



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

Las dosis recomendadas de β -lactámicos en el paciente séptico con técnicas continuas de reemplazo renal son insuficientes

Artículo original: Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

Paz Martín D.

Hospital Universitario de León.

Resumen

La sepsis es una causa importante de morbi-mortalidad entre los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En estos pacientes es prioritario tanto el control de la causa como el inicio temprano de la antibioterapia. De hecho, el retraso en el adecuado tratamiento antibiótico empeora el pronóstico de los pacientes sépticos.

El fracaso renal agudo es una complicación frecuente de la sepsis que a menudo precisa de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

A pesar de la importancia de la administración temprana y adecuada del tratamiento antibiótico, cuando nos centramos en pacientes sépticos con TCRR la evidencia científica de la dosificación recomendada es limitada.

Introducción

La sepsis es una causa importante de morbi-mortalidad entre los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En estos pacientes es prioritario tanto el control de la causa como el inicio temprano de la antibioterapia. De hecho, el retraso en el adecuado tratamiento antibiótico empeora el pronóstico de los pacientes sépticos¹.

El fracaso renal agudo es una complicación frecuente de la sepsis que a menudo precisa de técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

A pesar de la importancia de la administración temprana y adecuada del tratamiento antibiótico, cuando nos centramos en pacientes sépticos con

TCRR la evidencia científica de la dosificación recomendada es limitada.



Objetivo

Evaluar si con las dosis habitualmente recomendadas de β -lactámicos se alcanzan concentraciones séricas apropiadas en un subgrupo de pacientes críticos ingresados en UCI con sepsis grave y TCRR.

Material y Métodos

Estudio realizado entre Enero de 2008 y Mayo de 2009 en la UCI médico-quirúrgica del Hospital Erasme de Bruselas. Criterios de inclusión: mayores de 18 años diagnosticados de sepsis severa o shock séptico con fracaso renal agudo, TCRR y en tratamiento con al menos uno de los siguientes Meropenem (*MEM*), Piperacilina-tazobactam (*PTZ*), Cefepime (*CEP*) o Ceftazidima (*CAZ*). Con cada fármaco se administraron las dosis más altas recomendadas en la literatura.

Para establecer la concentración mínima inhibitoria (*CMI*) los autores emplearon el punto de corte de la *Pseudomona Aeruginosa* ya que las infecciones producidas por este patógeno suelen comportar una mayor morbi-mortalidad. Las *CMI* objetivo fueron *MEM* <2 ug/ml, *PTZ* <16 ug/ml y <8 ug/ml para *CEP* y *CAZ*.

Se consideró que se había alcanzado la actividad bactericida adecuada cuando la concentración del antibiótico en el intervalo entre dosis se encontraba 4 veces por encima de la *CMI* durante un tiempo determinado para cada fármaco; >40% para *MEM*, >50% *PTZ* y >70% para *CEP* y *CAZ*.

Resultados Principales

De los 53 pacientes incluidos en el estudio, 17 recibieron *MEM*, 16 *PTZ*, 8 *CEP* y 12 *CAZ*. En cuanto a las TCRR empleadas: CVVHD 19 pacientes y CVVHDF 34. La tasa media de ultrafiltración fue de 22 ± 12 ml/kg/h. En los 22 pacientes con extracción de líquido se realizó a un ritmo de 158 ± 140 ml/h. La tasa media de diálisis fue 23 ± 9 ml/kg/h.

En la población estudiada los autores demostraron que las dosis

habitualmente recomendadas son a menudo insuficientes para alcanzar una concentración sérica por encima de 4 veces la *CMI* de la *Pseudomona Aeruginosa*. De hecho, durante las primeras 48h el 29%, 34%, 100% y 62% de los tratados con *MEM*, *PTZ*, *CEP* y *CAZ* no alcanzaron en ningún momento el objetivo farmacocinético. Al comparar las concentraciones de los antibióticos durante la fase precoz (<48h) y tardía (>48h) en todos los casos fueron mayores en la fase tardía pero sólo las de *MEM* resultaron estadísticamente significativas ($p=0,018$).

Conclusiones

Tras presentar los resultados de este trabajo los autores concluyen que durante las primeras 48h de tratamiento antibiótico los pacientes sépticos con TCRR deberían recibir dosis similares a las recomendadas en ausencia de fracaso renal con una reducción posterior de la dosis para evitar acumulación del fármaco.

Además dada la variabilidad farmacocinética de este tipo de pacientes, sería recomendable la monitorización de niveles plasmáticos para optimizar la eficacia de la terapia.

Discusión

La sepsis es una causa importante de morbimortalidad entre los pacientes ingresados en UCI. Se estima que entorno al 5% desarrollará fracaso renal agudo y de estos aproximadamente un 70% requerirá TCRR.

Los antibióticos del grupo de los β -lactámicos presentan una actividad antibiótica lenta y continua que es tiempo-dependiente, por lo que la concentración de antibiótico no unido a proteínas plasmáticas debe mantenerse por encima de la *CMI* del patógeno al

menos un 40% del intervalo. Concentraciones subterapéuticas de antibióticos pueden disminuir la capacidad bactericida, con empeoramiento del pronóstico, y favorecer la aparición de resistencias.

A pesar de la importancia de lo expuesto, las dosis recomendadas habitualmente se establecen a partir de estudios con pocos pacientes, con criterios de inclusión discutibles y recibiendo diferentes tipos de TCRR.

El estudio presenta una ventaja fundamental; a diferencia de otros trabajos se realizan las determinaciones en los primeros momentos de la sepsis y en pacientes a menudo inestables.

Entre las desventajas podríamos destacar la medición de las concentraciones totales de fármacos y no de la fracción no unida a proteínas plasmáticas.

Es conocido que la enfermedad crítica puede afectar significativamente la farmacocinética de los antibióticos alterando su distribución (la sepsis, la reanimación hídrica o factores nutricionales pueden afectar al Volumen de distribución) y su eliminación.

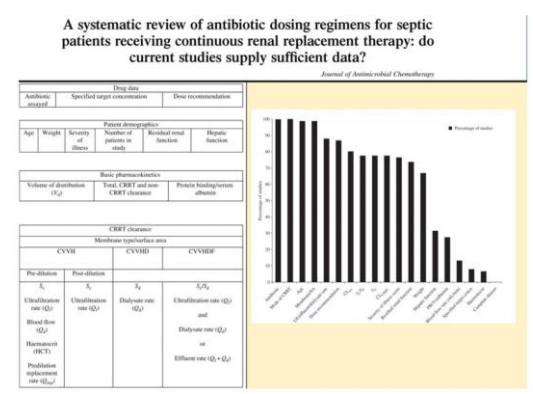
En cuanto a la eliminación, el aclaramiento (Cl) total de un fármaco en pacientes con TCRR es la suma del Cl por la técnica de reemplazo, el Cl por la función renal residual y el Cl no renal. En el presente estudio la TCRR no estaba estandarizada y se realizaron cambios frecuentes de los parámetros, lo que sin duda influyó en la importante variabilidad farmacocinética encontrada y podría limitar seriamente la extrapolación de los resultados a otros pacientes en otras unidades. Además no se especificó la función residual de los pacientes por lo que no es posible conocer el Cl por esta vía.

En el caso del Cl no renal si se menciona que 9 pacientes (17%) presentaban cirrosis hepática. Este Cl en ocasiones puede ser importante, como en el caso del MEP que ha demostrado aumentar del 20% del total a más del 50% en pacientes con Cl de creatinina <30 mL/min².

Otras limitaciones del estudio son el pequeño tamaño muestral y que no valora la eficacia clínica de los tratamientos.

Hay que recalcar que a pesar de los resultados aparentemente desalentadores, cuando se aplicaron a las CMI de otros patógenos las concentraciones plasmáticas encontradas fueron adecuadas en el 90% de los pacientes.

Por último, en 2.007 Li et al.³ publican un interesante artículo en el que desarrollan la información clave que deberían aportar este tipo de trabajos para que resultaran de utilidad al lector. En una revisión de la literatura encuentran que un altísimo porcentaje de estudios sobre antibiotioterapia y pacientes críticos con TCRR no aportan datos relevantes (Figura 1).



De forma práctica podríamos concluir que:

- 1.- Dosificar a pacientes críticos en función de los resultados de estudios realizados en pacientes sanos o con

disfunciones orgánicas diferentes es una práctica inadecuada.

2.- Ni la disfunción renal ni el empleo de TCRR afecta a la dosis de carga del ATB.

3.- La dosificación de fármacos con un amplio rango terapéutico (β -lactámicos) debería dirigirse hacia alcanzar altas dosis especialmente en TCRR de alto flujo para evitar una actividad antibacteriana inadecuada en los pacientes sépticos.

4.- La monitorización de los niveles de antibiótico ofrecería la información más valiosa pero su aplicación en la práctica clínica queda limitada a unas pocas moléculas.

5.- La necesidad de estudios de alta calidad en este campo que sirvan para guiar la antibioterapia de los pacientes críticos en tratamiento con TCRR es URGENTE.

Bibliografía

1.- Garnacho-Montero. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003. ([PubMed](#))

2.- Li. A.M.M.Y. A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data? J antimicrob chemotherapy 2009. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

3.- Christensson BA. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 1992. ([PubMed](#)) ([pdf1](#)) ([pdf2](#))

Correspondencia al autor

Daniel Paz Martín

dpaz@anestesiario.org

Servicio de Anestesiología y Reanimación.

Complejo Hospitalario de Toledo.

[Publicado en AnestesiaR el 14 de noviembre de 2011](#)