

II Jornada  
*PROA*  
*hospitalari*  
a Catalunya

# ¿CÓMO PODEMOS OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN LA UCI?

Sònia Luque  
Servei de Farmàcia  
Hospital del Mar  
20 de març del 2025

# ¿Y porqué el paciente crítico?

---

## Gravedad

- Sepsis
- Shock séptico

## Foco complicado

- Neumonía
- IIA complicada

## Variabilidad PK

- IRA
- ARC
- ECMO
- CRRT
- ↓ Albúmina

## Epidemiología

- CMI altas
- Alta transmisión
- Resistencias bacterianas

# Sepsis/shock séptico

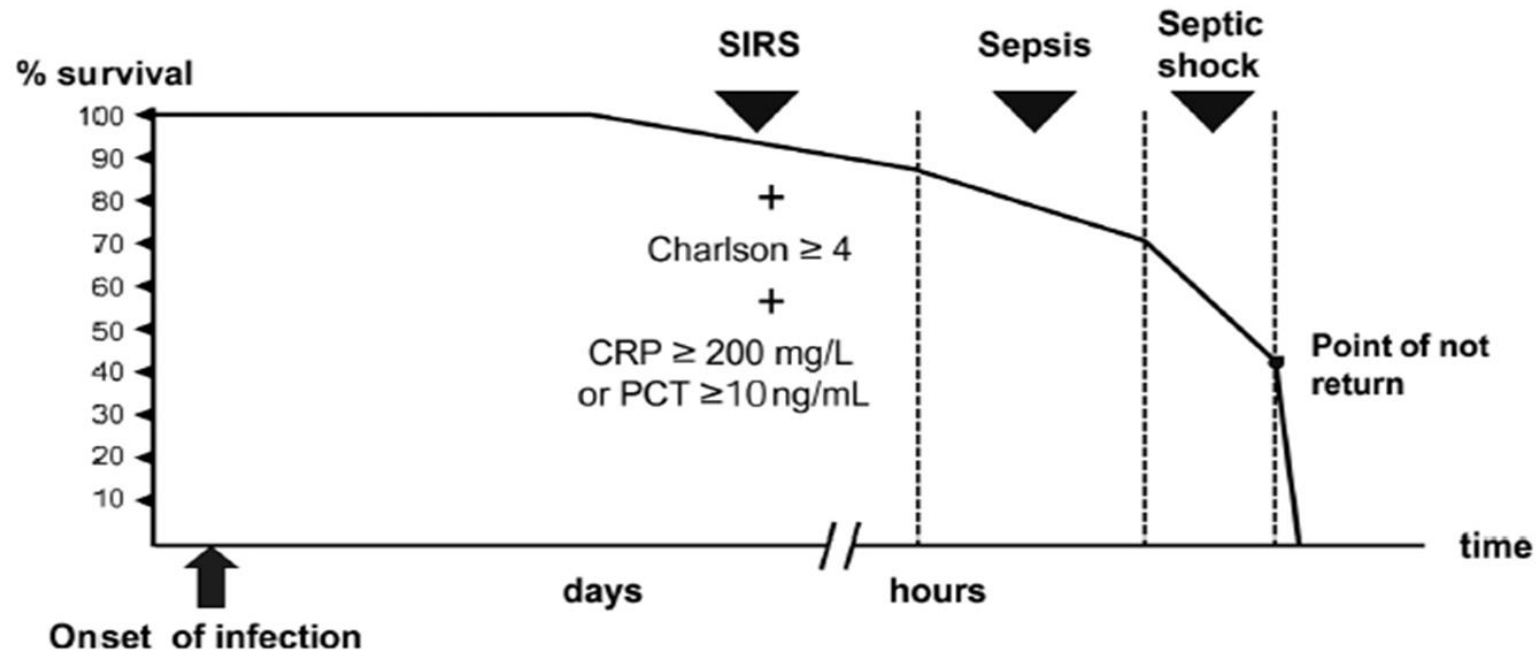
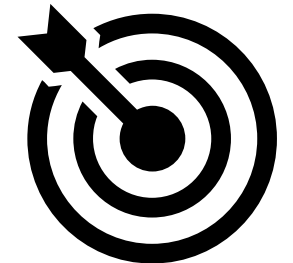
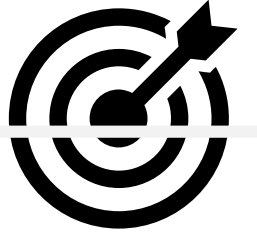


Figure 1 | Potentially serious infection, sepsis, and septic shock. Probability of survival.

Poco margen de error  
Tratamiento antimicrobiano apropiado inicial



# Tratamiento antibiótico ÓPTIMO



**Apropiado:** sensibilidad in vitro + tiempo (precoz)

**Adecuado:** penetración en el lugar de la infección  
(concentraciones en el lugar de la infección)

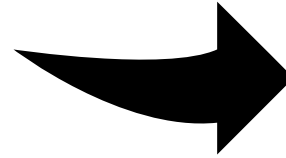
**Óptimo:** posología optimizada según PK/PD

# Proceso dinámico

Tratamiento inicial empírico



Tratamiento dirigido individualizado

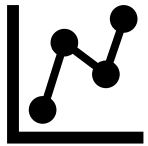


Datos PK/PD

Evolución  
gravedad

Terapia  
secuencial o  
Desescalada

# PK/PD en el paciente crítico



## Alteraciones PK

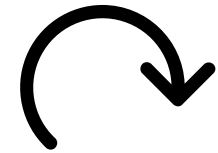
- Cambios importantes del CL y Vd de los antimicrobianos
- Elevada variabilidad intra e interindividual



## Alteraciones PD

- Mayor frecuencia de bacterias MDR o XDR
- Patógenos con menor sensibilidad (CMI's altas, dosis ↑)
- Estudio epidemiológico CMI's a carbapenems en UCI
  - Meropenem MIC 8 x más altas
  - Doripenem MIC 4 x más altas
  - Imipenem MIC 4 x más altas

## Alteraciones del PK/PD

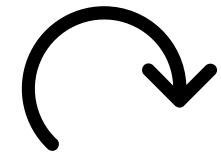


**Fracaso**

**Mortalidad**

**Resistencias**

**Toxicidad**



**TDM**

# PK y niveles plasmáticos en el paciente crítico

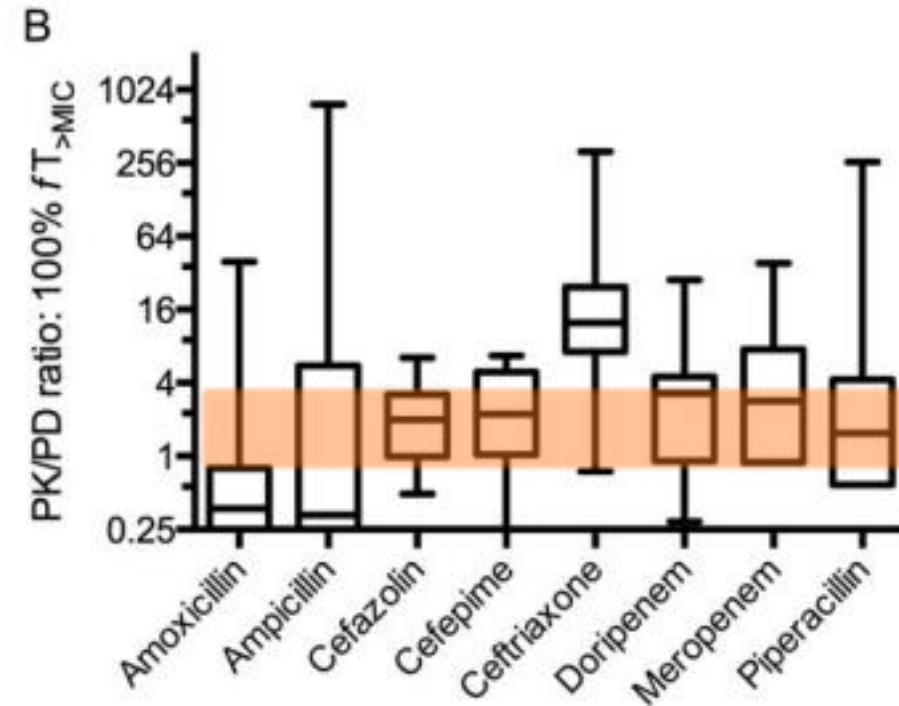
## DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? FREE

Jason A. Roberts , Sanjoy K. Paul, Murat Akova, Matteo Bassetti, Jan J. De Waele, George Dimopoulos, Kirsi-Maija Kaukonen, Despoina Koulenti, Claude Martin, Philippe Montravers ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

*Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 8, 15 April 2014, Pages 1072–1083,

Prospectivo multicéntrico  
384 pacientes  
8 beta-lactámicos



Altísima variabilidad **INTER**individual + **INTRA**individual

Dosis estándares  $\Rightarrow$  alto % de paciente con target PK/PD subóptimo

Concentraciones subterapéuticas relacionadas con menores **resultados clínicos positivos**

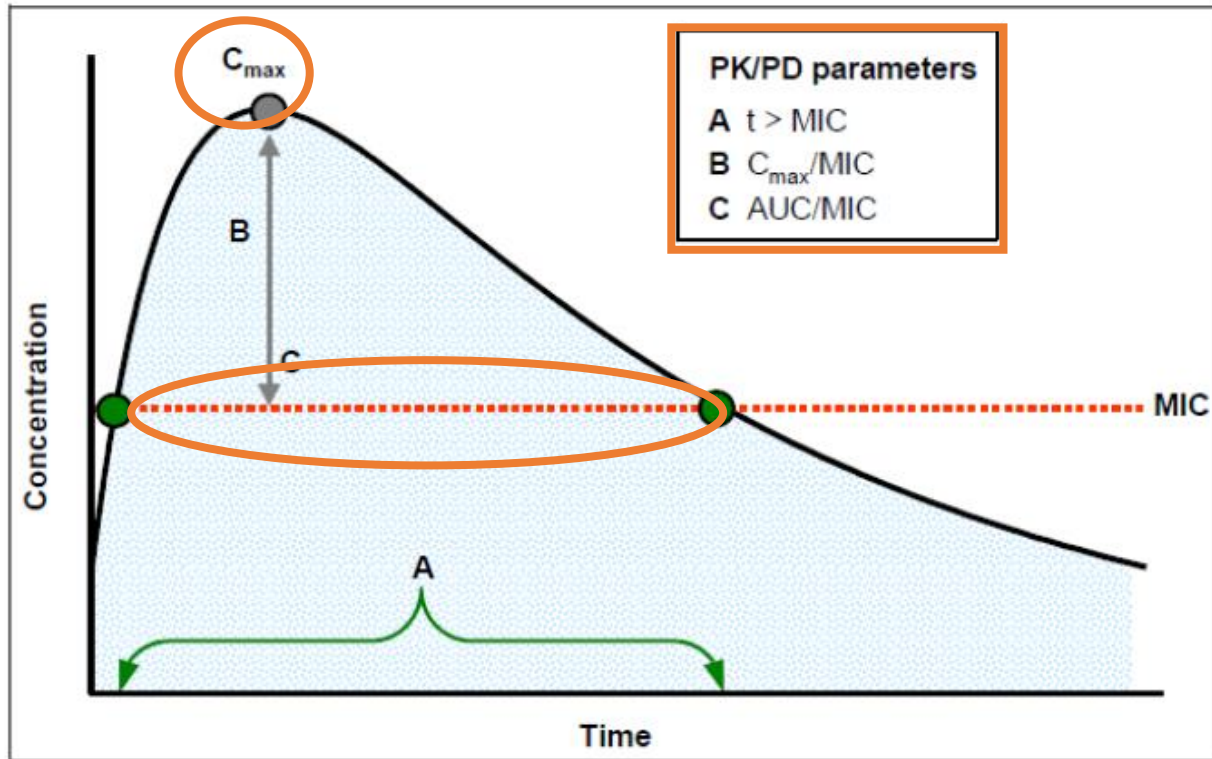
# ¿Qué podemos hacer?

Optimización del régimen  
posológico considerando PK/PD



# Estrategias para optimizar el PK/PD

# Patrones de actividad e índices PK/PD

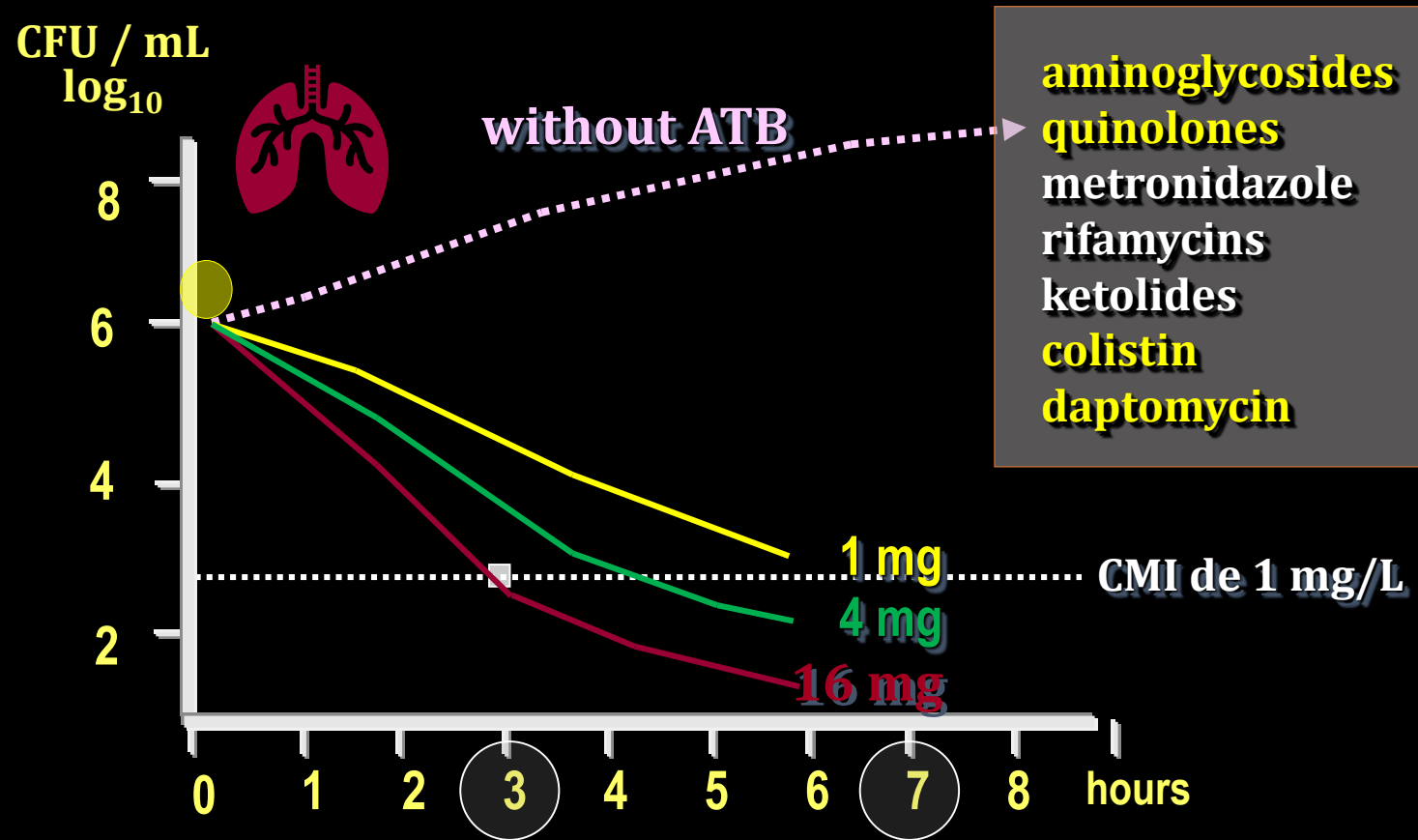


- **Concentración-dependientes** y tiempo postantibiótico prolongado ( $C_{max}/CMI$ )
- **Tiempo-dependientes** y tiempo postantibiótico corto ( $T > CMI$ )
- **AUC-dependientes** ( $AUC/CMI$ )



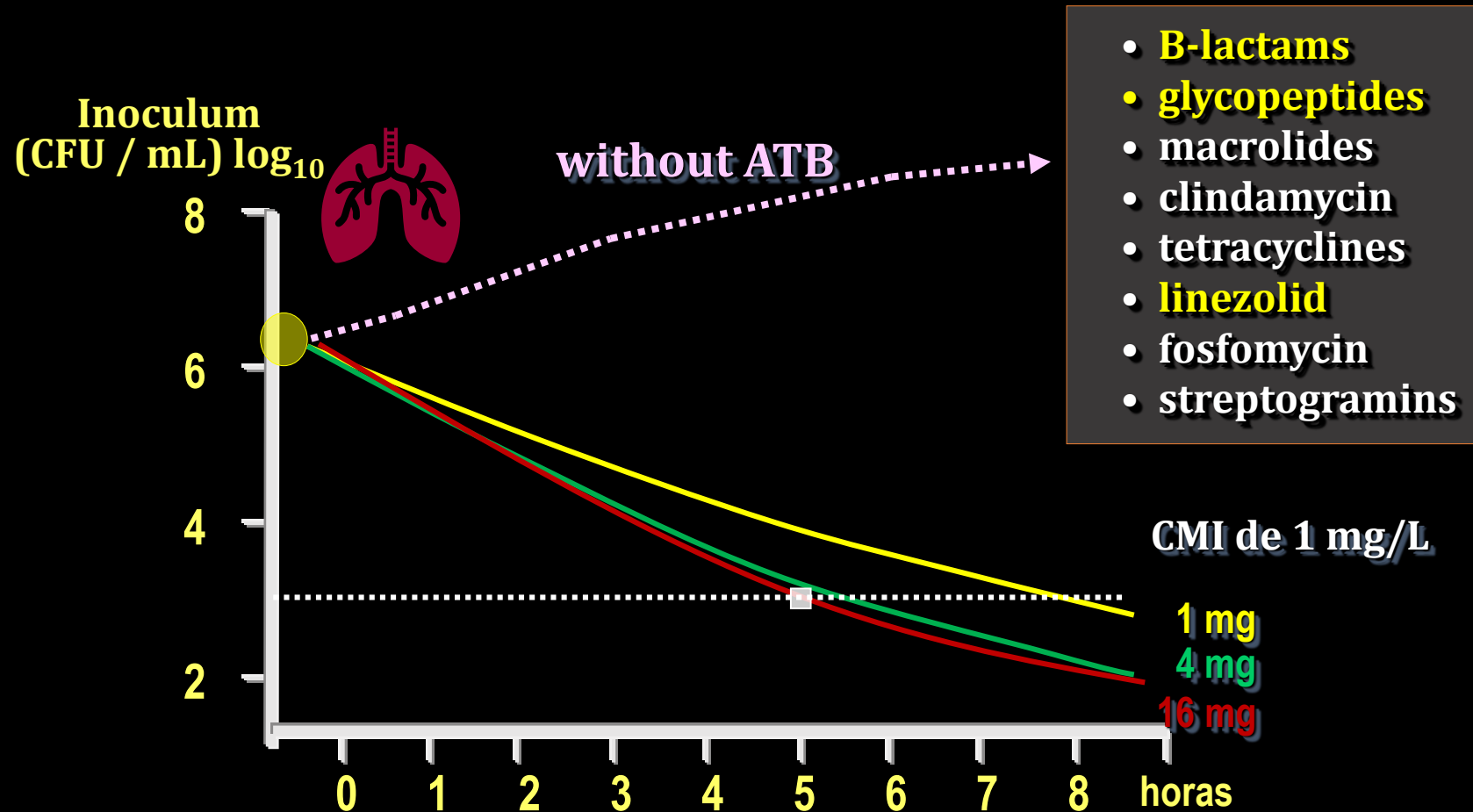
Relación PK/actividad  
antimicrobiana óptima

## ATB with **concentration** dependent activity



Gráfica elaborada por la autora con fines formativos

# ATB with **time-dependent** activity

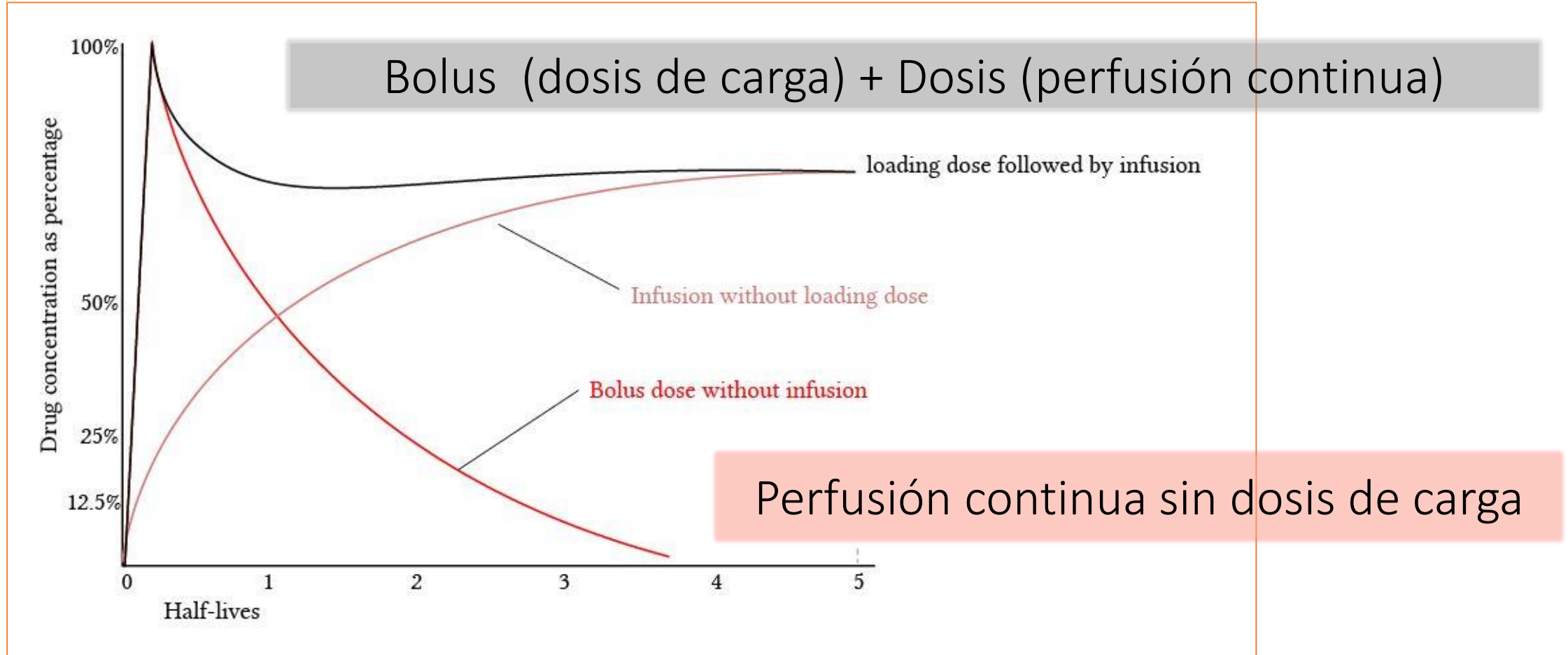


Gráfica elaborada por la autora con fines formativos

# Estrategias para optimizar índices PK/PD

Patrón de actividad	Índice PK/PD	Objetivo	Estrategia
Concentración-dependiente	C <sub>máx</sub> /CMI	Aumentar C <sub>máx</sub> o pico	Dosis altas + dosis única diaria
Tiempo-dependiente	T>CMI	Maximizar la duración de la exposición	Dosis altas + perfusiones extendidas/continuas
Concentración y tiempo-dependiente	AUC <sub>24h</sub> /CMI	Maximizar la exposición global del fármaco	Aumento dosis diaria

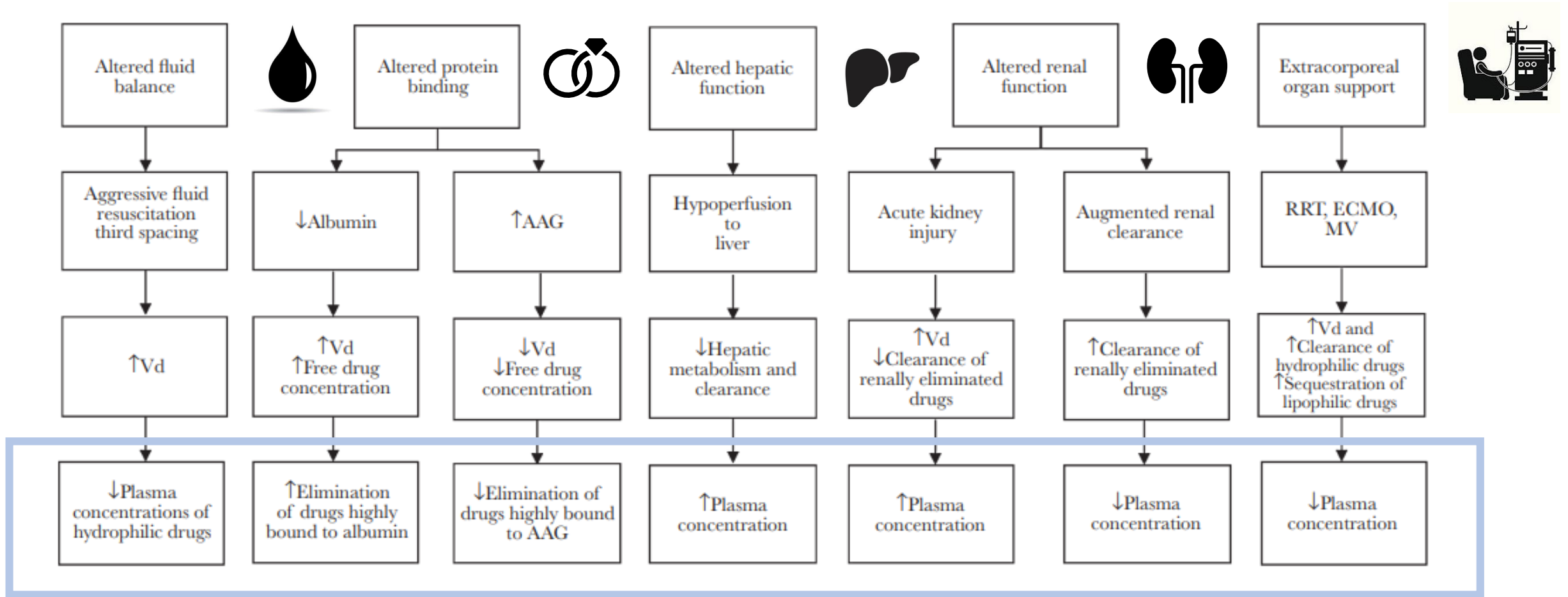
# Dosis de carga en ATB en infusión continua



# Subpoblaciones de paciente críticos

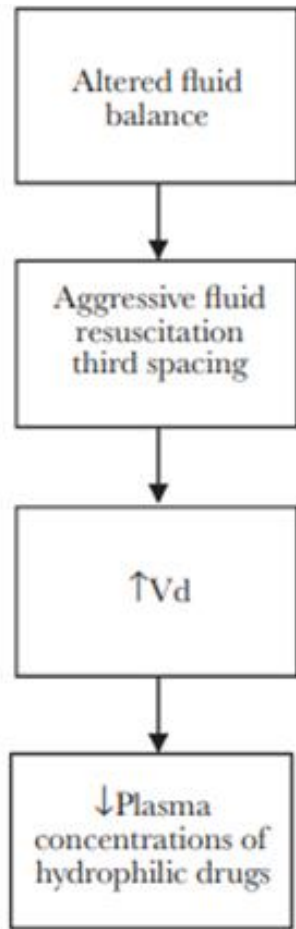
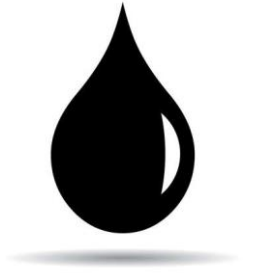


# Paciente crítico





# Alteraciones balance hídrico



- Alteraciones de la permeabilidad vascular (fuga capilar)
- Tercer espacio (edemas, ascitis)
- Reanimación agresiva con fluidos
- NPT
- Hemofiltro, ECMO (circuitos externos + purga circuitos)

↑↑ Vd fármacos hidrófilos (beta-lactámicos, vancomicina)  
↓↓ Concentraciones plasmáticas

**Dosis de carga**  
**Dosis altas + perfusiones extendida /continuas**

# Solubilidad: Hidrófilo/Lipófilo

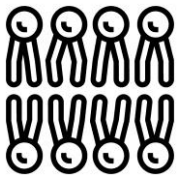


Hidrófilos



- Vd pequeño
- CL mayoritario renal

Lipófilos



- Vd elevado
- Cl más hepático

Hydrophilic

- $\beta$ -lactams
  - penicillins
  - cephalosporins
  - carbapenems
  - monobactams
- Glycopeptides
- Aminoglycosides

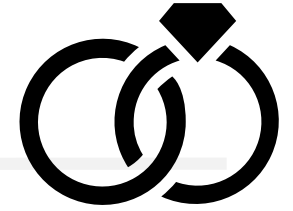
Lipophilic

- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Rifampicin
- Linezolid

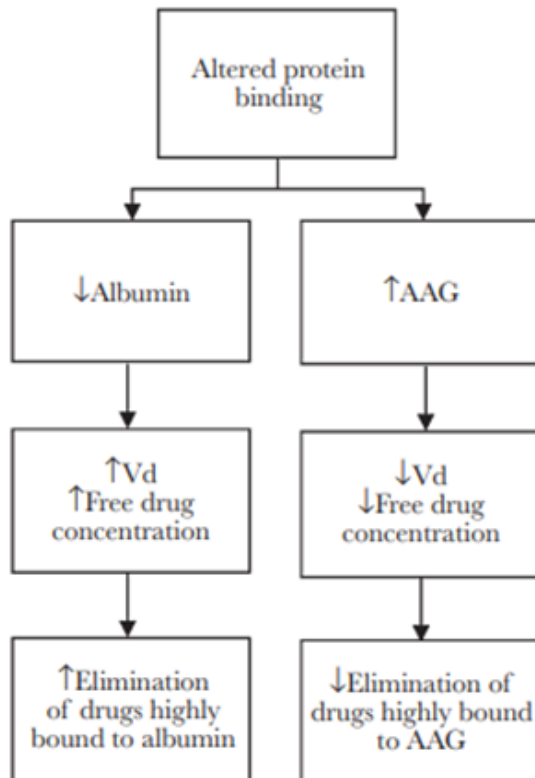
- Limited volume of distribution
- Inability to passively diffuse through plasmatic membrane of eukariotic cells
- Inactive against intracellular pathogens
- Eliminated renally as the unchanged drug

- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukariotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated often after hepatic metabolism

# Alteraciones UPP



- Hipoalbuminemia ( ↓ Alb)
- Aumento alfa-glicoproteína ácida ( ↑ AAG)

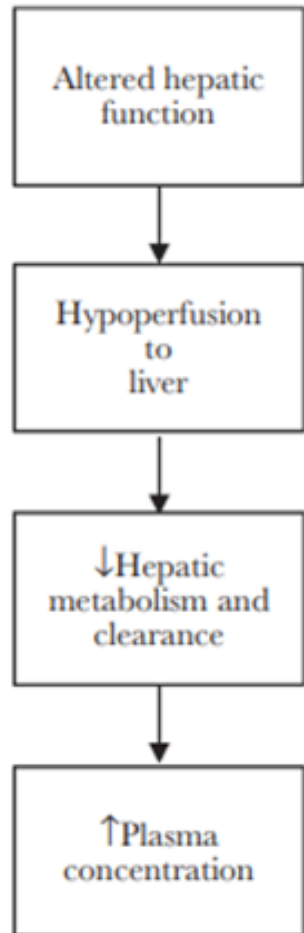


↑↑ Fármaco libre de fcos que se unen a Alb ⇒ ↑ Aclaramiento  
Ceftriaxona, ertapenem, teicoplanina, daptomicina

↓↓ Fármaco libre de fcos unidos a AAG ⇒ ↓ Aclaramiento (ARV)

Hipoalbuminemia ⇒ peores resultados clínicos  
Dosis altas

# Alteraciones función hepática



- Reducción flujo hepático
- Menor metabolismo hepático
- Menor Cl hepático

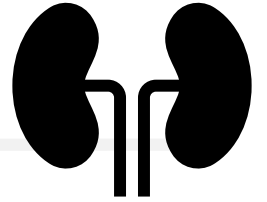


## Cl de fármacos con metabolismo hepático

- Linezolid
- Clindamicina
- Tetraciclinas (tigeciclina)
- Macrólidos
- Rifampicina
- Equinocandinas
- Azoles (no fluconazol)

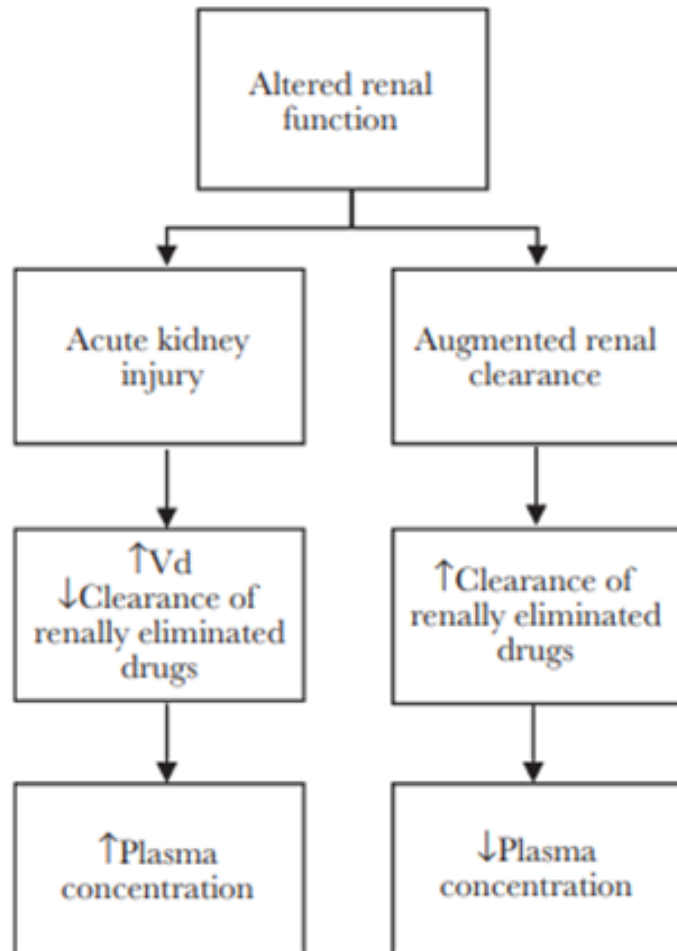
**Reducir dosis**

# Alteraciones función renal



Acute Kidney Injury (AKI)  $\Rightarrow \downarrow$  CL renal

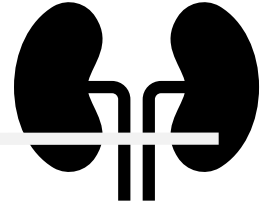
Augmented Renal Clearance (ARC)  $\Rightarrow \uparrow$  CL renal (FGe > 130 ml/min)



Afecta a fármacos con excreción renal mayoritaria:

- Betalactámicos
- Glucopéptidos
- Aminoglicósidos
- Daptomicina
- Fluconazol
- Colistimetato sódico (NO colistina!)

# Ajuste de dosis en AKI en sepsis

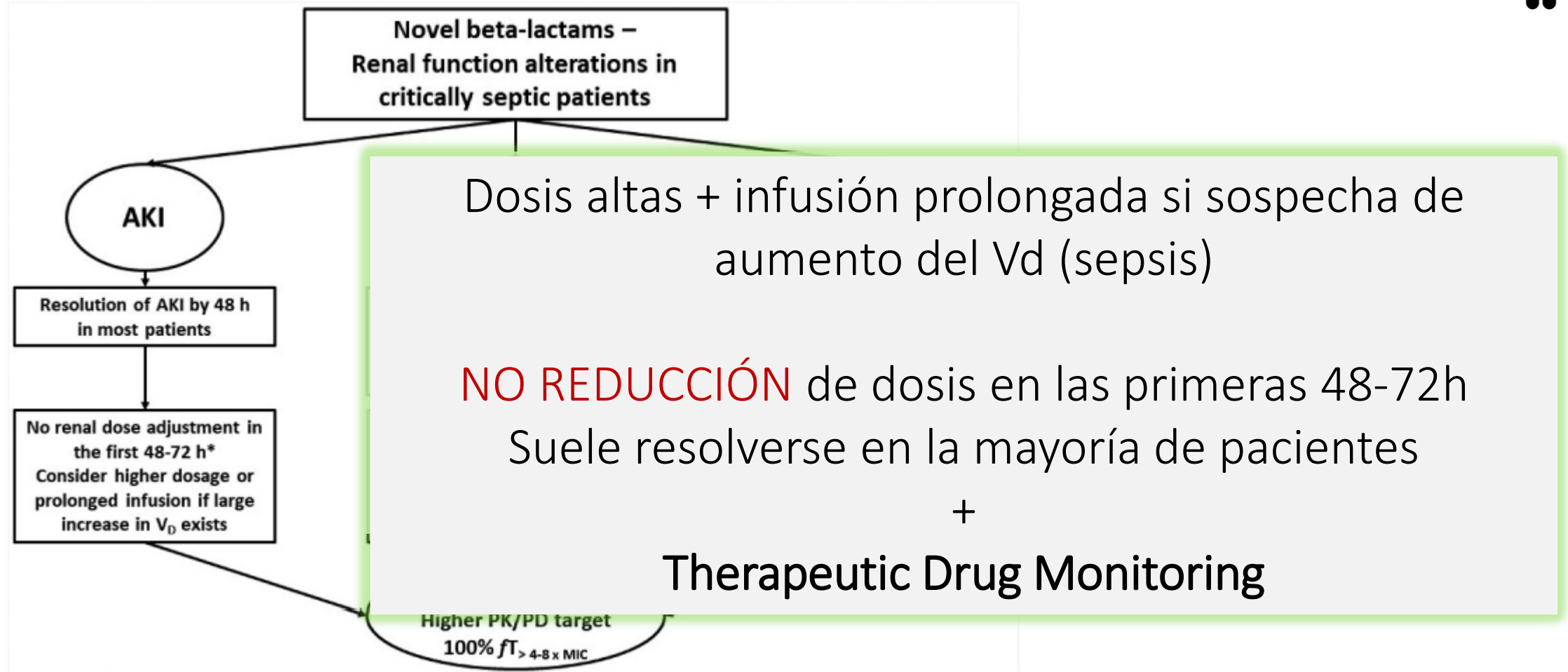
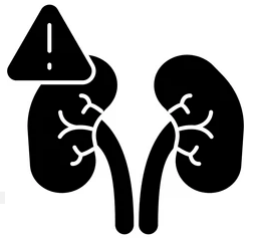


- No evidencia de calidad de datos en pacientes con IRA
- Ajustes de dosis basado en IRC estable
- Poca exactitud en la estimación del ClCr/GFR mediante fórmulas
- Nuevos antibióticos han demostrado menor eficacia en pacient con IR moderada (CrCL entre 30–50 mL/min )  $\Rightarrow$  causa?

AKI no es IRC y suele resolverse en 24-48h

No ajuste de dosis en primeras 24-48h

# Paciente crítico séptico con AKI



# Aclaramiento renal aumentado (ARC)



- Causas: alto índice cardíaco, mayor flujo a órganos, resucitación de fluidos agresiva, vasopresores.
- Definición:  $CLCr \geq 130$  mL/min usando recogida de orina (mínimo 2h)
- Frecuente en pacientes con sepsis, NAVM, traumatismos, quemados y postcirugía y con vasopresores

ARC se ha asociado a **niveles infraterapéuticos** de antimicrobianos con excreción renal  
Grupo de riesgo: **Betalactámicos, vancomicina**



Dosis altas + infusión continua  
**+ TDM**



# ARC score

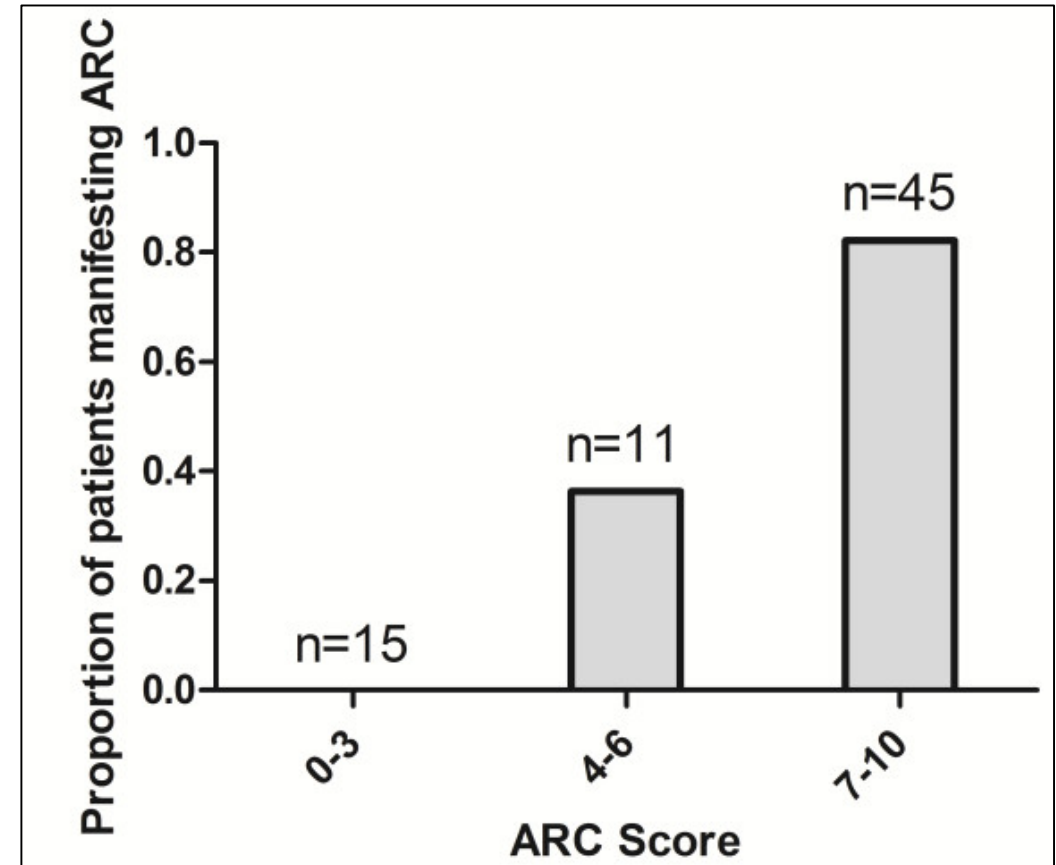


## Variables

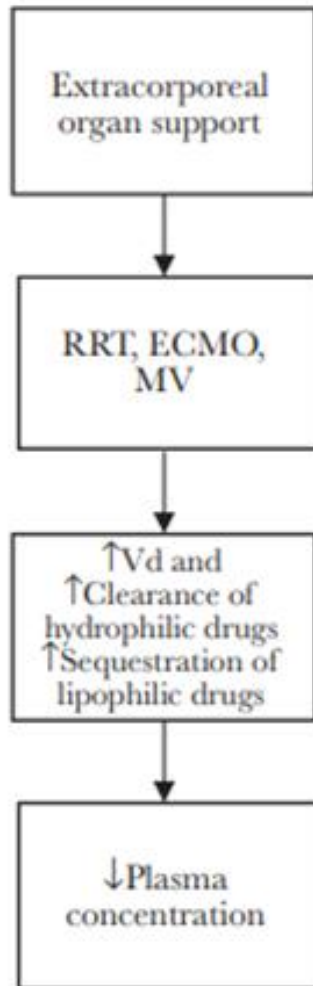
- Edad  $\leq 50$  años: 6 puntos
- Diagnóstico de traumatismo: 3 puntos
- SOFA score modificado  $\leq 4$ : 1 punto

## Interpretación

- 0-3 bajo riesgo
- 4-6 riesgo intermedio
- $\geq 7$  alto riesgo



# Técnicas de depuración renal continuas (CRRT)

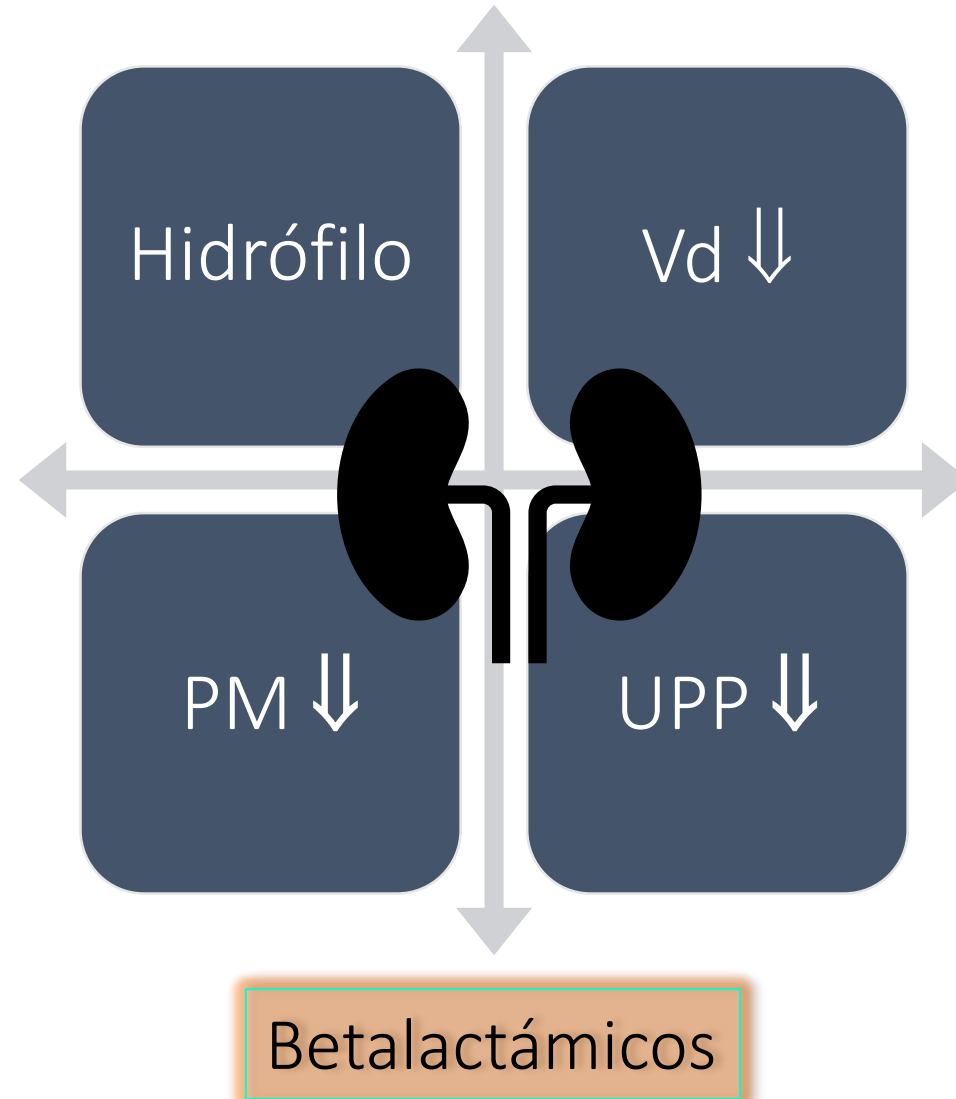


HVVC: convección  
HDVVC: difusión  
HDFVVC: difusión + convección

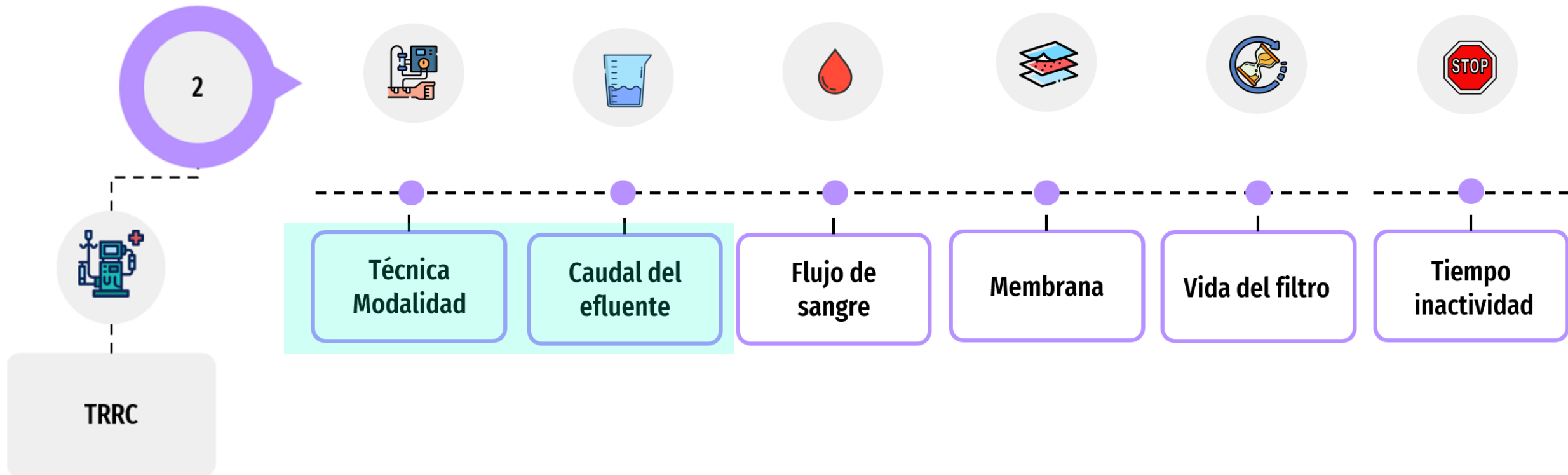
- ↑ Vd fcos hidrófilos (Vd pequeño)
- ↑ CL fcos excreción renal y baja UPP
- Poca influencia en lipófilos y alta UPP

- No reducir dosis en fcos hidrófilos con baja UPP
- TDM

# El fármaco candidato que se va a eliminar por CRRT



# Alteraciones PK en TRRC



# Flujo de efluente

A mayor flujo  $\Rightarrow$  mayor CL fármacos  
 $\Rightarrow$  dosis más altas



## Flujo efluente

Flujo ultrafiltrado (Q<sub>uf</sub>)

Flujo dializado (Q<sub>d</sub>)



Bajo: <0,5L/h

Medio: 1,0L/h

Alto: 1,5-2,0L/h

Muy alto: >2,5-3,0L/h

### Fármacos hidrófilos

plasma e intersiticio tisular



elavada eliminación

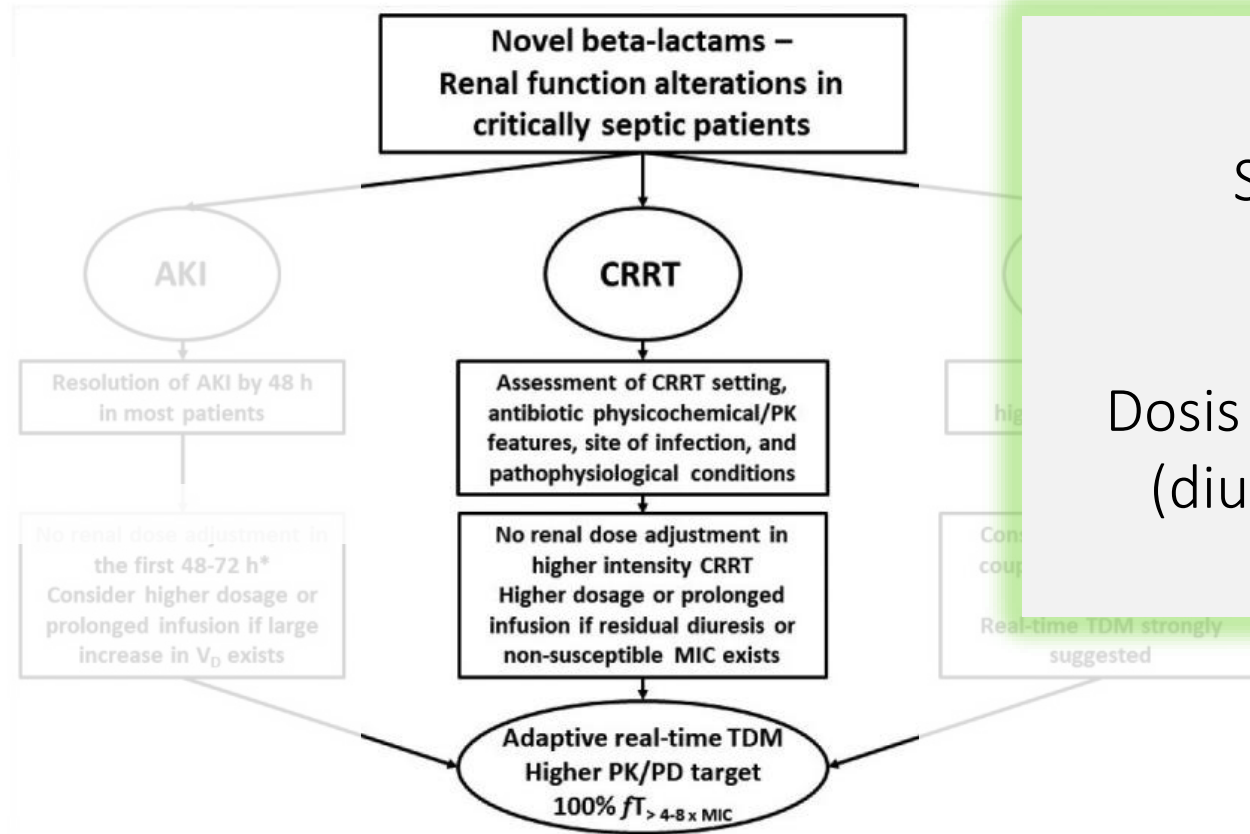
### Fármacos lipófilos

pequeña fracción en plasma



moderada eliminación

# Paciente crítico séptico + TRRC



## CRRT

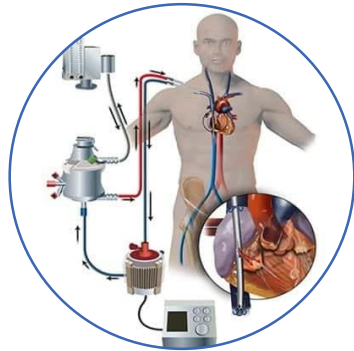
Si es de alta intensidad

**No AJUSTE** de dosis

Dosis altas + infusión prolongada  
(diuresis residual o CMI altas)

+ TDM

# Alteraciones PK en ECMO



## Circuito ECMO

Secuestro de fármacos  
(membrana, tubo)

Circuit Priming:  
hemodilución

Activación  
inflamación



↑  $V_d$  y ↓  $CL$   
Mayor en **fcos lipófilos** y  
**alta UPP**  
(¿relevancia in vivo?)

↑  $V_d$   
Mayor **fcos hidrófilos**  
Cuidado en neonatos



# Dosis de antimicrobianos en ECMO

**Table 1.** Summary of dosing recommendations for relevant antimicrobials.

Antimicrobial	Physicochemical properties	Pharmacokinetic implications <sup>a</sup>	Recommendation	References
Beta-lactams	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatively hydrophilic</li> <li>• Variable protein-binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal to moderate sequestration</li> <li>• Enlarged <math>V_d</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critically ill dosing strategy</li> <li>• Utilize TDM if available</li> </ul>	[13,14,40,52,54,67]
Aminoglycosides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrophilic</li> <li>• Relatively low protein-binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal sequestration</li> <li>• Higher <math>V_d</math></li> <li>• Decreased CL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficient data</li> <li>• Utilize TDM-guided dosing</li> </ul>	[18–21]
Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrophilic</li> <li>• Moderate protein-binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal sequestration</li> <li>• Higher <math>V_d</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critically ill dosing strategy</li> <li>• Utilize TDM if available</li> </ul>	[44,45,65,66]
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatively hydrophilic</li> <li>• Low to moderate protein-binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal sequestration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critically ill dosing strategy</li> </ul>	[12–14]
Caspofungin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low lipophilicity</li> <li>• Highly protein-bound</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal to moderate sequestration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficient data</li> </ul>	[52,53,68]
Voriconazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low lipophilicity</li> <li>• Moderate protein-binding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate sequestration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher initial loading and daily doses</li> <li>• Utilize TDM if available</li> </ul>	[52,53,68]

$V_d$ , volume of distribution; CL, clearance; TDM, therapeutic drug monitoring

<sup>a</sup>Minimal sequestration characterized by logP <2 and protein binding less than 60%; moderate sequestration determined by logP between 2 and 3 and protein binding greater than 60%; high sequestration determined by logP >3 and protein binding greater than 60%.

- Cambios PK suelen deberse más a los **propios cambios PK del paciente crítico que no al ECMO**
- En general, **no es necesario modificar la dosis** que se administraría a un paciente crítico sin ECMO
- Se recomienda hacer TDM para prevenir una posible infraexposición y debido a la alta variabilidad intra + interindividual



# Dosis específicas en ECMO



**Micafungina**

**LD:** 200 mg

**MD:** 150 mg/día



**Isavuconazole**

**LD:** 400 mg

+ 5 dosis de  
200 mg/8h

**MD:** 200  
mg/día

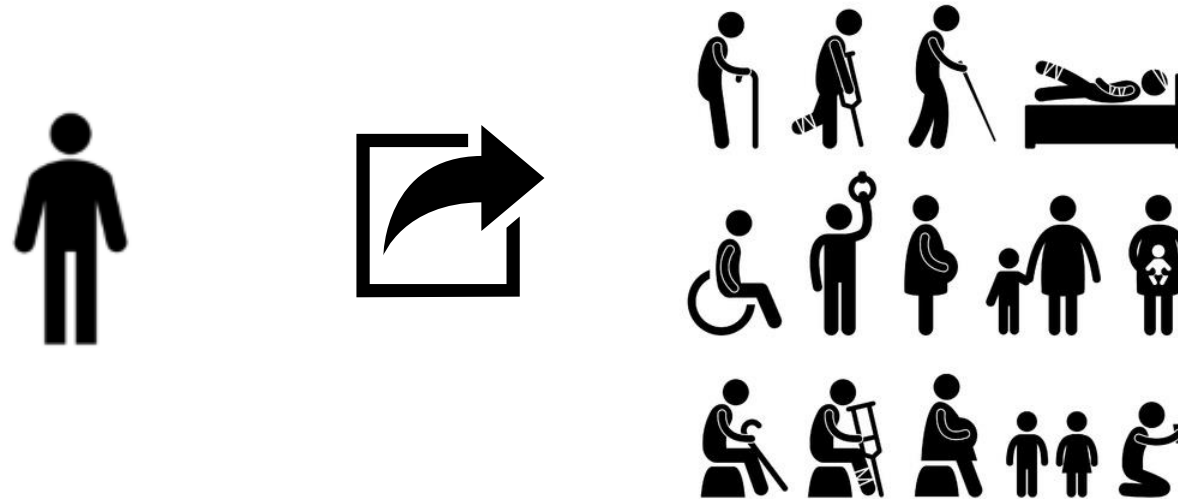
Micafungina  
Anfotericina  
Voriconazol  
Posaconazol  
Isavuconazol

- Datos conflictivos para voriconazol (dosis más altas)
- Posaconazol y polienos: dosis estándares

¿Qué más podemos hacer?

Terapia secuencial

## Los estudios de biodisponibilidad están realizados en voluntarios sanos



¿Podemos asumir que la biodisponibilidad es la misma en pacientes que en voluntarios sanos?

# Biodisponibilidad en pacientes críticos

## Pacientes de la UCI

- Sepsis, cirugía o tratamiento con opioides  $\Rightarrow$  Hipomotilidad GI  $\Rightarrow$  Menor absorción vía oral
- Uso de antiácidos
- Necesidad de vasopresores

## Absorción no alterada

- Levofloxacin 95%  $\Rightarrow$  NAC
- Cotrimoxazol 97%  $\Rightarrow$  *P. jiroveci* neumonía
- Fluconazol 97%  $\Rightarrow$  Paciente crítico quirúrgico

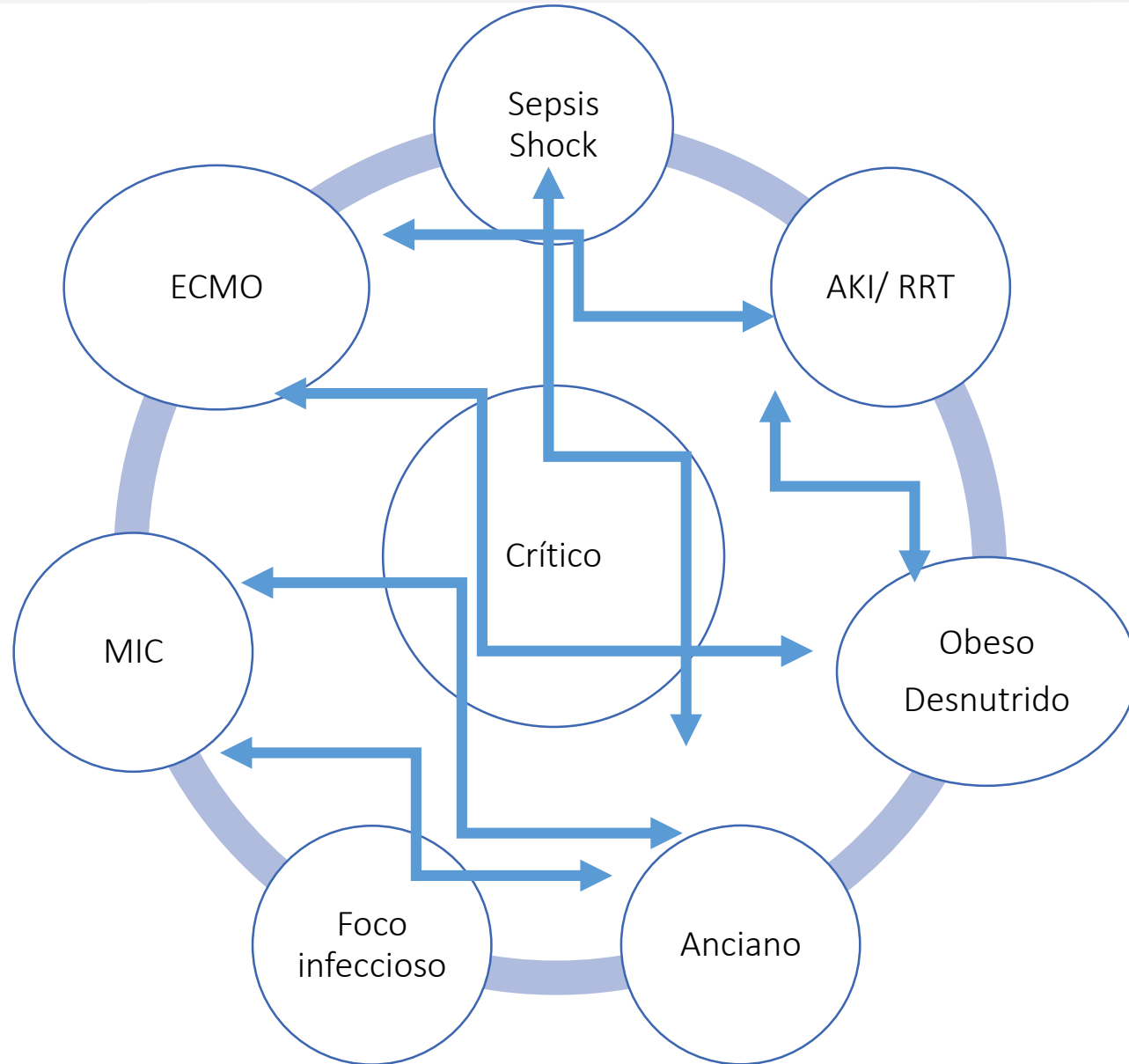
## Absorción reducida

- Levofloxacin (dosis 750 mg/12h)
- Voriconazol 50-80%
- Dosis más altas + TDM

Bien, ya tenemos claro qué hacer  
en cada caso pero...

The reality is..

# Nuestro paciente crítico



# Individualización

## Therapeutic Drug Monitoring

CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

Antimicrobial therapeutic drug monitoring  
in critically ill adult patients: a Position Paper<sup>#</sup>

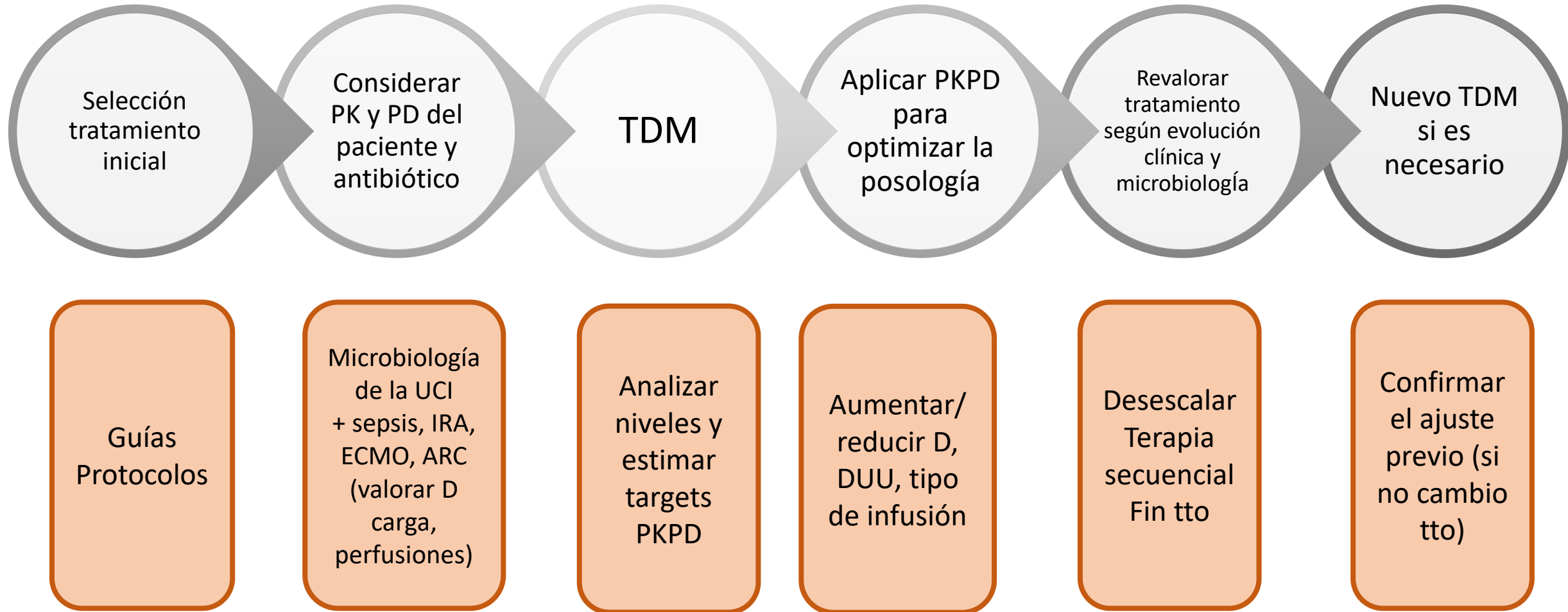


**Position paper:** European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC).



# Ejemplo: el mundo ideal en el paciente crítico

---



De la teoría a la práctica

Let's do it!

# Ejemplo 1: PK/PD betalactámicos



Varón de 30 años, sin AP. 1.65 m, 90 Kg.

MC: Ingresado en UCI con lesiones por quemaduras (28% superficie corporal) + lesiones por inhalación.

1 semana: **NAVM** por *P. aeruginosa* SEI a **PTZ** (CMI de 8 mg/L)

Taquicárdico 120 lpm, BPC noradrenalina 12 ml/h

Creatinina 0.7 mg/dL (**FG 134 mL/min**), diuresis > 1 ml/kg/h

Tto empírico: **PTZ 4 g/6h** (infusión 30 min)

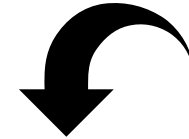
¿Qué cambios fisiopatológicos pueden afectar a las concentraciones del antibiótico en este paciente?  
¿Qué medidas podríamos adoptar para optimizar el tratamiento?

# Ejemplo 1: PK/PD betalactámicos

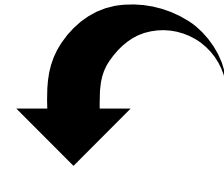


- Joven (mayor CL)
- Quemado, séptico, vasoactivas (ARC)
- Patógeno difícil de tratar, CMI alta

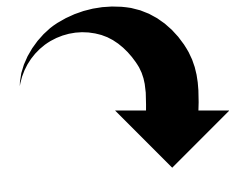
PTZ 4g/6h en 30 min



PTZ Dosis Carga (DC) 4 g en 30 min +  
perfusión continua (20-24g/24h)  
durante 48 horas



Monitorizar niveles  
plasmáticos (C<sub>ss</sub>)



Ajustar posología a  
función renal a partir de  
las 48h-72h

# Ejemplo 2: PK/PD de Linezolid y eficacia clínica

## Antecedentes del caso

Varón de 56 años, 80 kg, 170 cm (IMC 27,7 kg/m<sup>2</sup>).

Fumador (2-3 c/d), consumo enólico (7 UBE/d).

Sin antecedentes médicos ni alergias conocidas.

Independiente ABVD, trabaja en centro socio-sanitario.

## Motivo de ingreso:

Clínica de infección respiratoria con fiebre de 4 días de evolución con IR hipoxémica secundaria que requiere IOT e ingreso en UCI

**DG: Neumonía por SARM** productor de Leucocidina Pantón-Valentine (CMI a vancomicina y linezolid de 2 mg/L). Inicio de linezolid dosis estándar **600mg/12h IV**

### Antibiótico tiempo-dependiente

Índice PK/PD: tiempo en el que la concentración > CMI del 80 -100%  
Valle > CMI  $\Rightarrow$  Valle > 2 mg/L

# Therapeutic Drug Monitoring- linezolid

Días LZD	Dosis/día	Dosis/kg/día (mg/kg/día)	Perfusión	Tiempo Infusión (horas)	Cmin plasma (mg/L)	Cmax plasma (mg/L)
1	600mg/12h	15	Intermitente	1h	0.5	4.8
5	600mg/12h	15	Intermitente	1h	<0.5	7.5
7	600mg/8h	22.5	Intermitente	1h	1	6.8
11	600mg/8h	22.5	Extendida	2h	<0.5	5.5
12	600mg/6h	30	Extendida	2h	1.4	7.3
14	600mg/6h	30	Extendida	2h	0.6	8.5
18	600mg/6h	30	Continua	6h	Css 8.5	
22	600mg/8h	22.5	Continua	8h	Css 2.7	
25	600mg/8h	22.5	Continua	8h	Css 4.6	

Indice pkpd: 100% tiempo > CMI  
Niveles óptimos: **valle o Cmin de 2-7 mg/L**

# Ejemplo 3: Linezolid – PKPD y resistencias

---

## Antecedentes del caso

Paciente de 45 años (81 kg, 174 cm, normopeso) ingresado en REA por **neumonía abscesificada** en LII con derrame pleural en un paciente **inmunodeprimido** y que ha recibido varias tandas de atb previos. Paciente con sangrado importante tras colocación de drenaje quirúrgico (plaquetopenia y anemia)

**Tratamiento actual:** linezolid 600 mg/12h + meropenem 2g/8h perfusión intermitente

**Datos microbiológicos:** Aislamiento en líquido pleural de *S.epidermidis* (CMI a line de 1 mg/L, vancomicina de 2 mg/L). Frotis MDR negativos.

## Evolución clínica

- A nivel renal: Diuresis 1700cc conservada. **FG estimado de 135 ml/min**
- A nivel hepático, no alteraciones de los enzimas hepáticos.
- A nivel infeccioso: Afebril, pero RFA en aumento.

# Ejemplo 2: Linezolid – PKPD y resistencias

Antibiótico **tiempo-dependiente**

Índice PK/PD: tiempo en el que la concentración > CMI del 80 -100%

**Valle > CMI  $\Rightarrow$  Valle > 1 mg/L**

## Resultados TDM

- Día 3 de tratamiento:  $C_{min} < 0,5 \text{ mg/L} \Rightarrow$  Aumento de dosis a 600 mg/8h
- Día 6 de tratamiento:  $C_{min}$  de 1 mg/L  $\Rightarrow$  Extender 600 mg/8h perfusión 8h
- Día 10 de tratamiento:  $C_{min}$  de 7,2 mg/L  $\Rightarrow$  Reducir 600 mg/12h perfusión 12h



## Ejemplos 2: Linezolid – PKPD y resistencias

Cultivo pleural día 11 de tratamiento:

	<b>Staphylococcus epidermidis</b>	
<b>Amox/Clavulat K</b>	Resistant	
<b>Clindamicina</b>	Resistant	
<b>Ceftarolina E test</b>	Sensible	0.75
<b>Daptomicina</b>	Sensible	0.75
<b>Eritromicina</b>	Resistant	
<b>Gentamicina</b>	Resistant	
<b>Levofloxacin</b>	Resistant	
<b>Linezolid</b>	Resistant	>256
<b>Oxacilina</b>	Resistant	
<b>Rifampicina</b>	Resistant	>32
<b>Trimet/Sulfa</b>	Resistant	
<b>Teicoplanina</b>	Sensible	0.75
<b>Vancomicina</b>	Sensible	1.5

CMI a linezolid > 256 mg/L



# Puntos clave

---

- Los pacientes críticos presentan importantes **alteraciones PK** y una tendencia a presentar infecciones por bacterias con **menor sensibilidad antibiótica** (PD).
- La administración de antibióticos a las dosis habituales da lugar a concentraciones que no permiten alcanzar los objetivos PK/PD → **riesgo de fracaso terapéutico** y desarrollo de resistencias.
- La estrategia de optimización depende del **patrón de actividad de cada antimicrobiano**
- Es el paciente candidato a optimizar la posología en base a su PK/PD a partir del **TDM**
- El proceso de optimización del tratamiento deber ser un **proceso DINÁMICO** a lo largo del tiempo.



**Moltes gràcies**