A detailed 3D illustration of a microscopic world. In the foreground, a large, translucent, spherical virus-like particle with a textured surface is prominent. Surrounding it are numerous other microorganisms, including rod-shaped bacteria in shades of orange, yellow, and red, and smaller, spherical particles in blue and cyan. The background is a complex, fibrous network of light-colored material, possibly representing a cell wall or extracellular matrix.

# Aplicación clínica de la farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos

---

**Elaborado:**

Dra. Camila Tilve

Dr. Steven Tapia Villacís

**Coordinado:**

Asist. Dra. Karina Tenaglia

# Caso clínico 1

Paciente masculino, 50 años de edad. Residente en Canelones.

## APs:

- DM tipo 2, insulinorequiriente, mal control metabólico.
- Cáncer de colon izquierdo hace 4 años, manejo con hemicolectomía izquierda-colostomía
- Nefrectomía derecha por Ca Renal.
- Estenosis uretral 2° a trauma, talla vesical desde 2018. múltiples ITU sin dato de aislamiento.
- ERC secundaria. Creatinina basal 1,5 mg/dl eFGR : 54 ml/min IIIA
- Tabaquista.
- Peso: 58 kg

## MC:

31/01/21 Deterioro del estado general, temp axilar 38.5, TA 80/50 qSOFA 3. orinas piuricas en bolsa. Se inicia reanimación hidroelectrolítica, sin necesidad de vasopresores.

Con planteo de sepsis a punto de partida nefrourológico, se extrae relevo infeccioso y se inicia antibioticoterapia empírica con Piperacilina + Tazobactam 4.5 gr c/ 6h.

PC del ingreso se destaca Hb: 10.8 / **GB 16.990** / PQT 130.000 / **PCR 169**.

**Crea 9.56. Az 7.44.** K 5.8. Na 113. Cl 74. HCO3 12. Lactato 1.6. TP 68%.

Glicemia : 456 mg/dl Cetonemia: positiva.

Orina: Esterasas +++, Nitritos negativos, PMN abundantes en el directo.



**Cultivo de hemocultivo primer frasco**

**Desarrolla**

Informe Final:  
Sí

*Serratia marcescens*

		Serratia marcescens
Amikacina	<=2	Sensible
Cefepime	<=1	Sensible
Cefotaxima	<=1	Sensible
Ceftazidima	<=1	Sensible
Cefuroxima	>=64	Resistente
Ciprofloxacina	0.064	Resistente
Gentamicina	<=1	Sensible
Meropenem	<=0.25	Sensible
Trimetoprim/sulfametoxazol	<=20	Sensible

**Valoración del Hemocultivo 1er F**

**Positivo**

\*\*

CARGADO 31/01/2021 16:16:18, FINALIZADO 01/02/2021 06:30:17, TIEMPO DE DETECCIÓN 14 h (0 D 14 h) (Bottle=ARXRG2J7)

**Volumen de la botella**

1.4 ml

**Examen directo hemocultivo segunda muestra**

Se observan bacilos gram negativos



Informe Final:  
Sí

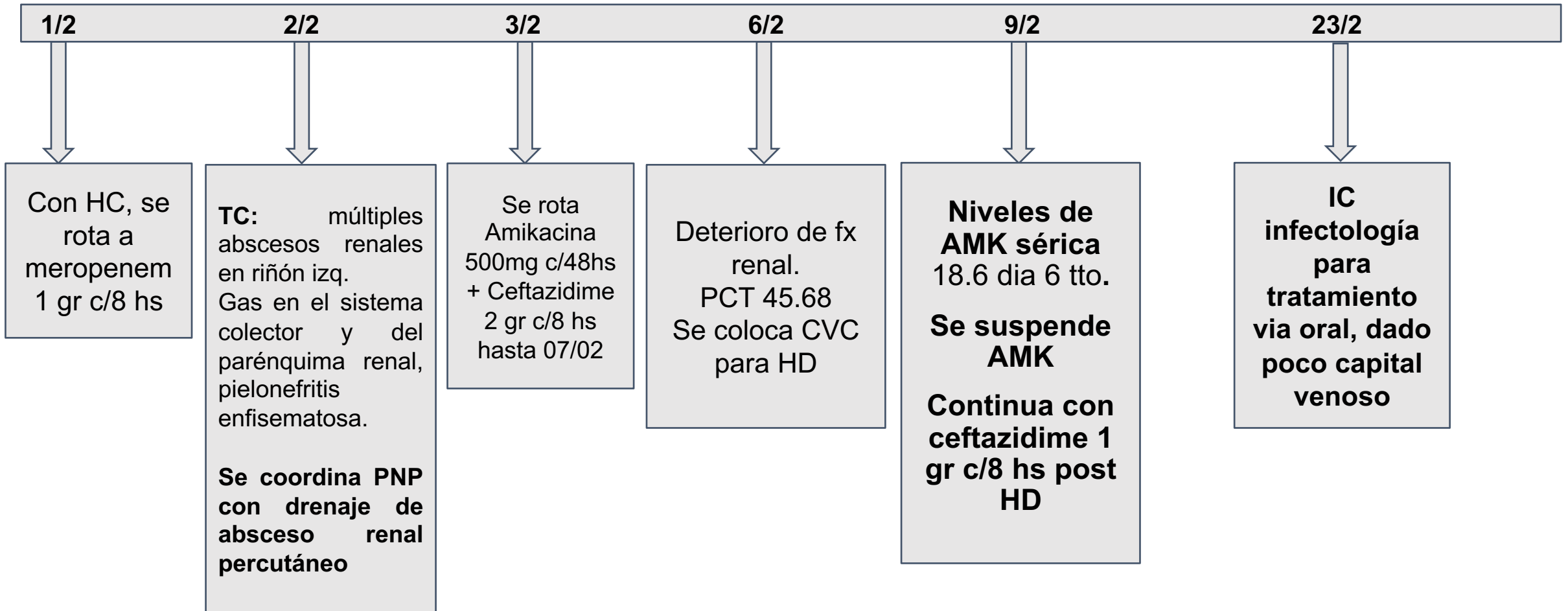
*Morganella morganii*  
*Serratia marcescens*

		Morganella morganii		Serratia marcescens
Ac. Nalidixico	8	Resistente	<=2	Sensible
Cefotaxima	<=1	Sensible	<=1	Sensible
Ceftazidima	<=1	Sensible	<=1	Sensible
Cefuroxima	16	Resistente	>=64	Resistente
Ciprofloxacina	<=0.25	Sensible	<=0.25	Sensible
Gentamicina	<=1	Sensible	<=1	Sensible
Nitrofurantoina	128	Resistente	128	Resistente
Trimetoprim/sulfametoxazol	<=20	Sensible	<=20	Sensible

## TALLA VESICAL

- Urocultivo: >100.000 UFC





### 1. ¿El esquema inicial de antimicrobianos fue adecuado al paciente?

En un paciente con factores de riesgo para MO MDR con choque séptico secundario a ITU se recomendaría un esquema inicial de carbapenémico (Meropenem 1-2 gr iv c/8h) en perfusión extendida + aminoglucósido (Amikacina 15 mg/kg/24h IV)

### 2. ¿Qué factores del paciente inciden en el perfil farmacocinético de los antimicrobianos utilizados?

- Aumento del volumen de distribución (Choque séptico, reanimación con fluidos)
- Disminución aclaramiento (IRA sobre ERC, hipo perfusión tisular, TSR)

### 3. ¿Era necesario hacer un ajuste inicial en la pauta de administración de los antimicrobianos para este paciente?

Dado el aumento en el Vd, se recomendaría:

**Piperacilina + Tazobactam:** 4,5 gramos cada 8 horas en perfusión extendida.

**Meropenem:** Administrar en perfusión extendida 2 gramos cada 8 horas.

**Ceftazidima:** En hemodialisis se recomienda una dosis de 1 gramo cada 24 horas, el día de diálisis se debe administrar la dosis post dialisis.

**Amikacina en HD:** Se recomienda una dosis de 7,5 mg/kg cada 48 horas, adicionando una dosis extra equivalente al 50% de la dosis estándar post-dialisis.

### 4. ¿Cuál debe ser la periodicidad de la monitorización de los antimicrobianos? ¿Cuál sería el objetivo de monitorizar?

Los aminoglucósidos deben monitorizarse en pico y valle para obtener la T>CIM. Se debe extraer muestra para niveles pico 30 min tras el fin de la infusión inicial, y en el valle antes del inicio de la próxima sesión de hemodiálisis.



# Caso clínico 2

SM, 55 años, Procedente de Montevideo, Albañil.

## AP:

- HTA en tratamiento medico con Losartán 50 mg cada 12 hs
- DMNIR en tratamiento higiénico- dietético que no cumple, metformina 850 mg día. mal control cifras glicemia. Múltiples repercusiones microangiopáticas.
- Obesidad clase III, IMC 42 (Peso 115 Kg)
- AOC en 2019 con colocación de bypass en MII.
- Cardiopatía isquémica, IAM hace 3 años con colocación de stent.
- Niega alergia medicamentosa.
- Gonartrosis bilateral.

**EA:** consulta por lesión en tercer dedo de pie derecho, de 2 meses de evolución. Inicialmente simula una erosión en planta del pie derecho y tercer dedo, posterior a roce del calzado. En la evolución progresa presentando signos fluxivos a dicho nivel. En las 2 semanas previo a la consulta, en tercer dedo observa coloración violacea, olor fétido e impotencia funcional.

Al ingreso se destaca del EF: lucido, apiretico, BHyP. QSOFA 0. Glicemia 2.40

Se visualiza necrosis a nivel de tercer dedo de pie derecho, signos fluxivos en su entorno

Resto del EF sin alteraciones







- **Ecodoppler arterial MID:** Ateromatosis difusa calcificada. Se observa a partir de tercio medio multiples estenosis en tándem.
- **Arteriografía MsMIs:** MID femoral superficial permeable , ateromatosa, con estenosis. Poplítea permeable con lesiones severas en segmentos II y III, tronco tibio-peroneo con lesiones severas. Tibial y pedia con lesiones severas.  
**MII:** Tibial posterior – anterior patológicas, ocluye cuello del pie
- En base a dichos hallazgos, se inicia antibioticoterapia con ampicilina-sulbactam 1.5 gr cada 6 hs iv + TMP+SMX 2 ampollas cada 8 hs iv.

- **¿Está de acuerdo con la antibioticoterapia inicial?**

En el caso de un paciente con un pie diabético infectado, el abordaje inicial empírico debe cubrir CGPs (Incluyendo SARM, *Streptococcus*) y BGNs.

- **¿Ajustaría la terapia antimicrobiana (Dosis, intervalo de dosificación)?**

Aumentar Ampicilina+Sulbactam a 3 gramos cada 6 horas y TMP/SMX 5 ampollas cada 6 horas.



- Valorado por cirugía vascular, deciden realiza amputación transmetatarsiana. Sin incidentes.

De la muestra de hueso proximal enviada para estudio:

<u>Cultivo de Enriquecimiento</u>	Desarrolla
Informe Final: Sí	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Pseudomonas aeruginosa
Amikacina	<=2 Sensible
Cefepime	<=1 Sensible
Ceftazidim a	2 Sensible
Ciprofloxacina	<=0.25 Sensible
Gentam icina	<=1 Sensible
Im ipenem	1 Sensible
Meropenem	<=0.25 Sensible
Piperacilina/Tazobactam	<=4 Sensible

- Se decide rotar a Ceftazidima 1 gramo cada 8/hs + Amikacina 1 gramo día por 7 días.
- Equipo tratante plantea alta, interconsulta para posibilidad de ATB oral en domicilio.

**1. ¿Qué condiciones debe tener un antimicrobiano para utilizarse en antibioticoterapia secuencial?**

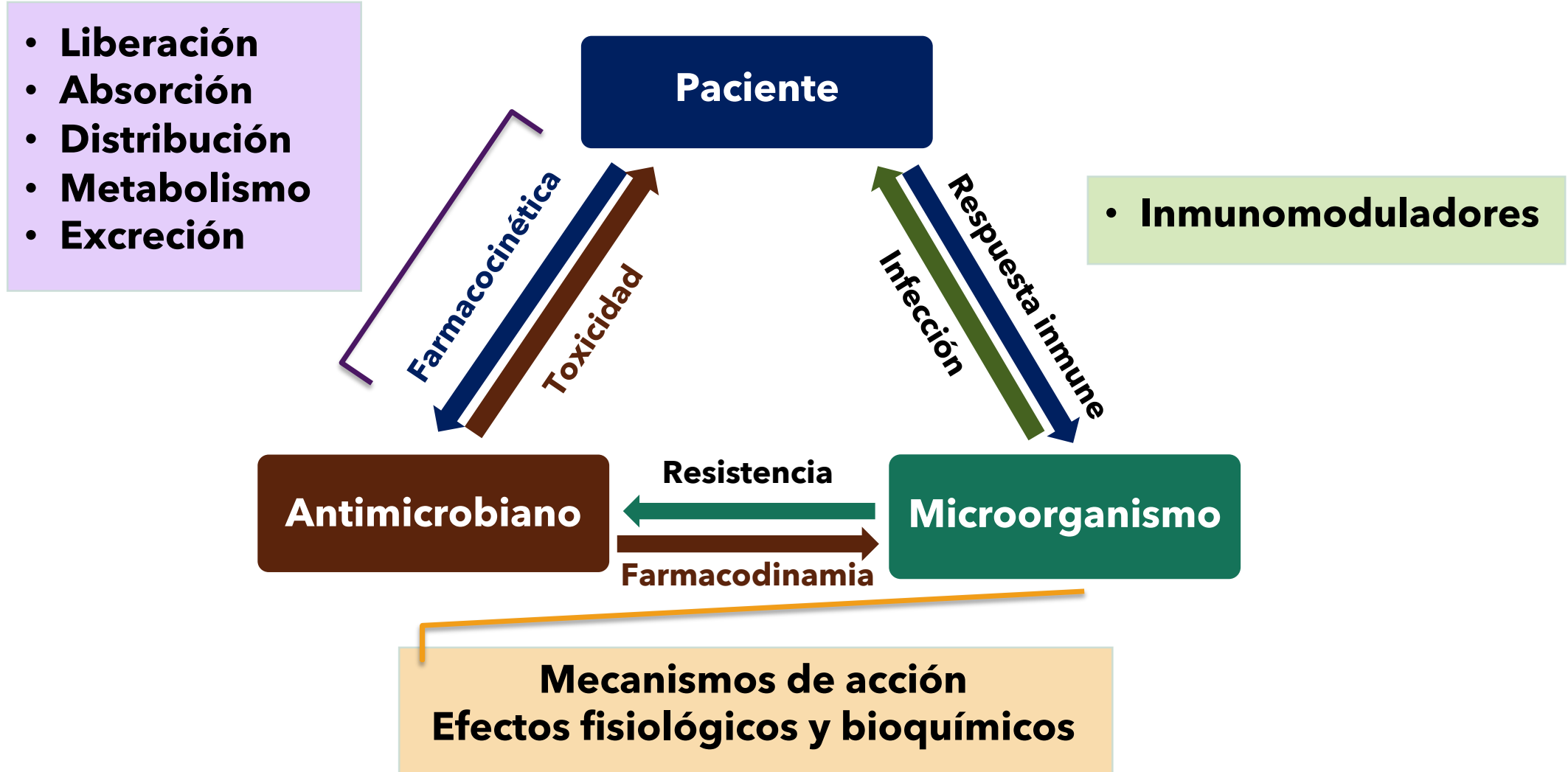
- Espectro antimicrobiano similar.
- Buena biodisponibilidad oral.
- Farmacocinética que permita administración oral cada 12 o 24 horas.
- Buena tolerancia, especialmente gastrointestinal.
- Antibióticos con bajo potencial para seleccionar resistencias.
- Costo accesible.

**2. ¿Qué opciones terapéuticas tenemos para este caso?**

Ciprofloxacino, Rifampicina



# Principios de la antibiotioterapia



# Por qué optimizar el uso de antimicrobianos?



Lograr un resultado favorable para el paciente (éxito terapéutico).



Reducir la **toxicidad** secundaria al tratamiento.



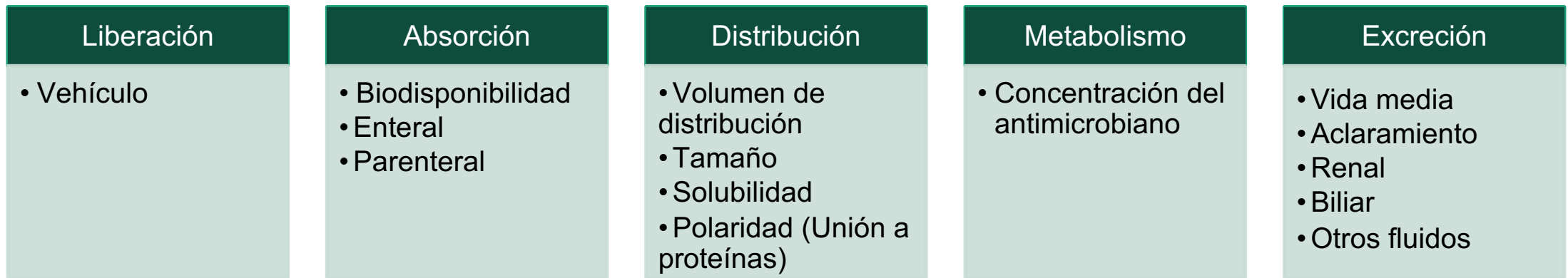
Disminuir la probabilidad de selección / desarrollo de resistencias a los antimicrobianos.

# Interacción antimicrobiano-paciente

## El papel de la farmacocinética

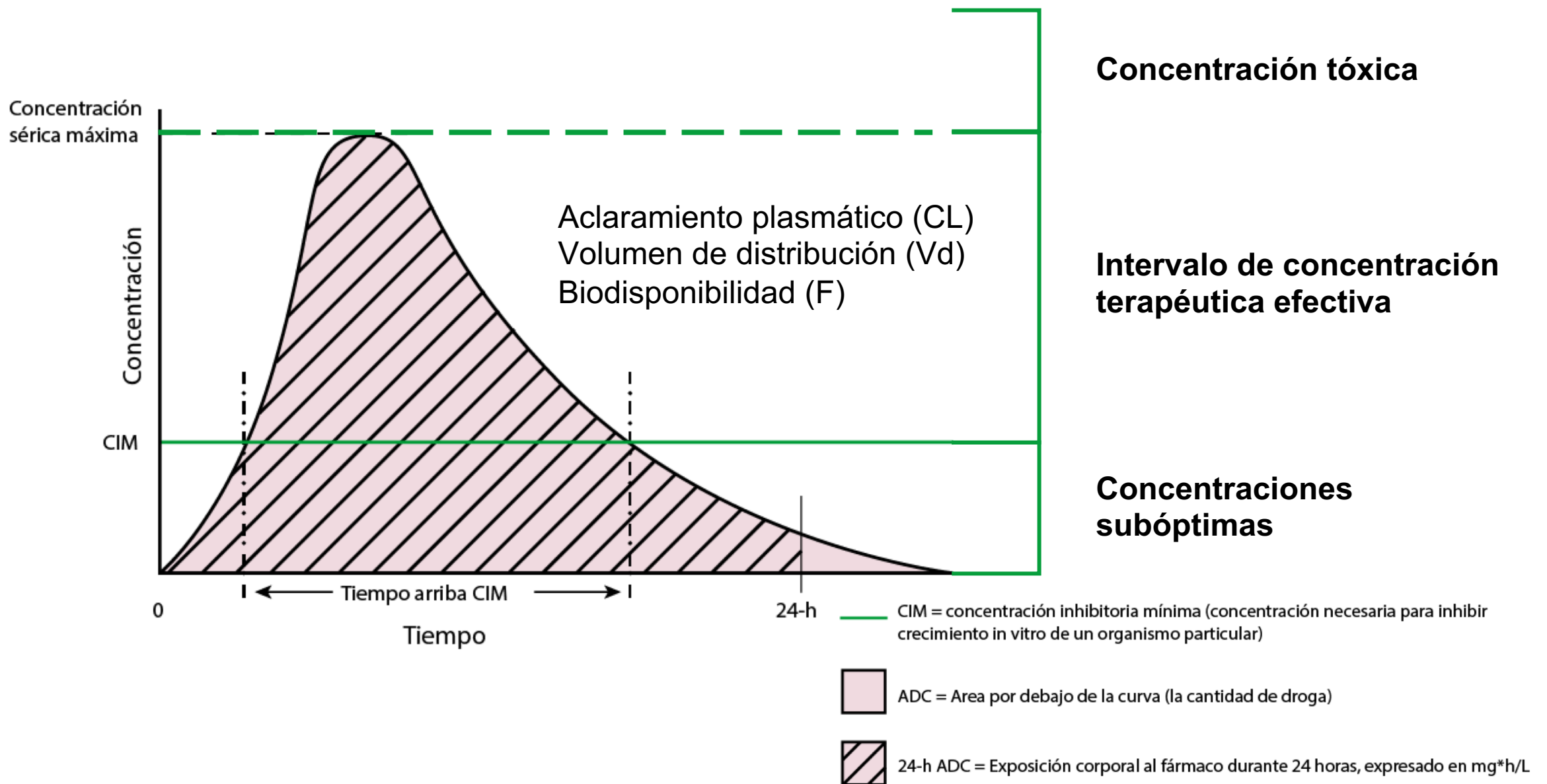
**Farmacocinética:** medición temporal de la concentración plasmática del antimicrobiano en su paso por el organismo.

Está representada por **5 procesos:**



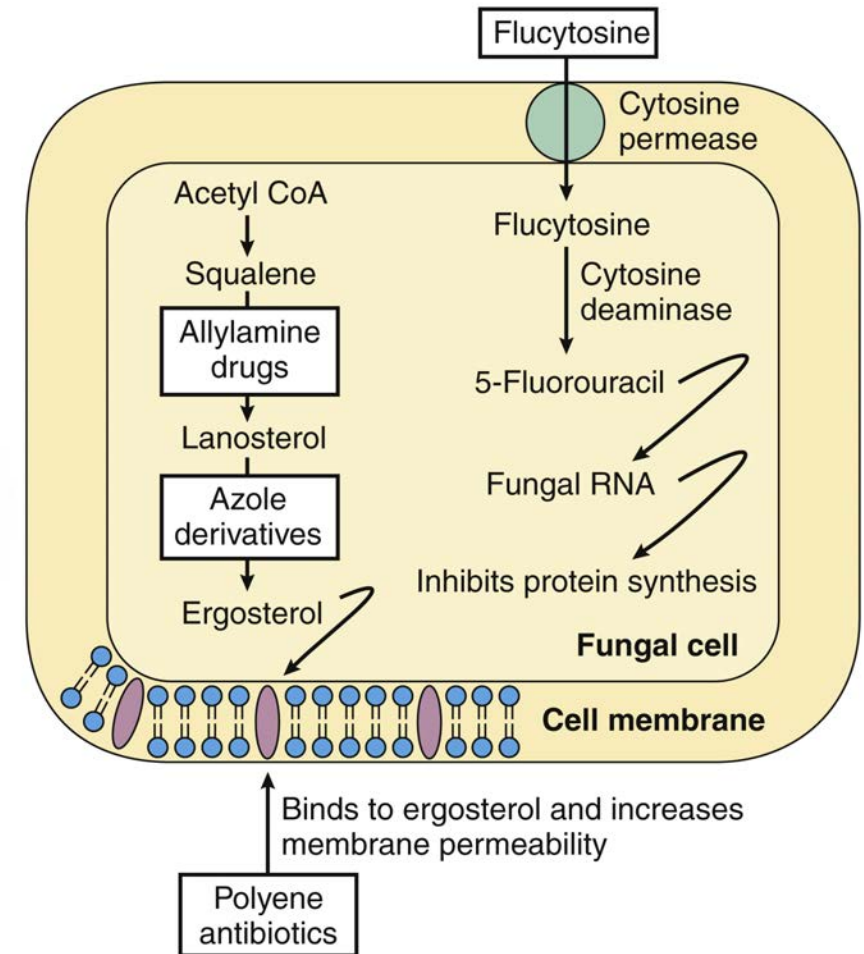
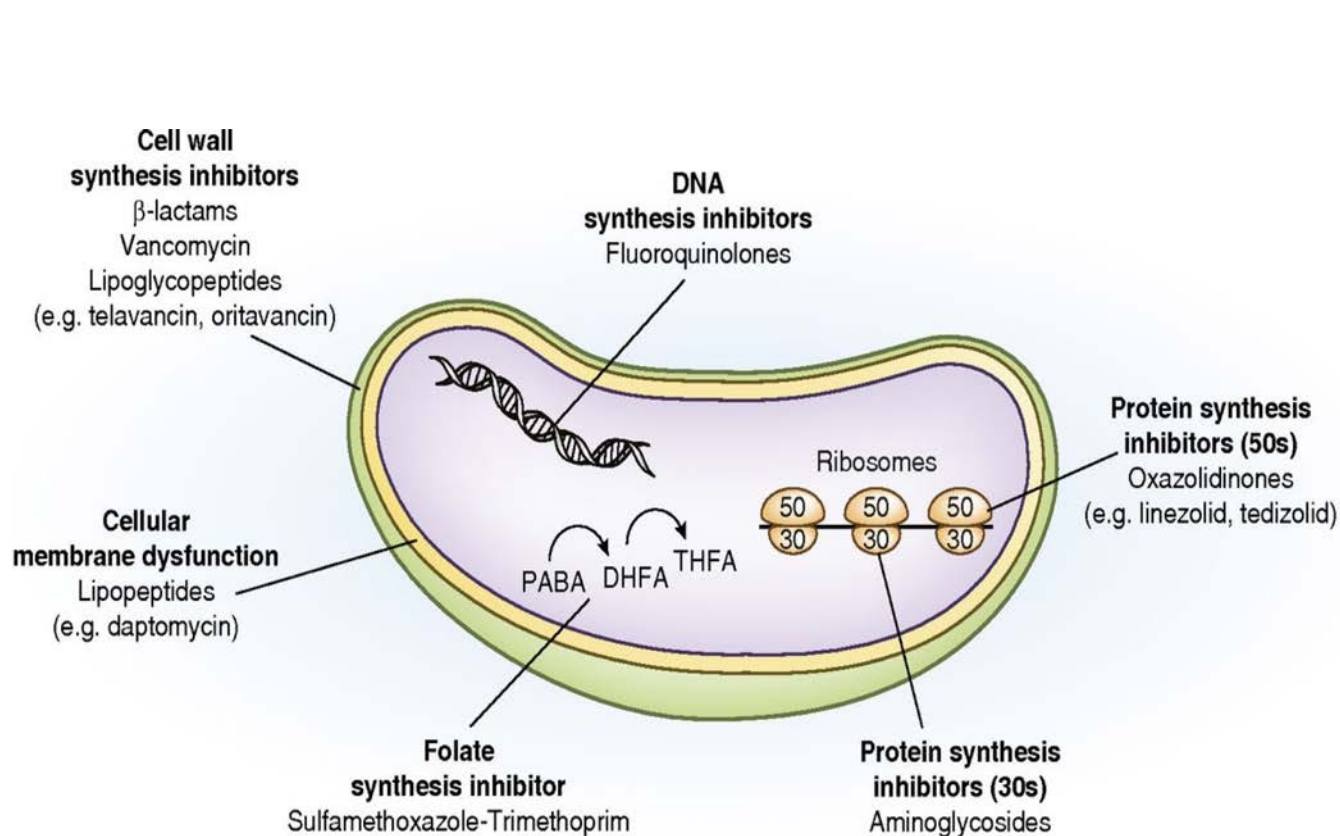
Monitorizables a través de:





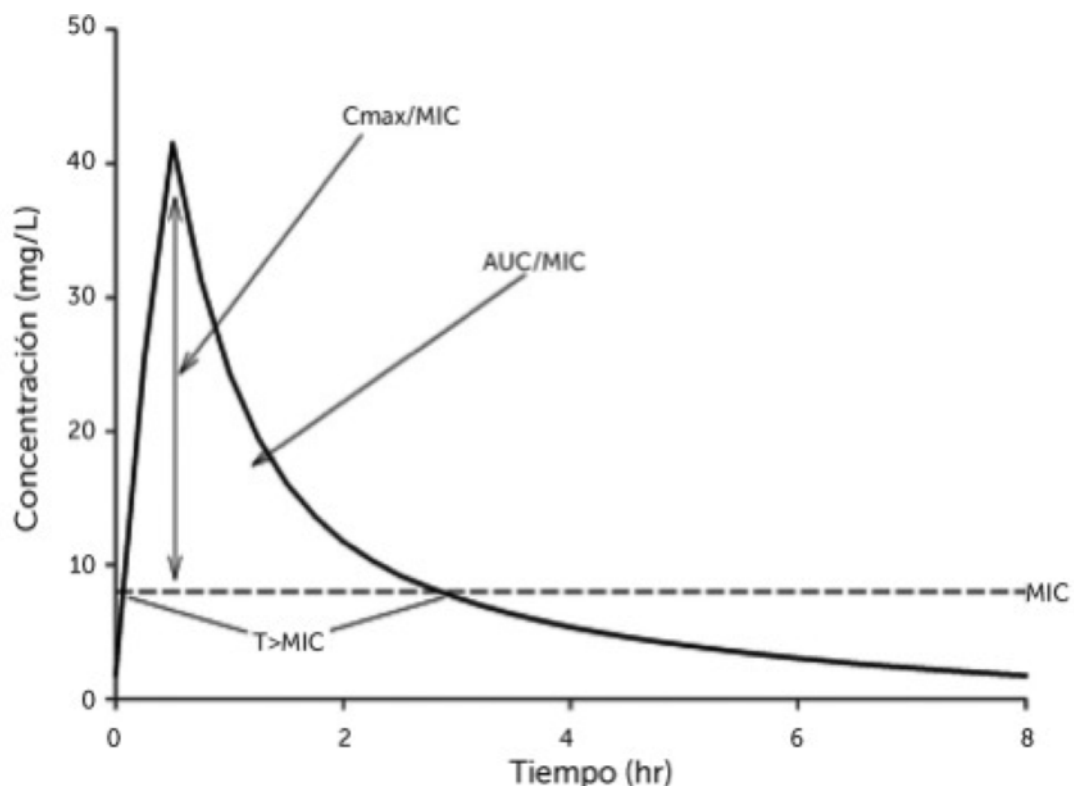
# Interacción antimicrobiano-microorganismo

Mecanismos de acción: Efectos del fármaco en el ciclo metabólico del mo.



# Interacción antimicrobiano-microorganismo

**Farmacodinámica:** Los efectos farmacológicos del ATB dependen de la relación entre la susceptibilidad del microorganismo y su efectividad para tratar la infección



## Acción dependiente de concentración

El efecto bactericida se produce por la “**cantidad**” de fármaco que se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima para el microorganismo.

## Acción dependiente del tiempo

El efecto bactericida se produce según el **lapso de tiempo** en el que la concentración de fármaco se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima para el microorganismo.



# Parámetros FC/FD

El efecto de los bactericida de los microorganismos se puede describir fundamentalmente mediante **tres índices FC/FD**:

## Tiempo/CMI ( $T > CMI$ )

- El tiempo durante el cual la concentración de antibiótico (libre) en el lugar de la infección es superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI).

## $C_{máx}/CMI$

- El cociente de la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) de antibiótico (libre) en el lugar de la infección y la concentración mínima inhibitoria (CMI)

## AUC-24/CMI

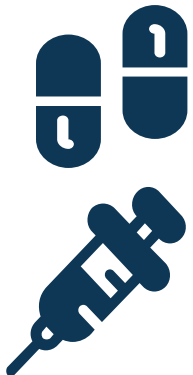
- El cociente del área bajo la curva (concentración-tiempo) (AUC) durante 24 horas y la concentración mínima inhibitoria (CMI)

TIPO DE ANTIBIÓTICO <i>Antibiótico</i>	CARACTERÍSTICAS BACTERICIDAS	PARÁMETRO FARMACODINÁMICO <sup>a</sup>
Aminoglucósidos <i>amikacina, gentamicina, tobramicina</i>	Dependiente de la concentración	$fC_{max}/MIC > 10-12$ (Gram-negativos)
Betalactámicos carbapémicos ( <i>doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem</i> ) cefalosporinas ( <i>ej., ceftriaxona, ceftazidima, cefepima</i> ) penicilinas ( <i>ej., oxacilina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam</i> )	Dependiente del tiempo	40% $fT > MIC$ (actividad bactericida, Gram-negativos) 50%-70% $fT > MIC$ (actividad bactericida, Gram-negativos) 50% $fT > MIC$ (actividad bactericida, Gram-negativos)
Fluoroquinolonas <i>Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino</i>	Dependiente de la concentración	$AUC/MIC > 125$ (Gram-negativos) <sup>b</sup> $fAUC/MIC > 30-50$ (Gram-positivos)
Glicopéptidos <i>vancomicina</i>	Dependiente de la concentración y del tiempo	$AUC/MIC > 400$ <sup>b</sup>
Gliciliciclina <i>tigeciclina</i>	Dependiente del tiempo	
Polimixinas <i>polimixina B, colistina (polimixina E)</i>	Dependiente de la concentración	$fAUC/MIC > 12-48$ ( <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i> ); corresponde con un $C_{ss,avg}$ de 1-4mg/L when MIC=1mg/L

<sup>a</sup> Denota exposiciones comunes basadas en concentraciones libres de drogas (f), salvo que se indique lo contrario.

<sup>b</sup> Objetivo total de la exposición al fármaco.

# Biodisponibilidad



**Biodisponibilidad:** Se define como el cociente entre el **AUC** obtenida con una dosis **vía oral** y el **AUC** tras la administración de la misma dosis por vía **intravenosa**.



Los antimicrobianos administrados por vía endovenosa no tienen efecto de primer paso y tienen biodisponibilidad 100%

Los ATB **liposolubles** tienen una **alta biodisponibilidad oral** y un alto volumen de distribución.

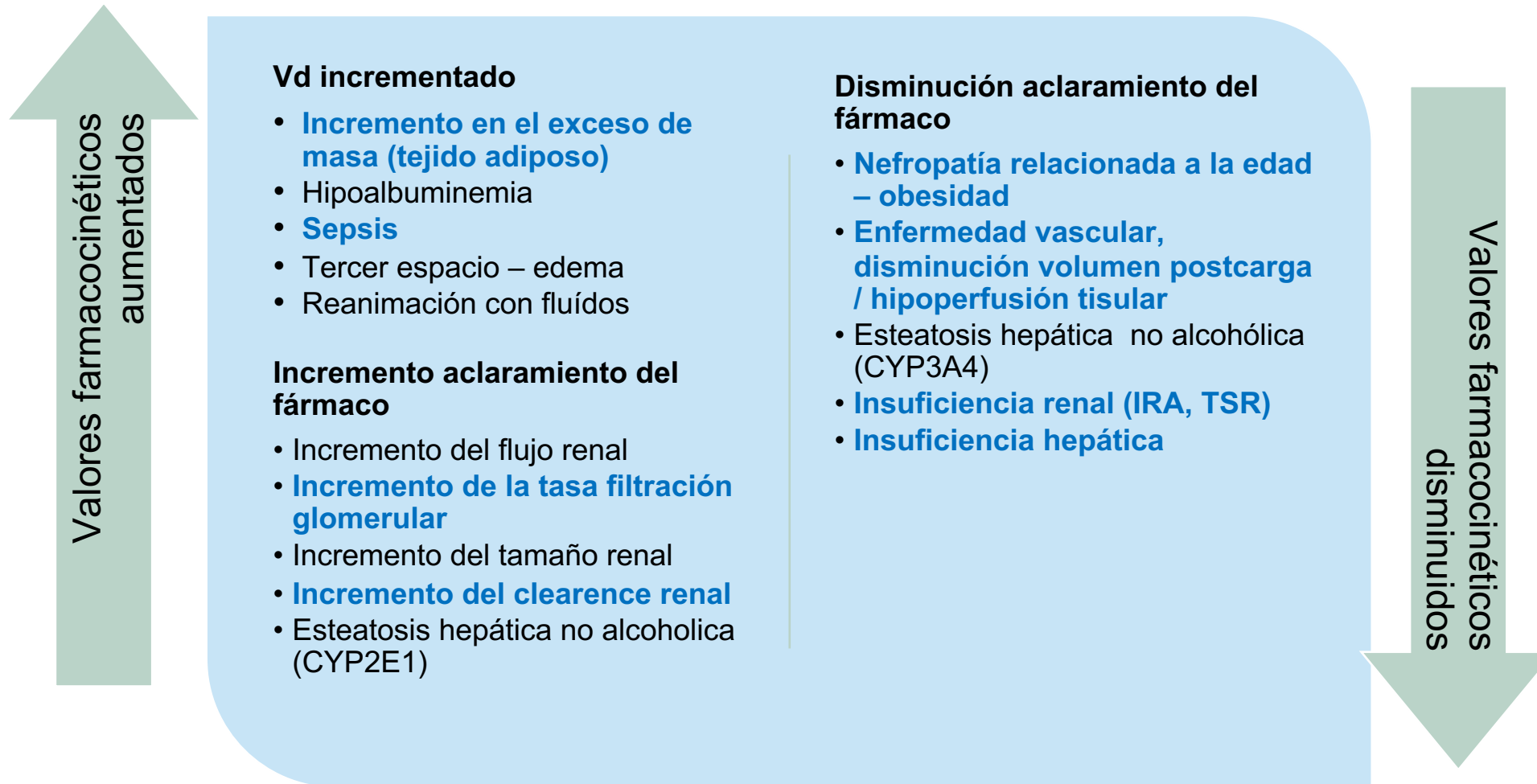
Los ATB **hidrosolubles** tienen una **baja disponibilidad oral** y un **bajo** volumen de distribución.

## Volumen de distribución (VD)

Cantidad en el compartimento del organismo que un fármaco puede alcanzar (torrente sanguíneo, tisular, intracelular)

$$= \frac{\text{Dosis del fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

# Factores que alteran el VD en el uso de ATB



**Vd:** Volumen de distribución

## Clasificación de los antibióticos por su solubilidad

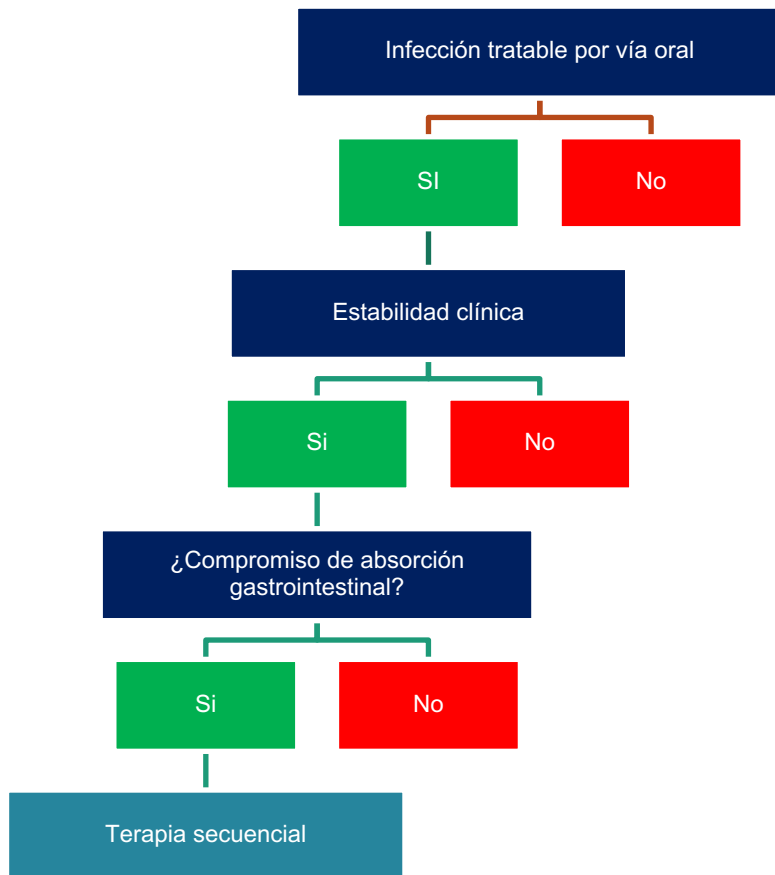
<b>Hidrofílicos</b>	<b>Lipofílicos</b>
<b>PK en general</b>	
Vd bajo	Vd alto
Depuración renal	Depuración hepática
Baja penetración celular	Buena penetración celular
<b>PK en paciente crítico</b>	
Vd alto	Vd inalterado
Depuración variable según eFGR	Depuración dependiente de función hepática
<b>Familias de ATB</b>	
Betalactámicos	Macrólidos
Glucopéptidos	Fluoroquinolonas
Aminoglucósidos	Tetraciclinas, glicilciclinas
Carbapenémicos	Cloranfenicol
Colistina	Rifampicina
	Oxazolidinonas



# Terapia secuencial antibiótica

## DEFINICION

Terapia secuencial es un **cambio de vía de administración** de un tratamiento antibiótico, **inicialmente parenteral, que pasa a ser administrado por vía oral**



## Condiciones necesarias:

- Espectro antimicrobiano similar.
- Buena biodisponibilidad oral.
- Farmacocinética que permita administración oral cada 12 o 24 horas.
- Buena tolerancia, especialmente gastrointestinal.
- Antibióticos con bajo potencial para seleccionar resistencias.
- Costo accesible.

## VENTAJAS:

- Menor incidencia de infecciones relacionadas a catéter
- Reducción de la estancia hospitalaria y de los costos relacionados con atención sanitaria.
- Se reduce la toxicidad y la adquisición de organismos MDR.

## Infecciones candidatas a terapia secuencial

- Neumonía extrahospitalaria y nosocomial
- Infección intraabdominal
- Neutropenia febril
- Infección urinaria alta no complicada
- Bacteriemia
- Infección de piel y partes blandas
- Infección osteoarticular crónica
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- Endocarditis estafilocócica izquierda

## Infecciones NO candidatas a terapia secuencial

- Infecciones protésicas endovasculares
- Meningitis y absceso cerebral
- Abscesos no drenados
- Empiemas y mediastinitis
- Neumonía grave por *Legionella*
- Exacerbaciones graves de la fibrosis quística
- Bacteriemias complicadas por *S. aureus* y *P. aeruginosa*

**Tabla 2.**  
Pautas antibióticas para terapia secuencial y biodisponibilidad oral

Antibiótico IV	Antibiótico oral	Biodisponibilidad oral (%)
Ampicilina 1 g q6 h	Amoxicilina 875 mg q8 h	75-89
Amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/125 mg-2 g/125 mg q8 h	Amoxicilina-ácido clavulánico 875 mg/125 mg q8 h	75
Cloxacilina 1-2 g q6 h	Cloxacilina 500 mg-1 g q6 h	50-75
Clindamicina 600-900 mg q8 h	Clindamicina 450-600 mg q8 h	90
Ceftriaxona 1-2 g q24 h	Cefixima 400 mg q24 h	40-50
Ceftriaxona 1-2 g q24 h	Cefuroxima axetilo 500 mg q8-12 h	52
Cefuroxima 750 mg-1,5 g q8 h	Cefuroxima axetilo 500 mg q8-12 h	52
Ciprofloxacino 200 mg q12 h	Ciprofloxacino 250 mg q12 h	70-75
Ciprofloxacino 400 mg q12 h	Ciprofloxacino 500-750 mg q12 h	70-75
Levofloxacino 500 mg q24 h	Levofloxacino 500 mg q24 h	100
Ofloxacino 400 mg q12-24 h	Ofloxacino 400 mg q12-24 h	90-98
Metronidazol 500 mg q6-8 h	Metronidazol 500 mg q6-8 h	100
Cotrimoxazol* 160-320 mg q12 h	Cotrimoxazol 160-320 mg q12 h	90-100
Cotrimoxazol* 160-320 mg q6 h	Cotrimoxazol 160-320 mg q6 h	90-100
Claritromicina 500 mg q12 h	Claritromicina 500 mg q12 h	50
Eritromicina 1 g q6 h	Claritromicina 500 mg q12 h	50
Vancomicina 1 g q12 h	Linezolid 600 mg q12 h	100
Fluconazol 200-400 mg q24 h	Fluconazol 200-400 mg q24 h	100
Doxiciclina 100 mg q12 h	Doxiciclina 100 mg q12 h	90-100

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

\* Dosis expresada en miligramos de trimetoprim.

# Monitorización farmacocinética de antimicrobianos

Control terapéutico y prevención de toxicidades

Se basa en la determinación de la concentración de un fármaco en un líquido corporal (generalmente en sangre)

Las indicaciones de monitorización farmacocinética son:

- **Pacientes con duración esperada de tratamiento >7 días.**
- **Pacientes con alteraciones en los parámetros farmacocinéticos:** >65 años, desnutridos, obesos, grandes quemados, **enfermedad renal crónica**, terapia de remplazo renal, en terapia de depuración extracorpórea o con oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO)
- **Pacientes con mayor riesgo de efectos adversos:** asociación de fármacos nefrotóxicos, hepatotóxicos.
- **Pacientes con infecciones graves:** neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis o infecciones por microorganismos con CMI alta.





# Grupos de dosificación especial

## Pacientes con obesidad

- Aumento VD
- Aumento volumen renal

## Pacientes con Enfermedad Renal

- Disminución/Aumento VD
- Disminución volumen renal
- Disminución aclaramiento renal



# Antibioticoterapia en pacientes con obesidad

Los cambios fisiopatológicos que se observan en pacientes obesos (IMC >30) influyen en los parámetros PK/PD

En pacientes con obesidad **aumenta el volumen de distribución** aunque éste puede sobreestimarse si se calcula a partir del peso total.

**Aumento del aclaramiento renal:** debido al mayor tamaño y flujo sanguíneo de órganos de metabolismo.

Establecer las dosis en esta población es el peso de dosificación de cada fármaco:

<b>Peso Ideal (PI)</b>	<b>Fórmula Devine:</b> <b>Hombres:</b> $PI \text{ (Kg)} = 49,9 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$ <b>Mujeres:</b> $PI \text{ (Kg)} = 45,4 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152]$
<b>Peso corregido</b>	$PC = F_c \times (PT - PI) + PI$ *F <sub>c</sub> = factor de corrección (viene determinado en cada fármaco)
<b>Peso total</b>	Peso actual del paciente



FAMILIA	PK/PD	PESO EMPLEADO PARA DOSIFICACIÓN	ANTIMICROBIANO	PAUTA	OBSERVACIONES
Aminoglucósidos	C <sub>max</sub> /CMI	Peso ideal ajustado = Peso ideal + 0,4 x (peso total - peso ideal)	Gentamicina	5-7 mg/kg/24h	El objetivo PK/PD depende del microorganismo, de la infección y de la terapia concomitante. Se recomienda monitorizar y ajustar en función de niveles plasmáticos.
			Tobramicina	5-7 mg/kg/24h	
			Amikacina	15-20 mg/kg/24h	
Glucopéptidos	AUC/CMI > 400 (para S. aureus, más empleado) T > CMI	Peso total	Vancomicina	<b>Dosis de carga:</b> 20-25mg/kg (máx 2,5g) <b>Mantenimiento:</b> 15-20 mg/kg c/8-12h (máx 4g/24h)	Se recomienda monitorizar y ajustar en función de niveles plasmáticos. Dosificar 10-12,5 mg/kg/12h si IMC ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> . <b>Alternativa:</b> Dosificar según Peso ideal ajustado (c=0.4) Dosis de carga 25-30 mg/kg Mantenimiento: 15 mg/kg/12h
	C <sub>max</sub> /CMI T > CMI	Peso total	Teicoplanina	<b>Dosis de carga:</b> 12 mg/kg/12h <b>Mantenimiento:</b> 6-12 mg/kg/24h	En infecciones profundas en las que se necesita un nivel valle más elevado, se ha descrito el uso de 15mg/kg.

# Betalactámicos

% T>CMI

Dosis máximas  
Algunos autores recomiendan dosificar según peso ideal ajustado (c=3)

Piperacilina/ Tazobactam	4,5g/6h ó 4,5g/8h perfusión extendida	Se recomienda administrar los antibióticos B-lactámicos en perfusión extendida o continua siempre que sea posible, especialmente en aislamientos con mayor CMI. Máxima dosis de piperacilina (NO P/T) 24g/24h.
Cefazolina	2g/8 en perf. Continua ó 1.5-2g/6h perf. intermitente	Se recomienda administrar los antibióticos B-lactámicos en perfusión extendida o continua siempre que sea posible, para maximizar el beneficio clínico. En profilaxis quirúrgica → 2g dosis única
Ceftriaxona	2g/12-24h	Se recomienda administrar los antibióticos B-lactámicos en perfusión extendida o continua siempre que sea posible, para maximizar el beneficio clínico. Se recomienda utilizar las dosis máximas para cada indicación.
Cefepime	2g/8h	
Cefuroxima	1,5g/6h	
Cefotaxima	Dosis máximas según indicación hasta un máximo de 12 g/24h	
Ceftazidima	2-3g/8h	
Ceftazidima/ Avibactam	2,5g/8h	
Ceftolozano/ Tazobactam	1,5g/8h	
Ertapenem	1g/24h	Considerar 2g/24h para microorganismos con CMI>0,25-0,5mg/mL
Meropenem	2g/8h	Se recomienda administrar en perfusión extendida o continua siempre que sea posible, para maximizar el beneficio clínico.
Aztreonam	2g/6-8h (máx 8g/24h)	



FAMILIA	PK/PD	PESO EMPLEADO PARA DOSIFICACIÓN	ANTIMICROBIANO	PAUTA	OBSERVACIONES
<b>Oxazolidindionas</b>	T>CMI AUC/CMI	Dosis estándar para <150 Kg	Linezolid	600mg/12h	Sin datos en pacientes > 150 kg Se recomienda administrar en perfusión extendida.
<b>Fluorquinolonas</b>	AUC/CMI Cmax/CMI	Dosis máxima recomendada. Algunos autores recomiendan dosificar según peso ideal ajustado (c=0,45)	Ciprofloxacino	IV: 400mg/8h VO: 750mg/12h	Hasta 1000mg/24h si ClCr (Peso Ideal) > 110 mL/min, en infecciones por gram-negativos
			Levofloxacino	750mg/24h	
			Moxifloxacino	400mg/24h	
<b>Cotrimoxazol</b>	T>CMI	Peso ideal ajustado=Peso ideal+ 0,4 x (peso total-peso ideal)	Trimetoprim/ sulfametoxazol	8-20mg TMP/kg/día dividido en varias dosis	Vía oral <5mg/kg/día subóptimo en obesos
<b>Lincosamidas</b>	No establecido	Desconocido	Clindamicina	1,2 g/6h	Vía oral <10mg/kg/día subóptimo en obesos
<b>Polimixinas</b>	AUC/CMI	Peso ideal	Colistimetato de sodio	2,5-5mg/kg/24h	0.031-0.062 MUI/kg/24h

**ANTIFÚNGICOS**

FAMILIA	PK/PD	PESO EMPLEADO PARA DOSIFICACIÓN	ANTIMICROBIANO	PAUTA	OBSERVACIONES
<b>Triazoles</b>	AUC/CMI	Peso total	Fluconazol	6-12mg/kg/24h	Dosis máxima descrita: 1600 mg/día
		<b>VO: Dosis estándar IV: Peso ideal ajustado=Peso ideal+ 0,4 x (peso total-peso ideal)</b>	Voriconazol	VO: 200mg/12h IV:4mg/kg/12h	
<b>Candinas</b>	AUC/CMI	Dosis estándar *Se podría considerar un aumento entre el 25-50% de la dosis estándar en pacientes >75kg e infecciones graves	Caspofungina	70mg/kg/24h	
			Micafungina	<i>C. albicans:</i> 200mg/24h (115-185kg) 150mg/24h (<115kg) <i>C. glabrata:</i> 200mg/24h (<115kg)	Máx 200mg/24h Dosis mayores no aportan beneficio
			Anidulafungina	100mg/24h	
<b>Polienos</b>	AUC/CMI	Peso total	Anfotericina B liposomal	3-5mg/kg/24h	



# Antibioticoterapia en la Enfermedad Renal Crónica

---

## Factores que alteran el perfil PK/PD

Alteraciones en la unión a proteínas en plasma.

Disminución, aumento de volumen de distribución,

Disminución del aclaramiento renal y aclaramiento no renal

**Ajustar dosis de antibióticos para prevenir el desarrollo de toxicidades.**

---

Según el tipo de terapia sustitutiva

-Hemodiálisis

-Diálisis ambulatoria peritoneal continua

---

Enfermedad renal asociada a la edad

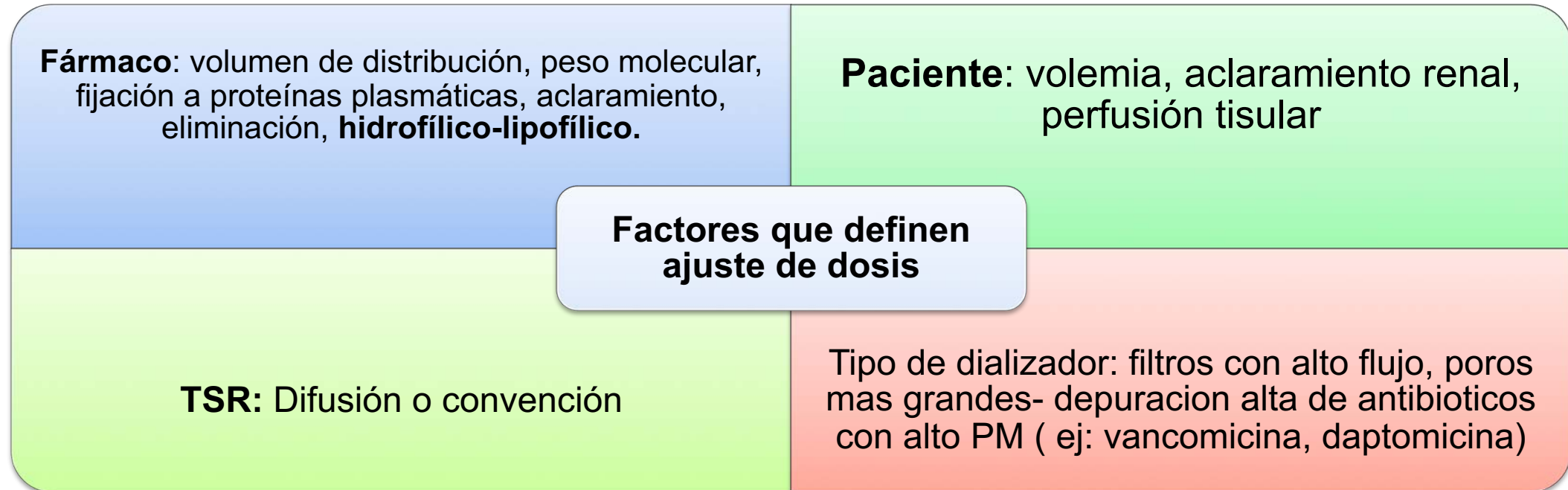
-Adultos mayores de 60 años

-Necesidad de ajuste asociado a uso de otros fármacos concomitantes

---



# Terapia de sustitución renal



## Antimicrobianos fácilmente dializables:

- bajo PM
- elevado aclaramiento renal
- bajo volumen de distribución
- escasa fijación a proteínas plasmáticas



## → FÁRMACO

### Hidrofílicos:

- Vd menor, se excretan por vía renal como fármacos inalterados, fácilmente dializables (excepto la ceftriaxona) y generalmente es preciso administrar dosis suplementarias en TSR.

### Lipofílicos:

- amplio Vd, menos dializables, no suele ser necesario administrar dosis suplementarias en TSR.

### Tiempo- dependientes:

- Necesario administrar dosis bajas por un tiempo mantenido

### Concentración - dependientes:

- Necesario administrar dosis alta y extender intervalo entre las dosis.
- Ej aminoglucósidos. (por lo general infusión continua no se usa para diálisis)

## → TSR

### Difusión:

- Difusión pasiva. Condicionado por peso molecular. ej : menor PM, mayor difusión y mejor aclaramiento.

### Convección:

- en TSR de hemofiltración. proceso activo. Guiado gradiente de presión que ejerce la bomba. Ej: no influye PM.



# Ejemplo: Vancomicina

Parámetro	Dosis carga	Observaciones
<b>Dosis de carga</b>	25-30 mg/kg 20 mg/kg	Se debe considerar en infecciones de presentación grave.
<b>Dosis mantenimiento</b>	15-20 mg/kg cada 8-12 horas	Se debe ajustar en función de la gravedad de la infección y niveles plasmáticos.
<b>Objetivo terapéutico</b>	<b>Nivel valle:</b> 10-15 mg/L o 15-20 mg/L <b>En infusión continua:</b> 20-25 mg/l	Individualizar según la infección, microorganismo aislado, CMI a vancomicina y situación del paciente El objetivo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) relacionado con eficacia es $AUC/CMI \geq 400$
<b>Determinación del nivel valle inicial</b>	<b>Función renal normal:</b> antes de la 4ª dosis <b>Insuficiencia renal o con terapia sustitutiva extrarrenal NO</b> esperar a la 4ª dosis, ya que la dosificación suele ser cada 48-96h	En todos los casos se debe solicitar niveles posteriores a las 24hs desde el inicio del tratamiento si se ha administrado dosis de carga

# Corrección de Vancomicina según eFGR

CICr	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
50-25 ml/h	20 mg/kg	15 mg/kg a las 24h, obteniendo nivel valle antes de administrar la dosis e individualizando posteriormente la posología
25-10 ml/h		15 mg/kg a las 48h, obteniendo nivel valle antes de administrar la dosis e individualizando posteriormente la posología
<10 ml/h (hemodiálisis)		Se debe administrar la dosis al final de la sesión de hemodiálisis y extraer muestra para niveles séricos antes de la siguiente sesión para estimar la dosis que se administrará al final de la misma.



# Ejemplo: Aminoglucósidos

- **Dosificación convencional:** administración de dosis más bajas cada 8 o 12 horas. Ej: grandes quemados.
- **Dosificación con ampliación de intervalo:** administración de dosis más altas en intervalos mayores. Normalmente, la dosis diaria total se administra en una sola infusión.

## Dosificación convencional

**Pico:** 30 min tras el fin de la infusión de 30 min  
**Valle:** antes de la dosis.

## Dosificación con ampliación de intervalo

**Pico:** 30 min tras el fin de la infusión de 30 min  
**Nivel intermedio:** 6 horas post-infusión.

En hemodiálisis, administrar dosis antes de la sesión y extraer:  
**Pico:** 30 min tras el fin de la infusión de 30 min  
**Valle:** antes del inicio de la próxima sesión de hemodiálisis

# Monitorización de aminoglucósidos

Infección	Dosificación con ampliación de intervalo		Dosificación convencional	
	Respiratoria	Otro	Respiratoria	Otro
<b>Pico</b>	<b>16-20 mg/L</b> (tobramicina-gentamicina) <b>60-80 mg/L</b> (amikacina)	<b>10-12 mg/L</b> (tobramicina-gentamicina) 40-60 mg/L (amikacina)	<b>&gt;7 mg/L</b> (tobramicina-gentamicina) <b>&gt;28 mg/L</b> (amikacina)	<b>&gt;5 mg/L</b> (tobramicina-gentamicina)
<b>Valle</b>	<1 mg/L (tobramicina-gentamicina) <4 mg/L (amikacina)		<b>1-2 mg/L</b> (tobramicina-gentamicina) 4-8 mg/L (amikacina)	<b>0,5-2 mg/L</b> (tobramicina-gentamicina)

## Objetivos terapéuticos:

**CIM conocida:** niveles pico/CMI mayores o iguales a 10

**CIM desconocida:** normogramas de referencia

# Ejemplo: Voriconazol

Objetivo y rango terapéutico

**1mg/L – 5,5 mg/L**

Concentraciones menores de 1 mg/L

Aumentar dosis y una nueva monitorización, ya que se ha relacionado con fracaso terapéutico reversible al aumentar la dosis hasta alcanzar niveles terapéuticos

Concentraciones superiores a 5,5 mg/L

Reducir dosis, ya que estas concentraciones se han relacionado con mayor toxicidad en SNC y hepática sin beneficio clínico documentado.



# Aprendizajes

- Importa conocer los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos que utilizamos, ya que nos guían al uso racional de estos.
- La elección, dosificación y monitorización de los antimicrobianos deben de ser ajustados a cada paciente.
- En los pacientes con obesidad debe ajustarse la dosis siguiendo los parámetros recomendados en base a la evidencia disponible.
- En pacientes con ERC y TSR se debe ajustar la dosis según el tipo de fármaco, su perfil FC, reajustando y/o monitorizando según el objetivo terapéutico.
- La monitorización de antimicrobianos debe realizarse tanto para medir parámetros de efectividad, así como prevenir toxicidades.





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.**

