

Eficacia de la monoterapia con Piperacilina-tazobactam en infecciones del área maxilofacial

Efficacy of single drug therapy with piperacillin-tazobactam in infections of the maxillofacial area

Cualquiera que sea la especialidad quirúrgica, la infección constituye siempre una de las complicaciones más temidas para el cirujano. En el área de la Cirugía Maxilofacial ello no es menos cierto y son bien conocidas las gravísimas complicaciones - derivadas de la compleja anatomía cérvico-facial- a las que estas infecciones pueden dar lugar.¹

En el proceso de desarrollo y registro de los nuevos antibióticos no suele incluirse la experimentación en las infecciones del área maxilofacial. Los más modernos antibióticos suelen tardar en incorporarse al tratamiento de estas infecciones y, cuando lo hacen, generalmente es la analogía con otro tipo de infecciones polimicrobianas la que determina su incorporación. Por este motivo el estudio publicado en este número de la revista,² que aporta la experiencia con el empleo de piperacilina-tazobactam en las infecciones del área maxilofacial, es bien recibido y constituye un ejemplo de lo comentado.

Piperacilina-tazobactam es la asociación de una penicilina con actividad antipseudomónica con un inhibidor de beta-lactamasas que amplía el espectro frente a enterobacterias y estafilococos, al tiempo que proporciona una amplísima cobertura frente a bacterias anaerobias. Su eficacia ha sido bien documentada en pacientes neutropénicos así como en infecciones respiratorias, de la piel y tejidos blandos e intraabdominales.³

Es cierto que la mayor parte de las bacterias que forman parte de la flora nativa "normal" de la cavidad oral se muestran habitualmente sensibles a la penicilina y, por ello, no es la resistencia a los antibióticos uno de los problemas esenciales que se invoca en las infecciones maxilofaciales. Sin embargo, antes o después, el cirujano maxilofacial se enfrenta a patógenos resistentes, bien sea por la aparición de infecciones postquirúrgicas nosocomiales, bien por la atención a pacientes debilitados, que portan entre su flora oral patógenos como enterobacterias resistentes o *Pseudomonas aeruginosa*. La flora oral está constituida por un conjunto de múltiples especies en un delicado equilibrio. Las enfermedades debilitantes, situaciones de estrés sistémico y, sobre todo, el tratamiento antibiótico, condicionan la alteración de esta compleja microflora.⁴ Las infecciones que se producen en ese contexto pueden estar protagonizadas, entonces, por enterobacterias o Gram-negativos no fermentadores, resistentes a los antibióticos generalmente empleados para tratar las infecciones orofaciales.

Varios trabajos han demostrado que, en infecciones graves como bacteriemias,⁵ y neumonías nosocomiales,⁶ la elección inadecuada del antibiótico (entendiendo por tal la elección de un tratamiento empírico que no cubría al patógeno finalmente aislado) condiciona una mayor mortalidad de manera independiente de otros factores. Repetidamente, además, estos estudios muestran que la corrección tras la recepción del informe microbiológico sirve ya de poco. Nada hace pensar que,

Whatever the surgical speciality, infection is always one of the complications most feared by the surgeon. In the Maxillofacial Surgery area, this is no less true and its extremely serious complications, derived from the cervico-facial anatomy complex, to which these infections may give rise are well known.¹

In the development and registry process of new antibiotics, experiments in maxillofacial area infections are not generally included. The most modern antibiotics are generally late in incorporating these infections into the treatment and when they do so, it is generally the analogue with another type of polymicrobial infections that determines its incorporation. Thus, the study published in this number of the journal,² that provides experience with the use of piperacillin-tazobactam in maxillofacial area infections, is well received and constitutes an example of that mentioned.

Piperacillin-tazobactam is the association of a penicillin with antipseudomonal activity with a beta-lactamase inhibitor that extends the spectrum against enterobacterias and staphylococci while providing very wide coverage against anaerobic bacteria. Its efficacy has been documented in neutropenic patients as well as in respiratory, skin, soft tissue and intraabdominal infections.³

*It is true that most of the bacteria that form a part of the "normal" native flora of the oral cavity are usually sensitive to penicillin and thus, resistance to antibiotics is not one of the essential problems invoked in maxillofacial infections. However, sooner or later, the maxillofacial surgeon faces resistant pathogens, either due to the appearance of nosocomial post-surgical infections or to care of weakened patients who have pathogens such as resistant enterobacteria or *Pseudomonas aeruginosa* among their oral flora. The oral flora is made up of a combination of multiple species in delicate equilibrium. Weakening diseases, systemic stress conditions and, above all, antibiotic treatment, condition the alteration of this microflora complex.⁴ Infections that are produced in this context may be protagonized, therefore, by enterobacteria or non-fermenting gram-negative bacteria, resistant to the antibiotics generally used to treat orofacial infections.*

Several studies have demonstrated that, in serious infections with bacteriemias⁵ and nosocomial pneumonias,⁶ inadequate choice of antibiotic (understood as such the choice of an empiric treatment that does not cover the finally iso-

cuando la infección es grave, no ocurra lo mismo en las infecciones del área maxilofacial. Así, en determinados contextos, la elección del tratamiento antibiótico empírico para infecciones orofaciales deberá ser de amplio espectro. El estudio de Delgado Sánchez y cols.,² permite confirmar a piperacilina-tazobactam como una opción adecuada para el tratamiento empírico de las infecciones graves del área maxilofacial en las que se sospeche la participación de enterobacterias o *Pseudomonas aeruginosa*.

En la anticipación de los patógenos más probables y sus resistencias potenciales, tres consideraciones resultan esenciales: la patología de base, el entorno epidemiológico de resistencias y el antecedente de administración previa de antibióticos. De este modo, la elección del tratamiento de la misma entidad anatomoclínica podrá variar considerablemente dependiendo del contexto del paciente en el que tenga lugar.

Pero la administración óptima del tratamiento antibiótico va más allá de la simple elección de un fármaco activo frente a los patógenos causantes de la infección. Hoy hablamos cada vez más de "optimización" del tratamiento antibiótico.⁷ Bajo este término englobamos aquellas estrategias que permitan obtener el máximo beneficio de los antibióticos al tiempo que se minimizan sus efectos adversos, entre los cuales se incluye la selección de bacterias resistentes. Entre estas estrategias se incluyen la dosificación de acuerdo a criterios farmacodinámicos,⁸ la reducción en la duración del tratamiento,⁹ o la terapia secuencial intravenosa-oral.¹⁰ La breve duración del tratamiento intravenoso comunicada en el estudio presentado en este número es también un buen ejemplo de una administración individualizada del tratamiento antibiótico, terreno sobre el cual existe una considerable necesidad de investigación.

El tratamiento antibiótico es, por tanto, un asunto mucho más dinámico y complejo de lo que solemos encontrar en las tablas que aparecen en la mayor parte de los capítulos de los libros o en las revisiones y requiere mucha más individualización de lo que suele creerse. Estrictamente, no deberíamos plantearnos los tratamientos antibióticos, de forma semiautomática, en función, sin más, de un territorio anatómico, sino más bien responder racionalmente a una serie de preguntas, sistemáticamente planteadas. Entre ellas incluiríamos la anticipación de los patógenos más probablemente implicados, la selección del antibiótico en función de la sospecha y de las características del huésped, la pertinencia de la terapia combinada, la elección optimizada de la dosificación, la selección racional de la vía de administración, la duración necesaria del tratamiento y la adecuación a los resultados microbiológicos correctamente interpretados.

La prescripción basada en la respuesta correcta a cada una de estas preguntas constituirá la mejor política de antibióticos y proporcionará a los pacientes el máximo beneficio de estos excelentes fármacos, amenazados por la emergencia de nuevas resistencias originadas por su empleo, no siempre cuidadoso.

J. Cobo Reinoso

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España*

*lated pathogen) conditions greater mortality independently of other factors. Repeatedly, in addition, these studies show that correction after receiving the microbiological report is of little use. There is nothing that leads us to think that when the infection is serious, the same does not occur in maxillofacial area infections. Thus, in certain contexts, the choice of empiric antibiotic treatment for orofacial infections should be wide spectrum. The Delgado Sánchez et al.² study makes it possible to verify piperacillin-tazobactam as an adequate option for the empiric treatment of serious maxillofacial area infections in which the participation of enterobacteria or *Pseudomonas aeruginosa* is suspected.*

In anticipation of the most likely pathogens and their potential resistances, three considerations are essential: baseline pathology, epidemiological setting of resistances and background of previous administration of antibiotics. In this way, choice of treatment of the same anatomical-clinical entity could vary considerably, depending on the patient context in which it takes place.

However, the optimum administration of antibiotic treatment goes beyond the simple choice of a drug active against infection causing pathogens. We now increasingly speak about "optimization" of the antibiotic treatment.⁷ With this term, we include those strategies that make it possible to obtain the maximum benefit of the antibiotics while minimizing their adverse effects, among which the selection of resistant bacteria is included. Among these strategies, dosing according to pharmacodynamic criteria,⁸ reduction in treatment duration⁹ or intravenous-oral sequential therapy¹⁰ are included. The short duration of the intravenous treatment reported in the study presented in this number is also a good example of individualized administration of the antibiotic treatment, an area in which there is considerable need for investigation.

The antibiotic treatment is, thus, a much more dynamic and complex matter than that which we generally find in the tables appearing in most of the book chapters or reviews and requires much more individualization than generally believed. Strictly, we should not establish antibiotic treatments semiautomatically based on no more than an anatomic territory. It is better to rationally respond to a series of systematically posed questions. These include the anticipation of the most likely involved pathogens, the selection of the antibiotic based on suspicion and the characteristics of the host, relevance of the combined therapy, optimized choice of dosage, rational selection of the administration route, necessary treatment duration and adaptation to the correctly interpreted microbiological results.

Prescription based on the correct response to each one of these questions would be the best antibiotic policy and would provide the patients the maximum benefit of these excellent drugs, threatened by the emergence of new resistances originated by their not always careful use.

Bibliografía

1. J.D. Wagner. Odontogenic surgical infections. En *Surgical Infections*. D. E. Fry. ed. Little Brown Company. Boston 1995; Chap. 51. Pgs: 487-94.
2. Flynn TR. The swollen face. Severe odontogenic infections. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18:481-519.
3. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 1999;57: 805-43.
4. WG Johanson. Impaired colonization defence of the oropharynx. En: HKFvan Saene, CP Stoutenbeek, P Lawin and I McA Ledingham. eds. *Update in intensive care and emergency medicine. Infection control by selective decontamination*. New York. Springer-Verlag, 1989;28-33.
5. Valles J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003 123:1615-24.
6. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111:676-85.
7. Polk R. Optimal use of modern antibiotics. *Clin Infect Dis* 1999;29:264-7.
8. Levison ME. Pharmacodynamics of antibacterial drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14:281-91.
9. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, y cols. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290: 2588-98.
10. Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. A cost-effective approach. *Postgrad Med*. 1997;101:111-2.