

Protocolo de administración de betalactámicos en perfusión extendida.

Servicio de Medicina Intensiva.

Silvia María Cortés Díaz. L.E. Medicina Intensiva.

01/09/2022

INDICE.

Índice.

1. Título del Protocolo.....	2
2. Fecha de Edición.....	2
3. Autores.....	2
4. Revisores externos.....	2
5. Declaración de conflicto de intereses.....	2
4. JUSTIFICACIÓN.....	3
5. OBJETIVOS.....	4
6. Profesionales a los que va dirigido el protocolo.....	5
7. Metodología.....	5
7.1- Evidencia científica.....	5
7.2- Población Diana.....	6
7.3- Actividades y Procedimientos.....	7
8. Algoritmo de actuación.....	7
9. Indicadores de evaluación.....	0
10. GLOSARIO.....	1
11. Bibliografía.....	2
Instrucciones cumplimentación.....	3

1. TÍTULO DEL PROTOCOLO.

Protocolo de administración de betalactámicos en perfusión extendida.

2. FECHA DE EDICIÓN.

Septiembre 2022 / Fecha de Revisión: 15 de octubre 2022

3. AUTORES.

Responsable: Silvia María Cortés Díaz.

- LE Medicina Intensiva. CAZA
- Doctora Universidad de Valladolid, cátedra de microbiología y parasitología médica año 2016.
- silviamcortesdiaz@hotmail.com

Colaboradores :

- Cristina Martín Gómez. L.E. Medicina interna. Sección enfermedades infecciosas. CAZA
- José Jiménez Casaus. L.E. Farmacia Hospitalaria. CAZA
- Álvaro Corral Alaejos. L.E. Farmacia Hospitalaria. CAZA
- Felicitas Concepción Tarancón Maján. Jefe de Servicio Medicina Intensiva. CAZA.

4. REVISORES EXTERNOS.

Grupo PROA Complejo Asistencial de Zamora (CAZA).

5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.

Los revisores del proyecto no tienen relaciones económicas ni personales que puedan sesgar o influir inadecuadamente sobre las actuaciones incluidas en el proyecto y garantizan su independencia y la transparencia en el desarrollo del mismo (Anexo 1).

4. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI). El inicio rápido y adecuado de la terapia antibiótica en estos pacientes es primordial para reducir la mortalidad(1).

Los pacientes críticos presentan cambios en su fisiopatología que provocan variaciones importantes en sus parámetros farmacocinéticos, la vida media de eliminación, el volumen de distribución y el aclaramiento de los antibióticos. Para tratar de adaptarse a estas características propias del paciente crítico, mejorando los resultados, minimizando la toxicidad y el desarrollo de resistencias antibióticas se proponen formas de administración según metas y parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (Pk/Pd) predictores de mayor eficacia.

Según el informe ENVIN del año 2021(2) el 66.71% de los pacientes críticos recibe tratamiento antibiótico durante su ingreso. El ratio de consumo de antibióticos por pacientes ingresados es de 0,64 así como el número de antimicrobianos por paciente que los utiliza es de 2,15. En los dos últimos años son los betalactámicos (meropenem y piperacilina-tazobactam) los antibióticos más utilizados en UCI.

Los antibióticos betalactámicos son tiempo-dependientes, su eficacia depende del tiempo en el cual su concentración plasmática (Cp) supere la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo entre dos administraciones sucesivas (T>CMI). Por este motivo, una concentración mantenida en el tiempo mediante una infusión prolongada es la idónea para optimizar su eficacia (3) (4). Para la mayoría de infecciones severas, los betalactámicos requieren amplios T>CMI por encima del 50% para exhibir efecto bactericida, aunque en algunos casos se ha recomendado alcanzar incluso T>CMI de cerca del 100%. La T>CMI requerida para obtener el máximo efecto bactericida varía según el tipo de fármaco, es razonable en todos ellos administrarlos en infusiones continuas o prolongadas, siendo su corta estabilidad a temperatura ambiente el factor limitante para ello.

Otros potenciales beneficios de la administración de los betalactámicos en perfusión extendida frente a la administración intermitente son:

1. La mayor penetración/concentración en determinados focos de infección, por ejemplo a nivel pulmonar, subcutáneo e intraabdominal.

2. La reducción de la probabilidad de aparición de microorganismos resistentes (5). Estudios han demostrado que a partir de un valor determinado de concentración de prevención de mutaciones (CPM) se produce una disminución de crecimiento de poblaciones de microorganismos resistentes. Cuanto mayor es la ventana de selección (tiempo durante el cual la concentración de antibiótico se halla por encima de la CIM y por debajo de la CPM), relación CPM/CIM y semivida de eliminación del antibiótico, mayor es la probabilidad de aparición de resistencias. La perfusión extendida supone beneficio frente a perfusión intermitente puesto que permite mantener concentraciones séricas estables por encima de la ventana de selección.
3. Además, supone una potencial ventaja en cuanto a seguridad, de hecho, efectos adversos como neurotoxicidad son más probables que ocurran a elevadas concentraciones de fármaco en sangre y ello tiene lugar con altas dosis en perfusión intermitente.

Todos estos beneficios clínicos son más evidentes en dos situaciones:

Tratamiento dirigido de infecciones graves por bacilos gramnegativos (BGN) con CMI cercanas al punto de corte.

Tratamiento empírico de infecciones graves en un contexto epidemiológico de brote causado por BGN multi-resistente y con CMI límites.

La elaboración de este protocolo se realiza para aumentar la calidad en el proceso asistencial y disminuir la variabilidad en el proceso mediante la optimización del uso de betalactámicos en base a criterios PK/PD.

5. OBJETIVOS.

1. Disminución de la morbilidad, mortalidad y costes de los procesos asistenciales.
2. Generar un documento en el que se detallen las pautas de administración de los betalactámicos en perfusión extendida.
3. Formar al personal perteneciente al Servicio de Medicina Intensiva en su aplicación.

4. Integrar dicho protocolo en el *IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*, (soporte informático de Servicio).
5. Difundir este protocolo al resto de las áreas hospitalarias donde se utilizan los betalactámicos mediante sesiones formativas.
6. Instaurar el protocolo en dichas áreas de hospitalización.
7. Evaluación de los resultados.

6. PROFESIONALES A LOS QUE VA DIRIGIDO EL PROTOCOLO.

Personal médico y de enfermería perteneciente al Servicio de Medicina Intensiva del CAZA.

Personal médico y de enfermería perteneciente al CAZA.

7. METODOLOGÍA

7.1- Evidencia científica

Se ha realizado búsqueda en las Bibliotecas Cochrane, Pubmed y Uptodate desde el año 2005 hasta la actualidad incluyendo las palabras: “betalactámico”, “infusión extendida” y “perfusión de betalactámicos”.

El primer metaanálisis sobre la eficacia de la administración de betalactámicos en infusión continua evalúa de forma conjunta a betalactámicos, aminoglucósidos y vancomicina. Se publicó en 2005 por Kasiakou y col. (6) y no analiza por separado estos fármacos con características PK/PD diferentes.

Existen tres estudios posteriores (Lorente y cols)(7,8,9) que evalúan la eficacia de la infusión continua de betalactámicos en infusión continua en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica por BGN. Se encontró una mayor tasa de curación clínica con la administración en infusión continua con respecto a la infusión intermitente de meropenem, ceftazidima y piperacilina-tazobactam. Las principales limitaciones de estos estudios fueron la ausencia de randomización en el tipo de infusión del betalactámico (el tipo de infusión fue pautaada según el criterio de cada médico) y la ausencia de la determinación de niveles séricos de los betalactámicos.

En el año 2016 se publicó un metanálisis (10) que evalúa los estudios disponibles sobre la eficacia de la administración continua de betalactámicos en comparación con la administración intermitente en pacientes críticos con sepsis grave. Incluyeron 632 pacientes. La infusión continua conllevó una estadísticamente significativa menor tasa de mortalidad hospitalaria (relative risk= 0,73; IC 95%= 0,55-0,98), una tendencia no estadísticamente significativa de menor tasa de mortalidad intra-UCI (relative risk= 0,82; IC 95%= 0,58-1,16) y una tendencia no estadísticamente significativa de mayor tasa de curación clínica (relative risk= 1,32; IC 95%= 0,97-1,80).

En un metaanálisis publicado en 2016 (11) se analizó la eficacia (en términos de curación clínica y de mortalidad) de los betalactámicos en infusión continua en el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial. Se incluyeron 10 estudios, con 1051 casos de neumonía nosocomial. La infusión prolongada se asoció con una mayor tasa de curación clínica en 8 estudios con 940 pacientes (OR= 2,45; IC 95%= 1,12-5,39); pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre la infusión continua y la intermitente en 745 pacientes (OR= 0,85, IC 95%= 0,63-1,15).

En un metaanálisis publicado en 2018 (4) se incluyeron todos los estudios en los que se había analizado la eficacia de la administración prolongada de betalactámicos (continua o durante más de 3 horas) antipseudomónicos en comparación con la administración intermitente (durante menos de 1 hora) en pacientes con sepsis. Se analizó mortalidad en 1597 pacientes y la infusión prolongada se asoció con una menor mortalidad (Risk Ratio= 0,70; IC 95%= 0,56-0,87). En el análisis por antibiótico se mantiene de forma estadísticamente significativa el efecto beneficioso de la infusión continua respecto a la tasa de mortalidad al analizar los subgrupos de carbapenem (Risk Ratio= 0,67; IC 95%= 0,49-0,91), y betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (Risk Ratio= 0,70; IC 95%= 0,50-0,98).

7.2- Población Diana

Criterios de inclusión.

Todos los pacientes que reciben tratamiento antibiótico con betalactámicos durante su ingreso en UCI.

Criterios de exclusión.

Pacientes que reciben antibióticos pertenecientes a otra familia.

Profilaxis antibiótica perioperatoria.

Población diana.

Pacientes mayores de 18 años ingresados en UCI en tratamiento empírico o dirigido con betalactámicos.

7.3- Actividades y Procedimientos

Para la elaboración de este protocolo se han revisado los documentos actualizados de mayor impacto en cuanto a las patologías infecciosas en las que la administración de beta-lactámicos en perfusión extendida tiene mayor relevancia.

Tras esta revisión se ha procedido a la validación de la información por personas que no han participado en su elaboración, pero de sobrado conocimiento en la materia (grupo PROA CAZA).

Las actividades a realizar:

- Sesiones clínicas en el Servicio de Medicina Intensiva dirigidas al personal médico y de enfermería del Servicio.
- Talleres de su puesta en marcha con el personal de enfermería.
- Sesión clínica general en CAZA dirigida al personal médico y de enfermería del Complejo Hospitalario.
- Supervisión y asesoramiento de su puesta en marcha en las distintas áreas de hospitalización.
- Exposición periódica de los indicadores de calidad con una periodicidad semestral.

Este documento está sujeto a actualización periódica.

8. ALGORITMO DE ACTUACIÓN

Reconstituir el antibiótico según compatibilidad (ver tabla I) y diluir en 100 ml de suero fisiológico e infundir según tabla I.

En ausencia de luces suficientes para su administración se aconseja el uso de Alargadera trifurcada (código 6497).



Imagen 1. Alargadera trifurcada.

La estabilidad farmacológica a tempera ambiental viene detallada en la tabla I.

Tabla 1: Dosificación y estabilidad de betalactámicos en perfusión extendida.

Antibiótico	Aclaramiento de creatinina	Dosis diaria	Intervalo dosis	Tiempo infusión	Reconstitución	Dilución	Velocidad infusión	Estabilidad a 25°C
Cefepime	≥50 mL/min	2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL API SF SG5% SGS RL	100 mL SF	33 mL/h	20 h
	30 - 49 mL/min	2 g	Cada 12 h	3 h				
	15 - 29 mL/min	1 g	Cada 12 h	3 h				
	<15 mL/min o HD	1 g	Cada 12 h	3 h				
	CRRT	2 g	Cada 12 h	3 h				
Cefiderocol	≥60 mL/min	2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL SF SG5%	100 mL SF	33 mL/h	6 h
	30 - 59 mL/min	1,5 g	Cada 8 h	3 h				
	15 - 29 mL/min	1 g	Cada 8 h	3 h				
	<15 mL/min o HD	750 mg	Cada 12 h	3 h				
Ceftolozano - Tazobactam	≥50 mL/min	1 g	Cada 8 h	1 h	10 mL API SF	100 mL SF	100 mL/h	24 h
	30 - 49 mL/min	500 mg	Cada 8 h	1 h				
	15 - 29 mL/min	250 mg	Cada 8 h	1 h				
	<15 mL/min o HD	100 mg [^]	Cada 8h	1 h				
Ceftazidima	≥50 mL/min	2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL API	100 mL SF	33 mL/h	24 h
	30 - 49 mL/min	2 g	Cada 12 h	3 h				
	15 - 29 mL/min	1 g	Cada 12 h	3 h				
	<15 mL/min o HD	1 g	Cada 12 h	3 h				
	CRRT	2 g	Cada 12 h	3 h				
Ceftazidima - Avibactam	≥50 mL/min	2 g	Cada 8 h	2 h	10 mL API	100 mL SF	50 mL/h	4 h
	30 - 49 mL/min	1 g	Cada 8 h	2 h				
	15 - 29 mL/min	1 g	Cada 12 h	2 h				

Antibiótico	Aclaramiento de creatinina	Dosis diaria	Intervalo dosis	Tiempo infusión	Reconstitución	Dilución	Velocidad infusión	Estabilidad a 25°C
Imipenem	>70 mL/min	500 mg o 1 g	Cada 6 h	3 h	10 mL SF (recomendado) SG5%	100 mL SF	33 mL/h	10 h en SF 4 h en SG5%
	41 - 70 mL/min	500 mg o 750 mg	Cada 8 h	3 h				
	21 - 40 mL/min	250 o 500 mg	Cada 6 h	3 h				
	6 - 20 mL/min, HD o DP	250 o 500 mg	Cada 12 h	3 h				
	CRRT	500 mg	Cada 6 h	3 h				
Meropenem	≥50 mL/min	1 o 2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL API	100 mL SF SG5% SGS	33 mL/h	3-5 h
	25 - 49 mL/min	1 o 2 g	Cada 12 h	3 h				
	10 - 24 mL/min	500 mg o 1 g	Cada 12 h	3 h				
	<10 mL/minute o HD	500 mg o 1 g	Cada 24 h tras HD	3 h				
	CRRT	1 o 2 g	Cada 12 h	2 h				
Piperacilina-tazobactam	>20 mL/min	3.375 o 4.5 g	Cada 8 h	4 h	5 mL API SF	100 mL SF	25 mL/h	≥ 72 h
	≤20 mL/min intermitente HD o DP	3.375 o 4.5 g	Cada 12 h	4 h				
	CRRT	3.375 o 4.5 g	Cada 8 h	4 h				
	16 to 30 mL/min	0.94 g	Cada 12 h	2 h				
	6 to 15 mL/min	0.94 g	Cada 24 h	2 h				
	<5 mL/min o HD	0.94 g	Cada 48 h tras HD	2 h				
	CRRT	1.25 g	Cada 8	2 h				

API: agua para inyección, CRRT: Técnicas de reemplazo renal continuo, DP: diálisis peritoneal, g: gramos, HD: Hemodiálisis, h: horas, min: minuto, mL: mililitros, RL: Ringer lactato, SF: suero fisiológico, SG5%: suero glucosado 5%, SGS: suero glucosalino; ^Dosis de carga 500mg

9. INDICADORES DE EVALUACIÓN

1. De proceso:

- ✓ Indicador: Tasa de cambio de betalactámicos de administración convencional a perfusiones extendidas.

- Fórmula (%): $I = \frac{N^{\circ} \text{ betalactámicos en perf extendida}}{N^{\circ} \text{ total de betalactámicos}} \times 100$

- ✓ Indicador: betalactámicos administrados adecuadamente según el tipo de infección

- Fórmula (%): $I = \frac{N^{\circ} \text{ enfermos graves tratados con betalactámicos en perfusión extendida}}{N^{\circ} \text{ enfermos totales con betalactámicos}} \times 100$

2. De resultados

- ✓ Tasa de mortalidad

Como indicadores de consumo que afecten a betalactámicos podemos calcular:

- ✓ Ratio Amoxicilina / Amoxicilina-clavulánico
- ✓ Ratio Amoxicilina-clavulánico / Piperacilina-tazobactam
- ✓ Consumo de Carbapenémicos
- ✓ Diversificación de betalactámicos antipseudomónicos:
 - Cefalosporinas antipseudomónicas (Ceftazidima/Cefepime/Aztreonam)
 - Consumo de piperacilina-tazobactam.
 - Consumo de Carbapenémicos

10. GLOSARIO

CAZA: Complejo Asistencial de Zamora.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

pK: Parámetro farmacocinético.

pD: Parámetro farmacodinámico.

Cp: Concentración plasmática.

CMI: Concentración mínima inhibitoria.

CPM: Concentración de prevención de mutaciones.

BGN: Bacilos gramnegativos.

HD: Hemodiálisis.

DP: Diálisis peritoneal.

CRRT: Técnicas continuas de remplazo renal.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
2. <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202021.pdf>
3. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018;43:155-70.
4. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108-20.
5. López E, Soy D, Teresa Miana C, Codina and J. Ribas. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalctámicos en infusión continua. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2006;24(7):445-52.
6. Kasiakou et al. Continuous intravenous administration of antibiotics. *Lancet Infect Dis* 2005;5:581-9.
7. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by Continuous Versus Intermittent Infusion in Ventilator-Associated Pneumonia due to Gram-Negative Bacilli. *Annals of Pharmacotherapy.* 2006;40(2):219-223. doi:10.1345/aph.1G467Lorente y cols. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006;40:219-23)
8. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, Jiménez J, Iribarren J, Santana M, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clinical therapeutics*, 29(11), 2433-2439.
9. Lorente L, Jiménez A, Martín M. M, Iribarren J. L, Jiménez J. J, Mora M. L. (2009). Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *International journal of antimicrobial agents*, 33(5), 464-468.
10. Roberts J. A, Abdul-Aziz M. H, Davis J. S, Dulhunty J. M., Cotta M. O, Myburgh J, et al. (2016). Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(6), 681-691.
11. Lal A, Jaoude P, Ali A. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2016;48:81-90.

ANEXO 1.

Formulario para revisores del protocolo.

Los profesionales que participan en la elaboración del documento deben hacer referencia a posibles conflictos de intereses o posible influencia en el juicio profesional de un interés secundario (financiero, de prestigio y promoción personal o profesional, relación personal,...) en relación con la valoración de la validez del estudio u otros aspectos del mismo.

Nombre y apellidos			
Institución en la que trabaja		Afirmativo	Tipo actividad
1	Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)		
2	Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)		
3	Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)		
4	Financiación por participar en una investigación		

Instrucciones cumplimentación.-

Marque con una X la casilla de verificación, en la cuarta columna, si se cumple la condición correspondiente:

Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viaje, alojamiento,...).

Honorarios como ponente (conferencias, cursos,...).

Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones,...).

Financiación por participar en una investigación.

Para cada casilla, especificar el tipo de actividad, la organización y/o institución y la fecha de realización, en caso afirmativo