

ACTUALIZACIÓN ANTIBIÓTICOS

DOSIS DE CARGA

Ainhoa Urraca Gamaury

Servicio de Urgencias.

PROA Zamora.

Noviembre 2022



COMPLEJO ASISTENCIAL
ZAMORA



IMPORTANCIA DE LA DOSIS DE CARGA

¿QUÉ?

¿POR QUÉ?

¿CUÁNDO?

¿CÓMO?



COMPLEJO ASISTENCIAL
ZAMORA





DEFINICIONES

Dosis estándar: dosis habitual para el tratamiento de infecciones no complicadas por microorganismos sensibles.

Dosis alta: dosis recomendada en infecciones por microorganismos sensibles a exposición incrementada (“I”).

Dosis de carga: dosis que permite alcanzar de forma rápida la concentración deseada, dentro del rango terapéutico.

- Aumentando la dosis → antibióticos dependientes de concentración
- Modificando velocidad → antibióticos dependientes de tiempo





DOSIS DE CARGA

$$DC = V \times C_p$$

V: Volumen de distribución

- Antimicrobianos hidrofílicos.
- Cambios en endotelio en paciente crítico
- Antimicrobianos lipofílicos.
- Obesidad

C_p: Concentración plasmática

- Concentración dependiente
- Tiempo dependiente

CLASIFICACIÓN ANTIBIÓTICOS

ANTIBIÓTICOS HIDRÓFILOS

- Betalactámicos
- Aminoglucósidos
- Glucopéptidos

Bajo volumen de distribución
Aclaramiento elevado en sepsis
Eliminación renal

ANTIBIÓTICOS LIPOFÍLICOS

- Fluoroquinolonas
- Macrólidos
- Rifampicina
- Linezolid

Mayor volumen de distribución
Mayor penetración tisular
Metabolismo hepático

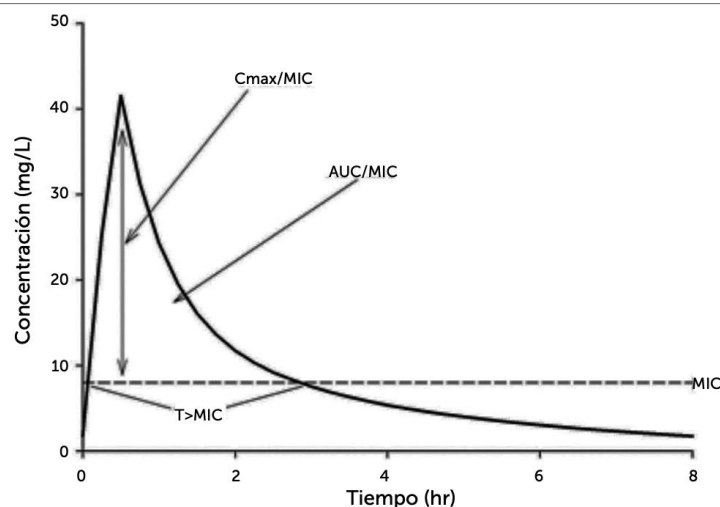


CLASIFICACIÓN ANTIBIÓTICOS características PK/PD

ANTIBIÓTICOS TIEMPO DEPENDIENTES (mínimo o nulo efecto postantibiótico)

- Betalactámicos
- Glucopéptidos

T>CMI 40-60%



MIC: concentración mínima inhibitoria; C_{max}/MIC: concentración máxima alcanzada y la relación de MIC; AUC/MIC: área bajo la curva de la proporción de MIC; T>MIC: tiempo sobre la MIC.

ANTIBIÓTICOS CONCENTRACION y TIEMPO DEPENDIENTES Bacteriostáticos (importante efecto postantibiótico)

- Claritromicina
- Clindamicina
- Eritromicina
- Linezolid
- Tetraciclinas
- Tigeciclina

C_{máx}/CMI

ANTIBIÓTICOS CONCENTRACION DEPENDIENTES Bactericidas (prolongado efecto postantibiótico)

- Aminoglucósidos
- Fluoroquinolonas
- Colistina
- Metronidazol
- Azitromicina





Importancia de la elección del antimicrobiano y la dosis apropiada

Uso racional y apropiado:

- **Antibioterapia adecuada**

- Sensible in vitro
- Éxito terapéutico es multifactorial →

- Interacción fármaco-patógeno
- Virulencia patógeno
- Estado sistema inmune paciente
- Lugar de la infección

- **Antibioterapia óptima**

- Selección antimicrobiano y tipo de dosificación
- Análisis PK/PD
- Alteraciones del volumen de distribución y aclaramiento renal
- CMI elevadas en muestras pacientes de medicina intensiva



Cuándo emplear una dosis de carga

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón



ISBN-13: 978-84-616-4130-7

- Administrar **SIEMPRE** una dosis carga del antimicrobiano, independientemente de la función renal, para conseguir **niveles adecuados** desde el inicio del tratamiento.



RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER

Source

Surviving Sepsis
Campaign: International
Guidelines for
Management of Sepsis
and Septic Shock 2021

Critical Care
Medicine49(11):e1063-
e1143, November 2021.



COMPLEJO ASISTENCIAL
ZAMORA

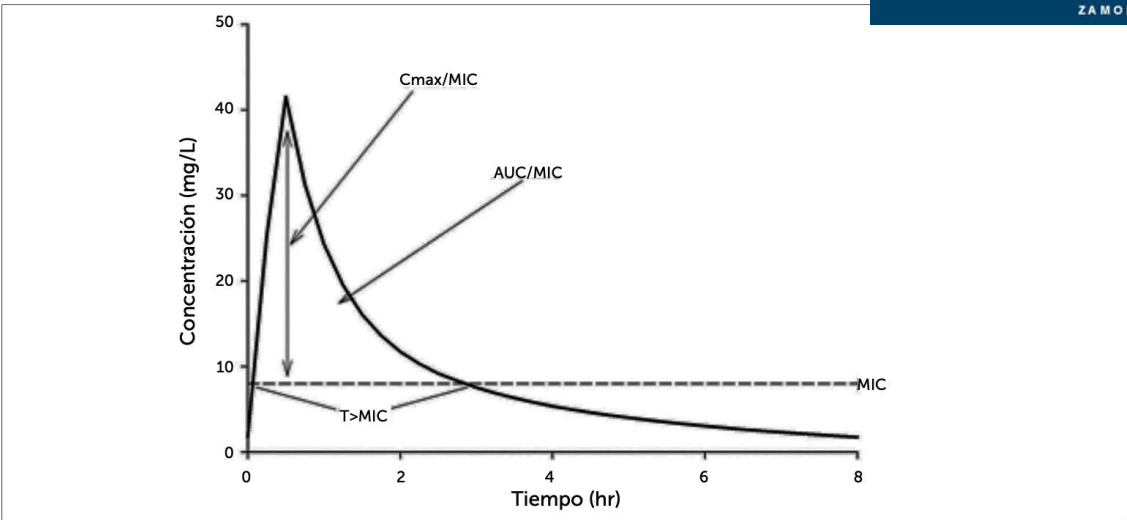
Antibiotic Timing		
	Shock is present	Shock is absent
Sepsis is definite or probable	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	
Sepsis is possible	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	<input checked="" type="checkbox"/> Rapid assessment* of infectious vs noninfectious causes of acute illness.
		<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials within 3 hours if concern for infection persists.

**Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible, this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.*

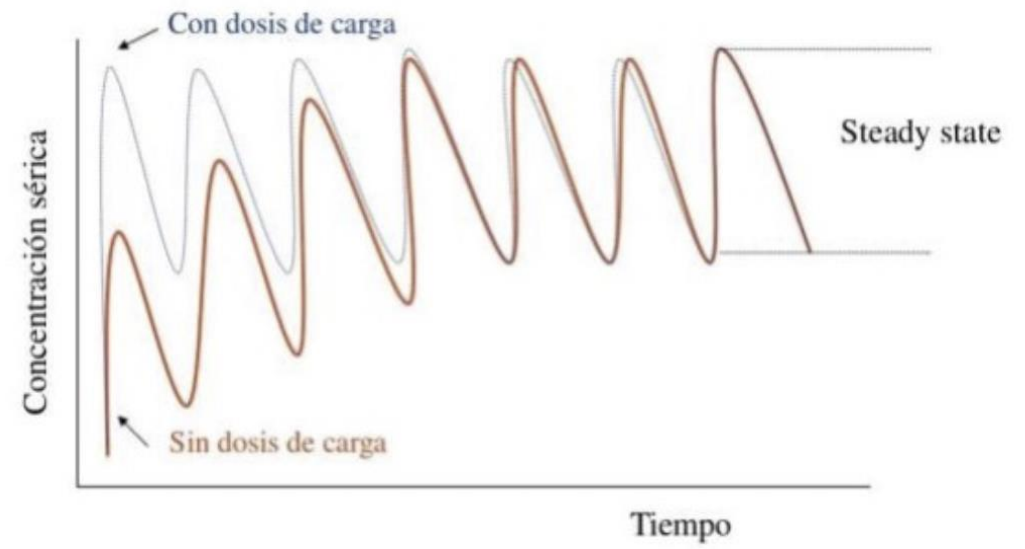
¿Cómo?



TIPO DE ANTIBIÓTICO <i>Antibiótico</i>	CARACTERÍSTICAS BACTERICIDAS
Aminoglucósidos <i>amikacina, gentamicina, tobramicina</i>	Dependiente de la concentración
Betalactámicos <i>carbapenémicos (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem)</i> <i>cefalosporinas (ej., ceftriaxona, ceftazidima, cefepima)</i> <i>penicilinas (ej., oxacilina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam)</i>	Dependiente del tiempo
Fluoroquinolonas <i>Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino</i>	Dependiente de la concentración
Glicopéptidos <i>vancomicina</i>	Dependiente de la concentración y del tiempo
Gliciliciclina <i>tigeciclina</i>	Dependiente del tiempo
Polimixinas <i>polimixina B, colistina (polimixina E)</i>	Dependiente de la concentración



MIC: concentración mínima inhibitoria; Cmax/MIC: concentración máxima alcanzada y la relación de MIC; AUC/MIC: área bajo la curva de la proporción de MIC; T>MIC: tiempo sobre la MIC.



VANCOMICINA Glucopéptido

- Grampositivos:
 - Estafilococo (SARM)
 - Estreptococo
 - Enterococo
 - Neumococo
- Gramnegativos resistentes
- Anaerobios:
 - Clostridium spp.*
 - Actinomyces* 50%

- Sepsis grave
- Shock séptico
- Críticos sospecha de infección SARM

DC: 25-35mg/kg max 3 g

Infecciones graves

Aumento de agua extracelular

Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Summary and recommendations:

of recommendation, B.) To achieve rapid attainment of target concentration for seriously ill patients, a loading dose of 25–30 mg/kg (based on actual body weight) can be considered (Level of evidence, III; grade of recommendation, B.) A summary of the Vancomycin Therapeutic Guidelines • CID 2009:49 (1 August) •



10. In order to achieve rapid attainment of targeted concentrations in critically ill patients with suspected or documented serious MRSA infections, a loading dose of 20 to 35 mg/kg can be considered for intermittent-infusion administration of vancomycin (B-II).¹
11. Loading doses should be based on actual body weight and not exceed 3,000 mg (refer to Dosing in Obesity section). More intensive and early therapeutic monitoring should

GUIDELINE ON VANCOMYCIN MONITORING

VANCOMICINA Indicaciones terapéuticas:

- Infecciones graves por grampositivos resistentes a los antibióticos beta-lactámicos:

Abscesos cerebrales	Endocarditis bacteriana
Infecciones óseas	Erisipela
Meningitis	Septicemia

- De elección en infecciones graves por: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR), *Staphylococcus* coagulasa negativos, incluido *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus spp.* resistentes a penicilinas.
- Alternativa en alérgicos a beta-lactámicos en infecciones graves por grampositivos
- Profilaxis quirúrgica. Implantación de material protésico en alta incidencia de infecciones por SAMR.
- Profilaxis de endocarditis bacteriana en alérgicos a los antibióticos beta-lactámicos y procedimientos dentales o quirúrgicos.
- Vía oral en colitis pseudomembranosa y enterocolitis estafilocócica asociadas a antibióticos (alternativa a metronidazol)
- Vancomicina no es eficaz por vía oral en el tratamiento de otro tipo de infecciones.

TEICOPLANINA

- Grampositivos:
 - Estafilococo (SARM)
 - Streptococo**
 - Enterococo**
 - Neumococo
- Gramnegativos resistentes
- Anaerobios:
 - Clostridium spp.*
 - Actinomyces* 50%

DC: 6mg/kg/12h

Infecciones graves

DC: 12 mg/kg/12h

Loading Dose Required to Achieve Rapid Therapeutic Teicoplanin Trough Plasma Concentration in Patients with Multidrug-Resistant Gram-Positive Infections

Jann-Tay Wang¹, Hsin-I Liao², Fe-Lin Wu Lin³ and Shan-Chwen Chang¹

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ²Graduate Institute of Clinical Pharmacy, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan and ³Department of Pharmacy, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

(Received 1 April 2011; Accepted 20 September 2011)

In conclusion, our findings lead us to suggest tentatively that a teicoplanin loading-dose regimen of 12-mg/kg body-weight may be more effective than a regimen of 6 mg/kg in achieving trough plasma concentrations >10 mg/L in patients with multidrug-resistant Gram-positive infections. As clearly outlined above, however, our study has a number of limitations that highlight the need for a larger scale study (with a more heterogeneous patient cohort) to clarify the pharmacokinetics and effectiveness of this dosing regimen and accurately determine the frequency of adverse events.

© 2012 The Authors

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology © 2012 Nordic Pharmacological Society

TEICOPLANINA



COMPLEJO ASISTENCIAL
ZAMORA

- Indicada en adultos y en niños desde el nacimiento para el tratamiento parenteral de:

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.
- Infecciones de los huesos y articulaciones.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Neumonía nosocomial.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Endocarditis infecciosa.
- Peritonitis asociada a diálisis peritoneal continua ambulatoria
- Bacteriemia (en asociación con cualquiera de las indicaciones arriba indicadas.)

Tratamiento alternativo oral para infecciones por *Clostridium difficile* asociadas con diarrea y colitis.



TIGECICLINA Tetraciclina 3ª generación

- Grampositivos:
 - Estafilococo (SARM)
 - Estreptococo
 - Enterococo
 - Neumococo
- Gramnegativos:
 - Enterobacterias (*salvo Proteus*)
 - Haemophilus resistente*
 - Acinetobacter*
 - Stenotrophomona*
 - Pseudomona resistente*
- Anaerobios:
 - Clostridium spp.*
 - Lactobacillus*
 - Actinomyces*
 - Fusobacterium*
- Otros:
 - Chlamydia*
 - Mycoplasma*
 - Micobacterias

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

Gennaro De Pascale^{1*}, Luca Montini¹, Mariano Alberto Pennisi¹, Valentina Bernini¹, Riccardo Maviglia¹, Giuseppe Bello¹, Teresa Spanu³, Mario Tumbarello² and Massimo Antonelli¹



DC: 100 mg

Infecciones graves

DC: 200 mg

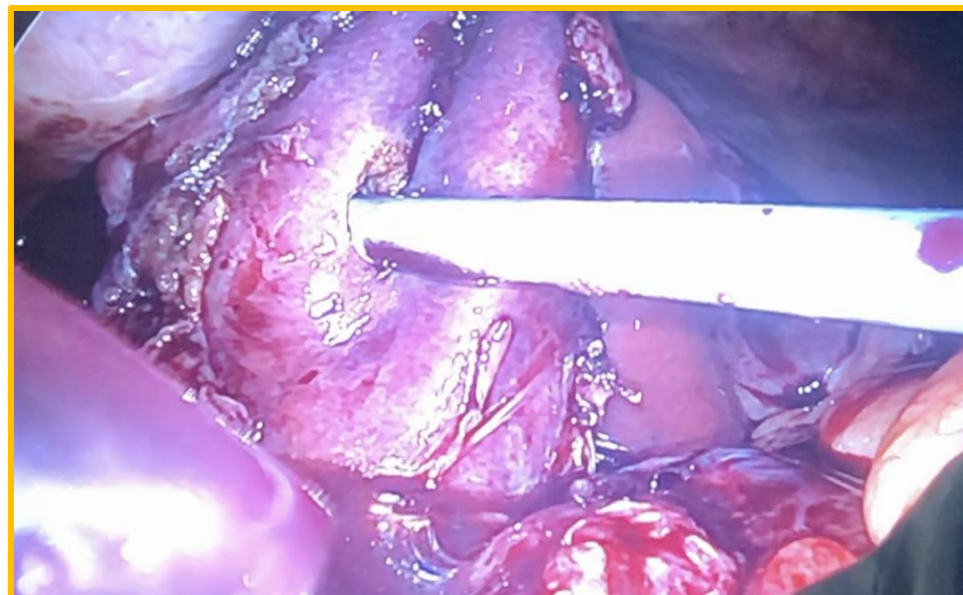
Conclusions

These data suggest that TGC, used at doses higher than standard treatment, can be administered without relevant toxicity for the treatment of serious infections in critically ill sedated patients. The regimen with higher TGC doses (that is, 100 mg every 12 hours after a 200 mg loading dose) may be useful to improve the clinical outcome of patients with MDR Gram-negative VAP. Pharmacokinetic investigations and multicenter, prospective clinical trials are needed to confirm these preliminary results and investigate the efficacy of HD TGC in severe infections.



TIGECICLINA

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, excluyendo el pie diabético.
- Infecciones complicadas intraabdominales





COLISTINA Polimixina E

- Grampositivos resistentes
- Gramnegativos:
 - Enterobacterias
 - *Salmonella*
 - *Shigella*
 - BGN no fermentadores:
 - *Pseudomona*
 - *Acinetobacter*
- Anaerobios resistentes

DC: 9 MUI colistimetato

DC: 300 mg colistina base

JOURNAL ARTICLE

Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients

Roger L. Nation, Samira M. Garonzik, Visanu Thamlikitkul, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Alan Forrest, David L. Paterson, Jian Li, Fernanda P. Silveira [Author Notes](#)

Clinical Infectious Diseases, Volume 64, Issue 5, 1 March 2017, Pages 565–571, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw839>

Published: 23 December 2016 **Article history** ▼

Table 2.

Suggested Loading and Daily Doses of Colistimethate for a Desired Target colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L in Various Categories of Critically ill Patients

Dose	Category of Critically Ill Patient	Dosing Suggestions ^a
Loading dose	All patient categories	Equation 1: Loading dose of CBA (mg) = $C_{ss,avg}$ target (mg/L) × 2.0 × ideal body weight (kg) To achieve a $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L in a patient with an ideal body weight of 75 kg, the loading dose would be 300 mg CBA (9 million IU), the suggested maximum loading dose. The 1st regular daily dose should be administered 12 h later.
Daily dose ^b	Not receiving RRT	Equation 2 ^c : Daily dose of CBA (mg) = $C_{ss,avg}$ target (mg/L) × $10^{(0.0048 \times CrCl + 1.825)}$ See Table 3 (“look-up” table) for the daily dose to target a plasma colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L, depending on the patient’s creatinine clearance.
	Receiving RRT	The baseline daily dose of colistimethate for a $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L in a patient with creatinine clearance of 0 mL/min is 130 mg/d of CBA (3.95 million IU/d) (see Table 3) ^d ; the supplement to the baseline daily dose needed during receipt of RRT is 10% of the baseline dose per 1 h of RRT.





SULFADIAZINA

- Grampositivos:
 - Cocos **Enterococo resistente**
 - *Listeria*
 - *Nocardia*
- Gramnegativos:
 - *Neisseria*
 - *Enterobacteriaceae*
 - *Haemophilus*
 - *Legionella*
- Anaerobios:
 - *Clostridium spp.*
 - *Bacteroides*
- Otros:
 - *Mycoplasma*
 - *Ureaplasma*
 - *Rickettsia*
 - *Coxiella*

- Conjuntivitis, sinusitis,
- Infección urinaria y genitourinaria,
- Quemaduras,
- Linfogranuloma venéreo,
- Nocardiosis, tracoma.
- Profilaxis de meningitis meningocócica.
- Toxoplasmosis

Biodisponibilidad oral >90%

Tratamiento oral

DC: 2-4 g seguida 0'5-1g/4-6 h





ITRACONAZOL Antifúngicos Azoles

- Levaduras:
 - *Candida spp*
 - *Cryptococcus*
 - *Malassezia furfur*
- Hongos dimórficos:
 - *Histoplasma*
 - *Blastomyces*
 - *Sporothrix*
- Hongos hialinos:
 - *Aspegillus*
- Mucorales
- Dermatofitos
- Otros: *Leishmania*

DC: 200 mg/ 12h 2-3 días

Tratamiento oral

DC: 200 mg/ 8h 3 días





ITRACONAZOL

- Candidiasis vulvovaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral
- Onicomiasis causadas por dermatofitos y/o levaduras
- Aspergilosis y candidiasis sistémicas
- Criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica).
- Histoplasmosis
- Esporotricosis incluyendo linfocutánea/cutánea y extracutánea
- Paracoccidioidomicosis
- Blastomicosis y otras micosis sistémicas o tropicales menos frecuentes.





VORICONAZOL Antifúngicos Azoles

- Levaduras:
 - *Candida spp*
 - *Cryptococcus*
- Hongos dimórficos:
 - *Histoplasma*
 - *Blastomyces*
- Hongos hialinos:
 - *Aspegillus*
- Hongos dematiaceos
- **Mucorales resistentes**
- Dermatofitos
 - *Microsporium*
 - *Epidermophyton*



1570812

DC: 6 mg/kg /12h 1º día

Tratamiento oral (biodisponibilidad 95%)

DC: 400 mg/12h 1º día (<40 kg 200mg/12h)





VORICONAZOL

- Aspergilosis invasiva
- Candidemia en pacientes no neutropénicos
- Infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol
- Infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
- Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo.



CASPOFUNGINA Equinocandinas

Rev Iberoam Micol. 2016;33(3):140-144



Revista Iberoamericana
de Micología



www.elsevier.es/reviberoammicol

Revisión
Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología
José Ramón Azanza Perea
Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España



Las equinocandinas circulan en el plasma fijadas a proteínas en elevada proporción (> 95%), por lo que la fracción libre de estos fármacos es reducida, lo que implica la conveniencia de administrar una dosis de carga inicial tal y como se viene haciendo con la anidulafungina y la caspofungina⁸¹, pero no con la micafungina, a pesar de que este fármaco tarda en alcanzar el estado de equilibrio, y con ello las concentraciones plasmáticas más elevadas, entre 3 y 5 días de tratamiento³⁴. Esta circunstancia debe ser valorada, ya que se han descrito algunos resultados en los que parece existir relación entre la eficacia de la micafungina y la dosis administrada^{67,89}. De hecho en la práctica asistencial se ha señalado que la micafungina se llega a utilizar con dosis de carga hasta en el 21% de los pacientes¹².

- Levaduras:
 - *Candida spp*
 - *Pneumocystis*
 - *Cryptococcus*
 - *Malassezia*
- Hongos dimórficos:
 - *Histoplasma*
 - *Blastomyces*
 - *Coccidioides*
 - *Sporothrix*
- Hongos hialinos:
 - *Aspegillus*
- Hongos dematiaceos
- **Mucorales resistentes**

DC: 70 mg iv 1º día

Obesidad IMC>40

DC: 140 mg iv 1º día





CASPOFUNGINA

- Candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos.
- Aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B, formulaciones de lípidos de amfotericina B y/o itraconazol.
- Infecciones fúngicas (tales como *Candida* o *Aspergillus*) en pacientes adultos o pediátricos neutropénicos y con fiebre.





OTROS

- QUINIDINA

Plasmodium

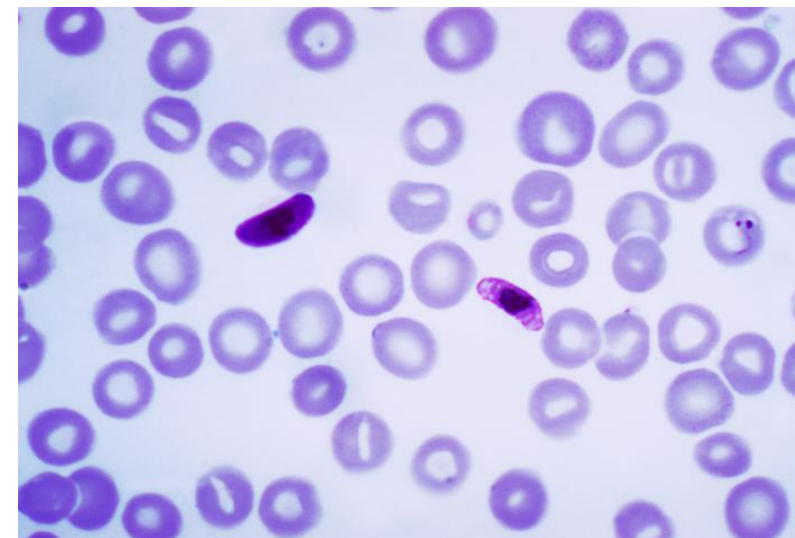
- QUININA

DC: 10 mg/kg iv en 1-2 horas (max 600 mg)

DC: 20 mg/kg (max 1.4g)



Cinchon succubus P.J.





A modo de resumen

ANTIMICROBIANO	DOSIS DE CARGA	DOSIS DE MANTENIMIENTO
VANCOMICINA	15-20 mg/kg iv 25-35 mg/kg iv (max 3 g)	30-40 mg/kg iv día / Monitorización Oral: 125-500 mg/6h
TEICOPLANINA	1200 mg dosis única iv 800 mg/12 h iv	6 mg/kg iv día 12 mg/kg iv día
TIGECICLINA	100 mg iv 200 mg iv	50 mg/12h iv 100 mg/12h iv
COLISTINA	9 M UI o 300 mg (30-60min) iv	4,5 M UI o 150 mg /12 h
SULFADIAZINA	Oral: 2-4 g	Oral 0,5-1 g/4-6 h
ITRACONAZOL	200 mg /12 h iv 2 días	200 mg/ 24 h iv
VORICONAZOL	6 mg/kg/12 h iv	4 mg/kg/12 h iv
CASPOFUNGINA	70 mg iv 140 mg iv (IMC > 40)	50 mg /24 h iv 70 mg/ 24 h iv





PROA_Macarena @PRO... · 3/10/21 ...

Es muy importante, cuanto más en situación **de** gravedad, administrar una “**dosis de carga**” en bolo y justo a continuación la siguiente **dosis** (ya en el tipo perfusión que decidamos) para alcanzar el objetivo PK/PD en un tratamiento antibiótico.



1 42 137





GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

