, dándose incluso el caso de la absorción de antibióticos que normalmente no se absorben por dicha vía, como en el caso de los aminoglicósidos.

Cuando existen problemas para la administración por vía oral, y no se desea recurrir a la vía parenteral, debe considerarse la utilización de la vía rectal, muy usada en pediatría.

Por vía tópica, debido al menor grosor de la piel, y al aumento de su estado de hidratación, en general, la absorción por esta vía se ve aumentada, con el consiguiente peligro de intoxicación.

Con respecto a la distribución, debido a una mayor proporción de agua corporal (70-85 %, frente al 55% en adultos), el volumen de distribución se ve aumentado, por lo que las dosis en los antibióticos hidrosolubles deben ser mayores que en los adultos (p. ej.: gentamicina). La disminución de la unión a las proteínas plasmáticas junto a la mayor permeabilidad de las membranas, puede reflejarse en el paso de algunos antimicrobianos o de sustancias tóxicas a determinados compartimentos. En el caso concreto de las sulfonamidas, el desplazamiento de la bilirrubina por su unión a la albúmina, produce un aumento de los niveles de bilirrubina libre, pudiendo desencadenar kernicterus en el recién nacido.

En general, el metabolismo de los fármacos en esta población, suele estar disminuido, ya que la capacidad oxidativa y de hidroxilación (metabolismo fase I), y la conjugación (metabolismo fase II), están limitadas. Esto determina que las dosis de antibióticos que se eliminan por vía metabólica sean menores que las de los adultos.

La eliminación renal también se ve disminuida, ya que tanto la capacidad de filtración glomerular como de la función tubular está inmadura. Dependiendo de si el antibiótico sufre secreción o reabsorción tubular, las dosis serán menores o mayores con respecto a los adultos.

Debido a todas estas variables, el cálculo de la dosis de antibióticos en la población pediátrica es complejo, por lo que se recomienda la consulta de libros especializados para dicha población⁽⁶⁶⁾.

b) Dosis en pacientes ancianos

Como en el caso de la población pediátrica, las diferencias en el paciente de edad avanzada hacen que las dosis requeridas sean diferentes con respecto a los adultos y, por lo tanto, para evitar efectos tóxicos, deben ajustarse dependiendo del cambio fisiológico afectado⁽⁶⁵⁾. Principalmente, el ajuste de dosis en el paciente geriátrico es debido principalmente a la disminución del peso y la disminución de la función renal⁽⁶⁷⁾.

La absorción en la población geriátrica viene determinada por una alteración en el pH gástrico y un retraso en el vaciado gástrico y la motilidad intestinal, afectando más a la velocidad de absorción que a la cantidad de fármaco absorbido.

La distribución de los fármacos se ve afectada por cambios fisiológicos típicos del envejecimiento: disminución del agua corporal, disminución de la albúmina plasmática, aumento de la proporción grasa/masa muscular, disminución de flujos (hepático, cardiaco, renal).

Sin embargo, con respecto a estas diferencias en la absorción y la distribución, excepto en casos extremos, no se requiere realizar ajustes de dosis.

El factor que más condicionará la reducción de dosis del antibiótico es la eliminación de dicho fármaco, tanto si es por metabolismo hepático como por eliminación renal. Este descenso en la capacidad eliminadora se refleja en el aumento de las concentraciones plasmáticas y en la mayor duración de acción del antimicrobiano.

Para los fármacos que se eliminan por metabolismo hepático, la capacidad oxidativa se ve más afectada que la conjugadora. En general, se considera que el aclaramiento metabólico disminuye un 1 % por año.

Para el cálculo aproximado de las dosis con respecto a la población adulta, puede recurrirse a la ecuación⁽⁶⁸⁾:

$$\text{Dosis} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times (\text{peso (kg)})^{0.7} \times \text{dosis en adulto}}{1.660}$$

Los antibióticos eliminados total o mayoritariamente por vía renal, ven disminuidos en gran medida su aclaramiento renal en la población geriátrica. Dichos antimicrobianos deben dosificarse disminuyendo la dosis administrada o ampliando el intervalo posológico (o una combinación de ambas tácticas), con

respecto a la población adulta. Para ello, simplemente debe consultarse tablas de ajuste de dosis^(69,70) de acuerdo al aclaramiento de creatinina calculado:

Fórmulas para el cálculo del aclaramiento plasmático:

1. Cockcroft-Gault⁽⁵⁰⁾:

$$Cl \text{ creatinina (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times [\text{peso (kg)}]}{72 \times (\text{creat plasm})}$$

2. Jelliffe⁽⁷¹⁾:

$$Cl \text{ creatinina (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{98 - 0,8 [\text{edad (años)} - 20]}{(\text{creat plasm})}$$

3. Levey⁽⁵¹⁾:

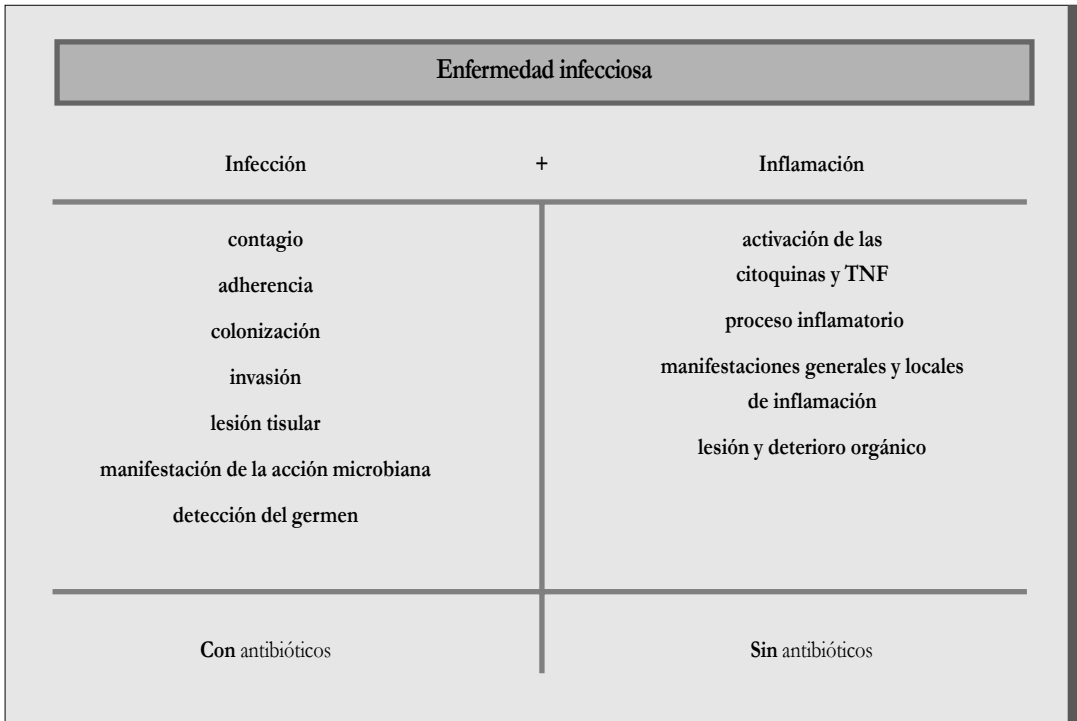
$$Cl \text{ creatinina} = 170 (\text{creat plasm})^{0,999} \times (\text{edad})^{0,76} \times (\text{BUN})^{-0,17} \times (\text{albúmina})^{0,338}$$

8.1. Duración del tratamiento antibiótico

La infección es una enfermedad orgánica, desde leve hasta mortal, inducida por la colonización y proliferación en distintos tejidos u órganos de bacterias patógenas. Éstas por sí solas ocasionarían habitualmente poco daño, con la excepción de las infecciones que causan trastornos por exotoxinas. En el resto, desencadenan la reacción defensiva del organismo consistente en un proceso inflamatorio local que produce infiltración y edema inflamatorios, y por medio de las enzimas celulares fagocíticos ocasiona daños a las bacterias, pero al mismo tiempo repercute sobre todo sobre el organismo (Figura 2). En algunos puntos, o cuando el proceso inflamatorio es importante (meningitis, neumonía, peritonitis, sepsis con shock, etc.) puede dar lugar a lesiones graves e incluso irreversibles sobre las células del organismo, pudiendo, en algunas ocasiones, causar la muerte.

El tratamiento antibiótico consiste en actuar sólo sobre una parte del proceso infeccioso, que son los microorganismos causantes de la infección. Su función

Figura 2. Los dos componentes que intervienen en la enfermedad infecciosa, de los que sólo el primero se afecta por los antibióticos hasta conseguir la curación microbiológica.



consiste en la eliminación de los agentes causales del proceso infeccioso, o sea, la erradicación de las bacterias patógenas.

El antibiótico no suele actuar sobre las alteraciones orgánicas que se producen en la infección, con la excepción de aquellos casos en los que se ha podido observar que la destrucción masiva de los gérmenes por medio de estos fármacos, puede desencadenar gran liberación de productos destructivos orgánicos. Este fenómeno ya lo observaron Jarisch y Herxheimer al principio del siglo pasado con los arsenicales en el tratamiento de la sífilis denominándolo también la “reacción de agudización” de la infección. Salvo este fenómeno que se observó también en el tratamiento antibiótico de algunas meningitis y de la tuberculosis muy avanzada y en la fiebre tifoidea tratada inicialmente con dosis muy altas de cloranfenicol, hay que tener claro que lo único y fundamental que hace el antibiótico es eliminar los microorganismos patógenos con mayor o menor celeridad. El tratamiento antibiótico conduce a la curación microbiológica. Con ello también evita mayores daños al organismo por medio de todos los mecanismos defensivos. Probablemente, si fuera posible demostrar la curación microbiológica en todos los casos, el tratamiento antibiótico correctamente instaurado sería mucho más corto que el que se efectúa habitualmente en la mayoría de las infecciones.

Como la detección constante de la eliminación de los gérmenes del organismo del huésped es imposible, debemos fiarnos de la evolución del enfermo, detectando la mejoría del estado general, la desaparición de la fiebre, la disminución de los marcadores que mi-

den la inflamación local o general (VSG, leucocitosis, disminución de la neutrofilia, manifestaciones locales del proceso inflamatorio), y la disminución progresiva de los anticuerpos, cuando se trata de una enfermedad de curso subagudo o crónico.

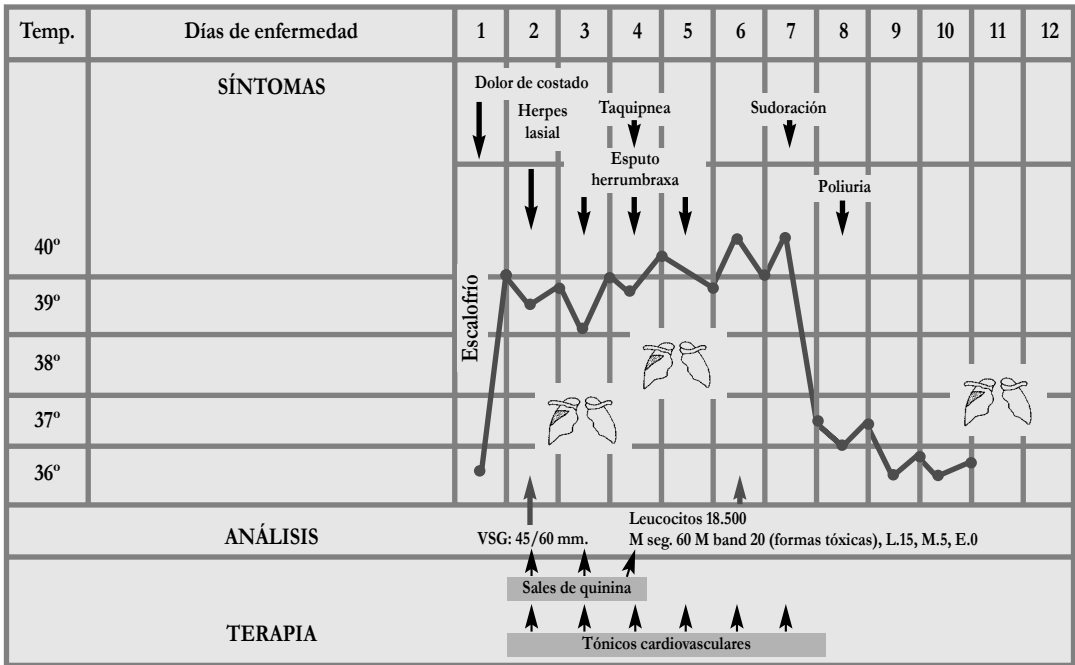
a) Razonamiento para limitar la duración del tratamiento antibiótico

La enfermedad infecciosa se cura cuando las defensas orgánicas vencen los microorganismos causantes de la infección. Un ejemplo clásico ha sido la neumonía que solía durar antes del uso de los antimicrobianos unos 7–8 días, luego se producía la defervescencia, ya que el germen no tenía más potencial para replicarse y los anticuerpos alcanzaban su límite más alto hasta opsonizar las bacterias. De aquí la evolución tan típica de la neumonía neumocócica. Cuando se añadió el tratamiento antimicrobiano fue evidente que el inóculo bacteriano disminuyó lo suficiente para que la enfermedad curara mucho más rápidamente. Blajot⁽⁷²⁾ ilustra en los esquemas de las Figuras 3 y 4 la evolución de la neumonía sin tratamiento antibiótico, y la tratada en los años 40 con dosis bajas de 800.000 UI de penicilina diarias (100.000 U cada 3 horas) durante 5 días, con la que la defervescencia se producía a los 3 días. La mortalidad se redujo del 25% en la era preantibiótica a menos del 5% con la penicilina, cifras similares a las actuales. Sin embargo, ahora se utilizan dosis mucho mayores y durante 10-15 días, recomendaciones de muchos tratados y estudios, con una duración de tratamiento evidentemente innecesaria (Tabla 17).

Tabla 17. La duración del tratamiento antibiótico de la neumonía neumocócica ha ido cambiando con el tiempo.

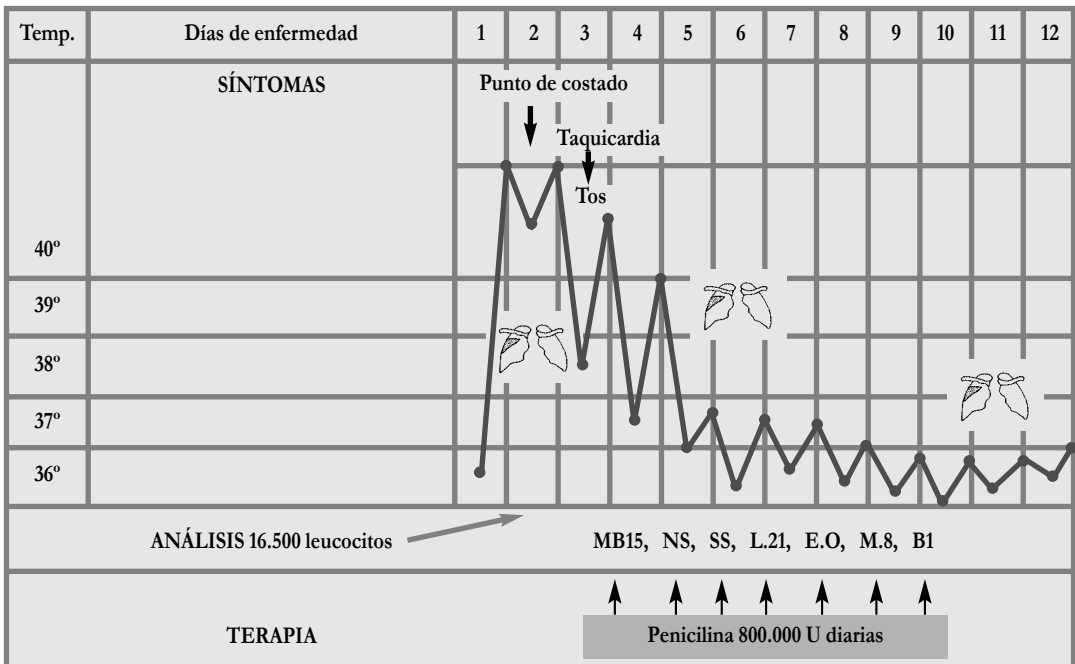
	Duración tratamiento	Fiebre	Mortalidad
Sin tratamiento (Blajot 1950)	0 días	7-8 días	25%
Tratamiento penicilina (Blajot 1950)	5 días	2-3 días	3-5%
Tratamiento penicilina (Heilmeyer 1958)	10 días	2-3 días	5%
Tratamiento cefalosporinas Tratamiento penicilina	10–15 días	2-3 días	2–3%

Figura 3. Evolución de la neumonía tratada con penicilina: 800.000 UI diarias.



Blajot en: A. Pedro-Pons: Patología y Clínica Médicas, Ed. Salvat 1950.
 Ningún tratamiento antimicrobiano antes de 1940 / Defervescencia en 7-8 días/Mortalidad 20-25%.

Figura 4. Evolución de la neumonía tratada con penicilina: 800.000 UI diarias.



Blajot en: A. Pedro-Pons: Patología y Clínica Médicas, Ed. Salvat 1950.

Tabla 18. El tratamiento de 5 días es generalmente suficiente para indicar la resolución de la infección aguda, excepto en las situaciones siguientes:

1º fallo en el diagnóstico
2º mala elección del antibiótico
3º dosis incorrecta, excesivamente baja
4º desarrollo de resistencia, pero tras tratamientos largos
5º infección mixta
6º superinfección
7º fiebre por medicamento

Es, por tanto, fácil comprender que el tratamiento antimicrobiano no es necesario que dure más tiempo, ya que la curación de la enfermedad tiene otro factor a su favor que son los antibióticos.

Un antibiótico activo contra el germen patógeno disminuye su inóculo, y también, como consecuencia razonable, la reacción del organismo responsable del proceso inflamatorio que muchas veces es causante de toda la sintomatología de la enfermedad. Por este motivo, la enfermedad no tiene estímulo para persistir, los microorganismos desaparecen y la enfermedad cura, por lo menos bacteriológicamente. La curación bacteriológica, si se pudiera determinar en cada infección, podría reducir el tratamiento en muchos días en las infecciones con sintomatología muy llamativa. Sin embargo, esto no siempre es posible, o lo es muy pocas veces. Pero, de cualquier manera, se comprende que los médicos tratan las enfermedades infecciosas casi siempre demasiado tiempo, porque la persistencia de la sintomatología del proceso defensivo impide conocer la curación bacteriológica. De aquí, que algunos laboratorios como medida de propaganda hicieron estudios comparativos de menor duración de tratamiento antibiótico con la pauta estándar de tratamiento, obteniendo éxito en muchas ocasiones. Sólo este hecho era suficiente para que los médicos creyeran en la mayor eficacia del nuevo antimicrobiano, cuando únicamente se administraba el tiempo más correcto que el fármaco comparador.

b) Estrategias que han ido determinando la duración del tratamiento antibiótico

Tal como se ha comentado anteriormente, lo ideal es conseguir la curación microbiológica y con

ella la indicación de la suspensión del tratamiento antibiótico, ya que la eliminación del germen causal de la infección implica la finalización de la enfermedad infecciosa.

Sin embargo, la persistencia de algunos síntomas, mal estado general, y la sintomatología local del proceso inflamatorio secundario a la infección, ha hecho que cada vez se tienda más a la curación clínica de la infección, puesto que, el clínico puede determinarla mediante métodos de exploración más detallados y seguros. Por tanto, el tratamiento antimicrobiano se prolonga mucho más tiempo de lo que sería necesario (Tabla 18).

El tratamiento con antibióticos de muchas infecciones similares o causadas por el mismo germen, ha dado lugar al establecimiento de protocolos de tratamiento que se han adoptado por algunos clínicos para su hospital, o por investigadores para nuevas sustancias antibióticas, frecuentemente con una duración fija. Esta práctica suele repetirse en muchos libros de texto o revisiones en base a estudios clínicos de diferentes antimicrobianos. Es evidente que la duración del tratamiento antibiótico es exagerada, porque muchos datos que el clínico posee desaparecen mucho tiempo después de extinguida la enfermedad infecciosa. Un ejemplo es la radiología pulmonar de una neumonía que es mucho más lenta en normalizarse que la clínica de la enfermedad (hasta 30 días). Los datos de la actividad inflamatoria humoral también tardan días o semanas en recuperarse. Algunos síntomas y signos neurológicos después de una meningoencefalitis, o de una polirradiculoneuritis pueden tardar meses en normalizarse. Y sabemos a ciencia cierta que ya no es posible aislar el microorganismo causal, y que lo que queda es la mejoría lenta del daño que ocasionó el

proceso defensivo que provocó la alteración de las estructuras anatómicas y su función.

Los que tienen amplia experiencia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas establecen duraciones fijas de tratamiento, de forma empírica que les dio buen resultado en múltiples tratamientos, siempre más prolongada que la curación microbiológica.

Finalmente, cabe añadir una cuarta pauta que se aplica fundamentalmente en las enfermedades de largo proceso, con tratamiento durante semanas o meses, en las que el paciente muchas veces interrumpe la medicación o se le olvida porque se encuentra bien. Entonces se añade a la duración empírica el tratamiento de profilaxis de las recaídas. Por ejemplo, la tuberculosis, y en aquellas en las que existe una inmunodeficiencia congénita o adquirida por enfermedad (SIDA) o por tratamiento inmunosupresor (tratamiento con corticosteroides en dosis altas o tratamiento citostático).

c) Infecciones cerradas

Al hablar de la terapéutica de las infecciones es preciso no olvidar que una infección puede desencadenar una tumefacción por edema. Si está en la salida de una víscera hueca causa una cavidad cerrada que impide la curación de la enfermedad porque la infección no tiene drenaje. Cabe destacar que en la mayoría de estudios no se encuentra información sobre qué debe hacerse para drenar esta cavidad. Muchas veces falta información para el tratamiento patogénico o sintomático que puede mejorar e incluso curar el cuadro clínico sin antibióticos. De aquí que, cada vez más en los estudios comparativos y randomizados con el antibiótico y con el placebo deba efectuarse como terapia de fondo la terapéutica mencionada. Y se ha demostrado que en ocasiones hay infecciones que curan con la misma frecuencia, sin lesiones residuales mayores y con menos efectos adversos cuando se utiliza únicamente el tratamiento patogénico y sintomático. Así, por ejemplo en el estudio de las sinusitis agudas tratadas por Van Buchem y colaboradores⁽⁷³⁾ se demuestra que 208 sinusitis fueron tratadas con antibiótico y 207 sólo con placebo, pero en ambos se hizo tratamiento vasoconstrictor, antiinflamatorio y antiálgico, para descongestionar la mucosa de los senos y así drenar la cavidad y pa-

liar las molestias. El resultado clínico estudiado previamente, durante y después del tratamiento es absolutamente superponible, salvo los efectos adversos que fueron muchos más frecuentes en el grupo tratado con antibiótico. Tampoco hubo más recaídas en el grupo placebo. Esto es un ejemplo claro, que muestra que la terapéutica antibiótica no es necesaria siempre cuando hay una infección leve, y que muchas veces vale la pena efectuar sólo tratamiento de base y esperar de uno a tres días para instaurar el tratamiento antiinfeccioso sólo si el proceso no evoluciona bien. Actualmente abundan los estudios clínicos que demuestran de forma parecida la curación de las infecciones con la misma eficacia que con antibióticos, simplemente con recurrir a las terapéuticas utilizadas por nuestros antepasados. Es necesario tenerlo bien claro, que una cavidad cerrada con infección prácticamente se cura si se consigue el drenaje de la misma.

d) Infecciones plurimicrobianas cerradas

Es comprensible que bajo el título de las infecciones mixtas cerradas se mencionan cuadros infecciosos e inflamatorios, casi siempre cercanos a las mucosas, formando abscesos con infección en la que participan múltiples microorganismos. La cavidad cerrada posee una serie de características que dificultan su curación sólo por medio de los antibióticos, siendo resumidas en la Tabla 19, donde es fácil deducir que hay que aplicar medidas, para evitar la disminución de la acción de los antibióticos, enumeradas en la Tabla 20.

En las infecciones mixtas y cerradas, en las que puede haber población heterogénea de gérmenes, aerobios y anaerobios, con diferente sensibilidad a un antibiótico, es posible conseguir una curación más rápida, si se administran dosis altas del antibiótico activo que destruirá todos los gérmenes muy sensibles y/o todos los que tienen escasa sensibilidad. De esta manera es posible reducir el número de dosis de antimicrobiano, por ejemplo, en una infección odontógena dosis doble de amoxicilina/clavulánico cada 12 h.

e) Infecciones sobre cuerpos extraños

La presencia de un cuerpo extraño en el foco de infección puede ser un lugar donde la bacteria

Tabla 19. Inconvenientes de las infecciones mixtas cerradas para el tratamiento antimicrobiano.

Inconveniente	Consecuencia
Baja concentración de antibióticos en el foco	Menor acción antimicrobiana
pH bajo	Crecimiento bacteriano más lento
Hipoxia	Menor acción antimicrobiana
Sustancia destructoras de antibióticos (betalactamasas, enzimas inactivantes de aminoglucósidos, sulfamidas, etc.)	Anulación del efecto antibiótico
Presencia de cuerpos extraños, y tejidos desvitalizados con adherencia de gérmenes y protección mediante glicocalix, "slime", etc. a los mismos	Disminución o anulación de la acción de los antimicrobianos
Presencia de secuestros o cálculos	Protección de los gérmenes frente a antibióticos

Tabla 20. Medidas que se pueden efectuar para aumentar la acción de los antibióticos en las infecciones mixtas cerradas.

Medida	Ventaja terapéutica
Eliminar todos los cuerpos extraños, drenajes, catéteres, sondas, secuestros, y tejidos desvitalizados	Evitar con ello la protección de los gérmenes contra los antibióticos
Drenar el absceso por medio de cirugía para eliminar el pus o por medio de introducción de un catéter en la cavidad, con aspiración y lavados con o sin antibióticos. Conseguir reducir el inóculo de la cavidad del absceso.	Disminuir inóculo de gérmenes eliminar tejidos desvitalizados, la exposición de los anaerobios al O ₂ del aire.

se adhiera y se recubra con sustancias (glicocalix, slime, etc.) que la fijan sobre el mismo, que al mismo tiempo la defienden contra los fagocitos y contra la acción de los antibióticos. Los cuerpos extraños introducidos pueden ser prótesis osteoarticulares, valvulares, derivaciones de la hidrocefalia, etc. que se colocan de una forma permanente y que se infectan durante el acto quirúrgico, o durante una bacteriemia pasajera. Es más habitual que los microorganismos que colonizan cuerpo extraño, sean los que poseen la capacidad de síntesis de sustancias adherentes antes mencionadas, como son los estafilococos, pseudomonas, etc.

Los cuerpos extraños que atraviesan las cubiertas cutáneomucosas, como los catéteres venosos, sondas urinarias, o drenajes, sirven de puerta de entrada de microorganismos, y pueden introducirse tanto los

que tienen más capacidad adherente, como otras especies. De cualquier manera, su presencia debe ser lo más limitada posible y siempre justificada, a no ser que éstos se introduzcan para suplir un fallo orgánico permanente (ejemplo, prótesis). Siempre debe tratarse la infección lo mejor posible, con antibióticos bactericidas, preferiblemente combinados para evitar cepas mutantes resistentes, y sólo se deben eliminar cuando es imposible dominar la infección, lo que ocurre en las infecciones por hongos, drenajes ventriculares, receptáculos para infusiones de citostáticos antivíricos, o prótesis infectadas por estafilococos epidermidis multirresistentes.

En estos casos la persistencia de la infección aconseja el recambio de la prótesis, ya que la prolongación de la terapéutica antimicrobiana no solucionará, por si sola, el problema.

f) *Evolución histórica del tratamiento de las infecciones más importantes y frecuentes*

Otro aspecto que hay que observar es que desde el comienzo de la terapéutica antimicrobiana, no se ha respetado siempre la misma posología de estos medicamentos. Por una parte, el médico quiso solucionar antes la infección aumentando progresivamente las dosis. A veces, combinaba dos o incluso más antibióticos, muchas veces con el pretexto de una posible sinergia que en realidad muy pocas veces fue posible demostrar *in vitro* y mucho menos *in vivo*. Sin embargo, en algunos casos es fácil demostrar que inicialmente la terapéutica estaba razonada, pero posteriormente las dosis altas y días de tratamiento simplemente se copiaban de una publicación, sin una demostración clara. Este hecho contribuyó con toda seguridad a la resistencia progresiva a antibióticos, selección progresiva de microorganismos resistentes, colonización por bacteria resistentes, superinfecciones, infecciones hospitalarias o extrahospitalarias por gérmenes multirresistentes.

Con la intención de ver los cambios de duración de tratamiento vamos a revisar sólo algunas infecciones y la posible explicación de la duración del tratamiento antibiótico. En muy contados casos se llegó a disminuir los días de tratamiento.

f1) Neumonía neumocócica

Durante la estancia del Dr Drobnic en el Servicio del Profesor Agustín Pedro i Pons iniciaron su salida los Tratados de Patología y Clínica Médicas escritos por él y por sus colaboradores. El primer tomo que consiguió fue dedicado a la patología infecciosa del aparato respiratorio, y el Dr. Ignacio Blajot Pena explicaba la historia clínica de la neumonía neumocócica, enfermedad extraordinariamente típica. Su evolución fue expresada en los siguientes esquemas (Figuras 3 y 4), que representaban la evolución antes de utilizar el tratamiento antibiótico y la segunda bajo el bajo el tratamiento antibiótico. La neumonía sin tratamiento tenía una evolución clásica durante 7-8 días, y en uno de estos dos días aparecía la defervescencia.

Se explicaba esta evolución predeterminada, clásica, cuando la diagnosticaban los médicos sólo con anamnesis y la exploración física diciendo: tienen una

pulmonía, debemos esperar el séptimo u octavo día para ver si se salva. Es probable que ello dependiera de la disminución progresiva de virulencia del germen que cada vez se reproducía menos, en contraste con el auge de los anticuerpos y defensas celulares que acabaron por terminar el cuadro justo el séptimo o el octavo día. Sin embargo, en los años 50 Blajot consideró la penicilina como infinitivamente más eficaz que las sulfamidas, ya que causaba la defervescencia entre el segundo y el tercer día, por lo que indicaba como la medicación ideal la inyección intramuscular en 8 dosis diarias de 200.000 unidades de penicilina sódica al día (300.000-40.000 UI cada 3 horas por vía intramuscular), durante 4 días.

En cambio, en 1958 Walter y Heilmeyer⁽⁷⁴⁾ en su excelente libro sobre tratamiento antimicrobiano, "Antibiotika Fibel", recomiendan el tratamiento también durante 5 días, pero con dosis más altas de penicilina sódica, penicilina procaina o penicilina benzatina. Finalmente, en las publicaciones posteriores ya aparecen 7 días, 10 días y 10 a 15 días de tratamiento. Así, libros actuales de Kass⁽⁷⁵⁾ o Schlossenberg⁽⁷⁶⁾ no cambian en este sentido. Incluso, hay autores que recomiendan la normalización de las medidas clínicas, analíticas, microbiológicas y radiológicas del estado del proceso infeccioso para dar la enfermedad por curada. En la Tabla 21 se exponen la duración del tratamiento antibiótico de la neumonía dependiendo del agente etiológico causal.

f2) Faringoamigdalitis aguda

En todos los textos de terapéutica antimicrobiana suele estar definida la duración de tratamiento con antibióticos en 10 días. El estreptococo causante de un 30% de amigdalitis es de los microorganismos más sensibles a la penicilina y a las cefalosporinas. Recientemente ya se han descrito cepas, en diferente porcentaje de resistencia a macrólidos, en distintos lugares del mundo.

El resto de las amigdalitis está causada por virus, bacterias causantes de neumonías atípicas, el *Corynebacterium* spp, y mucho menos al estafilococo, gonococo, neumococo, etc.

Sin embargo, en la literatura se insiste más en la terapéutica de las faringoamigdalitis estreptocócicas, causadas por el *Streptococcus pyogenes*. Ello es debido particularmente por ser algunas cepas del germen inductoras de la fiebre reumática, en menor gra-

Tabla 21. Duración del tratamiento antibiótico de las neumonías cuando se conocen los distintos agentes etiológicos.

Neumocócica - ceftriaxona, amoxicilina, 7-10 días
Por Streptococcus pyogenes - penicilina 15 días
Por Staphylococcus aureus - cloxacilina 15 - 20 días
Por Haemophilus influenzae - ceftriaxona 7 días
Por Klebsiella y b. gramnegativos - ceftriaxona 15 días
Por micoplasmas - doxiciclina 15 días
Por clamidias - doxiciclina o macrólido 20 días
Por coxielas - doxiciclina 5 días
Por Pneumocystis carinii - cotrimoxazol o pentamidina - 20 días
Necrotizante o absceso de pulmón - amoxicilina/clavulánico - 30-45 días

do de la glomerulonefritis difusa aguda, y las complicaciones locales, mucho menos frecuentes.

La fiebre reumática es una enfermedad inmunológica desencadenada por el estreptococo A β -hemolítico que suele aparecer unos días o hasta un par de semanas desde el comienzo de la amigdalitis. Fue una afección frecuente, de tal modo que en los marines de USA en 1947 hubo una prevalencia de 450 enfermos por cada 100.000 habitantes, significó un verdadero problema, y fue entonces que los médicos militares propusieron una terapéutica de penicilina diaria durante 10 días (la dosis entonces fue de 30.000 UI cada 3-4 horas hasta 200.000 UI diarias). Actualmente sabemos que esta dosis es casi incompatible para una concentración terapéutica en la saliva. Posteriormente se indicaba la profilaxis de la infección estreptocócica mediante 1.200.000 unidades de penicilina benzatina cada mes durante años.

¿Cuál debe ser el concepto actual?

En primer lugar las dosis por vía oral de amoxicilina son mucho más altas y con ella es fácil de erradicar el germen en un par de días.

En segundo lugar, el estreptococo con variante de la proteína M causante de la fiebre reumática ya no existe en España. Ha ido desapareciendo paulatinamente, de tal modo que actualmente, en nuestro medio, se declaran menos de 0,5 casos de fiebre reumática por cada 100.000 personas. Esto tiene además gran importancia, ya que los médicos jóvenes ni la conocen y las declaraciones son muy poco fiables. Sin em-

bargo, los efectos adversos del antibiótico son importantes por vía parenteral, siendo graves 25 por cada 100.000 inyecciones. Habiendo cambiado tanto el problema de la fiebre reumática, ¿es preciso tratar la faringoamigdalitis estreptocócica por miedo a sus consecuencias?

En primer lugar es preciso diagnosticarla. Para Del Mar⁽⁷⁷⁾ que hace un metanálisis de las publicaciones sobre el tratamiento de la faringoamigdalitis desde el año 1947 hasta el 1994, es probablemente más peligroso que útil. Para el diagnóstico clínico sobre el que se puede basar consiste en los siguientes datos:

- Amigdalitis febril.
- Con pus.
- Con adenopatías únicas en cada lado.
- Sin tos.
- Con leucocitosis.

Esta clínica sería compatible con la infección, pero es posible efectuar un estudio microbiológico. En realidad es poco de fiar: es incierto, depende de la toma de muestras, transporte, y siembra. El germen puede tardar en crecer hasta 3 días. También se puede hacer el gram por un buen microbiólogo, y el test rápido. Pero las tres pruebas diagnósticas pueden ser efectivamente positivas en una amigdalitis estreptocócica, aunque también pueden ser positivas en portadores sanos, en los curados de la enfermedad, en los recién colonizados y contagiados por los familiares o compañeros del niño. Sin embargo, si hacemos tratamien-

Tabla 22. La faringoamigdalitis estreptocócica se puede tratar con distinta pautas y antibióticos.

1 dosis - penicilina benzatina, o ceftriaxona
3 días - amoxicilina 1 g/12 horas
7 días - amoxicilina 500 mg/8 horas cefuroxima axetilo 500 mg/8 horas un macrólido (la indicación de los macrólidos es muy dudosa por la elevada resistencia del estreptococo y la escasa concentración local)
10 días - probablemente nunca es necesario

Tabla 23. Tratamiento de la sinusitis aguda.

2-3 días lavado con suero fisiológico, vasoconstrictores y corticosteroides.
Si no cede, iniciar el tratamiento antibiótico con:
amoxicilina/clavulánico o ceftriaxona o cefalosporina oral.
Duración del tratamiento antibiótico: 5-7 días.

to, el peligro de los efectos adversos es igual de importante, y la probabilidad de seleccionar microorganismos resistentes cada vez más grande.

De este modo, un buen clínico tratará a un niño entre 5 y 12 años, si tiene la clínica mencionada de amigdalitis estreptocócica, y eventualmente un dato microbiológico. ¿Y con qué? Preferiblemente con amoxicilina 500–1000 mg/12 h durante 3 días. En este tiempo y con estas dosis el germen debe estar erradicado en 72 horas.

En la Tabla 22 están expuestos los tratamientos considerados más seguros.

Los que siguen defendiendo tratamientos largos propuestos en 1947 hablan de amigdalitis recidivantes, pero estas pueden ser debidas a varias causas:

- Escasa defensa local (IgA secretoras).
- Tratamiento con dosis bajas.
- Coexistencia de gérmenes productores de penicilinas que destruyen el antibiótico.
- Eliminación con el tratamiento de los estreptococos bucales del grupo viridans, antagonicos del estreptococo pyogenes.
- Recolonización a partir de los parientes o allegados.
- Un tratamiento excesivamente precoz destruye al estreptococo y así impide la formación de anticuerpos.

f3) Sinusitis agudas

Suelen ser complicaciones del resfriado común causado habitualmente por infecciones víricas de vías respiratorias altas. La infección produce edema local, que cierra los ostiums sinusales y con frecuencia quedan en el interior del seno células bacterianas (hemófilus, neumococo, estafilococo, estreptococo, y moraxela) que fácilmente proliferan dando lugar a sinusitis. Sólo la descongestión de la mucosa puede conducir a la curación. Esto muchas veces ocurre, aunque con frecuencia se tratan con antibióticos y también curan. Pero está sobradamente demostrado que el tratamiento antibiótico no es mejor que sólo el tratamiento sintomático. Por ello una sinusitis debería tratarse dos o tres días con lavados locales con suero fisiológico, vasoconstrictores, antihistamínicos y antiinflamatorios, y sólo si no cede en tres días añadir tratamiento antibiótico. Para esta enfermedad y con el neumococo resistente a penicilina y a macrólidos, lo más adecuado es amoxicilina en dosis altas, amoxicilina/clavulánico y, eventualmente, una cefalosporina oral durante 3-5 días^(78,79) (Tabla 23).

f4) Otitis media aguda

Tiene la misma patogenia que la sinusitis. El edema inflamatorio de la trompa de Eustaquio la cierra, de-

Tabla 24. Otitis media aguda.

2-3 días de lavado de las fosas nasales con suero fisiológico, vasoconstrictores y corticosteroides.
 Si no cede, iniciar tratamiento antibiótico con:
 amoxicilina/clavulánico durante 5 días, o ceftriaxona parenteral 3 días,
 o quinolona 3ª o 4ª en adultos durante 5-7 días.

jando el oído medio transformado en una cavidad cerrada donde se desarrollan los gérmenes habituales de la rinofaringe y de estas infecciones. De nuevo la disminución de la congestión de la trompa evacua el pus y el paciente cura. Es factible el mismo tratamiento que en la sinusitis, y en caso de seguir a las 24 horas con fiebre y dolor de oído, con evidencia de la otitis media por exploración, cabe efectuar el tratamiento antibiótico ya que los antibióticos que curan la infección (curación microbiológica) son: la ceftriaxona en 100% en tres estudios, seguidos de amoxicilina/clavulánico. Las cefalosporinas orales tienen una concentración insuficiente para ser activas, los macrólidos no están indicados por la gran frecuencia de resistencia del neumococo, del hemófilus, del estafilococo y estreptococo, y por penetración insuficiente en el oído. La duración de 5-7 días es suficiente para esterilizar el oído medio siempre que se den dosis elevadas⁽⁸⁰⁾ (Tabla 24).

Los puntos importantes sobre la duración del tratamiento antibiótico extrahospitalario son los siguientes⁽⁸¹⁻⁹¹⁾:

1. Para cada tratamiento en la patología se precisa una duración determinada.
2. La duración en la terapéutica de las enfermedades infecciosas debe prolongarse únicamente hasta la erradicación del agente patógeno.
3. La enfermedad infecciosa está provocada por un germen productor de exo y endotoxinas que provocan el cuadro clínico típico (en especial las primeras) está determinada por la respuesta del organismo: proceso inflamatorio más o menos intenso que habitualmente es el causante de la enfermedad de la infección.
4. Con los antibióticos solamente podemos actuar sobre la primera parte; sobre el agente causal. Si siempre supiéramos el momento en que está erradicado podríamos hacer tratamiento siempre de más corta duración. La duración larga de tratamiento por vía oral suele cumplirse muy pocas ve-

ces.

5. Las resistencias a los antibióticos se incrementan con tratamientos prolongados.
6. El gasto en antibióticos es innecesariamente desmesurado.
7. En el medio ambulatorio el 70% de los antibióticos se expenden para infecciones respiratorias altas y bajas, la mayoría de las cuales son de origen viral y curan espontáneamente.

2 POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

La continua aparición y modificación de los patrones de resistencias por parte de distintas familias de bacterias, el desarrollo constante de nuevos antibióticos, el elevado número de pacientes sometidos a tratamiento antibiótico que llega a alcanzar a un 50% de los pacientes ingresados en los hospitales⁽⁹²⁾ y la alta proporción de tratamientos antibióticos considerados como inapropiados, hace que deban sumarse los esfuerzos para conseguir una infraestructura esencial que de lugar a una optimización del uso de los antibióticos, así como del control y la epidemiología de la infección en los hospitales.

Se han efectuado algunos estudios con el fin de averiguar las medidas de control sobre el uso de los antibióticos que se efectúan en hospitales del Reino Unido, Canadá y EE.UU., observándose una gran disparidad en las estrategias establecidas⁽⁹³⁾. De ello se desprende la necesidad de elaborar, implantar y homogeneizar una serie de medidas con el fin de conseguir una prescripción de antibióticos lo más racional posible y que tenga una repercusión positiva en el control de las resistencias bacterianas⁽⁹⁴⁾. Desgraciadamente, el éxito de la aplicación de una política de antibióticos concreta no está asegurado, habiéndose descrito alguna experiencia en la que la introducción de determinadas estrategias no impidió un incremento desorbitado en el consumo y en los costes de los antimicrobianos⁽⁹⁵⁾.

Generalmente, el papel principal que puede desempeñar un farmacéutico en esta área de la medicina se centra fundamentalmente en la optimización de los tratamientos antimicrobianos mediante una serie de medidas que faciliten el seguimiento y control de la prescripción de estas sustancias.

Principales estrategias para la optimización del uso de los antimicrobianos

Se han descrito múltiples prácticas para el seguimiento y control del uso de los antimicrobianos, pero posiblemente la revisión más exhaustiva sobre este tema haya sido la publicada por Bryan⁽⁹⁶⁾. Atendiendo a las experiencias descritas por este autor, desde el punto de vista de las posibles actuaciones que puede ejercer un farmacéutico en un hospital, los puntos de actuación más importantes podrían resumirse en:

- a) Establecimiento de planes de educación en el área de la antibioticoterapia.
- b) Instauración de políticas restrictivas de la prescripción de determinados antibióticos o familias de antibióticos.
- c) Alternancia entre distintas familias de antibióticos (*cycling*).
- d) Adecuación continua de la prescripción antimicrobiana a las sensibilidades antibióticas del centro hospitalario en cuestión.
- e) Seguimiento de los resultados de los estudios microbiológicos.
- f) Interrupción automática de la prescripción antibiótica.
- g) Desarrollo de programas informáticos relacionados con la prescripción de antimicrobianos.
- h) Colaboración clínica entre farmacéutico y médico.

a) *Establecimiento de planes de educación en el área de la antibioticoterapia*

Las características generales de los antibióticos suelen impartirse en los estudios universitarios tanto de Medicina como de Farmacia. Sin embargo, los peculiares aspectos de estas sustancias, principalmente en cuanto a la modificación de su actividad antimicrobiana a lo largo de los años, implican la necesidad de una constante puesta al día en cuanto

a la aparición de novedades terapéuticas y desarrollo de resistencias. Esta situación lleva consigo que algunos especialistas de ambas profesiones puedan sufrir un desajuste en cuanto a la correcta prescripción de antimicrobianos, a no ser que ejerzan una especialidad que los mantenga actualizados constantemente, tal es el caso de los médicos infectólogos.

Por otra parte, los Servicios de Farmacia Hospitalaria no siempre disponen de recursos humanos suficientes para dedicar personal a lo que podría considerarse como una especialización más de entre las áreas que incluye la farmacología. Adicionalmente, no hay que olvidar que un número elevado de farmacias de hospital se ve obligado a dedicar casi todos sus esfuerzos a garantizar la correcta dispensación de la medicación a los enfermos, sin que pueda, en ningún momento, plantearse abrir otros campos como son los del control exhaustivo de determinadas áreas de la prescripción médica.

En resumen, la antibioticoterapia está sometida a tantos cambios que, únicamente, pueden digerirse con una gran dedicación de tiempo.

Ante esta situación, la mayoría de médicos y farmacéuticos deben recibir información periódica acerca de las novedades del campo de la antibioticoterapia mediante:

- a1) Elaboración de Guías Farmacológicas actualizadas periódicamente.

La ausencia de disponibilidad de una Guía Farmacoterapéutica ha constituido, históricamente, un motivo ostensible de dispersión en la prescripción de medicamentos en general y en la antimicrobiana en particular.

Afortunadamente, en la actualidad, la mayor parte de centros hospitalarios dispone de Comités de Farmacia y Terapéutica que tienen, entre sus objetivos la actualización del documento que recoge todas las modificaciones que se acuerdan en sus reuniones. La actualización en forma de “guía de bolsillo” debería realizarse como máximo cada dos años. No obstante, en hospitales que cuentan con una buena red informatizada puede mantenerse constantemente actualizada con ediciones bienales en papel. Sin embargo, en el caso concreto de la antibioticoterapia, el hecho de limitar el número de antibióticos disponibles no garantiza una correcta prescripción de los mismos, lo que se traduce con frecuencia en una tendencia a la pres-

Tabla 25. Bases fundamentales para la realización de una auditoría terapéutica de antibióticos.

Identificación del problema
Elección de un problema
Evaluación del problema
Enfoque de soluciones
Monitorización posterior de las soluciones planteadas

cripción de los de espectro más amplio, lo que se conoce como “perdigonada terapéutica”^(97,98).

a2) Elaboración de Guías de Terapéutica Antimicrobiana

Una estrategia que ha aportado buenos resultados en los hospitales es la elaboración de Guías de Terapéutica Antimicrobiana que aconsejan los tratamientos antibióticos más adecuados a cada patología infecciosa y sus alternativas principales⁽⁹⁹⁾. El número de guías de prescripción de antibióticos ha ido creciendo con el paso del tiempo. Hasta cierto punto este hecho puede llegar a constituir un factor de confusión, ya que los facultativos observan con frecuencia como existen varios documentos en los que las alternativas que se aconsejan son dispares. Para evitar esta situación sería recomendable que cada hospital dispusiera de su propia Guía de Terapéutica Antimicrobiana⁽¹⁰⁰⁾. Estos documentos siempre deben ser sometidos al consenso de los facultativos de cada hospital, ya que, en caso contrario, están abocados al fracaso.

a3) Establecimiento rutinario de auditorías terapéuticas de los antibióticos más importantes

En una situación ideal, en la cual los Servicios de Farmacia Hospitalaria dispusieran de recursos humanos suficientes, debería aplicarse de forma estricta aquella que define como “una de las funciones más importantes a desarrollar por el farmacéutico clínico es la de contribuir con sus cono-

cimientos a asegurar un uso correcto de los medicamentos”. Con este fin se ha desarrollado la farmacoepidemiología, que puede definirse como aquella ciencia que centra la observación en los fármacos, aplicando el método epidemiológico a la población general o a la población “pacientes”⁽¹⁰¹⁾. De hecho se trata de considerar las tres categorías de la investigación epidemiológica, descriptiva, analítica y evaluadora, tomando como punto de referencia al medicamento, sea para poner el punto de observación en su utilización, sea para situarlo en sus efectos⁽¹⁰²⁾.

No obstante, en la situación real de la Farmacia Hospitalaria en España, la limitación de recursos es un factor restrictivo para el desarrollo de todas las funciones que se pretenden. En el caso concreto de los antibióticos, hay que destinar esfuerzos a la realización de estudios que puedan rentabilizarse posteriormente tanto desde el punto de vista de la valoración de la prescripción, como desde la vertiente económica. A partir de estas premisas se diseñaron las auditorías terapéuticas⁽¹⁰³⁾, las cuales establecen una serie de prioridades, previas a la realización de un estudio de utilización, hasta la posterior evaluación de las medidas correctoras aplicadas tras conocer los resultados del estudio en cuestión (Tabla 25).

El tipo de estudios de utilización que puede aplicarse al campo de los antibióticos es muy variado⁽¹⁰²⁾ pudiendo clasificarse de diversas formas atendiendo a las características cuantitativas o cualitativas de los mismos. En general, los estudios que suelen realizarse en el campo de la antibioterapia pueden resumirse en retrospectivos, prospectivos y de prevalencia. Los resultados obtenidos de los estudios prospectivos^(104,105) tienen una mayor fiabilidad que los retrospectivos y los de prevalencia.

a4) Elaboración de protocolos diagnóstico-terapéuticos

La introducción de nuevos antimicrobianos lleva consigo la necesidad de elaborar actualizaciones en los protocolos diagnóstico-terapéuticos por parte de los grupos de expertos de cada hospital⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾. Cualquier modificación efectuada en un protocolo debería ser comunicada inmediatamente a todos los facultativos del hospital. Ha de evitarse que estas comunicaciones se remitan únicamente a los jefes de los servicios clínicos, para que éstos realicen una posterior difusión de la in-

formación al personal de su equipo, dado que este sistema suele fallar y siempre quedan miembros de algunos servicios a los que no llega la información necesaria. Sin embargo, aunque la difusión de la información se realice de forma personalizada, los protocolos suelen tener, como mucho, un impacto momentáneo en la prescripción para luego ir cayendo en el olvido⁽¹⁰⁹⁾. La introducción de la experiencia con protocolos “de bolsillo”⁽¹¹⁰⁾ ha generado resultados esperanzadores en cuanto a la adecuación de la prescripción de un determinado antibiótico⁽¹¹¹⁾.

a5) Existencia de líderes de opinión

Es bien conocido por parte de las personas que prestan sus servicios en hospitales, el hecho de que suelen producirse relaciones de competitividad que, aunque tienen sus aspectos positivos, existe el riesgo de que un afán de protagonismo por parte de determinadas personas dificulte el consenso a la hora de tomar decisiones en cualquiera de las áreas médicas. Por supuesto, la medicina infecciosa no se halla exenta de padecer esta situación.

b) *Instauración de políticas restrictivas de la prescripción de determinados antibióticos o familias de antibióticos*

El antiguo concepto de política restrictiva como sistema que implicaba la obligatoriedad de cumplimiento, previa a la instauración del tratamiento antimicrobiano, de un documento de seguimiento de antibióticos restringidos donde constan los datos generales del enfermo, los referentes a la infección a tratar, el antibiótico prescrito y el motivo por el cual no se han elegido otras alternativas^(112,113), ha dado paso a un sistema más moderno y que genera menos hostilidades.

El concepto moderno de política restrictiva consiste en experiencias con cambios cíclicos de antibióticos o familias de antibióticos durante periodos determinados de tiempo para disminuir la tasa de resistencias.

c) *Alternancia entre familias de antibióticos (“cycling”)*

Se ha descrito alguna experiencia con resultados positivos⁽¹¹⁴⁾ en la que como medida de corrección de

un exceso de prescripción de un determinado antibiótico, se ha realizado la retirada total de éste de la Guía Farmacológica y su sustitución por otro de espectro similar. Una experiencia⁽¹¹⁵⁾ en la que, como medida para disminuir la resistencia de *Klebsiella* a cefalosporinas, se restringió el uso de esta familia de antibióticos, tuvo como resultado una reducción de un 44 % en la incidencia de resistencias del microorganismo a ceftazidima. Esta reducción alcanzó el 70,9 % en las UCIs y un 87,5 % en la UCI quirúrgica. No obstante, se detectó un aumento de un 68,7 % en la resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem.

Sin embargo, en una revisión reciente⁽¹¹⁶⁾ que evaluó la evidencia de la alternancia antimicrobiana como medida de disminución de la resistencias bacterianas basada en estudios realizados desde 1966 a enero de 2000, se cuestiona esta estrategia. Este trabajo concluye que se requieren más estudios prospectivos que puedan confirmar el beneficio de esta medida.

d) *Adecuación continua de la prescripción antimicrobiana a las sensibilidades antibióticas del centro hospitalario en cuestión*

La mayoría de tratamiento antibióticos se instauran empíricamente, es decir, sin el conocimiento de cuál es el agente causal de la infección. En determinadas patologías como las infecciones respiratorias es, incluso, habitual la realización del tratamiento antibiótico completo sin que se aísle el agente etiológico, a no ser que la evolución de la patología sea desfavorable y haya que recurrir a la práctica de pruebas diagnósticas agresivas.

Por todo ello, es imprescindible el contacto continuo con los microbiólogos para poder adecuar los tratamientos antimicrobianos a la situación particular del hospital, en cuanto a resistencias bacterianas. Estos profesionales deben participar en la elaboración de los protocolos y Guías de Terapéutica Antimicrobiana que se elaboren en el centro hospitalario.

e) *Seguimiento de los resultados de los estudios microbiológicos*

Aunque el tratamiento de algunas infecciones (principalmente del tracto respiratorio) no se acompaña de la realización de cultivos para el aislamiento del agente etiológico de la infección y conocimiento

de las sensibilidades a los antibióticos, la práctica habitual es la de cursar muestras para la realización de estudios microbiológicos. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una tendencia a completar el tratamiento con el antibiótico inicial, aunque el antibiograma muestre alternativas más racionales desde el punto de vista de espectro antimicrobiano, cuando la evolución del enfermo es satisfactoria⁽¹¹⁷⁾. Esta situación se explicaría por un cierto temor a que el enfermo empeore si se sustituye el fármaco inicial por otro más adecuado, ya sea desde el punto de vista de espectro de actividad o del coste.

Para facilitar la labor de los médicos a la hora de la elección de la alternativa más adecuada para la instauración del tratamiento dirigido (cuando se conoce el resultado del antibiograma) es muy importante que el laboratorio de microbiología facilite información sobre aquellos antibióticos disponibles en el hospital (incluidos en la Guía Farmacoterapéutica). Excepcionalmente, existen situaciones en las que el laboratorio debe testar e informar sobre sensibilidades a antibióticos reservados para situaciones de multirresistencia, aunque no estén disponibles en el hospital.

Por otra parte, la información selectiva del Laboratorio de Microbiología, en cuanto a las distintas sensibilidades a los antibióticos, es una cuestión de máxima importancia para orientar a las Comisiones de expertos sobre situaciones particulares de resistencias bacterianas y/o valoración de otras alternativas⁽¹¹⁸⁾.

f) Interrupción automática de la prescripción antibiótica

Esta estrategia no puede realizarse de forma global. En muchas ocasiones el médico decide prolongar la terapia antibiótica en base a una evolución incierta en el curso clínico del enfermo. El efectuar una interrupción automática de la prescripción antibiótica sin previo aviso puede generar hostilidades y, de hecho, esta suspensión debería ser razonada bajo criterios diagnósticos a los cuales nunca debemos recurrir ya que se hallan fuera de la mayoría de profesionales de la Farmacia Hospitalaria.

Existe una situación concreta, en la cual podría aplicarse de una forma más extensa, siempre que estuviera pactada con anterioridad, de la suspensión automática de la prescripción antibiótica. Éste es el caso concreto de la profilaxis quirúrgica.

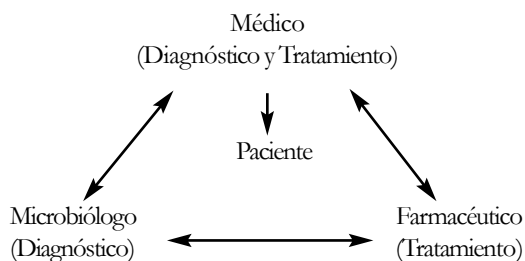
g) Desarrollo de programas informáticos relacionados con la prescripción de antimicrobianos

La disponibilidad de programas informáticos relacionados con la prescripción antibiótica puede considerarse como un factor de gran ayuda para el seguimiento de una buena política de antibióticos en el hospital. Estos programas facilitan de forma rápida y ágil toda la información relacionada con los pacientes tratados con un determinado antibiótico en un momento concreto. Incluso, la existencia de estos programas permite prescindir de otras estrategias que generan hostilidades por parte de los médicos, como son la de la cumplimentación de cuestionarios que justifiquen la prescripción de la mayoría de antibióticos.

Existen programas informáticos diseñados para aportar datos tanto cualitativos como cuantitativos de la prescripción antibiótica. Algunos se limitan a facilitar información general sobre cada uno de los tratamientos antibióticos⁽¹¹⁹⁻¹²²⁾, otros alertan sobre la idoneidad de las profilaxis quirúrgicas⁽¹²³⁻¹²⁶⁾.

h) Colaboración clínica entre farmacéutico y médico

Para conseguir una simbiosis en la labor desarrollada por el médico y farmacéutico es esencial asumir el respeto mutuo de las funciones que cada uno de estos profesionales deber llevar a cabo. A continuación se expresa gráficamente un triángulo médico-microbiólogo-farmacéutico que rodea al paciente, mostrando de forma resumida cuál sería el tipo de relación entre ellos y con el paciente:



Si bien la asistencia directa al paciente es competencia del médico, no cabe duda que la colaboración interactiva con los Servicios de Farmacia y de Microbiología es enriquecedora y beneficiosa para todos los profesionales mencionados y para el paciente, que es el eje fundamental de nuestra actividad.

Todos, con esta relación interactiva, nos beneficiamos de los conocimientos superiores de nuestros compañeros en sus campos específicos, diagnósticos y terapéuticos.

Es muy fácil aceptar que el diagnóstico, identificación, tipaje, determinación de resistencias, etc. de un microorganismo es una tarea indiscutible del microbiólogo y que sus conocimientos en este campo no los puede abarcar un médico. Lo mismo podríamos reconocer en cuanto a la terapia antiinfecciosa en la que el farmacéutico, conocedor de estos medicamentos, de su farmacocinética, de sus interacciones, de sus efectos secundarios, puede aportar conocimientos en el momento de una indicación terapéutica a un determinado paciente.

Para ello el farmacéutico tiene que, aparte de ser un conocedor experto en terapia antiinfecciosa, familiarizado con esta patología, conocer la situación clínica específica de cada paciente.

Evidentemente, es difícil conocer la situación clínica de cada paciente desde la farmacia del hospital, por eso el modelo idóneo es integrar al farmacéutico en la labor asistencial "a pie de cama" y en lo posible incorporarse al pase de visita y concretamente en los casos complicados participar en la discusión terapéutica con los miembros del Servicio de Infecciosas, aportando sus conocimientos específicos en esta terapia, una vez conocida la situación del paciente, colaborando con su opinión en la elección del antibiótico, su dosificación, vía de administración, detectando las interacciones con otros fármacos que reciba aquel paciente concreto, etc.

Si esta función la efectúa desde la farmacia hospitalaria, la información que recibe el farmacéutico puede ser muy limitada, pues muchas veces sólo detectará dosificaciones erróneas o vías de administración "irregulares" o posología equivocada.

Evidentemente con un sistema basado en un programa de seguimiento de determinados antibióticos "controlados", el Servicio de Farmacia puede detectar errores.

En un estudio publicado en 1999 en Arch Intern Med de McMullin y Bailey (Sant Louis y Washington)⁽¹²⁷⁾, en el que se valoraba únicamente el beneficio económico de la intervención farmacéutica, de 1.226 intervenciones, el 79% mejoraron el tratamiento impuesto y en el 21% con un tratamiento de igual calidad, se mejoró en cuanto al coste del producto. En el 39% de los casos se cambiaron a medicamentos más baratos.

En el 25% se suspendió la medicación innecesaria y en el 24% se modificó la vía de administración. Esta actuación reportó un descenso en el coste en un 41% y fue justamente en la terapia antiinfecciosa donde el ahorro fue mayor (55%). Este estudio demostró un ahorro en un mes, que extrapolado a un año en aquella institución (un Hospital Docente Universitario) representaba 394.000\$ dólares (426.000 Euros). No tuvo impacto en cuanto a la estancia media hospitalaria, mortalidad, índice de readmisiones, reintroducción de la medicación inicial o necesidad de reintroducción de terapia intravenosa cuando ésta fue retirada.

En otro trabajo publicado en JAMA en 1999 de Leape y Bates del Harvard School of Public Health (Boston)⁽¹²⁸⁾, se analiza el descenso en el número de efectos adversos previsibles⁽¹⁾ por medicación en una UCI (lesión producida por un error en el uso de una medicación). Para ello se incorporó un farmacéutico en una UCI las 24 horas del día, durante un periodo de 6 meses. Este hecho produjo un descenso en los efectos adversos en un 66% pasando de una tasa del 10.4/1000 pacientes/día antes de la intervención farmacéutica a un 3.5/1000 pacientes/día después de su intervención. El farmacéutico se incorporó en el equipo médico durante la visita y la prescripción del tratamiento. Se efectuaron tres preguntas:

1. ¿La participación del farmacéutico reduce la tasa de efectos adversos previsibles?
2. ¿Qué tipo de intervención debe hacer el farmacéutico?
3. ¿La participación del farmacéutico fue aceptada por los médicos y las enfermeras?

Se efectuaron 398 intervenciones farmacéuticas de las que el 99% fueron aceptadas por los médicos. En el 46% de estas correcciones incluían órdenes incompletas, dosis incorrectas, posología inadecuada, terapia duplicada, etc. En un 30% el farmacéutico participó ofreciendo información complementaria para seleccionar un determinado fármaco entre varios "parecidos" o ajustar dosis de los mismos. En un 12% el farmacéutico ofreció la posibilidad de cambio a un fármaco igual de eficaz pero más barato o menos tóxico, cambio de vía de administración. En un 5% detectó interacciones farmacológicas peligrosas o reacciones alérgicas a un fármaco. El farmacéutico también detectó errores en la dispensación por el Servicio de Farmacia en un 3% de los casos. El impacto

económico de este descenso de efectos adversos (a precio de 1995 un efecto adverso cuesta 4.684\$, que resulta 300.506 Euros). El farmacéutico en este trabajo, al incorporarse a la UCI detectó los errores en el mismo momento de la prescripción y no debió “buscar y corregir” órdenes médicas una vez habían sido cursadas a farmacia. Asimismo el farmacéutico previno errores en la administración de fármacos por parte de enfermería facilitando la consulta rápida y permanente sobre los mismos. La presencia del farmacéutico fue aceptada por el equipo médico y queda evidente en el hecho de que el 99% de las sugerencias fueron cambiadas, y para las enfermeras esta experiencia supuso un importante alivio en el trabajo. El estudio acepta tener varias limitaciones:

- Los efectos adversos a drogas son más frecuentes en los grandes hospitales universitarios (docentes) que en los demás hospitales.
- No se detectan la totalidad de efectos adversos.
- En este estudio la aceptación por parte de los médicos y las enfermeras de un farmacéutico “intruso” fue muy buena, posiblemente por las buenas relaciones interpersonales que existían, lo cual ha de ser fundamental, delimitando perfectamente las funciones que ha de cumplir cada uno. Posiblemente en unidades en que los pacientes son atendidos por diferentes equipos médicos, a horas diferentes, la participación del farmacéutico y su relación con los mismos será mucho más difícil. La intervención de un farmacéutico en colaboración con los médicos prescriptores también ha demostrado eficacia en el campo extrahospitalario⁽¹²⁹⁾.

3 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CIRUGÍA

3.1. Objetivos de la profilaxis antibiótica en cirugía

Los objetivos principales de la profilaxis quirúrgica son los siguientes⁽¹³⁰⁾:

- a) Prevenir la infección postquirúrgica en el lugar donde se realiza el procedimiento quirúrgico.
- b) Prevenir la morbi-mortalidad relacionada con la cirugía.
- c) Optimizar la duración y el coste de la atención médica hospitalaria.

- d) Disminuir al máximo la producción de efectos adversos.
- e) Minimizar el impacto del uso de antibióticos en la flora de los pacientes y en el ecosistema del hospital.

El antibiótico utilizado en profilaxis quirúrgica debe cumplir una serie de características, de entre las que destacan:

- a) Poseer actividad frente a la flora que contamina con más frecuencia la herida quirúrgica.
- b) Ser administrado en la dosis adecuada y en el momento adecuado, con el fin de asegurar una concentración elevada durante el periodo de potencial contaminación.
- c) Tener un buen perfil de toxicidad.
- d) Ser efectivo con el menor número posible de dosis para disminuir la toxicidad, afectar lo mínimo posible a la flora del paciente y hospitalaria, y no incrementar innecesariamente los costes.

La incidencia de infección postquirúrgica está influida por una serie de factores⁽¹³¹⁾:

- a) Experiencia del cirujano.
- b) Duración del procedimiento quirúrgico.
- c) Entorno hospitalario y de los quirófanos.
- d) Patología de base del paciente.

Este último factor es de suma importancia e incluye, a su vez, determinadas características como edad, estado nutricional, presencia de obesidad, diabetes, hipoxemia, existencia de una infección distal, estar sometido a tratamiento con corticoides o inmunosupresor, haber sufrido una intervención quirúrgica reciente, tratamientos con radioterapia, etc.

Una vez efectuada una visión general sobre los factores que pueden influir en la incidencia de infección postquirúrgica, habría que plantearse sobre qué argumentos se justifica la práctica de la profilaxis antibiótica. Asimismo, debe conocerse la clasificación de la cirugía en base a la posibilidad de contaminación bacteriana⁽¹³²⁾, tal como se muestra en la Tabla 26. Básicamente, debe efectuarse en aquellos procedimientos quirúrgicos con elevada incidencia de infección (principalmente cirugía limpia-contaminada y contaminada), en implantación de materiales protésicos y en los casos en los que, aunque el riesgo de infección sea bajo, las consecuencias de un proceso infeccioso

Tabla 26. Clasificación de la cirugía según el grado de contaminación bacteriana.

Cirugía limpia:

No existe un número significativo de patógenos ni en la piel previamente preparada ni en el campo quirúrgico. Los microorganismos más prevalentes son *S. aureus* y *S. epidermidis*. No hay presencia de inflamación aguda. La cirugía no implica la penetración en cavidades que posiblemente puedan estar contaminadas. Se trata habitualmente de una cirugía electiva donde se practica una técnica estéril. El riesgo de infección oscila entre el 1 y el 3%, pudiendo alcanzar el 5% cuando se introducen cuerpos extraños.

Cirugía limpia-contaminada:

Se produce penetración en cavidades contaminadas, aunque no existe infección. Principalmente en tracto genito-urinario, gastrointestinal, orofaríngeo, biliar o traqueobronquial sin existir infección previa. El antibiótico debe ser activo principalmente frente a los patógenos más comunes del tracto digestivo y genitourinario. Hay poca transgresión de la técnica estéril. Puede, o no, ser cirugía electiva. También se incluyen en este apartado aquella cirugía limpia que se realiza con carácter de urgencia y las reintervenciones dentro de los 7 días siguientes a un procedimiento de cirugía limpia. El riesgo de infección oscila entre el 5 y el 12%.

Cirugía contaminada:

Cuando, siendo inicialmente limpia, ocurre una contaminación porque la flora normal de un órgano intraabdominal, o la microflora alterada por la enfermedad o contenida en un foco séptico, se extiende por el campo quirúrgico (cavidad peritoneal, torácica, etc). Los antibióticos utilizados en profilaxis deben poseer actividad, principalmente, frente a los microorganismos intestinales aerobios y anaerobios. Existe una inflamación aguda. La cirugía se realiza sobre órganos con contaminación, tras lesiones traumáticas penetrantes de reciente producción (menos de 4 horas de evolución), o sobre heridas crónicas. La técnica quirúrgica no es estéril. El riesgo de infección es de, aproximadamente, un 20%.

Cirugía sucia:

Incluye la cirugía practicada en territorios con supuración, el drenaje de abscesos de cualquier localización, cuando existe perforación de vísceras huecas y los traumatismos de menos de 4 horas de evolución. También está relacionada con heridas abiertas, áreas purulentas, laceraciones por mordedura de animal o humana. El riesgo de infección es el más elevado, pudiendo superar el 30%.

puedan ser graves. Existen algunos casos, como en cirugía torácica e intervención de hernias, en los que, a priori, no se cumplen estas premisas pero que se han incluido en las recomendaciones de expertos^(133,134).

Es muy difícil establecer el beneficio potencial de una profilaxis antibiótica en estudios sobre procedimientos quirúrgicos en los que la incidencia de infección es baja (estudios frente a placebo). En estos casos se necesitarían estudios en los que el tamaño de la muestra fuera muy grande. Por esta razón, ante la duda es preferible “curarse en salud” aunque la mayoría de estudios carezcan de soporte estadístico.

En cuanto a la selección del antibiótico más adecuado, no existe evidencia que demuestre que los nuevos antibióticos superen a los utilizados tradicional-

mente (de espectro más reducido). Por otra parte, la mayoría de estudios comparativos tienen un bajo poder estadístico al incluir un número de pacientes insuficiente. La selección antibiótica debe basarse en una serie de consideraciones:

- a) Actividad antibacteriana determinada
- b) Perfil farmacocinético
- c) Facilidad de administración
- d) Perfil de toxicidad
- e) Coste

El agente antimicrobiano seleccionado debe poseer actividad frente a los patógenos implicados con mayor frecuencia en las infecciones postquirúrgicas.

El desarrollo de colonización o resistencia es un factor limitante para la utilización de determinados antibióticos⁽¹³⁵⁾. La presencia de cepas productoras de betalactamasas se ha implicado en el fracaso de algunos antibióticos como cefazolina o cefamandol⁽¹³⁶⁾. A pesar de ello la incidencia de fracasos quirúrgicos imputables al uso de cefazolina es muy baja. El hallazgo frecuente, en un hospital determinado, de estafilococos resistentes a meticilina (MRSA) o estafilococos coagulasa negativos puede ser un factor limitante para el uso de cefazolina. Esta situación se ha observado en cirugía cardiotorácica, ortopédica, vascular y de sistema nervioso central. Por otra parte, el uso excesivo de glucopéptidos como vancomicina o teicoplanina aumenta el riesgo de selección de enterococos resistentes a estos antibióticos⁽¹³⁷⁾. La vancomicina debería utilizarse en alergia a betalactámicos o en cirugía protésica en hospitales con tasas superiores al 20% de MRSA o *Staphylococcus epidermidis* resistentes a meticilina⁽¹³⁸⁾.

Otro factor importante a considerar es el momento adecuado en el que debe administrarse el antibiótico. La profilaxis implica la distribución del fármaco al órgano quirúrgico antes de que pueda producirse la contaminación bacteriana. Por lo tanto, debe administrarse antes de realizar la primera incisión quirúrgica. En un estudio prospectivo se demostró que la administración del antibiótico 2 horas antes de la cirugía no fue más efectiva que la cirugía sin profilaxis con antibiótico, o bien cuando se administró después de la cirugía⁽¹³⁹⁾. El momento óptimo de administración del antibiótico profiláctico debería situarse entre 30 y 60 minutos antes de la intervención. Sin embargo, la administración durante la inducción de la anestesia suele asegurar concentraciones adecuadas durante la cirugía, salvo en cesáreas (la administración debe efectuarse después de pinzar el cordón umbilical) y en cirugía de colon, en donde se recomienda iniciar la profilaxis con antibióticos por vía oral 19 horas antes de la intervención⁽¹⁴⁰⁾.

En cuanto a la duración de la profilaxis antibiótica, en la mayoría de procedimientos no está justificada la prolongación una vez finalizado el acto quirúrgico⁽¹⁴¹⁾. En cualquier caso, no debería exceder, como máximo, más allá de las 24 horas después de la cirugía⁽¹⁴²⁾. Únicamente está justificada la prolongación hasta 72 horas en cirugía torácica (ejemplo, en toracostomía en tubo cerrado por traumatismo puede prevenirse el empiema)⁽¹⁴³⁾. Otra excepción la constituye la cirugía sucia donde suelen presentarse complicaciones con infecciones; la administración de fármacos antimicrobianos se

considera más tratamiento que profilaxis y debe prolongarse durante varios días en el postoperatorio, habitualmente 5 días⁽¹⁴²⁾.

Existen situaciones especiales en las que es recomendable administrar una segunda dosis intraoperatoria, este es el caso de aquellas intervenciones que se prolongan un tiempo superior al doble de la semivida biológica del antibiótico. No es necesario si el paciente presenta una insuficiencia renal importante y el antibiótico tiene como vía de eliminación principal la urinaria.

Otra situación en la que debería administrarse dosis suplementaria de antibiótico es cuando se producen pérdidas superiores a 1 litro de sangre⁽¹⁴⁴⁾.

La vía de administración principal del antibiótico es la intravenosa. No obstante, existen situaciones en las que se utiliza la vía oral o la tópica (ejemplo, cirugía oftalmológica). La vía oral se utiliza en descontaminación intestinal en cirugía colorrectal.

3.2. Recomendaciones generales de profilaxis antibiótica quirúrgica en adultos

En la Tabla 27 se muestran las recomendaciones de profilaxis antibiótica en adultos de la Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria⁽¹³⁰⁾, junto con el nivel de evidencia de cada una de ellas. En España la amoxicilina/clavulánico es un antibiótico que podría recomendarse como agente profiláctico en la mayoría de intervenciones quirúrgicas⁽⁹⁹⁾. No obstante, al no estar disponible en USA la especialidad para administración intravenosa, existen pocas experiencias publicadas al respecto.

4 DESINFECTANTES Y ANTISÉPTICOS

4.1. Desinfectantes

Gran parte del material médico-quirúrgico debe utilizarse bajo unas estrictas condiciones de control microbiológico para evitar que vehiculen gérmenes e infecten a los pacientes durante su utilización, garantizando un proceso adecuado de desinfección. En función del grado de invasividad sobre el organismo humano relacionado con la utilización de cada material en el organismo humano, se describen tres niveles de desinfección: esterilización, desinfección de alto nivel y limpieza o desinfección de bajo nivel. La esterilización es el proceso que permite la destrucción de todas las formas

Tabla 27. Clasificación de la cirugía según el grado de contaminación bacteriana.

Cirugía	Antibiótico	Alternativa	Nivel de evidencia
Cardiorábrica	cefazolina 1 g iv en la inducción de la anestesia (IA)** seguidos de 1 g/8 h durante 72 h	vancomicina 1 g con o sin gentamicina 2 mg/kg seguidos de 1 g/12 h durante 72 h	A
Gastrointestinal (GI)			
Gastroduodenal			
Procedimientos con entrada en el lumen del tracto (GI)	cefazolina 1g (IA)**		A
Vagotomías altamente selectivas, fundectomía de Nissen's y procedimiento de Whipple's	Idem		C
Tracto biliar			
Procedimiento abierto	Idem		A
Procedimiento laparoscópico	Idem		B
Apendicectomía			
Por apendicitis no complicada	amoxicilina/clavulánico*** 1 g (IA)**	metronidazol 0,5 g + aztreonam***1 g (IA)**	
Colorrectal			
	neomicina + eritromicina base 1 g (tras completar preparación mecánica intestinal) 19,128 y 9 h antes de la cirugía		A B
		vancomicina 1 g	A
Cabeza y cuello			A
Limpia			
Colocación de prótesis Limpia-contaminada	Ninguno cefazolina 1 g (IA)** cefazolina 2 g (IA)** y 1g/8 h durante 24 h cefazolina 1 g (IA)**		B (bajo riesgo) A (alto riesgo)
Craneotomía electiva o maniobras implicando líquido cefalorraquídeo			
Obstétrica o ginecológica			
Cesárea	cefazolina 2 g iv inmediatamente después del pinzamiento del cordón umbilical		A C
Histerectomía (vaginal, abdominal o radical)	cefazolina 1 g (IA)**		
Oftalmológica	polimixina + trimetoprim*** o tobramicina 0,3% o gentamicina 0,3%, 1-2 gotas instiladas antes del procedimiento		

Tabla 27. Clasificación de la cirugía según el grado de contaminación bacteriana (continuación).

Cirugía	Antibiótico	Alternativa	Nivel de evidencia
Ortopédica			
Limpia, sin implantación de prótesis	Ninguno		C
Reparación de fractura de cadera	Cefazolina 1 g (IA)* y 1 g/8 h durante 24 h	Vancomicina 1 g	A
Implantación dispositivos de fijación internos	Cefazolina 1 g (IA)* y 1 g/8 h durante 24 h	Vancomicina 1 g	C
Sustitución total de articulaciones	Cefazolina 1 g (IA)* y 1 g/8 h durante 24 h	Vancomicina 1 g	A
Urológica (sólo en pacientes de alto riesgo)	**		
Vascular	Cefazolina 1 g (IA) y 1 g/8 h durante 24 h	Vancomicina 1 g con o sin gentamicina 2 mg/kg iv	A

**La vancomicina constituye la alternativa de elección en la mayoría de situaciones de alergia a betalactámicos.
 ** IA= inducción de la anestesia.
 ***En USA disponen de polimixina+neomicina+gramicidina. Se ha adaptado la profilaxis a los colirios disponibles en España. Actualmente se recomienda como alternativa el uso de fluoroquinolonas.

de vida, mientras que la desinfección es la eliminación de las formas vegetativas⁽¹⁴⁵⁾.

Los desinfectantes son sustancias químicas que se aplican sobre material inerte para esterilizarlo o desinfectarlo. Además se utilizan para desinfectar zonas del hospital que requieren un elevado grado de limpieza.

Debido a su potencial toxicidad, los desinfectantes no pueden aplicarse sobre tejidos vivos.

a) Gases esterilizantes

a1) Oxido de etileno

Características: es un gas esterilizante con gran poder germicida. Actúa por alquilación sobre los ácidos nucleicos de todos los microorganismos. Los priones son las únicas partículas que pueden escapar a la actividad del óxido de etileno⁽¹⁴⁴⁾.

Actividad: toda aquella forma de vida con material genético.

Indicaciones: este método se utiliza para esterilizar material plástico, gomas y material delicado que no puede someterse a otras técnicas⁽¹⁴⁶⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones: el óxido de etileno es un gas muy irritante sobre las mucosas. La exposición aguda a este agente esterilizante puede causar náuseas, vómitos, depresión del sistema nervioso central y edema pulmonar. La exposición crónica se asocia con mutagénesis, carcinogénesis y reacciones neurológicas⁽¹⁴⁷⁾. Debido a los potenciales efectos tóxicos del óxido de etileno, es muy importante airear adecuadamente todo el material expuesto al gas. Existen, además, unas normas que limitan la exposición de los profesionales que pueden estar en contacto con este agente. Así, la OSHA (Occupational Safety & Health Administration) limita la exposición al óxido de etileno a 1 ppm de aire en el área laboral durante un periodo de 8 horas⁽¹⁴⁸⁾.

b) Aldehídos

Los aldehídos más frecuentemente utilizados en el medio hospitalario son el glutaraldehído 2% y el formaldehído 2-8%.

Características: estos compuestos actúan por combinación de su grupo aldehído con grupos amino, desestabilizando las estructuras celulares.

Actividad: actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos, micobacterias y virus.

Indicaciones: se utilizan para la esterilización o desinfección de alto nivel de material diverso (membranas de diálisis, respiradores, endoscopios, equipos de anestesia...)⁽¹⁴⁶⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones: la exposición a gases de formaldehído produce irritación de las mucosas oftálmicas y tracto respiratorio. El contacto de los aldehídos con la piel puede producir dermatitis y sensibilización a estos productos. La concentración límite de formaldehído definida por la OSHA en un puesto de trabajo es de 0.75 ppm (media durante un periodo de 8h). El límite de exposición aguda es de 2 ppm durante 15 minutos⁽¹⁴⁹⁾.

c) Fenoles

Los fenoles se utilizan como desinfectantes y antisépticos. El cresol presenta una actividad bactericida y fungicida tres veces superior a la del fenol y habitualmente se utiliza como desinfectante. El resto de los fenoles se utilizan básicamente como antisépticos.

c1) Cresol

Características: es una mezcla de tres isómeros metílicos del fenol⁽¹⁵⁰⁾.

Actividad: bactericida frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos. Actividad moderada frente a hongos, virus y micobacterias⁽¹⁴⁶⁾.

Indicaciones: desinfección por inmersión de material sanitario y de superficies (suelos, paredes,...)⁽¹⁴⁶⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones: no se recomienda usar para desinfectar materiales plásticos o aparatos que puedan absorber el fenol y que posteriormente tengan que aplicarse sobre la piel porque puede producir quemaduras⁽¹⁵¹⁾.

4.2. Antisépticos

Los antisépticos son un amplio grupo de productos de naturaleza muy diversa destinados a ser aplicados, exclusivamente, por vía tópica sobre diferentes superficies corporales íntegras o lesionadas para facilitar su limpieza y minimizar la presencia de microorganismos que podrían dar lugar a procesos infecciosos.

La utilización de los antisépticos está muy extendida, desde el tratamiento de pequeñas heridas que pueden producirse en la vida cotidiana hasta el lavado de manos y la prevención de infecciones en las uni-

dades de hospitalización que precisan de un grado más elevado de antisepsia.

Las características que debe reunir un buen antiséptico son:

- Amplio espectro antimicrobiano.
- Acción bactericida rápida.
- Actividad prolongada.
- Sin absorción sistémica.
- Buen perfil de seguridad.
- Mantener su actividad en presencia de fluidos orgánicos.

Se clasifican los antisépticos más frecuentemente utilizados según su estructura química describiendo su actividad, sus indicaciones y sus reacciones adversas.

a) Alcoholes

Características: actúan reduciendo la tensión superficial de los microorganismos y precipitando sus proteínas. La concentración que mejor facilita la penetración intracelular del alcohol es la del 70%⁽¹⁴⁶⁾.

a1) Alcohol etílico 70%

Actividad: bactericida de acción rápida frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos. Buena actividad frente a *M. tuberculosis* y frente a hongos. Frente a virus su actividad incluye enterovirus, virus de la hepatitis B y VIH⁽¹⁵⁰⁾. El alcohol etílico no penetra en el interior de esporas y, por lo tanto, no actúa sobre estas formas deshidratadas.

Indicaciones: antisepsia de zonas de piel intacta donde se tiene que administrar una inyección o se tiene que realizar alguna intervención quirúrgica menor. Antisepsia de manos. Para garantizar una buena actividad antiséptica se tiene que aplicar durante un mínimo de 2 minutos. No debe aplicarse sobre heridas debido a que produce la precipitación de proteínas y pueden formarse coágulos que faciliten el crecimiento bacteriano.

Reacciones adversas y contraindicaciones: la aplicación continuada sobre piel intacta provoca irritación y sequedad. Es irritante sobre superficies mucosas y sobre zonas de piel lesionadas.

a2) Alcohol isopropílico 70%

Actividad: similar a la del etanol 70%.

Indicaciones: similar a las del etanol 70%.

Reacciones adversas y contraindicaciones: la inhalación de grandes cantidades de alcohol isopropílico puede producir cefalea, náuseas, vómitos, narcosis y coma. La toxicidad del alcohol isopropílico es, aproximadamente, dos veces superior a la del etanol.

b) Biguanidas

b1) Digluconato de clorhexidina

Características: la clorhexidina es una biguanida que a pH fisiológico actúa como detergente catiónico. Mediante su carga positiva, la molécula se une a estructuras proteicas de la superficie bacteriana, alterando la permeabilidad de la pared celular y provocando la muerte del microorganismo.

El digluconato de clorhexidina es un antiséptico de acción rápida y prolongada gracias a sus buenas características de adhesividad. Su actividad es máxima a pH neutro o ligeramente ácido y disminuye si el antiséptico interacciona con detergentes aniónicos. Se inactiva en presencia de materia orgánica y de sales minerales (utilizar agua destilada para preparar las diluciones acuosas). Las soluciones de clorhexidina tienen que protegerse de la luz.

Actividad: buena actividad frente a bacterias aerobias y anaerobias facultativas. Algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* intrahospitalarias pueden ser resistentes a las concentraciones habitualmente utilizadas. El digluconato de clorhexidina presenta actividad variable frente a hongos y virus (activo frente a VIH). Es inactivo frente a micobacterias y esporas.

Indicaciones: normalmente se utiliza para desinfectar piel y mucosas, especialmente si existe hipersensibilidad al yodo:

- Desinfección preoperatoria de piel: solución alcohólica 0,5%.
- Desinfección de heridas y quemadas: solución acuosa 0,05%.
- Lavado quirúrgico de manos: solución acuosa 4% + detergente no iónico.
- Higiene bucal: solución acuosa 0,2%.
- Irrigaciones oculares: solución acuosa 0,25%.

La clorhexidina se ha utilizado también formulada como colirio al 0,02% para el tratamiento de queratitis por amebas⁽¹⁵²⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad. No debe utilizarse en

personas con historia de sensibilización al antiséptico. Puede producir irritación de tejidos sensibles (meninges, oído medio) por lo que no se recomienda su utilización sobre estas superficies. Para aplicar sobre la mucosa ocular deben utilizarse soluciones diluidas (0,02%). Los enjuagues con clorhexidina o la utilización de geles orales que la contengan pueden provocar la decoloración reversible de la lengua y los dientes y la pérdida transitoria del sentido del gusto⁽¹⁵⁰⁾.

c) Derivados clorados

Características: la actividad germicida de estos compuestos se atribuye a su capacidad para ceder cloro. El cloro es capaz de penetrar en el interior celular e inactivar sistemas enzimáticos y otros compuestos proteicos. Estos antisépticos deben utilizarse siempre a las concentraciones necesarias para alcanzar el nivel de “demanda de cloro”. La “demanda de cloro” es el parámetro que hace referencia a la cantidad de materia orgánica que debe inactivarse.⁽¹⁴⁶⁾

Los derivados de cloro son antisépticos de acción rápida pero no prolongada. Su actividad es máxima a pH entre 4-7.

c1) Hipoclorito sódico

Actividad: buena actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos y virus. Actividad moderada frente a micobacterias y esporas.

Indicaciones: el hipoclorito sódico (lejía) se utiliza principalmente como desinfectante. La lejía puede ser útil también para desinfectar agua de bebida (1 mg de cloro libre por litro de agua)⁽¹⁴⁶⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones: muy irritante sobre la piel y las mucosas. Su ingesta produce graves lesiones en mucosa gástrica e intestinal.

c2) Cloramina T

Actividad: similar a la del hipoclorito sódico.

Indicaciones: la solución acuosa al 0,25% se utiliza para la limpieza de heridas abiertas. La solución al 2% se utiliza para desinfectar agua de bebida. Se recomienda que la solución de cloramina T se utilice inmediatamente después de su preparación debido a su rápida pérdida de actividad.

Reacciones adversas y contraindicaciones: no descritas.

d) Derivados yodados

Características: antisépticos que actúan cediendo yodo orgánico sobre la superficie donde se aplican. El yodo produce la muerte de los microorganismos por oxidación e inactivación de material molecular.

Son antisépticos de acción rápida. En presencia de materia orgánica su actividad disminuye, aunque esta disminución es inferior respecto a otros antisépticos halogenados. Son los antisépticos de elección en el medio hospitalario.

Su aplicación sobre superficies corporales puede producir la aparición de manchas sobre la piel y la ropa. Para lavarlas se recomienda utilizar una solución de tiosulfato sódico.

Los derivados yodados deben mantenerse protegidos de la luz en recipientes opacos.

Actividad: buena actividad bactericida frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos. Los derivados yodados son eficaces frente a hongos. Su actividad es moderada frente a micobacterias, virus y esporas.

d1) Alcohol yodado

Indicaciones: el alcohol yodado se utiliza a una concentración del 1% para desinfectar la piel en el pre-operatorio y en cateterismos vesicales. El alcohol facilita la penetración y la dispersión del yodo en el momento de su aplicación. Su actividad disminuye cuando la solución se seca. Las soluciones al 2% se utilizan también para desinfectar agua de bebida (5-10 gotas/L)⁽¹⁵¹⁾.

Reacciones adversas y contraindicaciones: puede producir irritación de la piel y reacciones de sensibilización. Las soluciones más concentradas (7%) pueden quemar la piel. No mezclar nunca con derivados mercuriales porque pueden formarse precipitados muy tóxicos.

d2) Povidona yodada

Indicaciones: se utiliza en solución al 4-10% para desinfectar heridas abiertas y pequeñas quemadas, para desinfección pre-quirúrgica y de catéteres y equipos de diálisis. La povidona yodada mantiene buena actividad en presencia de secreciones corporales, fluidos tisulares, surfactantes y tejidos debridados. Su potencia es menor que la del alcohol yodado pero presenta menor incidencia de reacciones adversas.

Reacciones adversas y contraindicaciones: la povidona yodada puede producir reacciones de hipersensibilidad e irritación de piel y mucosas. En superficies desnudas de piel o sobre grandes quemadas tiene que utilizarse con precaución debido a que se ha observado una mayor capacidad de absorción transcutánea del producto y, por lo tanto, la posibilidad de un aumento de las concentraciones plasmáticas de yodo y de riesgo de hipotiroidismo, acidosis metabólica, hipernatremia y alteraciones renales. Por la misma razón, la povidona yodada tiene que utilizarse con precaución en población pediátrica, especialmente en recién nacidos y en maniobras perinatales. Es adecuado controlar la función tiroidea de los recién nacidos a los que se les aplica este antiséptico. En niños y en adolescentes puede dar lugar a una exacerbación del acné. No utilizar en pacientes con intolerancia al yodo o con problemas de glándula tiroidea⁽¹⁵⁰⁾.

e) Derivados de plata

Características: actúan liberando iones de plata. La plata se combina con grupos sulfhidrilo de las proteínas bacterianas y produce su desnaturalización y precipitación.

e1) Nitrato de plata

Actividad: buena actividad frente a bacterias gramnegativas. Frente a gérmenes grampositivos su actividad es menor. El nitrato de plata es buen antifúngico. Su actividad es moderada frente a virus (activo frente a herpes simple). Antiséptico inactivo frente a micobacterias y esporas.

Indicaciones: como antiséptico se había utilizado en la profilaxis de la oftalmía neonatorum producidas por clamidias y gonococos (solución acuosa al 1%). Actualmente se ha visto desplazado por otras alternativas mejor toleradas, aunque su eficacia es controvertida y se recomienda tratamiento sistémico con un macrólido si se documenta infección ocular en el recién nacido⁽¹⁵³⁾. A concentración del 0,5% se ha utilizado en la profilaxis de la infección de zonas de piel quemadas. A concentraciones superiores al 1% presenta actividad cáustica (utilizado para quemar verrugas).

Reacciones adversas y contraindicaciones: utilizado como colirio produce conjuntivitis en el 90% de las aplicaciones. La utilización de soluciones de concentración superior al 1% se relaciona con la apa-

rición de reacciones adversas graves a nivel ocular (opacificación corneal, cataratas, ceguera). La interacción tópica del nitrato de plata con diferentes gérmenes grampositivos puede dar lugar a la reducción del nitrato a nitrito. Este compuesto puede absorberse transdérmicamente y producir metahemoglobinemia⁽¹⁵⁴⁾. La solución de nitrato de plata al 0,5% es hipotónica y su utilización prolongada puede dar lugar a alteraciones electrolíticas por pérdida de sodio, potasio, calcio y aniones. La argiria es una reacción de precipitación de plata que puede observarse sobre la superficie de aplicación del antiséptico.

e2) Sulfadiazina argéntica

Este antiséptico combina la actividad bactericida de la plata y la actividad bacteriostática de la sulfadiazina.

Actividad: buena actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas y hongos. Actividad moderada frente a virus. La sulfadiazina argéntica no es activa frente a micobacterias ni esporas.

Indicaciones: es el antiséptico de elección en la prevención de infecciones en enfermos quemados. Se utiliza en cremas al 1%. Se aplica sobre superficies quemadas 1 ó 2 veces al día.

Reacciones adversas y contraindicaciones: en ocasiones, puede producir picor, erupciones y otras alteraciones cutáneas. Su aplicación sobre grandes zonas quemadas puede producir la absorción de pequeñas cantidades de sulfadiazina que pueden dar lugar a la aparición de reacciones adversas características de la administración sistémica de sulfamidas⁽¹⁵⁵⁾. Se recomienda no utilizar en neonatos ni en niños menores de 2 meses de edad debido al riesgo de kernicterus asociado a las sulfamidas. En pacientes con función renal o hepática alterada puede producirse un acúmulo de sulfadiazina.

La plata de la sulfadiazina argéntica no se absorbe a través de las superficies aplicadas. No produce las alteraciones electrolíticas características del uso prolongado del nitrato de plata. Se ha observado que un 50% de los pacientes quemados que han sido tratados con este antiséptico han desarrollado leucopenia. No obstante, no se ha podido atribuir la aparición de este efecto tóxico a la utilización de sulfadiazina argéntica ya que es posible que esta reacción sea consecuencia directa del estado clínico del enfermo. De todas maneras, es recomendable monitorizar la concentración de células blancas en plasma de los pacientes tratados con sulfadiazina argéntica.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad debidas a la plata o a la sulfamida durante la utilización de este antiséptico.

f) Oxidantes

f1) Permanganato potásico

Actividad: bacteriostático frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos. Buena actividad frente a hongos. El permanganato de potasio no presenta actividad frente a micobacterias, virus o esporas.

Indicaciones: se utiliza a concentraciones de 1/10.000 para lavar heridas, úlceras y abscesos. También se ha utilizado para impregnar vendajes para desecar heridas con riesgo de infectarse. Actualmente su uso es muy limitado ya que se ha visto superado por otros antisépticos de actividad superior. En contacto con fluidos corporales, la actividad del permanganato de potasio disminuye.

Reacciones adversas y contraindicaciones: se inactiva en presencia de materia orgánica. La solución que pasa a color pardo tiene que ser rechazada debido a la pérdida de actividad por oxidación.

f2) Agua oxigenada

Actividad: bacteriostático de baja potencia. El agua oxigenada es activa frente al virus VIH⁽¹⁴⁶⁾. Su actividad antiséptica se atribuye principalmente al radical hidroxilo libre. En contacto con tejidos produce oxígeno.

Indicaciones: se utiliza en soluciones al 3% para lavar heridas. Facilita la eliminación de detritus tisulares. Las soluciones al 1,5% se utilizan para lavados bucales.

Reacciones adversas y contraindicaciones: la utilización continuada para desinfección oral puede producir alteraciones en la lengua que desaparecen después de suspender su utilización. En presencia de materia orgánica, disminuye la liberación de oxígeno. La administración de agua oxigenada en cavidades cerradas es peligrosa.

g) Colorantes

g1) Violeta de genciana

Actividad: bactericida frente a gérmenes grampositivos pero inactivo frente a gramnegativos. Actividad moderada frente a hongos. Inactivo frente a micobacterias, virus o esporas.

Indicaciones: se utiliza en solución acuosa al 0,02-1% para aplicación sobre piel intacta. Actualmente sólo se utiliza para el tratamiento de determinadas micosis.

Reacciones adversas y contraindicaciones: se aconseja utilizar sólo sobre piel intacta porque se ha descrito como carcinógeno en animales⁽¹⁵⁰⁾.

b) *Compuestos de amonio cuaternario*

Características: moléculas surfactantes que actúan como detergentes. La capacidad para disolver membranas determina su actividad antiséptica. Además, el amonio cuaternario presenta actividad bactericida. Las soluciones alcohólicas aumentan la actividad de estos antisépticos. Contrariamente, éstos pierden actividad en medios ácidos y en contacto con materia orgánica.

h1) Cloruro de benzalconio y cetrimida

Actividad: buena actividad exclusivamente frente a bacterias grampositivas. Actividad moderada frente a hongos y virus (activo frente al VHS, virus VIH y virus de la hepatitis B).

Indicaciones: actualmente sólo se utiliza para limpiar mordeduras (actividad frente al virus de la rabia). Las soluciones de cloruro de benzalconio se utilizan al 0,01-0,1% para limpiar pequeñas heridas y para realizar duchas vaginales. El cloruro de benzalconio también se ha utilizado como espermicida.

La cetrimida se utiliza en soluciones al 0,1-1% y frecuentemente se asocia a clorhexidina.

Reacciones adversas y contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad. Son compuestos catiónicos que pueden producir irritación cuando se aplican sobre la piel y mucosas.

i) *Derivados mercuriales*

Actividad: bacteriostático frente a bacterias grampositivas y algunas bacterias gramnegativas. Actividad moderada frente a hongos e inactivo frente a micobacterias, virus o esporas.

Indicaciones: actualmente su uso es muy escaso. Reacciones adversas y contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad después de su utilización repetida sobre la piel. Su aplicación sobre extensas zonas sin piel puede producir reacciones sistémicas tóxicas, principalmente nefrotoxicidad, por absorción de mercurio⁽¹⁵⁴⁾.

j) *Miscelánea*

j1) Nitrofurazona

Actividad: amplio espectro antimicrobiano frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos. No presenta actividad frente a *Serratia* sp ni *Pseudomonas aeruginosa*.

Indicaciones: se utiliza en forma de preparaciones tópicas sobre superficies quemadas. Se utilizan preparaciones al 0,2%.

Reacciones adversas y contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad (exantema, picor, edema local). Su utilización sobre superficies quemadas puede dar lugar a la aparición de superinfecciones por organismos no sensibles (*P. aeruginosa*, hongos).

k) *Otros aspectos importantes*

Además de la actividad intrínseca del propio antiséptico, es importante conocer la naturaleza del vehículo en el que está incorporado. El excipiente debe ajustarse al tipo de superficie sobre la que tiene que aplicarse el antiséptico. De este modo, por ejemplo, los productos dirigidos a la higiene de superficies intactas tienen que ser fácilmente miscibles y arrastables por el agua para facilitar su extensibilidad y limpieza. Asimismo, los productos dirigidos a ser aplicados sobre superficies lesionadas tienen que permitir un secado rápido de la misma para dificultar la colonización por microorganismos y facilitar la renovación de la epidermis (excipientes no oclusivos).

Por otro lado, frente a una lesión aparentemente infectada es importante recomendar al paciente que se dirija a un especialista porque probablemente, además del tratamiento tópico, sea necesario iniciar tratamiento antibiótico sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ostroff SM, Leduc JW. Global Epidemiology of infection diseases. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infections diseases. New York: Churchill Livingstone 2000, 167-78.
2. Saballs M, Saballs P. Infecciones por virus. En: Drobnic L, Grau S, eds. Manual de las infecciones y su tratamiento. Barcelona: Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, 1998; 307-15.

3. Martínez Roig A. Tratamiento antibiótico en prematuros, recién nacidos y lactantes. En: Drobnic L. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en atención primaria. Barcelona. Profármaco 2001.
4. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, et al., eds. Guía de terapéutica antimicrobiana. Masson, Barcelona, 2001.
5. Drobnic L. Principios generales de la terapéutica antibiótica. En: Drobnic L, ed. Tratamiento antimicrobiano. Emisa, Madrid, 1997; 639-51.
6. Bleck TP, Greenlee JE. Approach to the patient with central nervous system infection. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone 2000, 950-9.
7. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-16.
8. Collin B, Hanley J. ¿Tiene importancia la edad? Las infecciones y la vejez. En: Gates RH, ed. Secretos de la Infectología. McGraw-Hill Interamericana Madrid, 1998; 60-5.
9. Weinstein RA. Control de la infección en el Hospital. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, 1998; 969-73.
10. Chambers HF, Sande MA. Antimicrobial agents. General considerations. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed. McGraw-Hill; New York, 1996; 1029-56.
11. Moellering, Jr RC. Principles of anti-infective therapy. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RD, eds. Principles and practice of infectious diseases on CR-ROM, 5ª ed. Churchill Livingstone, 2000.
12. Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, et al. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *Am J Med* 1999; 107:166-8.
13. McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, et al. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic bone marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1512-4.
14. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1177-83.
15. Cerny A, Pichler W. Allergy to antibacterials: the problem with beta-lactams and sulfonamides. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1998; 7: 23-36.
16. Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann allergy asthma immunol* 1995; 74: 167-70.
17. Marín M, Sales P, Grau S, et al. "kit" de desensibilización con cotrimoxazol. *Farm Clin* 1998; 15:54-8.
18. Campany D, Sales P, Grau S, et al. Desensibilización con sulfadiazina en un paciente con toxoplasmosis cerebral refractario al tratamiento alternativo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:155-6.
19. Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, et al. The use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs, 5ª ed. Butterworth-Heinemann. Oxford, 1997.
20. Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, et al. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 271-6.
21. Ramírez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:848-50.
22. Bergoglio REM. Antibióticos. Córdoba, Argentina 1975.
23. Duval J, Soussy CJ, eds. Antibiothérapie. Mason. París, 1972.
24. Garrod and O'Grady. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1971.
25. Helwig H. Antibiotika-chemotherapie. Stuttgart: G. Thieme, 1970.
26. Hughes WH and Stewart HC. Concises Antibiotic Treatment. Altrincham: ButherWorths, 1970.
27. Kagan. Antimicrobial Therapy. Sanders Comp. London, 1970.
28. Llorens Terol J. Antibióticos en Pediatría. Monografies Mediques. Barcelona, 1972.
29. Neuman M. Vademecum des antibiotiques. Librairie Maloine. Paris, 1971.
30. Simon C und Stille W. Antibiotika-therapie in Klinik und Praxis. Ed. Schatauer. Stuttgart, 1970.
31. Smith H. Anmtibiotics in Clinical Practice. Pitman Medical. Kent, 1977.
32. Walter AM und Heilmeyer L. Antibiotika-Fibel G. Thieme Verlag. Stuttgart, 1969.
33. Willams JD, and Geddes AM. Chemotherapy. Clinical Aspects of Infections. Plenum Press. New York, 1976.
34. Acar J. Association des antibiotiques. La Vie Medicale, ed. española. Madrid, 1975.
35. Bastin R, Lepresle C, Acar J, et al. Les associations medicamenteuses en pathologie infectieuse. Paris: Librairie Maloine, 1971.
36. Actualité thérapeutique. Les associations d'antibiotiques. La Presse médicale. Paris, 1971.
37. Bastin R, Lepresle C, Acar J, et al. Les associations medicamenteuses en pathologie infectieuse. *Therapie* 1964; XIX, (9).

38. Brumfit W, Percival A. Antibiotic Combinations. *Lancet*, 1971, 387.
39. Jawetz E. Combined antibiotic action Some Definitions and correlations between Laboratory and Clinical Results. *Antimicrob Agents Chemother* 1967; 203.
40. Chambers HF, Sande MA. Antimicrobial Agents. General considerations. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. The MacGraw Hill Companies, New York, 1996; 1029-56.
41. Garrod LP. Antagonism between Antibiotics. *BMJ* 1973; 110.
42. Álvarez Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2001; 61:763-75.
43. Ballas SK. The pathophysiology of hemolytic anemia. *Trans Med Rev* 1990; 4:236-56.
44. Peters JH, Miller KS, Brown P. Studies on the metabolic basis for the genetically determined capacities for isoniazid inactivation in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 150:298-304.
45. Ellard GA. The potential clinical significance of the isoniazid acetylator phenotype in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1984; 65:211-27.
46. Grau S, del Villar A. Antibioticoterapia durante el embarazo y la lactancia. En: Drobnic L, ed. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en atención primaria. Barcelona. *Profármaco*, 2001; 42-6.
47. Korzeniowski OM. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:639-51.
48. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Facts and Comparisons, 2000.
49. Barlett JG. Pocket Book of Infectious Disease Therapy. Media: Williams and Wilkins, 1997. Holford N. Drug Data Handbook. Auckland: Adis, 1998. Calvert JF, Hunter KA. Nomograms for dosing commonly used drugs by creatinine clearance. *Hosp Pharm* 1993; 28:1089-94.
50. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron* 1976; 16:31-41.
51. Levey AS, Breyer J, Greene T, et al, for the modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rat creatinine. A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70.
52. Tschida SJ, Vance-Bryan K, Zask DE. Anti-infective agents and hepatic disease. *Med Clin North Am* 1995; 79:895-917.
53. Singh N, Yu VL, Miele LA, et al. B-lactam antibiotic-induced leukopenia in severe hepatic dysfunction: Risk factors and implications for dosing in patients with liver disease. *Am J Med* 1993; 94:251-6.
54. Westphal JF, Jehl F, Vetter D. Pharmacological, toxicologic, and microbiological considerations in the choice of initial antibiotic therapy for serious infections in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Infect Dis* 1994; 18:324-35.
55. Durack DT. Infective endocarditis. In: Hoeprich PD, Colin Jordan M, Rondald AR, eds. Infectious Diseases. A treatise of Infectious Processes. Philadelphia: Lippincott Company 1997; 1233-48.
56. Mediavilla A, Florez, García-Lobo JM. Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. En: Flórez J. 3ª ed. Masson. Barcelona, 1997: 1061-83.
57. Moellering RC: Principles of antiinfective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 199-212.
58. Drobnic L: Principios generales del tratamiento antibiótico. En: Drobnic L, ed. Tratamiento antimicrobiano. 2ª ed. Emisa. Madrid, 1997; 639-50.
59. Craig Wa, Ebert SC. Continuous infusion of b-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992; 36:2577.
60. Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus* infection. *Chemotherapy*, 1998; 44:63-8.
61. Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemoter*, 1991; 35:399.
62. Reese RE, Betts RF. El uso de los antibióticos. En: Reese RE, Betts RF, eds. Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas. 3ª ed. Jarpyro Editores, S.A., Madrid, 1991; 926-7.
63. Sábada B, Azanza JR: Farmacocinética en situaciones especiales (geriatría, recién nacidos y niños, embarazo y puerperio). En: García Sánchez JE, López R, Prieto P, eds. Antimicrobianos en medicina. 1ª ed. Sociedad Española de Quimioterapia. Barcelona, 1999; 121-31.
64. Leipzig RM. *Geriatrics*, 1999; 56:30-5.
65. Hoeprich PD: General principles of systemic antiinfective chemotherapy. En: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994: 222-40.
66. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 8ª edition. Ed: Lexi-Comp. Ohio, 2001.
67. McCue J. Antibiotic use in the elderly: issues and nonissues. *Clin Infect Dis*, 1999; 28:750-2.
68. Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*. Ed.: Lea and Febiger. Philadelphia, 1995.

69. Cooper JW. Anti-infective infusion therapy in the geriatric patient: special considerations. *Infusion*, 1997; 3:10-9.
70. Holford N. Drug data handbook. Ed.: Clinical pharmacokinetics. Auckland, 1998.
71. Jelliffe RW. *Ann Intern Med* 1973; 79:604.
72. Blajot Pena I. En: Pedro Pons A. Ed. *Patología y Clínica Médicas*. Salvat. Barcelona, 1951.
73. Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJJ, et al. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997; 349:683-7.
74. Walter y Heilmeyer. *Antibiotika* Fibel. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1969.
75. Kass EH, Platt R, eds. *Current Therapy in Infectious Diseases – 3*. Toronto: BC Decker, 1991.
76. Schlossenberg D. *Current Therapy of Infectious Diseases*. Mosby, St. Louis, 2001.
77. Del Mar. Revisión bibliográfica de las amigdalitis agudas desde 1945-1990. *M J Austr* 1992; 156: 644-649.
78. Ebbel MH, Smith MA, Barry HC, et al. Does This Patient Have Strep Throat? *JAMA* 2000; 284:2912-8.
79. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P, et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *Int J Infect Dis* 2000; 4:70-4.
80. Kozyrskij AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279:1736-42.
81. Jacobs MR. Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Rational Antibiotic Choices. *Am J Med* 1999; 106:19-25.
82. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporin in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 980-6.
83. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, et al. Interobserver Reliability of the Chest Radiograph in Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 1996; 110:343-50.
84. Ziglam H, Finch RG. Resistencia antibiótica en el año 2000. *Enferm. Infec Microbiol Clin* 2001; 19: 91-2.
85. Carbon C. What is de Basis for the selection of Duration of therapy endpoints. In: *Interscience of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto. 2000 (abstract 1381).
86. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279:365-70.
87. Carbon C. Short-term ciprofloxacin therapy for typhoid fever. *J Infect Dis* 1987; 155:833.
88. Pichichero ME. Short duration of therapy in streptococcal tonsilo-pharyngitis. En: *Interscience of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto. 2000 (abstract 1382).
89. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture proven cases of group A streptococcal tonsillofaryngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000; 182:509-16.
90. Fagon JY. Duration of the treatment of nosocomial pneumonia: which endpoint to use? En: *Interscience of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto. 2000 (abstract 1383).
91. Guillemot G. High dose, short duration or minimal dose, normal duration of community infections? In: *Interscience of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, 2000 (abstract 1384).
92. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 884-90.
93. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the UK. *J Antimicrob Ther* 1994; 34:21-42. Benchmark analysis of strategies hospitals use to control antimicrobial expenditures. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 2054-62.
94. Drobnic L, Grau S. Epidemiología, mecanismos de control de la infección nosocomial y del consumo de antibióticos. *Medicine* 1995; 6:3437-46.
95. Gould IM, Jappy B. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrobial Ther* 1996; 38:895-904.
96. Bryan CS. Strategies to improve antibiotic use. *Infectious Disease Clinics of North America* 1989; 3:723-34.
97. Mediavilla A, Flórez J. Farmacología de las enfermedades infecciosas. Principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología Humana*. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Barcelona, 1992; 975-94.
98. Rapp RP, Pomeroy C. Antimicrobial formulary control: Is the glass half empty or half full? *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:2091-2.
99. Drobnic L, Grau S, Salas E, et al. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana* 1998.
100. Mutnick AH, Barenfanger J. Development and implementation of a multidisciplinary educational program to control antibiotic usage in a community-based, teaching hospital. En: 26^a ASHP Midyear Clinical Meeting Dec 1991.

101. Spitsner WO. Drugs and determinants of health and disease in the population. An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:823-30.
102. Altímiras J, Segú JL. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, dirs. *Farmacia Hospitalaria*. Editorial Médica Internacional. Madrid, 1992; 396-435.
103. Brown SK. Participación en la revisión de utilización de medicamentos. En: *American Society Hospital Pharmacy*, ed. *Técnicas básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica*. Ediciones Bok. Madrid, 1991; 251-85.
104. Campany D, Grau G, Catalán JI, et al. Audit of a cefepime prescribing protocol. 2nd European Congress of Chemotherapy and 7th Biennial Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Hamburgo, 1998.
105. Campany D, Grau S, Mateu-de Antonio J, et al. Amoxicillin/clavulanate: Have the Elderly More Risk to Develop diarrhea? 39th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1999.
106. McElnay JC, Scott MG, Sidara JY, et al. Audit of antibiotic usage in a medium-sized general hospital over an 11-year period. *Pharm World Sci* 1995; 17:207-13.
107. Boyter AC, Davey PG, Hudson SA, et al. Evaluation of an antibiotic prescribing protocol for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease in a hospital respiratory unit. *J Antimicrob Ther* 1995; 36:403-9.
108. Guglielmo BJ. Practical strategies for the appropriate use of antimicrobials. *Pharm World Sci* 1995; 17:96-102.
109. Grau S. Estudio de utilización de cefonicid tras su introducción en un hospital general. Valoración del cumplimiento de un protocolo (tesis doctoral). Barcelona: Universidad Central; 1995.
110. Drobnic L, Grau S. Protocolo de utilización de levofloxacino en el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria; 2001.
111. Marcos P, Grau S, Cardona I, et al. Impact of a pocket guideline on the prescription of levofloxacin: assessment through an audit. In: 6th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Amsterdam, 2001.
112. Nicolau DP, White RL, Friedrich LV, et al. Impact of the antibiotic order form on antibiotic use in The Burn Treatment Center. En: 24th ASHP Midyear Clinical Meeting. Dec 1989.
113. Karath BM, Kochis TR, Olah SF. Restricted antimicrobial formulary: promoting appropriate drug use and reducing total drug costs. In 25th ASHP Midyear Clinical Meeting. Dec 1990.
114. Salerno JA, Curran JM, Kane K, et al. Evolution of a clinical pharmacist position: a non-threatening approach to antibiotic formulary management. In 46th ASHP Annual Meeting. Jun 1989.
115. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233-7.
116. Hodges BM, White RL. Antimicrobial Cycling: the Future or a Fad? *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1224-32.
117. Salvadó M, Campany D, Grau S, et al. Contaminated blood cultures: role in antimicrobial treatment. 3rd European Congress of Chemotherapy. Madrid, 2000.
118. Goldmann DA, Weintin RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275:234-40.
119. Inaraja MT, Paloma M, Giraldez J, et al. Computer-assisted antimicrobial-use monitoring. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43:554-70.
120. Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP, et al. Therapeutic antibiotic monitoring: surveillance of hospital acquired infections and antibiotic use. *Am J Med* 1990; 88:43-8.
121. Evans RS, Larsen RA, Burke JP, et al. Computer surveillance of hospital acquired infections and antibiotic use. *JAMA* 1986; 256:1007-11.
122. Geysens IC, Kullberg BJ. Improving the quality of antimicrobial drug use can result in cost containment. *Pharm World Sci* 1995; 17:163-7.
123. Evans RS, Pestotnik SL, Burke JP, et al. Reducing the duration of prophylactic antibiotic use through computer monitoring of surgical patients. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24:351-4.
124. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124: 884-90.
125. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. Evaluation of a computer-assisted antibiotic dose monitor. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1026-31.
126. Grau S, Monterde J, Carmona A, et al. Monitoring of antimicrobial therapy by an integrated computer program. *Pharmacy World and Science* 1999; 21: 52-7.
127. McMullin ST, Hennenfent JA, Titchie David J, et al. A prospective, Randomized Trial to Assess the Cost Impact of Pharmacist-Initiated Interventions. *Arch Intern Med*, 1999; 159:2306-9.
128. Leape L, Gullen D, Dempsey Clapp M, et al. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1999; 281:267-70.

129. Hawsworth GM, Corlett AJ, Wright DJ, et al. Clinical pharmacy interventions by community pharmacists during the dispensing process. *Blackwell Science Lod Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:695-700.
130. ASHP Reports. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:1839-88.
131. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, et al. Antimicrobial prophylaxis for survival wounds. Guidelines for clinical care. *Am Surg* 1993; 128:79-88.
132. García Rodríguez JA, Prieto J, Gobernado M, et al. Documento de consenso sobre quimioprofilaxis quirúrgica. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13:205-13.
133. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990; 322:153-60.
134. Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:43-8.
135. Kreisel D, Savel TG, Silver AL, et al. Surgical antibiotic prophylaxis and *Clostridium difficile* toxin positivity. *Arch Surg* 1995; 130:989-93.
136. Kernodle D, Classen DC, Burke JP, et al. Failure of cephalosporins to prevent *Staphylococcus aureus* surgical wound infection. *JAMA* 1990; 263:961-6.
137. Morris JG, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: establishment of endemicity in an university medical center. *Ann Intern Med* 1995; 123: 250-9.
138. Center for Diseases Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR* 1994; 44:1-13.
139. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:281-6.
140. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone. New York, 1995; 2742-56.
141. Dipiro JT, Cheung RP, Bowden TA Jr, et al. Single-dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Am J Surg* 1986; 152: 552-9.
142. Anónimo. *The Medical Letter* 1997; XIX (25).
143. Nichols RL, Smith JW, Muzik AC, et al. *Chest* 1994; 106: 1493.
144. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. *Am Surg* 1997; 63:59-62.
145. Martín MA, Wenzel RP. Esterilización, desinfección y eliminación de los desechos infecciosos. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*, 4ª ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1997; 2892-901.
146. Verger G, Mone RL, eds. *Recomanacions per a la prevenció de la infecció als centres sanitaris*, 2a ed. Generalitat de Catalunya Departament de Sanitat i Seguretat Social, Barcelona 1991.
147. Ellenhorn MJ, ed. *Ellenhorn's Medical Toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, 2th ed. Williams&Wilkins. Baltimore, 1997.
148. Occupational Safety & Health Administration US Department of Labor. OSHA Fact Sheets. 01-01-1995-Ethylene Oxide. Disponible En: URL: http://www.osha-slc.gov/OshDoc/Fact_data/FS NO95-17.html.
149. Occupational Safety & Health Administration US Department of Labor. OSHA Fact Sheets. 01-01-1995-Occupational Exposure to Formaldehyde. Disponible En: URL: http://www.osha-slc.gov/OshDoc/Fact_data/FSNO95-27.html.
150. Parfitt K, ed. *Martindale The complete drug reference* 32th d. Pharmaceutical Press, London 1999.
151. Flórez J. Antisépticos generales y locales. En: Flórez J, ed. *Farmacología humana* 3ª ed. Masson, Barcelona, 1997.
152. Fernández E, Campany D, Grau S. Queratitis por *Acanthamoeba* spp en paciente que no utiliza lentes de contacto. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2001; 19:133-4.
153. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. Compendio de terapéutica antimicrobiana. Prous Science. Barcelona, 2001.
154. De Groot AC. Dermatological drugs, topical agents and cosmetics. En: Dukes MNG, Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs*, 14ª ed. Elsevier Science; Amsterdam, 2000; 447-80.