

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	Foco complicado	Variabilidad PK	Epidemiología
<ul style="list-style-type: none">• Sepsis• Shock séptico	<ul style="list-style-type: none">• Neumonía• IIA complicada	<ul style="list-style-type: none">• IRA• ARC• ECMO• CRRT• ↓ Albúmina	<ul style="list-style-type: none">• CMI altas• Alta transmisión• Resistencias bacterianas

Sepsis/shock séptico

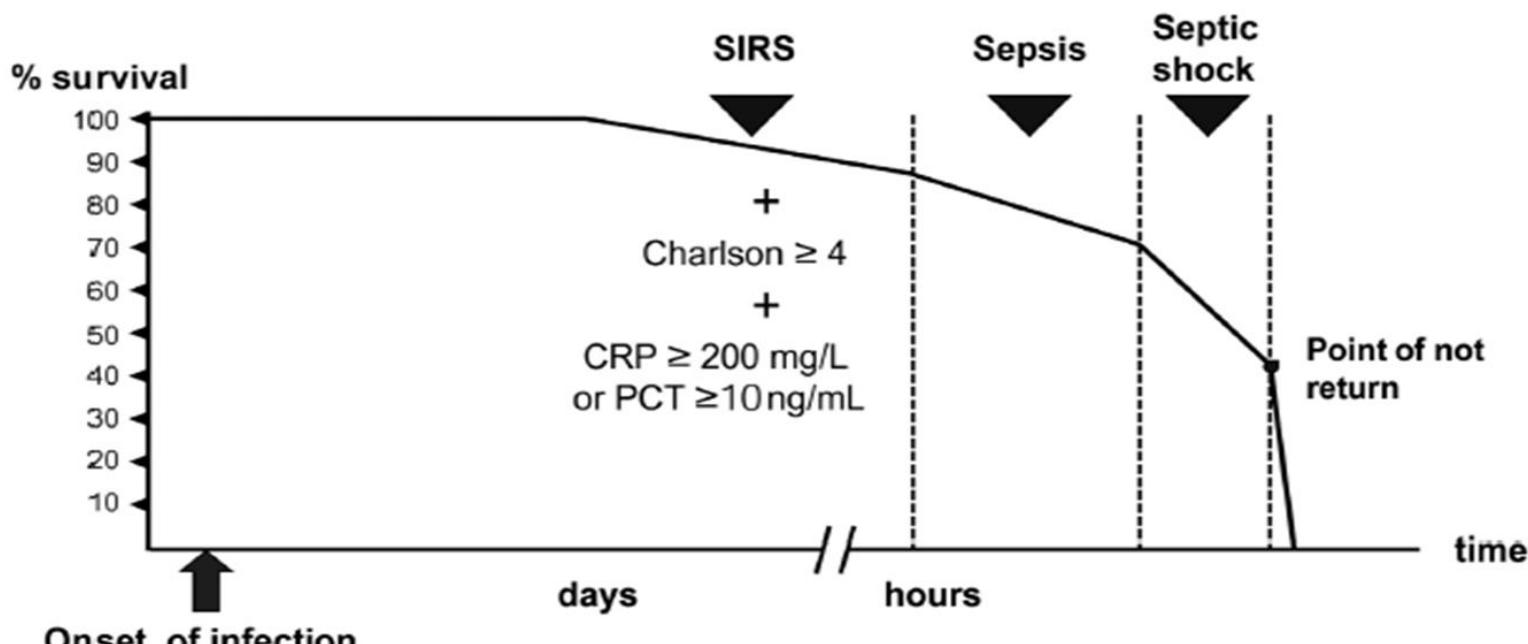
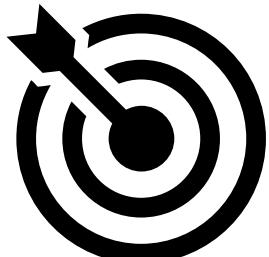


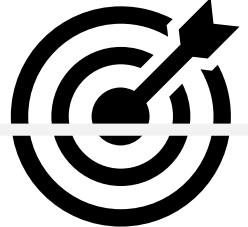
Figure 1

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)

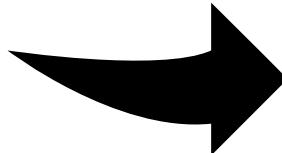
Óptimo: posología optimizada según PK/PD

Proceso dinámico

Tratamiento inicial empírico



Tratamiento dirigido individualizado

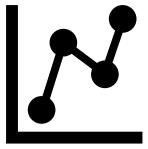


Datos PK/PD

Evolución
gravedad

Terapia
secuencial o
Desescalada

PK/PD en el paciente crítico



Alteraciones PK

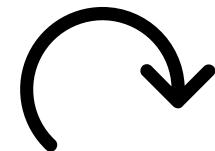
- Cambios importantes del CL y Vd de los antimicrobianos
- Elevada variabilidad intra e interindividual



Alteraciones PD

- Mayor frecuencia de bacterias MDR o XDR
- Patógenos con menor sensibilidad (CMIs altas, dosis ↑)
- Estudio epidemiológico CMIs 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

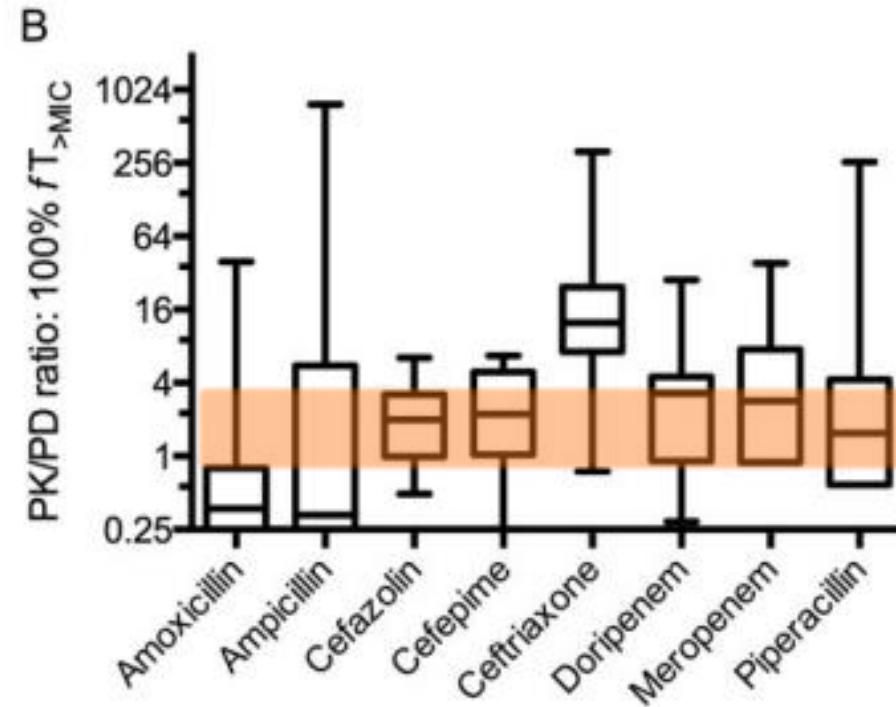
DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? FREE

Jason A. Roberts , Sanjoy K. Paul, Murat Akova, Matteo Bassetti, Jan J. De Waele, George Dimopoulos, Kirs-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



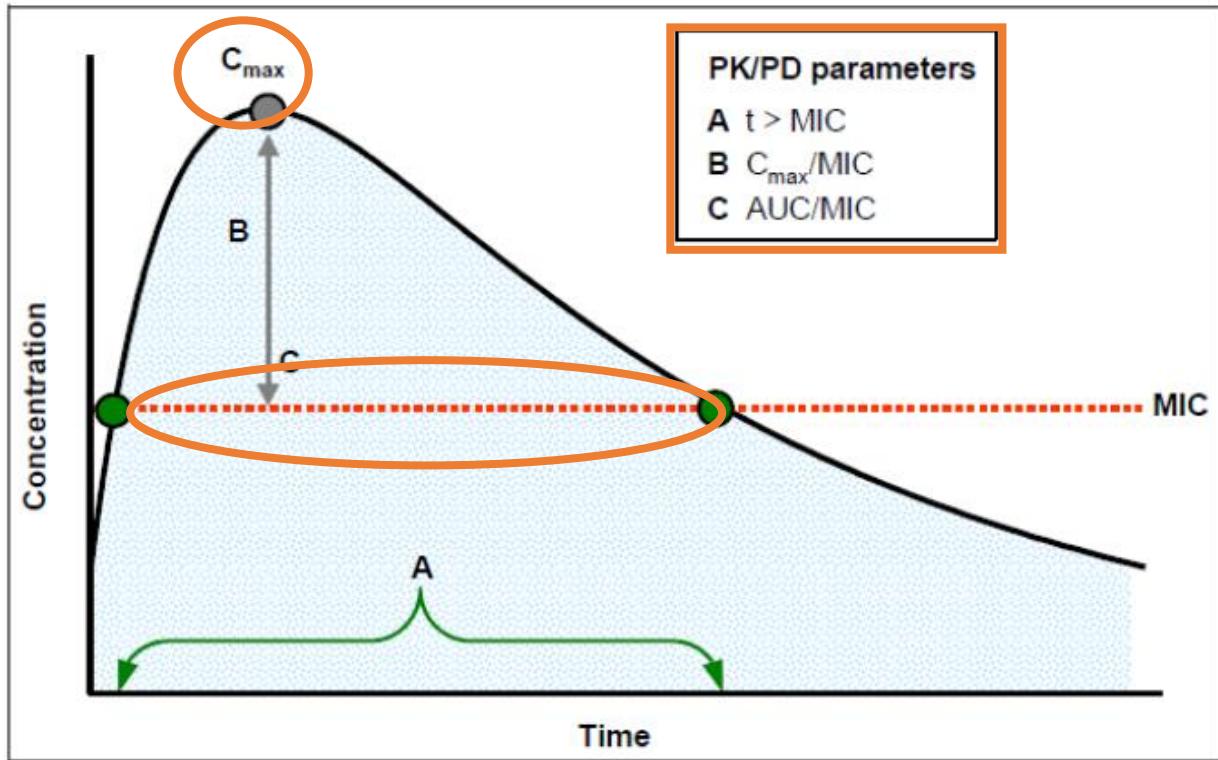
Altísima variabilidad **INTERindividual + INTRAsindividual**
Dosis estándares \Rightarrow alto % de paciente con target PK/PD subóptimo
Concentraciones subterapéuticas relacionadas con menores **resultados clínicos positivos**

¿Qué podemos hacer?

Optimización del régimen
posológico considerando PK/PD

Estrategias para optimizar el PK/PD

Patrones de actividad e índices PK/PD

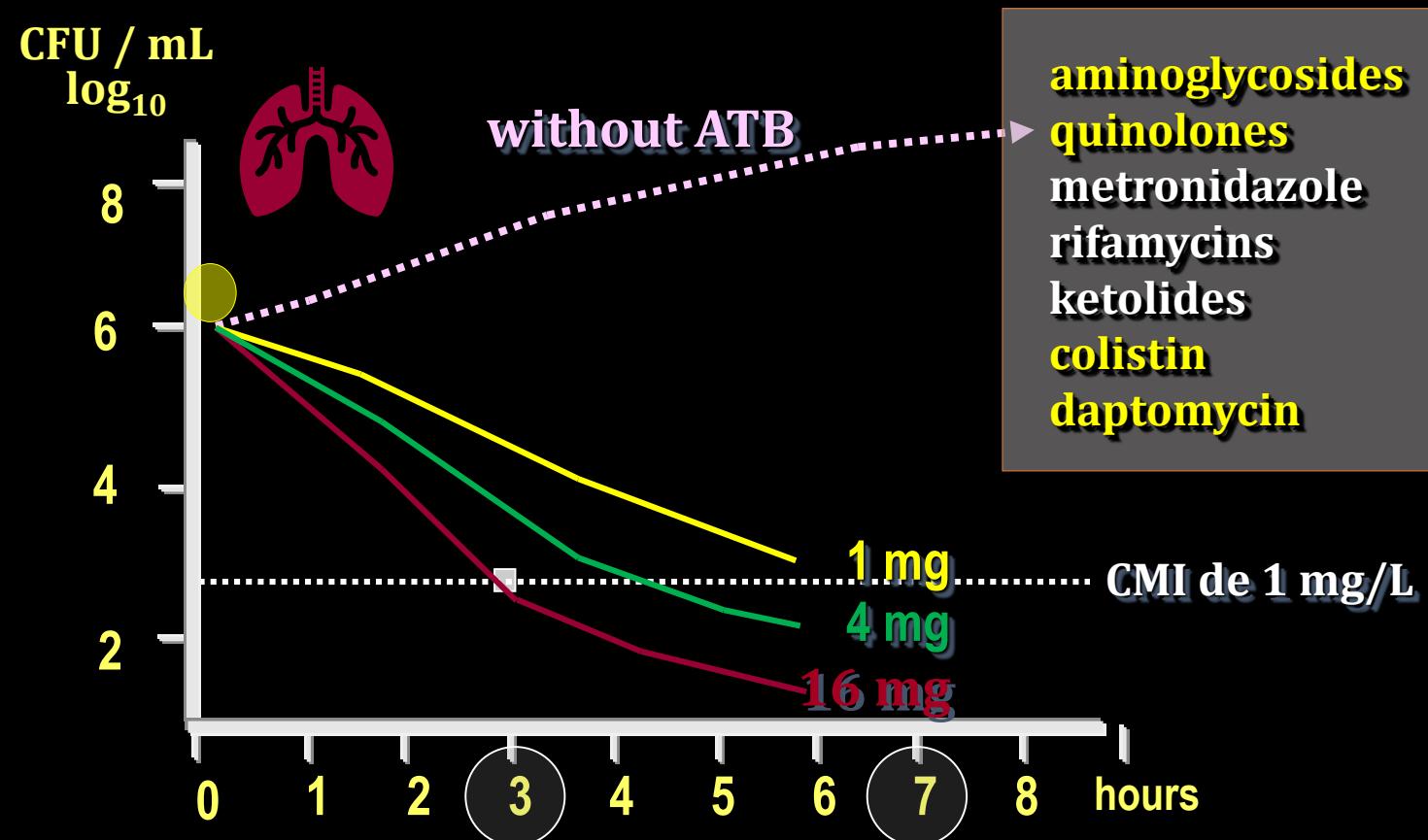


- Concentración-dependientes y tiempo postantibiótico prolongado (C_{max}/CMI)
- Tiempo-dependientes y tiempo postantibiótico corto ($T > \text{CMI}$)
- AUC-dependientes (AUC/CMI)



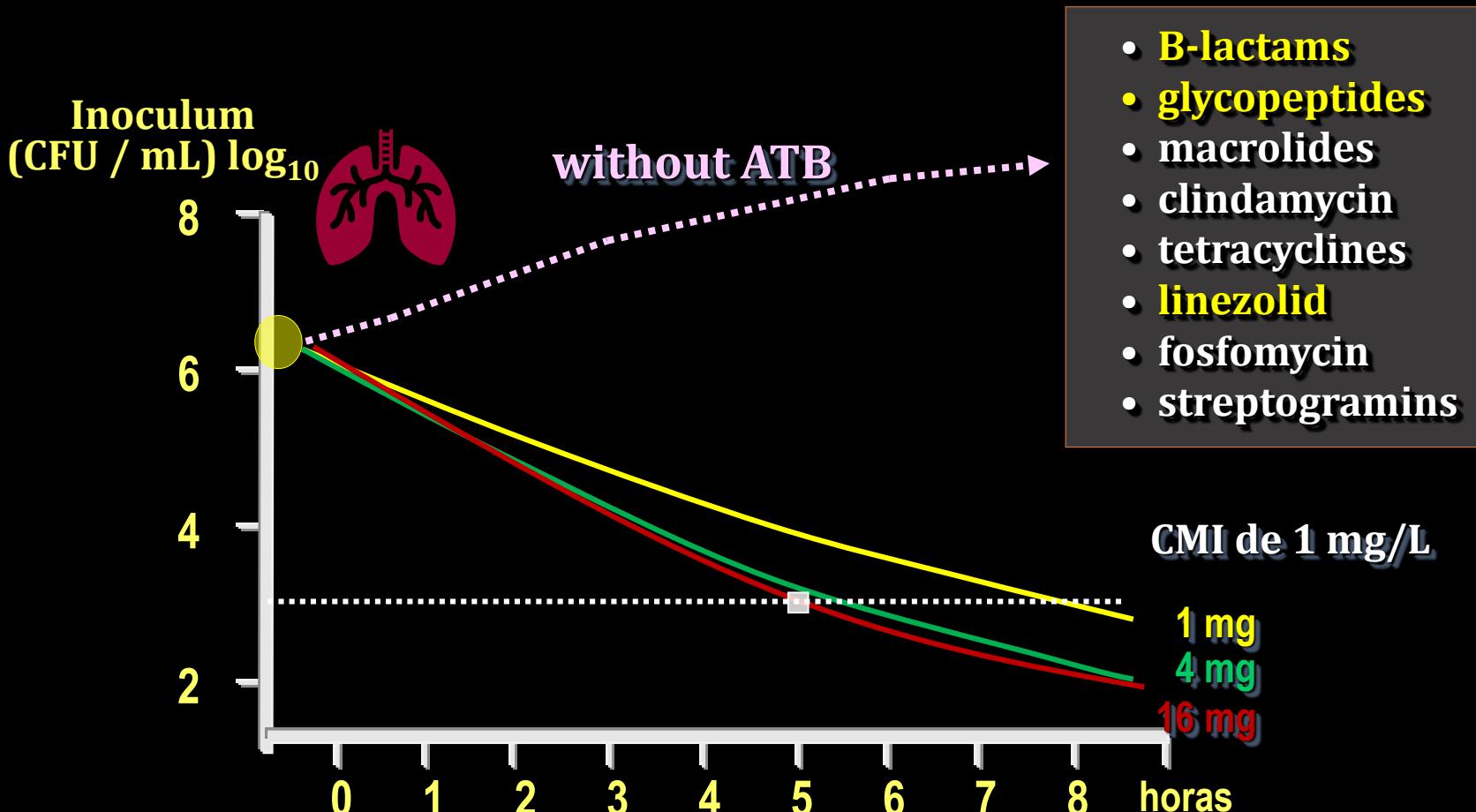
Relación PK/actividad antimicrobiana óptima

ATB with concentration dependent activity



Gráfica elaborada por la autora con fines formativos

ATB with time-dependent activity

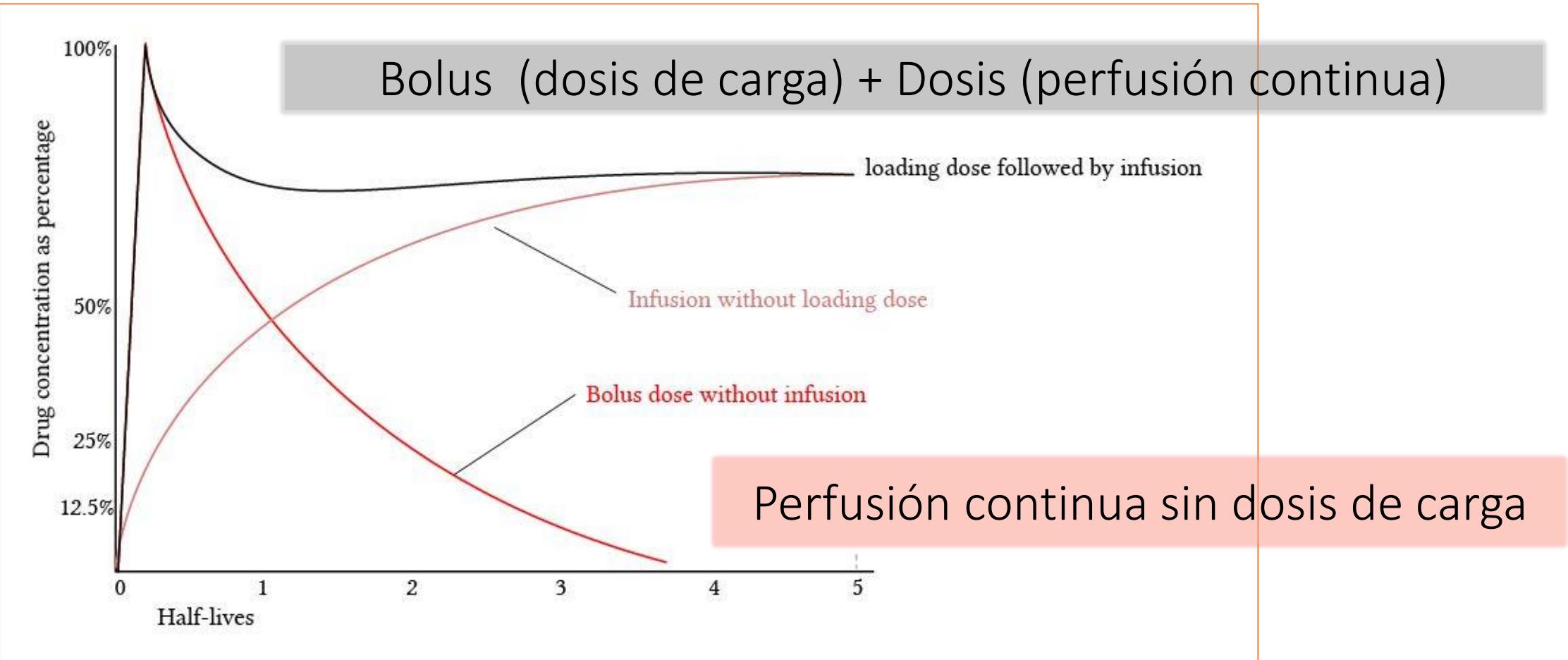


Gráfica elaborada por la autora con fines formativos

Estrategias para optimizar índices PK/PD

Patrón de actividad	Índice PK/PD	Objetivo	Estrategia
Concentración-dependiente	Cmáx/CMI	Aumentar Cmáx 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 _{24h} /CMI	Maximizar la exposición global del fármaco	Aumento dosis diaria

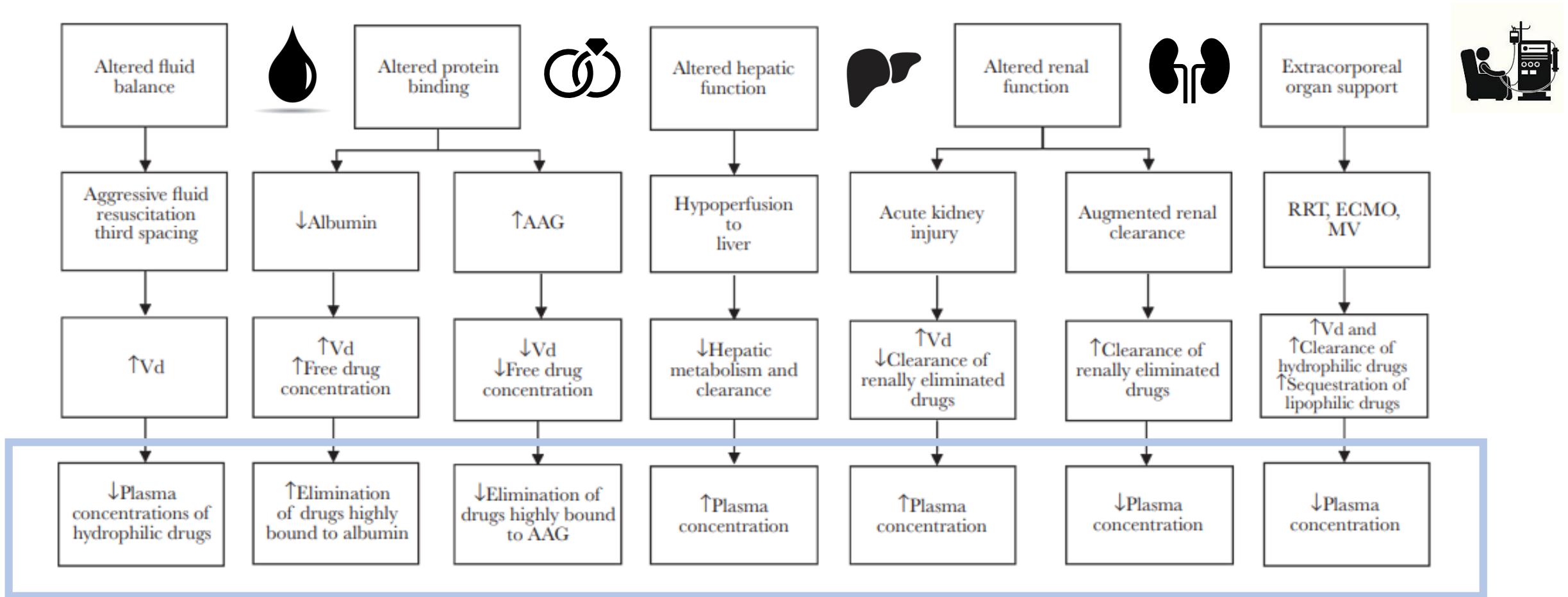
Dosis de carga en ATB en infusión continua



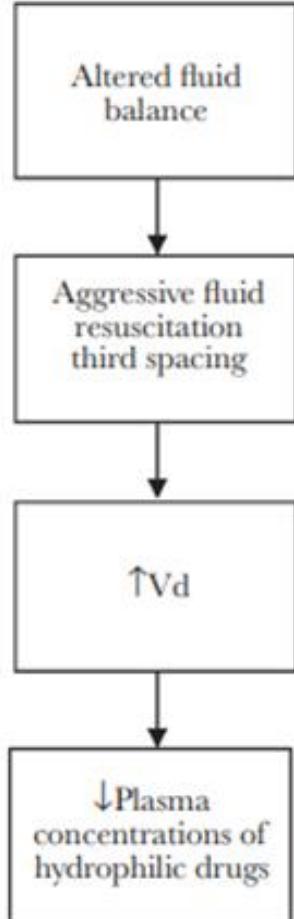
Subpoblaciones de paciente críticos



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 extendidas / continuas

Solubilidad: Hidrófilo/Lipófilo

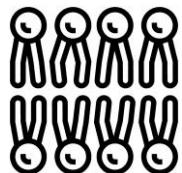


Hidrófilos



- Vd pequeño
- CL mayoritario renal

Lipófilos



- Vd elevado
- Cl más hepático

Hydrophilic

- β -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

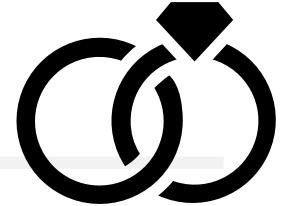
- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukariotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated often after hepatic metabolism

Intensive Care Med. 2022 Oct;48(10):1338-135

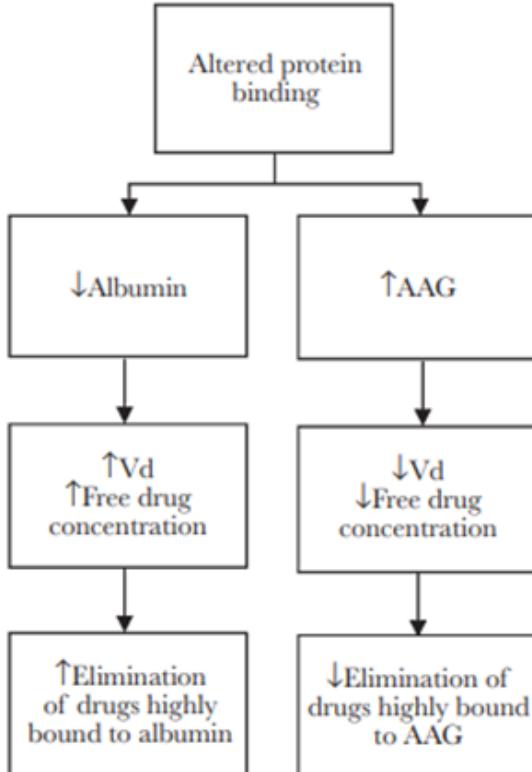
Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jul 25;63(8):e00583-19

Clin Pharmacokinet 2007; 46 (12): 997-1038

Alteraciones UPP



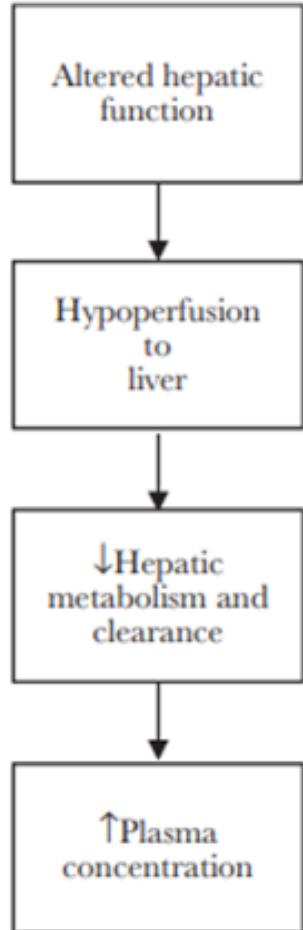
- Hipoalbuminemia (\downarrow Alb)
- Aumento alfa-glicoproteína ácida (\uparrow AAG)



- ↑ Fármaco libre de fcos que se unen a Alb \Rightarrow \uparrow Aclaramiento
Ceftriaxona, ertapenem, teicoplanina, daptomicina
- ↓ Fármaco libre de fcos unidos a AAG \Rightarrow \downarrow Aclaramiento (ARV)

Hipoalbuminemia \Rightarrow peores resultados clínicos
Dosis altas

Alteraciones función hepática



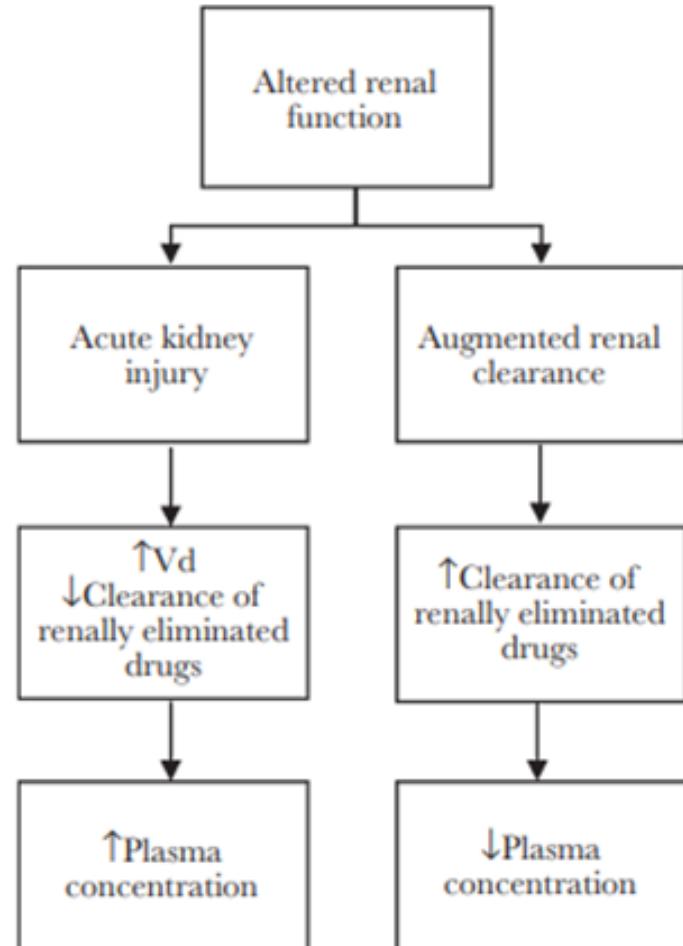
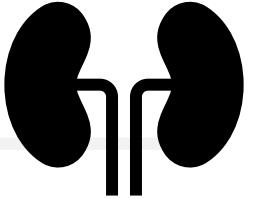
- Reducción flujo hepático
- Menor metabolismo hepático
- Menor Cl hepático

↓ Cl de fármacos con metabolismo hepático

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

Reducir dosis

Alteraciones función renal



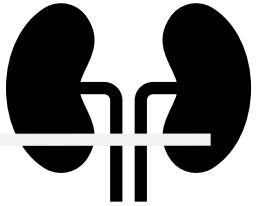
Acute Kidney Injury (AKI) $\Rightarrow \downarrow$ CL renal

Augmented Renal Clearance (ARC) $\Rightarrow \uparrow$ CL renal ($F_{Ge} > 130$ ml/min)

Afecta a fármacos con excreción renal mayoritaria:

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

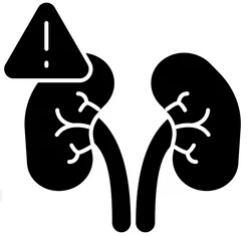
Ajuste de dosis en AKI en sepsis



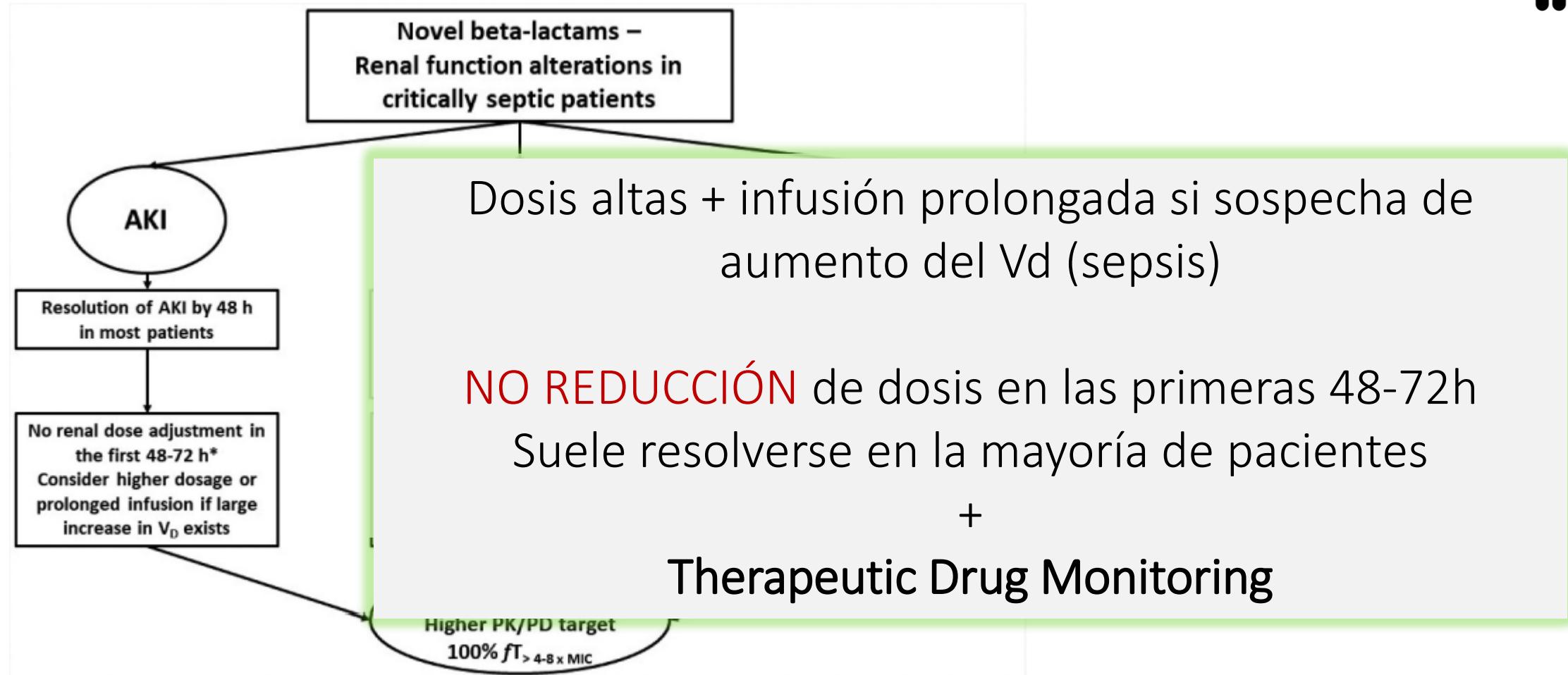
- No evidencia de calidad de datos en pacientes con IRA
- Ajustes de dosis basado en IRC estable
- Poca exactitud en la estimación del ClCr/GFR mediante fórmulas
- Nuevos antibióticos han demostrado menor eficacia en paciente con IR moderada (CrCL entre 30–50 mL/min) \Rightarrow causa?

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 ≥ 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

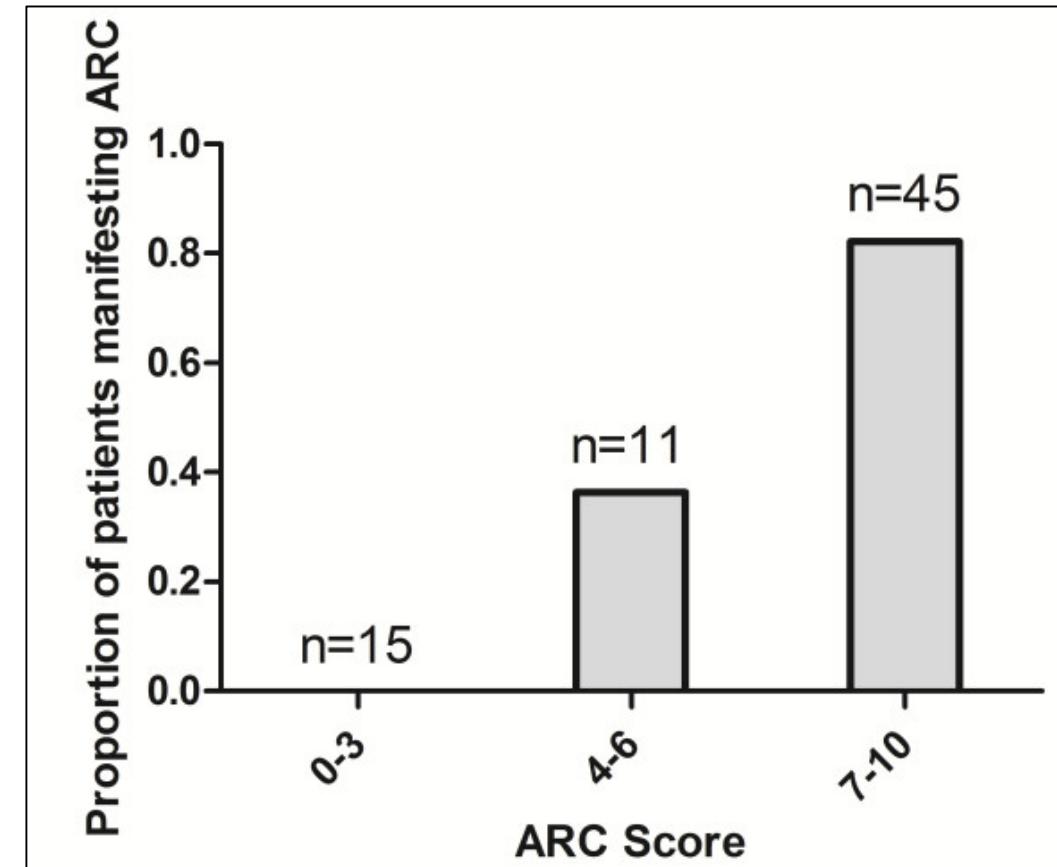


Variables

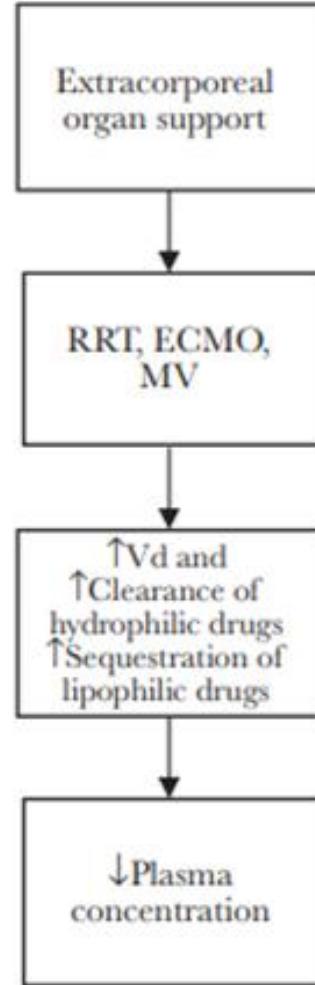
- Edad \leq 50 años: 6 puntos
- Diagnóstico de traumatismo: 3 puntos
- SOFA score modificado \leq 4: 1 punto

Interpretación

- 0-3 bajo riesgo
- 4-6 riesgo intermedio
- ≥ 7 alto riesgo



Técnicas de depuración renal continuas (CRRT)



HVVC: convección

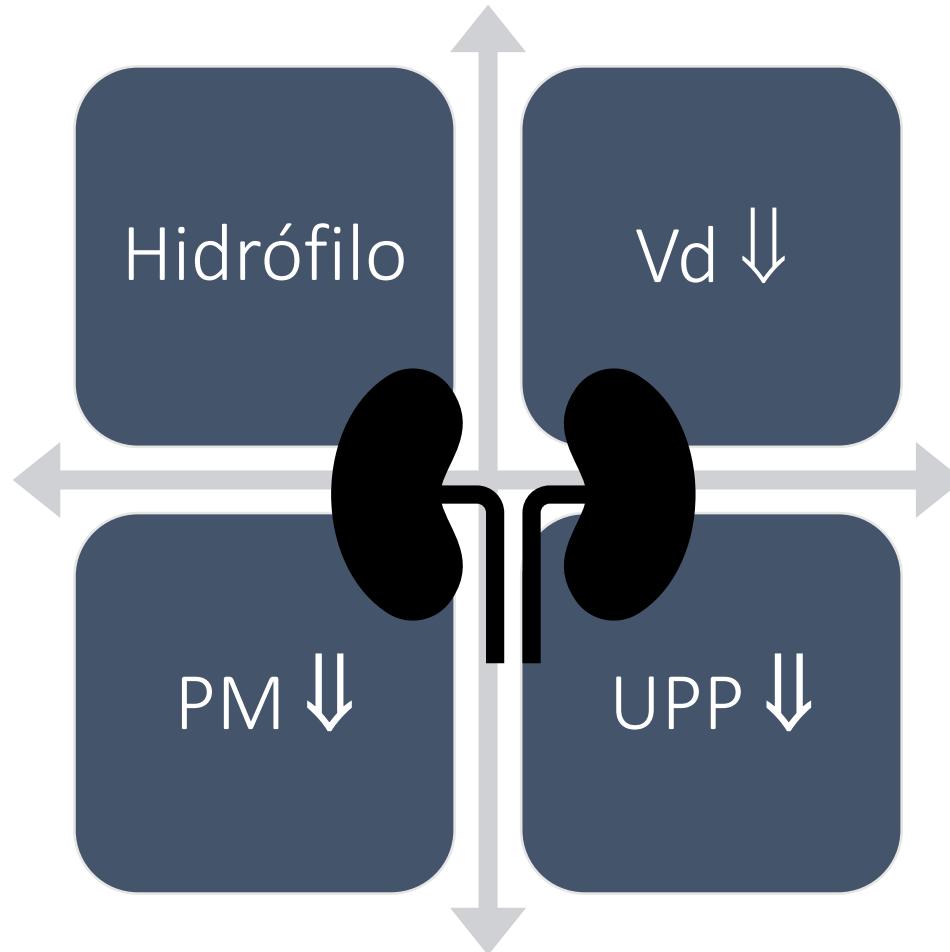
HDVVC: difusión

HDFVVC: difusión + convección

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

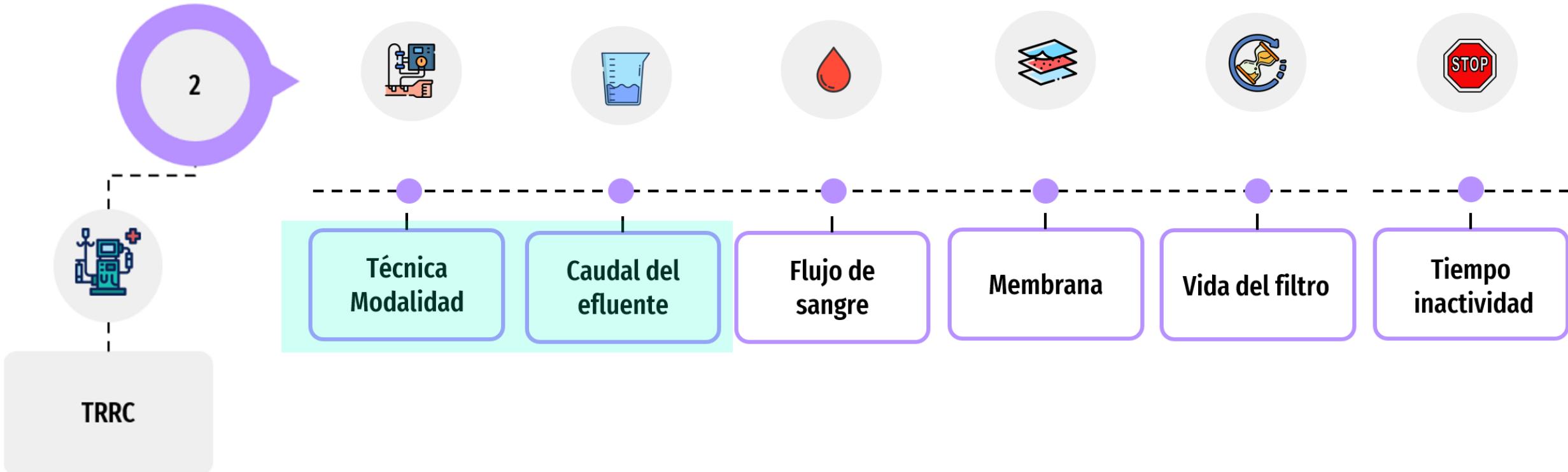
- No reducir dosis en fcos hidrófilos con baja UPP
- TDM

El fármaco candidato que se va a eliminar por CRRT



Betalactámicos

Alteraciones PK en TRRC



Intensive Care Med. 2022 Oct;48(10):1338-1351

Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jul 25;63(8):e00583-19

Clin Pharmacokinet. 2007;46(12):997-1038

Crit Care Med. 2009 Jul;37(7):2268-82

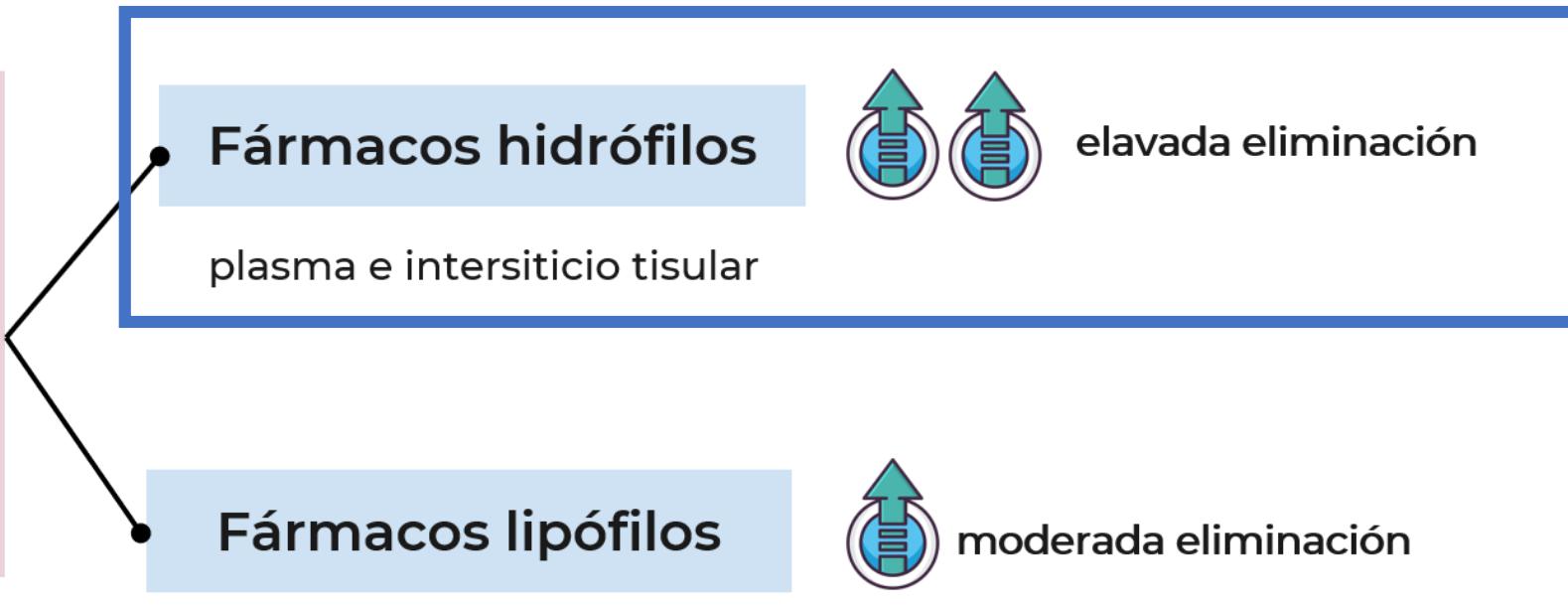
TRRC: técnicas de remplazo renal continuo

Flujo de efluente

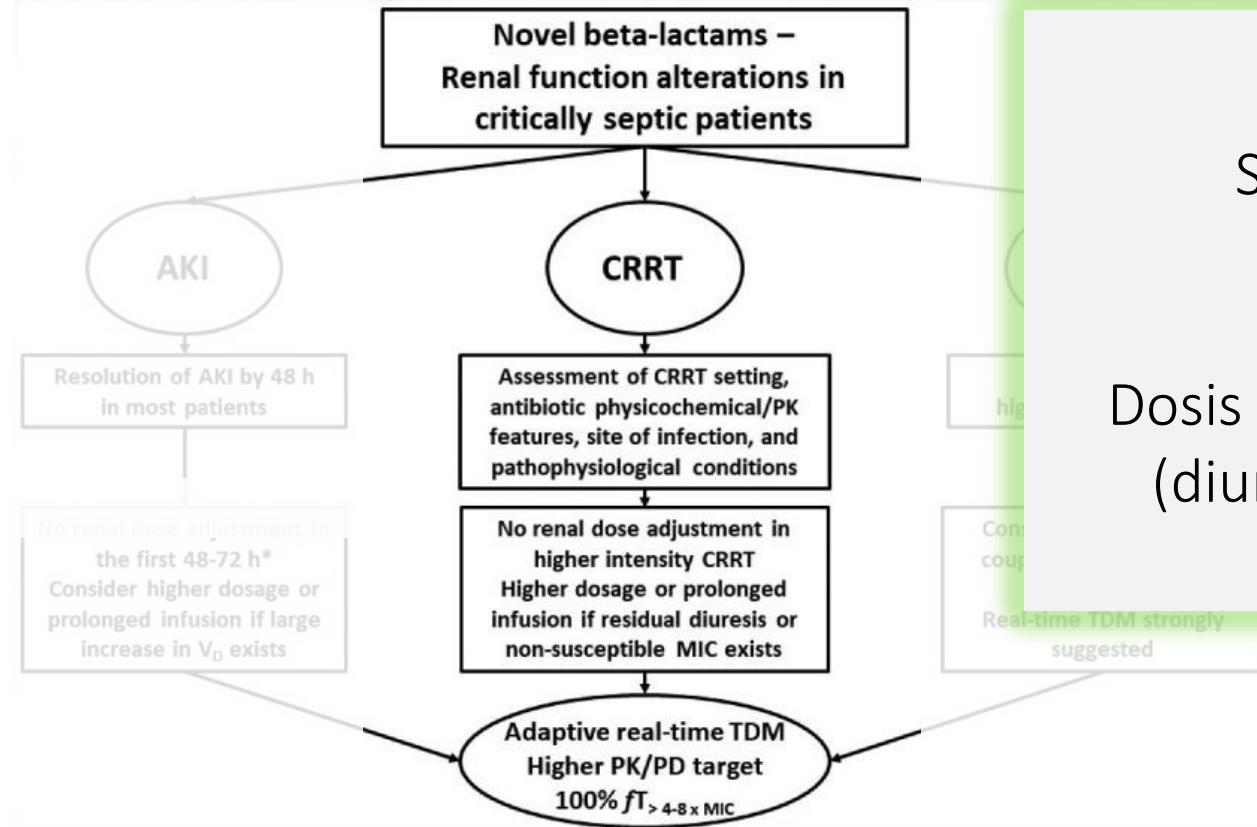
A mayor flujo \Rightarrow mayor CL fármacos
 \Rightarrow dosis más altas



Bajo: $<0,5L/h$
Medio: $1,0L/h$
Alto: $1,5-2,0L/h$
Muy alto: $>2,5-3,0L/h$



Paciente crítico séptico + TRRC



CRRT

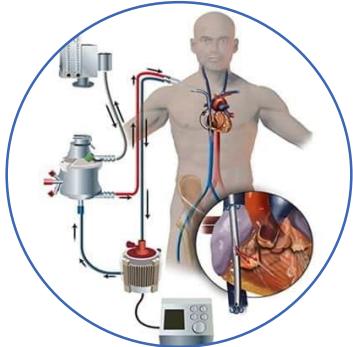
Si es de alta intensidad

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

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

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

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

^aMinimal sequestration characterized by $\log P < 2$ and protein binding less than 60%; moderate sequestration determined by $\log P$ between 2 and 3 and protein binding greater than 60%; high sequestration determined by $\log P > 3$ 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

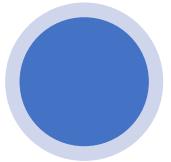
Dosis específicas en ECMO



Micafungina

LD: 200 mg

MD: 150 mg/día



Isavuconazole

LD: 400 mg

+ 5 dosis de
200 mg/8h

MD: 200
mg/día

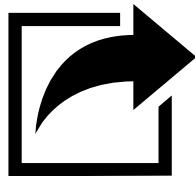
Micafungina
Anfotericina
Voriconazol
Posaconazol
Isavuconazol

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

Kriegl L. Open Forum Infect Dis 20244
Lister H. Clinical Pharmacokinetics (2023) 62:931–942
Sinnah F. Crit Care Resusc 2017; 19:8–14.

¿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

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

Absorción reducida

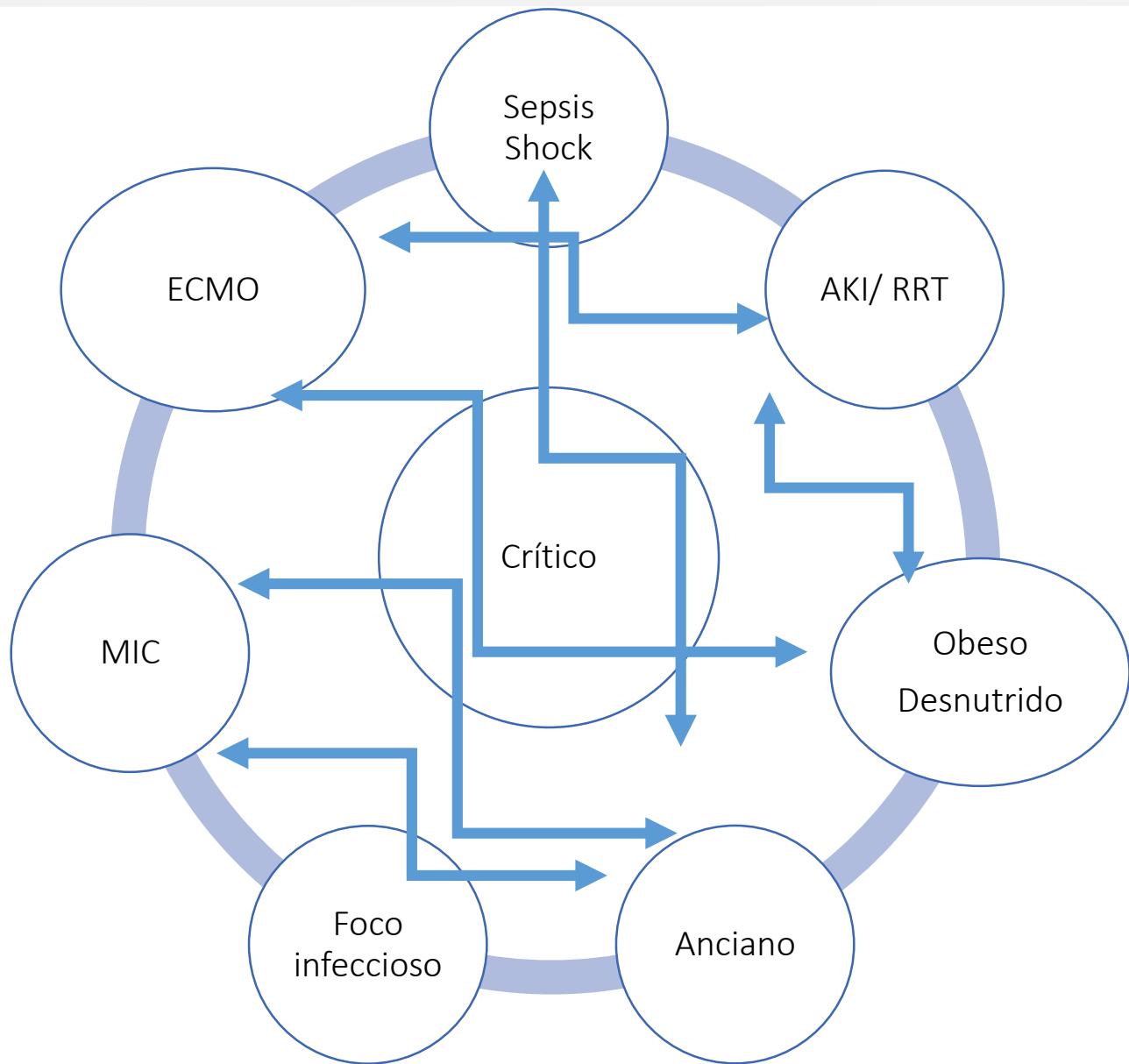
- Levofloxacino (dosis 750 mg/12h)
- Voriconazol 50-80%
- Dosis más altas + TDM

Rebuck JA, Pharmacotherapy. 2002;22(10):1216-25
Chin TW, Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(1):28-33
Pascual A, Clin Infect Dis. 2012;55(3):381-9
Cohn SM. J Antimicrob Chemother. 1995;36(4):717-721

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

The reality is..

Nuestro paciente crítico



Individualización Therapeutic Drug Monitoring

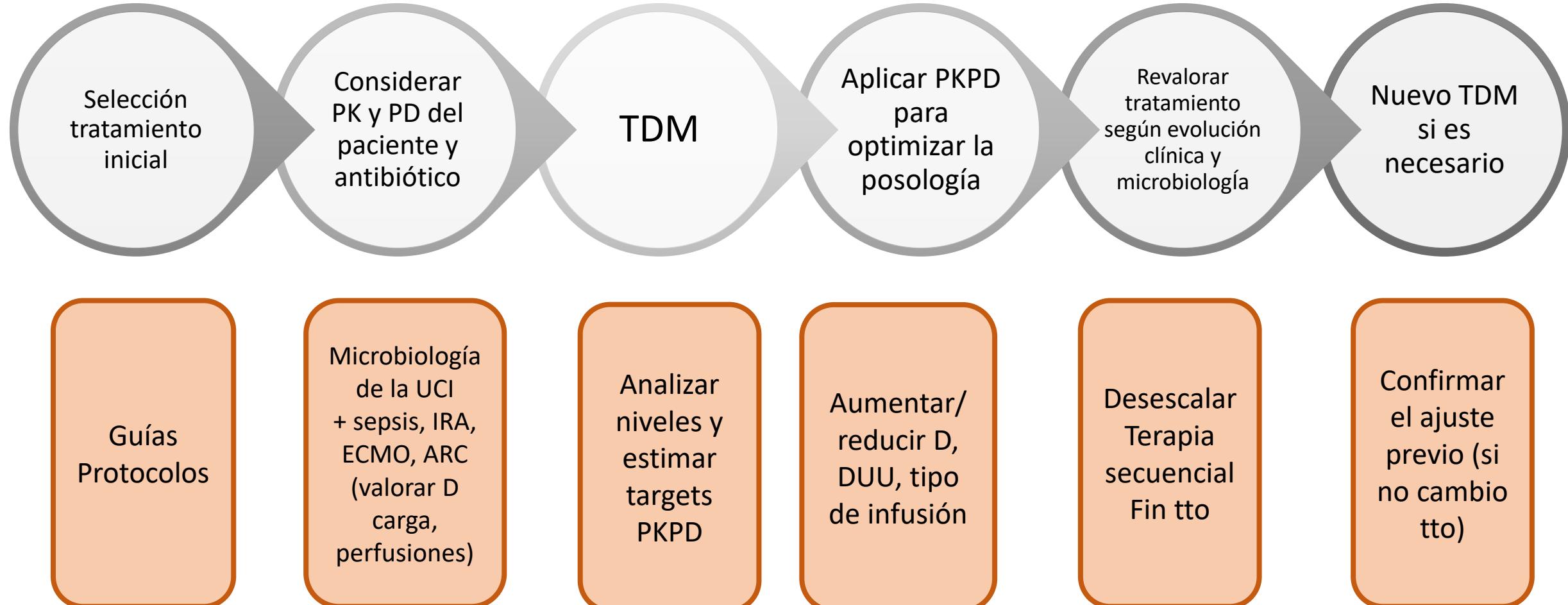
CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

Antimicrobial therapeutic drug monitoring
in critically ill adult patients: a Position Paper_#



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)

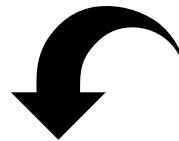
¿Qué cambios fisiopatológicos pueden afectar a las concentraciones del antibiótico en este paciente?
¿Qué medidas podríamos adoptar para optimizar el tratamiento?

Ejemplo 1: PK/PD betalactámicos

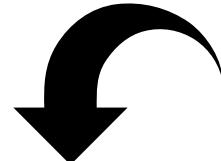


- Joven (mayor CL)
- Quemado, séptico, vasoactivas (ARC)
- Patógeno difícil de tratar, CMI alta

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 (Css)



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/m²).

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 Panton-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%

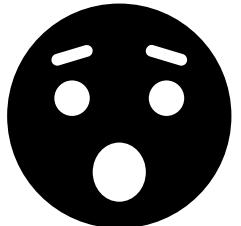
Valle > CMI ⇒ Valle > 1 mg/L

Resultados TDM

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

Ejemplos 2: Linezolid – PKPD y resistencias

Cultivo pleural dia 11 de tratamiento:



Staphylococcus epidermidis		
Amox/Clavulat K	Resistant	
Clindamicina	Resistant	
Ceftarolina E test	Sensible	0.75
Daptomicina	Sensible	0.75
Eritromicina	Resistant	
Gentamicina	Resistant	
Levofloxacina	Resistant	
Linezolid	Resistant	>256
Oxacirmina	Resistant	
Rifampicina	Resistant	>32
Trimet/Sulfa	Resistant	
Teicoplanina	Sensible	0.75
Vancomicina	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