



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE YUCATÁN

Facultad de Enfermería

"Eficacia de la perfusión continua de antibióticos en el paciente en estado crítico"

Autores:

L.E. Carlos Gonzalo Pech Tep.

L.E. Atenea de los Angeles Poot Euan.

Estudiantes de especialización de enfermería en terapia intensiva.

Asesor metodológico:

Dra. Irasema Romero Baquedano.

Asesor clínico:

EECL. José Andrés Gil Contreras.

Merida, Yucatán a 14 de noviembre de 2017.

Índice

Justificación
Introducción
Objetivo general
I. Pregunta PICO
Marco teórico
II. Metodología de búsqueda
Estrategias de búsqueda
Bases de datos consultados
III. Resultados
Bibliografía

Justificación.

En 2014, el informe La Organización Mundial de la Salud (OMS), titulado Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia, basado en los datos de 114 países, revela que las infecciones resistentes a los antibióticos son un problema de Salud Pública a nivel mundial, al dejar de ser una previsión para el futuro.¹

Entre los principales hallazgos del informe destacan:

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, causa importante de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, produciendo ineficacia antimicrobiana, en más de la mitad de las personas con infecciones causadas por este microorganismo.¹

La resistencia a las fluoroquinolonas, utilizadas en el tratamiento de las infecciones urinarias por *Escherichia coli*.¹

En Austria, Australia, Canadá, Eslovenia, Francia, Japón, Noruega, el Reino Unido, Sudáfrica y Suecia, se confirma el fracaso del tratamiento de la gonorrea con cefalosporinas de tercera generación, último recurso terapéutico en estos casos.¹

La resistencia a los antibióticos prolonga la duración de las enfermedades y aumenta el riesgo de muerte. Por ejemplo, se calcula que las personas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina tienen una probabilidad de morir un 64% mayor que las infectadas por cepas no resistentes. La resistencia, aumenta el costo de la atención sanitaria, alarga la estancia en el hospital y requiere más cuidados intensivos.¹

En ese mismo año, la declaración del Dr. Keiji Fukuda, Subdirector General de la OMS para Seguridad Sanitaria, enfatiza la magnitud e importancia del problema:

"Los antibióticos eficaces han sido uno de los pilares que nos ha permitido vivir más

tiempo con más salud y beneficiarnos de la medicina moderna. Si no tomamos medidas importantes para mejorar la prevención de las infecciones y no cambiamos nuestra forma de producir, prescribir y utilizar los antibióticos, el mundo sufrirá una pérdida progresiva de estos bienes de salud pública mundial cuyas repercusiones serán devastadoras".¹

Posterior a la publicación del informe, en ese mismo año, David Cameron, el primer ministro británico, pidió al economista Jim O'Neill que analizara el problema mundial del aumento de la resistencia a los antimicrobianos y propusiera acciones concretas para abordarlo internacionalmente. En 2016 se presentó el informe final, que describe el análisis del problema, la necesidad para combatirlo, así como las recomendaciones para reducir el uso innecesario y aumentar el suministro de nuevos fármacos.

En países como España, se reportan muertes de 12.000 personas entre 2011 y 2015 en hospitales públicos y privados tras infectarse con bacterias resistentes a los antibióticos, según datos del Ministerio de Sanidad. En Argentina, también se ha publicado que, "se esperan 10 millones de muertes atribuibles a la resistencia a antibióticos, para 2050. Será la principal causa de muerte. Superará al cáncer. Morirá una persona cada tres segundos por resistencia a antibióticos", por parte de Fernando Pasteran, investigador en resistencia antimicrobiana, de la administración nacional de laboratorios e institutos de salud.³

En México, de acuerdo a la revisión de artículos publicados de 1973 a 2013, se evidencia la evolución de la resistencia antimicrobiana desde *Salmonella Typhi* en 1973; *Escherichia coli* de 1987 a 2005, con sensibilidad únicamente a ciprofloxacina y cefotaxima; *Pseudomonas aeruginosa*, desde 1986; *Acinetobacter baumannii* patógeno bacteriano multirresistente, se describe el hallazgo de multiresistencia en 74% de 550 aislamientos recolectados durante 1997 a 2010, en el Hospital Civil de Guadalajara resistente a meropenem en 59% de ellos. En el Hospital Universitario de tercer nivel de atención en Guadalajara, se observó que la sensibilidad a meropenem disminuyó entre 1999 y 2012 (de 92 a 12%).⁴

A través del informe Fronteras 2017, la Organización de las Naciones Unidas (ONU), alertó que en México el 85% de las cepas aisladas de la bacteria *Escherichia coli* son resistentes a la aminopenicilina.⁵

Existen otras bacterias, que son multiresistentes y peligrosas como: acinetobacter y pseudomonas, frecuentes en hospitales; especialmente en pacientes que requieren dispositivos invasivos, y pueden provocar infecciones de la corriente sanguínea y/o neumonías.⁶

La incidencia y las complicaciones de esta situación a nivel hospitalario, genera altos costos al Gobierno Federal y la Secretaría de Salud en México, por ejemplo, en 2008 se usó cerca de \$950 millones de dólares en la compra de antibióticos y en la actualidad esta cifra podría rebasar los \$1,040 millones de dólares, por lo tanto, si se tienen pacientes inmunes a los antibióticos, ocasionará un mayor uso de ellos y a su vez un incremento en el gasto público relacionado con la salud.⁷

Y no sólo incrementará el gasto de los gobiernos, sino también la morbimortalidad, la prolongación de la estancia hospitalaria de la población, representando un problema que motiva la búsqueda de nuevas estrategias para mejorar su prevención, vigilancia y tratamiento.

A pesar de existir mucha literatura a nivel internacional que respalda el uso de infusiones continuas y/o prolongadas, no se encontraron estudios publicados con las mismas características a nivel local, por lo que nace el interés de conocer la realidad local en un hospital clínico en el servicio de terapia intensiva, y buscar como objetivo en la revisión sistemática: actualizar al personal, en el uso de esta estrategia contra la resistencia antimicrobiana.

Introducción.

La Revisión sobre la Resistencia Antimicrobiana (AMR), en 2013, reportó 700,000 muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana.⁸ En los últimos tres años, existen evidencias y declaraciones mundiales sobre la magnitud e importancia de la resistencia microbiana a los antibióticos, las más sobresalientes se presentan a continuación:

En el marco de la 72ª Asamblea de Naciones Unidas Tedros Adhanom, director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), afirmó que la resistencia a los antibióticos es una amenaza con implicaciones para la salud humana.⁹

Además, Alejandra Corso, Jefa del servicio de antimicrobianos, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos Malbrán (Anlis/ Malbrán) de Argentina, apuntó que "la resistencia a los antimicrobianos es un problema realmente grave en Latinoamérica y en el mundo. En países con alto consumo de antibióticos, las bacterias son más resistentes."⁸

Por su parte, Sally Davies, directora del servicio médico de Inglaterra, define la resistencia a los antibióticos como una respuesta de los microorganismos al uso de estos medicamentos; produce pérdida de efectividad, sensibilidad a sus efectos y resultan necesarios principios activos, agresivos y tóxicos para eliminarlos.⁹

Estas cuatro declaraciones reflejan la preocupación de estudiar las causas y consecuencias de este problema de la salud.

Adicional a lo anterior, el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS, denominado GLASS, por sus siglas en inglés, reveló que de manera frecuente la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella*, son los principales patógenos que a menudo causan resistencia.¹⁰

Por su parte, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las enfermedades, señaló una idea importante donde apunta, entre las principales causas del problema se encuentra la automedicación, ya que, esta práctica es causa de resistencia bacteriana, debido al uso indiscriminado de antibióticos, que ocasiona memoria en las bacterias y con el tiempo no reaccionen con los tratamientos antimicrobianos.³

Sobre esta misma idea, Antonio Luévano Velázquez, Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), refirió que la resistencia bacteriana, puede ocurrir cuando estas que se encuentran de forma natural en el cuerpo, desarrollando mecanismos de defensa contra los medicamentos ante cualquier caso de infección que han sido usados indiscriminadamente, generando cierta resistencia.⁷

Por su parte, Pilar Ramón Pardo, asesora en resistencia microbiana, prevención y control de enfermedades transmisibles en la Organización Panamericana de la Salud (OPS), aseguró que en Latinoamérica existe un aumento en las enfermedades crónicas, lo que condiciona una vulnerabilidad a las bacterias evolucionadas.¹¹

El problema es global, pero no afecta a todos igual, es decir, las personas con mayor vulnerabilidad a las consecuencias de la resistencia a los microbios son los niños, ancianos mayores de 65 años y pacientes con enfermedades crónicas.¹¹

Por lo anterior, surge la necesidad de la implementación de nuevas estrategias, entre las cuales se encuentra la perfusión continua de antibióticos, que, de acuerdo con la evidencia científica consultada, mejora la eficacia clínica de dichos medicamentos, al mantener los niveles séricos constantes de medicamento y lograr el efecto farmacológico deseado. La estrategia anterior, se compara con la perfusión intermitente, para optimizar el uso de estos fármacos y reducir las tasas de mortalidad a causa de microorganismos multiresistentes en pacientes en estado crítico.

Dentro del marco de la resistencia, la ausencia de nuevos antibióticos y las variaciones en la concentración de fármacos en el paciente crítico, surge el modelo

FC/FD o Farmacocinética/Farmacodinamia (más conocido por sus siglas en inglés PK/PD). Dicho modelo, separa a los antimicrobianos en tres clases:

1. Según las concentraciones libres de antimicrobiano que se deben lograr para obtener una máxima eficacia
2. Según tres índices farmacocinéticos: Concentración Máxima ($C_{m\acute{a}x}$), Área Bajo la Curva (ABC) y Tiempo de exposición del fármaco (T).
3. Uno farmacodinámico: Concentración inhibitoria mínima bacteriana (CIM).

En los antibióticos concentración dependiente ($C_{m\acute{a}x}/CIM$), es necesario alcanzar la concentración de fármaco en dosis única. En general, los fármacos pertenecientes a este grupo, presentan un marcado efecto post-antibiótico, que permite ejercer su efecto farmacológico a pesar de que las concentraciones sanguíneas estén bajo la CIM bacteriana. Dentro de esta clase destacan los aminoglucósidos, en los que el uso de dosis única diaria de esta familia ejemplifica este modelo.

Los antibióticos con el índice área bajo la curva dependiente (ABC/CIM), se comportan como concentración y tiempo dependiente, en los que se necesita un valor específico de ABC, según la sensibilidad bacteriana para lograr el efecto máximo. Los glicopéptidos, como la vancomicina, se encuentran dentro de esta clasificación.

En los antibióticos tiempo dependiente (Tiempo/CIM), se requiere un tiempo de exposición determinado, a través de un régimen de dosificación, para que la concentración del fármaco esté sobre la concentración inhibitoria mínima bacteriana. El tiempo necesario es característico para cada antimicrobiano; el grupo de los antibióticos betalactámicos son la familia más representativa de esta clase.¹³ Según el modelo, para lograr su máximo efecto bactericida, es necesario que la concentración libre de esta familia de antibióticos se mantenga constante por un amplio intervalo de tiempo sobre la CIM, este objetivo es posible lograrlo con la utilización de infusiones continuas y/o prolongadas. Siendo la terapia intravenosa, un importante apoyo durante el proceso asistencial de los pacientes, independientemente de la complejidad del problema de salud; estadísticamente en

México, entre el 80 y el 95% de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento por vía intravenosa.¹²

Una manera de optimizar la perfusión continua es estudiando las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los antibióticos dividiéndolos en 3 grupos:

1. Grupo uno, dependientes de concentración.

2. Grupo dos, dependientes de tiempo.

3. Grupo tres, poseen un efecto postantibiótico moderado a prolongado y eficacia subrogada a concentración o a tiempo.¹³

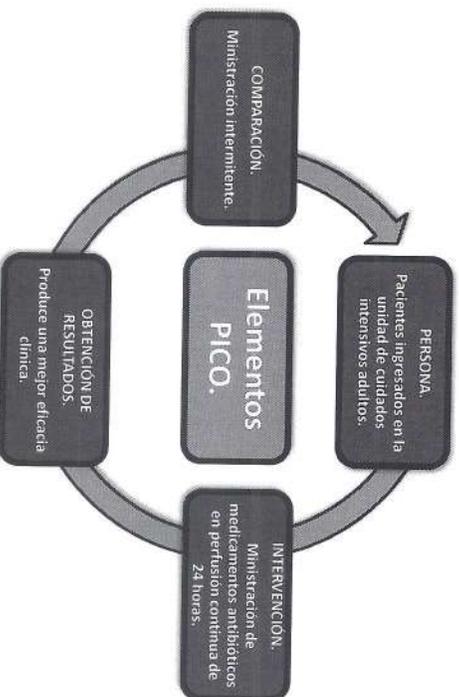
Para fines del siguiente trabajo de investigación, se revisaron artículos de investigación relacionados con los antibióticos que son dependientes del tiempo, como son: los Betalactámicos, (Carbapenemes: meropenem, piperacilina/tazobactam), los Glucopéptidos (vancomicina), dependientes de concentración y tiempo y las Oxazolidinonas (linezolid), Inhibidor de la síntesis proteínica bacteriana, cuya eficacia depende del tiempo y concentración. En la evidencia científica consultada, se utiliza las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, al comparar su administración en perfusión intermitente (PI), con la perfusión continua (PC), por medio del análisis de criterios clínico-epidemiológicos, microbiológicos (sensibilidad *in vitro*), tipo de infección, gravedad y enfermedad de base del paciente.^{14,15}

Objetivo general.

Proporcionar a los profesionales sanitarios: médicos y enfermeras, una herramienta, basada en la revisión sistemática de la evidencia científica disponible, sobre aspectos de la atención al paciente adulto en estado crítico, con tratamiento de antibióticos de amplio espectro en terapia intravenosa, al usar la estrategia de perfusión continua, con el fin de reducir la incidencia de la mortalidad causada por bacterias multiresistentes.

Figura 1. Esquematación de la pregunta pico.

Elementos de la pregunta PICO:



Marco teórico.

El modelo FC/FD o Farmacocinética/Farmacodinamia, que surge como una alternativa para contrarrestar la resistencia antimicrobiana, ante la ausencia de nuevos antibióticos, así como las variaciones en la concentración de fármacos en el paciente crítico. Como anteriormente se mencionó, el modelo separa a los antimicrobianos en tres clases:

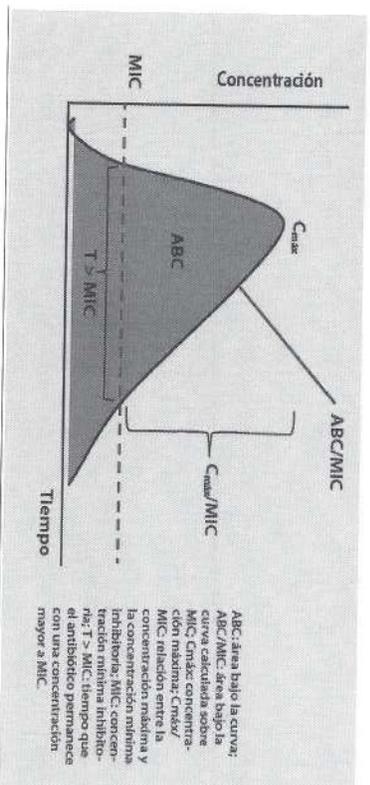
1. Concentraciones libres de antimicrobiano que se deben lograr para obtener una máxima eficacia.
2. Índices farmacocinéticos: Concentración Máxima ($C_{m\acute{a}x}$), Área Bajo la Curva (ABC) y Tiempo de exposición del fármaco (T).
3. Índice farmacodinámico: Concentración inhibitoria mínima bacteriana (CIM).

La farmacocinética se refiere al cambio de concentración del fármaco mediante su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Una forma de representar este cambio de concentración es con una gráfica de concentración de fármaco contra tiempo. Datos como la concentración máxima alcanzada ($C_{m\acute{a}x}$), el ABC y tiempo de exposición del fármaco por 24 h son datos de relevancia en el uso de antibióticos.¹³

La farmacodinamia, estudia de los efectos farmacológicos del fármaco en su sitio de acción, en el caso de los antibióticos, la relación entre la susceptibilidad del microorganismo y su efectividad para tratar la infección. Aunque no podemos conocer con exactitud la concentración de fármaco en el sitio de unión al microorganismo, el parámetro de utilidad para determinar la susceptibilidad del microorganismo en la CIM, definida como la concentración mínima de un antibiótico requerida para impedir el crecimiento de un inoculo de 10^5 UFC/ml en fase de crecimiento tras la incubación de una noche. Es importante remarcar que este dato se obtiene de una prueba *in vitro* y no necesariamente representa la concentración a la que el microorganismo se encuentra en el sitio de infección en un paciente.¹³ Para obtener un resultado exitoso debe existir una interacción específica entre el agente antimicrobiano y el microorganismo patógeno (farmacodinamia) en las concentraciones más adecuadas (farmacocinética). De esta interrelación de los

conceptos anteriormente explicados se desprenden variables a considerar como la $C_{m\acute{a}x}$ sobre la CIM o el tiempo durante el cual el fármaco permanece por encima de esta CIM ($T > CIM$) también expresado en porcentaje de tiempo con relación al intervalo de administración.¹³ Figura 2.

Figura 2. Representación gráfica de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.



Una manera de optimizar la perfusión continua es estudiando las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los antibióticos dividiéndolos en 3 grupos:

1. Grupo uno, dependientes de concentración.
2. Grupo dos, dependientes de tiempo.
3. Grupo tres, poseen un efecto postantibiótico moderado a prolongado y eficacia subrogada a concentración o a tiempo.¹³

En los fármacos dependientes de la concentración bactericida y prolongado efecto post antibiótico, por ejemplo, los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y la daptonicina. La efectividad de estos se asocia a la $C_{m\acute{a}x}/CIM$, es decir al número de veces que el valor de $C_{m\acute{a}x}$ sobrepasa la CIM o bien el ABC sobre la CIM reflejando una cierta dependencia del tiempo.¹³

Los fármacos dependientes del tiempo, presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico. Ejemplos de fármacos pertenecientes a este grupo son los betalactámicos y los antibióticos glucopeptídicos.¹³

El $T > CIM$ es un predictor significativo, es decir, el objetivo es priorizar el tiempo en el que las concentraciones del fármaco permanecen sobre el CIM en relación con el intervalo de dosificación. Para los betalactámicos se requiere que la concentración sérica sobre CIM sea entre el 40-50% del intervalo.¹³

El tercer grupo de medicamentos bacteriostáticos cuya eficacia está subrogada a concentración o a tiempo, pero poseen un efecto postantibiótico moderado a prolongado son los macrólidos y la clindamicina, cuyo efecto postantibiótico permite que las concentraciones excedan el MIC por menos del 50% del intervalo, y el linezolid cuya eficacia depende de $T > MIC$ (tiempo) y ABC/MIC por 24 h (concentración)¹⁶.

El efecto postantibiótico (EPA) suele ser otra variable a considerar y se define como la supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico *in vitro*. Los fármacos inhibidores de la síntesis de la pared celular como los betalactámicos y la vancomicina tienen un corto EPA sobre cocos gram positivos y mínimo para gramnegativos.¹³

Las estrategias para adecuar la posología se asocian a la frecuencia y método de administración (en bolo o en infusión). Si la estrategia fuese una infusión continua, se requeriría una dosis de carga antes de iniciar la infusión para alcanzar de inmediato la concentración terapéutica.¹³

El paciente crítico, presenta cambios fisiopatológicos que inciden en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. La hipoperfusión tisular, especialmente en el choque séptico, afecta la distribución del fármaco a músculo, piel y tracto gastrointestinal.

Terapia intravenosa.

La terapia de infusión intravenosa es un procedimiento con propósitos profilácticos, diagnósticos o terapéuticos que consiste en la inserción de un catéter en la luz de una vena, a través del cual se infunden al cuerpo humano líquidos, medicamentos,

sangre o sus componentes.¹⁷ Históricamente, la terapia de infusión intravenosa contribuye, en el desarrollo de mejores tratamientos para la atención a la salud.

La terapia de infusión intravenosa incluye entre otros, las fases de: a) Prescripción médica, b) instalación o colocación del catéter, c) vigilar la terapia endovenosa para prevenir complicaciones d) mantenimiento de la terapia intravenosa e) manejo de la infusión y f) el retiro del catéter.¹⁸ procedimientos que a excepción de la prescripción médica el personal de enfermería realiza de manera frecuente en las instituciones de salud.

La medicación endovenosa se administra por infusión: continua, intermitente o en bolo.¹⁹ (Nivel IV)

- **La infusión/perfusión continua**, se refiere a la administración del medicamento en un período de tiempo asignado, generalmente mantenida durante 24 horas a un ritmo de perfusión constante. La infusión continua pretende mantener la concentración plasmática constante del medicamento, se utiliza con medicamentos que precisan altas dosis y se administran diluidos.^{19,20} (Nivel IV)
 - **La infusión/perfusión Intermitente**: se refiere a un período de tiempo limitado, en un plazo máximo de 2 a 4 horas y un pequeño volumen de líquido. (generalmente entre 50- 250ml), se recomienda cuando uno de los medicamentos requiere una cantidad específica de dilución, en pacientes con limitación en la administración de líquidos o en medicamentos que su estabilidad se altera si se administra durante un tiempo prolongado.^{19,20} (Nivel IV)
 - **La infusión en bolo**, es la administración de medicamentos directamente en el acceso venoso, mediante una jeringa. La infusión en bolo puede utilizarse cuando el medicamento no requiere de dilución cuando es necesaria su acción inmediata, o si el nivel pico en sangre no se puede lograr mediante la infusión intermitente.¹⁹ (Nivel IV)
- El método utilizado depende del tipo de medicamento, el estado del paciente, y el efecto deseado de la medicación. (Nivel IV)

Antibióticos Betalactámicos, Carbapenemes, Glucopéptidos y las Oxazolidinonas.

Los antibióticos, son sustancias químicas que matan o impiden el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles y permiten, un tratamiento etiológico por excelencia en aquellos pacientes que sufren procesos infecciosos. Para conseguir esta eficacia, se requiere que su utilización este arropada por una concatenación de criterios clínico-epidemiológicos, microbiológicos (sensibilidad in vitro), farmacocinéticos y farmacodinámicas, y por una duración apropiada según tipo de infección, gravedad y enfermedad de base del paciente.²¹

El perfil farmacológico de los antibióticos, es un parámetro para tener en cuenta en el tratamiento de las infecciones sistémicas, ya que se ha comprobado que está relacionado con la eficacia de los mismos. Se puede distinguir 2 grupos de antibióticos con respecto a la cinética, aquellos que son dependientes de la concentración y los que son dependientes de tiempo. En estos últimos, el tiempo se correlaciona con el tiempo que el antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causante de la infección. Entre los antibióticos dependientes del tiempo, se encuentran los Betalactámicos, (Carbapenemes), Glucopéptidos y Oxazolidinonas. Actualmente los estudios utilizan estas características farmacocinéticas y comparan su administración en perfusión intermitente (PI), con la perfusión continua (PC), por medio del análisis de criterios clínico-epidemiológicos, microbiológicos (sensibilidad in vitro), tipo de infección, gravedad y enfermedad de base del paciente.²³

Betalactámicos.

Los betalactámicos, son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético, se caracterizan por su estructura de anillo betalactámico, constituyen la familia más numerosa de antibióticos, siendo la más utilizada en la práctica clínica, actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, con acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, con escasa toxicidad y con amplio margen terapéutico. Su espectro es amplio con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de

			<ul style="list-style-type: none"> Staphylococcus coagulans negativos mediclinoro-resistentes Corynebacterium jeikeium (multiresistente) Enterococcus resistente a los betalactamicos o a aminoglicosidos. 	confirmación de infecciones causadas por los gérmenes multiresistentes antes mencionados.
Linezolid	Oxazolidinonas	Inhibición de la fase de iniciación de la síntesis proteica.	<p>Posee un amplio espectro de actividad frente a microorganismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gram positivos que incluye: <ul style="list-style-type: none"> Estafilococos resistentes a meticilina. Neumococos resistentes a penicilina. Enterococcus faecalis. Enterococcus faecium resistentes a Vancomicina. 	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía nosocomial Neumonía adquirida en la comunidad. Infecciones complicadas o no complicadas de la piel. Debe reservarse para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas resistentes a múltiples medicamentos.

II. Metodología de búsqueda.
2.1 Estrategias de búsqueda.

Elementos.	Inglés.	Español.
P = Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos adultos.	Patients admitted to the adult intensive care unit. Patients with intravenous therapy. Patients with central venous catheter.	Paciente en estado crítico. Pacientes con terapia intravenosa Pacientes con catéter venoso c
I = Administración de medicamentos antibióticos en perfusión continua de 24 horas.	Antibiotic drugs, continuous infusion, anti-bacterial agents, infusion extended, Pharmacological Action, antibiotic therapy.	Antibióticos, infusión continua, antibacterianos, acción farmacológica antibiótica, vancomicina
C = Administración intermitente.	Intermittent infusion, infusion, continuous infusion vs. bolus infusion, continuous infusion.	Perfusión intermitente.
O = Produce una mejor eficacia clínica	Clinical outcomes, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies, effectiveness.	Resultados clínicos. Eficacia farmacodinámica Eficacia farmacodinámica

Palabras clave: Patients with central venous catheter, intravenous therapy, Antibiotic drugs, Farmacológica continuous infusion, Intermittent infusion, vancomycin, piperacillin/tazobactam infusion, pseudomonas aer CarbaPenems, Staphylococcus aureus, beta-lactam infusion, Clinical outcomes.

2.2 base de datos consultados.

Base de datos.	Descripciones.	Diseño.	Conclusion.
	Antibióticos AND effectiveness AND Intusion.		Piperacilina-Tazobactam en perfusión continua o expandida frente a perfusión intermitente. (12)
	Antibióticos AND Pharmacodynamics AND Pharmacokinetics.		La importancia de los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos en la prescripción de antibióticos.
	Reflexiones AND antibióticos AND beta lactámico.		Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. (13)
	Linezolid AND alternativa.		Linezolid: una nueva alternativa en infecciones por Gram positivos. (16)
	Betalactámicos AND práctica clínica.	Revisión sistemática.	Los betalactámicos en la práctica clínica. (15)
	Antimicrobianos AND farmacodinamia AND farmacocinética.		El uso de la farmacocinética y la farmacodinamia en el manejo clínico de antimicrobianos.
	Continuous infusion AND bolus dosing.		Continuous infusion vs bolus dosing implications for betalactam antibiotics.

	Continuous versus AND intermittent infusions AND antibiotics for the treatment.	Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections.
	Fármacos antiguos AND nuevos en el tratamiento de la infección.	Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multiresistentes.
	Linezolid AND coccis grampositivos en pacientes críticos.	Linezolid en el tratamiento de infecciones por coccis grampositivos en pacientes críticos.
	Therapeutic evaluation AND prolonged infusions.	Análisis de los tratamientos utilizados en las infecciones por coccis grampositivos multiresistentes en pacientes críticos ingresados en UCI.
	Pharmacokinetics AND dosing regimen.	Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent.
	Therapeutic evaluation AND prolonged infusions.	Evaluación terapéutica de infusiones prolongadas de antibióticos β-lactámicos en el

	Uso de meropenem AND infecciones bacterianas complicadas.		Uso de Meropenem en infecciones bacterianas complicadas.
	Oxazolidinonas AND alternativa.	Revisión bibliográfica.	Las oxazolidinonas como alternativa en el tratamiento del <i>Staphylococcus aureus</i> multiresistente. (17)
	Continuous versus intermittent infusion AND Vancomicina.	Metaanálisis.	Response to: 'Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: a systematic review and meta-analysis'
	Continuous AND intermittent infusion.	Revisión sistemática y Metaanálisis de literatura.	Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis.
Medicine:	Continuous infusion AND meropenem.	Estudio de cohorte	Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock.

Biblioteca Cochrane	Infusión continua AND intermitente.	Revisión sistemática.	Infusión de antibióticos continua versus intermitente para el tratamiento de las infecciones.
---------------------	-------------------------------------	-----------------------	---

Resultados.

Artículo.	Diseño.	Nivel de evidencia.	Grado de recomendación.	Conclusión.
Fluoracilina Tazobactam en perfusión continua o expandida frente a perfusión intermitente. ^{14, 15}	Revisión sistemática.	Moderada.	A	La administración de antibióticos dependientes del tiempo en PC/PE es una práctica cada día más habitual en el medio hospitalario. A pesar de no existir resultados concluyentes en la administración de PC/PE es la práctica clínica, estas formas de administración está en auge. Recomendamos identificar los principales farmacocinéticos y farmacodinámicas, así como las variaciones que se pueden presentar. En los fármacos dependientes de tiempo se prefiere mantener la T > MIC por al menos 40% del intervalo de administración, utilizando infusiones. En los fármacos dependientes de concentración el objetivo es una Cmax/ MIC adecuada
La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicas en la prescripción de antibióticos.	Revisión sistemática.	Buena	A	

Agudas reflexiones sobre de la administración de antibióticos betalactámicos en perfusión continua. ^{16, 17}	Revisión sistemática.	Moderada.	A	La evidencia científica disponible hasta el momento actual nos indica que la administración de antibióticos betalactámicos en IC puede resultar ventajosa para el tratamiento de la infección nosocomial.
Unerolida: una nueva alternativa en infecciones por Gram positivos. ¹⁸	Revisión sistemática.	Moderada.	B	Las infecciones causadas por microorganismos Gram positivos resistentes a la terapia convencional cada vez son m frecuentes. En los últimos añ ha incrementado el número d cepas de enterococos resistentes a vancomicina, neumococos resistentes a penicilina y estreptococos resistentes a meticilina, adem han aparecido cepas de Staphylococcus aureus de sensibilidad intermedia a vancomicina.
Los betalactámicos en la práctica clínica. ¹⁹	Revisión sistemática.	Moderada.	B	Este estudio sugiere que existiría una ventaja terapéuti en lo que respecta a la infusió prolongada de antibióticos Betalactámicos en pacientes críticos, principalmente en ocupación de días cama.

El uso de la farmacocinética y la farmacodinamia en el manejo clínico de antimicrobianos	Revisión sistemática.	Moderada.	B	Recomendamos adecuar la selección, dosis, posología y administración de manera individualizada para alcanzar las concentraciones plasmáticas y tisulares que ofrecen las mayores posibilidades de éxito terapéutico. Recomendamos que, de acuerdo con el antibiótico utilizado, se establezca la desigualdad Clis> CIM en los tejidos y entornos de los focos infecciosos. Recomendamos explorar al máximo las propiedades farmacológicas de los antibióticos, para aumentar sus efectos y prolongar su vida útil.
Las oxazolidinonas como alternativa en el tratamiento del <i>Staphylococcus aureus</i> multiresistente	Revisión bibliográfica.	Moderada.	A	Después de comparar diferentes fuentes de información y teniendo en cuenta lo estudiado sobre este grupo de antimicrobianos, es posible afirmar que las oxazolidinonas pueden ser una valiosa alternativa en el tratamiento de diversas infecciones, debido a las bondades de su farmacocinética y de su seguridad.

Response to Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: a systematic review and meta-analysis	Metaanálisis.	Moderada.	B	Recomendamos la infusión continua de vancomicina en pacientes adultos al demostrar que una seguridad superior al comparar con infusión intermitente de vancomicina, aunque en la eficacia clínica existe diferencia significativa.
Continuous infusion versus intermittent Bolus of Beta Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis de literatura.	Moderada.	A	Recomendamos la infusión continua de los antibióticos betalactámicos en pacientes adultos críticamente enfermos con infecciones respiratorias; mejorar significativamente las tasas de curación clínica en comparación con la infusión intermitente. Recomendamos la infusión continua de los antibióticos betalactámicos en pacientes gravemente enfermos con infecciones bacterianas Gram negativas más resistentes.
Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock	Estudio de cohorte.	Buena.	A	Recomendamos para el tratamiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> , 2000 mg / 6 h mediante perfusión intermitente (30 min) o prolongada (3 h), mientras que se requirieron 6000 mg / día con infusión continua.

Evaluación terapéutica de infusiones prolongadas de antibióticos β-lactámicos en el tratamiento y manejo del paciente crítico	Revisión sistemática.	Moderada.	B	Recomendamos para el tratamiento de Pseudomona aeruginosa, 2000 mg / 8 hr 1000 mg / 6 h. Recomendamos en pacientes con shock séptico y posible aclaramiento renal aumentado, aumentar la dosis por infusión prolongada o continua para aumentar la probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas del fármaco. Este estudio sugiere que existe una ventaja terapéutica en lo que respecta a la infusión prolongada, principalmente en días cama UCI.
Infusión de antibióticos continua versus intermitente para el tratamiento de las infecciones agudas graves.	Revisión sistemática.	Moderada.	B	No hubo diferencias de la mortalidad, la recurrencia de la infección, la curación clínica, la sobreinfección posterior al tratamiento ni en los resultados de seguridad al comparar las infusiones de antibióticos intravenosos continuas con las infusiones tradicionales de antibióticos intermitentes.

Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multiresistentes.	Revisión sistemática.	Moderada.	B	La progresiva expansión de la multiresistencia bacteriana se ha acompañado del desarrollo en paralelo de nuevos antimicrobianos. Según la evidencia de los estudios analizados y el hecho de que las infusiones extendidas son menos efectivas que las infusiones intermitentes el uso de este tipo de estrategias en pacientes críticos podría ser beneficioso.
Infecciones extendidas de antibióticos: una revisión	Revisión sistemática.	Moderada.	B	Según la evidencia de los estudios analizados y el hecho de que las infusiones extendidas son menos efectivas que las infusiones intermitentes el uso de este tipo de estrategias en pacientes críticos podría ser beneficioso.

Conclusiones:

La evidencia científica disponible hasta el momento actual no indica que la administración de antibióticos en IC puede resultar ventajosa para el tratamiento de las infecciones nosocomiales.

Sin embargo, los amplios intervalos de confianza sugieren que no se pueden descartar efectos beneficiosos o perjudiciales para todos los resultados. Por lo tanto, la evidencia actual es insuficiente para recomendar la adopción generalizada de antibióticos de IC en lugar de II de antibióticos. Hasta la fecha, ningún dato ha demostrado de manera concluyente ninguna superioridad de la IC en términos de resultados clínicos, aunque esto se debe en gran parte a que los estudios existentes tenían poco poder y no podían detectar ninguna diferencia significativa entre los dos enfoques.

Del mismo modo, ningún dato ha demostrado una inferioridad de IC en comparación con II. Los datos disponibles respaldan la realización de estudios de resultados clínicos prospectivos a gran escala con el fin de confirmar si estas aparentes ventajas se traducen en la superioridad clínica de la IC.

Un estudio piloto sugiere que existiría una ventaja terapéutica en lo que respecta a la IC de antibióticos en pacientes críticos, principalmente en ocupación de días cama. Sin embargo, se hace necesario realizar un estudio prospectivo aleatorizado con un número más amplio de pacientes, idealmente multi-céntrico. De este modo, se podrían confirmar estos resultados con respecto a la optimización de la antibióticoterapia, relacionado directamente a la morbilidad en el paciente crítico.

Si nos centramos en la vertiente económica, algunos de los estudios realizados concluyen que la administración de antibióticos en IC es rentable. Partiendo de una eficacia clínica igual o superior a la administración en II, la IC reduce los costes derivados de la adquisición del fármaco (se requieren dosis menores), y ahorra tiempo de enfermería. Si además se añade la posibilidad de realizar el tratamiento ambulatoriamente, la reducción de los costes es aún más acentuada.

Por el momento en la actualidad no existen estudios concluyentes que determinen la eficacia de la IC o la nula relevancia de esta alternativa de tratamiento en los pacientes críticamente enfermos de la terapia intensiva.

Bibliografía.

1. Organización mundial de la salud. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo [Internet]. Ginebra: comunicado de prensa: 30 de abril de 2014. [actualizada 2014; citada 2017 oct 10]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
2. Kukso, F. Para 2050 la resistencia a los antibióticos será la principal causa de muerte. Scientific American. [Internet]. España. 26 de julio de 2016 [citada febrero 2018]. Disponible en: <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/para-2050-la-resistencia-a-los-antibioticos-sera-la-principal-causa-de-muerte/>.
3. Gama M, Ormella V. Una de cada diez muertes por resistencia a los antibióticos en la UE ocurre en España. EMO Biociencia [Internet]. Madrid, España. Agosto 2017. [citada en enero 2017]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2017/08/16/598b1cades5fdea03678b45cc.html>
4. Rodríguez-Noriega E, y Morfín R, León G, Petersen S, Pérez HR, González E. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomedica [Internet]*. 2014; [citado 2017 Oct 11] 34(Supl. 1):181-90. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/843/84330489021.pdf>
5. Perla, M. Resistencia de bacterias a fármacos, una amenaza en México. El Universal [Internet]. México. Diciembre 2017 [citado en diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/sociedad/resistencia-de-bacterias-farmacos-una-amenaza-en->
6. Organización mundial de la salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. Ginebra: comunicado de prensa: 27 de febrero de 2017. [actualizada 2017; citada 2017 en oct 10]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>
7. Mayoral, N. La resistencia bacteriana, un riesgo para los niños. *Visión global [Internet]*. México. Marzo 2017 [citado en diciembre 2017]. Disponible en: <http://visionglobal.com.mx/la-resistencia-bacteriana-un-riesgo-para-los-ninos/#more-26862>
8. Kukso, F. Para 2050 la resistencia a los antibióticos será la principal causa de muerte. Scientific American. [Internet]. España. 26 de julio de 2016 [citada febrero 2018]. Disponible en: <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/para-2050-la-resistencia-a-los-antibioticos-sera-la-principal-causa-de-muerte/>.
9. Linde, P. La 'Epidemia' que matará a más gente que el cáncer (si no lo remediamos). El País [Internet]. New York. Septiembre 2017 [citado en febrero 2018]. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2017/09/21/planeta_futuro/1506004048_715947.html
10. Organización mundial de la salud. Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo. Comunicado de prensa [Internet]. Bangkok. Enero de 2018 [citado marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-founds/es/>
11. Agencia EFE. OP'S: las enfermedades crónicas son más vulnerables a patógenos resistentes. *Como sur*. [Internet]. Montevideo. Diciembre 2017. [citado en enero 2018]. Disponible en: <https://www.efe.com/efe/cono-sur/sociedad/ops-las-enfermedades-cronicas-son-mas-vulnerables-a-patogenos-resistentes/50000760-3456984>
12. Ochoa-Victoria R, Arroyo G, Jiménez J, Campos EM, Tena C. Recomendaciones específicas para enfermería sobre el proceso de terapia endovenosa. *México. Rev CONAMED 2004*; [citada en 2017 octubre 12] 9(Especial):71-81. Disponible en: <http://www.dgdiconamed.salud.gob.mx/ojsconamed/index.php/revconamed/article/view/2394/414>
13. Raúl Carrillo E, Zavaleta M, Álvarez H, Carrillo, Carrillo C. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos [Internet] *Revista de la Facultad de Medicina. México*. [publicado

- 2013 May/Jun; citada 2017 Oct 11] vol.56 no.3 disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000700002
14. H. Acosta García, M. Victoria Gil-Navarro, J. Cotrina, J.M. Cisneros Herberos, J.A. Lepe Jiménez y J. Bautista Paloma. Piperacilina-Tazobactam en perfusión continua o expandida frente a perfusión intermitente. Disponible en internet el 04 de agosto de 2012. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.
15. López, Ester; Soy, Dolores; Miana, M Teresa; Codina, Carles; Ribas, Josep. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 24(7): 445-52, 2006 Ago-Sep. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua.
16. Kuti Joseph L. Cómo optimizar la farmacodinamia antimicrobiana: una guía para un programa de optimización del uso de antimicrobianos [internet] *Revista Médica Clínica Las Condes*, Chile. [publicado 2016 Septiembre; citada 2017 Oct 11] Volumen 27, num 5, Pages 625-635, disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cmo-optimizar-la-farmacodinamia-antimicrobiana-S0716864016300888>
17. Diario oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-022-SSA3-2012. Que instituye las condiciones para la administración de la terapia de infusión en los Estados Unidos Mexicanos. México: Secretaría de Salud [Publicada 2012 septiembre 18; Citada en octubre de 2017. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5268977&fecha=18/09/2012
18. Ochoa-Victoria R, Arroyo G, Jiménez J, Campos EM, Tena C. Recomendaciones específicas para enfermería sobre el proceso de terapia endovenosa. México. *Rev CONAMED* 2004; [citada en 2017 octubre 12] 9(Especial):71-81. Disponible en: <http://www.dgdiiconamed.salud.gob.mx/ojsconamed/index.php/revconamed/article/view/239/414>
19. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Manual de protocolos y procedimientos generales de enfermería: Administración de medicación por vía endovenosa. España. [publicado en: 2010 Oct; citado en 2017 octubre 12]. Disponible en:
20. Cepeda Diez José, Manual de Administración de Fármacos para Enfermería. España. Fundación enfermería. 2015. [citado en 2017 octubre 12]. Disponible en: <https://www.amazon.es/Manual-v%C3%ADa-Administraci%C3%B3n-F%C3%A1rmacos-Enfermer%C3%ADa-ebook/dp/B01804UB8Y>
21. Joaquín Gómez Elisa García-Vázquez Alicia Hernández-Torres. Los betalactámicos en la práctica clínica. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca Cátedra de Patología y Clínica Médica-Infeciosas. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina-Universidad de Murcia. Revisión sistemática.
22. H. Acosta García, M. Victoria Gil-Navarro, J. Cotrina, J.M. Cisneros Herberos, J.A. Lepe Jiménez y J. Bautista Paloma. Piperacilina-Tazobactam en perfusión continua o expandida frente a perfusión intermitente. Disponible en internet el 04 de agosto de 2012. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.
23. López, Ester; Soy, Dolores; Miana, M Teresa; Codina, Carles; Ribas, Josep. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 24(7): 445-52, 2006 Ago-Sep. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua.
24. Carlos Pigrau, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall Hebron. Barcelona. España. Oxazolidinonas y glucopéptidos. Manuscrito recibido el 12-09-2002; aceptado el 18-12-2002.
25. Gómez, Joaquín; García-Vázquez, Elisa; Hernández-Torres, Alicia. *Rev Esp Quimioter*; 28(1): 1-9, 2015 Feb. Los betalactámicos en la práctica clínica.
26. Diaz Madrid J, Garro Zamora L. Infusiones extendidas de antibióticos: una revisión [internet]. *Rev. OFIL* 2016. [publicada 2016 ago. 8; citada 2017 oct 10] 26:4:314-321. Disponible en <http://www.revistadelafil.org/infusiones-extendidas-antibioticos-una-revision/>
27. Mohd Hafiz Abdul-Aziz, Continuous infusion Vs. Bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics, School of Pharmacy, International Islamic University of

- Malaysia, Kuantan, Malaysia, Received on April 22, 2011 – Accepted for publication on June 16, 2011.
28. Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2.
29. Vicente Pintado, Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multiresistentes, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(Suppl. 1): 39-42
30. Francisco Álvarez Lerra, Linezolid en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos en pacientes críticos, Servicio de Medicina Intensiva Hospital del Mar. IMAS, *Rev Esp Quimioter* 2010; 23 (1): 1-3
31. Francisco Álvarez-Lerma, M. Palomar Martínez, P. Olaechea Astigarraga, J. Insausti Ordeñana, M. Jesús López Pueyo, M. Gracia Arnillas, R. Gilmeno Costa, I Seijas Betolaza, Análisis de los tratamientos utilizados en las infecciones por cocos grampositivos multiresistentes en pacientes críticos ingresados en UCI, Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. *Parc de Salut Mar. Barcelona, Rev Esp Quimioter* 2012; 25 (1): 65-73
32. Carmen Lozano, C. Torresa, Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos, Área de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño, España, *Enferm Intecc Microbiol Clin.* 2017;35(Supl 1):2-8
33. Janattul-Ain Jamal, Mohd-Basri Mat-Nor, Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration, 2014 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
34. Juan Daniel Sibaja Jiménez, Uso de meropenem en infecciones bacterianas complicadas, *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* LXIX (604) 513-516, 2012.
35. Jorge S. Amador, J. Carrasco, A. Morales, C. Cortes, Evaluación terapéutica de infusiones prolongadas de antibióticos β-lactámico en el tratamiento y manejo del paciente crítico. Unidad de Paciente Crítico Adulto. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile, *J Pharm Pharmacogn Res* (2017) 5(2): 89
36. John Wiley & Sons, Infusión de antibióticos continua versus intermitente para el tratamiento de las infecciones agudas graves (revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic reviews* 2013 Issue 3. art. no.: cd008481. doi: 10.1002/14651858.cd008481