



Julio 2022

Grupo de Trabajo de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria

Revisor

Ana Isabel Menasalvas Ruiz- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Referencia del artículo

Zembles TN, Schortemeyer R, Kuhn EM, et al. Extended Infusion of Beta-Lactams Is Associated With Improved Outcomes in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021; 26:187-193. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.187.

Preguntas y tipo de estudio

¿Supone un beneficio clínico para los pacientes pediátricos la administración de betalactámicos en perfusión extendida (3-4 horas) frente a la administración convencional (en 15-30 minutos)?

Los autores responden a la pregunta mediante un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas en un centro pediátrico de Estados Unidos en el que se instaura un programa de perfusión extendida (PE) de piperacilina-tazobactam (P/T), cefepime (CEP) y meropenem (MER) en menores de 18 años.

Resumen

Los autores del estudio comparan la evolución clínica de 258 pacientes <18 años tratados con P/T, CEP o MER en perfusión extendida (durante 4 horas P/T y CEP y 3 horas para MER) tras la instauración de este método de administración en su centro, a partir del 1 de julio de 2018, frente a la evolución de 293 pacientes tratados previamente a esta fecha con los mismos fármacos en administración convencional.

Las características de los pacientes (edad, sexo, gravedad, presencia de bacteriemia por bacilos gramnegativos, ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica, drogas vasoactivas...) eran similares en ambos grupos.

No encontraron diferencias significativas en la estancia media, mortalidad a los 30 días, reingreso a los 30 días de la finalización del tratamiento y tiempo hasta la negatividad de los hemocultivos, entre los pacientes tratados con PE frente a la administración convencional.

Realizaron un subanálisis en los pacientes de cirugía general, oncología, unidad de trasplante hematológico y cuidados intensivos. En los pacientes de cirugía general y oncología no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, en la unidad de

Trasplante Hematológico la tasa de reingreso fue significativamente menor (0% vs 50%) en los pacientes tratados con PE y en los pacientes de Cuidados Intensivos la mortalidad por todas las causas a 30 días fue significativamente menor en el grupo de PE (2.1% vs 19.6%). Los autores añaden que se consigue una elevada adherencia al nuevo protocolo, con más del 90% de los pacientes tratados con PE durante todo el tratamiento, incluso en unidades de pacientes críticos con polimedicación.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Los betalactámicos son la piedra angular del tratamiento de muchas infecciones graves por microorganismos gramnegativos. Son antibióticos con actividad tiempo-dependiente, lo que implica que su actividad bactericida depende del tiempo en que la concentración libre del fármaco en plasma permanece por encima de la CMI del microorganismo ($fT_{>CMI}$) durante el intervalo entre dosis. Este tiempo varía según el fármaco y el tipo de infección (30-40% para los carbapenems, 50-60% para las penicilinas y 60-70% para las cefalosporinas), aunque en infecciones graves, sería deseable, que la concentración permaneciera por encima de la CMI el 100% del intervalo entre dosis. Para conseguir este objetivo necesitaríamos disponer de niveles de betalactámicos que permitiría optimizar las dosis en cada paciente; sin embargo, estos niveles no están disponibles en la práctica clínica en la inmensa mayoría de las instituciones, menos aún en niños. Por otra parte, los bacilos gramnegativos han desarrollado en las últimas décadas mecanismos de resistencias que obligan a buscar, en ausencia de fármacos alternativos, nuevos modelos de administración y dosificación para conseguir la máxima actividad del fármaco con la mínima toxicidad y evitando la selección de cepas resistentes al fármaco.

En población adulta, la infusión extendida de algunos fármacos betalactámicos como cefepime, piperacilina-tazobactam y meropenem se ha asociado a mejores resultados clínicos, con disminución de los días de ingreso en cuidados intensivos, de los días de ventilación mecánica, e incluso disminución de la mortalidad en pacientes críticos con infecciones graves por gramnegativos, sobre todo *P. aeruginosa*, incluso en pacientes neutropénicos¹.

Son pocos los estudios en población pediátrica, que estudian los parámetros de farmacocinética de los distintos betalactámicos en PE vs infusión “convencional” en 30 minutos, para determinar la dosis óptima, la duración de la infusión y el intervalo entre dosis en los distintos grupos de edad²⁻⁴. Piperacilina/tazobactam es un antibiótico muy comúnmente usado en pacientes críticos y neutropénicos con fiebre, sin embargo, algunos trabajos han demostrado que la administración “convencional” de este fármaco, no consigue alcanzar los objetivos de farmacocinética en pacientes neutropénicos^{5,6}, mientras que con la PE conseguiría alcanzarlos incluso en niños críticos con aclaramiento de creatinina normal o aumentado^{7,8}, resultados similares con el uso de meropenem acaban de ser publicados⁹.

En unidades de pacientes críticos, con polimedicación, la PE podría ser un problema en la práctica por la posible incompatibilidad en la administración simultánea de diferentes fármacos que obligaría a disponer de múltiples accesos venosos. Sin embargo, igual que en el trabajo que estamos comentando, otros autores han visto que la administración de P/T y CEP en PE como método “estándar” de infusión en pacientes pediátricos no ha supuesto un problema^{10,11}.

Por otro lado, aunque la PE parece conseguir mejores parámetros farmacocinéticos, hasta la fecha, hay pocos estudios en población pediátrica que demuestren un verdadero beneficio clínico, lo que hace que el presente estudio sea de gran interés para los pediatras. Como gran limitación del

estudio está que es un trabajo retrospectivo, desarrollado en un único centro, de revisión de historias clínicas. Aunque los pacientes en ambos grupos eran similares, no valoran la indicación ni la duración del tratamiento antibiótico, ni evalúan los posibles efectos adversos, mortalidad por infección ni otros factores que podrían influir en la elección de una u otra forma de administración. Sin embargo, los resultados son muy prometedores en el subgrupo de pacientes sometidos a trasplante hematopoyético, en los que la PE disminuye la tasa de reingreso (aunque el grupo es muy pequeño y sólo en un 25% la causa del reingreso fue infecciosa) y en los pacientes en Cuidados Intensivos en los que parece disminuir la mortalidad.

Con los resultados de este estudio y los trabajos recientes de farmacocinética de los betalactámicos en población pediátrica, serían deseables trabajos multicéntricos, prospectivos que evalúen las dosis, tiempo de administración e intervalo entre dosis óptimas para cada fármaco, tipo de infección y en los distintos grupos de edad.

Bibliografía de apoyo

1. Chen M, Buurma V, Shah M, Fahim G. Evaluation of studies on extended versus standard infusion of beta-lactam antibiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 2019 Sep 3;76(18):1383-1394. doi: 10.1093/ajhp/zxz154. PMID: 31505562.
2. Thibault C, Kassir N, Théorêt Y, Varin F, Litalien C, Autmizguine J. Dose-Exposure Simulation for Piperacillin-Tazobactam Dosing Strategies in Infants and Young Children. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2017 Aug 21;24(3):e33-344. doi: 10.22374/1710-6222.24.1.3.3. PMID: 28873292.
3. Imburgia TA, Kussin ML. A Review of Extended and Continuous Infusion Beta-Lactams in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(3):214-227. doi: 10.5863/1551-6776-27.3.214. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35350159; PMCID: PMC8939270.
4. Hartman SJF, Brüggemann RJ, Orriëns L, Dia N, Schreuder MF, de Wildt SN. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Feb;59(2):173-205. doi: 10.1007/s40262-019-00813-w. PMID: 31432468; PMCID: PMC7007426.
5. Maarbjerg SF, Thorsted A, Kristoffersson A, Friberg LE, Nielsen EI, Wang M, Brock B, Schrøder H. Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in children with cancer and fever: Can we optimize our dosing strategy? *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jun;66(6):e27654. doi: 10.1002/pbc.27654. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30740885.
6. Thorsted A, Kristoffersson AN, Maarbjerg SF, Schrøder H, Wang M, Brock B, Nielsen EI, Friberg LE. Population pharmacokinetics of piperacillin in febrile children receiving cancer chemotherapy: the impact of body weight and target on an optimal dosing regimen. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Oct 1;74(10):2984-2993. doi: 10.1093/jac/dkz270. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jan 1;75(1):254-255. PMID: 31273375; PMCID: PMC6916132.
7. Béranger A, Benaboud S, Urien S, Moulin F, Bille E, Lesage F, Zheng Y, Genuini M, Gana I, Renolleau S, Hirt D, Tréluyer JM, Oualha M. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Feb;58(2):223-233. doi: 10.1007/s40262-018-0682-1. PMID: 29862466.
8. Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Anunsittichai O, Sophonphan J, Chatsuwat T, Puthanakit T. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. *Int J Infect Dis.* 2021 Jul;108:102-108. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.044. Epub 2021 May 21. PMID: 34029707.
9. Maimongkol P, Yonwises W, Anugulruengkitt S, Sophonphan J, Treyaprasert W, Wacharachaisurapol N. Therapeutic drug monitoring of meropenem and pharmacokinetic-pharmacodynamic target assessment in critically ill pediatric patients from a prospective observational study. *Int J Infect Dis.* 2022 Jul;120:96-102. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.052. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489632.
10. Nichols KR, Knoderer CA, Cox EG, Kays MB. System-wide implementation of the use of an extended-infusion piperacillin/tazobactam dosing strategy: feasibility of utilization from a children's hospital perspective. *Clin Ther.* 2012 Jun;34(6):1459-65. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.05.005. Epub 2012 May 31. PMID: 22657253.
11. Nichols KR, Karmire LC, Cox EG, Kays MB, Knoderer CA. Implementing extended-infusion cefepime as standard of care in a children's hospital: a prospective descriptive study. *Ann Pharmacother.* 2015 Apr;49(4):419-26. doi: 10.1177/1060028014566447. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25614528.