



**DESAYUNO  
CON ANTIBIÓTICOS**

Optimización de la terapia antimicrobiana  
mediante parámetros pK/pD



**PROACYL**



Plan Nacional  
Resistencia  
Antibióticos

Jose Jiménez Casaus  
LE Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia-PROAZA Complejo Asistencial de Zamora

# Índice

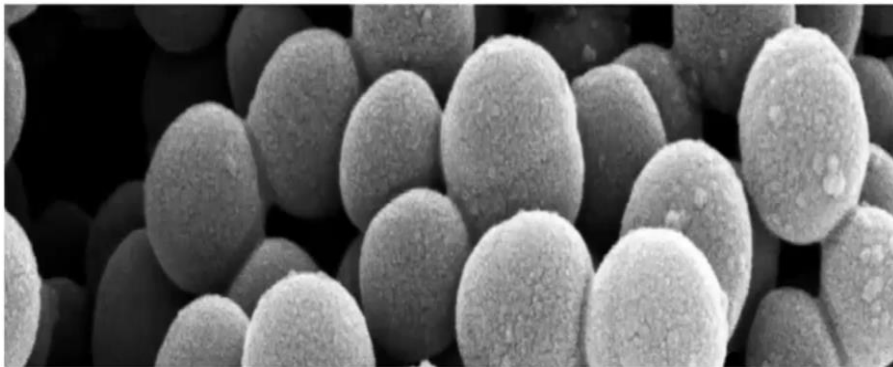
- Introducción
- Conceptos generales PK/PD
  - Parámetros PK
  - Parámetros PD
  - Índices PK/PD
- Aplicación Clínica
- Conclusiones

## LA OTRA PANDEMIA

### Esta es la próxima pandemia que advierten los científicos

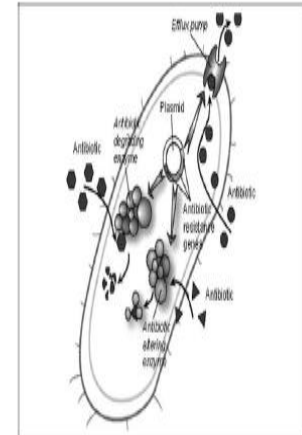
- ▶ Las Superbacterias están cada vez más presentes y se han hecho resistentes a muchos antibióticos
- ▶ Amenazan con causar más muertes que el cáncer en 2050, matan a más de 3.000 personas al año en España
- ▶ Los expertos reclaman muchos más medios para la investigación

07.10.2020 | 10:45 horas Por  ANTONI NOGUERA MARTÍNEZ 



## NUESTROS POTENCIALES ENEMIGOS

- Grupo ESKAPE
  - *Enterococcus Faecium*,
  - *Staphylococcus Aureus*
  - *Klebsiella species*
  - *Acinetobacter baumannii*,
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Enterobacter species*



IDSA



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España

PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals

José María Gutiérrez-Urbón<sup>1</sup>, Mercedes Arenere-Mendoza<sup>2</sup>,  
Edurne Fernández-de-Gamarrá-Martínez<sup>3</sup>, Aurora Fernández-Polo<sup>4</sup>,  
Silvia González-Suárez<sup>5</sup>, Jordi Nicolás-Picó<sup>6</sup>, María Eugenia Rodríguez-Mateos<sup>7</sup>,  
Elena Sánchez-Yáñez<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i San Pau. Barcelona. España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona. España. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

### Autor para correspondencia

José María Gutiérrez Urbón  
Avenida As Xubias, 84.  
15006 La Coruña. España.

Correo electrónico:  
Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es

Recibido el 17 de noviembre de 2021;  
aceptado el 17 de enero de 2022.  
Early Access date (08/02/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13152

**Resultados:** Participaron 103 hospitales y se revisó el tratamiento de 3.568 pacientes, de los que 1.498 (42,0%) recibieron terapia antimicrobiana, 424 (28,3%) en combinación. La prevalencia de los antimicrobianos más frecuentes fue: amoxicilina-clavulánico 7,2%, ceftriaxona 6,4%, piperacilina-tazobactam 5,8% y meropenem 4,0%. Respecto a la adecuación del tratamiento la prescripción, fue considerada adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45%, inadecuada en el 19% y no valorable en el 2%. Las dimensiones que más influyeron en la calificación de la prescripción como mejorable fueron el registro en la historia clínica, la elección del agente, la duración del tratamiento y la monitorización de la eficacia y seguridad, y como inadecuada la indicación de antimicrobiano.

## Crisis de nuevos antibióticos





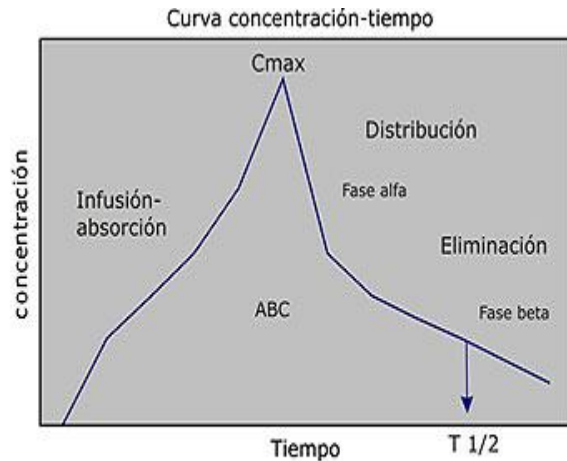
## FARMACOCINÉTICA (PK)

- “Relación entre la D administrada y su concentración en sangre”
- Está relación se ve afectada por el proceso ADME
- “lo que el organismo hace con el fármaco”

## FARMACODINAMIA (PD)

- “Relación entre la concentración plasmática y su efecto”
- Interacción con la diana (patógeno, flora habitual)
- “lo que el fármaco hace en el organismo”

## FARMACOCINÉTICA (PK)



C<sub>max</sub>: concentración máxima alcanzada por el fármaco;  
ABC: área bajo la curva; T<sub>1/2</sub>: tiempo de vida media del fármaco.

Fig. 1. Curva que describe la concentración del fármaco en función del tiempo.

## FARMACODINAMIA (PD)



Figura 2. Concentración sérica versus CIM Y CPM

• “R  
ad  
co

• Es  
pc

• “lo que el organismo hace  
con el fármaco”

• “lo que el fármaco hace en el  
organismo”

# PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (PK)

**TABLA 4. Parámetros farmacocinéticos, su definición, abreviatura y unidades de medida**

Parámetro	Definición	Abreviatura
Biodisponibilidad	<b>Administración oral precoz</b>	F
Semivida de absorción	Tiempo en que se absorbe un 50% de la dosis administrada	T <sub>1/2ab</sub>
Área bajo la curva concentración versus tiempo	Suma de trapezoides y triángulos, cuyos lados son tiempos o concentraciones, ubicados por debajo de la curva concentración vs tiempo	AUC
Concentración máxima en plasma, suero, humor o tejido	La máxima concentración obtenida en el humor o tejido en que se midan las concentraciones de droga	C <sub>max</sub>
Tiempo máximo	Tiempo al que se alcanza la máxima concentración en el humor o tejido en que se midan las concentraciones	T <sub>max</sub>
Semivida de eliminación	<b>Intervalo de dosificación, ajuste en IR/IH, en alcanzar SS y necesidad de Dcarga...</b>	
Clearance		

## Vida media de antibióticos

Baja (< 1 h)	Media(1,1-2,5 h)	Alta (> 2,6 h)
Amoxicilina	Aztreonam	Ertapenem
Amox/clav	Cefazolina	Claritromicina
Penicilina	Cefepima	Ciprofloxacino

## Volumen de distribución

Medio (> 0,2 a < 0,5 L/kg)	Alto (0,5-1,5 L/kg)	Muy alto(>1,5 L/kg)
Penicilinas	Clindamicina	Ciprofloxacino
Cefalosporinas	Eritromicina	Levofloxacino
Carbapenems	Rifampicina	Moxifloxacino
Monobactams	Teicoplanina	Azitromicina
Aminoglucósidos	Tetraciclinas	Telitromicina
Vancomicina	Trimetoprima	Josamicina
Sulfamidas	Isoniacida	
	Etambutol	

Doxiciclina 100 mg q12 h	Doxiciclina 100 mg q12 h	90-100
--------------------------	--------------------------	--------

Abreviaturas. q6 h: cada 6 horas; q8 h: cada 8 horas; q12 h: cada 12 horas; q24 h: cada 24 horas.  
\* Dosis succionada en milligramos de trimetoprim.

- Vd: \ Capacidad de difusión a tej./órganos
- Unión a proteínas plasmáticas
- Estado de equilibrio estacionario (SS)
- Carácter lipofílico/hidrofílico



# PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (PK)

## Vida media de antibióticos

Baja (< 1 h)	Media(1,1-2,5 h)	Alta (> 2,6 h)
Amoxicilina	Aztreonam	Ertapenem
Amox/clav	Cefazolina	Claritromicina
Bencilpenicilina	Cefepima	Ciprofloxacino
Cefotaxima	Eritromicina	Clindamicina
Cloxacilina	Amicacina	Linezolida
Penicilina V	Ceftazidima	Rifampicina
Imipenem	Cefuroxima	Tetraciclina
Meropenem	Piperacilina	Vancomicina
Tazobactam	Gentamicina	Ceftriaxona
Cefradina	Tobramicina	Levofloxacino
		Moxifloxacino
		Azitromicina

## Unión a proteínas

Baja (0-50%)	Media(50-80%)	Alta (> 80%)
Amoxicilina	Aztreonam	Cefazolina
Cefotaxima	Bencilpenicilina	Ceftriaxona
Ceftazidima	Claritromicina	Penicilina V
Cefuroxima	Rifampicina	Cloxacilina
Imipenem	Tetraciclina	Ertapenem
Meropenem	Telitromicina	Clindamicina
Piperacilina	Vancomicina	Doxiciclina
Ciprofloxacino	Cotrimoxazol	Teicoplanina
Levofloxacino		
Moxifloxacino		
Gentamicina		
Eritromicina		
Azitromicina		

Tabla 2.  
Pautas antibióticas

### Antibiótico IV

Ampicilina 1 g q6
Amoxicilina-ácido 1 g/125 mg-2 g/1
Cloxacilina 1-2 g d
Clindamicina 600
Ceftriaxona 1-2 g d

Ceftriaxona 1-2 g q24 h	Cefuroxima axetilo 500 mg q8-12 h	52
Cefuroxima 750 mg-1,5 g q8 h	Cefuroxima axetilo 500 mg q8-12 h	52
Ciprofloxacino 200 mg q12 h	Ciprofloxacino 250 mg q12 h	70-75
Ciprofloxacino 400 mg q12 h	Ciprofloxacino 500-750 mg q12 h	70-75
Levofloxacino 500 mg q24 h	Levofloxacino 500 mg q24 h	100
Ofloxacino 400 mg q12-24 h	Ofloxacino 400 mg q12-24 h	90-98
Metronidazol 500 mg q6-8 h	Metronidazol 500 mg q6-8 h	100
Cotrimoxazol* 160-320 mg q12 h	Cotrimoxazol 160-320 mg q12 h	90-100
Cotrimoxazol* 160-320 mg q6 h	Cotrimoxazol 160-320 mg q6 h	90-100
Claritromicina 500 mg q12 h	Claritromicina 500 mg q12 h	50
Eritromicina 1 g q6 h	Claritromicina 500 mg q12 h	50
Vancomicina 1 g q12 h	Linezolid 600 mg q12 h	100
Fluconazol 200-400 mg q24 h	Fluconazol 200-400 mg q24 h	100
Doxiciclina 100 mg q12 h	Doxiciclina 100 mg q12 h	90-100

Abreviaturas. q6 h: cada 6 horas; q8 h: cada 8 horas; q12 h: cada 12 horas; q24 h: cada 24 horas.

\* Dosis expresada en miligramos de trimetoprim.

## Volumen de distribución

Medio (> 0,2 a < 0,5 L/kg)    Alto (0,5-1,5 L/kg)    Muy alto(>1,5 L/kg)

Penicilinas	Clindamicina	Ciprofloxacino
Cefalosporinas	Eritromicina	Levofloxacino
Carbapenems	Rifampicina	Moxifloxacino
Monobactams	Teicoplanina	Azitromicina
Aminoglucósidos	Tetraciclinas	Telitromicina
Vancomicina	Trimetoprima	Josamicina
Sulfamidas	Isoniacida	
	Etambutol	

# Farmacocinética

## Distribución

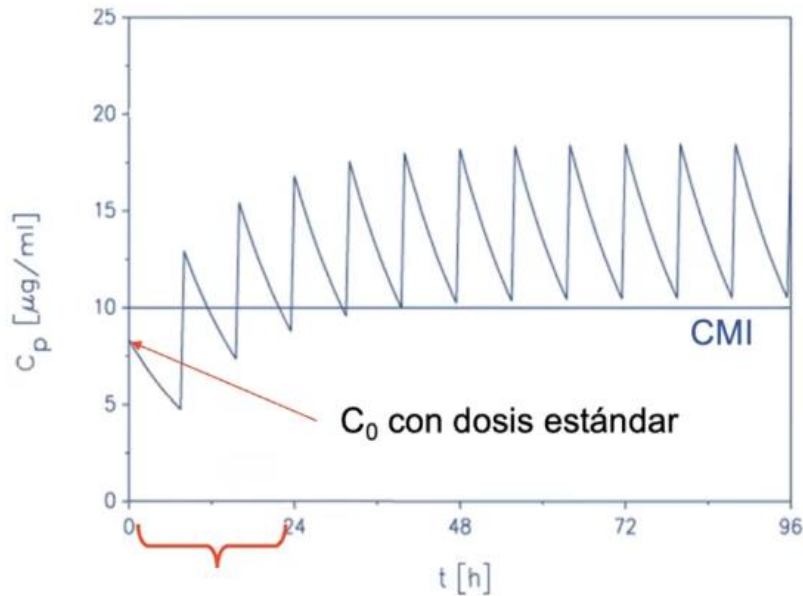
Hidrofílicos	Lipofílicos
Vd bajo	Vd alto
Mala difusión pasiva	Buena difusión pasiva
Inactivo contra patógenos intracelulares	Activo contra patógenos intracelulares
Eliminación renal	Eliminación por metabolismo hepático

Hidrofílicos	Lipofílicos
Beta-lactámicos	Fluorquinolonas
Glicopéptidos	Macrólidos
Aminoglucósidos	Tetraciclinas
Colistina	Linezolid/Tedizolid

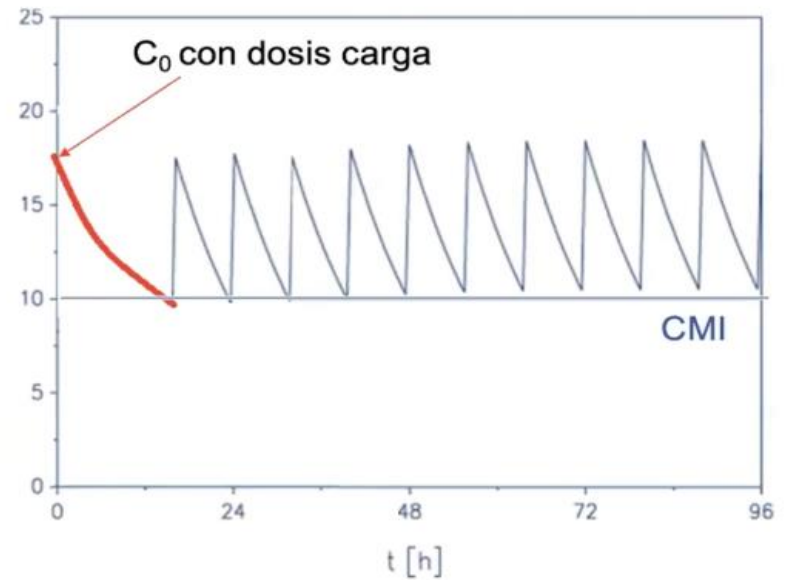
# Farmacocinética

## Dosis de carga

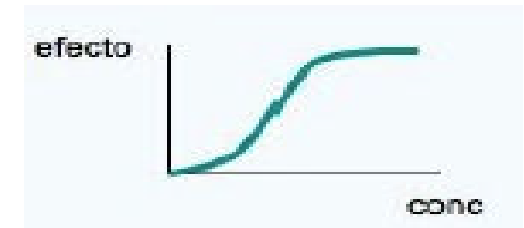
$$C_0 \text{ (mg/mL)} = \frac{D \text{ (mg)}}{Vd \text{ (mL)}}$$



NO SE ESPERA EFICACIA



# Farmacodinamia



- Estudia la relación entre la concentración del fármaco y sus efectos farmacológicos y/o tóxicos.
- En el caso de los antimicrobianos, los parámetros PD relacionan la capacidad de los fármacos para matar o inhibir el crecimiento del microorganismo causante de la infección.

- Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)
- Concentración Mínima bactericida (CMB)
- Concentración Preventiva de Mutantes (CPM)
- Efecto Post-Antibiótico



Figura 2. Concentración sérica versus CMI Y CPM

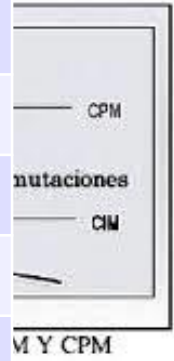
- La farmacodinamia de los ATB, relaciona la actividad Bactericida y Bacteriostática sobre los agentes patógenos que afectan al organismo.

# Farmacodinamia



	BACTERICIDAS	BACTERIOSTÁTICOS
	BETA-LACTÁMICOS	MACRÓLIDOS
• Estudi farmac	GLUCOPÉPTIDOS	TETRACICLINAS
	FOSFOMICINA	LINCOSAMINAS
• En el de los causa	COLISTINA	CLORANFENICOL
	AMINOGLUCÓSIDOS	OXAZOLIDINONAS
• Co	RIFAMPICINA	SULFAMIDAS
• Co	QUINOLONAS	
• Co	NITROFURANTOINA	
• Efe	NITROIMIDAZOLES	
	DAPTOMICINA	

capacidad



• Estudi farmac

• En el de los causa

• Co

• Co

• Co

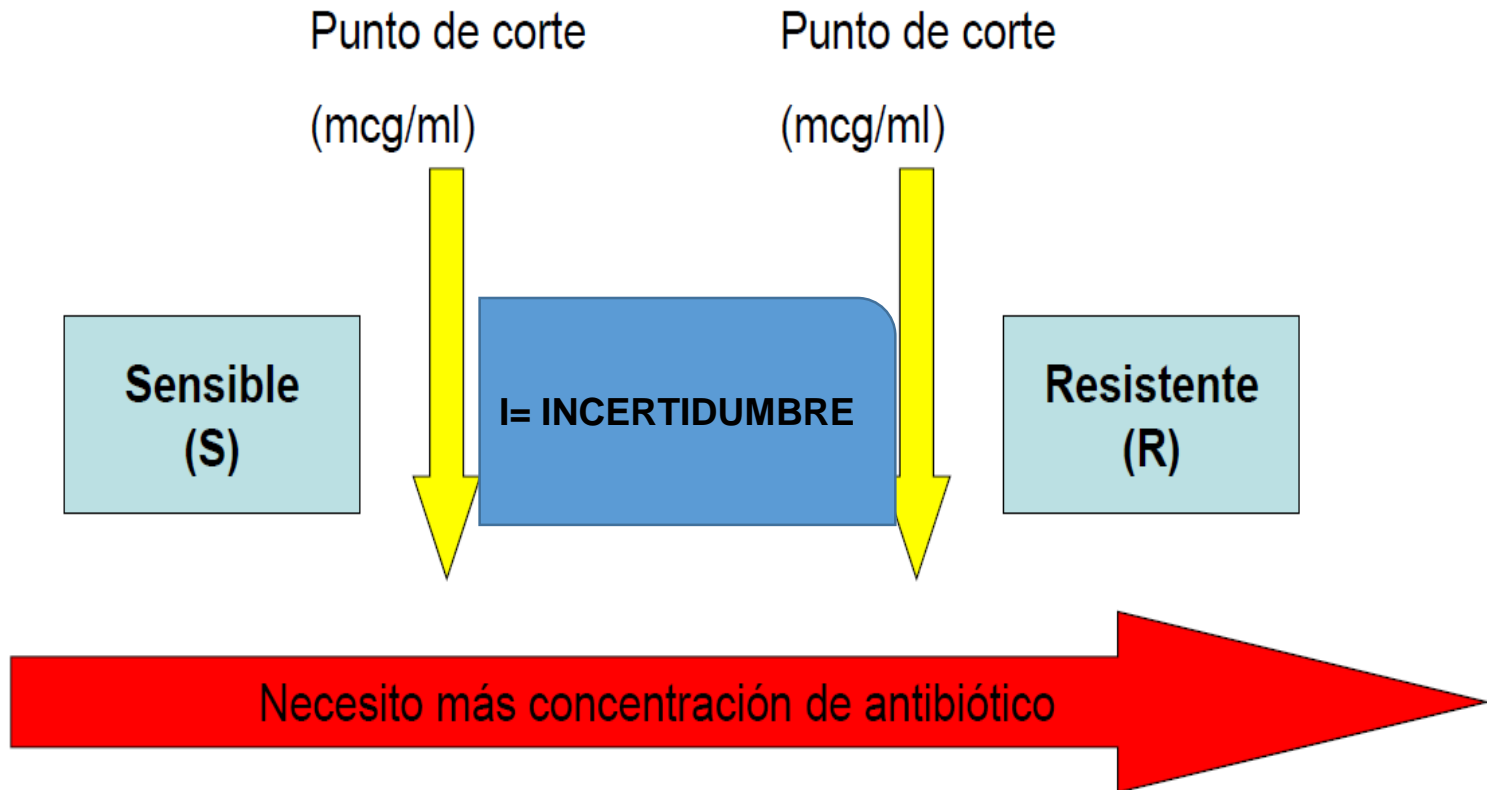
• Efe

• La farmacodinamia de los AID, relaciona la actividad bactericida y Bacteriostática sobre los agentes patógenos que afectan al organismo.



# Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)

## PUNTOS DE CORTE



# Interpretación del antibiograma



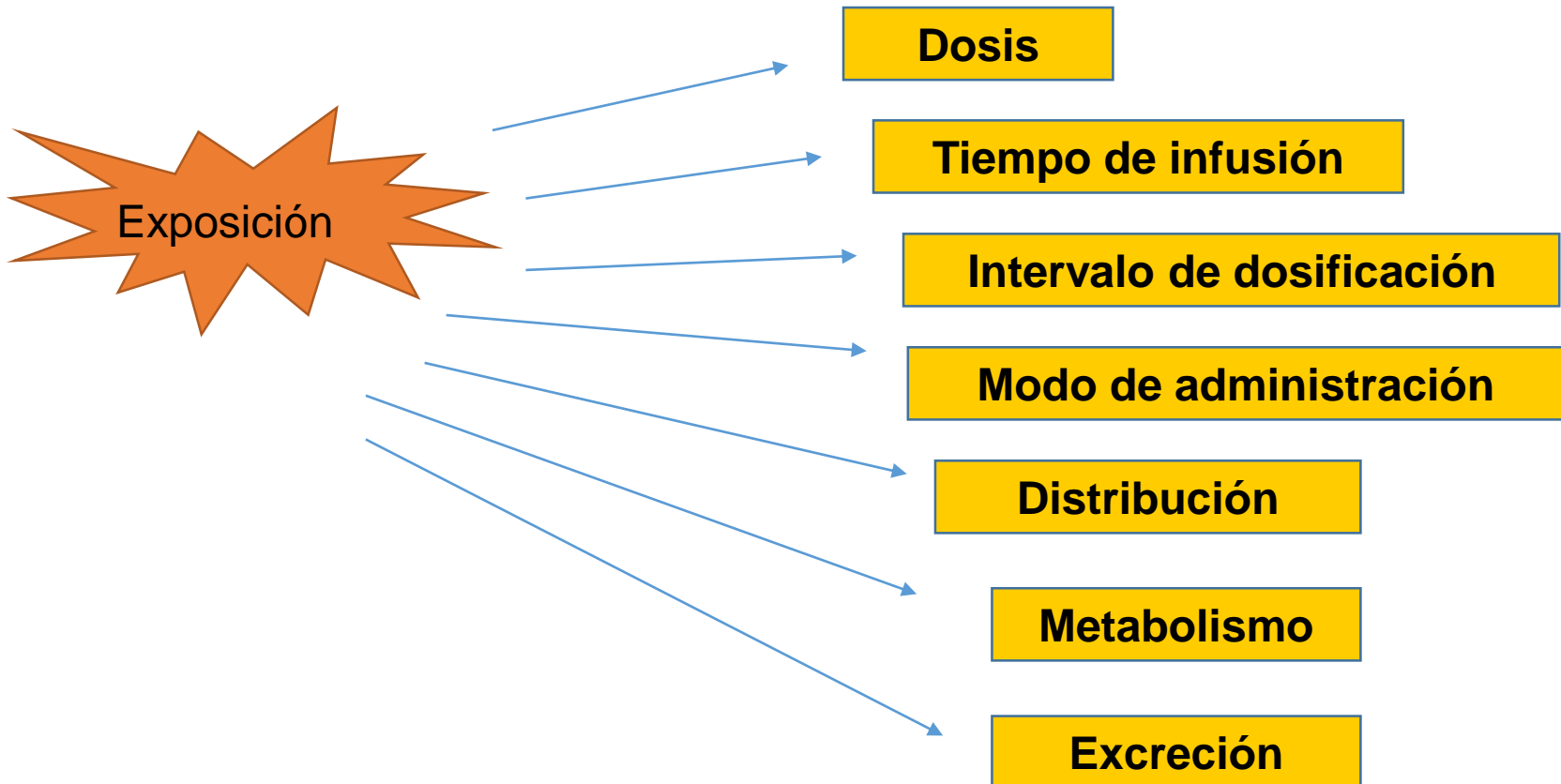
Categorías nuevas	Significado
Sensible	Alta probabilidad de éxito terapéutico con dosificación estándar del antibiótico
Sensible cuando se incrementa la exposición (SIE)	Alta probabilidad de éxito terapéutico asegurando <b>Concentraciones plasmáticas</b> óptimas en el lugar de la infección (realizando ajustes del régimen de dosificación)
Resistente	Alta probabilidad de fracaso incluso con incremento de la exposición

La única diferencia entre “S” y “SEI” es la **cantidad de fármaco** que es necesario en el lugar de la infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada.

# Exposición incrementadas: Estrategias

Sensible cuando se incrementa la exposición

Alta probabilidad de éxito asegurando  $C_p$  óptima en el lugar de la infección (ajustes del régimen de dosificación)



# Exposición incrementadas: Dosificación y pautas

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis altas	Situaciones especiales
Amoxicilina/clavulánico VO	0,5g/0,125g cada 8h	0,875g/0,125g cada 8h	
Amoxicilina/clavulánico IV	1g/0,2g cada 6-8h	2g/0,2g cada 6h	ITU no complicada: 0,5g/0,125g cada 8h
Piperacilina/tazobactam IV	4g/0,5g cada 6h	4g/0,5g cada 6h en infusión de 3h	Dosis baja: 4 g /0,5g cada 8h en ITU complicada, infección intraabdominales, infecciones del pie diabético pero no para infecciones por cepas R a cefalosporinas 3ª G
Cloxacilina	0,5g cada 6h VO ó 1g cada 6h IV	1g cada 6h VO ó 2g cada 4h IV	
Cefazolina IV	1g cada 8h	2g cada 8h	
Cefepime IV	1g cada 8h	2g cada 8h	
Cefotaxima IV	1g cada 8h	2 g cada 8h	Meningitis: 2g cada 6h, <i>S. aureus</i> siempre dosis altas.
Ceftarolina IV	0,6g cada 12h en infusión de 1h	0,6g cada 8h en infusión de 2h	<i>S. aureus</i> en infecciones complicadas de la piel y piel y partes blandas si CMI= 4 mg/L dosis altas.
Ceftazidima/avibactam IV	2g/0,5g cada 8h en infusión de 2h		
Ceftolozano/tazobactam IV	IIA e ITU:1g/0,5g cada 8h en 1h NIH:2g/1g cada 8h en 1h	No	IIA= Infección Intrabdominal, NIH= Neumonía intrahospitalaria (incluida NAVM)
Ceftriaxona IV	2g cada 24h	2g cada 12h o 4g cada 24h	Meningitis, <i>S. aureus</i> : dosis altas
Meropenem IV	1g cada 8h en infusión de 0,5h	2g cada 8h en infusión de 3h	Meningitis: dosis altas
Aztreonam IV	1g cada 8h	2g cada 6h	
Ciprofloxacino	0,5g cada 12h VO ó 0,4g cada 12h IV	0,75g cada 12h VO ó 0,4g cada 8h IV	
Levofloxacino VO ó IV	0,5g cada 24h	0,5g cada 12h	
Ertapenem, Aminoglicósidos, Moxifloxacino, Norfloxacino, Vancomicina, Daptomicina, Linezolid, Tedizolid, Azitromicina, Colistina			No dosis altas



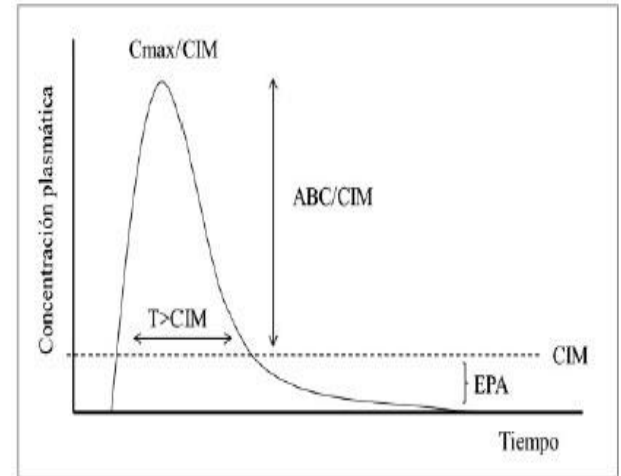
EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

# EFECTO POSTANTIBIÓTICO (EPA)

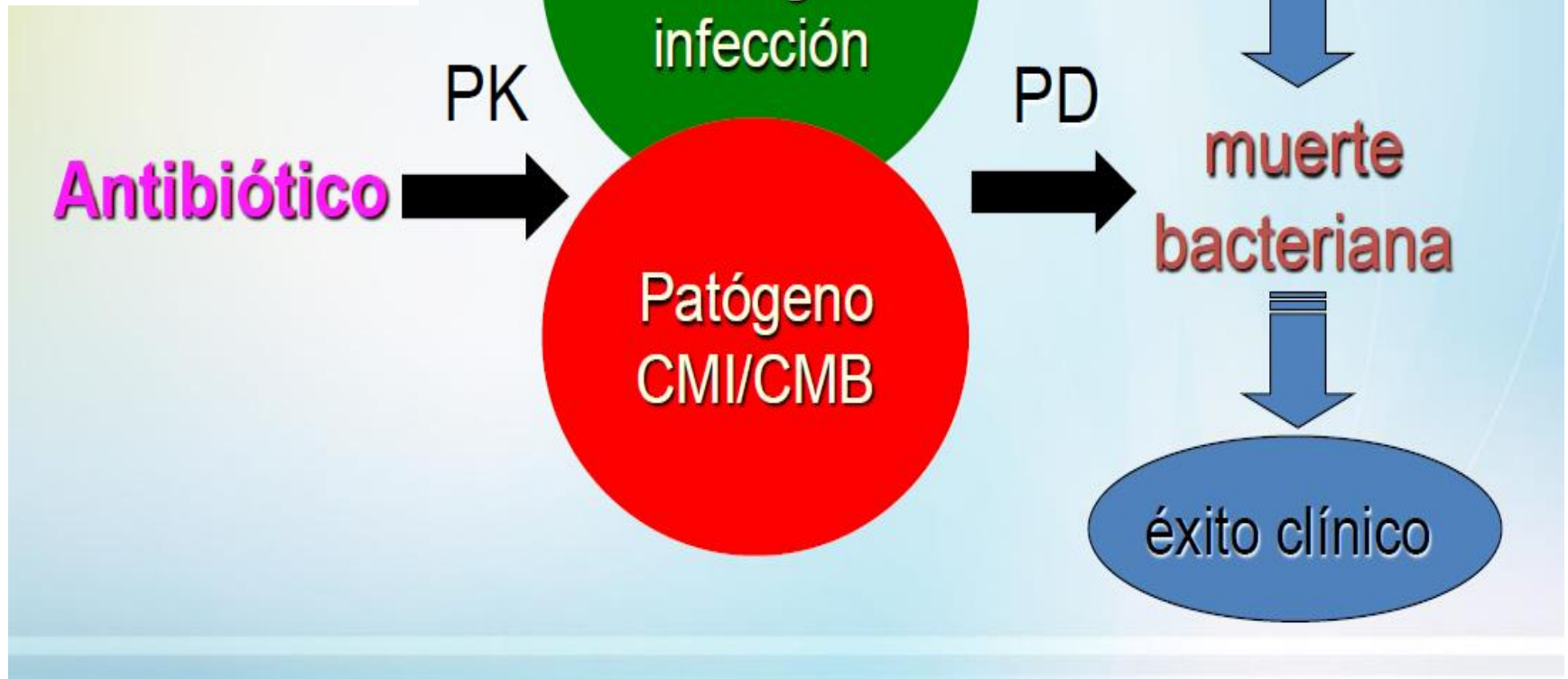
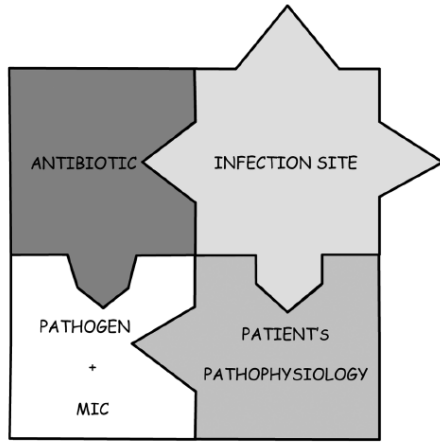
Continuación del efecto bactericida del ATB por periodos prolongados, cuando la concentración del fármaco es mas baja que la CMI.



- B-lactámicos demuestran modesto EPA en G(+), nula sobre G(-) (excepto carbapenems)
- Aminoglucósidos Alto EPA
- Fluoroquinolonas Alto EPA



# CONCEPTOS GENERALES PK/PD



- $C_{max}/CMI$
- $\%T > CMI$
- $AUC/CMI$

¿Cuál es el índice que predice mejor la eficacia? **Pues depende...**

# INDICES PK/PD PREDICTORES DE RESPUESTA

**Tabla 2. Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas para los antimicrobianos**

Índice PK/PD	Clasificación	Descripción	Ejemplos
$C_{max}/CIM$	Concentración-dependiente	Relación entre la concentración máxima del antibiótico y la CIM del patógeno causante de la infección	<u>Aminoglicósidos</u>
$T > CIM$	Tiempo-dependiente	Tiempo en que la concentración del antibiótico supera la CIM durante el intervalo de administración	<u><math>\beta</math>-lactámicos</u> : Cefalosporinas Carbapenémicos
$ABC/CIM$	Concentración-dependiente según el tiempo	Relación entre el área bajo la curva de la concentración del antibiótico durante 24 horas, respecto a la CIM del patógeno causante de la infección	Glicopéptidos: <u>Vancomicina</u> <u>Fluoroquinolonas</u>

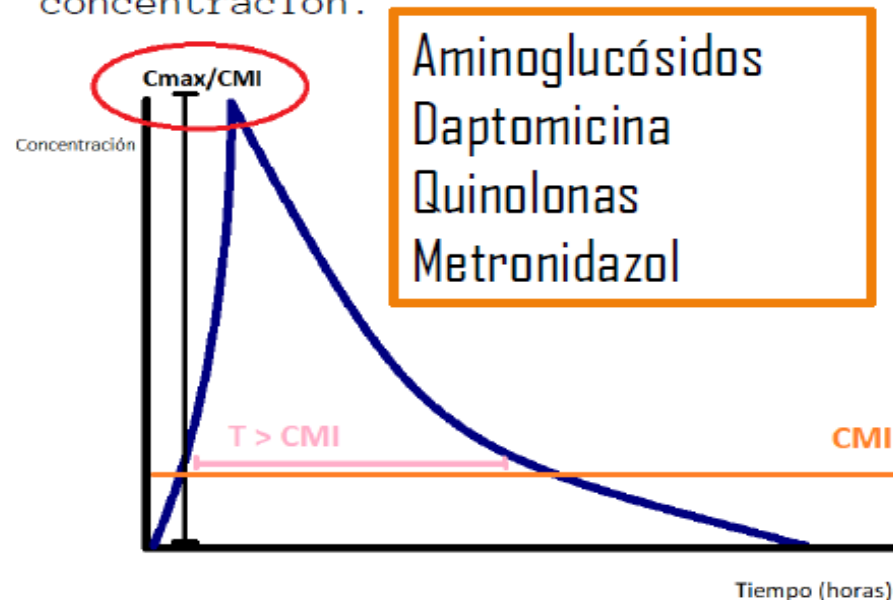
PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia.  $C_{max}$ : Concentración máxima del antibiótico alcanzada durante el intervalo de administración. CIM: Concentración Inhibitoria Mínima. T: Tiempo. Intervalo de administración. ABC: Área bajo la curva en gráfico Concentración plasmática versus Tiempo.

# Índices PK/PD

## Tipos de antibióticos según conceptos PK/PD

### > Antibióticos concentración-dependientes:

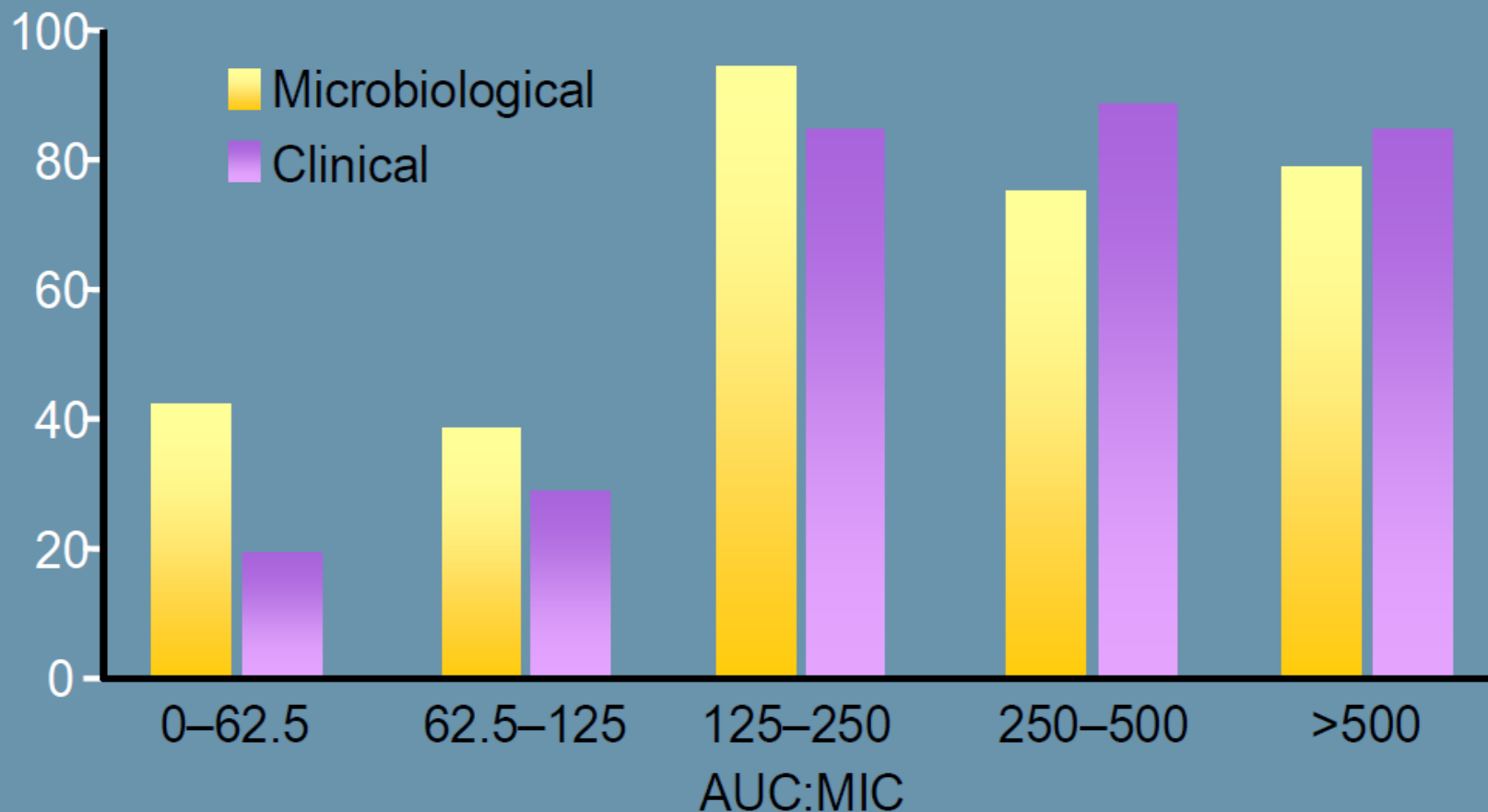
El efecto bactericida se incrementa a medida que aumenta la concentración.



El objetivo durante el tratamiento consiste en alcanzar máximas concentraciones del antibiótico por encima de la concentración mínima inhibitoria (C<sub>max</sub>/CMI) en el lugar de la infección.

# Fluoroquinolonas en neumonía nosocomial: relación entre exposición y respuesta clínica

Patients cured (%)

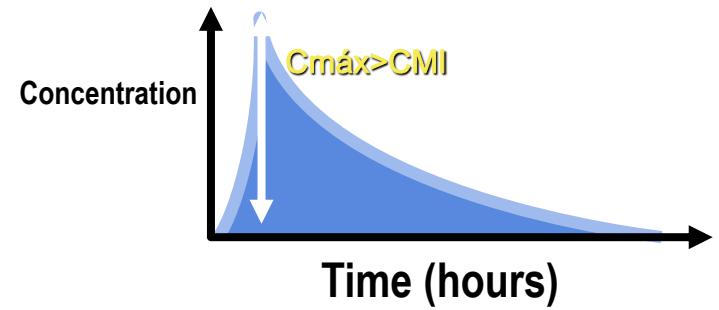


Forrest et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-1081



# Aminoglucósidos

- Bactericidas amplio espectro
- Actividad concentración dependiente



Mayor concentración → Mayor efecto bactericida

- 1º fármacos con monitorización farmacocinética por la toxicidad :ototoxicidad y nefrotoxicidad

- EPA prolongado

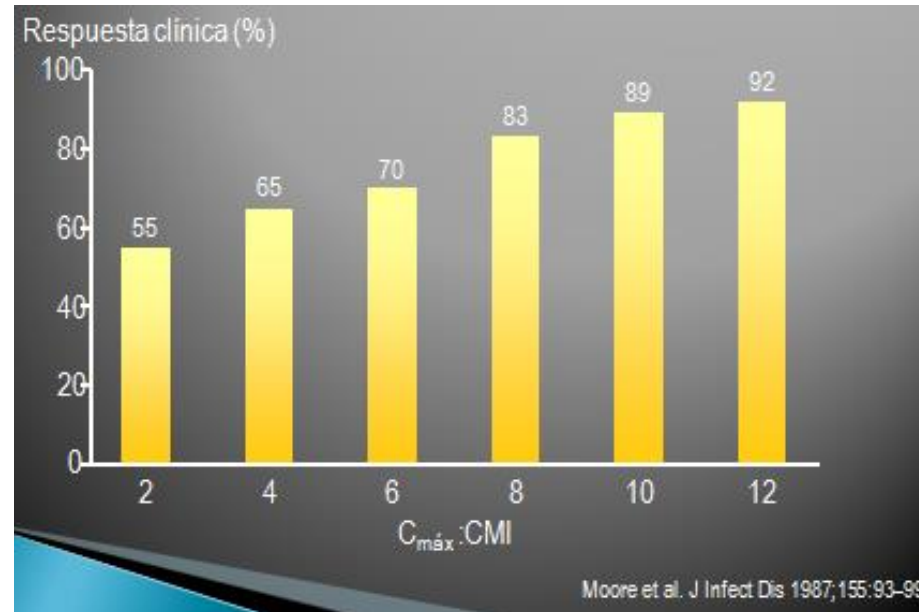
- Índice PK/PD:

$C_{máx}/CMI: >10-12$



Nuevas formas de dosificación

Menor toxicidad

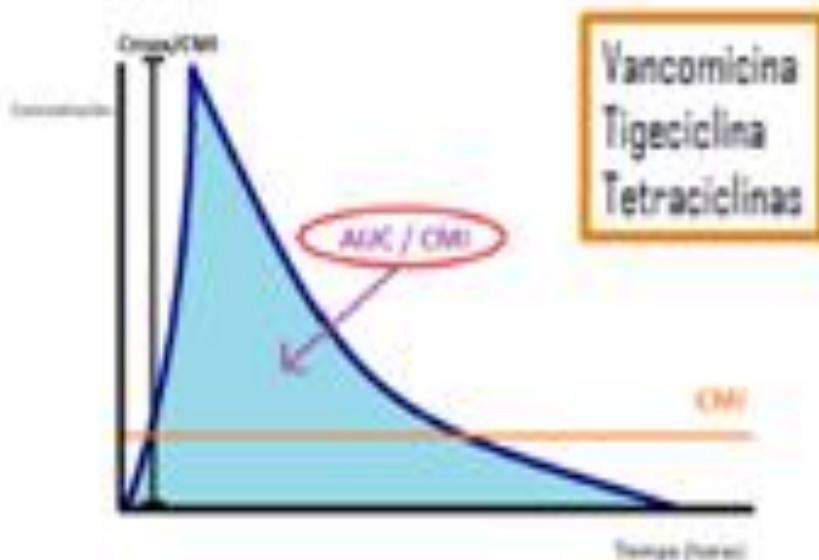


# Índices PK/PD

## > Antibióticos concentración-dependientes

### con dependencia del tiempo:

Su principal característica es que presentan un efecto postantibiótico (EPA) prolongado.

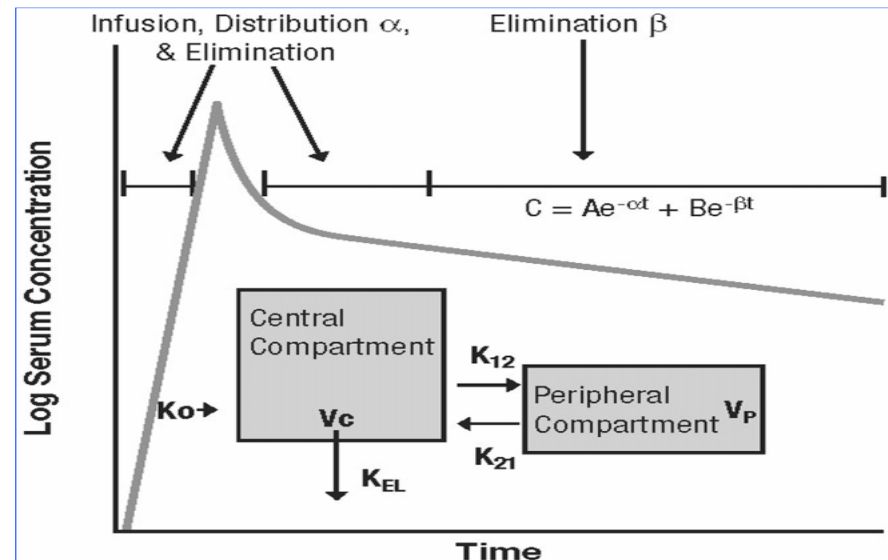


Su efecto se va a medir mediante la relación entre el área bajo la curva (AUC) alcanzado en un periodo de 24 horas y la CMI del microorganismo ( $AUC_{0-24h}/CMI$ )

# Vancomicina

- Actividad bactericida concentración dependiente del tiempo
- PK-PD:
  - Vd alto 0,5-0,9 L/Kg
  - UPP = 50-55 %
  - Eliminación renal >90%
  - T1/2 :  $\alpha$  (distribución) 0.5-1 h y  $\beta$  (eliminación) 6-12 h
  - EPA moderado

- Índice PK/PD:  
**ABC/CMI  $\geq$  400-600**



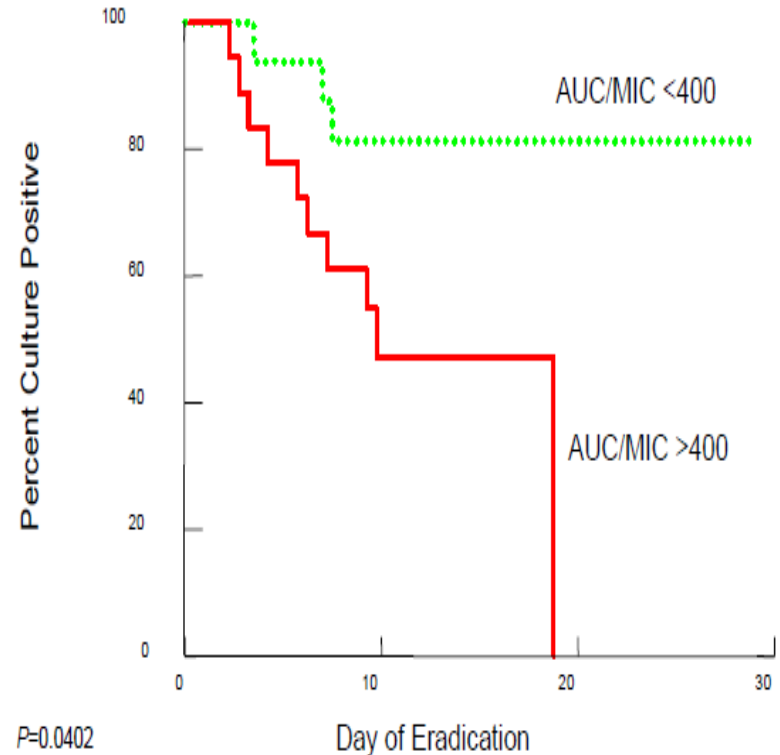
# Vancomicina

Vancomicina en infección del tracto respiratorio inferior por *Staphylococcus aureus* Meticilin Resistente (MRSA)

ABC/CIM	Eficacia clínica
$\leq 345$	23%
$> 345$	78%

ABC/CIM ~ 350-400

Moise et al. Am J Health Syst Pharm 2000; 57(Suppl 2):S4-S9



Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet. 2004;43:925-42.

# Vancomicina

## ANALISIS DE SANGRE

PRUEBA

MEDIDA

UNIDAD

VALORES DE REFERENCIA

## FARMACOLOGÍA

VANCOMICINA SUERO

15.4

µg/mL

COMENTARIO FARMACOCINETICO

(!)

*Concentración de Vancomicina dentro de rango terapeutico, que corresponde a un AUC=626 (Rango=400-600). Para evitar acumulación del fármaco dada la duracion del tratamiento, se recomienda cambiar a 800 mg/8h para Cmin estimadas en torno a 13-14 ng/mL y un AUC=501). Se recomienda volver a monitorizar el Lunes 07/11/2022 previo a la dosis de la mañana.*

*Un saludo.*

*Jose Jimenez Casaus*

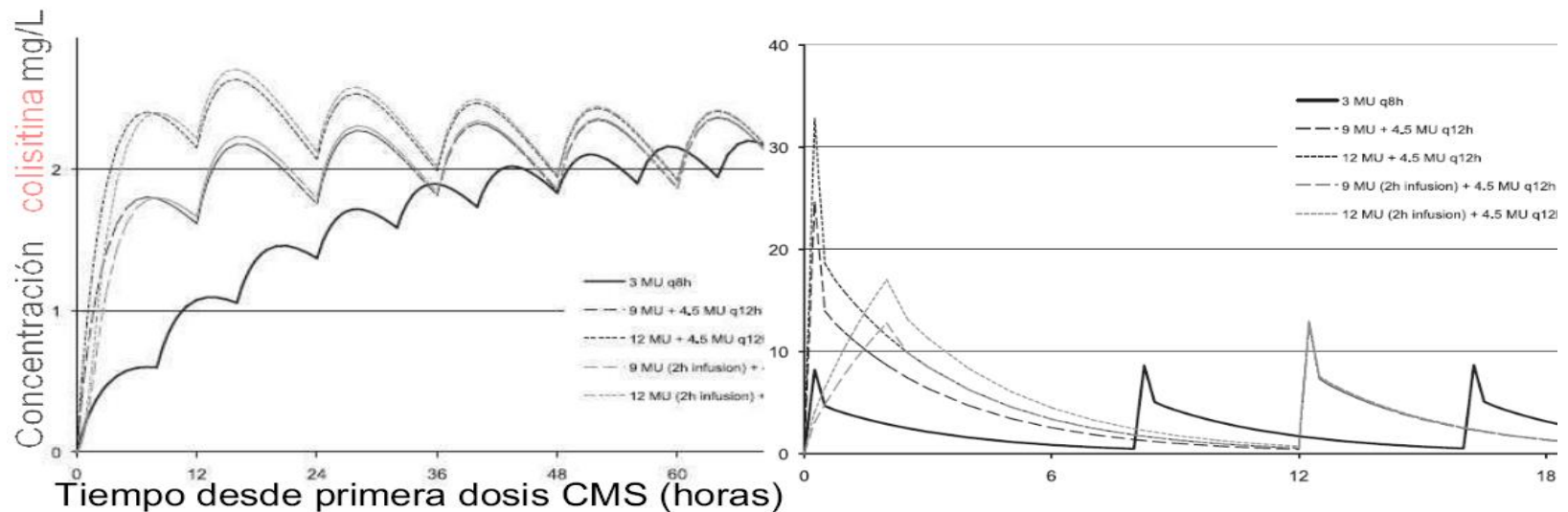
*LE Farmacia Hospitalaria*

*CA Zamora*

# Colistimetato de Sodio

- Actividad bactericida concentración dependiente
- Índice PK/PD que se correlaciona con la eficacia es el **ABC/CMI>40%**
- UPP 50-70%
- Vida media 9-14h
- Eliminación renal → Nefrotoxicidad

Tinción de Gram	Se observan >25 polimorfoculares/campo, <10 células epiteliales/campo, flora mixta.
Cultivo aerobio	
Esputo - Cultivo aerobio	1. Pseudomonas aeruginosa Se aísla Pseudomonas aeruginosa Cepa multirresistente. Moderado número de colonias. Pendiente de completar el estudio de sensibilidad.
	1
Piperacilina/Tazo	R (>= 128.0)
Cefazidima	R (>= 64.0)
Cefazidima-Avibactam	R (12.0)
Ceftiozono-Tazobactam	R (16.0)
Imipenem	R (>= 16.0)
Meropenem	R (>= 16.0)
Tobramicina	R (>= 16.0)
Ciprofloxacino	R (>= 4.0)
Aztreonam	I (16.0)
Colistina	S (2.0)
Conclusión:	



Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy

Population Pharmacokinetic Analysis of  
Colistin Methanesulfonate and Colistin after  
Intravenous Administration in Critically Ill  
Patients with Infections Caused by  
Gram-Negative Bacteria

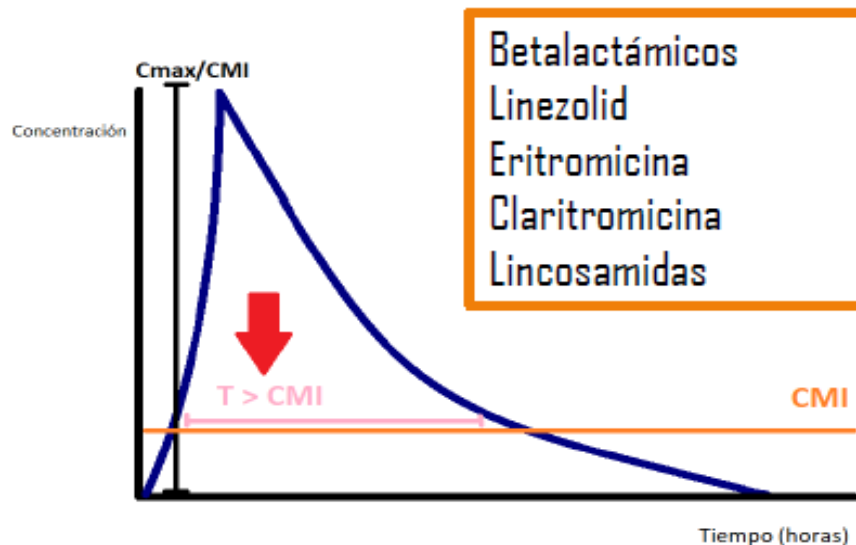
Plachouras et al. AAC. 2009 Aug;53(8):3430-6

# Índices PK/PD

## Tipos de antibióticos según conceptos PK/PD

### > Antibióticos tiempo-dependientes:

El efecto bactericida depende del tiempo durante el cual la concentración plasmática del antibiótico libre (no unido a proteínas plasmáticas) está por encima la CMI.

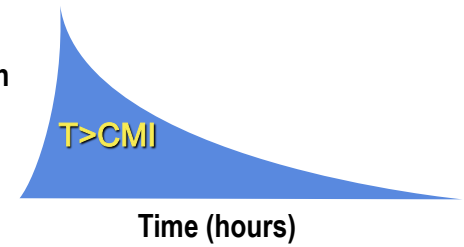


Su efecto bactericida es mayor según el tiempo en que la concentración de antibiótico permanece unas 3-4 veces por encima de la CMI a lo largo del periodo interdosis.



# Betalactámicos

Concentration



- Actividad bactericida tiempo dependiente
- PK-PD:
  - Semividas plasmáticas cortas (salvo excepciones) → Administran en dosis múltiples
  - Mínimo efecto postantibiótico
- Enfoque individualizado en paciente crítico/grave/sepsis

**Indice PK/PD que mas se correlaciona con su eficacia es el %T>CMI**

- Las estrategias más efectivas para cumplir este objetivo son la prolongación del tiempo de infusión (PC o PE)

% ft >CMI	Bacteriostático	Bactericida
Carbapenems	20%	40%
Penicilinas	30%	50%
Aztreonam	50%	60%
Cefalosporinas	35-40%	60-70%

# Betalactámicos

OPTIMIZACIÓN PK/PD

ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN

**DOSIS DE CARGA**

**PERFUSIÓN  
EXTENDIDA**

**PERFUSIÓN  
CONTINUA**

Fármacos Hidrofílicos

D\* más altas

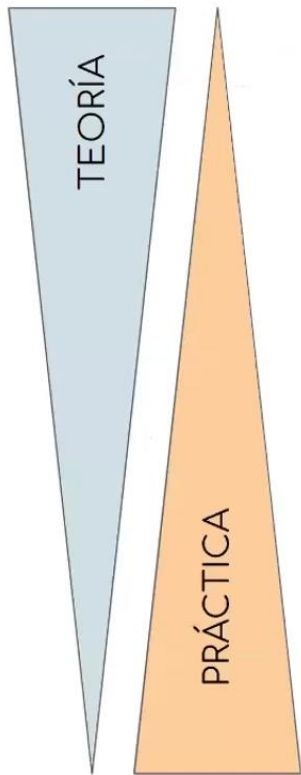
Fármacos Lipofílicos

D\* por peso corporal total

Strategies for defining dosing of antibiotics for infections in the lung [adapted from Ref. 10]. Abbreviations: ↑, increase; CI, continuous infusion; EI, extended infusion.

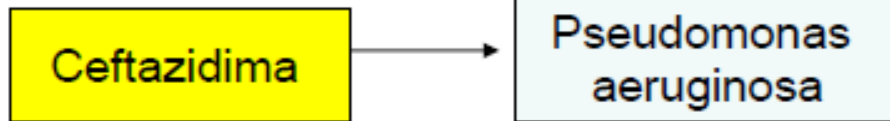
Concentración plasmática mantenida en el tiempo =  $T > CMI$

# Perfusión extendida de antibióticos betalactámicos



1. ¿En qué consiste la perfusión extendida?
2. ¿Cuenta con la suficiente evidencia?
3. ¿Se debería llevar a la práctica?

# CEFTAZIDIMA



Alou L, et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55(2):209-13.

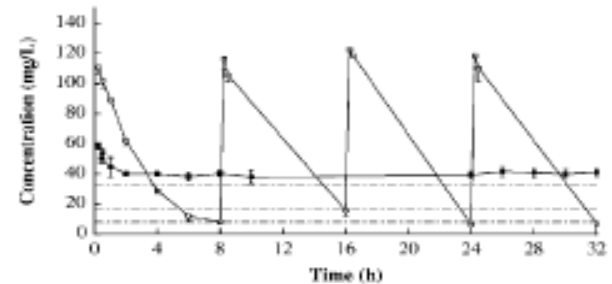


Figure 1. Mean  $\pm$  s.d. experimental antibiotic concentration profiles over 32h determined for the 6g continuous infusion (filled squares) and the 2g/8h intermittent (open squares) administration. MICs are represented by dotted lines.

**Infusión continua  
(6 g/24h)**

CIM (mg/L)

8

16

32

T>CIM:  
100%

T>CIM:  
100%

T>CIM:  
100%

**Infusión intermitente  
(2 g q 8h)**

CIM (mg/L)

8

16

32

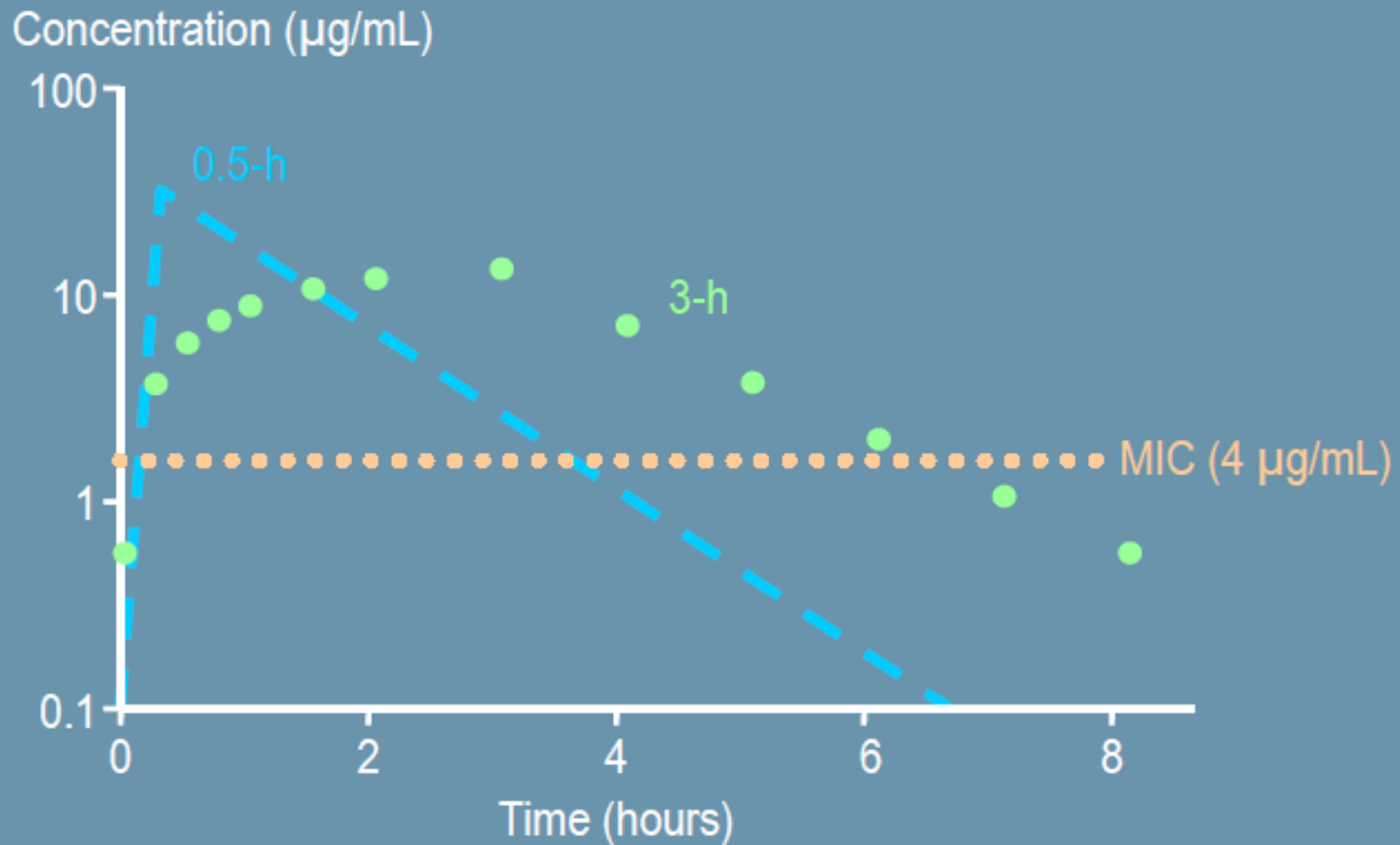
T>CIM:  
99.8%

T>CIM:  
69%

T>CIM:  
47.2%

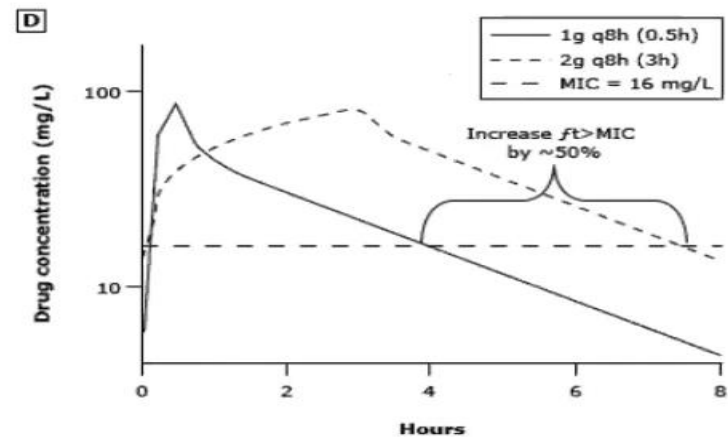
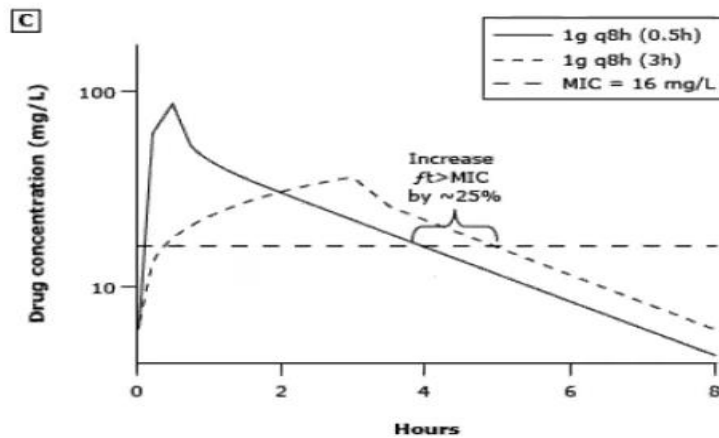
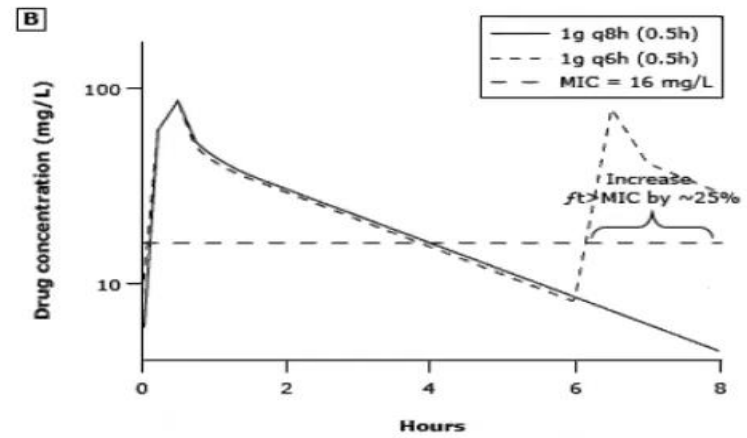
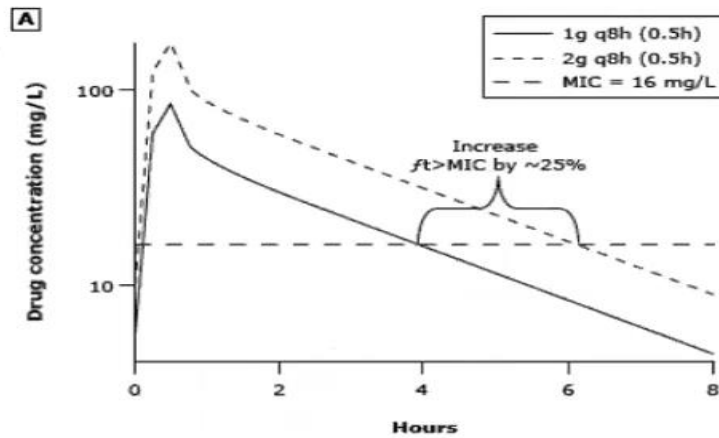
# Meropenem

Meropenem 500 mg administrado en infusión 0.5 h o 3h



# Meropenem

## Perfusión extendida vs intermitente



# Impacto Clínico de la PC-PE

## Continuous versus Intermittent Intravenous Administration of Antibacterials with Time-Dependent Action

A Systematic Review of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters

Sofia K. Kasiakou,<sup>1,2</sup> Kenneth R. Lawrence,<sup>3</sup> Nicolaos Choulis<sup>4</sup> and Matthew E. Falagas<sup>1,5,6</sup>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials

Pranita D Tamma<sup>1\*</sup>, Nirupama Putcha<sup>2</sup>, Yong D Suh<sup>3</sup>, Kyle J Van Arendonk<sup>4</sup> and Michael L Rinke<sup>5</sup>

Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

Matthew E. Falagas,<sup>1,2,4</sup> Giannoula S. Tansarli,<sup>1</sup> Kazuro Ikawa,<sup>3</sup> and Konstantinos Z. Vardakas<sup>1,2</sup>

A systematic review on clinical benefits of continuous administration of  $\beta$ -lactam antibiotics\*

Jason A. Roberts, PhD; Steven Webb, FJFICM, PhD; David Paterson, FRACP, PhD; Kwok M. Ho, FJFICM, PhD; Jeffrey Lipman, FJFICM, MD

Evaluating Outcomes Associated with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Qualitative Systematic Review

Greg T Mah, Vincent H Mabasa, Ivy Chow, and Mary HH Ensom

Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections (Review)

Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M

EXPERT  
REVIEWS

Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(6), 585–595 (2013)

Ioanna P Korbila<sup>1,2</sup>,

The authors sought to study whether extended or continuous infusion of cephalosporins is



# Impacto Clínico de la PC-PE

## Continuous Intravenous Antibiotic Administration: A Systematic Review of Pharmacodynamic and Clinical Outcomes

Sofia K. Kasiakou,<sup>1,2</sup> Kenjiro Imai,<sup>3</sup> Matthew E. Falagas<sup>1,5,6</sup>

### RESEARCH ARTICLE

Does prolonged  $\beta$ -lactam clinical outcomes with continuous infusions? A meta-analysis of randomized, controlled trials

Pranita D Tamma<sup>1\*</sup>, Nirupama Putcha<sup>2</sup>, Yoon G Kim<sup>3</sup>, Matthew E Falagas<sup>1,5,6</sup>

Clinical Outcomes of Continuous Versus Intermittent Intravenous Infusion of Carbapenems and Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

Matthew E. Falagas,<sup>1,2,4</sup> Giannoula S. Tansarli,<sup>1</sup> Kazuro Ikawa,<sup>3</sup> and Konstantinos Z. Vardakas<sup>1,2</sup>

- ▶ En varios meta-análisis se ha objetivado una mayor eficacia clínica con la administración de betalactámicos en infusión continua/prolongada respecto a la infusión intermitente
- ▶ No hay diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad
- ▶ Problemas metodológicos en algunos estudios

Continuous

PhD;

sing

Antibiotics for the (Review)

Continuous intravenous cephalosporins:

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(6), 585–595 (2013)

Ioanna P Korbila<sup>1,2</sup>,

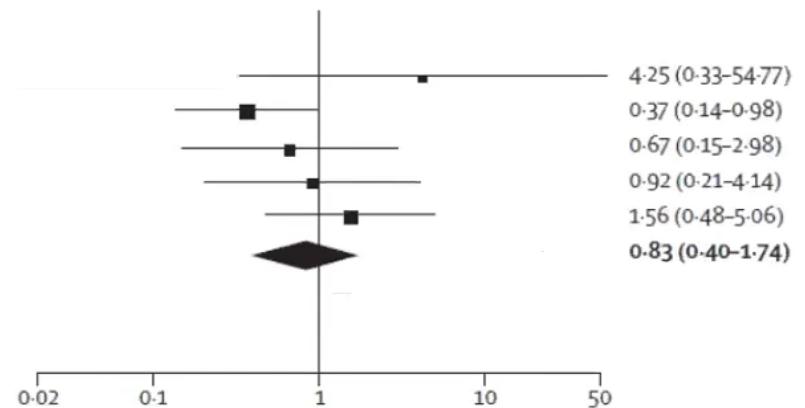
The authors sought to study whether extended or continuous infusion of cephalosporins is

# Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos ZVardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew EFalagas

## CEFALOSPORINAS

Cephalosporins					
Abdul-Aziz (2016) <sup>15</sup>	8	11	0	2	7.4%
Angus (2000) <sup>23</sup>	3	10	9	11	31.3%
Cousson (2005) <sup>27</sup>	2	8	3	8	18.0%
Georges (2005) <sup>28</sup>	3	26	3	24	18.0%
Lagast (1983) <sup>30</sup>	5	20	4	25	25.3%
<b>Subtotal (95%CI)</b>		<b>75</b>		<b>70</b>	<b>100.0%</b>
<b>Total events</b>	<b>21</b>		<b>19</b>		
Heterogeneity: $\tau^2=0.20$ ; $\chi^2=5.57$ , $df=4$ ( $p=0.23$ ); $I^2=28\%$					
Test for overall effect: $Z=0.48$ ( $p=0.63$ )					
Test for subgroup differences: $\chi^2=0.30$ , $df=2$ ( $p=0.86$ ); $I^2=0\%$					



Lancet Infect Dis. 2018 Jan;18(1):108-120.

Lancet Infect Dis. 2018 Jan;18(1):108-120.

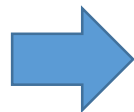
# Linezolid

- Antibiótico tiempo dependiente.
- PK-PD:
  - Biodisponibilidad próxima al 100%.
  - Unión a proteínas plasmáticas 30%. Buena penetración tisular
  - VD alto 0.5-0.7 l/kg de peso= Agua corporal
  - 60% metabolización hepática y un 80% eliminación renal (30% inalterado).
  - EPA 3-4 h
  - S CMI  $\leq 2$ ; R  $\geq 4$ . CMI entre 2-4 menor susceptibilidad a Linezolid



Parámetro PK/PD

AUC<sub>24</sub>/CMI > 100-120



Concentraciones plasmáticas mínimas (Valle): 2-7 mcg/mL

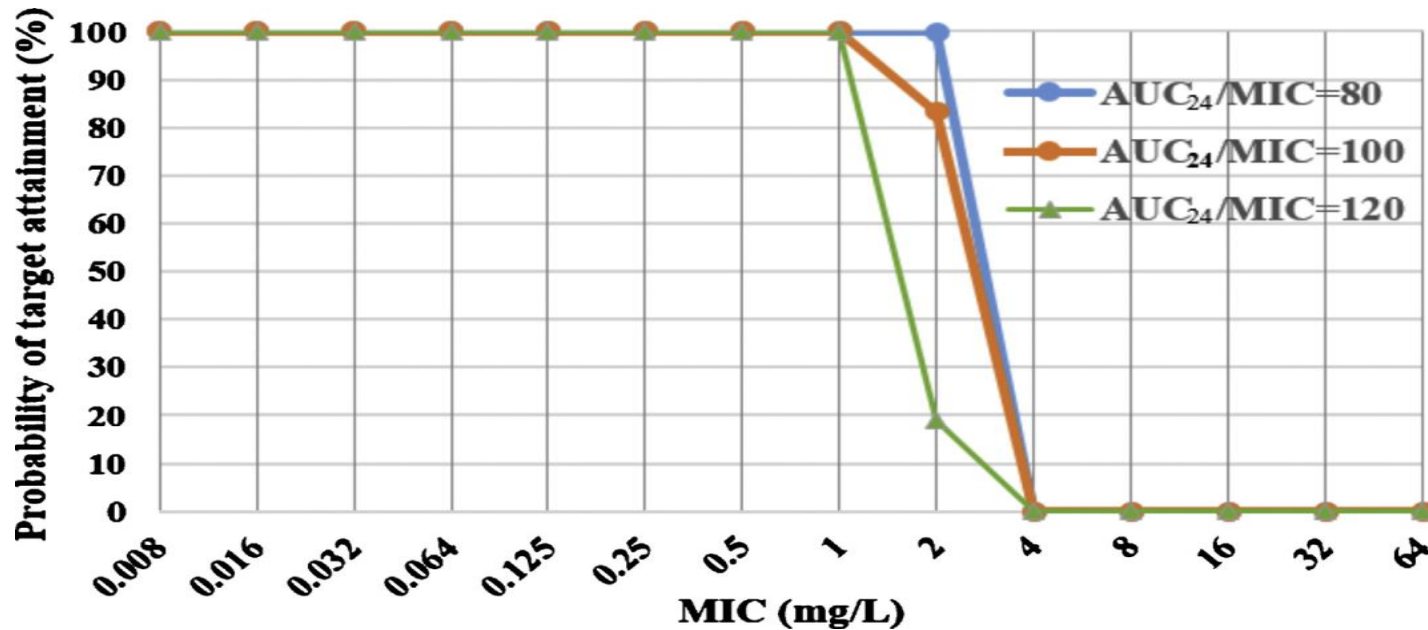
2. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. Clin Pharmacokinet. 2003;42:1411-23.

3. Alsultan A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid. Saudi Pharm J. 2019;27:1061-3.

# Target PK/PD Linezolid

Índice PK/PD que mas se correlaciona con su eficacia es el **T>CMI** o **AUC>CMI**  
**80-120 (>100)**

En pacientes críticos, determinadas poblaciones (obesos, ancianos, niños....) y aislamientos con CMI altas pueden ser necesarias estrategias más efectivas como la prolongación del tiempo de infusión (PC o PE) y/o usar dosis más altas.



# Linezolid



10-30% de fracaso terapéutico a pesar de presentar infecciones por microorganismos sensibles a Linezolid<sup>4</sup>



Sólo 30-40% de pacientes alcanzan objetivo terapéutico, y un 17% mantiene concentraciones plasmáticas en rango en días consecutivos<sup>4,5</sup>



Posible asociación con variables clínicas: edad, peso, aclaramiento renal, función hepática (Bilirrubina, INR)...



Relación de Concentraciones plasmáticas elevadas (>8-10 mcg/mL) con toxicidad hematológica (reducción del recuento plaquetario, trombocitopenias...) <sup>6,7</sup>



Importancia de la monitorización farmacocinética

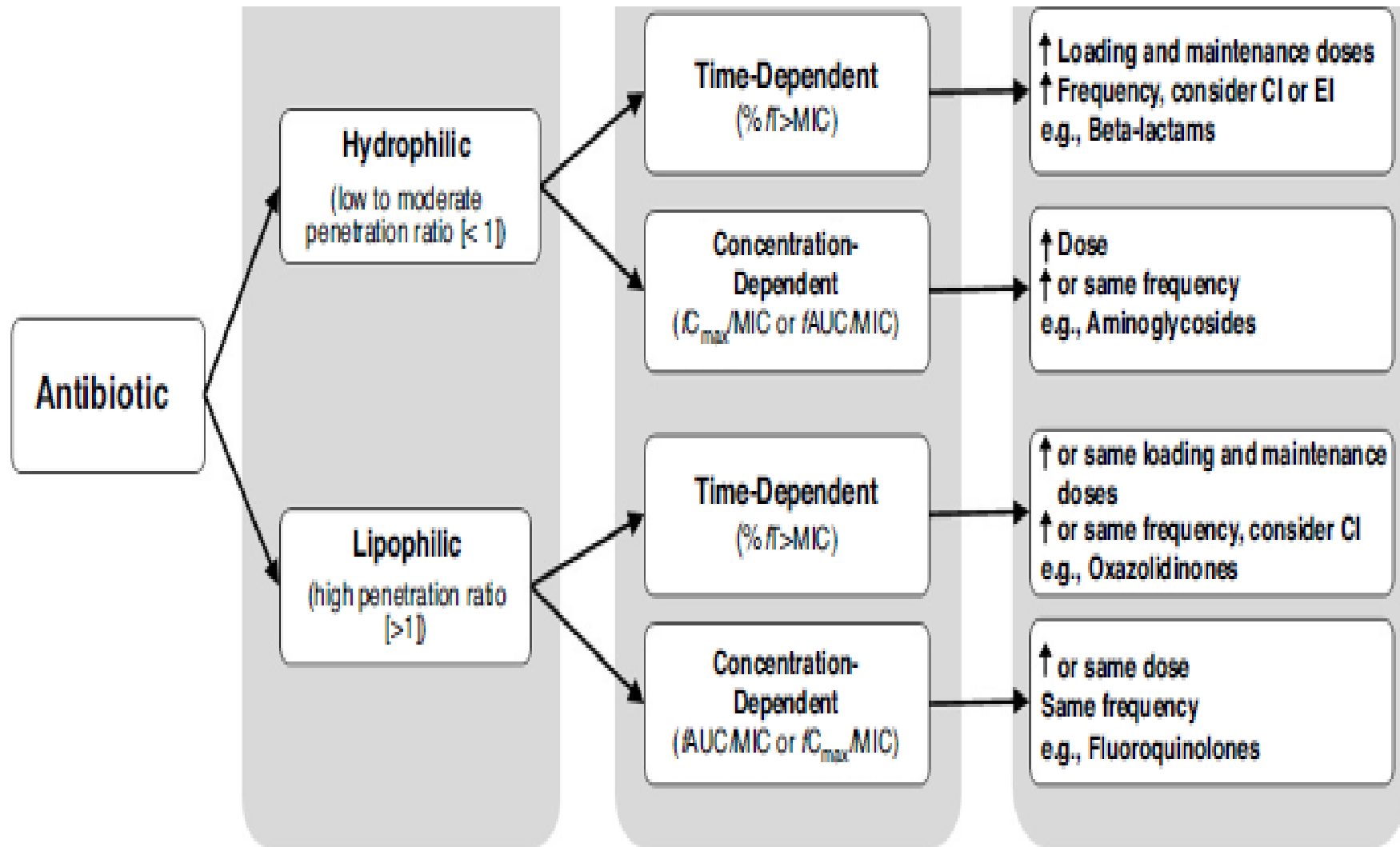
4. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. Crit Care. 2014;18(4):R148.

5. Taubert M, Zoller M, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM et al. Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(9):5254-62.

6. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2034-42.

7. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. 2013;41:586-9.

# APLICACIÓN DE INDICES PK/PD



# DOSIFICACIÓN BASADA EN CONCEPTOS PK/PD: Aminoglucósidos

- Calcular la dosis en base al peso ajustado del paciente = Peso ideal
- Administrar dosis intervalo extendido
  - Mejor parámetros PK/PD
  - Menor toxicidad
  - Aprovechar EPA
- ¿Cuándo se determinan los Niveles?



# DOSIFICACIÓN BASADA EN CONCEPTOS PK/PD: Colistina

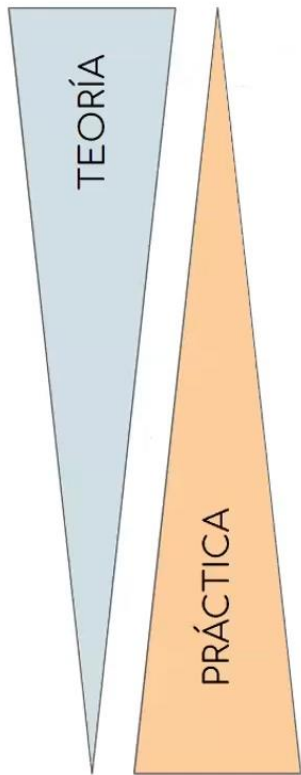
**Dosis de carga (MU CMS):** =  $1/15 \times C_{ss} \text{ diana} \times \text{peso (kg)}$ , con un tope de 9 MU

**Ejemplo:** Paciente de 60 años:  $0.06 \times 2 \times 60 = 8 \text{ MU CMS}$

**Dosis de mantenimiento:**  $C_{ss} \text{ diana} \times (0.05 \times \text{CrCL} + 1)$ , con un tope de 9 MU/día

**Ejemplo:** Paciente con CrCl de 40:  $2 \times (0.05 \times 40 + 1) = 6 \text{ MU CMS/día}$

# Perfusión extendida de antibióticos betalactámicos



1. ¿En qué consiste la perfusión extendida?
2. ¿Cuenta con la suficiente evidencia?
3. ¿Se debería llevar a la práctica?
4. ¿Cómo lo hacemos?
5. ¿Se obtienen beneficios?

# Perfusión extendida de antibióticos betalactámicos



Junta de Castilla y León  
Consejería de Sanidad



Sacyl  
Servicio de Asistencia Sanitaria de Zamora

---

Edición:
Fecha:
Página 3

## Protocolo de administración de betalactámicos en perfusión extendida

Elaborado	Revisado	Aprobado
Fecha: Septiembre 2022	Fecha: 15 octubre 2022	Fecha:
Fdo.: <b>Silvia María Cortés Díaz</b>	Fdo.: <b>José Jiménez - Álvarez</b> <b>Cristina Martín Gómez</b>	Fdo.:



¿En qué volumen y con qué sistema de administración?



Antibiótico	Aclareamiento de creatinina	Dosis diaria	Intervalo dosis	Tiempo infusión	Reconstitución	Dilución	Velocidad infusión	Estabilidad a 25°C
<b>Cefepime</b>	≥50 mL/min	2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL API	100 mL SF	33 mL/h	20 h
	30 to 49 mL/min	2 g	Cada 12 h	3 h	SF			
	15 to 29 mL/min	1 g	Cada 12 h	3 h	SG5%			
	<15 mL/min o HD	1 g	Cada 12 h	3 h	SGS			
	CRRT	2 g	Cada 12 h	3 h	RL			
<b>Ceftazidima</b>	≥50 mL/minute	2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL API	100 mL SF	33 mL/h	24 h
	30 to 49 mL/min	2 g	Cada 12 h	3 h				
	15 to 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				
<b>Imipenem</b>	>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 to 70 mL/min	500 mg o 750 mg	Cada 8 h	3 h				
	21 to 40 mL/min	250 gr 500 mg	Cada 6 h	3 h				
	6 to 20 mL/min, HD o DP	250 o 500 mg	Cada 12 h	3 h				
	CRRT	500 mg	Cada 6 h	3 h				
<b>Meropenem</b>	≥50 mL/minute	1 o 2 g	Cada 8 h	3 h	10 mL API	100 mL SF	33 mL/h	3-5 h
	25 to 49 mL/min	1 o 2 g	Cada 12 h	3 h				
	10 to 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				
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	>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 h	2 h				

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

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

# Beneficios potenciales

## Infusión prolongada

- Actividad frente a microorganismos poco sensibles
- Pacientes con parámetros PK alterados
- Menor toxicidad
- Menor aparición de resistencias
- Facilidad de administración en pacientes ambulatorios/HADM
- Reducción de costes

# Inconvenientes potenciales

## Infusión prolongada

- Logística mas complicada
- Necesidad de una luz en un catéter de forma exclusiva
- Problemas de compatibilidad con otros fármacos
- Estabilidad del antibiótico una vez reconstituído

# Indicaciones potenciales

## Dianas

- Enfermedad pulmonar
- Infecciones graves de repetición
- Exposiciones previas repetidas a antibióticos
- Enfermo crítico con infección grave
- Infecciones debidas a patógenos con alta resistencia intrínseca a antibióticos
- Infecciones que requieren agentes betalactámicos avanzados que se dirijan a patógenos resistentes a múltiples fármacos

# ¿Quién se puede beneficiar de la monitorización de Linezolid?

Los determinantes para no alcanzar el objetivo PK/PD en pacientes tratados con Linezolid son una infección de difícil tratamiento más al menos uno de las siguientes condiciones:

- Pacientes críticos: Shock séptico, sepsis, pacientes con alteraciones farmacocinéticas importantes...
- Pacientes con IR o técnicas de depuración extracorpóreas y/o pacientes hiperfiltradores (Hombres  $FG > 130$  y Mujeres  $FG > 120$  mL/min)
- Pacientes inmunodeprimidos
- Pacientes en edades extremas (ancianos, niños)
- CMI para Linezolid  $\geq 2-4$  mcg/mL optimizar terapias por una menor susceptibilidad a Linezolid
- IMC  $> 25$  Kg/m<sup>2</sup>

**Dosificación convencional 600 mg cada 12 h**





# Conclusiones

- La dosificación de un antibiótico está condicionada por el perfil farmacocinético y por la sensibilidad del agente patógeno
- Los modelos PK/PD pueden ser utilizados para predecir la eficacia clínica y bacteriológica y ayudar a identificar la posología más idónea
- La actividad bactericida de un antibiótico puede ser tiempo o concentración dependiente
- La eficacia bacteriológica también depende del efecto persistente del fármaco después de que los niveles séricos se sitúen por debajo de la CMI del agente patógeno (PAE)
- Exposiciones prolongadas a concentraciones de antibióticos subóptimas pueden conducir a una erradicación bacteriana incompleta o a una selección de resistencias
- Concentraciones eficaces en los tejidos diana son muy importantes
- **DU diaria para AMG** (Ab concentración dependiente) buscando la optimización  $C_{m\acute{a}x}/CMI$
- **Intervalos de dosificación cortos para B-lactámicos** (t-dependientes), PE o PC (en el paciente crítico, resistencias) teniendo en cuenta la estabilidad del fármaco
- **Pacientes con alt. Fisiopatológicas** ( $V_d$ , CI, UPP...) + **AB hidrófilos** (b-lactámicos, vancomicina, AMG): alto de riesgo de infradosificación.

Usar D de carga

Ajuste de D mantenimiento

- Usar la **monitorización de niveles plasmáticos.**

AB as prompt as possible,  
As good as possible,  
As well as possible...

**Monitorización farmacocinética**



**Paciente: fisiopatología  
y comorbilidades**

**PK/PD del AB**

**PATÓGENO**