

Colección
Acontecimientos Terapéuticos

Serie
Antibioticoterapia (III)

Ceftazidima



Marcela Goujon Ruiz, «Por una nariz», acrílico sobre tela, 2009.

Definen las Dosis Óptimas de Ceftazidima para Pacientes con Neumonía Intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa*

Pôle d'Anesthésie Réanimation, París, Francia. Pág. 3

Comparan Dos Esquemas de Terapia Empírica en Pacientes con Neutropenia Febril

University Hospital of Heraklion, Heraklion, Grecia;
Henry Dunant Hospital, Athens, Grecia. Pág. 5

Cambios en los Patrones de Sensibilidad de Diversos Patógenos luego de la Implementación de un Protocolo de Rotación de Antibióticos

Duke University Medical Center, Durham, EE.UU. Pág. 7

Diferencias en la Penetración de Distintas Cefalosporinas en el Núcleo Pulposo del Disco Intervertebral

Nanshan Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China. Pág. 9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Definen las Dosis Óptimas de Ceftazidima para Pacientes con Neumonía Intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa*

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Ceftazidime Dosage Regimen in Intensive Care Unit Patients: from a Population Pharmacokinetic Approach to Clinical Practice Via Monte Carlo Simulations

de los autores

Georges B, Conil J, Saivin S y colaboradores

integrantes de

Pôle d'Anesthésie Réanimation, París, Francia

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

British Journal of Clinical Pharmacology

73(4):588-596, Abr 2012

Los modelos de simulación para la ceftazidima, con variables farmacodinámicas y en tres subgrupos de enfermos, indican que el tiempo hasta el estado de equilibrio es mayor en los pacientes politraumatizados en comparación con los enfermos operados o con problemas clínicos. La infusión continua asegura que un mayor porcentaje de pacientes alcance la concentración deseada.

Introducción

Por lo general, el tratamiento con betalactámicos se inicia con dosis estándar, a veces con ajuste según el peso corporal. Sin embargo, la modificación de la dosis es esencial en los pacientes con enfermedad renal o fibrosis quística. Aun así, generalmente no se realizan controles de los niveles séricos de los antibióticos. Las concentraciones inadecuadas son causa de ineficacia de la terapia, de aparición de cepas resistentes y de efectos adversos. Estas situaciones son particularmente ciertas en los enfermos internados en unidades de cuidados intensivos (UCI), como consecuencia de la importante variabilidad en las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos. Por ejemplo, añaden los autores, en el caso de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, el incremento de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) debe ser abordado muy cuidadosamente. En comparación con la mayoría de los betalactámicos, la ceftazidima es un antibiótico especialmente útil porque se asocia con un riesgo más bajo de aparición de resistencia. La probabilidad de alcanzar los objetivos deseados, en términos de las concentraciones plasmáticas de ciertos betalactámicos, es mayor con los esquemas de infusión continua. Aun así, la infusión continua de 4 g de ceftazidima en los enfermos graves con neumonía intrahospitalaria no se asocia con concentraciones superiores a las de la CIM, motivo por el cual se requieren dosis más altas. La selección de la dosis apropiada puede optimizarse mediante la consideración de variables farmacodinámicas y farmacocinéticas predictivas de la eficacia. En un estudio previo de simulación, los autores evaluaron la disposición de la ceftazidima en pacientes internados en UCI. En la investigación se combinaron parámetros farmacocinéticos (CIM y distribución pulmonar) y factores clínicos (índice de filtrado glomerular [IFG], asistencia respiratoria mecánica [ARM] y motivo de la internación).

El objetivo del presente trabajo fue determinar el mejor esquema de administración de la ceftazidima en función de las variables mencionadas, de forma tal de alcanzar las concentraciones plasmáticas apropiadas lo antes posible.

Métodos

El estudio *in silico* se basó en el modelo farmacocinético poblacional NONMEM, creado por los autores. En él se consideran los valores típicos de depuración de la ceftazidima, el volumen

central de distribución, la depuración intercompartimental y el volumen periférico de distribución. El modelo se diseñó a partir de una investigación prospectiva, abierta, aleatorizada y poblacional de la farmacocinética de la ceftazidima en 72 pacientes internados en UCI con neumonía intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa*. Los enfermos fueron tratados con 6 g de ceftazidima en infusión continua, en algunos casos con una dosis de carga de 2 g o con 2 g en tres inyecciones por día. Sesenta pacientes recibían ARM. Los diagnósticos al momento de la internación fueron politraumatismos (n = 27), cirugía (n = 19) o problemas clínicos (n = 26). El IFG promedio, estimado con la fórmula *Modification of the Diet in Renal Disease* (MDRD), fue de 121 ± 55 ml/min. Los datos de 49 enfermos se utilizaron para la creación del modelo, mientras que la información de 23 pacientes se aplicó en su validación mediante la comparación de las concentraciones estimadas y observadas. Se elaboró un modelo final para la totalidad de la cohorte. Se consideraron los volúmenes de distribución central, periférico y total para los tres subgrupos de pacientes según el motivo de la internación y la presencia o ausencia de ARM. En total se estudiaron 120 casos. En los modelos de simulación se utilizaron diversos esquemas de dosificación de ceftazidima: administración intermitente de 2 g, 3 veces por día, e infusión continua de 4, 6, 8, 10 y 12 g/día después de una dosis de carga de 2 g, o 6 g/día después de una dosis de carga de 3 g. Para cada esquema y para cada uno de los 120 enfermos se simularon 1 000 perfiles farmacocinéticos con el procedimiento de Monte Carlo.

El estado de equilibrio (EE) se alcanzó cuando la variación en la concentración (en los esquemas de infusión continua) o en las concentraciones mínimas (con los esquemas intermitentes) de un día a otro fue inferior al 10%. Para la eficacia, la concentración óptima en EE o la concentración mínima se estableció en > 40 mg/l que equivale a 5 veces el *European breakpoint* de 8 mg/l. Además, señalan los autores, en su institución, la CIM habitual para *P. aeruginosa* es de 2 mg/l. La concentración de 40 mg/l surge a partir de la combinación de dos parámetros: concentración local 4 veces el valor de la CIM (8 mg/l) y disposición pulmonar de la ceftazidima, 20% de la concentración plasmática. Por cuestiones de seguridad, el límite superior se estableció en 100 mg/l, en concordancia con la toxicidad de la cefepima. Para las 1 000 simulaciones de cada paciente se de-

terminaron los percentilos de las concentraciones asociadas con el objetivo, a las 24, 48 y 72 horas, con el propósito de conocer el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio (T_{EE}). Las recomendaciones terapéuticas se establecieron sobre la base de los percentilos máximos de pacientes que lograron el espectro de 40 a 100 mg/l después de la dosis de carga de 2 g, seguida de infusión continua de ceftazidima.

Resultados

El IFG, estimado con la fórmula MDRD, fue de 141 ± 34 ml/min en los enfermos con politraumatismos, de 92 ± 48 ml/min en los pacientes sometidos a cirugías y de 120 ± 69 ml/min en los sujetos con problemas médicos.

El EE no se alcanzó a las 24 horas en todos los enfermos. De hecho, en los pacientes con politraumatismos y con un IFG < 60 ml/min, el EE se logró a las 72 horas, y en otros enfermos de este grupo se observó una demora de 48 horas; en los modelos posteriores se consideraron 72 horas. En las simulaciones se registraron mayores percentilos luego de la infusión continua, en comparación con la infusión intermitente, en todos los sujetos con IFG > 60 ml/min. Por el contrario, el porcentaje de enfermos con IFG < 60 ml/min en el intervalo esperado fue inferior como consecuencia de las concentraciones más altas. En el EE, después de la infusión continua, todos los subgrupos de pacientes con IFG > 60 ml/min tuvieron exactamente los mismos resultados porque las concentraciones en el EE dependieron de la depuración de la ceftazidima y, por ende, del IFG. El porcentaje de pacientes con insuficiencia renal en el intervalo esperado de concentraciones fue mayor entre los sujetos con politraumatismos, ya que las concentraciones simuladas fueron inferiores como consecuencia de la influencia del mayor volumen de distribución sobre la disposición de la ceftazidima. La ARM no influyó en las observaciones.

Las concentraciones mínimas en el EE, encontradas después de la administración intermitente, variaron entre los subgrupos, según el volumen de distribución en relación con el diagnóstico al momento de la internación y la ARM. En un paso posterior, las simulaciones se realizaron con 2 g y 3 g como dosis de carga seguidos de 6 g/día en infusión continua. En los enfermos con IFG > 60 ml/min, después de 24 horas, la dosis de carga no influyó en los percentilos de las concentraciones, en el intervalo esperado. En los pacientes con IFG < 60 ml/min, el porcentaje de sujetos con el espectro de 40 a 100 mg/l fue inferior en el grupo que recibió dosis de carga de 3 g en comparación con una dosis de carga de 2 g, como consecuencia del mayor número de enfermos con concentraciones por encima de 100 mg/l. Por lo tanto, se eligió la dosis de carga de 2 g. A partir del gráfico de los porcentajes de pacientes simulados con concentraciones de ceftazidima a las 72 horas en el espectro deseado de 40 a 100 mg/l, después de una dosis de carga de 2g, seguidos de diferentes dosis en infusión continua, en función del IFG, independientemente del diagnóstico al momento de la internación y de la ARM se calcularon las dosis recomendadas para lograr el mayor porcentaje de enfermos con las concentraciones deseadas. Así, en los enfermos con IFG de 10 a 30 ml/min, 40 a 80 ml/min, 90 a 110 ml/min, 120 a 190 ml/min y 200 ml/min o más, el esquema recomendado fue el que consistió en una dosis de carga de 2 g seguida de 4 g/d, 6 g/d, 8 g/d, 10 g/d y 12 g/d, respectivamente, en infusión continua.

Discusión

En los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos, el esquema estándar de dosificación de la ceftazidima no siempre es eficaz debido a las variaciones importantes de las propiedades farmacocinéticas. El parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de los antibióticos betalactámicos es el porcentaje del intervalo entre las dosis, en el cual la concentración libre del fármaco se mantiene por encima de la CIM para el microorganismo a erradicar. Por su parte, el cociente entre el área bajo la curva y la CIM debe ser superior a 125, equivalente a niveles plasmáticos deseados de 40 mg/l para una CIM de 8 mg/l. Sin embargo, las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas que se valoran en suero en el curso del tiempo no necesariamente reflejan las concentraciones tisulares. Las mediciones en compartimentos específicos o de la concentración libre en los líquidos mediante microdiálisis son métodos de gran ayuda para conocer con precisión los niveles del antibiótico en los sitios de infección. En diversos trabajos anteriores se demostró que el 20% de la concentración plasmática de ceftazidima se concentra en los pulmones; por lo tanto, para el tratamiento de la neumonía es posible que se requieran concentraciones plasmáticas 20 veces más altas que la CIM. Los hallazgos del estudio indican que el T_{EE} no es el mismo en los diferentes grupos de pacientes; el esquema que consiste en una dosis de carga de 2 g, seguido de infusión continua, permite acortar el T_{EE} . Por ejemplo, en los sujetos con politraumatismos con IFG normal o bajo, el EE nunca se alcanza antes de las 48 horas, independientemente del esquema de administración. El T_{EE} siempre es proporcional al volumen de distribución del fármaco y antiproporcional a la depuración. Al considerar diferentes IFG, la influencia del volumen de distribución se torna más importante en los enfermos politraumatizados porque en ellos, en comparación con los otros dos grupos, el volumen total de distribución es muy elevado.

Otra observación interesante fue que la concentración deseada de 40 a 100 mg/l sólo se logró en unos pocos casos, luego de la administración de la dosis estándar de 2 g 3 veces por día. El estudio indica que luego de una dosis de carga de 2 g, la dosis recomendada depende del IFG, en todas las poblaciones de enfermos. Asimismo, la infusión continua asegura que un mayor porcentaje de pacientes logre concentraciones en el espectro adecuado. Una vez que se logra el EE con la infusión continua, la ARM y el motivo de la internación no influyen en la disposición del fármaco; en este momento, la dosis debe determinarse en función del IFG, concluyen los autores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129540

Comparan Dos Esquemas de Terapia Empírica en Pacientes con Neutropenia Febril

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Empirical Therapy with Ceftazidime Combined with Levofloxacin or Once-Daily Amikacin for Febrile Neutropenia in Patients with Neoplasia: A Prospective Comparative Study

de los autores

Samonis G, Koutsounaki E, Falagas M y colaboradores

integrantes de

University Hospital of Heraklion, Heraklion, Grecia; Henry Dunant Hospital, Athens, Grecia

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases

31(7):1389-1398, Jul 2012

En pacientes con neutropenia febril, los esquemas terapéuticos combinados con ceftazidima y levofloxacina o una dosis diaria de amikacina se caracterizan por niveles similares de éxito clínico, necesidad de modificación del esquema terapéutico y mortalidad.

Introducción

La neutropenia febril se asocia con elevadas tasas de mortalidad cuando no se indica tratamiento temprano con antibióticos. El esquema terapéutico debe incluir antibióticos de amplio espectro contra patógenos gramnegativos, entre los que se destaca *Pseudomonas aeruginosa*. Se postula que la elección sistemática de un tratamiento combinado no parece asociarse con beneficios clínicos en comparación con la monoterapia, mientras que puede vincularse con mayor toxicidad. En este contexto, se considera apropiada la indicación de tratamiento intravenoso con penicilinas o cefalosporinas con actividad contra *P. aeruginosa*, así como con carbapenémicos.

Sin embargo, la resistencia de los gérmenes gramnegativos puede provocar dificultades en la elección de un esquema terapéutico empírico para el abordaje de los pacientes con neutropenia febril. Entre los mecanismos de resistencia se destacan las betalactamasas de espectro extendido y las betalactamasas AmpC; ambas enzimas se caracterizan por la hidrólisis de las penicilinas y cefalosporinas con actividad contra *P. aeruginosa*. Si bien se ha sugerido que los carbapenémicos constituyen los únicos agentes confiables para la monoterapia empírica de la neutropenia febril, se advierte que estos fármacos pueden ser inactivados por algunos patógenos gramnegativos resistentes productores de serin-carbapenemasas o metalo-betalactamasas. Por lo tanto, se admite que la terapia combinada podría constituir una alternativa de elección para incrementar el espectro de acción sobre estos microorganismos. Los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas representan las principales clases de antibióticos elegidos como terapia adyuvante de los betalactámicos en el tratamiento empírico de la neutropenia febril. Aunque en un metanálisis de ocho estudios controlados y aleatorizados relevantes se verificó un mejor perfil de seguridad para el uso de ciprofloxacina en lugar de los aminoglucósidos, sólo en tres de esos ensayos se utilizó el mismo betalactámico en los tratamientos comparados. En este contexto, se llevó a cabo un ensayo prospectivo para definir la eficacia y la seguridad de la terapia empírica con ceftazidima y levofloxacina o ceftazidima y amikacina en sujetos con neutropenia febril en un área de elevada resistencia a los antibióticos.

Pacientes y métodos

Se efectuó un estudio con un protocolo prospectivo, no

aleatorizado y con grupos paralelos, en el cual se comparó la terapia empírica de primera elección con ceftazidima y levofloxacina con un esquema de ceftazidima y amikacina en sujetos con neutropenia febril y neoplasias sólidas o hematológicas. Se incluyeron pacientes de menos de 18 años y no se permitió la participación de individuos con disfunción multiorgánica secundaria a sepsis, infecciones del sistema nervioso central o uso de los antibióticos evaluados en el estudio por menos de 48 horas. Se definió como fiebre un registro de temperatura axilar único $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o a la temperatura axilar $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$ sostenida por al menos una hora. Se consideró como neutropenia un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 elementos/ μl , o bien a menos de 1 000 elementos/ μl con descenso esperado por debajo de 500 células/ μl .

Las dosis elegidas en pacientes con función renal normal fueron tres dosis diarias de 2 g de ceftazidima, 750 mg diarios de levofloxacina y 15 mg/kg de amikacina en una sola dosis diaria. La decisión del esquema antibiótico, así como su modificación o la incorporación de otros fármacos o del uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF) correspondía a la opinión de los médicos tratantes.

Se obtuvieron datos acerca de la edad, el sexo, el tipo y estadio de la neoplasia subyacente, la magnitud de la neutropenia, el tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia, el uso de profilaxis antibiótica previa al episodio de neutropenia, la presencia de catéteres venosos centrales, las manifestaciones clínicas, la duración del tratamiento, la probable infección subyacente, los cultivos microbianos, la susceptibilidad de los gérmenes aislados, las pruebas serológicas, el uso de G-CSF y la evolución de los pacientes.

Se definieron como criterios principales de valoración el éxito clínico (definido como resolución de los signos y síntomas de la infección) y la mortalidad durante el episodio de neutropenia febril. Se consideraron criterios secundarios de valoración la letalidad asociada con fracaso terapéutico, los cambios en el esquema antibiótico, la incorporación de nuevos antibióticos al tratamiento y la aparición de nefrotoxicidad.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con aplicación de análisis multivariados para la identificación de factores predictivos vinculados con los criterios principales de valoración.

Resultados

En un lapso de 6 años, se reconocieron 285 episodios de neutropenia febril en 235 pacientes individuales. Se indicó la combinación de ceftazidima y levofloxacina en 148 casos y la asociación de ceftazidima y amikacina en 137 ocasiones.

La mayor parte de las características iniciales eran similares en ambas cohortes, si bien en el grupo de tratamiento con amikacina se observó una proporción significativamente mayor de casos de neoplasias hematológicas en general y de leucemia mieloide aguda en particular. Como contrapartida, en el grupo de tratamiento con levofloxacina se identificó un número significativamente más reducido de casos de infección intraabdominal y un recuento significativamente mayor de infecciones por gérmenes grampositivos.

Se señala que, para la totalidad de la cohorte, la tasa de éxito clínico fue del 80% y el índice de mortalidad por todas las causas se estimó en 12.3%. En comparación con los pacientes que recibieron amikacina, los sujetos tratados con ceftazidima y levofloxacina se caracterizaron por presentar una mediana más prolongada de duración de la neutropenia ($p = 0.01$) y de prolongación del tratamiento antibiótico ($p = 0.001$). No se reconocieron diferencias entre ambas cohortes en términos de los cambios de antimicrobianos o de la incorporación de otros antibióticos en general. De todos modos, se identificó una menor proporción de adición de metronidazol a la terapia entre los individuos medicados con levofloxacina ($p < 0.001$). En relación con la nefrotoxicidad con necesidad de interrupción del tratamiento, se describió un único caso en un individuo de 85 años con leucemia mieloide aguda que recibía amikacina. No se informaron diferencias significativas entre ambas cohortes en relación con la tasa de éxito clínico, la mortalidad por todas las causas y la letalidad vinculada con el fracaso del tratamiento antibiótico.

En un análisis univariado para definir la asociación entre las variables iniciales y los criterios principales de valoración, se demostró que el antecedente de una neoplasia de órganos sólidos (*odds ratio* [OR]: 2.8, intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.4 a 5.5) y la ausencia de signos o síntomas sugestivos de la localización de la infección (OR: 2.9; IC: 1.4 a 6.1) se correlacionaban en forma independiente con el éxito clínico. Por el contrario, la presentación con sepsis (OR: 0.24; IC: 0.10 a 0.56) y el aislamiento de un germen gramnegativo no susceptible (OR: 0.06; IC: 0.01 a 0.31) se asociaban con peor pronóstico. Se advirtió que la tasa de éxito clínico no se modificó cuando se comparó la levofloxacina con la amikacina en un modelo de análisis multivariado que incluía las cuatro variables anteriores.

Por otra parte, se verificó que algunos parámetros se vincularon en forma independiente con la mortalidad por todas las causas; se citan el mal estado general asociado con la neoplasia (OR: 4.6; IC: 1.2 a 17.5), la sepsis al momento de la presentación (OR: 12.7; IC: 5.2 a 31.0) y la ausencia de signos o síntomas de localización de la infección (OR: 0.37; IC: 0.14 a 0.94). Se destaca que la mortalidad por todas las causas no se modificó en forma significativa cuando se incorporó al modelo la comparación entre la levofloxacina y la ceftazidima a las variables anteriores.

Discusión y conclusiones

En este estudio prospectivo se comparó la eficacia de la terapia empírica con ceftazidima en asociación con levofloxacina o amikacina en pacientes con neutropenia febril. Según manifiestan los expertos, no se reconocieron diferencias de significación clínica entre ambos tratamientos evaluados, en términos de mortalidad, éxito clínico, necesidad de modificación del esquema terapéutico o nefrotoxicidad con necesidad de interrupción de la terapia. La mayor duración de la neutropenia y del

tratamiento en el grupo de pacientes tratados con levofloxacina podría explicarse por la mayor proporción de individuos con neoplasias hematológicas descrita en esa cohorte. De igual modo, la menor frecuencia de signos y síntomas de localización intraabdominal de la infección y de necesidad de incorporar metronidazol a la terapia de estos enfermos podría atribuirse a la menor cantidad de casos de neoplasias gastrointestinales en ese subgrupo.

Asimismo, los autores hacen énfasis en que el tratamiento indicado no se asoció con las tasas de éxito clínico o de mortalidad por todas las causas tras el ajuste estadístico por las variables predictivas independientes identificadas en el análisis multivariado. Se señala que la levofloxacina, en comparación con la ciprofloxacina, es una fluoroquinolona con un mayor espectro antimicrobiano que incluye patógenos grampositivos, como *Streptococcus viridans* y neumococo, con actividad razonable sobre *P. aeruginosa*. De todos modos, el valor de las fluoroquinolonas como terapia adyuvante de los betalactámicos en los pacientes con neutropenia febril se limita como consecuencia de su indicación en la profilaxis, con potencial inducción de resistencia.

En otro orden, los aminoglucósidos se caracterizan por su efecto sobre las enterobacterias de resistencia extendida. La utilización de una única dosis diaria parece más apropiada que la administración de esquemas con dosificación múltiple; en un reciente metanálisis se ha demostrado que los protocolos con una dosis diaria se asocian con niveles similares de seguridad y con potencial mayor eficacia. Se señala que estos antibióticos se han vinculado con nefrotoxicidad; no obstante, esta reacción adversa no parece presentarse en sujetos sin otros factores pre-disponentes, en coincidencia con los hallazgos de este estudio.

Los investigadores agregan que se reconocieron factores predictivos independientes de mortalidad y de éxito clínico. Para ambos criterios, la presencia de sepsis inicial y el aislamiento de un germen gramnegativo resistente se asociaron con peor pronóstico. Por otra parte, la ausencia de signos de localización de la infección y el antecedente de un tumor sólido se correlacionaron con mejor evolución. La mayor parte de estos parámetros han sido validados en otros estudios previos.

Se hace hincapié en la importancia de la terapia empírica adecuada en el pronóstico de los individuos con neutropenia febril. Los autores concluyen señalando que ambos esquemas terapéuticos administrados (ceftazidima en asociación con levofloxacina o una dosis diaria de amikacina) se caracterizan por niveles similares de éxito clínico, necesidad de modificación del esquema terapéutico y mortalidad. Se propone el tratamiento empírico combinado en aquellos contextos en los cuales estas alternativas se consideren de preferencia en comparación con la monoterapia, en especial en las regiones en las que la resistencia primaria de los patógenos gramnegativos es elevada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en **siicalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicalud.com/dato/resiic.php/132397

Cambios en los Patrones de Sensibilidad de Diversos Patógenos luego de la Implementación de un Protocolo de Rotación de Antibióticos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

A 9-Year Retrospective Review of Antibiotic Cycling in a Surgical Intensive Care Unit

de los autores

Sarraf-Yazdi S, Sharpe M, Vaslef S y colaboradores

integrantes de

Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Journal of Surgical Research

176(2):e73-8, Ago 2012

Seis años después de la puesta en marcha de un protocolo de rotación de antibióticos para el tratamiento de las infecciones en una unidad de cuidados intensivos para pacientes quirúrgicos, los patrones de susceptibilidad se mantuvieron o mejoraron. Los estudios futuros ayudarán a establecer la aplicabilidad de los hallazgos a otros ámbitos.

Introducción

Las infecciones por gérmenes resistentes a los antibióticos son cada vez más frecuentes y se asocian con consecuencias muy desfavorables para el paciente y para los sistemas de salud. Con la finalidad de atenuar el fenómeno se han implementado diversas estrategias, entre ellas, mediadas preventivas, aislamiento, selección de los esquemas óptimos de terapia en cada caso y modificaciones periódicas de los antibióticos. La rotación de antibióticos consiste en el uso secuencial de drogas que no comparten mecanismos de resistencia en común.

En 2003, señalan los autores, en el *Duke University Medical Center* se implementó un protocolo de rotación mensual de antibióticos para los pacientes operados e internados en unidades de cuidados intensivos quirúrgicos (UCIQ). Un año después, la revisión de los datos microbiológicos de los tres microorganismos gramnegativos más frecuentes reveló mejoras en los patrones de sensibilidad, un fenómeno que no se observó en la unidad de cuidados intensivos para enfermos no quirúrgicos (UCInQ), en la cual no se implementó el protocolo de rotación. En la presente investigación retrospectiva, los autores tuvieron por finalidad comparar los perfiles de susceptibilidad de los agentes gramnegativos predominantes en la UCIQ antes y 6 años después de la implementación de la rotación mensual de antibióticos; también se analizaron las modificaciones en la UCInQ, en el mismo período.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en la UCIQ y en la UCInQ de un único centro académico. Se efectuó la revisión retrospectiva de los datos de los antibiogramas. En el curso de los últimos años, señalan los autores, en las UCI se implementaron medidas generales destinadas al control de las enfermedades infecciosas, por ejemplo, conductas rigurosas de higiene, rastreo de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de enterococo resistente a vancomicina, aislamiento, revisión en tiempo real de las septicemias, utilización de apósitos embebidos en gluconato de clorhexidina para los catéteres venosos centrales, reemplazo de las vías centrales colocadas en las salas de guardia en el transcurso de 24 horas y priorización de la colocación de ca-

téteres centrales de acceso periférico. En el presente estudio se tuvieron en cuenta los datos microbiológicos antes de la implementación de la rotación de antibióticos (2000 y 2002) y entre 2004 y 2009, después de la adopción rutinaria de esta práctica, con el propósito de determinar los cambios en los patrones de susceptibilidad de los microorganismos.

El protocolo se puso en marcha en la UCIQ en mayo de 2003 y consistió en la rotación mensual de piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastina y ceftazidima. Los resultados de los cultivos se utilizaron para adaptar individualmente el tratamiento. La ciprofloxacina se usó libremente como segundo agente. La susceptibilidad a los agentes antimicrobianos se determinó según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Los resultados se comunicaron para cada patógeno como el porcentaje de cepas susceptibles frente a cada antibiótico. En cada UCI, el laboratorio de microbiología preparó antibiogramas específicos para 2000, 2002 (período previo al inicio de la rotación), 2004, 2006, 2007, 2008 y 2009. A partir de la información microbiológica se compararon los perfiles de susceptibilidad de los gérmenes gramnegativos aislados con mayor frecuencia en la UCIQ: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, antes y durante la rotación de fármacos. Para la UCInQ se valoraron los patrones de sensibilidad de los tres primeros gérmenes.

Se obtuvo información a partir de la base de datos de la farmacia del hospital. Las modificaciones en la sensibilidad de cada microorganismo antes y durante la implementación de la rotación de antibióticos se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado. Los patrones de prescripción de antimicrobianos en la UCIQ y en la UCInQ se compararon con pruebas de la *t*.

Resultados

Antes del inicio de la rotación de antibióticos no se observaron diferencias significativas en los patrones de susceptibilidad entre la UCIQ y la UCInQ.

Los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* en la UCIQ antes de la rotación ($n = 116$) y después de poner en marcha la estrategia ($n = 205$) revelaron una mejor susceptibilidad para ceftazidima (66% en comparación con 81%; $p = 0.003$) y

para piperacilina/tazobactam (75% respecto de 85%; $p = 0.021$). En cambio, la sensibilidad frente a imipenem/cilastina se mantuvo sin cambios, de 70% en cada caso ($p = 0.989$). La susceptibilidad frente a la ciprofloxacina (una droga excluida del protocolo después de 2004) disminuyó en forma no significativa (65.5% a 54.6%, respectivamente; $p = 0.057$). Cuando se evaluó la totalidad del período, la susceptibilidad global del germen para los antibióticos analizados se mantuvo constante. En la UCInQ, la sensibilidad de *P. aeruginosa* no mejoró; más aun, la susceptibilidad para imipenem/cilastina se redujo significativamente de 71% a 52% ($p = 0.01$).

La sensibilidad de las cepas de *E. coli* frente a piperacilina/tazobactam mejoró en forma significativa durante el período de rotación de antibióticos (46% respecto de 83%; $p < 0.0005$); en el análisis de la totalidad del período se constató la misma tendencia ($p = 0.025$). No se registraron diferencias importantes entre 2000 y 2002 en la susceptibilidad frente a piperacilina/tazobactam ($p = 0.23$). La sensibilidad frente a ceftazidima fue alta, antes y después de implementar la rotación (97% y 92%, respectivamente; $p = 0.23$); igualmente, la susceptibilidad frente a imipenem/cilastina se mantuvo en 100%. Se comprobó una disminución significativa de la sensibilidad a la ciprofloxacina antes y durante la rotación (94.6% y 71.8%, respectivamente; $p = 0.004$); la tendencia persistió a lo largo de todo el intervalo de estudio ($p = 0.018$). En la UCInQ, la susceptibilidad de *E. coli* permaneció sin cambios importantes; sólo se comprobó una reducción sustancial de la sensibilidad para la ciprofloxacina (81% y 47%, respectivamente; $p = 0.0004$); la misma tendencia se observó en la totalidad del período ($p = 0.04$).

Para *Klebsiella pneumoniae* no se encontraron diferencias significativas en los patrones de susceptibilidad para ninguno de los antibióticos, en la UCIQ. La sensibilidad frente a imipenem/cilastina se mantuvo en 100%. Debido a que en 2009 se aislaron menos de 10 cepas en la UCInQ, no fue posible realizar análisis estadísticos. En 2000, la sensibilidad de *K. pneumoniae* frente a ceftazidima, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacina fue de 44%, 31% y 44%, respectivamente ($n = 29$). En comparación con los datos de 2000, se observaron mejoras importantes en la susceptibilidad a ceftazidima (85%) y ciprofloxacina (85%) en 2002 ($n = 21$; $p = 0.003$ en los dos casos). Las diferencias en la sensibilidad para piperacilina/tazobactam entre los dos años no fueron significativas y se mantuvieron estables y bajas (31% en comparación con 47%; $p = 0.23$). No se observaron cambios en los patrones de susceptibilidad de *E. cloacae* entre los dos períodos para ninguno de los antibióticos analizados.

Al revisar la frecuencia de prescripción mensual de los antibióticos entre 2004 y 2009 durante los meses en los cuales cada uno de ellos fue el antibiótico del mes (4 meses por año por agente) se constató que la adhesión a la rotación fue inferior cuando la ceftazidima fue el antibiótico del mes; asimismo, el agente más frecuentemente utilizado fuera de protocolo fue piperacilina/tazobactam. La frecuencia de prescripción cayó en un 63% cuando el fármaco no fue el antibiótico del mes. Se comprobaron diferencias significativas en la frecuencia media mensual de prescripción entre 2004 y 2009 entre la UCIQ y la UCInQ; por ejemplo, el uso de piperacilina/tazobactam en la UCInQ duplicó al observado en la UCIQ (41.5% respecto de 19.5%; $p < 0.0001$) mientras que para imipenem/cilastina se encontró el patrón opuesto (7.6% en comparación con 14.8%; $p < 0.0001$). La prescripción de ceftazidima no difirió entre ambas unidades.

Discusión

La rotación de antibióticos es una de las estrategias que se han intentado para reducir los índices de resistencia a los antibióticos. Los hallazgos de la presente investigación indican que desde que se implementó dicha medida en la UCIQ, los patrones de susceptibilidad para los antibióticos evaluados se mantuvieron estables o mejoraron. De hecho, se comprobó un aumento de la sensibilidad de *P. aeruginosa* frente a ceftazidima, piperacilina/tazobactam y de *E. coli* frente a piperacilina/tazobactam; en cambio, para los dos gérmenes restantes no se observaron diferencias importantes.

En la UCInQ, los hallazgos para el mismo período fueron diferentes; por ejemplo, no se observaron mejoras en los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* o *E. coli*. Más aun, se detectó mayor resistencia de *E. coli* frente a imipenem/cilastina. Debido a las diferencias importantes en las características de los enfermos en cada UCI es imposible anticipar conclusiones sobre la eficacia de la rotación de antibióticos en la UCInQ. Además, añaden los expertos, el estudio no tuvo por objetivo comparar los hallazgos entre ambas unidades sino descartar cambios similares en los patrones de sensibilidad, no atribuibles a la rotación de fármacos. Los mecanismos responsables de los beneficios observados son tema de discusión y los resultados de los modelos matemáticos no son extrapolables a la clínica ya que sólo se realizaron unos pocos estudios clínicos prospectivos. En el presente trabajo se encontró una adhesión similar al protocolo en el caso de piperacilina/tazobactam e imipenem/cilastina e inferior con la ceftazidima (40%, 35% y 25%, respectivamente, de todas las prescripciones cuando cada agente fue el antibiótico del mes). El análisis del perfil cíclico de prescripción simuló un patrón de combinación más que uno de rotación, ya que al menos dos de los tres antibióticos se utilizaron en proporciones comparables.

Por el momento se desconoce cuál es la duración óptima de cada ciclo de antibióticos, en los esquemas que incluyen la rotación. Sin embargo, los ciclos deberían ser lo suficientemente breves como para evitar la resistencia y para permitir su uso en un período futuro. De hecho, es esperable que cualquier tipo de resistencia descienda rápidamente una vez que el fármaco deja de utilizarse. Por ahora tampoco se sabe si es necesario controlar periódicamente los perfiles de sensibilidad para los antibióticos que no forman parte del protocolo pero que siguen en uso, por ejemplo ciprofloxacina.

Conclusión

En conclusión, la implementación de un protocolo de rotación mensual de antibióticos, la sensibilidad de los gramnegativos evaluados se mantuvo o mejoró; por el momento, los resultados parecen justificar la continuidad de la estrategia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129539

Diferencias en la Penetración de Distintas Cefalosporinas en el Núcleo Pulposo del Disco Intervertebral

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Determination of Cephazolin, Ceftazidime, and Ceftriaxone Distribution in Nucleus Pulposus

de los autores

Yan D, Li J, Zhang Z, Zhu H

integrantes de

Nanshan Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery

132(7):969-973, Jul 2012

Sobre la base de los datos reunidos en modelos de laboratorio y en la experiencia clínica, se recomienda el uso de cefalosporinas en la profilaxis de las infecciones discales. En este análisis, la ceftazidima se asoció con un nivel más elevado de penetración en el tejido del núcleo pulposo, en comparación con las restantes cefalosporinas evaluadas.

Introducción

La discitis intervertebral se describe en general después de procedimientos quirúrgicos realizados sobre la columna vertebral (mielografía, punción lumbar, discectomía percutánea), debido a que estas acciones se asocian con el posible ingreso de microorganismos al espacio discal. La contaminación perioperatoria está considerada como el principal factor etiológico de las espondilodiscitis. No obstante, sólo el 42% al 73% de los cultivos de las muestras de los pacientes con discitis ofrecen resultados positivos. El germen asociado con la mayor parte de las infecciones del espacio discal en el contexto de procedimientos percutáneos o a cielo abierto es *Staphylococcus aureus*, si bien también pueden aislarse *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, neumococos, *Brucella* spp y *Escherichia coli*.

Se señala que el disco intervertebral es la mayor estructura no vascularizada en los individuos adultos. Las áreas más externas del disco intervertebral reciben un mínimo flujo sanguíneo a partir de los lechos capilares, mientras que la nutrición del resto del disco se lleva a cabo a partir de la difusión pasiva. Este mecanismo se vincula además con la captación de otras moléculas, como los antibióticos. Así, la región central del disco (núcleo pulposo) se caracteriza por su elevada concentración de proteoglicanos; estas moléculas se asocian con una elevada densidad de cargas eléctricas negativas que controlan el movimiento de iones y pueden modificar la distribución de los antibióticos. Las propiedades de los antimicrobianos (solubilidad, unión a proteínas plasmáticas, tamaño y forma de la molécula) se correlacionan con la capacidad para penetrar en el disco y, por ende, con su eficacia contra las infecciones.

En el presente modelo se describe una evaluación de los niveles séricos y en el núcleo pulposo de la cefazolina, la ceftazidima y la ceftriaxona, así como de su permeabilidad para penetrar en el núcleo pulposo.

Pacientes y métodos

Participaron 45 sujetos sometidos a una cirugía de fusión vertebral lumbar (23 mujeres y 22 varones), con una mediana de edad de 44 años. Se excluyeron los individuos con infecciones activas, trastornos de la coagulación, embarazo o alergia a las penicilinas o a las cefalosporinas. La cohorte se dividió en tres grupos de 15 pacientes. Media hora antes del procedimiento,

se obtuvo de cada enfermo una muestra de sangre venosa, con posterior administración de una dosis de 2 g de cefazolina, ceftazidima o ceftriaxona por vía intravenosa. Durante la cirugía, se recolectó una muestra del núcleo pulposo a los 60 minutos de la indicación de antibióticos por vía intravenosa. La obtención de esta muestra se efectuó por medio de una cánula ubicada en el disco intervertebral en ausencia de contaminación con sangre. Tras la remoción de este tejido, se procedió a la extracción de una nueva muestra de sangre venosa. La concentración de antibióticos en suero y en el tejido removido se estimó mediante pruebas de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los niveles de estos fármacos se cuantificaron por medio de curvas de calibración con una desviación aceptada de hasta 10%. Se estimó la proporción de penetración de los antibióticos en el disco por medio del cociente entre los niveles presentes en el núcleo pulposo y el suero.

Toda la información reunida se procesó con pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

De acuerdo con los investigadores, se excluyeron tres pacientes tratados con ceftriaxona debido a la contaminación del disco intervertebral con sangre. En todos los participantes se efectuó un seguimiento no menor de dos años; no se observaron casos de discitis intervertebral posquirúrgica. La distribución por edades y sexo fue similar para los tres grupos.

Según manifiestan los autores, el promedio del tiempo transcurrido entre la administración de los antibióticos y la obtención de la nueva muestra de sangre venosa y de tejido del núcleo pulposo fue de 41 minutos. Las concentraciones séricas de cefazolina, ceftazidima y ceftriaxona se estimaron en $144.26 \pm 29.15 \mu\text{g/ml}$, $127.19 \pm 30.22 \mu\text{g/ml}$ y $227.81 \pm 51.48 \mu\text{g/ml}$, en ese orden. Los respectivos niveles en el núcleo pulposo se calcularon en $2.33 \pm 0.45 \mu\text{g/g}$, $3.74 \pm 1.91 \mu\text{g/g}$ y $2.23 \pm 0.45 \mu\text{g/g}$. En consecuencia, el porcentaje de penetración en el núcleo pulposo se definió en $1.67\% \pm 0.44\%$ para la cefazolina, $2.99\% \pm 1.99\%$ para la ceftazidima y $1.08\% \pm 1.44\%$ para la ceftriaxona. La ceftazidima alcanzó los mayores niveles de penetración en el núcleo pulposo ($p < 0.01$). Si bien la ceftriaxona fue el antibiótico evaluado con menor penetración tisular en esta estructura, no se reconocieron diferencias significativas entre esta molécula y la cefazolina ($p > 0.05$).

Discusión y conclusiones

Aunque la discitis intervertebral se ha considerado una complicación poco frecuente de la cirugía discal, la mayor cantidad de procedimientos y las mejores técnicas para el diagnóstico han motivado la descripción de un mayor número de casos. Dadas las dificultades para el tratamiento del espacio discal y la morbilidad a largo plazo, se ha recomendado la profilaxis con antibióticos. En modelos con animales, se ha informado que la administración de una dosis profiláctica 30 minutos antes de un inóculo bacteriano deliberado se asocia con la prevención de la discitis. En el presente modelo, se verificó la detección de este antibiótico tanto a nivel circulante como en el disco intervertebral tras una media de 41 minutos. Después de la indicación de los antibióticos, se detectó la presencia de estos fármacos a nivel sérico y discal.

Se agrega que las cefalosporinas constituyen antimicrobianos de uso habitual en las cirugías ortopédicas, con fines profilácticos y terapéuticos contra *Staphylococcus* spp. Las cefalosporinas se caracterizan por su amplio espectro y por la resistencia contra las betalactamasas, en el marco de una baja probabilidad de alergia cruzada con las penicilinas. Sobre la base de los datos reunidos en modelos de laboratorio y en la experiencia clínica, se recomienda el uso de cefalosporinas en la profilaxis de las infecciones discales. En ensayos previos se ha definido que la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la cefazolina para *S. aureus*, *Bacillus coli* y *Bacillus aeruginosus* es de 0.5, 2 y 128 µg/ml, respectivamente; los correspondientes valores para la ceftazidima se estimaron en 4, 0.125 y 4 µg/ml; mientras que las cifras para la ceftriaxona se calcularon en 2, 0.125 y 64 µg/ml, en el mismo orden. En el presente análisis, en todas

las muestras séricas y del núcleo pulposo se obtuvieron concentraciones de antibióticos por encima de estos niveles de la CIM.

Aunque se ha postulado que las cefalosporinas no alcanzan altas concentraciones en el disco intervertebral, los datos de los estudios experimentales y clínicos permiten fundamentar la indicación de estos antibióticos en la profilaxis de las infecciones por gérmenes asociados con discitis. Entre los factores que modifican la distribución de la cefazolina en los tejidos se reconocen la unión con proteínas y el medio elegido para la homogeneización, entre otros. Los autores concluyen señalando que, en este análisis, la ceftazidima se asoció con un nivel más elevado de penetración en el tejido del núcleo pulposo, mientras que la ceftriaxona fue el antibiótico evaluado con menor penetración en esta estructura.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132396



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de **Acontecimientos Terapéuticos (AT)** fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Phoenix.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2012.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.