

Revisión

Optimización farmacodinámica de la administración de ceftazidima frente a *Pseudomonas aeruginosa*: ¿infusión continua o administración intermitente?

L. Aguilar¹, M.J. Giménez¹, J.E. Martín² y J. Prieto¹

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid;

²Departamento Médico, GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid

Los pacientes que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), a pesar de representar un pequeño porcentaje respecto a todos los ingresos hospitalarios, presentan una mayor incidencia de infecciones nosocomiales (1). Aproximadamente una cuarta parte de estas infecciones son de vías respiratorias bajas (neumonías) y un tercio son urinarias (2). Los microorganismos aislados más frecuentemente pertenecen al grupo de las enterobacterias (60% de los casos), seguidas de *Pseudomonas aeruginosa* en una cuarta parte de los casos (3), y proceden en su mayoría de muestras de vías respiratorias (40%), orina (25%) y hemocultivos (15%). *P. aeruginosa* es la causa principal de infecciones respiratorias nosocomiales, adquiriendo especial relevancia en los pacientes intubados y con neumonía asociada a ventilación asistida (4).

P. aeruginosa es resistente a antibióticos de diferentes clases, y esta resistencia puede afectar de forma negativa a la respuesta clínica y a los costes de tratamiento (5). Por otro lado, también es importante destacar la capacidad de este microorganismo para desarrollar resistencia a lo largo del tratamiento, variando ésta en función del antimicrobiano utilizado. El riesgo de desarrollo de resistencias es mayor con

imipenem [razón de riesgos (RR): 44; $p = 0.001$] que con ciprofloxacino (RR: 9,2; $p = 0.04$) y piperacilina (RR: 5,2; $p = 0.01$), siendo ceftazidima el antipseudomónico con un menor riesgo de desarrollo de resistencias (RR: 0,8; $p = 0.7$) (6).

El problema del tratamiento de los pacientes en la UCI se refleja en las numerosas ocasiones en que la terapia empírica resulta no ser adecuada y debe cambiarse al recibir los resultados de sensibilidad antibiótica (7). En un análisis prospectivo de la terapia empírica utilizada en las UCI se demostró que los tratamientos empleados en la práctica clínica no se ajustaban a las recomendaciones existentes, y se apuntaba la necesidad de realizar estudios de vigilancia para conocer la prevalencia local y nacional de resistencias (8). La monitorización de la resistencia de *P. aeruginosa* es importante debido a las limitadas opciones terapéuticas existentes, y al hecho de que no se vislumbren, en un futuro cercano, nuevos compuestos con actividad frente a este microorganismo (9, 10).

En España se producen infecciones por *P. aeruginosa* en 13,8 de cada mil ingresos hospitalarios/año, con una mortalidad asociada a la infección del 15% y una mortalidad

atribuible del 5%, mayor en pacientes con enfermedades de base rápidamente mortales o con bacteriemia (11). Con respecto al perfil de sensibilidad, en un estudio llevado a cabo en España (12) los antibióticos más activos (menos del 15% de resistencia, incluyendo las categorías intermedias y resistentes del NCCLS) (13) fueron ceftazidima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam y ticarcilina entre los betalactámicos, y amikacina y tobramicina entre los aminoglucósidos. Ofloxacino y gentamicina fueron los compuestos menos activos, con un 30% de resistencias. Este perfil, que no ha variado en los últimos cinco años (14), representa una situación similar a la descrita en otros países, como Estados Unidos, respecto a aislamientos de UCI (9, 10), con una CMI₉₀ de ceftazidima de 16 mg/l (10).

La presión antibiótica puede cambiar el espectro de los aislamientos de UCI hacia enterobacterias menos sensibles y *P. aeruginosa* (15), frente a la cual ceftazidima es el antibiótico de elección para algunos autores (16). La indicación más frecuente de ceftazidima en la UCI es la sospecha o la confirmación de infección respiratoria nosocomial por *P. aeruginosa* (4, 17). En los últimos años, los esfuerzos de la investigación se han dirigido a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía nosocomial con terapias novedosas, dejando en segundo lugar la optimización farmacodinámica de fármacos ya existentes como la ceftazidima (18). Así, la infusión continua, utilizada eficazmente durante más de cinco décadas, fue abandonada debido a la aparición de nuevos compuestos antimicrobianos y a la percepción de su eficacia con la fácil administración de las dosis en *bolus* intermitentes (18, 19).

La vida media de ceftazidima es de 1,4 a 2 horas (20), y al doblar la dosis se prolonga sólo en una vida media el tiempo en que su concentración en plasma se sitúa por encima de la concentración efectiva (21). Este hecho, junto con que la muerte de *P. aeruginosa* es, con este antibiótico, dependiente del tiempo (aumentar las concentraciones por encima de la concentración efectiva no tiene efecto extra) (22), lleva a la obtención de un efecto máximo en los pacientes críticos mediante la reducción del intervalo de dosis en comparación con el incremento de ésta (21). En este sentido debe preferirse la administración mediante infusión continua en lugar de la administración intermitente de dosis (21).

La variabilidad de las concentraciones de ceftazidima administrada en régimen de *bolus* intermitente, junto a la sensibilidad de *P. aeruginosa*, hace que las concentraciones en el valle sean demasiado bajas para tener seguridad en el tratamiento de infecciones graves, incluso cuando se utiliza la máxima dosis recomendada (23). Así, el 80% de los pacientes a los que se administran *bolus* intermitentes presen-

tan valores en el valle por debajo de la concentración plasmática necesaria (24). Estas concentraciones bajas e impredecibles en el valle tras la administración intermitente se deben a la variabilidad en la función renal (de la que depende la depuración de ceftazidima, debido a que no es metabolizada, presenta baja unión a las proteínas y es eliminada por filtración glomerular) (25), que varía ampliamente en los pacientes críticos. La farmacocinética de ceftazidima en administración intermitente a pacientes críticos muestra concentraciones antibióticas muy variables (17). El efecto postantibiótico, con incierta relevancia en los pacientes críticos, que podría ser utilizado como justificación para la dosificación en *bolus* intermitente (24), es específico para cada binomio de antibiótico y bacteria, y la ceftazidima no lo presenta frente a *P. aeruginosa* (26, 27). Estos hechos relacionados con la administración intermitente pueden condicionar el fracaso terapéutico y la emergencia de resistencia antibiótica (23).

La infusión continua de ceftazidima con una dosis de carga inicial (para obtener concentraciones rápidamente bactericidas) (28) permite mantener la concentración necesaria, eliminando la variabilidad de concentraciones antibióticas subsiguientes a la administración intermitente, y los problemas anteriormente mencionados. Es recomendable que la modelización farmacocinética, que proporcionará los valores de la dosis de carga inicial y de la dosis de la infusión (23), se realice en cada institución en particular teniendo en cuenta el rango de CMI de las cepas en ella aisladas (16, 29).

En los pacientes intubados ingresados en la UCI, el aumento del tiempo que la concentración de antibiótico se encuentra por encima de la CMI está asociado de forma lineal con el decremento del tiempo de erradicación de los patógenos gramnegativos de las vías respiratorias bajas (30). Como el éxito terapéutico consiste en la erradicación del patógeno causante de la infección, el incremento de la tasa de éxito estará unido al tiempo en que el antibiótico mantenga concentraciones por encima de la CMI en aquellos que, como la ceftazidima, presentan una tasa de muerte bacteriana independiente de la concentración (30). El hecho de mantener las concentraciones del betalactámico por encima de la CMI o la CMB aumenta la tasa de muerte de *P. aeruginosa*, pudiendo prevenir la aparición de bacteriemia durante el tratamiento (31). Cuando la concentración antibiótica excede el valor crítico de dos a cuatro veces la CMI no se traduce en un incremento mayor de la tasa de muerte de *P. aeruginosa* (18), y concentraciones de ceftazidima de dos veces la CMI han demostrado actividad bactericida *in vitro* durante seis a ocho horas de exposición, apoyando la hipótesis de que este valor de $2 \times$ CMI puede

ser suficiente para obtener actividad antibacteriana durante 24 horas (32).

Hay pruebas, tanto en preclínica como en clínica, que indican que las concentraciones de antibiótico en suero deben superar cuatro o cinco veces la CMI (22, 33), pero estas concentraciones pueden ser difíciles de obtener (32). La concentración en estado de equilibrio con la infusión continua necesita superar la CMI en un factor >1 para obtener una acción bactericida óptima (22), pero esta relación debe aumentar para prevenir la aparición de resistencia (33) y el recrecimiento bacteriano (23), aunque siempre es menor con la infusión continua que con la administración intermitente (22). Cuando el antibiótico es el único agente presente para producir eficacia, como en el caso de los pacientes neutropénicos, estos valores por encima de la CMI son muy importantes (22), ya que en este tipo de pacientes inmunodeprimidos es relevante la diferencia en la respuesta clínica según el método de administración utilizado (34). En modelos animales la administración intermitente demostró requerir dosis mayores que la administración continua para resultar eficaz (34). La diferencia entre las dosis necesarias con la administración intermitente y con la continua es mayor en animales inmunodeprimidos que en animales inmunocompetentes (34).

Una dosis de 6 g/día de ceftazidima proporcionaría un tiempo sobre la CMI del 69% y el 100% del intervalo de dosificación para la administración intermitente (2 g/8 h) y la continua, respectivamente, considerando una CMI de 16 mg/l para la cepa infectante (CMI_{90} de ceftazidima para *P. aeruginosa*) (10). Estas dosis altas, en administración continua, producen unas concentraciones en estado de equilibrio de aproximadamente 40 mg/l (28), superando en dos veces y media una CMI de 16 mg/l (categoría intermedia de sensibilidad según el NCCLS) y en cinco veces una CMI de 8 mg/l (punto de corte de sensibilidad).

La infusión continua de ceftazidima, sola (16, 18, 35) o asociada a aminoglucósidos (18), es al menos tan eficaz como la administración intermitente en infecciones graves. En general, la eficacia clínica de la monoterapia en la neumonía nosocomial es similar a la de otros regímenes de antibióticos combinados (36). Existen estudios que no encuentran ninguna ventaja al añadir un aminoglucósido a la ceftazidima para el tratamiento de la neumonía por *P. aeruginosa* (37), y por el contrario, otros estudios sí la han encontrado en neumonías bacteriémicas por este patógeno (38). La ausencia de antimicrobianos uniformemente activos frente a *P. aeruginosa*, unida a la capacidad de este microorganismo para desarrollar resistencias durante el tratamiento (39), hacen recomendable la combinación de antibióticos para el tratamiento de la neumonía nosocomial por

P. aeruginosa (40). Por ello, parece adecuado reservar la monoterapia para aquellos casos de neumonía nosocomial en que puede descartarse la etiología por *P. aeruginosa* (41). La posible sinergia entre la ceftazidima y el aminoglucósido adecuado (tobramicina o amikacina, pero no gentamicina) o entre la ceftazidima y algunas fluoroquinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino) (42) quizá haga que un cociente entre la concentración en estado de equilibrio y la CMI justo por encima de esta última sea suficiente, tras la infusión continua, para evitar el recrecimiento y la posible aparición de subpoblaciones resistentes. Mientras existe debate sobre si la eficacia de la terapia combinada es superior a la de la monoterapia o no, lo que sí parece evidente es que la mejoría clínica depende de la instauración temprana del tratamiento tras el diagnóstico (43).

Considerando que, al menos, hay equivalencia clínica entre la administración de ceftazidima intermitente y continua, con una optimización farmacodinámica para esta última, los aspectos económicos adquieren importancia tanto desde el punto de vista de dosis individualizadas de antibiótico como desde el punto de vista de la estancia hospitalaria (44). La infusión continua de ceftazidima es una alternativa coste-efectiva a la administración intermitente en el tratamiento de la neumonía nosocomial en la UCI (44), desde el punto de vista de costes asociados a la administración del compuesto.

Los beneficios teóricos de la infusión continua *versus* la administración intermitente, que requieren más investigación, son una mayor eficacia, una reducción de los costes de administración y un menor riesgo de aparición de bacterias resistentes (24). Ante la epidemiología de la resistencia de *P. aeruginosa* estos beneficios son esenciales y, a fin de obviar los problemas anteriormente mencionados del tratamiento empírico (asociados a su administración) en los pacientes ingresados en la UCI, es recomendable la utilización de la infusión continua de ceftazidima. Pueden utilizarse altas dosis de ceftazidima (6 g/día) en infusión continua (pero no en administración intermitente) para tratar cepas con CMI por encima del punto de corte de sensibilidad indicado por el NCCLS (8 mg/l) (27), pues se consigue una concentración en estado de equilibrio de 40 mg/l (28), superior a dicha CMI. No debe olvidarse, en el momento de la prescripción, la optimización farmacodinámica del tratamiento derivada de la administración de la infusión continua de ceftazidima.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinstein, R.A. *Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units*. Am J Med 1991; 91 (Suppl. 3B): 179-184.
- Richards, M.J., Edwards, J.R., Culver, D.H., Gaynes, R.P. *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Surveillance System*. Crit Care Med 1999; 27: 887-892.
- Hanberger, H., García-Rodríguez, J.A., Gobernado, M., Goosens, H., Nilsson, L.E., Struelens, M.J. *Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU study groups*. JAMA 1999; 281: 67-71.
- Pollack, M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 310-2335.
- Harris, A., Torres-Viera, C., Venkataraman, L., DeGirolami, P., Samore, M., Carmeli, Y. *Epidemiology and clinical outcomes of patients with multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1999; 29: 495-502.
- Carmeli, Y., Troillet, N., Eliopoulos, G.M., Samore, M.H. *Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1379-1382.
- Álvarez-Lerma, F. *Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group*. Intensive Care Med 1996; 22: 287-294.
- Malacarne, P., Rossi, C., Bertolini, G., for the GiViTI group. *Antibiotic usage in intensive care units: A pharmaco-epidemiological multicentre study*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 221-224.
- Friedland, I., Stinson, L., Ikaiddi, M., Harm, S., Woods, L. *Phenotypic antimicrobial resistance patterns in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter: Results of a multicenter intensive care unit surveillance study, 1995-2000*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45: 245-250.
- Karlowsky, J.A., Draghi, D.C., Jones, M.E., Thornsberry, C., Friedland, I.R., Sahn, D. *Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii from hospitalised patients in the United States, 1998 to 2001*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1681-1688.
- Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E. y cols., Grupo Español para el Estudio de Pseudomonas aeruginosa. *Pseudomonas aeruginosa: Estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 41-52.
- Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E., Marín, M., Díaz, M.S., for the Spanish Pseudomonas aeruginosa Study Group. *Pseudomonas aeruginosa: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 981-982.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Eighth informational supplement*. Document M100-S8. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 1998; 18: 1.
- Sánchez-Romero, I., Cercenado, E., García-Escribano, J., García-Martínez, J., Pérez-Parra, A., Bouza, E., Grupo Español para el Estudio de Pseudomonas aeruginosa. *Situación actual de la resistencia a antimicrobianos de Pseudomonas aeruginosa en España: Segundo estudio de prevalencia (2003)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22 (Supl. 1): 84.
- Wolf, M., Brun-Buisson, C., Lode, H., Mathai, D., Lewi, D., Pittet, D. *The changing epidemiology of severe infections in the ICU*. Clin Microbiol Infect 1997; 3 (Supl. 1): S36-S47.
- Lipman, J., Gomersall, C.D., Gin, T., Joynt, G.M., Young, R.J. *Continuous infusion ceftazidime in intensive care: A randomised controlled trial*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 309-311.
- Buijt, S.L.C.E., Gyssens, I.C., Mouton, J.W., Van Vliet, A., Verbrugh, H.A., Bruining, H.A. *Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 121-128.
- Nicolau, D.P., McNabb, J., Lacy, M.K., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia*. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 497-504.
- Eagle, H., Fleischman, R., Levy, M. *Continuous versus discontinuous therapy with penicillin*. New Engl J Med 1953; 248: 481-488.
- Amsden, G.W., Schentag, J.J. *Tables of antimicrobial agents pharmacology*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 492-528.
- Berkhout, J., Visser, L.G., van den Broek, P. J., van de Klundert, J.A.M., Mattie, H. *Clinical pharmacokinetics of cefamandole and ceftazidime administered by continuous intravenous infusion*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1862-1866.
- Mouton, J.W., den Hollander, J.G. *Killing of Pseudomonas aeruginosa during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 931-936.
- Young, R.J., Lipman, J., Gin, T., Gomersall, C.D., Joynt, G.M., Oh, T.E. *Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients*. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 269-273.
- Wyncoll, D.L.A., Bowry, R., Giles, L.J. *Antibiotics in continuous infusion: Time for reevaluation?* En: Vincent, J.L. (Ed.). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, New York 2002; 398-406.
- Heim-Duthoy, K.L., Bubrick, M.P., Cocchetto, D.M., Matske, G.R. *Disposition of ceftazidime in surgical patients and intra-abdominal infection*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 32: 1845-1847.
- Craig, W.A., Ebert, S.C. *Continuous infusion of β -lactam antibiotics*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2577-2583.
- MacGowan, A.P., Bowker, K.E. *Continuous infusion of β -lactam antibiotics*. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 391-402.
- Harris, A. *Ceftazidima e infusion continua*. Rev Esp Quimioterap 1996; 9 (Supl. 5): 53-59.
- Miyagawa, C.I., Andrieu, A.M., Healy, D.P. *Continuous ceftazidime infusion in critically ill surgical patients*. J Infect Dis Pharmacother 1999; 4: 25-34.
- Drusano, G.L. *Pharmacology of anti-infective agents*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 225-233.
- Daenen, S., Erjavec, Z., Uges, D.R.A., De Vries-Hospers, H.G., De Jonge, P., Halie, M.R. *Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 188-192.
- Piccoli, L., Larosa, M., Marchetti, F. *Time-kill curves as a tool for targeting ceftazidime serum concentration during continuous infusion*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1047-1048.
- Mouton, J.W., Vinks, A.A. *Is continuous infusion of β -lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations*. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 5-15.

34. Nicolau, D.P., McNabb, J., Lacy, M.K., Li, J., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous and intermittent ceftazidime during the treatment of nosocomial pneumonia*. Clin Drug Invest 1999; 18: 133-139.
35. Benko, A.S., Cappelletty, D.M., Kruse, J.A., Rybak, M.J. *Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 691-695.
36. Scheld, W.M., Mandell, G.L. *Nosocomial pneumonia: Pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy*. Rev Infect Dis 1991; 13: S743-S751.
37. Nichols, L., Maki, B.G. *The emergence of resistance to betalactam antibiotics during treatment of Pseudomonas aeruginosa lower respiratory tract infections: Is combination therapy the solution?* Chemoterapia 1985; 4: 102-109.
38. Hilf, M., Yu, V.L., Sharp, J., Zurayleff, J.J., Korvick, J.A., Muder, R.R. *Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients*. Am J Med 1989; 87: 540-546.
39. Cone, L.A., Woodard, D.R., Stoltzman, D.S., Byrd, R.G. *Ceftazidime versus tobramycin-ticarcillin in the treatment of pneumonia and bacteremia*. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 33-36.
40. Mehta, R.M., Niederman, M.S. *Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: Controversies and dilemmas*. J Intensive Care Med 2003; 18: 175-188.
41. Pennington, J.E. *Nosocomial respiratory infections*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2599-2607.
42. Fish, D.N., Choi, M.K., Jung, R. *Synergic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against Pseudomonas aeruginosa with resistance to one or both drugs*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 1045-1049.
43. Kollef, M.H. *Ventilator-associated pneumonia: The importance of initial empiric antibiotic selection*. Infect Med 2000; 17: 265-268.
44. McNabb, J.J., Nightingale, C.H., Quintiliani, R., Nicolau, D.P. *Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia*. Pharmacotherapy 2001; 21: 549-555.