

## ARTÍCULO ORIGINAL

# ¿Cumplimos el objetivo de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes críticos que reciben antibióticos betalactámicos?

Recibido: 31/5/19      Aceptado: 19/8/19

Diego Maurizi<sup>1</sup>, Lucía Lamponi Tappatá<sup>1</sup>, María Laura Spadaro<sup>1</sup>, Vanesa Fuks<sup>2</sup>, Laura Lamot<sup>2</sup>, Marcos Petasny<sup>2</sup>, Leonardo Martínez<sup>2</sup>, Paula García Kraemer<sup>3</sup>, Pamela Dietrich<sup>3</sup>.

## RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes críticamente enfermos presentan cambios fisiopatológicos que alteran las concentraciones de antibióticos betalactámicos. El objetivo fue determinar si las dosis de uso habitual en pacientes críticos alcanzan las concentraciones asociadas con mayor actividad y establecer las variables de PK/PD que se asocian con concentraciones subóptimas de antibiótico.

**Métodos:** Estudio prospectivo realizado en una terapia intensiva de adultos en un periodo de 13 meses. Se incluyeron pacientes que recibieron cefazolina, ceftriaxona, ceftazidima o meropenem. Se realizó dosaje de concentración de antibiótico en plasma en el 50% del intervalo de dosis. Se calculó la concentración de antibiótico libre y se comparó con el objetivo 50% fT>CIM y el objetivo 50% fT>CIM x 4 para los microorganismos susceptibles definidos, según criterios del CLSI. Se comparó el grupo de pacientes que cumplió el objetivo 50% fT>CIM x 4 con el que no, en términos de variables de PK/PD.

**Resultados:** Se incluyeron 29 determinaciones y 55 comparaciones. En el 92,7% de los casos se alcanzó el objetivo 50% fT>CIM y en el 61,8% el objetivo 50% fT>CIM x 4. En el peor escenario, es decir considerando el germen susceptible con CIM más alta, solo el 48,3% de los pacientes cumplieron el objetivo 50% fT>CIM x 4. Los pacientes que no llegaron al objetivo 50% fT>CIM x 4 tuvieron mayor

<sup>1</sup> Unidad de infectología. Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero.

<sup>2</sup> Servicio de terapia intensiva. Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero.

<sup>3</sup> Departamento de toxicología. IACA Laboratorios. Bahía Blanca.

**Autor responsable de la correspondencia:**

Lucía Lamponi Tappatá. Florida 1323, dep D. CP 8000. Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires. lucialamponit@gmail.com

El protocolo de trabajo fue aprobado por un comité de ética y de investigación y se obtuvo consentimiento informado de los pacientes incluidos. Los autores declaran que no existieron fuentes de financiamiento ni conflictos de interés entorno a esta publicación. Este trabajo es original y no ha sido presentado ni publicado anteriormente.

aclaramiento renal que los que sí lo hicieron (160 vs 108,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p= 0,01). Conclusiones: un gran porcentaje de pacientes críticos que recibe betalactámicos no alcanza las metas de PK/PD recomendadas en la actualidad.

**Palabras clave:** farmacocinética, farmacodinamia, antibacterianos, beta-lactámicos, tasa de filtrado glomerular, monitoreo terapéutico de medicamentos, enfermos críticos.

## Introducción

Las infecciones en pacientes críticamente enfermos son muy frecuentes, por lo que la mayoría de los sujetos internados en terapia intensiva reciben tratamiento antibiótico en algún momento de la internación. En estos pacientes, el éxito terapéutico depende del inicio precoz de un antibiótico con adecuado espectro para los patógenos sospechados y de la optimización de la farmacocinética del antibiótico (1).

Los antibióticos betalactámicos son altamente utilizados en las terapias intensivas. Los mismos se consideran desde el punto de vista de la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) como tiempo dependientes. Es decir que la eficacia para generar la muerte bacteriana depende del tiempo (T) en el que el antibiótico libre (fracción no unida a proteínas) permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del organismo objetivo a lo largo del intervalo de dosificación (2, 3). Se sabe que los pacientes críticamente enfermos presentan cambios fisiopatológicos dinámicos que afectan las propiedades PK/PD de estos antibióticos.

Los pacientes críticamente enfermos, en sepsis o shock séptico, presentan aumento en la permeabilidad vascular con salida de proteínas y líquido intravascular al espacio intersticial. Los betalactámicos son antibióticos hidrofílicos cuya distribución generalmente se restringe al espacio extracelular, por lo que cuando aumenta el volumen de distribución, estas drogas podrían diluirse y quedar por debajo del objetivo de concentración óptimo (2).

La unión a proteínas es una propiedad relevante de las drogas, ya que la fracción no unida es la farmacodinámicamente activa, responsable del beneficio clínico y de la posible toxicidad. Los pacientes críticamente enfermos presentan una incidencia de hipoalbuminemia de 40-50%. Esta condición se relaciona con menor cantidad de droga unida a proteínas y mayor droga libre. Sin embargo, la hipoalbuminemia suele asociarse con un aumento del volumen de distribución y del aclaramiento renal, por lo que la fracción libre de antibiótico se diluirá. Es por ello que si bien la hipoalbuminemia puede contribuir a las adecuadas concentraciones de antibióticos iniciales, esto puede no ser así a lo largo del intervalo de dosificación (2, 4).

Los pacientes con sepsis grave o shock séptico se encuentran en estado hiperdinámico, lo que conlleva un incremento del flujo sanguíneo renal y de filtrado glomerular, que puede resultar en un aumento del aclaramiento de muchos de los betalactámicos (5). Además, estos pacientes presentan daño

endotelial con la consiguiente fuga capilar y extravasación de líquido al espacio intersticial. Este fenómeno se describe como tercer espacio y genera un aumento del volumen de distribución de los antibióticos hidrofílicos, con la consiguiente disminución de la concentración plasmática (6). A su vez, las infecciones severas causan disfunción microvascular, lo cual se traduce en menor penetrancia del antibiótico en el tejido correspondiente al foco de infección (5).

La mayoría de los antibióticos betalactámicos se eliminan por vía renal y existen estudios que documentan una relación inversa entre el aclaramiento de creatinina y las concentraciones del betalactámico (3). El síndrome de riñón hiperfiltrante, el cual se define como ClCr mayor o igual a 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se asocia con concentraciones subterapéuticas de betalactámicos y, por lo tanto, con mayor riesgo de fracaso terapéutico. Las condiciones clínicas que producen aumento en el aclaramiento renal son la sepsis, el trauma, las quemaduras, la pancreatitis, la isquemia y las cirugías mayores, todas situaciones frecuentes de hallar en pacientes críticos (2).

El dosaje de antibióticos en pacientes críticamente enfermos es un desafío en la actualidad. Estos pacientes, además de poseer cambios fisiológicos dinámicos que inciden en la relación PK/PD, presentan una alta morbimortalidad asociada a las infecciones, por lo que optimizar la dosis de antibióticos es fundamental para mejorar los resultados. Hoy en día, el dosaje de concentración de antibióticos aminoglucósidos y glicopéptidos es una práctica de uso habitual para individualizar las dosis de tratamientos. De esta forma se optimiza la eficacia del fármaco y se disminuye el riesgo de toxicidad para el paciente. Sin embargo, la expansión de esta práctica a los betalactámicos no se realiza como intervención de rutina. En esta clase de antibióticos el motivo no sería disminuir la toxicidad sino reducir la frecuencia de fallos en los tratamientos y la resistencia emergente, corrigiendo las dosis subóptimas de antibiótico (5). Estudios *in vitro* y en animales establecen que el objetivo farmacodinámico es que el antibiótico libre se encuentre por encima de la CIM entre el 40 y 70% del tiempo. En pacientes críticamente enfermos existen estudios que sugieren que los betalactámicos deben mantenerse por lo menos 6 veces por encima de la CIM del patógeno sospechado para prevenir la resistencia emergente y 4 a 5 veces por encima de la CIM para estar frente a la mayor actividad bactericida optimizando los resultados clínicos (5).

El objetivo de este trabajo fue establecer si las dosis de betalactámicos de uso habitual en pacientes críticamente enfermos alcanzan las concentraciones que se asocian con

una máxima actividad bactericida y determinar las variables de PK/PD que se vinculan con concentraciones subóptimas de antibióticos betalactámicos.

## Materiales y métodos

Estudio prospectivo realizado en pacientes internados en la unidad de terapia intensiva del Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero de la ciudad de Bahía Blanca, entre enero de 2018 y enero de 2019. Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, sin presentar criterios de exclusión, mediante un muestreo por conveniencia.

### Criterios de inclusión

- Consentimiento informado por escrito obtenido del paciente o de su representante legal.
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes que iniciaron tratamiento empírico con alguno de los siguientes antibióticos betalactámicos: cefazolina, ceftriaxona, ceftazidima o meropenem.

### Criterios de exclusión

- Insuficiencia renal aguda.
- Criterios de diálisis.
- Síndrome ascítico edematoso.
- Síndrome nefrótico.
- Grandes quemados.
- Infecciones del sistema nervioso central.
- Endocarditis
- Infecciones osteoarticulares.

### Objetivo PK/PD

Se definió objetivo PK/PD como la relación entre la concentración calculada de antibiótico libre en plasma en el 50% del intervalo de dosis y la CIM.

- Concentración de droga libre: fracción de antibiótico no unida a proteínas. La unión a proteínas se definió según la bibliografía en 80% para cefazolina, 90% para ceftriaxona, 17% para ceftazidima y 2% para meropenem (7).
- CIM: Se utilizaron los puntos de corte de CIM definidos

por el CLSI para los principales patógenos susceptibles que se sospechan al momento de iniciar un determinado antibiótico (8). Dentro de un género de bacterias se utilizó de referencia el patógeno con CIM más elevada. Por ejemplo, para *Staphylococcus* spp., se utilizó el punto de corte de *Staphylococcus aureus* que es 4. Cuando se hace referencia a cefazolina, considerar que se utilizaron los puntos de corte para cefoxitina.

- Objetivo 50% fT>CIM: concentración de droga libre mantenida por encima de la CIM del patógeno sospechado en el 50% del intervalo de dosis.
- Objetivo 50% fT>CIM x 4: concentración de droga libre mantenido por encima de 4 veces la CIM del patógeno sospechado en el 50% del intervalo de dosis.

Para realizar el análisis de objetivos de PK/PD se definió, para cada uno de los antibióticos, los posibles microorganismos susceptibles esperados:

- Cefazolina: *Staphylococcus* spp. (CIM 4) y *Enterobacteriaceae* (CIM 2).
- Ceftriaxona: *Enterobacteriaceae* (CIM 1).
- Ceftazidima: *Enterobacteriaceae* (CIM 4) y *Pseudomonas aeruginosa* (CIM 8).
- Meropenem: *Enterobacteriaceae* (CIM 1) y *Acinetobacter* spp. (CIM 2).

Se realizaron 29 dosajes de antibiótico, siendo algunos de ellos analizados con relación a dos microorganismos. Por ejemplo: un dosaje de cefazolina fue analizado con relación a la CIM para *Staphylococcus* spp. y a la CIM para *Enterobacteriaceae*. Es por esto que en los resultados se expresan 55 comparaciones.

### Toma de la muestra

A excepción de la extracción sanguínea, no existió intervención en este estudio que pudiese haber afectado el tratamiento del paciente. Las dosis de antibióticos utilizadas fueron definidas por los médicos tratantes de acuerdo con las sistemáticas hospitalarias para cada infección. En ningún caso se efectuó dosis de carga. La extracción de sangre para el dosaje de concentración del antibiótico fue realizada en la fase estable del antibiótico, es decir, luego de administrada la cuarta dosis y al momento de cumplir el 50% del intervalo de dosis. Las extracciones estuvieron a cargo de técnicos de

laboratorio. Las muestras fueron procesadas, almacenadas a 4°C y luego transportadas dentro de las 24 horas a un laboratorio privado que realizó el análisis de las mismas.

### Análisis de las muestras

La determinación de la concentración sérica de cada antibiótico se realizó mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC). Se utilizó un HPLC serie 1200 de Agilent Technologies con detector UV DAD. Las soluciones madres usadas fueron de Santa Cruz Biotechnologies calidad HPLC. El rango reportable fue de 5 a 500 ng/mL para cada antibiótico. Las muestras de suero fueron desproteinizadas, evaporadas a sequedad y retomadas en fase móvil (FM). Se inyectaron en una columna CN 150x4,6mm-5 $\mu$ m con una FM de buffer fosfato y metanol al 95%. Las longitudes de onda usadas fueron 240, 258, 273 y 299 nm para ceftriaxona, ceftazidima, cefazolina y meropenem respectivamente (9).

### Recolección de datos

Los datos fueron recolectados por los investigadores a través de un formulario de reporte diseñado para tal fin. Se incluyeron variables demográficas (sexo, edad, altura, peso) y clínicas (aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas el mismo día que se realizó el dosaje de betalactámico, estimación del filtrado glomerular por medio de la fórmula MDRD, albúmina, foco infeccioso, gravedad del paciente por medio del APACHE II al ingreso y al momento de la toma de la muestra). Se registró el antibiótico utilizado, la dosis, el tipo de infusión, la frecuencia de administración, el día y la hora de la dosis y de la toma de muestra.

### Análisis de resultados

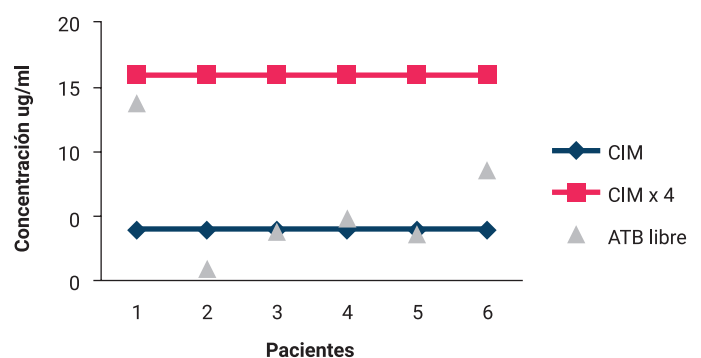
Se analizaron los datos obtenidos en el programa SPSS. Se calculó la frecuencia de ocurrencia de los objetivos de PK/PD. Se comparó el grupo de pacientes que alcanzó el objetivo 50% fT>CIM x 4 con el que no lo logró en cuanto a las variables estudiadas. Las mismas se expresaron como porcentajes de frecuencia o como medias con desvío estándar. En la comparación de subgrupos se utilizó la prueba t para muestras independientes para calcular la diferencia de medias de las variables numéricas y la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las asociaciones con valores de  $p < 0,05$  fueron consideradas estadísticamente significativas.

## Resultados

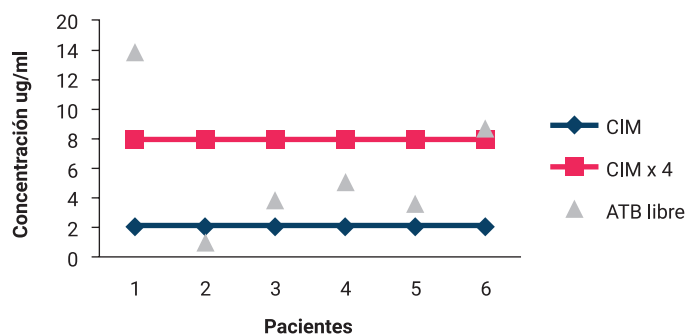
### Datos demográficos y clínicos

Se incluyeron 29 pacientes que utilizaron betalactámicos durante el tiempo de estudio. El 62% fueron hombres y el promedio de edad de 48,2 años (DS 17,1). Los principales motivos de ingreso fueron politrauma (41,4%) y neumonía (17,2%), seguidos de pancreatitis (10,3%), shock séptico (6,9%), post-operatorio de cirugía programada (6,9%) e insuficiencia cardíaca (6,9%), entre otros. Los pacientes comenzaron el antibiótico en promedio a los 9 días de internación (DS 9). En el 41% se utilizó meropenem, en el 28% ceftazidima, en el 21% cefazolina y en el 10% ceftriaxona, siendo el principal foco de sospecha de infección el respiratorio. Todos los pacientes recibieron las dosis de antibiótico en intervalos regulares y en ninguno se utilizaron dosis de infusión continua. En el 82,8% de los pacientes se aisló al menos un microorganismo en los cultivos. Los mismos fueron *Staphylococcus aureus* en un 31,3%; Gram negativos no fermentadores en 28,1% (15,6% *Pseudomonas aeruginosa*, 6,25% *Acinetobacter* spp. y 6,25% *Stenotrophomonas maltophilia*); *Enterobacteriaceae* en el 25% (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp.); seguido de *Haemophilus influenzae* en el 9,4% y *Streptococcus pneumoniae* y *S. viridans*, ambos en 3,1%. El 65,5% de los pacientes se encontraba en shock séptico al momento del inicio del antibiótico. El APACHE II al ingreso fue en promedio 15,4 (DS 6,8), lo cual se corresponde con una tasa de mortalidad estimada del 24% y al momento del dosaje de antibiótico 11,4 (DS 5,1), que corresponde a una mortalidad del 11%. El 58,6% de los pacientes presentaron aumento de aclaramiento renal según el CICr en orina de 24 hs y la totalidad de los pacientes tenía hipoalbuminemia (media 2,4 g/dl, DS 0,21). El balance hídrico fue en promedio 3394 ml positivo (DS 5815).

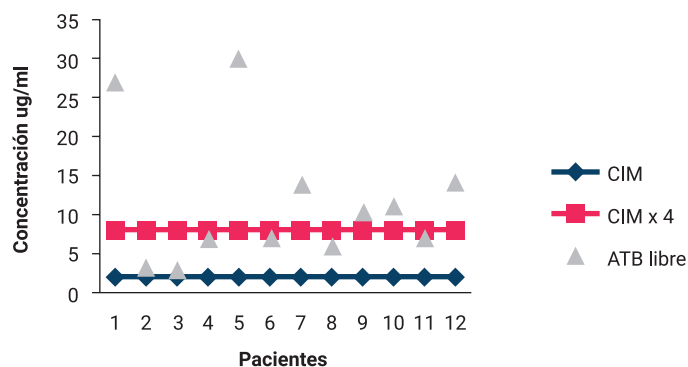
**Gráfico 1. Concentración de ATB libre en pacientes que recibieron cefazolina en relación al objetivo CIM y CIM x 4 de *Staphylococcus* spp.**



**Gráfico 2. Concentración de ATB libre en pacientes que recibieron cefazolina en relación al objetivo CIM y CIM x 4 de *Enterobacteriaceae* spp.**



**Gráfico 3. Concentración de ATB libre en pacientes que recibieron meropenem en relación al objetivo CIM y CIM x 4 de *Acinetobacter***



**Tabla 1. Datos sobre la llegada a los objetivos de farmacocinética/farmacodinamia\* en pacientes críticamente enfermos**

	Antibiótico (n° pacientes)							Total N=55
	Cefazolina n=6		Ceftriaxona n=3	Ceftazidima n=8		Meropenem n=12		
Datos de PK/PD	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	
Dosis en 24 hs†	5 g (DS 1,55)		2 g	5,75 g (DS 0,71)		3 g		
Objetivo 50% f T > CIM	3 (50%)	5 (83,3%)	3 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	12 (83%)	12 (100%)	92,7%
Objetivo 50% f T > CIM x 4	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (33,3%)	8 (100%)	7 (87,5%)	10 (83%)	6 (50%)	61,8%
Peor escenario objetivo 50% f T > CIM x 4	0 (0%)	-	1 (33,3%)	-	7 (87,5%)	-	6 (50%)	48,3%

\* Ver definiciones de los objetivos en materiales y métodos.

† Media (desvío estándar)

### Objetivo PK/PD

Los datos referidos al porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de PK/PD con la dosis empírica de antibióticos se muestran en la Tabla 1. En el 92,7% de los casos se alcanzó el objetivo 50% fT>CIM y el 61,8% cumplió con el objetivo 50% fT>CIM x 4. Si tomamos en cuenta el peor escenario, que sería en el que se basan los tratamientos antibióticos empíricos (el germen susceptible al antibiótico con CIM más alta), solo el 48,3% de los pacientes cumplieron el objetivo 50% fT>CIM x 4. En los Gráficos 1 a 3 se muestran algunos ejemplos de distribución de las concentraciones de antibióticos de los pacientes según el objetivo CIM y CIM x 4.

### Análisis del grupo que alcanzó objetivo 50% fT>CIM x 4 vs el grupo que no lo logró

La Tabla 2 muestra la comparación de ambos subgrupos en términos de variables demográficas, clínicas y de PK/PD. Los pacientes que no cumplieron objetivo 50% fT>CIM x 4 fueron significativamente más jóvenes. Los pacientes que recibieron cefazolina alcanzaron significativamente menos el objetivo 50% fT>CIM x 4, siendo a la inversa en los que recibieron ceftazidima que llegaron al objetivo con mayor frecuencia; ambas diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que no cumplieron el objetivo tuvieron mayor aclaramiento renal que los que llegaron

**Tabla 2. Comparación entre grupo que alcanzó el objetivo de PK/PD y el grupo que no**

Variable		Objetivo 50% fT > CIM x 4 (n=34)	No objetivo (n=21)	Valor de p
Sexo masculino		61,8%	66,7%	0,7
Edad		51,9 (DS 15,5)	41,9 (DS 17,87)	<b>0,02</b>
Peso Kg		80,4 (DS 16,2)	85,8 (DS 14,6)	0,1
IMC		28,5 (DS 6,5)	28,9 (DS 3,65)	0,4
Días de internación al inicio del ATB		9,82 (DS 11,1)	8 (DS 5)	0,3
ATB	Cefazolina	5,9%	47,6%	<b>0,0003</b>
	Ceftriaxona	2,9%	9,5%	0,3
	Ceftazidima	44,1%	4,8%	<b>0,002</b>
	Meropenem	47,1%	38,1%	0,5
APACHE al ingreso		14,9 (DS 6,1)	16,5 (DS 6,9)	0,2
Shock séptico		70,6%	63,2%	0,6
Foco infeccioso	Respiratorio	88,2%	90,5%	0,8
	Pancreático	5,9%	9,5%	0,6
ClCr orina 24 hs ml/min		108,5 (DS 60,6)	108,5 (DS 60,6))	<b>0,01</b>
MDRD ml/min		169,5 (DS 90,3)	173,2 (DS 69,9)	0,43
ClCr orina 24hs > 130 ml/min		47,1%	67,14%	0,6
Balance acumulado ml		2782,2 (DS 5198,5)	4143,1 (DS 6936,3)	0,4
APACHE al momento del dosaje de ATB		11,65 (DS 4,3)	12 (DS 5,46)	0,5
Albúmina g/dl		2,3 (DS 0,38)	2,5 (DS 0,4)	0,05

al mismo, con una media ClCr de orina de 24 hs de 160 vs 108,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p 0,01. En el resto de las variables no se encontró diferencia estadística entre ambos subgrupos. Al comparar el resultado del aclaramiento de creatinina en orina de 24 hs y la estimación de filtración glomerular mediante la fórmula MDRD no existió correlación.

## Discusión

Los pacientes críticamente enfermos presentan volumen de distribución alterado y necesitan mayores dosis iniciales de antibióticos para rápidamente alcanzar las concentraciones terapéuticas. Estos pacientes, además, pueden presentar síndrome de riñón hiperfiltrante, requiriendo aumento de

dosis o aumento en la frecuencia de administración de las mismas. Además, los pacientes críticos usualmente presentan bajas concentraciones de albúmina en plasma, lo cual altera la unión de las drogas a las proteínas, con efectos significativos sobre la farmacocinética. Las consecuencias de la exposición insuficiente a los antibióticos pueden ser severas, ya que existe una clara relación demostrada entre las dosis subóptimas de antibióticos, el fallo en el tratamiento y el desarrollo de resistencia (1).

Este trabajo es el primero en nuestro medio en estudiar las concentraciones de betalactámicos en pacientes críticos y en demostrar que con las dosis utilizadas habitualmente no se está alcanzando el objetivo PK/PD necesario para optimizar los beneficios clínicos. Los resultados mostraron que el 38,2% de los pacientes no alcanzaron el objetivo 50%

$fT > CIM \times 4$ , pero más preocupante aún es que un 7,3% ni siquiera llegaron al objetivo 50%  $fT > CIM$ . Esta situación se produjo con mayor frecuencia en pacientes que utilizaron cefazolina (probablemente debido a que es un fármaco que se une en gran medida a las proteínas plasmáticas) y en menor frecuencia en quienes recibieron ceftazidima (menor unión a proteínas plasmáticas). Los pacientes que no llegaron al objetivo presentaron mayor aclaramiento de creatinina, medido en orina de 24 hs. Esto demuestra que los pacientes con hiperfiltrado glomerular requieren aumento de dosis de antibióticos betalactámicos para llegar a la concentración objetivo que se plantea hoy en día.

Se pudo observar que no existió una buena correlación entre el aclaramiento de creatinina en orina de 24 hs y la estimación de filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD, y que el primer método fue mejor predictor de baja concentración de antibiótico. El uso de la fórmula MDRD no está recomendada para estimar el aclaramiento renal en adultos mayores, pacientes hospitalizados, diabéticos o con cambios muy rápidos en la función renal, ya que la misma sobrestima significativamente el filtrado glomerular con respecto al calculado mediante el aclaramiento de creatinina en orina de 24 hs. Además, la misma es válida para filtrado glomerular entre 15 y 60 ml/min y valores mayores no deberían utilizarse (10). Es por esto que en pacientes críticamente enfermos recomendamos el uso del aclaramiento de creatinina en orina de 24 hs para predecir el comportamiento del antibiótico betalactámico en términos de PK/PD.

El hallazgo de grandes variaciones en las concentraciones en plasma de betalactámicos ya ha sido demostrado en otros trabajos. En un estudio multinacional de prevalencia de objetivo PK/PD en pacientes que utilizaron betalactámicos se observó que el 21% de los individuos no alcanzó el objetivo 50%  $fT > CIM$  y solo el 49% de los pacientes llegó al objetivo 50%  $fT > CIM \times 4$  (1). Otro estudio publicado en la revista *Chest* en 2012 buscó medir las concentraciones de betalactámicos en pacientes críticamente enfermos y encontró que solo el 58% alcanzó el objetivo  $fT > CIM$  y el 31% alcanzó el objetivo  $fT > CIM \times 4$ . El 82% de los pacientes que no alcanzaron los niveles deseados de fármacos presentaron síndrome de riñón hiperfiltrante, siendo el aclaramiento renal un predictor significativo de concentraciones de antibióticos subterapéuticas (4). El estudio de Huttner *et al.*, publicado en 2015, destaca que el aclaramiento renal aumentado fue un predictor de concentraciones bajas de antibiótico (3). Ambos estudios conciben con nuestros hallazgos.

Si bien nuestros resultados impresionan algo más optimistas

en comparación con los porcentajes hallados en la bibliografía, casi un 40% de los pacientes en la terapia intensiva están siendo tratados con concentraciones subóptimas de antibióticos betalactámicos, corriendo el riesgo de presentar peores resultados clínicos y aumentos en la resistencia bacteriana. Este estudio apoya lo que se viene mencionando en estudios recientes acerca de considerar las variables de PK/PD que presenta el paciente para individualizar la dosis del antibiótico y optimizar el tratamiento.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. A pesar de ser de diseño prospectivo, el dosaje de concentración de antibióticos es una foto de la situación de un paciente en un determinado día. Además, por falta de recursos se utilizó un muestreo por conveniencia, el cual podría no ser representativo de la población que utilizó antibióticos betalactámicos en el período de estudio. En el laboratorio de nuestra institución no contamos con la disponibilidad de la CIM de cada patógeno aislado, por lo cual el estudio se basó en suposiciones de acuerdo con los valores de CIM aportados por el CLSI para los patógenos aislados con mayor frecuencia y para los que van dirigidos los tratamientos empíricos. Si las infecciones fuesen por bacterias más susceptibles que el punto de corte del CLSI, nos encontraríamos frente a un mejor escenario donde la llegada a los objetivos PK/PD habría sido mayor que la informada. De todas formas, consideramos que la metodología utilizada en este trabajo es altamente aceptable ya que este es el concepto que rige los tratamientos antibióticos empíricos.

Una limitación que podemos mencionar es que no se realizó determinación de concentración de antibiótico al final del intervalo de dosis, siendo que el objetivo 100%  $fT > CIM \times 4$  es otra de las metas para los betalactámicos en la actualidad. Finalmente, otra de las limitaciones podría ser que no determinamos la concentración de antibiótico en el sitio de infección de cada paciente y nos basamos en la concentración plasmática.

## Conclusiones

Los datos presentados en este estudio muestran que muchos pacientes que reciben antibióticos betalactámicos se encuentran por debajo de las metas de PK/PD para pacientes críticamente enfermos. Estos resultados sugieren que los médicos de las unidades de terapia intensiva deberían redefinir las estrategias para la elección de las dosis de antibióticos betalactámicos, de modo tal que se optimicen

los parámetros PK/PD y, en consecuencia, los resultados clínicos. Los pacientes con riñón hiperfiltrante, al igual que probablemente con otros aspectos farmacocinéticos dinámicos, requieren un abordaje individualizado para asegurar dosis y concentraciones óptimas de betalactámicos. Para ello resulta imprescindible poder medir la concentración plasmática de estos antibióticos.

## Agradecimientos

Se agradece a las siguientes personas por su colaboración en la asistencia técnica para que el estudio pueda ser llevado a cabo: Penacciotti, G.; Matamala M.; Vargas, G.; Laime, Q. y Tali, M.

## Referencias

1. Roberts J, Paul S, Akova M, Bassetti M, De Waele J, Dimopoulos G, et al. DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current  $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 (8): 1072-1083.
2. Blot S, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Nov 20; 77:3-11.
3. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low B-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr;45(4):385-92.
4. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Sub-therapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012 Jul;142(1):30-39.
5. Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of B-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Oct;36(4):332-9.
6. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (2): 99-110.
7. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS, Kashuba ADM. Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antiifnecciosos. En: Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. 8va edición. 2015, p 274-300.
8. Weinstein M, Patel J, Campeau S, Eliopolous G, Galas M, Humphries R, et al. M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th edition. 2018.
9. McWhinney BC1, Wallis SC, Hillister T, Roberts JA, Lipman J, Ungerer JP. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010 Jul 15;878(22):2039-43.
10. Castaño Bilbao I, Slon Roblero MF, García Fernández N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. *Análisis de la orina. Nefro Plus* 2009;2(1):17-30 *Biomed Life Sci*. 2010 Jul 5;878(22):2039-43.
11. Roberts JA, Abdul Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Challenges and Potential Solutions - Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun; 14(6): 498–509.



## Do we meet the goal of pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients receiving beta-lactam antibiotics?

**Introduction:** critically ill patients have physiopathological changes that upset the concentrations of beta-lactam antibiotics. The aim was to determine if the doses of usual use in critically ill patients reach the concentrations associated with maximal activity and to establish the variables of PK/PD that are associated with suboptimal concentrations of antibiotic. Methods: prospective study conducted in an intensive therapy of adults in a period of 13 months. Patients who received cefazolin, ceftriaxone, ceftazidime or meropenem were included. Dosage of antibiotic concentration in plasma was performed at 50% of the dose interval. The concentration of free antibiotic was calculated and compared with the objective 50% fT>MIC and the objective 50% fT>MIC x 4 for susceptible microorganisms, according to CLSI criteria. The group of patients who met the 50% objective fT>MIC x 4 was compared with the one who did not, in terms of PK/PD variables. Results: 29 determinations and 55 comparisons were included. The objective 50% fT>MIC was reached in 92.7% of the cases and the target 50% fT>MIC x 4 was achieved in 61.8%. In the worst scenario, that is, considering the germ susceptible with MIC higher, only 48.3% of patients met the objective 50% fT>MIC x 4. Patients who did not reach the goal 50% fT>MIC x 4 had greater renal clearance than those who reached the goal (160 vs 108.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, p=0.01). Conclusions: a large percentage of critically ill patients receiving beta-lactams do not reach the PK/PD goals recommended nowadays.

**Keywords:** Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Anti-bacterial agents, Beta-lactams, Glomerular filtration rate, Therapeutic drug monitoring, Critically ill.

