



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

Ventajas de la infusión continua de PipeTazo en sépticos sin shock

Artículo original: Roberts J A, Roberts M S, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacilina penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-Bolus versus continuous administration? . Crit Care Med 2009 ; 37 : 926-932. ([Pubmed](#))

Ramasco F.

H.U. La Princesa. Madrid.

Resumen

El tratamiento empírico precoz y adecuado en la sepsis ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad. Por tratamiento antibiótico adecuado no sólo se entiende el acierto en la elección de un antibiótico para el que el microorganismo causante del cuadro sea sensible, sino que además consiga penetrar en el tejido del foco de origen de la infección en la cantidad y tiempo suficiente para erradicar al microorganismo y resolver la infección. Los pacientes críticos, y en particular los sépticos tienen, entre otras alteraciones importantes del volumen de distribución, aclaramiento de sustancias e hipoproteinemia que afectan directamente a la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos que se les administra (1). Piperacilina-tazobactan (PT), al igual que la mayoría de los betalactámicos, es un antibiótico hidrofílico con una farmacodinamia de su efecto destructor bacteriano dependiente del tiempo de permanencia de concentraciones del antibiótico por encima de la CMI. De ahí la hipótesis de que su administración en infusión continua pudiera ser más efectiva en los pacientes con sepsis.

Introducción

El tratamiento empírico precoz y adecuado en la sepsis ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad. Por tratamiento antibiótico adecuado no sólo se entiende el acierto en la elección de un antibiótico para el que el microorganismo causante del cuadro sea sensible, sino que además consiga penetrar en el tejido del foco de origen de la infección en la cantidad y tiempo suficiente para erradicar al microorganismo y resolver la infección. Los pacientes críticos, y en particular los sépticos tienen, entre otras alteraciones importantes del volumen de distribución, aclaramiento de sustancias e hipoproteinemia que afectan directamente a la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos que se les administra (1). Piperacilina-

tazobactan (PT), al igual que la mayoría de los betalactámicos, es un antibiótico hidrofílico con una farmacodinamia de su efecto destructor bacteriano dependiente del tiempo de permanencia de concentraciones del antibiótico por encima de la CMI. De ahí la hipótesis de que su administración en infusión continua pudiera ser más efectiva en los pacientes con sepsis.

Resumen

Este grupo Australiano tiene numerosas publicaciones sobre farmacocinética de la antibioterapia, sobre todo de los betalactámicos, en el paciente crítico. Otro grupo había publicado un artículo similar (2) al que nos ocupa en pacientes con Shock Séptico. La intención del grupo de Lipman era reproducir esos resultados de la

administración en bolus, con las ventajas de la administración en perfusión continua de PT en pacientes con sepsis pero sin shock. Para ello randomizan 13 pacientes, 7 para recibir PT en bolus y 6 en infusión continua durante dos días. Mediante análisis de las concentraciones en plasma y en tejido subcutáneo obtenidas mediante microdiálisis (concentración tisular) construyen un modelo farmacocinético para cada modalidad de administración. La dosis bolus es superior en un 25% a la de infusión continua (que fue de 12,5 g/1,5 gr de PT). En ambos grupos se administra al inicio un bolus de 4,5 gr PT. Se hace también un análisis farmacodinámico valorando el tiempo por encima de la CMI con diferentes objetivos para cada grupo: un 100% para el grupo de infusión continua y un 60 % para el grupo de bolus.

Ambos grupos tenían similares características, difiriendo tan sólo que el grupo bolus era de mayor edad. El grupo de infusión continua tuvo una concentración plasmática significativamente superior al grupo bolus en el día 2 (16,6 vs 4,9 mgr/L; $p=0,007$), sin embargo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las concentraciones titulares, aunque sí una tendencia favorable al grupo en infusión continua. La relación entre las concentraciones en el plasma y en el tejido fue entre 1 y 5 veces más bajo en el tejido que en el plasma. Con la salvedad de que los objetivos eran diferentes, el tiempo por encima de la CMI fue menor en el grupo de bolus.

Comentario

Aunque desde el punto de vista farmacocinética, sobre todo respecto a las concentraciones titulares, no pueden reproducir los resultados del anterior trabajo en pacientes con shock séptico, los resultados farmacodinámicos y una

reflexión sobre ambos nos pueden permitir extraer algunas aplicaciones prácticas:

En pacientes sépticos sin shock, aunque graves, la administración continua de PT, puede tener una ventaja sobre todo en los pacientes infectados por microorganismos con CMI altas (> 4 mgr/L), dada la imposibilidad de monitorizar las concentraciones del fármaco en la práctica clínica. De ahí la importancia, sobre todo en pacientes infectados por microorganismos de alta patogenicidad, de pedir al laboratorio de microbiología las CMI de ese microorganismo. También se deberían pedir cuando el paciente no evoluciona bien pese a que el microorganismo sea sensible al antibiótico, sobre todo si éste es un betalactámico.

En los pacientes con shock séptico, con mayores alteraciones del volumen de distribución y aclaramiento de los antibióticos, las ventajas tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas de la PT y de los betalactámicos en infusión continua parecen ser mayores (3). Los antibióticos hidrofílicos como los aminoglucósidos, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), betalactámicos (incluyendo carbapemenes), linezolid, y colistina, tienen muy aumentado su volumen de distribución en los pacientes críticos. Además, tienen aumentado o disminuido su aclaramiento dependiendo de su función renal, haciendo muy difícil su correcta dosificación, sobre todo teniendo en cuenta sus diferencias farmacodinámicas, siendo los aminoglucósidos concentración dependientes y los betalactámicos tiempo dependientes. Los antibióticos lipofílicos como las quinolonas, macrólidos y tigeciclina tienen un mejor perfil farmacocinético en estos pacientes, al no estar alterado su volumen de distribución y depender su

aclaramiento de la función hepática. Además su farmacodinamia es "mixta", dependiendo del tiempo del área bajo la curva por encima de la CMI.

En conclusión, la administración de PT tiene un perfil farmacodinámico mejor que la administración en bolus en el paciente séptico sin shock.

Es fundamental conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos que empleamos en la práctica clínica en las unidades de críticos sobre todo en situaciones con sepsis y neumonía grave (4). Este conocimiento, junto con la colaboración del laboratorio de microbiología proporcionando la CMI en casos seleccionados, puede mejorar los resultados.

Recomendamos con entusiasmo la lectura de un revisión sobre este tema publicada por este mismo grupo australiano, autor del artículo que hemos comentado en esta ocasión, en este mes de marzo en Critical Care Medicine (1).

Bibliografía

1. Roberts J. , Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient . Crit Care Med 2009;37:840-851.
2. Joukhadar C , Frosard M , Mayer BX , et al. Impaired target site penetration of betalactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock . Crit Care Med 2001; 29 : 385-391. (Pubmed)
3. Mouton J W. , Vinks AA . Continuous infusion of beta-lactams. Curr Opin Crit Care 2007, 13: 598-606. (Pubmed)
4. Pea F. , Viale P . The antimicrobial puzzle : could pharmacokinetic-pharmacodynamic relations be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia in critically ill patients? Clin Infect Dis. 2006; 42(12): 1764-71. (Pubmed) (PDF en Chicago Journals)

Correspondencia al autor

Fernando Ramasco
gorria66@gmail.com
 FEA Anestesia y Reanimación
 H.U. La Princesa. Madrid.

[Publicado en AnestesiaR el 16 de marzo de 2009](#)