

ANTIBIOTICOTERAPIA

Validación farmacéutica en unidades de cuidados intensivos: dosis de carga en infusiones prolongadas de antibióticos

Antibióticos en pacientes críticos:

La optimización de la **terapia antibiótica** en los **pacientes en estado crítico** es fundamental para evitar el fracaso clínico y reducir el riesgo de mayor resistencia antimicrobiana.

La **farmacocinética** y la exposición a los antibióticos pueden verse **modificadas** por alteraciones hemodinámicas (ej. shock séptico) y medidas terapéuticas (ej. expansión con volumen, terapias de reemplazo renal).

Los **microorganismos** que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos suelen ser **resistentes** o tener sensibilidad reducida **a los antibióticos (ATB)**, siendo un desafío seleccionar el esquema correcto y la **posología óptima**.



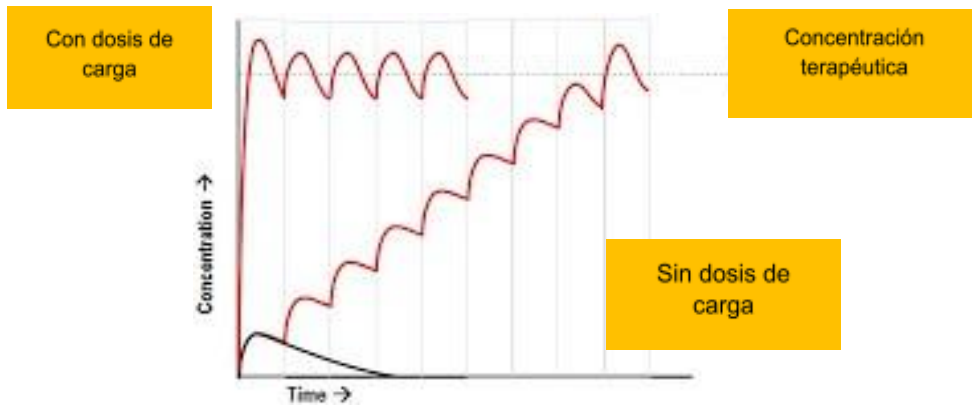
Dosis de carga:

La dosis de carga que permite alcanzar en forma rápida niveles terapéuticos del fármaco es aquella dosis inicial más alta (o administrada más rápido) que las dosis de mantenimiento.

En pacientes críticos en **sepsis** o **shock séptico** es fundamental alcanzar concentraciones terapéuticas **rápidamente** en el momento de mayor carga bacteriana.

Una dosis habitual llevaría a niveles sub terapéuticos por alteraciones en el volumen de distribución y por la **demora de 5 vidas medias** en alcanzar el estado estacionario.

Grafico 1: Comparación de niveles plasmáticos con dosis de carga y sin dosis de carga



¿Qué tener en cuenta al validar?

¡Las dosis de carga no se ajustan a la función renal!

¡Hay que asegurar que el circuito de dispensación no demore la administración!

Vancomicina: 20-35 mg/kg. Verificar dilución y tiempo de infusión para evitar síndrome de hombre rojo, concentración máxima: 10 mg/mL y velocidad máxima de infusión: 1 g/h.

Tigeciclina: 200 mg a pasar en 30 min.

Colistin: 5 mg/kg por peso ideal (máximo 300 mg) por única vez.

Meropenem, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, cefepime: una dosis plena a pasar en 30 minutos.

Cuándo administrar la primer dosis de mantenimiento luego de la carga:

Cefepime, ceftazidima, colistin, tigeciclina, vancomicina en infusión intermitente: dejar transcurrir un intervalo normal interdosis, aproximando a horarios habituales de enfermería.

Piperacilina-tazobactam: dejar transcurrir 4 horas, y luego aproximar a horarios habituales de enfermería.

ATB en infusión continua: iniciar la infusión inmediatamente luego de la carga.

Infusiones prolongadas:

En antibióticos **concentración dependientes** (cefalosporinas, carbapenemes, piperacilina-tazobactam, aztreonam) se recomienda la **infusión extendida** (3-4 horas) o **continua** (24 horas) para lograr, la mayor parte del tiempo, niveles plasmáticos **por encima de la CIM** de las bacterias predominantes en las

unidades de cuidados intensivos (UCI).

Varios ensayos clínicos han demostrado un impacto clínico beneficioso con ésta modalidad de administración contra infusiones breves.

Tiempos de infusión sugeridos (ver tabla anexa)



- Ceftazidima-avibactam, meropenem, imipenem, cefepime, ceftazidima: **3 horas.**
- Piperacilina-tazobactam: **4 horas.**
- Vancomicina, cefepime, ceftazidima: **infusión continua 24 horas.**

Recomendación Final:

Tres intervenciones farmacéuticas **muy valiosas** para optimizar la farmacoterapia de antimicrobianos en UCI son:



1. Sugerir **dosis de carga** con el objetivo de evitar la latencia y alcanzar rápidamente el estado estacionario en infecciones graves en pacientes críticos. **Dicha dosis de carga no requiere ajuste en insuficiencia renal.**
2. Recomendar la **infusión prolongada** (extendida o continua) para los antibióticos que correspondan (cefalosporinas, carbapenemes, piperacilina-tazobactam, aztreonam).
3. Verificar la **estabilidad fisicoquímica y microbiológica a las temperaturas alcanzadas** en la habitación de los pacientes durante el tiempo de infusión.



Fuentes consultadas y bibliografía recomendada:

Sulaiman H, Roberts JA, Abdul-Aziz MH. Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos. *Farm Hosp*, 2022; 46(3):182-90.

Escobar L. *et al.* Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev Med Chile*, 2012; 140:780-788.

Mei *et al.* The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2019; 98(43):1-9.

Cotta M.O. *et al.* Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*, 2015; 39(9):563-572.

Gilbert, DN *et al.* The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2021.

ANEXO I: Diluciones y estabilidad fisicoquímica para infusiones prolongadas (IE = infusión extendida, IC = infusión continua

ATB	Dilución	Infusión	Estabilidad
Cefepime (1, 3*)	sol. fisiológica, dextrosa 5 %	carga: 30 min mantenimiento: IE 3-4 horas o IC 24 horas	24 h a 25 °C
Ceftazidima (1)	sol. fisiológica, dextrosa 5 %	carga: 30 min mantenimiento: IE 3-4 horas o IC 24 horas	24 h a 25 °C
Ceftazidima-Avibactam (1)	sol. fisiológica, dextrosa 5 %, ringer lactato	IE 3 horas	4 h a 25 °C
Imipenem (1)	sol. fisiológica	IE 3 horas	3 h a 25 °C y 1 h a 30 o 40 °C
Meropenem (1, 2)	sol. fisiológica	carga: 30 min mantenimiento: IE 3 horas IC 8 horas cada 8 horas	3 h a 25 °C
Piperacilina-Tazobactam (1,2,3)	sol. fisiológica, dextrosa 5 %	carga:30 min mantenimiento: E 4 horas IC 24 horas	24 h a 25 °C
Vancomicina (1)	dextrosa 5 %	carga: 30 min por cada 500 m mantenimiento: IC 24 horas	24 h a 25 °C

Beneficios demostrados vs infusiones intermitente en pacientes críticos / infecciones por bacterias multirresistentes:

- 1) Mayor % de concentraciones plasmáticas en objetivo.
- 2) Mayor cura clínica o bacteriológica.
- 3) Menor mortalidad.

*Cefepime: menor mortalidad solo para subgrupo de pacientes infectados por pseudomonas.