

Ceftazidima en infusión continua en infecciones por *Pseudomona aeruginosa*

Ceftazidime in continuous infusion on infections by *Pseudomona aeruginosa*

Dr. Alexis Culay Pérez; Dr. Ramón Ferriol Torres; Dr. Carlos Miguel Sarduy Ramos; Lic. Galys Cervantes Núñez

Hospital Universitario Manuel Ascunce. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la ceftazidima es un antimicrobiano perteneciente a la familia de las cefalosporinas de la tercera generación, está indicada en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, simples o mixtas, su administración en infusión continua permite optimizar la concentración del antibiótico al mantenerse por encima de su concentración mínima inhibitoria.

Objetivo: evaluar el uso de la ceftazidima en infusión continua en infecciones intrahospitalarias por *Pseudomona aeruginosa*.

Método: se realizó un estudio de casos y controles sobre el uso de la ceftazidima en infusión continua y a dosis intermitentes, a pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en las salas de Cuidados Intermedios Polivalente y Unidad de Trauma, del Hospital Universitario Manuel Ascunce de Camagüey, desde marzo de 2009 a marzo de 2010. La muestra no probabilística estuvo constituida por 84 pacientes con infección documentada por *Pseudomona aeruginosa* y que recibieron tratamiento con ceftazidima, 42 casos e igual número de controles.

Resultados: el 49 % del total de la muestra tuvieron 60 y más años, la diabetes mellitus como comorbilidad asociada se presentó en 52 pacientes, la evolución favorable correspondió a 34 pacientes de los que se les administró la ceftazidima en infusión continua.

Conclusiones: la infección por *Pseudomona aeruginosa* fue más frecuente en pacientes mayores de 60 años y la comorbilidad asociada fue la diabetes mellitus.

La administración de ceftazidima en infusión continua mostró mejores resultados que la administración a dosis intermitentes.

DeCS: CEFTAZIDIMA/uso terapéutico; PSEUDOMONAS AERUGINOSA; INFECCIONES BACTERIANAS; ANCIANO.

ABSTRACT

Background: ceftazidime is an antimicrobial belonging to the third generation cephalosporin's family, it is indicated in the treatment of serious, simple or mixed bacterial infections, and its administration in continuous infusion allows optimizing the concentration of antibiotic to keep above their minimum inhibitory concentration.

Objective: to evaluate the use of ceftazidime in continuous infusion in nosocomial infections by *Pseudomona aeruginosa*.

Method: a case-control study was carried out on the use of ceftazidime in continuous infusion and intermittent doses, in patients admitted with a confirmed diagnostic of infection by *Pseudomona aeruginosa* in the Polyvalent Intermediate Care Unit and Trauma Unit rooms, at the University Hospital Manuel Ascunce, from March 2009 to March 2010. Nonrandom sample consisted of 84 patients with infection by *Pseudomona aeruginosa* and received treatment with ceftazidime 42 cases and an equal number of controls.

Results: the 49 % of the total sample had 60 years and older, diabetes mellitus as associated comorbidity presented in 52 patients, favorable evolution corresponded to 34 patients which ceftazidime in continuous infusion was administered.

Conclusions: the infection by *Pseudomona aeruginosa* was more frequent in patients older than 60 years and associated comorbidity was diabetes mellitus. Ceftazidime administration in continuous infusion showed better results than intermittent dose administration.

DeCS: CEFTAZIDIME/therapeutic use; PSEUDOMONAS AERUGINOSA; BACTERIAL INFECTIONS; AGED.

INTRODUCCIÓN

Desde la comercialización de la cefalotina en el año 1962, las cefalosporinas han ascendido a una posición de distinción en el mundo de los antimicrobianos. La modificación de las cadenas laterales fijas al núcleo de la cefalosporina ha producido una extraordinaria proliferación de nuevos compuestos para uso clínico, y ha llegado a adquirir gran importancia en el tratamiento de las infecciones bacterianas por su relativa baja toxicidad, amplio espectro antibacteriano, actividad bactericida y actividad frente a betalactamasas.^{1,2}

Las cefalosporinas de tercera generación poseen indudables ventajas sobre las anteriores, aunque en su estructura bioquímica se diferencian poco pues poseen el mismo núcleo cefalosporánico que las de primera y segunda generación. Es un error pensar que por ser de generaciones más recientes son mejores que las anteriores; más bien se considera que cada una de ellas se encuentran recomendadas en una línea específica de acción. Es importante destacar la capacidad de difusión de estas drogas, tanto en tejidos blandos como óseos, al interactuar además, a nivel de la barrera hematoencefálica en caso de sepsis de sistema nervioso central.^{3,4}

La tercera generación de cefalosporinas, es menos activa que la primera generación contra cocos gram positivos, pero son muy eficaces frente a las Enterobacterias, e incluye cepas productoras de betalactamasas. Algunos miembros de esta generación, como la ceftazidima y la cefoperazona poseen excelente actividad antipseudomónica, estos dos últimos son considerados por algunos autores, dentro de la cuarta generación, quienes tienen un mayor espectro y mucho mayor actividad que la tercera generación contra bacilos aerobios gram negativos y son medicamentos insustituibles para la sepsis intrahospitalarias.

La ceftazidima es un antimicrobiano perteneciente a la familia de las cefalosporinas de la tercera generación, está indicada en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, simples o mixtas, producidas por organismos sensibles, puede ser utilizada en solitario como fármaco de primera elección antes de conocerse los resultados del antibiograma y puede utilizarse en combinación con aminoglucósidos o con la mayoría de los otros antimicrobianos betalactámicos. En este protocolo hospitalario para la sepsis es utilizada como antimicrobiano de primera línea contra las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

El planteamiento farmacocinético de los antimicrobianos en los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se ha modificado en los últimos años debido a que este tipo de enfermos presenta un volumen extracelular muy aumentado,

probablemente por balances hídricos positivos, que condiciona aumento del espacio intersticial, cambios agudos en el peso corporal, hipoproteinemia, hipoalbuminemia y valores bajos de hematócrito entre otros. Gran parte de estos pacientes pueden presentar cierto grado de deterioro de la función renal y frecuentemente, es necesario utilizar técnicas de depuración extrarrenal y/o extrahepáticas continuas. Todos estos cambios en la fisiopatología de los pacientes críticos conducen a variaciones importantes de los parámetros farmacocinéticos, entre otros, la vida media de eliminación del fármaco, el volumen de distribución y su aclaramiento.⁵ La administración de ceftazidima en perfusión continua, es una alternativa más en el modo de administración de este fármaco, que ha sido recientemente reevaluada. Permite optimizar el tiempo que el antimicrobiano se mantiene por encima de su concentración mínima inhibitoria y realizar un ajuste posológico más sencillo debido a que la concentración sérica es más estable una vez alcanzado el equilibrio estacionario, por lo que es necesario realizar menos determinaciones del nivel sérico del fármaco alcanzado, y se asocia con menos efectos adversos. Requiere además un menor tiempo de cuidados de enfermería con un menor riesgo de errores.^{2,3,6}

Se decidió realizar este trabajo, con el objetivo de evaluar el uso de la ceftazidima en infusión continua en infecciones intrahospitalarias por *Pseudomonas aeruginosa* en las salas de Cuidados Intermedios Polivalente y Unidad de Trauma, del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de Camagüey.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles pareado 1:1 sobre el uso de la ceftazidima en infusión continua y a dosis intermitentes, a los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en las salas de Cuidados Intermedios Polivalente y Unidad de Trauma, del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, entre marzo de 2009 a marzo de 2010. El universo estuvo constituido por 84 pacientes con infección documentada por *Pseudomonas aeruginosa* y que recibieron tratamiento con ceftazidima, 1 bulbo = 1 gramo, (6 gramos en 24 horas), en forma de ceftazidima pentahidratada con carbonato de sodio, laboratorio Quimefa, (42 casos e igual número de controles) y que cumplieron los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por *Pseudomonas aeruginosa* adquirida de forma intra o extra a dichos escenarios.

Criterios de exclusión

1. Hipersensibilidad referida o documentada a las cefalosporinas, embarazo o puerperio, VIH/SIDA, negativa a participar.

Recolección de la información: a todos los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por *Pseudomonas aeruginosa* se les aplicó un formulario, apoyados en la planilla de vaciamiento de datos para la posterior elaboración de la base de datos.

Procesamiento de la información: con la información obtenida se confeccionó una base de datos en el sistema operativo Microsoft Excel, apoyados en los métodos descriptivos de la estadística, lo que permitió tabular los distintos datos del tema objeto de esta investigación donde se hicieron tablas auxiliares que fueron confeccionadas en Word. Los resultados fueron expresados en cifras absolutas y porcentuales para las variables cualitativas dicotómicas y ordinales.

RESULTADOS

El mayor número de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en las salas de Cuidados Intermedios Polivalente y Unidad de Trauma tienen 60 o más años de edad, 41 pacientes (49 %) del total de la muestra, seguido del grupo de 40 a 59 años con 22 pacientes (26 %) y del de 20-39 años con 21 pacientes (25 %), no se encontraron diferencias en cuanto al sexo en ambos grupos. (Tabla 1)

Tabla 1. Ceftazidima en infusión continua en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Distribución de los casos y controles según edad y sexo.

GRUPO DE EDADES	CASOS		CONTROLES		TOTAL	
	masculino	femenino	masculino	femenino	No.	%
20-39	5	6	5	5	21	25
40-59	6	4	6	6	22	26
60 y más	10	11	10	10	41	49
TOTAL	21	21	21	21	84	100

Fuente: historias clínicas

La comorbilidad asociada que predominó fue la diabetes mellitus con 61 % del total de la muestra para ambos grupos, 27 pacientes en los casos y 25 en los controles, seguida por el cáncer 24 pacientes en los casos y 20 en los controles para un total de 44 pacientes (52 %) de la muestra y la EPOC sin diferencias significativa en ambos grupos, para un total de 40 pacientes (47 %), en ninguno de los pacientes del estudio la Diabetes mellitus descompensada constituyó el motivo de admisión a las salas de hospitalización. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de los pacientes según comorbilidad asociada.

Comorbilidad asociada	CASOS	CONTROLES	No.	%
Asma bronquial.	4	6	10	11
Diabetes mellitus.	27	25	52	61
Insuficiencia renal crónica.	8	7	15	17
Dislipidemias.	13	10	23	27
Cáncer.	24	20	44	52
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	21	19	40	47

n=84

Fuente: historias clínicas

El análisis del motivo de ingreso muestra que el 38,1 % de los casos (16 pacientes) ingresaron por Neumonía asociada a la Ventilación Mecánica (NAVM) mientras que en los controles también coinciden con esta cifra de pacientes, secundado en ambos grupos por la Enfermedad Cerebrovascular (ECV) 14 pacientes (33,3 %) para los casos y 11 pacientes (26,3 %) para los controles. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de los pacientes según el motivo de ingreso.

Motivo de ingreso	CASOS		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Neumonía asociada a la ventilación mecánica.	16	38,1	16	38,1
Seguimiento postoperatorio de abdomen complicado.	5	11,9	4	9,5
Trauma craneoencefálico y raquímedular.	4	9,5	4	16,6
Enfermedad cerebrovascular.	14	33,3	11	26,2
Fracaso renal agudo.	3	7,1	7	16,6

n=84

Fuente: historias clínicas

Los principales efectos adversos observados después de la administración de ceftazidima en infusión continua o a dosis intermitentes, a los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, en los casos solo se presentaron las náuseas y el dolor abdominal (5 %) y en los controles se observó tromboflebitis en 4 pacientes (20 %), seguido de náuseas y diarrea inespecífica (5 %).

Al realizar un análisis de la evolución clínica de los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, después de la administración de ceftazidima en infusión continua o a dosis intermitentes, apreciamos que la mayor frecuencia de pacientes con evolución favorable (dos o más cultivos sin crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* 72 horas después de iniciado el tratamiento con ceftazidima) corresponde a los paciente que se le administró la ceftazidima en infusión continua, 34 pacientes (81 %), mientras que los que recibieron tratamiento a dosis intermitente la evolución favorable solo fue de 28 pacientes (67 %). (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de los pacientes según su evolución.

Evolución clínica.	CASOS		CONTROLES	
	No.	%	No.	%
Favorable	34	81	28	67
Desfavorable	8	19	14	33
Total	42	100	42	100

Fuente: historias clínicas

DISCUSIÓN

Recientes datos del estudio Mc Kinnon, et al,⁷ en pacientes con bacteriemia y sepsis, demostraron que el mantenimiento de un T>CIM del 100 % para cefepime y ceftazidima fue asociado con significativa mejoría clínica (82 % vs 33 %; p=.002) y erradicación bacteriológica (97 % vs 44 %; p<.001) que cuando el T>CIM fue menor del 100 %.

Además de esto el aparente incremento de los CIMs de los patógenos en las UCIs,^{8,9} ha hecho a la infusión continua o extendida más efectiva al alcanzar un T>CIM 100% contra microorganismos menos susceptibles.¹⁰⁻¹² El presente trabajo concuerda en cuanto a la significativa mejoría clínica que mostraron la mayoría de los sujetos que recibieron infusión continua. Este tipo de administración ha demostrado una significativa disminución de los costos hospitalarios comparada con dosis intermitente.¹³

Hay cada vez más evidencias que sugieren que la infusión continua de antibióticos beta-lactámicos tiene un potencial beneficio en pacientes con alteraciones fisiopatológicas y gravemente enfermos. Desde el punto de vista farmacocinético mucha información apoya las altas concentraciones de B-lactámicos cuando son administrados en infusión continua. Esta ventaja se traduce en una capacidad superior para alcanzar los objetivos farmacodinámicos particularmente cuando la CIM del patógeno es mayor o igual a 4mg/L. Un inconveniente de la infusión continua pudiera ser la limitación de su estabilidad fisicoquímica. Esta cuestión

existe particularmente para antimicrobianos del grupo Carbapenémicos, por lo cual infusiones prolongadas (>3 horas) son usadas para mejorar el tiempo sobre la CIM comparado con las dosis convencionales en bolos intermitentes.¹⁰

Los resultados de 14 estudios randomizados incluidos en un metaanálisis sobre los beneficios clínicos de la administración continua de betalactámicos, no fue asociado con mejores resultados clínicos cuando se comparó con bolos intermitentes,¹⁴ pero estos resultados fueron muy diferentes a los obtenidos por dos grandes estudios observacionales.^{15,16}

CONCLUSIONES

La infección por *Pseudomona aeruginosa* fue más frecuente en pacientes mayores de 60 años de edad, la comorbilidad asociada que más se presentó fue la Diabetes mellitus, la Neumonía asociada a la ventilación mecánica el motivo de ingreso que más se presentó para ambos grupos y la administración de la ceftazidima en infusión continua mostró mejores resultados en la evolución clínica de los pacientes con infección por *Pseudomona aeruginosa* que la administración a dosis intermitentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoffman F. Microbiología y farmacocinética de las cefalosporinas parenterales. Basilea: La Roche; 1984.
2. Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. T 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1981.
3. Birnbaum J, Stapley E, Miller A. Cefoxitin, semisynthetic cephamycin: a microbiologic overview. J Antimicrob Chemother. 1978; 4:15-32.
4. Norrby S. Role of the cephalosporin in the treatment of bacterial meningitis in adults. Am J Med. 1985; 79(Suppl 20):556-71.
5. Lacy M, Tessier PR, Nicolau D, Nightingale C, Quintiliani R. Comparison of vancomycin pharmacodynamics (1 g every 12 or 24 h) against methicillin-resistant staphylococci. Int J Antimicrob Agents. 2000 Jun; 15(1):25-30.

6. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 45(9):2460-7.
7. McKinnon P, Paladino J, Schentag J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T> MIC) as predictors outcome for Cefepime and Ceftazidime in serious bacterial infections. *INT J Antimicrob Agents.* 2008;31:345-51.
8. Rhomberg P, Fritsche T, Sader H. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general Ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly susceptibility test Information Collection Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;56:57-62.
9. Neuhauser M, Weinstein R, Rydman R. Antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in us intensive care unit: Implications for fluoroquinolone use. *JAMA.* 2003; 289:285-8.
10. Roberts J, Paratz E. Continuous infusion of beta-lactam antibiotic in severe infections, A review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;38:11-8.
11. Sakka S, Glauner A, Bulitta J. Populations pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of Imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3304-10.
12. Ross J, Bulitta J, Lipman J. Pharmacokinetic /pharmacodynamic properties of Cefepime in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:781-8.
13. McNabb J, Nightingale H, Quintiliani R. Cost-effectiveness of Ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacotherapy.* 2010; 21:549-55.
14. Roberts J, Webb S, Paterson D, Kwok M, Lipman J. A Systematic review on clinical benefits of continuous administration of B-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009; 7:2071-8.
15. Lodise T, Lomaestro B, Drusand G. Piperacillin _tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of extended -infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2008; 44:357-63.

16. Lorente L, Huidobro S, Martín M. Meropenem administration by intermittent infusion versus continuous infusion for the treatment of nosocomial pneumonia. Crit Care. 2005; 9(1):38-43.

Recibido: 3 de febrero de 2012

Aprobado: 18 de junio de 2012

Dr. Alexis Culay Pérez. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Master en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce. Camagüey, Cuba. Email: culay@finlay.cmw.sld.cu