

# Dosificación de antibióticos en perfusión extendida y en situaciones especiales.

**Silvia María Cortés Díaz.**  
**Servicio de Medicina Intensiva**  
**CAZA**  
**22 Noviembre 2022.**



- **ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PERFUSION EXTENDIDA/CONTINUA.**

- **SITUACIONES ESPECIALES**
  - **FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).**
  - **INSUFICIENCIA RENAL.**
  - **HEMODIALISIS Y TECNICAS DE REEMPLAZO RENAL CONTINUAS**
  - **INSUFICIENCIA HEPATICA**
  - **OBESIDAD**
  - **OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.**







# Dosificación de antibióticos en perfusión extendida.



VAMOS DESPACIO PORQUE VAMOS LEJOS.



VAMOS DESPACIO  
PORQUE VAMOS LETOS

# ADMINISTRACIÓN DE BETALACTAMICOS EN PERFUSION EXTENDIDA.



MADRID DIA 1.º DE  
FEBRERO DE 1928  
NUMERO SUELTO  
10 CENTS. 10 10 10

# ABC

DIARIO ILUSTRADO. AÑO VIGESIMO CUARTO  
N.º 7.829 10 10 10

MADRID: EN MESES, 3 PESETAS. PROVINCIAS: TRES MESES, 9. AMERICA Y PORTUGAL: TRES MESES, 10 PESETAS. EXTRANJERO: TRES MESES, 25 PESETAS. REDACCION Y ADMINISTRACION: SERRANO, 28, MADRID. APARTADO N.º 43.

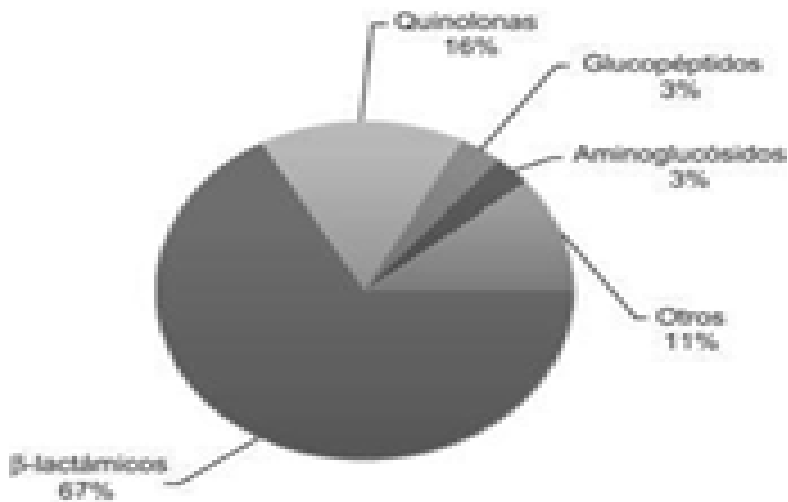
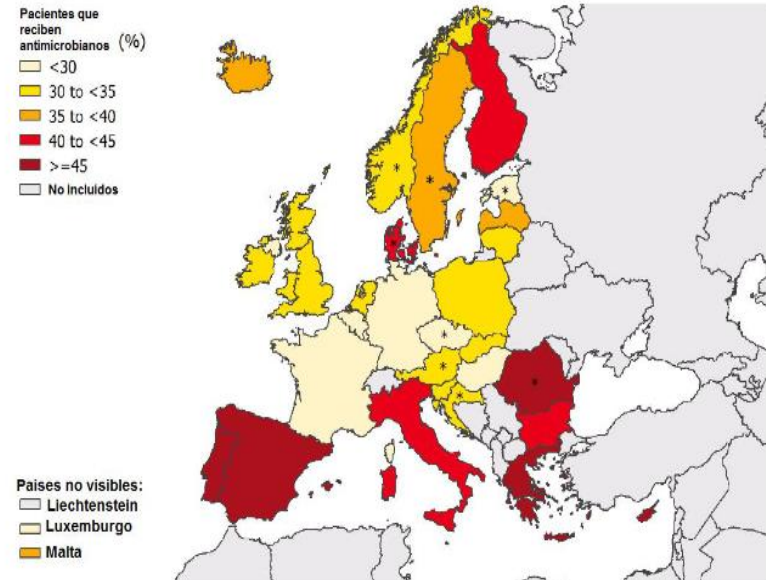




# ADMINISTRACIÓN DE BETALACTAMICOS EN PERFUSION EXTENDIDA.



Figura 1. Prevalencia del uso de antibióticos (% de pacientes que recibieron al menos un agente antimicrobiano) en los hospitales europeos, según país (adaptado de ECDC PPS 2011–2012) (2)



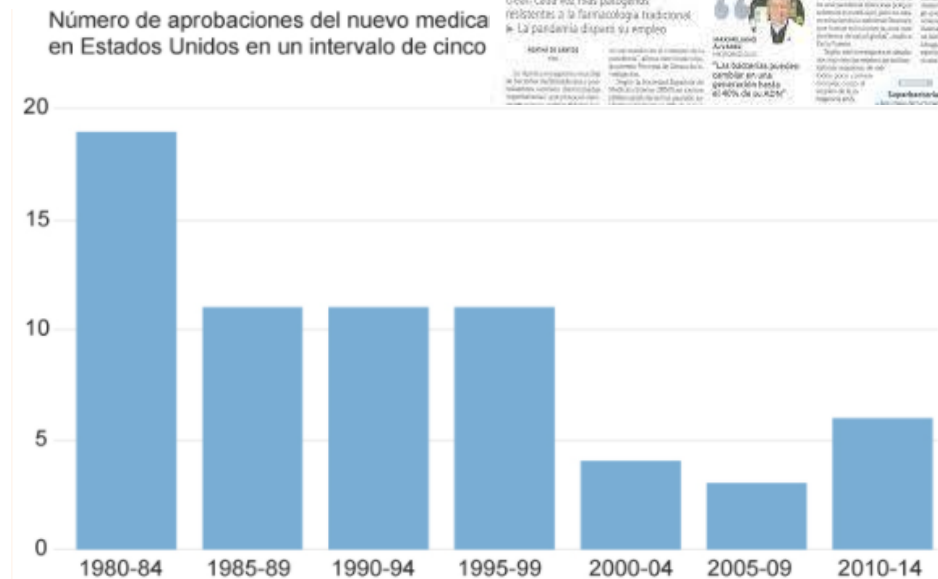
- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/  
FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - BETALACTAMICOS
  - VANCOMICINA
- **IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

# INTRODUCCIÓN.

- El uso inadecuado de los antimicrobianos se ha relacionado con una mayor tasa de **fracaso terapéutico**, mayor riesgo de **resistencias** e **incremento de costes**.

La falta de desarrollo de nuevos antibióticos, ha incentivado la búsqueda de **nuevas estrategias** terapéuticas para mejorar la eficacia clínica y tolerabilidad de los antimicrobianos.

Aplicar los conceptos de **farmacocinética** y **farmacodinamia**.



Fuente: 'The Antibiotic Resistance Crisis', C. Lee Ventola  
Datos de CDC & FDA Center for Drug Evaluation and Research

# INTRODUCCIÓN.

- En **UCI** existen variaciones importantes:


- Parámetros farmacocinéticos
- Vida media de eliminación
- Volumen de distribución
- Aclaramiento.



- Se busca **optimizar** su uso modificación de la **dosificación** y el **método de administración** para adaptarse al paciente, al patógeno, maximizar los resultados, minimizar la toxicidad y el desarrollo de resistencias.
- CONCEPTO de **TERAPIA EXTENDIDA Y TERAPIA CONTINUA**, objetivo optimizar la eficacia y/o perfil de toxicidad en base a los parámetros pK/pD predictores de mayor eficacia.



# ADMINISTRACIÓN DE BETALACTAMICOS EN PERFUSION EXTENDIDA.

 Junta de Castilla y León Consejería de Sanidad		 Sacyl Gerencia de Asistencia Sanitaria de Zamora
Edición:	Fecha:	Página 1

## Protocolo de administración de betalactámicos en perfusión extendida

Elaborado	Revisado	Aprobado
-----------	----------	----------

- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/  
FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - **BETALACTAMICOS**
  - **VANCOMICINA**
- **IMPACTO CLINICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

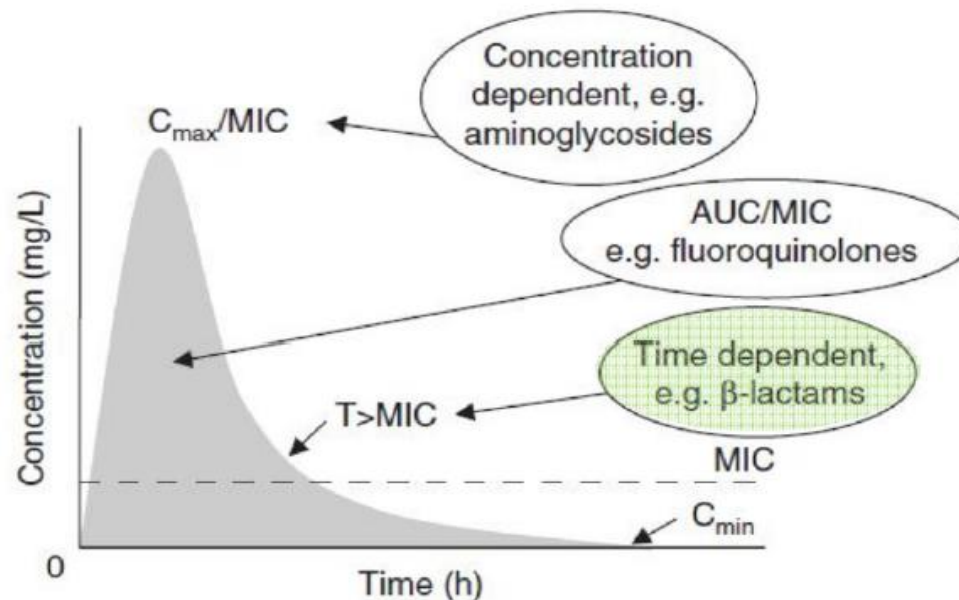
# TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/ FARMACODINÁMICOS (PK/PD).

- Los antibióticos se pueden clasificar: según sus características PK/PD.



# ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.

- Semividas plasmáticas cortas
  - (escasas excepciones) por lo que se administran en dosis múltiples
- Mínimo efecto post-antibiótico
- Actividad bactericida tiempo dependiente
- Índice PK/PD que más se correlaciona con su eficacia es el **T>CMI**





# ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.

- In-vitro e in-vivo de animales, objetivo PD **general**  $\beta$ -lactámicos:

% fT>MIC	Bacteriostático	Bactericida
Carbapenémicos	20%	40%
Penicilinas	30%	50%
Aztreonam	50%	60%
Cefalosporinas	35-40%	60-70%

40-70%  
fT > MIC

- Deben ser considerados como los criterios PD mínimos  
→ pueden NO ser adecuados para el tratamiento de infecciones graves y para prevenir el desarrollo de resistencia a los antibióticos  
  
→ Paciente crítico: beneficios clínicos con exposiciones más altas y largas

Roberts JA, Lipmana J et al. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Current Opinion in Critical Care* 2008, 14:390–396

Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, et al. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Annals of Intensive Care* 2012, 2:37

# VANCOMICINA

Máxima actividad bactericida con **concentraciones séricas 4 o 5 veces >CMI**  
Para prolongar el tiempo en que el antimicrobiano exceda la CMI.

- Disminuir el intervalo entre cada dosis
- Perfusión continua.
- **Ligero** efecto bactericida **tiempo-dependiente**.
- **Moderado** efecto post-antibiótico

**CONCENTRACIÓN SÉRICA ESTÉ POR ENCIMA DE LA CMI TODO EL TIEMPO.**

## VENTAJAS DE LA ADMINISTRACIÓN EN PERFUSION CONTINUA

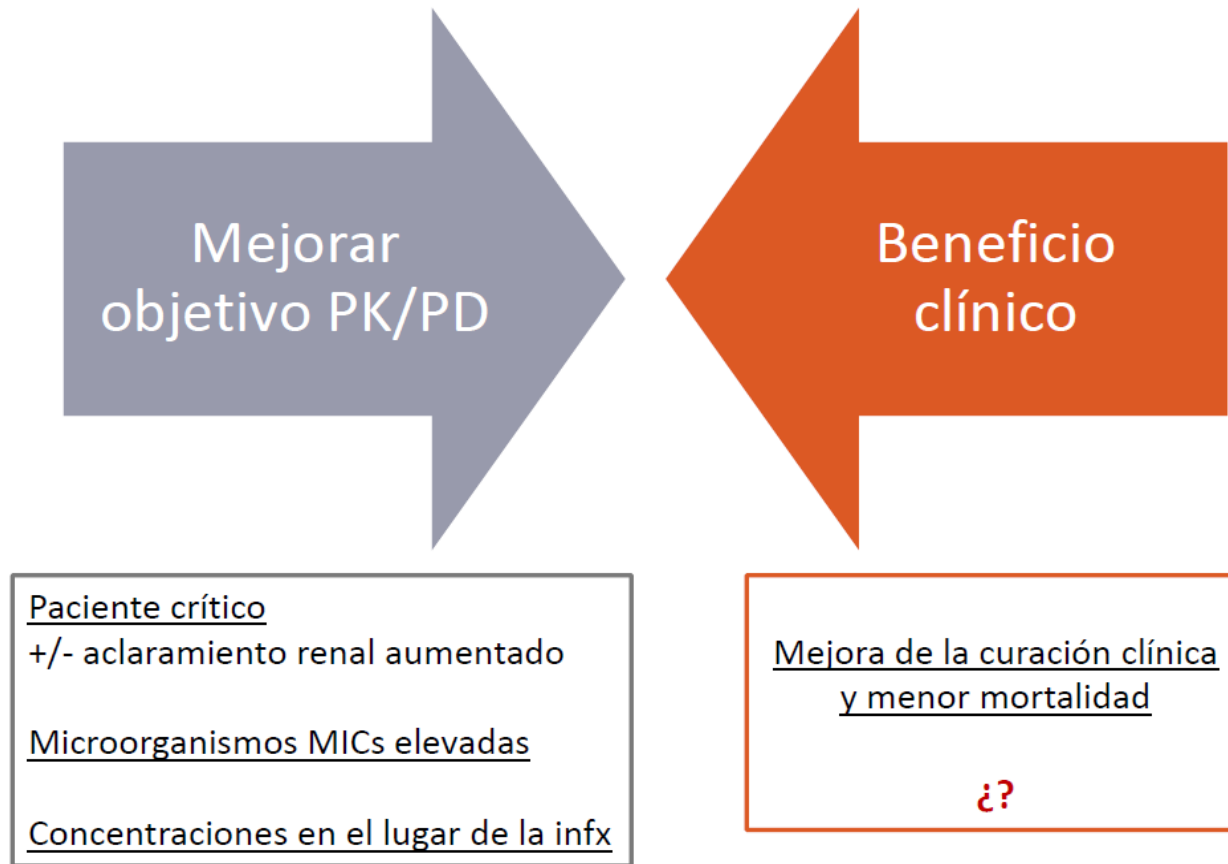
- Menos efectos adversos
- Ajuste posológico más sencillo
- Concentración plasmática más estable
- Menos determinaciones de niveles plasmáticos.
- Mayor penetración tisular

## INDICACIONES

- Pacientes críticos con infecciones graves
  - infecciones del sistema nervioso central
  - bacteriemia
  - falta de respuesta al tratamiento
  - persistencia de concentraciones subterapéuticas

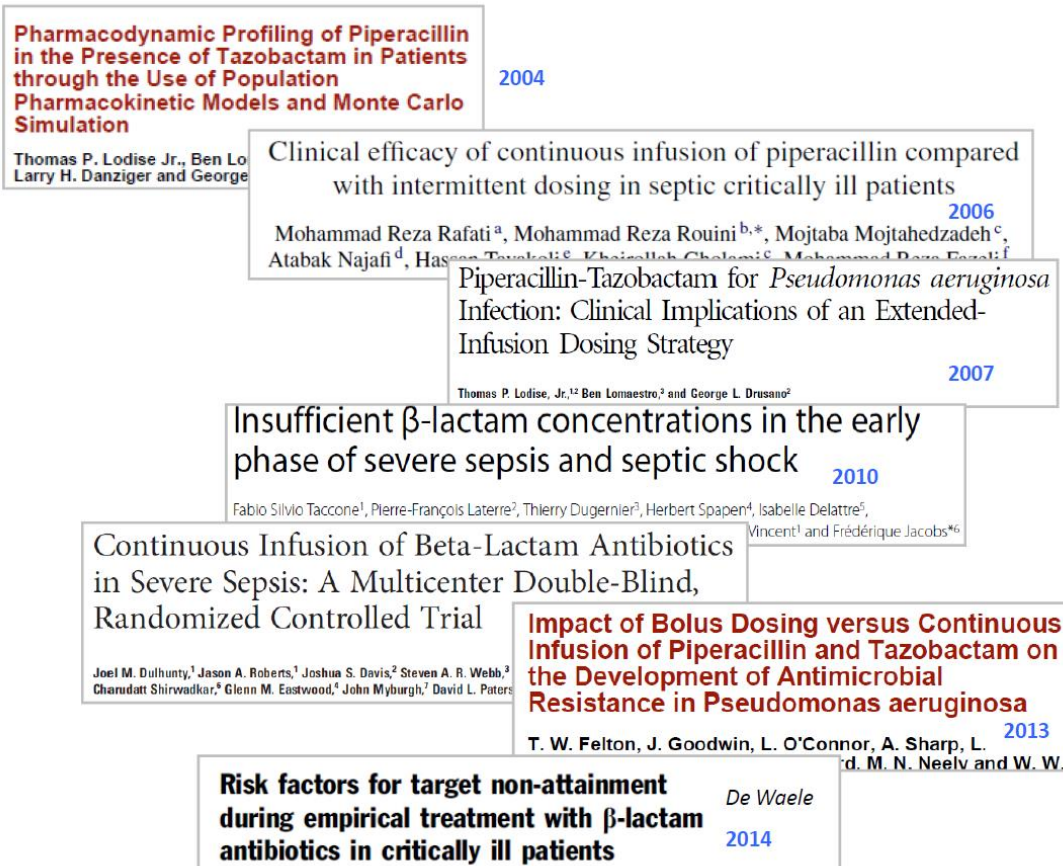
- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/  
FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - BETALACTAMICOS
  - VANCOMICINA
- **IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS





# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS



# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS

## Revisiones/metanálisis

**Continuous versus Intermittent Intravenous Administration of Antibacterials with Time-Dependent Action** 2005

A Systematic Review of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters

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

A systematic review on clinical benefits of continuous administration of  $\beta$ -lactam antibiotics\* 2009

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

Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials 2011

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>

**Evaluating Outcomes Associated with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Qualitative Systematic Review** 2012

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

**Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections (Review)** 2013

Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M

Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis 2013

Matthew E. Falagas,<sup>1,2,4</sup> Giannoula S. Tansarli,<sup>1</sup> Kazuro Ikawa,<sup>7</sup> and Konstantinos Z. Vardakas<sup>1,2</sup>

EXPERT  
REVIEWS

Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis 2013

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 INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS

El primer metaanálisis sobre la **eficacia de la administración de betalactámicos** en infusión continua se publicó por Kasiakou y col en 2005 (Lancet Infect Dis 2005;5:581-9).

Se incluyeron 9 RCT analizando conjuntamente **betalactámicos, aminoglicósidos, y vancomicina**.

La gran deficiencia de este metaanálisis reside en que se incluyeron los aminoglicósidos (concentración dependiente) y no analizar por separado el beneficio en betalactámicos y vancomicina.

Review 

---

**Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials**

*Sofia K Kasiakou, George J Sermaides, Argyris Michalopoulos, Elpidoforos S Soteriades, Matthew E Falagas*

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS

- En un metaanálisis **2016 por Roberts** eficacia de la administración continua de betalactámicos en comparación con la administración intermitente en pacientes **críticos con sepsis grave** con 632 pacientes.
- La infusión continua 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).

## Continuous versus Intermittent $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials

Jason A Roberts <sup>1 2 3 4</sup>, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz <sup>3 5</sup>, Joshua S Davis <sup>6 7</sup>, Joel M Dulhunty <sup>1 3 8</sup>, Menino O Cotta <sup>1 2 3 4</sup>, John Myburgh <sup>9 10</sup>, Rinaldo Bellomo <sup>11 12</sup>, Jeffrey Lipman <sup>1 3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 26974879 DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC



# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS

Tres estudios retrospectivos españoles analizando la eficacia clínica de la utilización de antibióticos betalactámicos en infusión continua en el tratamiento de **neumonía asociada a ventilación mecánica (NVM) por bacilos Gram-negativos**.

Critical Care

Meropenem by Continuous Versus Intermittent Infusion in Ventilator-Associated Pneumonia due to Gram-Negative Bacilli

Leonardo Lorente, Lisset Lorenzo, María M Martín, Alejandro Jiménez, and María L. Mora



International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 33, Issue 5, May 2009, Pages 464-468



Short communication

Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion

Leonardo Lorente <sup>a</sup>, <sup>✉</sup>, Alejandro Jiménez <sup>b</sup>, María M. Martín <sup>a</sup>, José Luis Iribarren <sup>a</sup>, Juan José Jiménez <sup>a</sup>, María L. Mora <sup>a</sup>

FULL LENGTH ARTICLE | VOLUME 29, ISSUE 11, P2433-2438, NOVEMBER 01, 2007

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

Leonardo Lorente, MD, PhD <sup>✉</sup>, Alejandro Jiménez, PhD <sup>✉</sup>, Salome Palmero, MD <sup>✉</sup>, ...

Meilitón Santana, MD <sup>✉</sup>, María M. Martín, MD <sup>✉</sup>, María L. Mora, MD, PhD <sup>✉</sup> [Show all authors](#)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.11.003>

**MAYOR TASA DE CURACIÓN CLÍNICA** con la administración en infusión continua con respecto a la infusión intermitente de **meropenem, ceftazidima y piperacilina-tazobactam**. Limitaciones: ausencia de randomización en el tipo de infusión y la ausencia de la determinación de niveles séricos de los betalactámicos.

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA/PROLONGADA DE BETALACTÁMICOS

## NEUMONIA NOSOCOMIAL

- En un metaanálisis por Lal y col publicado en 2016 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. Mayor tasa de curación clínica en 940 pacientes (OR= 2,45; IC 95%= 1,12-5,39).
- Subgrupo de pacientes más graves (con APACHE-II  $\geq 15$ ), se mantiene el efecto beneficioso de la infusión continua respecto a la tasa de curación clínica (OR= 3,45, IC 95%= 1,08-11,01)

---

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

*Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas*





# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE VANCOMICINA



- En un estudio observacional con 69 pacientes que recibieron vancomicina para el tratamiento de **neumonía asociada a la ventilación mecánica** por **SAMR**, el grupo con la administración en perfusión continua presentó una **menor mortalidad** que el grupo con bolos intermitentes (4/16 (25%) vs 29/53 (54.27%);  $p=0,03$ ).

> Crit Care Med. 2005 Sep;33(9):1983-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000178180.61305.1d.

## Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides

Jordi Rello <sup>1</sup>, Jordi Sole-Violan, Marcio Sa-Borges, Jose Garnacho-Montero, Emma Muñoz, Gonzalo Sirgo, Montserrat Olona, Emili Diaz

GRAM +

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE VANCOMICINA

- Posteriormente fue publicado por **Cataldo y col en 2012** un metaanálisis sobre la eficacia de la infusión continua en el **tratamiento de infecciones por Gram-positivos**.
- Se incluyeron 443 paciente. Se objetivó que la infusión continua se asoció con **menor riesgo de nefrotoxicidad** en 418 pacientes (RR= 0,63; IC 95%= 0,43- 0,94); sin embargo, **no** se encontraron diferencias entre la infusión continua y la intermitente en la mortalidad en 4 estudios con 338 pacientes (RR= 1,03; IC 95%= 0,68-1,57).



Epub 2011 Oct 25.

**Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis**



Maria Adriana Cataldo <sup>1</sup>, Evelina Tacconelli, Elisabetta Grilli, Federico Pea, Nicola Petrosillo

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE VANCOMICINA

- Metaanálisis en 2015 por Hanrahan para determinar el papel de la infusión continua de vancomicina en la nefrotoxicidad.
- Se incluyeron dos RCT y 5 estudios observacionales, y se objetivó una tendencia no estadísticamente significativa a menor riesgo de nefrotoxicidad con la infusión continua (risk ratio= 0,79; IC 95%= 0,52- 1.22)



Review > [Int J Antimicrob Agents](#). 2015 Sep;46(3):249-53. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.013.

Epub 2015 Jun 7.

## Vancomycin-associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion

Timothy Hanrahan <sup>1</sup>, Tony Whitehouse <sup>2</sup>, Jeffrey Lipman <sup>1</sup>, Jason A Roberts <sup>3</sup>



# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE VANCOMICINA

- En 2016 metaanálisis por **Hao y col** que comparan la **eficacia y seguridad de la infusión continua e intermitente de vancomicina** en el tratamiento infección por **Gram-positivos** en adultos.
- Se incluyeron 11 estudios con 1299 pacientes.
- En infusión continua tuvieron menor incidencia de nefrotoxicidad (RR= 0,61; IC 95%= 0,47-0,80).
- No se encontraron diferencias entre la infusión continua e intermitente en la tasa mortalidad 659 pacientes (RR= 1,15; IC 95%= 0,85-1,54).



Review > Int J Antimicrob Agents. 2016 Jan;47(1):28-35. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011. Epub 2015 Nov 24.

## Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis

Jing-Jing Hao <sup>1</sup>, Han Chen <sup>2</sup>, Jian-Xin Zhou <sup>3</sup>



UCI

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE VANCOMICINA

- En **2020 metanálisis de Flannery** que compara la eficacia y seguridad de la infusión continua e intermitente de vancomicina en el **paciente crítico**.
- Se incluyeron 11 estudios con 2123 pacientes.
- Los pacientes tratados en infusión continua tuvieron **menor incidencia de nefrotoxicidad** en 2123 pacientes (OR= 0,47; IC 95%= 0,34-0,65) y **mayor tasa de conseguir el objetivo farmacocinético** (niveles sanguíneos propuestos) (OR= 2,63; IC 95%= 1,52-4,57).
- Pero no se observó diferencias en la mortalidad.

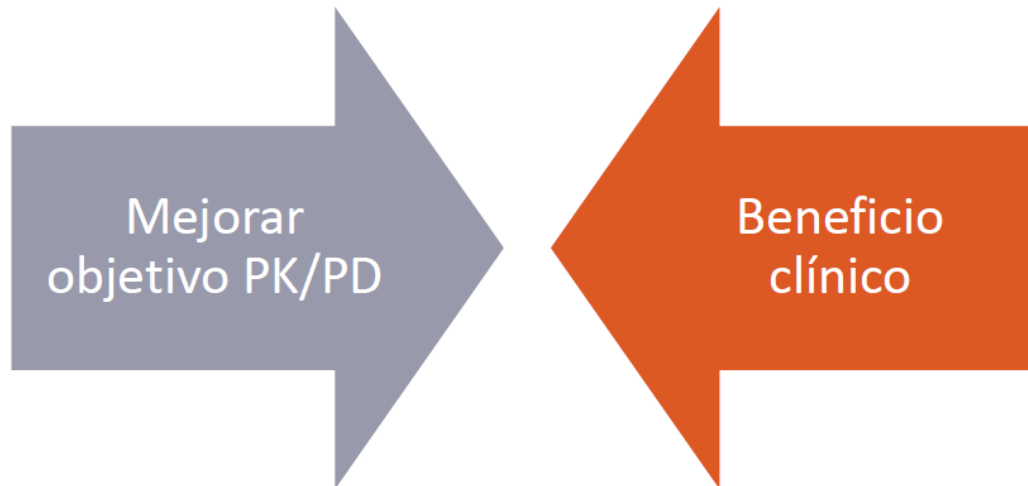


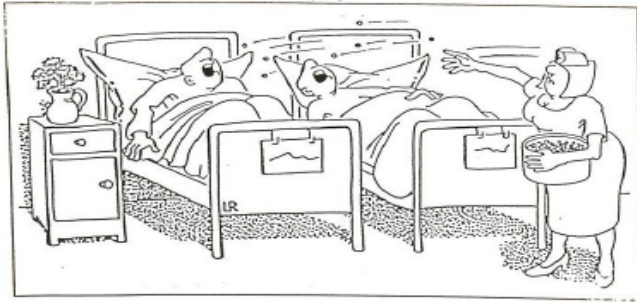
Meta-Analysis > Crit Care Med. 2020 Jun;48(6):912-918. doi: 10.1097/CCM.0000000000004326.

## Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis

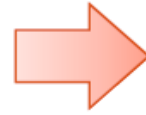
Alexander H Flannery <sup>1 2</sup>, Brittany D Bissell <sup>1 2</sup>, Melissa Thompson Bastin <sup>1 2</sup>, Peter E Morris <sup>3</sup>, Javier A Neyra <sup>3</sup>

# IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE VANCOMICINA

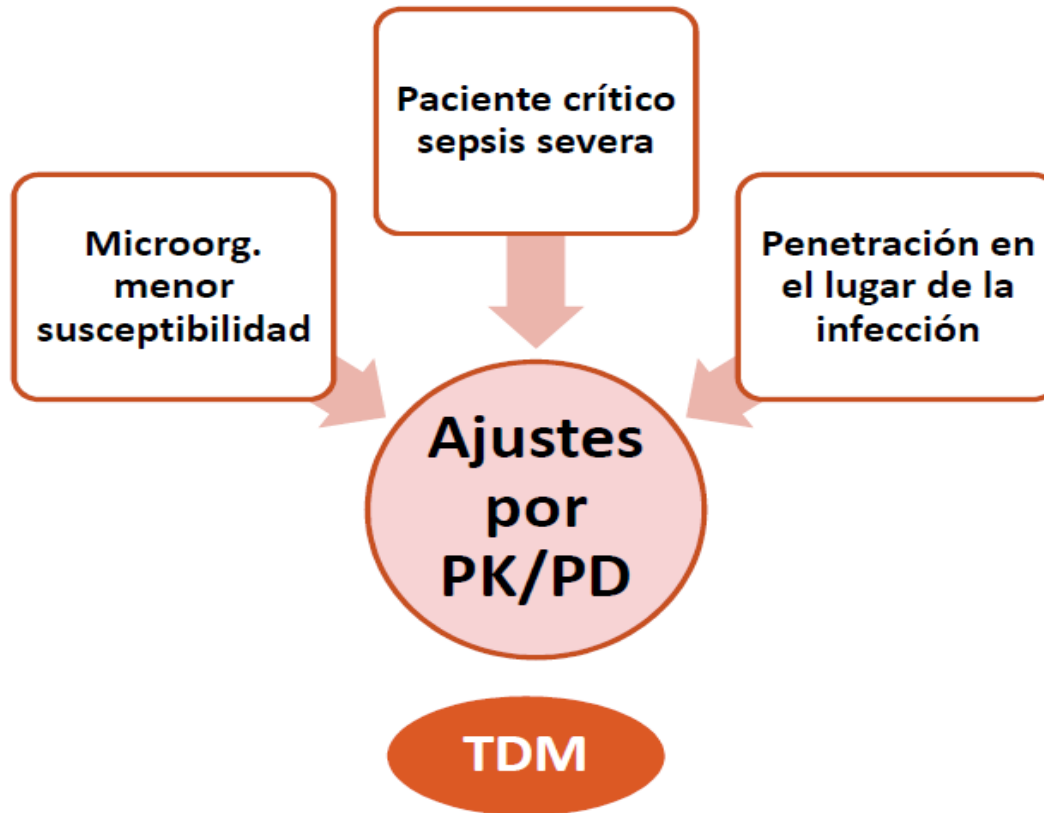




*Pilule et épidémiologie.*



**INDIVIDUALIZAR**  
**SELECCIONAR PACIENTES CANDIDATOS**



- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/  
FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - BETALACTAMICOS
  - VANCOMICINA
- **IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

# INDICACIONES

- **SE RECOMIENDA QUE LA DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS SE OPTIMICE SEGÚN LOS PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS.**
- Guías de la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine para el manejo de la **sepsis y shock séptico** de 2016
- Guías de la Infectious Diseases Society of America y de la American Thoracic Society para el manejo de la **neumonía nosocomial y de la NVM** publicadas en 2016
- Guías de la Infectious Diseases Society of America para el manejo de la **ventriculitis y meningitis** asociadas a cuidados sanitarios publicadas en 2017
- Guías de las French Society of Pharmacology and Therapeutics y de las French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine para la optimización del **tratamiento con betalactámicos en pacientes críticos 2019**

**Práctica  
extendida?**



# INDICACIONES

## TRATAMIENTO DIRIGIDO

**Infecciones graves causadas por BGN con CMI cercanas al punto de corte**

## TRATAMIENTO EMPIRICO

**Infecciones graves en un contexto epidemiológico de brotes causados por BGN multirresistentes y con CMI “límites”.**



- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/ FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - BETALACTAMICOS
  - VANCOMICINA
- **IMPACTO CLINICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

# INCONVENIENTES DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE ANTIMICROBIANOS

- **Necesidad de una luz** de forma exclusiva y continua

- **Inestabilidad del antibiótico** se debe mantener una temperatura ambiental estable en torno a 22-24°C.

	37°	25°
AZTREONAM	24 horas	
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	24 horas	72 horas
CEFEPIME	13 horas	20 horas
CEFTAZIDIMA	8 horas	24 horas
IMIPENEM	2 horas	3 horas
MEROPENEM	2 horas	5 horas

Según la Agencia Española de Medicamentos, la **vancomicina** reconstituida tiene un periodo de validez de 24 horas a 25°C

Comparative Study > Antimicrob Agents Chemother. 2002 Aug;46(8):2327-32.  
doi: 10.1128/AAC.46.8.2327-2332.2002.

**Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units)**

Eric Viaene <sup>1</sup>, Hugues Chanteux, H  l  ne Servais, Marie-Paule Mingeot-Leclercq, Paul M Tulkens

- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/  
FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - BETALACTAMICOS
  - VANCOMICINA
- **IMPACTO CLÍNICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

## CONCLUSIONES.



- **La mejor forma de optimizar la eficacia de los BETALACTÁMICOS es su administración en perfusión extendida.**
- **Especialmente en Infecciones graves causadas por BGN.**
- **VANCOMICINA administrada en perfusión continua tiene menor riesgo de nefrotoxicidad.**

- **INTRODUCCIÓN.**
- **TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS/  
FARMACODINÁMICOS (PK/PD).**
  - BETALACTAMICOS
  - VANCOMICINA
- **IMPACTO CLINICO DE LA INFUSION PROLONGADA.**
- **INDICACIONES.**
- **INCONVENIENTES.**
- **CONCLUSIONES.**
- **RESUMEN DE DOSIFICACION.**

# PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN.

- Administrar de forma preferente por la **luz distal de la vía central**.
- **Con pulpo o con llave?**



 Junta de Castilla y León Consejería de Sanidad		 Sacyl Servicio de Atención Sanitaria de Zamora
Edición:	Fecha:	Página 1
Protocolo de administración de betalactámicos en perfusión extendida		
Elaborado	Revisado	Aprobado

## PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN.

- Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.
- **¿Horas de administración ?**
- **¿Cuando coincidan con otros antibióticos?**
- **¿Compatibilidad con otros Fármacos?**



# PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN.

	Aclaramiento de creatinina	Dosis	Intervalo dosis	Tiempo infusión	Preparación	Velocidad infusión
Piperacilina-tazobactam	>20 mL/minuto	3.375 o 4.5 g	Cada 6/8 horas	4 horas	Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.	25 ml/h
	≤20 mL/minuto o HD intermitente	3.375 o 4.5 g	Cada 12 horas	4 horas		
	CRRT¶	3.375 o 4.5 g	Cada 8 horas	4 horas		
Cefepime	≥50 mL/minuto	2 g	Cada 8 horas	3 horas	Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.	33 ml/h
	30 a 49 mL/minuto	2 g	Cada 12 horas	3 horas		
	15 a 29 mL/minuto	1 g	Cada 12 horas	3 horas		
	<15 mL/minuto o HD intermitente	1 g	Cada 12 horas	3 horas		
	CRRT	2 g	Cada 12 horas	3 horas		
Ceftazidima	≥50 mL/minuto	2 g	Cada 8 horas	3 horas	Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.	33 ml/h
	30 a 49 mL/minuto	2 g	Cada 12 horas	3 horas		
	15 a 29 mL/minuto	1 g	Cada 12 horas	3 horas		
	<15 mL/minuto o HD intermitente	1 g	Cada 12 horas	3 horas		
	CRRT	2 g	Cada 12 horas	3 horas		

# PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN.

<b>Imipenem</b>	>70 mL/minuto	500 mg o 1 g	Cada 6 horas	3 horas	Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.	33 ml/h
	41 o 70 mL/minuto	500 mg o 750 mg	Cada 8 horas	3 horas		
	21 o 40 mL/minuto	250 o 500 mg	Cada 6 horas	3 horas		
	6 o 20 mL/minute o HD intermitente	250 o 500 mg	Cada 12 horas	3 horas		
	CRRT	500 mg	Cada 6 horas	3 horas		
<b>Meropenem</b>	≥50 mL/minuto	1 o 2 g	Cada 8 horas	3 horas	Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.	33 ml/h
	25 o 49 mL/minuto	1 o 2 g	Cada 12 horas	3 horas		
	10 o 24 mL/minuto	500 mg o 1 g	Cada 12 horas	3 horas		
	<10 mL/minuto o HD intermitente	500 mg o 1 g	Cada 24 horas después de la diálisis	3 horas		
	CRRT¶	1 o 2 g	Cada 12 horas	2 horas		
<b>Ceftazidime-avibactam</b>	>50 mL/minuto	2.5 g	Cada 8 horas	2 horas	Reconstituir el vial con SF hasta 100 ml.	50 ml/h
	31 o 50 mL/minuto	1.25 g	Cada 8 horas	2 horas		
	16 o 30 mL/minuto	0.94 g	Cada 12 horas	2 horas		
	6 o 15 mL/minuto	0.94 g	Cada 24 horas	2 horas		
	<5 mL/minute o HD intermitente	0.94 g	Cada 48 horas, después de la diálisis	2 horas		
	CRRT	1.25 g	Cada 8 horas	2 horas		

# SITUACIONES ESPECIALES

- **FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).**
- **INSUFICIENCIA RENAL.**
- **HEMODIALISIS Y TECNICAS DE REEMPLAZO RENAL CONTINUAS**
- **INSUFICIENCIA HEPATICA**
- **OBESIDAD**
- **OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.**



La justicia es la firme y constante voluntad de dar a cada uno lo suyo.

(Tomás de Aquino)

**FILTRADO GLOMERULAR  
ELEVADO.**





## FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

Bajo determinadas circunstancias el riñón desarrolla una capacidad aumentada de eliminar los solutos circulantes.

CLÍNICAMENTE SILENTE.

Acuñado “**filtrado glomerular elevado**” (FGE).

**Paciente crítico** , tiene importantes implicaciones farmacocinéticas.



El uso de las dosis habituales de fármacos de eliminación renal se ha asociado con niveles **infraterapéuticos**.

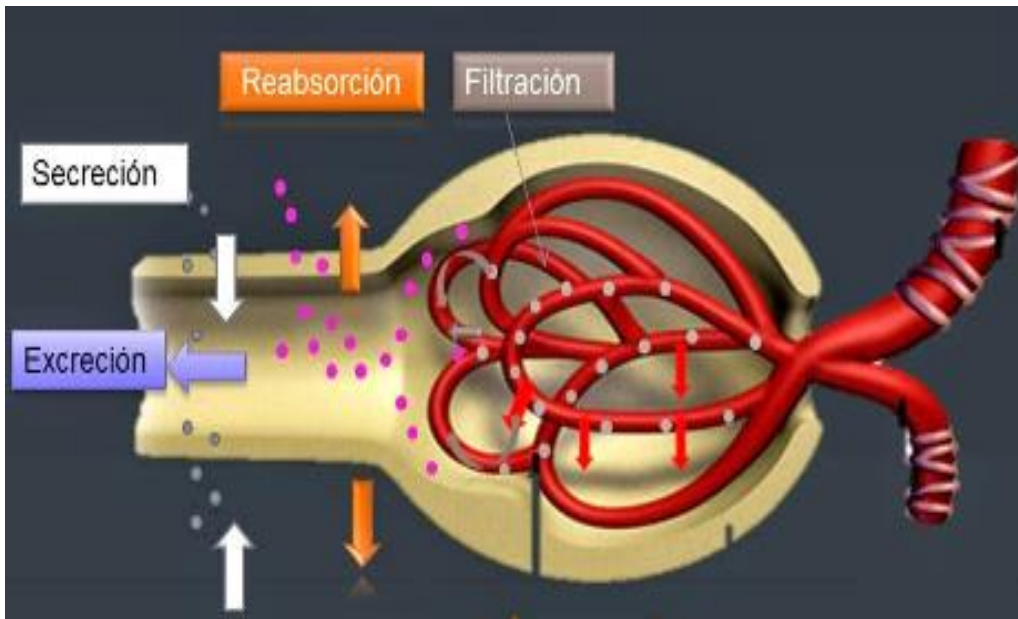
Especial interés en tratamiento antimicrobiano puesto que una **exposición subóptima** puede originar un **fracaso en la curación clínica** y el desarrollo de **resistencias bacterianas**.





## FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

El **Aclaramiento de un fármaco (CLr)** se define como el volumen de plasma sanguíneo que por efecto de la función renal queda libre de una determinada sustancia.



Procesos que intervienen

- **FILTRACIÓN**
- **SECRECIÓN TUBULAR**
- **REABSORCIÓN**
- **EXCRECIÓN**

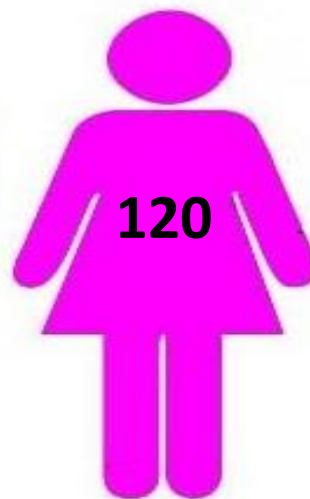
La elevación del FG, principal responsable del fenómeno de elevación del CLr, ha sido completamente caracterizada en la bibliografía.



## FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

El FGE se define como **el aumento de la eliminación de los solutos** circulantes por parte del riñón (tanto productos de desecho como fármacos) y se mide mediante el **aclaramiento de creatinina (Clcr)**.

FG superiores a **130** ml/min/1.73m<sup>2</sup> para los hombres.



**120** ml/min/1.73m<sup>2</sup> en el caso de las mujeres

**CONCENTRACIONES SUBTERAPEÚTICAS**

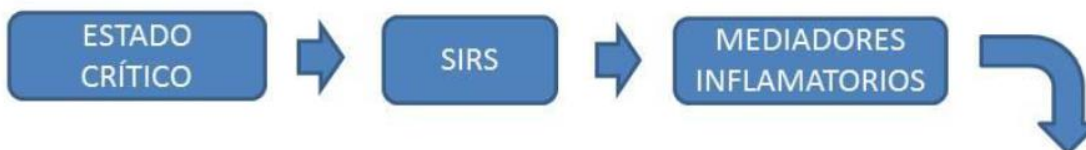




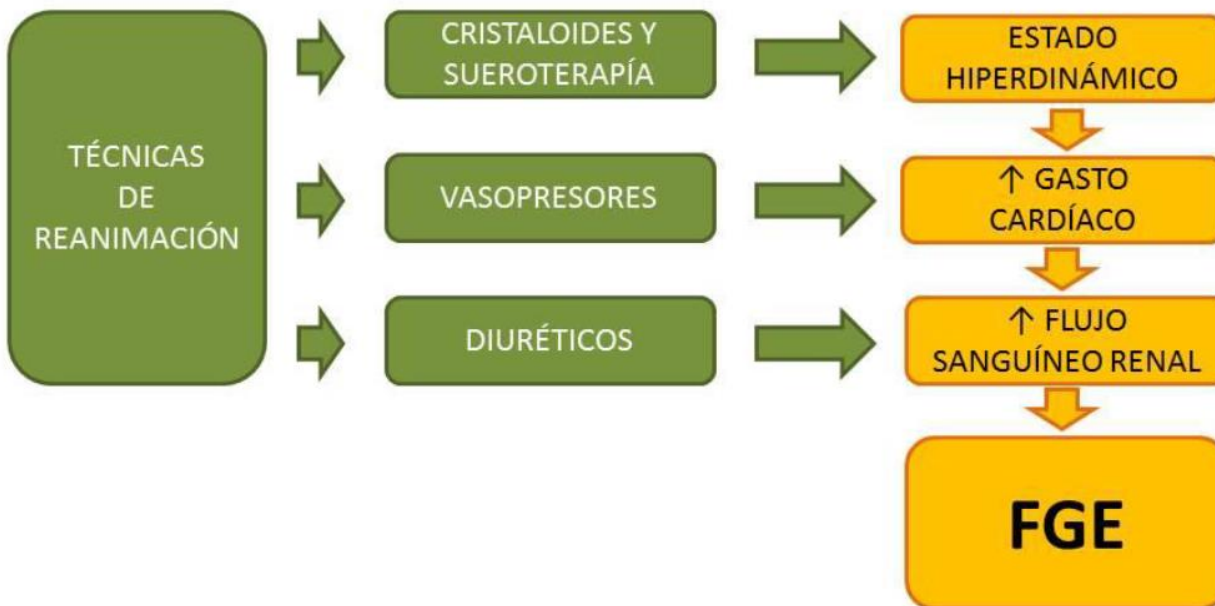
# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

El mecanismo fisiopatológico :aumento de la perfusión renal junto con la activación de una función renal de reserva.

## 1. FACTORES ENDÓGENOS



## 2. FACTORES EXÓGENOS





# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

**Incidencia** entre el **25-65%**.

- En función del motivo de ingreso en **UCI**, entre el **16% y el 100%** de los pacientes.
- **100%** hemorragia subaracnoidea, grupo para el cual el CLcr medio alcanza los **326 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**

Primer Autor	Todos los pacientes		Pacientes con FGE		
	Motivo de ingreso	Pacientes (n)	Punto de corte (ml/min)	Aclaramiento medio de creatinina (ml/min)	Incidencia (%)
Hirai	Neutropenia febril	33	$\geq 130$	157	34
Baptista	Sepsis	93	$\geq 130$	159	40
Udy		43	$\geq 130$	170	39.5
Lautrette	Meningitis	32	$> 140$	-	47
Loirat	Quemado	20	$> 145$	200	65
Udy	Traumatismo cerebral	2	$\geq 150$	179 *	85
Hirai		14	$\geq 130$	157	50
Udy	Traumatismo	28	$\geq 130$	170	86
May	Hemorragia subaracnoidea	20	$\geq 130$	326	100

\* En tratamiento de mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC)

\*\* Sin tratamiento de mantenimiento de la PPC

# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).



## FACTORES DE RIESGO.



MASCULINO, AMINAS,  
VENTILACION  
MECANICA, GASTO  
CARDÍACO ELEVADO.

SCORE BAJO

TRAUMA

EDAD (34-50 AÑOS)



## FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

Ciertos fármacos, como es el caso de los vasopresores, antihipertensivos, producen una respuesta de sencilla monitorización clínica.



Para los antibióticos no existe un marcador clínico

- **adecuada selección ni del agente** (espectro y penetración)
- **dosis** (objetivo terapéutico).

Surviving Sepsis  
Campaign

Para adultos con posible shock séptico o una alta probabilidad de sepsis, recomendamos administrar antimicrobianos inmediatamente, idealmente **dentro de 1 hora del reconocimiento**.

En las UCI, el peso que representan las infecciones así como la alta incidencia de manifestación de FGE, hace que **resulte peligroso el uso de dosis estándar o ajustadas únicamente en función del CLcr estimado**.

# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).



Sistema de puntuación	Tipo de paciente crítico	Factor de riesgo	Puntuación
ARC score [5]	Traumatológico o séptico	Edad <= 50 años	6
		Traumatismo	3
		SOFA modificado <= 4	1
ARCTIC score [6]	Traumatológico	Creatinina sérica < 0.7 mg/dl	3
		Hombre	2
		Edad < 56 años	4
		Edad [56-75] años	3

- 0-3 (0%)
- 4-6 (36%)
- 7-10 (82%)

**>6**

# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).



## IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON FGE

Aclaramiento de inulina aporta una información más exacta.

CLcr es sin duda la forma más extendida.

### ***Clcr estimado***

- Ecuaciones predictivas: Cockcroft-Gault (CG).

### ***Clcr calculado***

- Recogida orina durante 2, 8, 12 o 24 horas. Recogida de 8 horas se considera práctica y precisa.
- En el caso de pacientes críticos, existe una mala correlación entre el Clcr estimado y el Clcr calculado ( estimado estadísticamente inferior).

**Clcr calculado se considera el método de elección.**





# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

## CONCENTRACIÓN-DEPENDIENTES

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

Objetivo ( **$C_{max} > CMI$** ) en el lugar de la infección.

**Aminoglucósidos**

**Daptomicina**

**Quinolonas**

**Metronidazol.**

EPA PROLONGADO

## TIEMPO-DEPENDIENTES

Depende del **tiempo** concentración plasmática del antibiótico libre está por encima la CMI.

**( $T > CMI$ )**

**Betalactámicos**

**Macrólidos**

**linezolid**

**lincosamidas.**

CORTO O NULO EPA

## CONCENTRACIÓN DEPENDIENTES CON DEPENDENCIA DEL TIEMPO

Area bajo la curva (AUC) alcanzado en un periodo de 24 horas y la CMI del microorganismo ( **$AUC_{0-24h}/CMI$** ).

**vancomicina**

**tigeciclina**

**tetraciclinas .**

EPA PROLONGADO.

**Más susceptible de verse alterada por FGE.**



## FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).

- Estrategias de dosificación en función del **objetivo PK/PD**
- La forma más segura y eficaz de individualizar la dosis es mediante la **monitorización de niveles plasmáticos**

### Estrategias de dosificación en función del objetivo PK/PD

✦ $fT > CMI$	( $\beta$ -lactámicos)	}	↑ Dosis
✦ $AUC_{0-24}/CMI$	(Glucopéptidos, oxazolidinonas, luorquinolonas, daptomicina, polimixinas, tigeciclina, azitromicina)		Dosis de carga
			Infusión extendida/continua
✦ $C_{max}/CMI$	(Aminoglicosidos, metronidazol)	}	↓ Intervalo de dosificación



# FILTRADO GLOMERULAR ELEVADO (FGE).



Tabla 4. Dosis propuestas de antimicrobianos en pacientes con FGE (adaptada de [2])

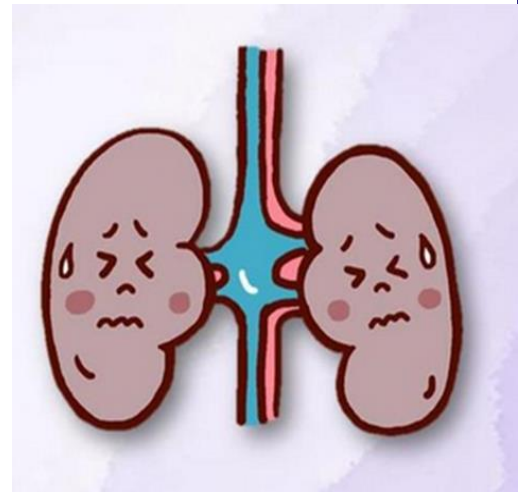
Antibiótico	Dosis propuesta	Objetivo PD
Vancomicina	Dcarga=25-30 mg/kg Dmant=15-20mg/kg/8-12h	AUC/CMI>400
Gentamicina	7 mg/kg/d	Cmax/CMI=8-10
Ciprofloxacino	400-600mg/8h*	AUC/CMI≥125
Levofloxacino	750mg/24h	AUC/CMI≥125
Daptomicina	10mg/kg/d	AUC/CMI≥666
Piperacilina-Tazobactam	4.5g/6h (infusión 4h) o 16g/24h (infusión 24h)	50% T>CMI
Meropenem	2g/8h (infusión 3h)	40% T>CMI
Cefazolina	1-2g/6-8h	50% T>CMI
Cefepime	2g/6-8h (infusión 3h)	60% T>CMI

\* La dosis de 600mg/8h ha sido descrita recientemente en base a un modelo pK/pD. Sin embargo, debería confirmarse con estudios clínicos que evaluaran la eficacia y seguridad de esta recomendación.

- La **sobredosificación** en las fases iniciales de sepsis grave ha demostrado ser más beneficiosa que la infradosificación.
- Si FGE: ajuste de dosis y Clcr se siga **evaluando cada 8 horas**.
- **Situación dinámica** identificación temprana de la normalización de la función renal.
- **Niveles plasmáticos.**



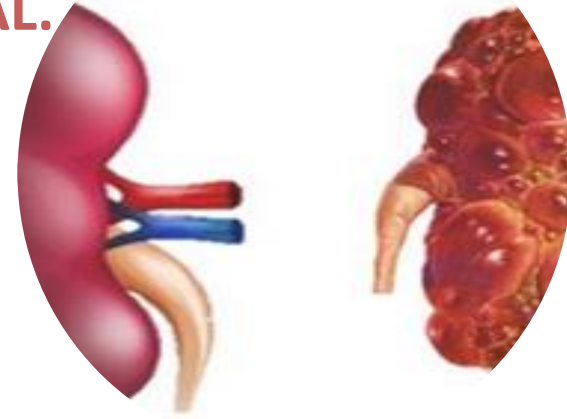
IRC sin técnicas de depuración extrarrenal.



# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

La enfermedad renal crónica (ERC) altera de forma muy significativa la PK y PD de la mayoría de los ABO.

1. La **absorción**.
2. Edemas y/o ascitis, el **volumen de distribución**.
3. **Hipoalbuminemia**.
4. Modificar el **aclaramiento no renal** de muchos fármacos.
5. Disminución de la **eliminación** de los fármacos que se excretan en un alto porcentaje inalterados a través de la orina.



# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

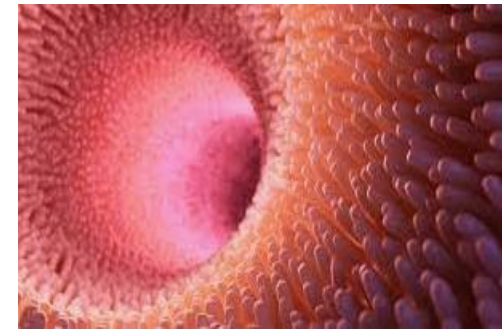
## 1. ALTERACIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL.

Alteración del equilibrio ácido-base , electrolíticas y la uremia

alteraciones en el pH gástrico



alteraciones del peristaltismo intestinal



edema

Hiperhidratación, oliguria y aumento del tercer espacio en el **paciente séptico**.

Gastroparesia y/o íleo secundarios a fármacos sedantes y analgesia sistémica.

# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

## 2. AUMENTO DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION.

VD es el factor más importante en la dosificación del fármaco durante las etapas iniciales del shock séptico.

### Shock séptico gran aumento VD:

- citoquinas
- vasodilatación
- alteración del endotelio y la permeabilidad capilar.

A ello se suma la **resucitación con fluidos**.





# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.



## 2. AUMENTO DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION.

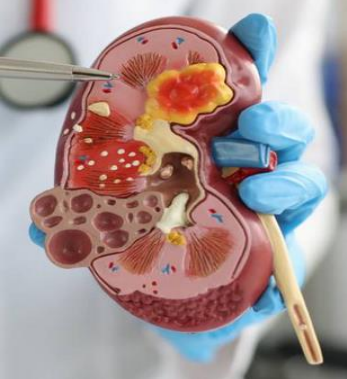
Volumen de distribución de antimicrobianos en pacientes con función renal normal y en pacientes con enfermedad renal crónica			
Fármaco	Normal (l/Kg)	ERC estadio 5 (l/Kg)	Porcentaje de la diferencia (%)
<b>Aumentado</b>			
Cefazolina	0,13	0,17	31
Cefoxitina	0,16	0,26	63
Ceftriaxona	0,28	0,48	71
Cefuroxíma	0,20	0,26	30
Doripenem	0,25	0,47	88
Dicloxacilina	0,08	0,18	125
Eritromicina	0,57	1,09	91
Gentamicina	0,20	0,32	60
Isoniazida	0,6	0,8	33
Trimetoprima	1,36	1,83	35
Vancomicina	0,64	0,85	33
<b>Disminuido</b>			
Cloranfenicol	0,87	0,60	-31
Etambutol	3,7	1,6	-57

ERCT: enfermedad renal crónica

- Los fármacos **hidrosolubles** y con alta unión a proteínas restringidos al compartimento volúmenes de distribución bajos.
- Los fármacos **liposolubles** volúmenes de distribución altos.

**En pacientes con ERC, que presentan edemas y/o ascitis, el volumen de distribución de antimicrobianos altamente solubles en agua o ligados a proteínas suele estar aumentado.**

# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.



### 3. UNIÓN A PROTEÍNAS:

- La disminución de la unión da lugar a una **mayor disponibilidad**.
- ERC provoca una disminución de la eliminación de los fármacos de excreción renal, y a un **aumento en sus concentraciones plasmáticas**.
- No se requerirán ajustes de dosis en fármacos con una proporción de *eliminación no renal* moderada o alta.
- **La mayoría de los betalactámicos como las penicilinas, cefalosporinas (a excepción de la ceftriaxona) o carbapenems, requieren un ajuste de la dosis para evitar neurotoxicidad como las convulsiones.**

Fracción libre de fármacos en pacientes con función renal normal y con enfermedad renal crónica terminal (ERCT)			
	Paciente sano	Paciente con ERCT	Porcentaje de la diferencia (%)
<b>Fármacos ácidos</b>			
Cefazolina	16	29	81
Cefoxitina	27	59	119
Ceftriaxona	10	20	100
Doxiciclina	12	28	133
Metotrexato	57,2	63,8	12
Sulfametoxazol	34	58	71
<b>Fármacos alcalinos</b>			
Amfotericina B	3,5	4,1	17
Cloranfenicol	45	64	42
Ketoconazol	1	1,5	50

# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.



## DOSIFICACIÓN EN EL PACIENTE CRITICO

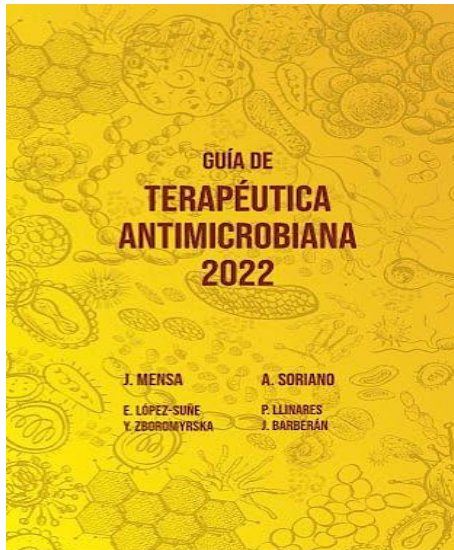
- Los estudios de dosificación muy limitados.
- Estudios post-comercialización corrección de la dosis (generalmente al alza y principalmente en b-lactámicos).
- Las tablas publicadas son muy variables.
- Se aconseja **dosis completas en las primeras 24-48 horas** y posteriormente utilizar el rango superior de las dosis publicadas.
- **concentración-dependiente**, alargar el intervalo de dosificación.
- **tiempo-dependientes** considerar reducir la dosis y perfusiones extendidas o continuas, en especial en infecciones complicadas o con difícil penetración del antimicrobiano.

Monitorizar niveles de AMINOGLUCÓSIDOS Y VANCOMICINA en caso de función renal inestable, duración de tratamiento > 5 días o en pacientes en mayor riesgo de sufrir nefrotoxicidad.



# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

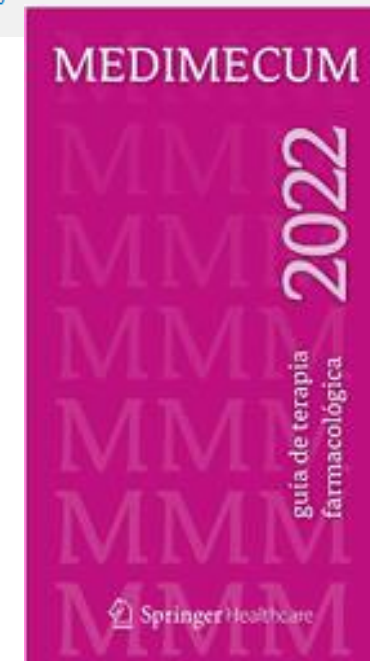
## DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN IR.



**NIH** National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

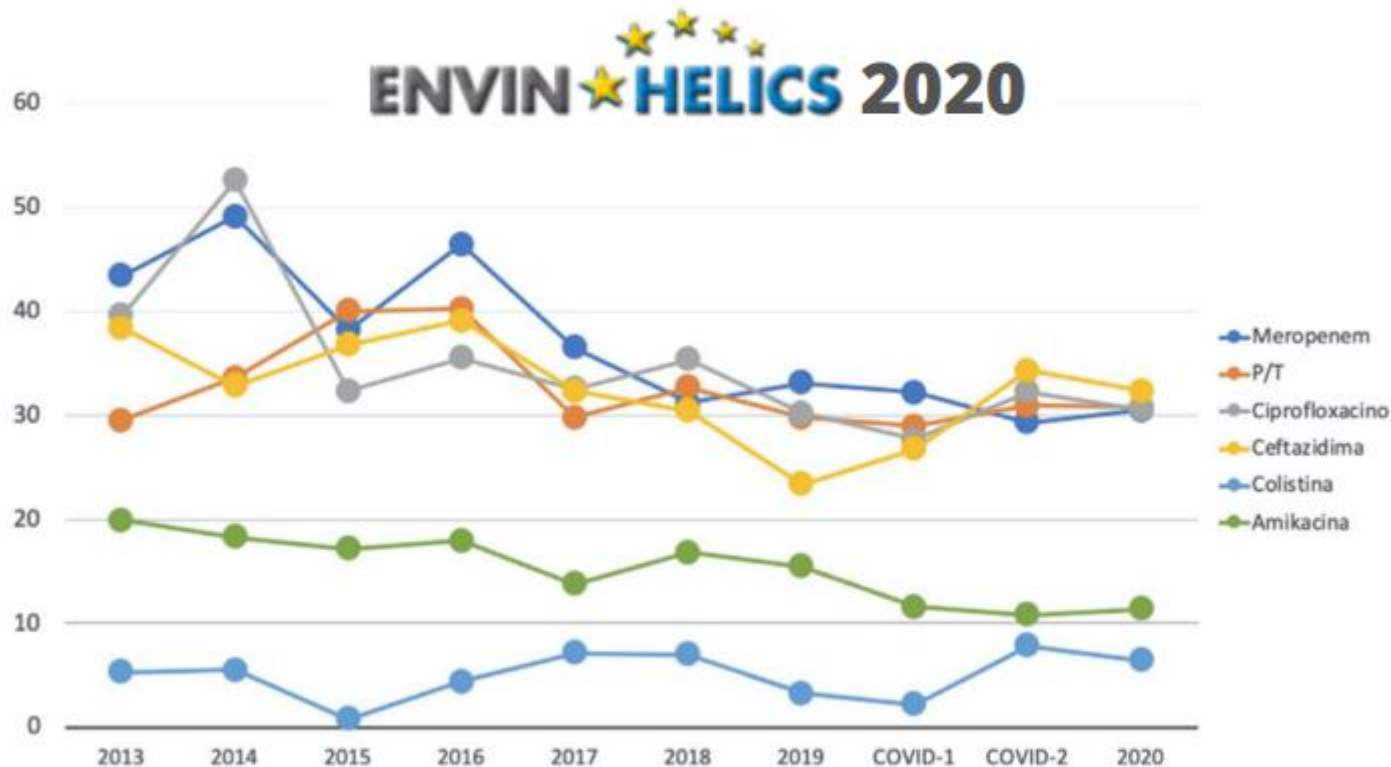
**PubMed.gov** ANTIBIÓTICOS Y INSUFICIENCIA RENAL

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)



# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

## ANTIBIÓTICOS CON NEFROTOXICIDAD DIRECTA. AMINOGLUCÓSIDOS



**Figura 1** Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los principales antibióticos (%).  
Fuente: informes ENVIN.

# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

## ANTIBIÓTICOS CON NEFROTOXICIDAD DIRECTA. AMINOGLUCÓSIDOS

Lesión renal aguda y la agudización de la IRC.

Incluso a dosis terapéuticas, la incidencia **10% y el 25%.**

Mayor riesgo:

- duración prolongada
- estados de hipovolemia
- IRC
- edad avanzada
- diabetes
- hipopotasemia, hipomagnesemia
- sepsis
- disfunción hepática.

Las complicaciones renales **dosis-dependientes.**



**NEOMICINA > GENTAMICINA > TOBRAMICINA > AMIKACINA > ESTREPTOMICINA**

# IRC SIN TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

## ANTIBIÓTICOS CON NEFROTOXICIDAD DIRECTA. AMINOGLUCÓSIDOS

Los AG no se fijan a proteínas y se filtran libremente en los glomérulos.  
Reabsorción en túbulos proximales.

Acumulación **citotoxicidad tubular**.



### MUERTE CELULAR TUBULAR

### ALTERACIÓN FUNCIONAL DE LOS TRANSPORTADORES

Anomalías electrolíticas  
hipopotasemia  
hipomagnesemia  
hipocalcemia

En raras ocasiones **síndrome de Fanconi**.

**Disfunción tubular distal** :deterioro de la capacidad de concentración y poliuria.

Dosis de carga y mantenimiento en función del CCr.  
Monitorización de los niveles.  
Expansión del volumen  
Una vez al día.





A dense collection of various pharmaceutical pills and capsules in different colors (red, yellow, blue, green, purple, orange, pink, white) and shapes (round, oval, capsule) scattered on a white background. A white rectangular box is overlaid in the center, containing the text.

# Técnicas de remplazo renal.

# TÉCNICAS DE REMPLAZO RENAL

Uso de dispositivos extracorpóreos: Incremento exponencial durante los últimos años

1. Técnicas de remplazo renal continuas
2. Sistemas de diálisis con albúmina para soporte hepático Extracorpóreo (Molecular Adsorbent Recirculating System- MARS®)
3. ECMO



Incremento  
Complicaciones

Hemorragias

Infecciones



Alteraciones  
Farmacocinéticas

Volumen de  
distribución

Pérdidas en  
circuito

Aclaramiento

# TÉCNICAS DE REMPLAZO RENAL

Necesario un ajuste dosificación.

**Eliminación renal < 25% no es necesario ajustar la dosificación.**

La **dosis de “choque”** no está influida por el aclaramiento plasmático del fármaco, no será necesario modificarla.

La **dosis de mantenimiento** debe ajustarse a la técnica depurativa.



CARACTERÍSTICAS  
FARMACOCINÉTICAS  
DEL ANTIBIÓTICO

TERAPIA ELEGIDA:  
convección o difusión,  
flujos prescritos  
membrana elegida.

**Los datos farmacocinéticos de hemodiálisis convencional no pueden extrapolarse a las TCDE.**



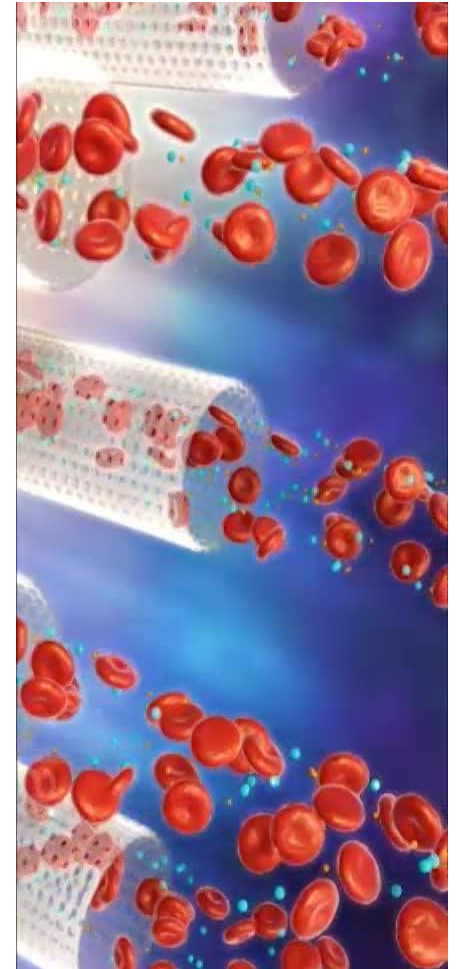
# TÉCNICAS DE REMPLAZO RENAL

La eliminación efectiva de un fármaco por hemodiálisis depende de:

- membrana de diálisis (tamaño de los poros)
- tiempo de diálisis (4h vs. 24h),
- características físico-químicas
- peso molecular del fármaco,
- grado de unión a proteínas plasmáticas.

Los fármacos **hidrosolubles**, con **peso molecular pequeño**, **Vd pequeño** y **escasa unión a proteínas plasmáticas** (< 70-80%) serán los más fácilmente eliminables por hemodiálisis.

Fármacos con un elevado Vd poco hemofiltrados o dializados.

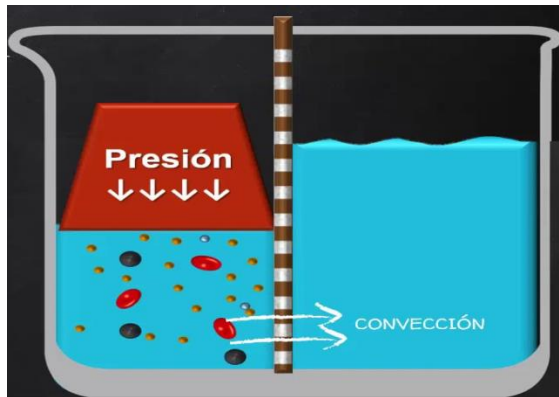


# TÉCNICAS DE REPLAZO RENAL

## ALTERACIONES FARMACOCINETICAS

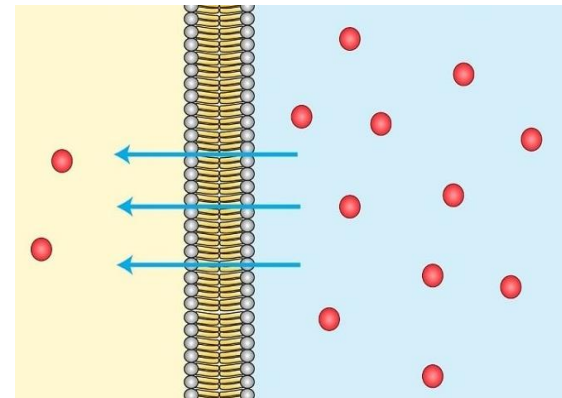
1. **Incremento Vd:** Precaución fármacos concentración dependientes
2. **Alteración aclaramiento:**

### HEMOFILTRACION



**CONVECCION:** Independiente de tamaño de poro.

### HEMODIALISIS



**DIFUSION:**  
diferencia de concentración  
tamaño de poro de la membrana.

Membrana de alto flujo presentan tamaños de poro más grande Y **FACILITA LA DEPURACIÓN DE ABO CON BAJO PESO MOLECULAR.**

**PÉRDIDAS POR EL SISTEMA: hemodiafiltración > Hemofiltración > Hemodiálisis**

# TÉCNICAS DE REMPLAZO RENAL

Fármacos con mayores pérdidas (**mayores dosis**)

**BAJO VOLUMEN  
DISTRIBUCION**

aminoglucósidos  
betalactámicos  
glucopeptidos



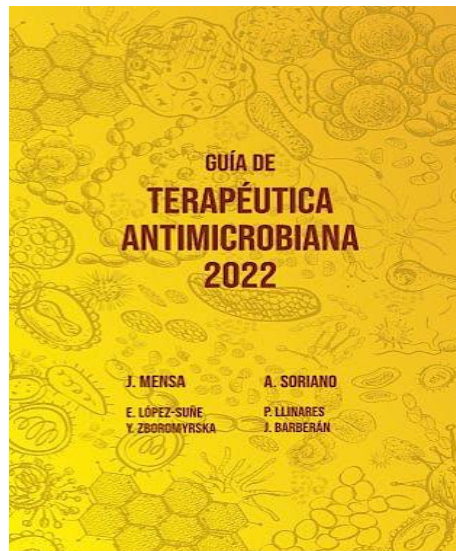
**BAJA UNIÓN A  
PROTEÍNAS  
PLASMÁTICAS**

Hipoalbuminemia

- Tener en cuenta **CMI del microorganismo.**
- **Eliminación de fármacos: Flujo dependiente.**
  - $Cl_{HF} = Q_{uf} (\text{Flujo}) \times \text{Coef. sieving} = Q_{uf} \times (1 - \% \text{ Unión a proteínas})$
  - Aclaramiento con los flujos habituales: **30-50 mL/min**

# TÉCNICAS DE REPLAZO RENAL

¿QUE DOSIS USO?



UpToDate®

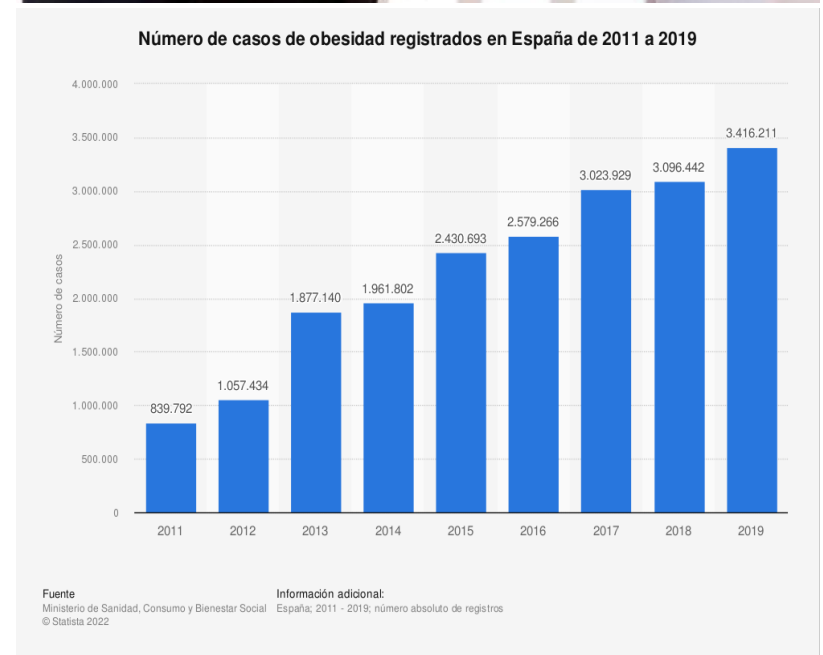
Paciente obeso.





# PACIENTE OBESO.

- Reto de tratar pacientes obesos.
- Alteraciones en la composición corporal y enfermedades concomitantes
- Excluidos de ensayos clínicos.
- Fármacos más difíciles de dosificar:  
**estrecho margen terapéutico**  
**no** monitorización con **variables clínicas.**
- Problema de salud global.
- En los últimos años se ha producido un incremento del índice de masa corporal (IMC) y se prevé que en el **año 2030 más del 58%** de la población mundial padecerá sobrepeso u obesidad.



# PACIENTE OBESO.



## Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC (kg/m<sup>2</sup>)

Nombre	Valor IMC
<b>Peso bajo</b>	<b>IMC &lt; 18,5</b>
<b>Peso normal</b>	<b>IMC 18,5-24,99</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b>IMC &gt; 25</b>
- Sobrepeso grado I	IMC 25-26,9
- Sobrepeso grado II	IMC 27-29,9
- Obesidad tipo I	IMC 30-34,9
- Obesidad tipo II	IMC 35-39,9
- Obesidad tipo III	IMC >40
- Obesidad tipo III mórbida	IMC 49-49
- Obesidad tipo III extrema	IMC >50

El cálculo de dosis según el **peso real** válido en pacientes con peso normal. En el paciente obeso, el tejido adiposo y la masa muscular no aumentan proporcionalmente y se producen cambios que alteran la **distribución, unión a proteínas plasmáticas (UPP)** y la **eliminación** del fármaco y obligan a la individualización de las dosis.



# PACIENTE OBESO.

Nombre	Fórmula
Indice de masa corporal (IMC)	$IMC = PT \text{ (kg)} / \text{altura (m)}^2$
Superficie corporal (SC)	$SC = PT \text{ (kg)} \times 0,425 \times \text{altura (cm)} \times 0,725 \times 0,007184$ . Fórmula simplificada (fórmula de Mosteller): $SC = [PT \text{ (kg)} \times \text{altura (cm)} / 3600]^{1/2}$
Peso ideal (PI)	Fórmula de Devine: Hombres: $PI \text{ (kg)} = 49,9 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$ Mujeres: $PI \text{ (kg)} = 45,4 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$
Peso ajustado (PA)	$PA = F \times (PT - PI) + PI$ El PA añade al PI una fracción de la diferencia entre el PT y el PI y le aplica un factor de corrección (F) que representa el porcentaje del exceso de peso en que se estima que se distribuye el fármaco y que varía según el fármaco (normalmente entre 0,25 y 0,4).
Peso magro (PM)	Hombres: $PM \text{ (kg)} = 1,10 \times PT - 0,0128 \times IMC \times PT$ Mujeres: $PM \text{ (kg)} = 1,07 \times PT - 0,0148 \times IMC \times PT$
Peso normal predicho (PNP)	Hombres: $PNP \text{ (kg)} = 1,57 \times PT - 0,0183 \times IMC \times PT - 10,5$ Mujeres: $PNP \text{ (kg)} = 1,75 \times PT - 0,0242 \times IMC \times PT - 12,6$

El **PA** se podría definir como un valor intermedio entre el peso real y el ideal, que considera que el exceso de peso de un paciente obeso no se debe únicamente al tejido lipófilo.

Útil en enfermos con obesidad leve o moderada, **aminoglucósidos**.

Muchas veces, las dosis se ajustan según función renal o hepática.

# PACIENTE OBESO.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS PACIENTES OBESOS .

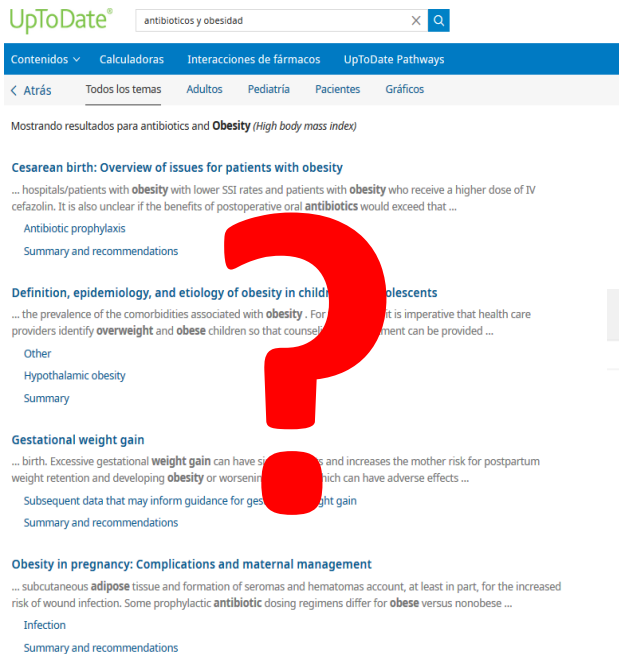
- volumen sanguíneo incrementado
  - gasto cardíaco aumentado
  - disminución de la actividad pulmonar
  - menos perfusión tisular
  - cambios en las actividades renal y hepática.
- **Vd:**
    - fármacos lipófilos: peso corporal total.
    - hidrófilos mejor con el peso magro.
  - **UPP** :el aumento del colesterol y de los triglicéridos puede interferir en la UPP y aumentar la concentración de fármaco libre
  - **Eliminación**, tanto en el metabolismo hepático como en la depuración renal se pueden observar cambios en ambos sentidos.



# PACIENTE OBESO.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS PACIENTES OBESOS .

Sugiere un cambio en las predicciones según modelos farmacocinéticos y considera que los datos estándares para un adulto ya no son 70 kg y 1,73 m, sino **81 kg y 1,94 m**.



UpToDate® antibióticos y obesidad X Q

Contenidos ▾ Calculadoras Interacciones de fármacos UpToDate Pathways

< Atrás Todos los temas Adultos Pediatría Pacientes Gráficos

Mostrando resultados para antibióticos and **Obesity** (High body mass index)

**Cesarean birth: Overview of issues for patients with obesity**  
... hospitals/patients with **obesity** with lower SSI rates and patients with **obesity** who receive a higher dose of IV cefazolin. It is also unclear if the benefits of postoperative oral **antibiotics** would exceed that ...  
Antibiotic prophylaxis  
Summary and recommendations

**Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents**  
... the prevalence of the comorbidities associated with **obesity**. For ... it is imperative that health care providers identify **overweight** and **obese** children so that counsel ...  
Other  
Hypothalamic obesity  
Summary

**Gestational weight gain**  
... birth. Excessive gestational **weight gain** can have ... and increases the mother risk for postpartum weight retention and developing **obesity** or worsening ... which can have adverse effects ...  
Subsequent data that may inform guidance for gestational **weight gain**  
Summary and recommendations

**Obesity in pregnancy: Complications and maternal management**  
... subcutaneous **adipose** tissue and formation of seromas and hematomas account, at least in part, for the increased risk of wound infection. Some prophylactic **antibiotic** dosing regimens differ for **obese** versus nonobese ...  
Infection  
Summary and recommendations



PubMed.gov Advanced Search User Guide

Save Email Send to Display options

Review > Pharmacotherapy. 2012 Sep;32(9):856-68. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01108.x. Epub 2012 Jun 18.

**Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults**

Manjunath P Pai <sup>1</sup>

Affiliations + expand  
PMID: 22711238 DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01108.x

FULL TEXT LINKS  
WILEY | FULL-TEXT ARTICLE

ACTIONS  
Cite Favorites

SHARE  
Twitter Facebook LinkedIn



Una dosificación incorrecta toxicidad o fracaso terapéutico, especialmente con los fármacos de estrecho margen y en infusiones continuas con cálculo de dosis en función del peso.

La información disponible en la ficha técnica de los medicamentos es escasa.

# PACIENTE OBESO.

## DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS.

**LO PRIMERO** peso actualizado y preciso.



**Betalactámicos:** dosis máximas recomendadas.

**Meropenem:** mayor volumen de distribución. Incrementar la dosis o administrar perfusión continua cuando se traten patógenos menos sensibles.

**Linezolid:** 600 mg/8h sobre primeras 48 horas. Especialmente si CMI>2 y mejor en perfusión continua.

**Aminoglucósidos: (mayor evidencia)** uso del peso corporal ajustado.

# PACIENTE OBESO.

## DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS.

**Glicopéptidos:** aumento del volumen de distribución y del aclaramiento de vancomicina. Dosis de carga calculada peso corporal total y, posteriormente, la dosis de mantenimiento según monitorización de niveles.

**Daptomicina:** utilizar el peso ideal o el peso ajustado.

**Fluconazol:** mayor volumen de distribución y aclaramiento. Dosis de carga y mantenimiento teniendo en cuenta el peso magro del paciente.

# PACIENTE OBESO.

## DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS.

Dosis habitual	Peso ideal ajustado(a)	Peso Real	Peso Ideal(b)
Betalactámicos(c)	Aminoglucósidos.	<u>Glucopéptidos</u>	Colistina
Quinolonas(c)	Cotrimoxazol	Vancomicina	
Linezolid(d)	Triazoles	Teicoplanina	
Tetraciclinas	Aciclovir	<u>Lipopéptidos</u>	
Tigeciclinas		Daptomicina	
Metronidazol		Anfotericina B	
Macrólidos			
Lincosamidas			
Candinas (e)			

(a)  $\text{Peso ideal ajustado} = \text{Peso ideal} + 0,4 \times (\text{peso total} - \text{peso ideal})$

(b)  $\text{Peso Ideal} = \text{Hombres: PI (Kg)} = 49,9 + 0,89 \times [\text{altura(cm)} - 152,4]$  ;  $\text{Mujeres: PI(Kg)} = 45,9 + 0,89 \times [\text{altura(cm)} - 152,4]$

(c) Algunos autores recomiendan peso ideal ajustado.

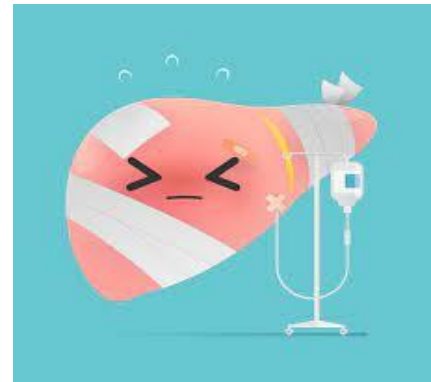
(d) Linezolid IMC>40: 600 mg/8h i.v

(e) Considerar añadir 25% en infección grave.

<https://www.guiaprioam.com/indice/dosificacion-de-antibioticos-en-pacientes-obesos/>



# Insuficiencia hepática.

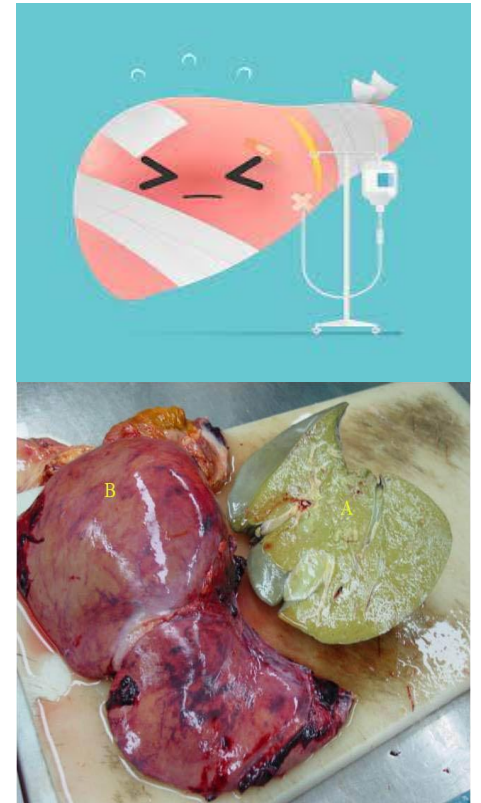




# INSUFICIENCIA HEPATICA.

Elimina los fármacos a través de metabolismo **microsomal** y **no microsomal**, y de la **excreción biliar**. El metabolismo hepático puede producir la activación/inactivación del fármaco con transformación en un derivado inofensivo o transformación en metabolitos más tóxicos

Reducción del flujo sanguíneo del sistema porta  
Déficit de la actividad enzimática  
Reducción de la excreción biliar  
Hipoalbuminemia  
Disfunción renal



Condicionan una **dosificación especial** de los antimicrobianos o bien obligan a la **elección de otros fármacos** con diferente vía de metabolización.

# INSUFICIENCIA HEPÁTICA. ALTERACIONES INMUNOMETABÓLICAS

La insuficiencia hepática crónica (cirrosis) condiciona alteraciones severas relacionadas con la **albumina** sérica y el **síndrome disfunción inmune asociado**, la aparición de infecciones es frecuente y se asocia a una elevada mortalidad.

## La **albumina**: **Poncótica**.

Agente antioxidante, inmunomodulador y regulador de la función endotelial.

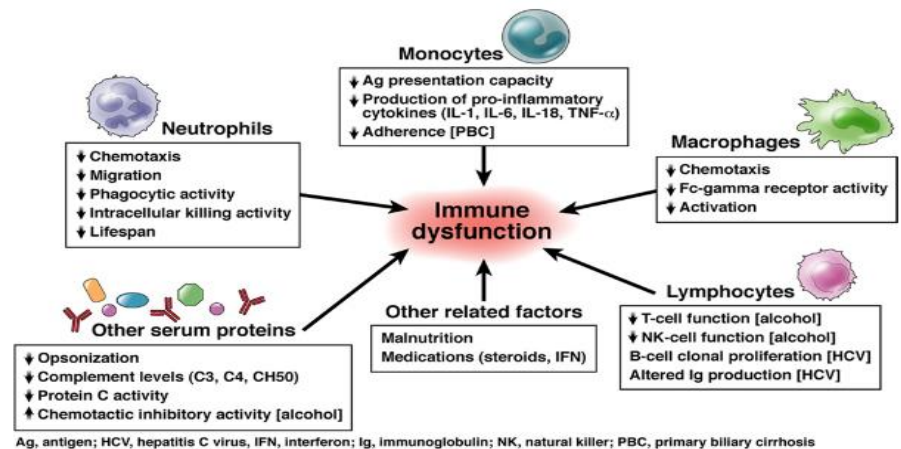
Producción normal 9-12 g/día, para lo cual, 20-30% de los hepatocitos, esto le confiere una elevada reserva funcional.

**“Concentración efectiva de albumina”**

## CAIDS

90% de SRE.

En pacientes con cirrosis, severa alteración en la función de todas las estirpes **blancas**, además de bajos niveles de **inmunoglobulinas y complemento**.



# INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

## DOSIFICACION DE ANTIMICROBIANOS EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La vida media alargada ,importante fármacos de dosis única. Para fármacos de dosificación repetitiva, depende del grado de eliminación.

Depende de la ruta de administración (**mayores vía oral**).

Desde el año 2003 para la **FDA** (Food and Drug Administration) y desde 2005 para la **EMA** (the European Medicines Agency) se **requieren** previamente a la autorización de un nuevo fármaco, **estudios de cinética en pacientes con enfermedad hepática crónica** que proporcionen recomendaciones fiables de ajustes de dosificación. En la ficha técnica del fármaco, pero no siempre es así.

Fármacos CON metabolismo hepático conocido: puntuación de Child-Pugh.

**grado A** no se necesita modificar la dosis inicial

**grado B** reducir la dosis inicial entre un 10 y un 40%

**grado C** la reducción de la dosis debe ser superior al 50%.

# INSUFICIENCIA HEPATICA.

## DOSIFICACION DE ANTIMICROBIANOS EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Según la velocidad de metabolización por el hígado en fármacos de rápida/alta extracción (*high-clearance*) o lenta/baja extracción (*low-clearance*).

### Extracción hepática alta (>60% )

- Eliminación sistémica se ve muy influenciados por el flujo sanguíneo hepático.
- Con flujo portal enlentecido, la dosis inicial como la de mantenimiento debe **reducirse**.

### Extracción hepática baja (<30%)

Fijación a proteínas

Actividad metabólica enzimática del hígado

# INSUFICIENCIA HEPATICA.

Tabla 7. Categorización y recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática (adaptado de *Periáñez-Párraga et al. (11)*)

Categoría	EH	BD	%FP	Recomendación General
1	Alta ( $\geq 60\%$ )	$\leq 40\%$	Cualquier	Reducción DI y DM:  Reducción dosis = $(DN \times BD)/100$
2	Intermedia (30-60%)	40-70%	Cualquier	DI: inicio en el rango más bajo de DN  DM: debe ajustarse según descrito en EH baja y bajo%FP
3	Baja ( $\leq 30\%$ )	$\leq 70\%$	$\geq 90\%$  < 90%	Monitorizar niveles  DM: CP A: 50% DN CP B: 25% DN CP C: monitorizar niveles
4	Unknown			

DI: Dosis inicio. DM: dosis de mantenimiento. DN: dosis normal sin enf. hepática. EH: %extracción hepática. BD: biodisponibilidad %FP: fracción ligada a proteínas. CP: clasificación Child-Pugh

Periáñez-Párraga L, Martínez-López I, Veñayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2012; 104 (4): 165-184.

Excelente revisión sobre el metabolismo hepático y dosificación de medicamentos.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537365>



# Otras vías de administración.

Nebulizados.  
Intratecales.  
Intraperitoneales.



# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## TRATAMIENTO NEBULIZADO

Actualmente aprobado para el tratamiento de infecciones en pacientes con bronquiectasias o fibrosis quística.

En los pacientes críticos se usan en **combinación** con antibiótico intravenoso en:

- **NAVM causada por BGN sólo sensibles a aminoglucósidos o polimixinas.**
- **NAVM no responden al tratamiento por vía iv (optimizado dosificación).**
- **NAVM recurrente.**

Las potenciales ventajas: mejorar el perfil farmacocinético de los fármacos, aumentar la eficacia y seguridad y reducir el uso de antibióticos por vía sistémica.





# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## TRATAMIENTO NEBULIZADO

Farmacocinético: **niveles de antibiótico más elevados** en el lugar de la infección.

Importante con antibióticos:

- Escasa penetración pulmonar (colistina, aminoglucósidos, tigeciclina o glicopéptidos)
- Frecuencia se asocian a toxicidad sistémica: colistina o aminoglucósidos.

El objetivo concentración del antibiótico en pulmón > CMI del patógeno causal.

La administración de aminoglucósidos (tobramicina o amikacina) por vía inhaladas permite alcanzar altas concentraciones en bronquios y en el fluido de revestimiento epitelial (ELF) que superan la CIM para las bacterias Gram negativas implicadas en la neumonía.

# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## TRATAMIENTO NEBULIZADO

A pesar de su amplio uso, la evidencia disponible sobre sus potenciales beneficios a nivel de eficacia y seguridad es limitada.

Review > Crit Care. 2015 Apr 7;19(1):150. doi: 10.1186/s13054-015-0868-y.

### Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis

Fernando G Zampieri<sup>1 2 3</sup>, Antonio P Nassar Jr<sup>4 5 6</sup>, Dimitri Gusmao-Flores<sup>7 8 9</sup>,  
Leandro U Taniguchi<sup>10 11</sup>, Antoni Torres<sup>12</sup>, Otavio T Ranzani<sup>13 14 15 16</sup>

Affiliations + expand

PMID: 25887226 PMCID: PMC4403838 DOI: 10.1186/s13054-015-0868-y

Free PMC article

Varios metaanálisis como el de Zampieri et al. concluyó que la administración de antibióticos por vía nebulizada se relacionaba con **mayores tasas de curación clínica y con una reducción de la mortalidad**

# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## TRATAMIENTO NEBULIZADO

Sociedad Europea de Microbiología Clínica Enfermedades Infecciosas (SEIMC) recomienda **evitar el uso de antibióticos** .recomiendan su empleo como tratamiento adyuvante, siempre en combinación intravenoso en:

- **NVM causada BGN** sólo sensibles a aminoglucósidos o polimixinas;
- NVM que **no responden al tratamiento iv**, siempre que se haya optimizado su dosificación
- **NVM recurrente.**

> [Clin Microbiol Infect.](#) 2017 Sep;23(9):629-639. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. Epub 2017 Apr 13.

**Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**

J Rello <sup>1</sup>, C Solé-Lleonart <sup>2</sup>, J-J Rouby <sup>3</sup>, J Chastre <sup>4</sup>, S Blot <sup>5</sup>, G Poulakou <sup>6</sup>, C-E Luyt <sup>3</sup>, J Riera <sup>7</sup>, L B Palmer <sup>8</sup>, J M Pereira <sup>9</sup>, T Felton <sup>10</sup>, J Dhanani <sup>11</sup>, M Bassetti <sup>12</sup>, T Welte <sup>13</sup>, J A Roberts <sup>11</sup>

Affiliations + expand

PMID: 28412382 DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011

[Free article](#)

# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## TRATAMIENTO NEBULIZADO

No se pueden usar las formulaciones endovenosas.

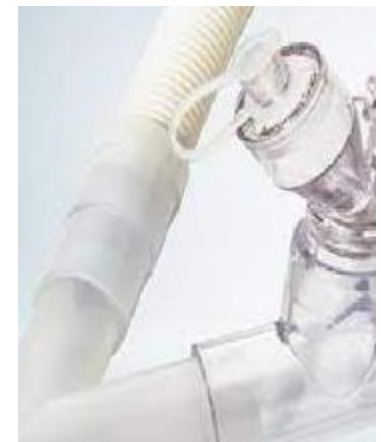
Soluciones formuladas para la inhalación (aztreonam, tobramicina, colistina)

Minimizan estos efectos adversos y aumenta la eficiencia en la penetración

Antibiótico	Dosis	Indicación	Comentarios
Gentamicina	80-160 mg/12- 8 h	NVM por gérmenes susceptibles en determinadas situaciones*	
Tobramicina	150-300 mg/12 h	NVM por gérmenes susceptibles en determinadas situaciones*	
Amikacina	400 mg/12 horas	NVM por gérmenes susceptibles en determinadas situaciones*	
Colistina	2 millones UI/12 horas a 5 millones UI/8 horas	NVM por gérmenes susceptibles en determinadas situaciones*	Un estudio retrospectivo ha demostrado la seguridad de dosis elevadas (5 millones UI/8 horas).
Aztreonam	1000 mg/ 12 h	NVM por gérmenes susceptibles en determinadas situaciones*	
Ceftazidima	500 mg/ 6-12 h 1000 mg/ 12 h	NVM por gérmenes susceptibles en determinadas situaciones*	
Vancomicina	125 mg/ 8h	NVM por S. aureus resistente a meticilina que no responde al tratamiento antibiótico intravenoso	
Anfotericina B liposomal	25 mg tres veces semana	Profilaxis de Aspergillus spp en pacientes con trasplante pulmonar.	Debe utilizarse con un nebulizador jet con un compresor de alto flujo.
Pentamidina	300 mg al mes o 150 mg/ 2 semanas	Prevención primaria y secundaria de la neumonía por Pneumocystis jiroveci	

\*Las situaciones clínicas que justifican uso de antibióticos nebulizados son: NVM causada por bacilos gramnegativos sólo sensibles a aminoglucósidos o polimixinas; NVM que no responden al tratamiento por vía intravenosa, siempre que se haya optimizado su dosificación y NVM recurrente.

- Nebulizador partículas de 1-5um de tamaño homogéneo.
- Nebulizadores de malla vibrante.
- Administrar beta-agonista previo.
- **No combinar aminoglucósidos iv y nebulizado.**



# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## ADMINISTRACION INTRATECAL

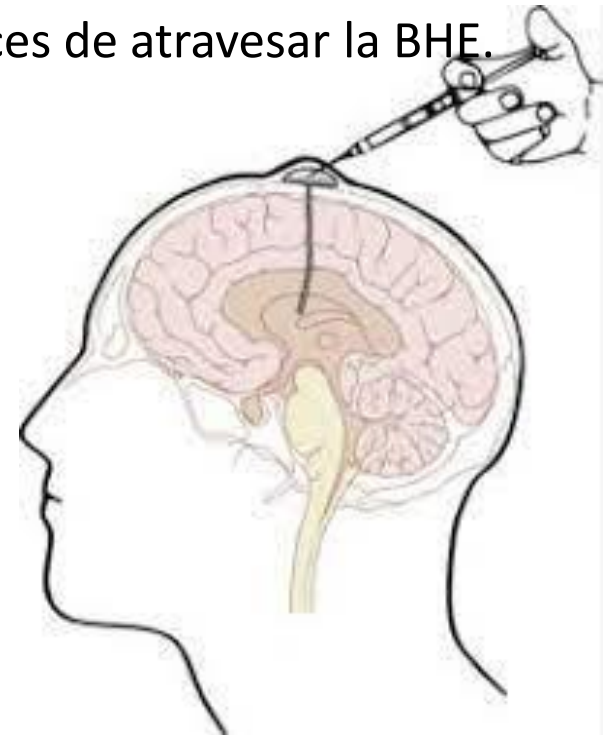
Estrategias para conseguir alcanzar concentraciones eficaces en el SNC:

- **incrementar las dosis**
- **empleo de perfusiones continuas**
- **ABO lipofílicos con bajo PM y baja UPP** capaces de atravesar la BHE.

Difícil alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC especialmente:

**gérmenes con elevada CMI**  
**pacientes con EFG.**

Las elevadas dosis necesarias para alcanzar las concentraciones necesarias en SNC se asocian a **toxicidad sistémica elevada.**





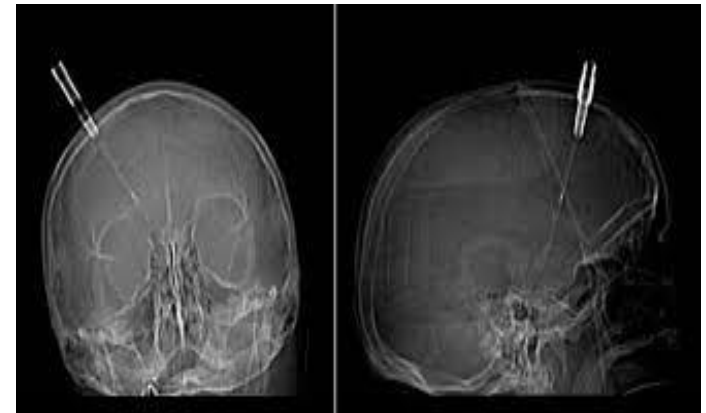
# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## ADMINISTRACION INTRATECAL

Infecciones del SNC como meningitis, ventriculitis o infecciones de shunt en pacientes que presenten un **drenaje temporal o permanente** :

- Fracaso del tratamiento IV
- Aislamiento de MR que requieran altas concentraciones.
- Tratamiento con fármacos polares o con elevada UPP con dificultad para alcanzar concentraciones elevadas en SNC sin toxicidad sistémica

- Optimizar el tratamiento de la infección con **tratamiento sistémico y local combinado** consiguiendo más rápidamente cura microbiológica y esterilización del LCR.



# OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

## ADMINISTRACION INTRATECAL

C ABO > 10 CMI

**Table 3.** Recommended Doses of Selected Antimicrobial Agents Administered by the Intraventricular Route.\*

Antimicrobial Agent	Daily Intraventricular Dose
Vancomycin	5–20 mg†
Gentamicin	1–2 mg in infants and children; 4–8 mg in adults
Amikacin	5–50 mg‡
Polymyxin B	2 mg in infants and children; 5 mg in adults
Colistin, usually formulated as colistimethate sodium	10 mg once daily or 5 mg every 12 hr§

Dosis estériles e volúmenes pequeños cada 12/24 horas.

Efectos secundarios: sobreinfecciones por la manipulación.

**CRISIS COMICIALES**

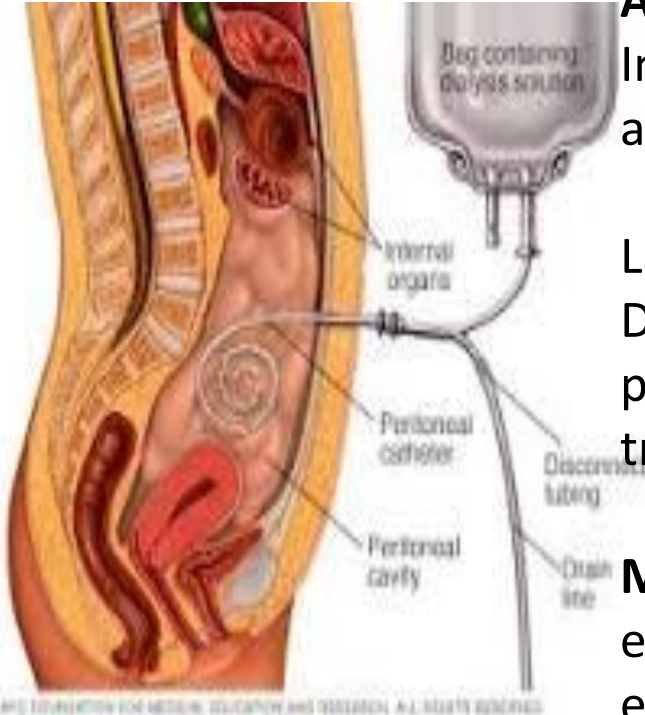
## OTRAS VIAS DE ADMINISTRACION.

### ANTIBIOTICOS INTRAPERITONEALES.

Interesante en **MR con CMI's elevadas** permite alcanzar los índices PK/PD con menos efectos adversos.

La mayor evidencia procede de los pacientes con **DIÁLISIS PERITONEAL** ya que estos pacientes presentan peritonitis y tienen catéter de diálisis intraabdominal a través del cual administrarlos.

**Mayor absorción sistémica si existe peritonitis** (por ejemplo, la vancomicina IP pasa a circulación sistémica en un 50% mientras que aumenta a un 90% si hay peritonitis).



Tenerse en cuenta si existe tratamiento sistémico concomitante y se **RECOMIENDA MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS.**

# CONCLUSIONES

- La perfusión extendida es la mejor forma de administrar betalactámicos.
- La continua la mejor para la vancomicina.

VAMOS DESPACIO  
PORQUE VAMOS LEJOS



- En situaciones especiales individualizar.

" A CADA UNO LO SUYO "







**Curar a veces, aliviar a menudo y consolar siempre.**

**MUCHAS GRACIAS**