

Belén Rodríguez de Castro
Cristina Martínez-Múgica
Barbosa
Rubén Pampín Sánchez
Beatriz Fernández González
Francisco Javier Barbazán
Vázquez
Carlos Aparicio Carreño

Dosificación de cefazolina prequirúrgica en pacientes obesos y no obesos. ¿Importa el peso?

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cabueñes. Gijón (Asturias). España.

Article history

Received: 1 March 2020; Revision Requested: 23 March 2020; Revision Received: 28 March 2020; Accepted: 9 April 2020; Published: 15 April 2020

RESUMEN

Objetivo. Actualmente no existe evidencia clara que guíe la dosificación de cefazolina en pacientes obesos en profilaxis quirúrgica. El objetivo fue evaluar la efectividad de este antibiótico con una dosis estándar de 2 g en la prevención de infección de herida quirúrgica (IHQ) en pacientes obesos en comparación con no obesos.

Material y métodos. Revisión retrospectiva de varones ≥ 100 kg con cefazolina profiláctica entre 1 enero y 30 junio de 2019 en un hospital universitario en el servicio de traumatología. Los pacientes fueron estratificados en 2 grupos: obesos (≥ 100 kg e índice masa corporal (IMC) > 30 kg/m²) y no obesos. Fueron excluidos aquellos que carecían de seguimiento en los 90 días posteriores a la intervención quirúrgica (IQ), aquellos con infección activa en el momento de la IQ o tratados con inmunosupresores. Se recogieron datos demográficos, altura, peso real, tabaquismo, diabetes, uso concomitante de inmunosupresores, datos de la IQ y presencia de infección hasta el día 90.

Resultados. 57 pacientes fueron sometidos a IQ traumática con cefazolina profiláctica, 26 no obesos y 23 obesos. Ambos grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a peso, IMC y uso de cefazolina post-IQ. No se observaron diferencias significativas en el resto de variables. Dos (8,7%) obesos y dos (7,7%) pacientes no obesos desarrollaron IHQ, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente no significativa, tras 63 días post-IQ de media.

Conclusión. Este estudio demuestra que no existe diferencia significativa en IHQ con la dosis profiláctica de 2 g de cefazolina entre obesos y no obesos.

Palabras clave: cefazolina, profilaxis, infección de herida quirúrgica

Correspondencia:
Belén Rodríguez de Castro
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cabueñes. Los Prados, 395, 33394 Gijón (Asturias). España.
Tfno.: 628682610
E-mail: b.rocas23@gmail.com

Dosage of presurgical cefazolin in obese and non-obese patients. Does weight matter?

ABSTRACT

Objective. Evaluation of the effectiveness of a standard dose of cefazolin 2 grams for surgical site infection (SSI) prevention in obese patients compared to non-obese patients. There is no still controversy surrounding which is the best dosage of this antibiotic in obese patients for surgical prophylaxis.

Material and methods. Retrospective review of men who received prophylactic cefazolin between January 1st, 2019 and June 30th, 2019 in a traumatology department of a university hospital. Patients were stratified into 2 groups: obese (≥ 100 kg and body mass index (BMI) > 30 kg / m²) and non-obese. Patients without a 90 days follow-up after surgery and/or with an active infection at the time of surgery and/or treated with immunosuppressants were excluded. Demographic data, height, real weight, smoking, diabetes, concomitant use of immunosuppressants, surgery data and presence of infection until day 90 were collected.

Results. A total of 57 patients underwent traumatic surgery with prophylactic cefazolin, 26 non-obese and 23 obese, were studied. Both groups presented statistically significant differences in weight, BMI and post-surgery use of cefazolin. No significant differences were observed in the other variables. Two obese (8.7%) and two non-obese (7.7%) patients developed SSIs after 63 days post-surgery on average, following the difference between the groups being statistically non-significant.

Conclusion. This study shows that there is no significant difference in SSI with a standard prophylactic dose of two grams of cefazolin between obese and non-obese patients.

Keywords: cefazolin, prophylaxis, surgical site infection.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica declarada el mayor problema de salud crónica mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Si las tendencias continúan el 60% de la población podría tener sobrepeso u obesidad para 2030, con consecuencias en mortalidad, discapacidad y calidad de vida, riesgo de desarrollar comorbilidades y mayor susceptibilidad a adquirir infecciones comunitarias y nosocomiales [2].

Los cambios fisiopatológicos observados en pacientes obesos producen alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que condicionan la correcta administración de determinados antibióticos, si se emplea la dosificación habitual. En ellos, el volumen de distribución y el aclaramiento se encuentran aumentados. Por ello, para establecer la dosis del fármaco se necesita conocer el peso de dosificación adecuado para el mismo (peso total, peso ideal o peso ajustado) en función de su hidro/lipofilia, la gravedad de la infección y el microorganismo causante [3].

En este contexto, la población obesa sometida a cirugía presenta mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, incluyendo las infecciones de herida quirúrgica (IHQ), además de hospitalización prolongada, reingresos más frecuentes y mayor consumo de recursos sanitarios. Sin embargo, la administración de un antibiótico adecuado para cubrir los microorganismos más habituales, en la dosis apropiada antes de la cirugía reduce significativamente este riesgo [4, 5].

La IHQ es una infección relacionada con la cirugía que se presenta en los 30 días posteriores del procedimiento o dentro de los 90 días con colocación de implante. El objetivo de la profilaxis antimicrobiana es prevenir la IHQ al reducir la carga de microorganismos en el sitio quirúrgico [6].

Las cefalosporinas son fármacos hidrofílicos, con un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, características que limitan su penetración en tejido adiposo [7].

Cefazolina es el agente antimicrobiano más ampliamente empleado para la profilaxis antimicrobiana por su semivida adecuada, su amplio espectro de actividad, buena penetración tisular, excelente perfil de seguridad y bajo coste [6].

En 2013, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios (ASHP), Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) y Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), publicaron una guía colectiva [8] para profilaxis quirúrgica, sugiriendo la necesidad de una mayor dosis de cefazolina (3 g por vía intravenosa) en pacientes obesos ≥ 120 kg, con una recomendación similar en el Manual de Medicamentos de Australia (AMH) [4].

Actualmente no existe evidencia clara que guíe la dosificación de cefazolina en pacientes obesos. No obstante, datos farmacocinéticos sugieren que 2 g profilácticos de cefazolina pueden producir concentraciones subterapéuticas en esta población [5].

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad de la profilaxis quirúrgica con una dosis estándar de 2 g de

cefazolina en la prevención de IHQ en pacientes obesos (≥ 100 kg) en comparación con no obesos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes varones (mayores de 18 años), hospitalizados en el Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón), entre el 1 de enero al 30 de junio de 2019, sometidos a una intervención quirúrgica (IQ) traumatólogica, en la que se prescribiera cefazolina profiláctica. Fueron excluidos aquellos pacientes sin seguimiento en los 90 días posteriores a la cirugía, aquellos con infección activa en el momento de la intervención quirúrgica o tratados con inmunosupresores.

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva y anonimizados de acuerdo a la ley de Protección de Datos de carácter personal, con la conformidad del Comité Ético de Investigación Clínica del centro (proyecto 63/19).

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos, obtenidos del registro electrónico del hospital. Las variables recogidas fueron: sexo, edad, peso real, altura, IMC, tabaquismo, diabetes, uso concomitante de inmunosupresores, fecha de IQ, sistema de clasificación American Society of Anesthesiologists (ASA), tipo de IQ, duración de la cirugía, administración postoperatoria de cefazolina, grado de contaminación de la herida quirúrgica (en base a las categorías establecidas por el Centro para el Control y la prevención de Enfermedades (CDC): limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia/infectada), y presencia de infección con documentación microbiológica hasta el día 90. Los pacientes fueron estratificados en obesos (peso ≥ 100 kg e IMC > 30 kg/m²) y no obesos. La duración de la cirugía se calculó como el tiempo entre la incisión cutánea y el cierre de la piel y la prevalencia de infección como aquella con documentación microbiológica en los 90 días posteriores a la IQ. Además, se analizó la incidencia de IHQ en base a la clase de obesidad que establece la OMS [9]: Clase 1 (IMC 30.0-34.9 kg/m²), Clase 2 (IMC 35.0-39.9 kg/m²) y Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m²).

Todos los pacientes recibieron dosis única de cefazolina profiláctica de 2 g, vía intravenosa, dentro de la hora previa a la intervención, pudiendo mantenerse hasta un máximo de 24 horas después del procedimiento quirúrgico, según criterio del prescriptor.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS. Los datos y resultados se expresan como medianas (IQR) o medias (SD) para variables continuas y como porcentajes para variables categóricas. Se empleó la t de Student para comparar variables continuas y chi-cuadrado para variables categóricas. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 57 pacientes fueron sometidos a IQ traumatólogica con cefazolina profiláctica; 26

Tabla 1		Datos de pacientes varones		
		No Obesos (n=26)	Obesos (n=23)	p
Edad	Mediana	62,5	62	0,02926
	Q1	47,5	54	
	Q3	72,75	67	
Peso	Mediana	73	106	< 0,00001
	Q1	61,25	101,75	
	Q3	84	114,5	
IMC	Mediana	25,49	35,12	< 0,00001
	Q1	23,39	32,77	
	Q3	29,24	38,41	
Fumadores	N	3	5	0,4481
	%	11,54%	21,74%	
Diabetes	N	3	5	0,4481
	%	11,54%	21,74%	
ASA				0,4459
1	N	9	4	
	%	34,62%	17,39%	
2	N	9	11	
	%	34,62%	47,83%	
3	N	6	8	
	%	23,08%	34,78%	
4	N	2	0	
	%	7,69%	0,00%	
Ingreso post-IQ	Mediana	3,00	6,00	0,71884
	Q1	2,00	2,50	
	Q3	9,00	6,00	
Antibiótico Post-IQ	N	10	20	0,001
	%	38,46%	86,96%	
Duración IQ	Mediana	61,50	127,50	0,09296
	Q1	45,00	60,25	
	Q3	117,25	175,00	
Infección		2	2	0,8981

ASA: American Society of Anesthesiologists

pacientes no obesos y 23 obesos cumplieron con los criterios de inclusión. Ambos grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a peso corporal medio (106 kg vs 73 kg, $p < 0,00001$), IMC (35,12 kg/m² vs 25,49 kg/m², $p < 0,00001$) y uso de cefazolina post-IQ (en 20 pacientes obesos y 10 no obesos ($p = 0,001$)). No se observaron diferencias significativas en las variables: edad, tabaquismo, diabetes, tiempo de ingreso y duración de la IQ (tabla 1).

La cirugía ortopédica representó el 65,2% en obesos y el 42,3% en no obesos, siendo la cirugía traumatológica sin implante de dispositivos el 34,8% y el 57,7% respectivamente. Los tipos de procedimientos quirúrgicos fueron similares en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas entre ellos, presentando todos ellos el mismo riesgo de IHQ (categoría "contaminada" de las CDC)". Las intervenciones ortopédicas en ambos grupos fueron de mayor duración que las traumatológicas.

Dos (8,7%) obesos (clase I y clase II según la OMS) y 2 (7,7%) pacientes no obesos desarrollaron IHQ, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No se observó relación entre el peso o el IMC y las IHQ. Los pacientes que desarrollaron un IHQ tuvieron una ASA alto (uno 4, dos 3 y uno 2), mayor duración de la cirugía (media de 3h30) y mayor hospitalización (media: 30,3 día) en comparación a pacientes que no desarrollaron un IHQ.

El tiempo medio hasta los cultivos positivos fue de 63 días post-IQ, con aislamiento de: *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

DISCUSIÓN

El objetivo final de la profilaxis antibiótica es la prevención de la IHQ. Los resultados de este estudio retrospectivo no muestran diferencias significativas en la incidencia de IHQ con la dosis estándar de 2 g de cefazolina, entre pacientes obesos y no obesos. Estudios previos publicados y guías de distintas sociedades científicas cuestionan la necesidad de ajustar la dosificación de antibioterapia al peso del paciente en el contexto de profilaxis preoperatoria, recomendando la dosis de 3 g en población obesa [10].

Al igual que en el estudio de William J. et al, también hemos considerado las comorbilidades y antecedentes de los pacientes (diabetes mellitus, tratamiento con inmunosupresores y tabaquismo), con el fin de conocer si estos factores pueden también condicionar la incidencia de infección postoperatoria [11].

Nuestros resultados muestran concordancia con lo publicado previamente en estos estudios. Existe una revisión sistemática que incluye cuatro estudios en los que se analizó la efectividad de cefazolina como antibiótico profiláctico en población obesa [12]. En los estudios de casos y controles realizados en población obesa, se evaluaron las diferencias que existían en la incidencia de IHQ al recibir tratamiento profiláctico con 2 g y 3 g de cefazolina, obteniendo resultados similares [13, 14]. Otro estudio en el que se trató con 2 g de cefazolina a pacientes no obesos (n=96) y obesos (n=99), no evidenció diferencias significativas en cuanto a IHQ entre ambos grupos [15]. Un estudio aleatorizado mostró la ausencia de diferencias en la incidencia de IHQ con el incremento de dosis de cefazolina a 4 g respecto a la dosis estándar de 2 g en pacientes obesas. Sin embargo, la población de este trabajo difiere de la del presente estudio, al incluir población femenina en cirugía ginecológica [16].

En una población similar de mujeres obesas sometidas a cesárea, Kram et al. [17] analizaron la concentración tisular de cefazolina tras una dosis de 2 g en pacientes con peso inferior a 120 kg, o de 3 g en aquellas de 120 kg o más. Aunque sólo el 8% de la población presentaba niveles plasmáticos infraterapéuticos (8 mg/ml), el 90% presentó concentraciones tisulares de cefazolina inferiores a 8 mg/g.

Resulta interesante que a pesar de no existir diferencias en

cuanto a IHQ entre ambos grupos, se ha prolongado el tratamiento post-IQ en la población obesa. Esto quizás responda a la percepción subjetiva del prescriptor de una cierta infradosificación en estos pacientes con IMC elevados.

La principal limitación de nuestro estudio es el escaso número de pacientes, y su carácter retrospectivo. Además, habría sido deseable monitorizar la concentración plasmática de cefazolina alcanzada en ambos grupos, para demostrar que la dosis estándar de 2 g realmente es suficiente para evitar infección de la herida quirúrgica. Serían necesarios estudios aleatorizados controlados, que incluyan monitorización farmacocinética, para establecer la necesidad de una dosis superior de cefazolina en pacientes obesos.

Aunque los resultados de este estudio indican que en pacientes obesos es suficiente la dosis profiláctica de cefazolina de 2 g previo a la cirugía, cabe destacar que el peso medio de este grupo (106 kg) es significativamente inferior al de los estudios que consideran insuficiente la dosis estándar de 2 g (tanto la guía colectiva del SIS y SHEA [7] como la de AMH [8]) establecen el umbral a partir del cual habría que aumentar la dosis en 120 kg). Por ello, es necesario precaución a la hora de interpretar los resultados, y considerar que 2 g podrían ser insuficientes en pacientes con pesos superiores, siendo necesario en esos casos incrementar la dosis.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global análisis. Bull World Health Organ. 2015;93(7):446-56. DOI: 10.2471/BLT.14.150565
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8:402-24. DOI: 10.1159/000442721
3. Muñoz Burgos M, Herrera Hidalgo L, Martín Sastre S, Gil Navarro MV. Dosificación de antibióticos en pacientes obesos. GUIA PRIOAM. 2019. Disponible en: <http://www.guiaprioam.com>
4. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? Obes Surg. 2019;29(1):159-65. DOI: 10.1007/s11695-018-3497-0
5. Unger NR, Stein BJ. Effectiveness of Pre-operative Cefazolin in Obese Patients. Surg Infect. 2014;15(4):412-6. DOI: 10.1089/sur.2012.167
6. Anderson DJ, Sexton DJ. Uptodate antimicrobial prophylaxis for

- prevention of surgical site infection in adults. UptoDate; 2019 [Accessed 11/30/2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
7. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacother*. 2017; 37:1415-31. DOI: 10.1002/phar.2023]
 8. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect*. 2013;14:73-156
 9. Perreault MD. Uptodate obesity in adults: prevalence, screening and evaluation. UptoDate; 2019 [Accessed 15/11/2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
 10. Rondon AJ, Kheir MM, Tan TL, Shohat N, Greenky MR, Parvizi J. Cefazolin Prophylaxis for Total Joint Arthroplasty: Obese Patients Are Frequently Underdosed and at Increased Risk of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3551-54. DOI: 10.1016/j.arth.2018.06.037
 11. Peppard WJ, Eberle DG, Kugler NW, Mabrey DM, Weigelt JA. Association between Pre-Operative Cefazolin Dose and Surgical Site Infection in Obese Patients. *Surg Infect*. 2017;18(4): 485-90. DOI: 10.1089/sur.2016.182
 12. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Zaidi STR. Peri-operative Medication Dosing in Adult Obese Elective Surgical Patients: A Systematic Review of Clinical Studies. *Clin Drug Investig*. 2018; 38(8):673-93. DOI: 10.1007/s40261-018-0662-0
 13. Ahmadzia HK, Patel EM, Joshi D, Liao C, Witter F, Heine RP, et al. Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of cefazolin in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015; 126:708-15. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001064
 14. Peppard WJ, Eberle DG, Kugler NW, Mabrey DM, Weigelt JA. Association between pre-operative cefazolin dose and surgical site infection in obese patients. *Surg Infect*. 2016; 18:485-90. DOI: doi: 10.1089/sur.2016.182
 15. Unger NR, Stein BJ. Effectiveness of pre-operative cefazolin in obese patients. *Surg Infect*. 2014; 15:412-6. DOI: 10.1089/sur.2012.167
 16. Stitely M, Sweet M, Slain D, Alons L, Holls W, Hochberg C, et al. Plasma and tissue cefazolin concentrations in obese patients undergoing cesarean delivery and receiving differing pre-operative doses of drug. *Surg Infect*. 2013; 14:455-9. DOI: 10.1089/sur.2012.040
 17. Kram JJF, Greer DM, Cabrera O, Burlage R, Forgie MM, Siddiqui DS. Does current cefazolin dosing achieve adequate tissue and blood concentrations in obese women undergoing cesarean section? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 210:334-41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.022