

NUEVOS BETALACTÁMICOS/INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS: ¿ES ORO TODO LO QUE RELUCE

**¿SABEMOS QUÉ DOSIS ÓPTIMA
ADMINISTRAR EN EL PACIENTE CRÍTICO
SOMETIDO A TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS?**

**CONGRESO NACIONAL
SEFH**

**BILBAO
5-7 de OCT
2023**

Meri Martín Cerezuela

Hospital Universitari i Politènic La Fe
Coordinadora Grupo FARMIC -SEFH
Farmacéuticos de Medicina Intensiva y Pacientes Críticos



pregunta para televoto



En el paciente en UCI con NAVM en tratamiento con dosis estándar de *ceftolozano/tazobactam* por *Pseudomonas aeruginosa* ¿se requiere un ajuste de dosis tras la implantación de soporte con ECMO?

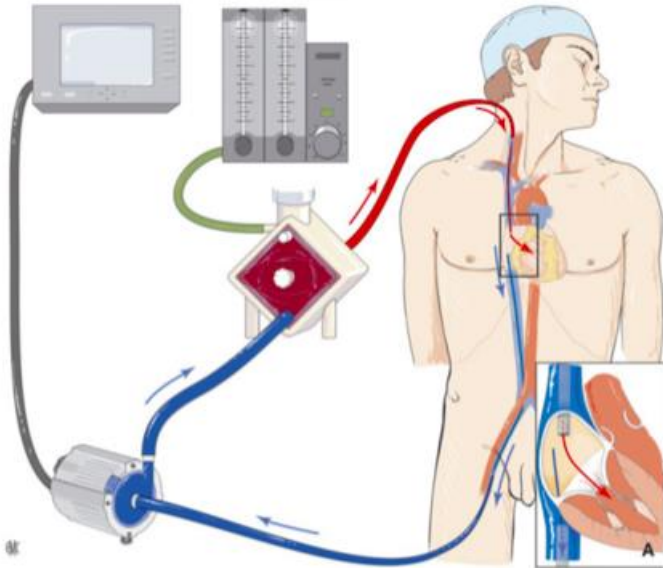
- 1] va a depender del microorganismo causante de la infección
- 2] depende del tipo de ECMO
- 3] Se recomienda ajustar la dosis 1g/8h en perfusión extendida 3h
- 4] Se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas para ajuste de dosis



Oxigenación por Membrana ExtraCorpórea

Sistema de **asistencia mecánica extracorpórea** que actúa
de **soporte circulatorio o respiratorio** como
terapia de puente en pacientes
con fallo cardíaco o insuficiencia respiratoria refractaria

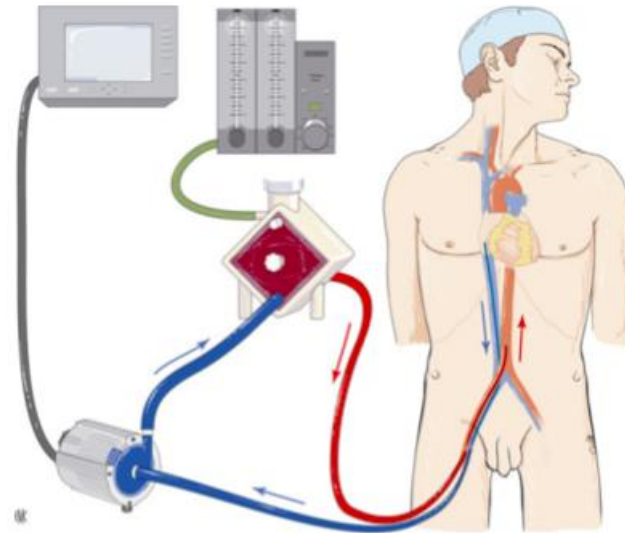
Veno-Venoso



Cánula de drenaje venosa y
de retorno venosa

Soporte respiratorio
SDRA

Veno-Arterial



Cánula de drenaje venosa y
de retorno arterial

Soporte cardíaco y respiratorio
Shock cardiogénico ± SDRA

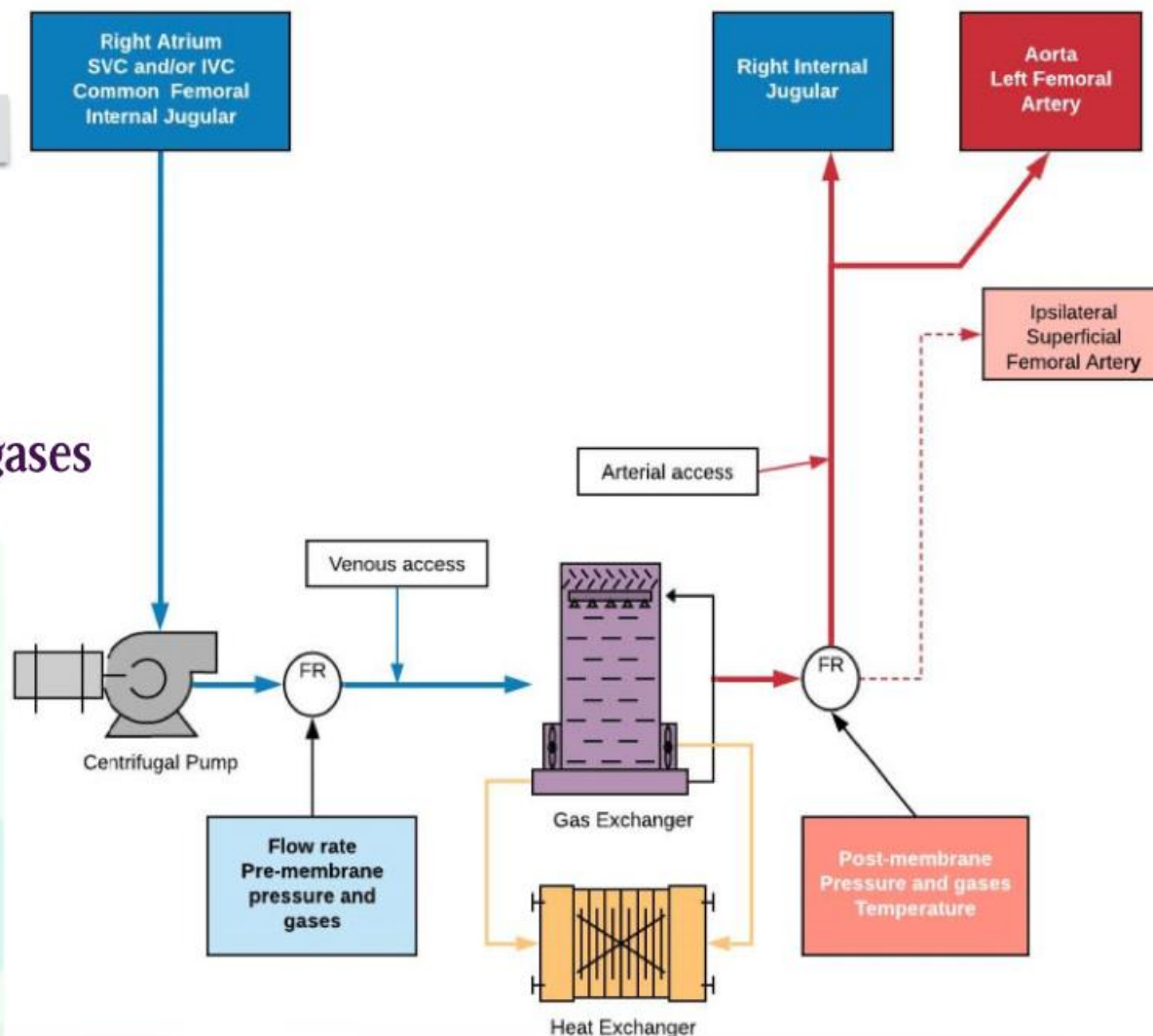




Oxigenación por Membrana ExtraCorpórea

COMPONENTES DEL SISTEMA

1. Cánulas arterial y venosa
2. Bomba centrífuga
3. Consola
4. Oxigenador de membrana
5. Sistema de suministro de gases
6. Intercambiador de calor



Alteraciones pKpD en el **paciente** crítico

↑
Vd

Fluidoterapia intensiva
Fármacos vasopresores
Disfunción endotelial / fuga capilar
Hipoalbuminemia
Transfusiones
Alteración del pH

↓
Cl

Hipoperfusión renal/hepática
Disfunción hepática
Disfunción renal

ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN

OPTIMIZACIÓN PK/PD BETALACTÁMICOS EN EL PACIENTE CRÍTICO

**DOSIS DE
CARGA**

**PERFUSIÓN
EXTENDIDA**

**PERFUSIÓN
CONTINUA**



100% $f_T > C_{MI}$
100% $f_T > 4-8 C_{MI}$

Oxigenación por Membrana ExtraCorpórea

Impacto en PKpD

Fármaco

Peso molecular
Grado de ionización
UPP
Lipofilia

Circuito

Material de las cánulas
Material y permeabilidad de la membrana
Tiempo del circuito
Solución del cebado

Oxigenación por Membrana ExtraCorpórea

Impacto en pKpD

↑ **Vd**

Hemodilución (F hidrofílicos)
Proceso inflamatorio

↓ **Cp**

Secuestro de fármaco por el circuito (F lipófilos con alta UPP)
Tipo de oxigenador de membrana
Tiempo del circuito
Priming solution
Saturación de la membrana

Tercer compartimento

AJUSTE DE DOSIS en ECMO

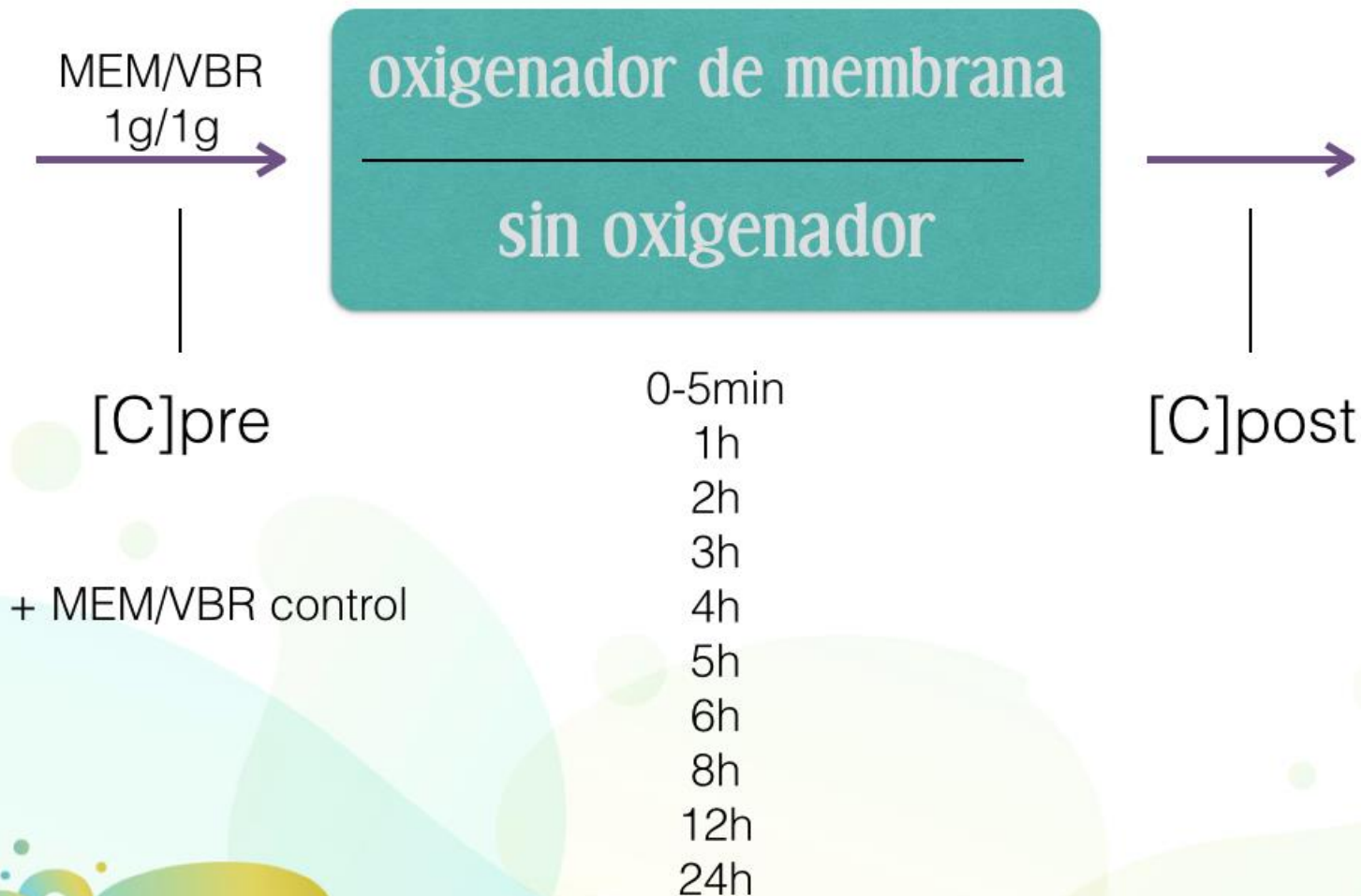
Nuevos betalactámicos / inhibidores betalactamasas

ceftazidima- avibactam
ceftolozano- tazobactam
meropenem- vaborbactam
imipenem-relebactam*

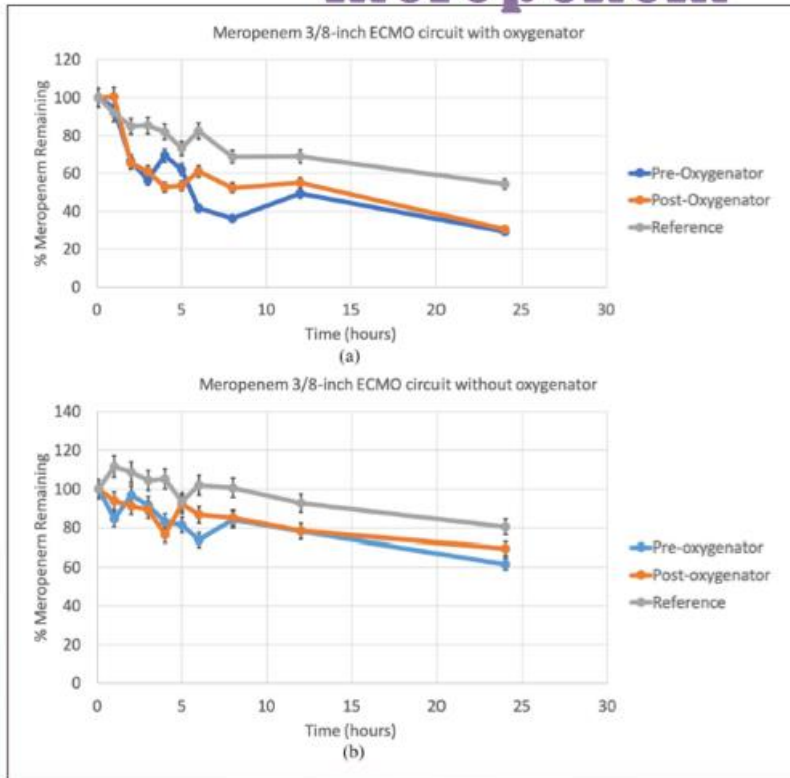


¿Qué sabemos?

MEROPENEM-VABORBACTAM

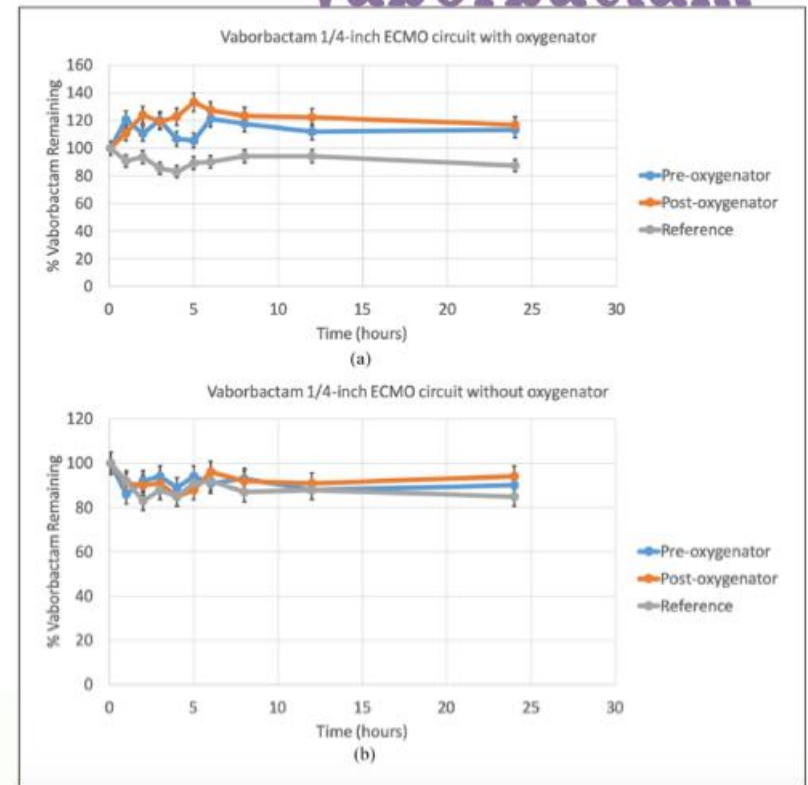


meropenem



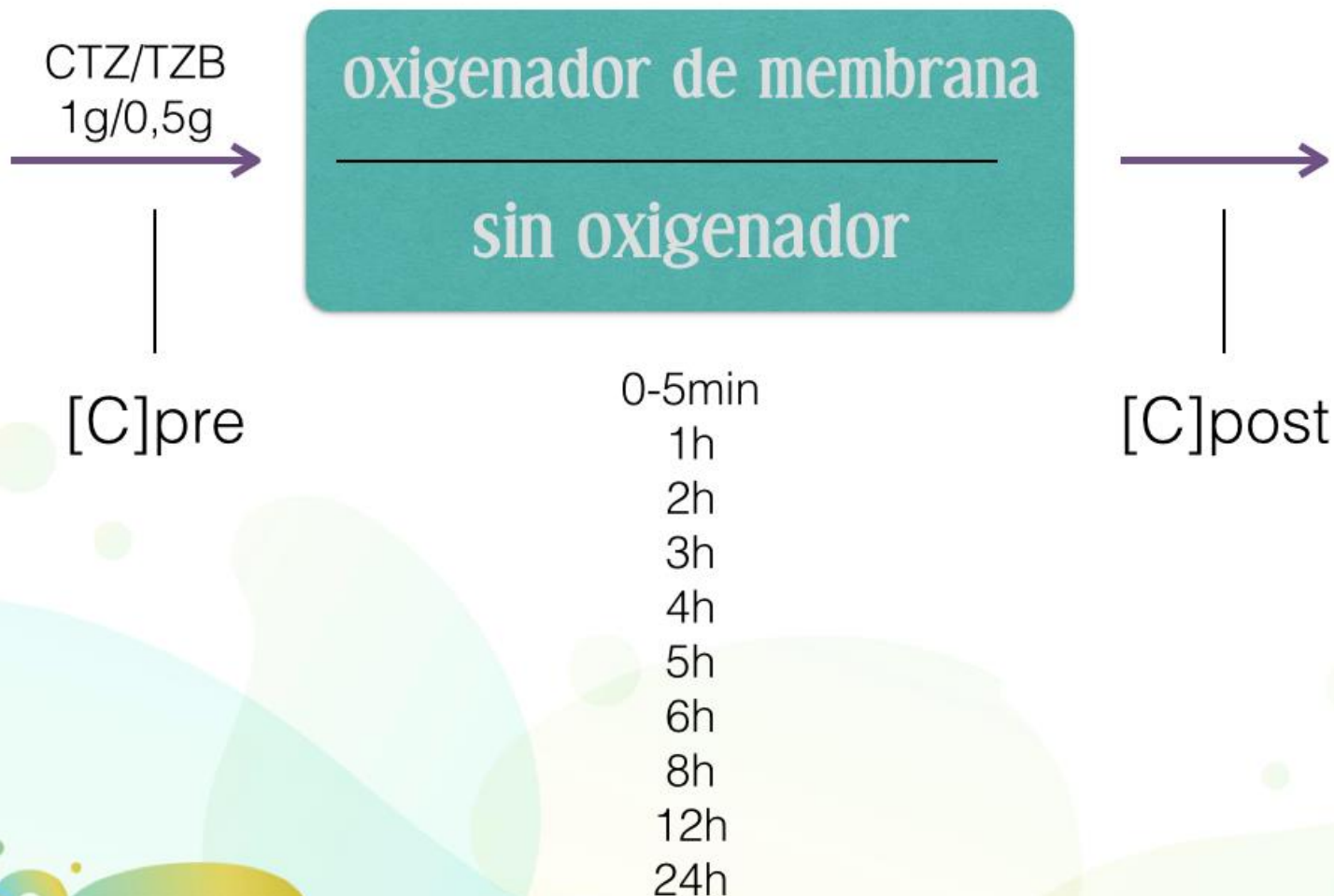
Pérdida significativa de meropenem
55 a 70% en 24 h - con oxigenador
30 a 40% en 24h- sin oxigenador

vaborbactam



vaborbactam < 10%
~ oxigenador

CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM

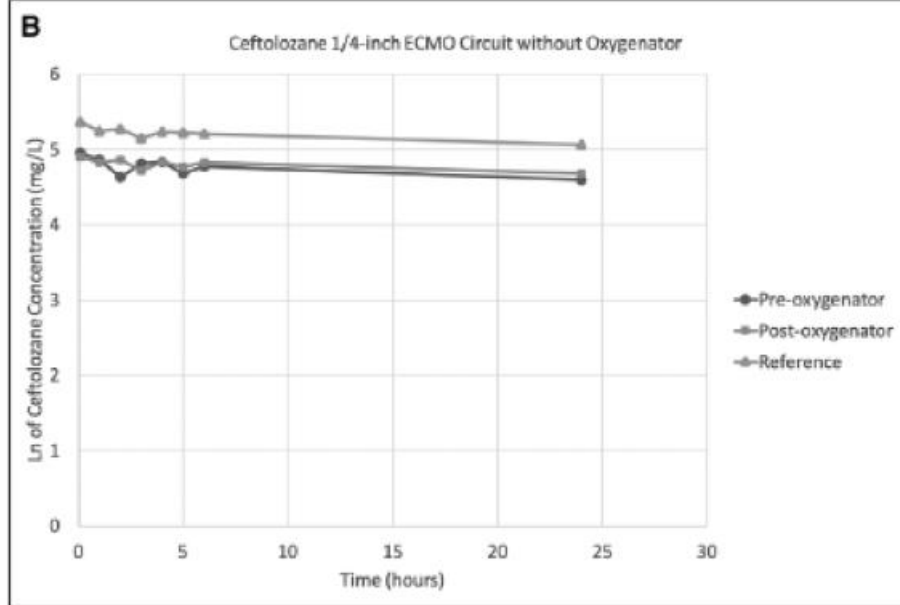
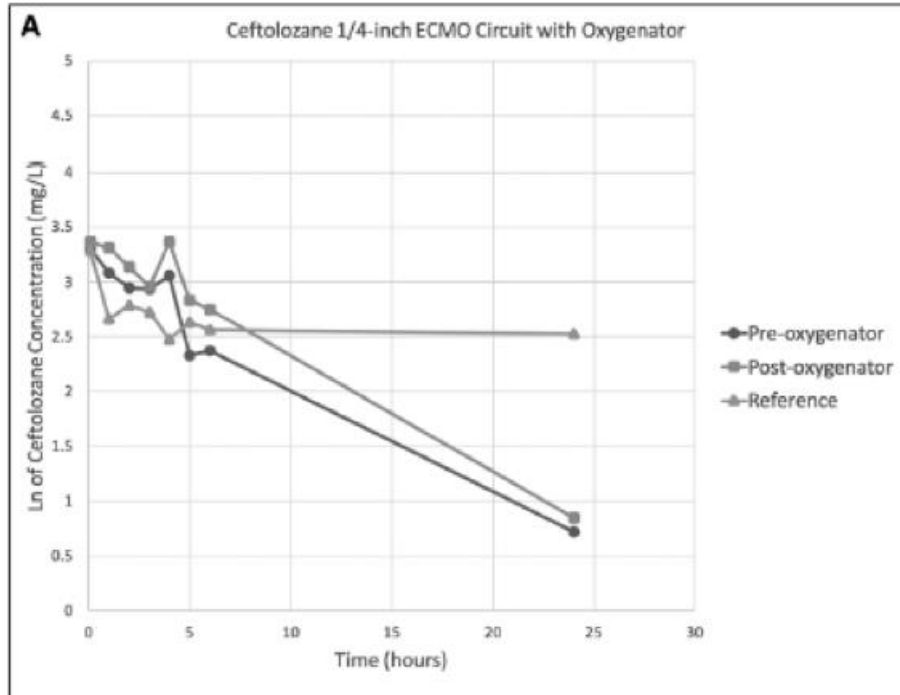


ceftolozano

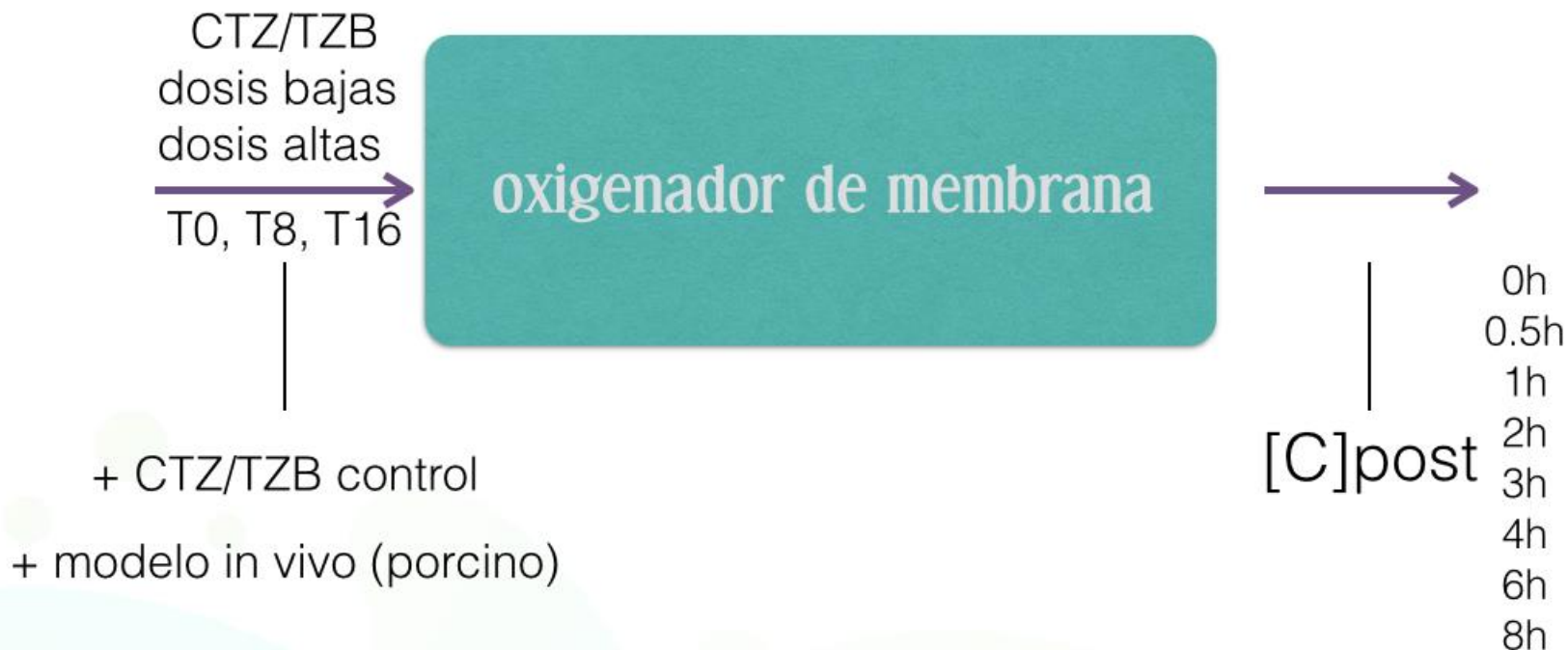
**Pérdida significativa de ceftolozano
85-90% en 24 h - con oxigenador
20-30% en 24h- sin oxigenador**

tazobactam

20-30% en 24 h ~ oxigenador



CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM



+ CTZ/TZB control

+ modelo in vivo (porcino)

CTZ TZB

baja concentración post-ECMO: -5,73% y 1,26%

vs control: -1,94% y 1,33%

alta concentración post-ECMO: -12,95% y -2,98%

vs control: -11,74% y -5,14%

No diferencias significativas

Mané et al. 2020

CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM



modelo in vivo

ceftolozano → no alteración Vd y Cl

tazobactam → no alteración en Vd y ↓ Cl 37%

CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM

Diferencias atribuibles a los materiales del circuito ECMO
diferencia en el revestimiento -> adsorción

Fármaco **hidrófilo** y **baja UPP**,
no debería perderse fármaco por el circuito

 Dosis estándar

CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM



42 años

Insuficiencia respiratoria aguda

ECMO-VV-> Tx pulmonar-> ECMO-VA

Función renal normal

2g/1g c/8h en 1h

Pseudomonas aeruginosa R- carbapenem / CMI 4mcg/mL

HPLC -> Cmin, C1/2h después de terminada la perfusión (Cmax)

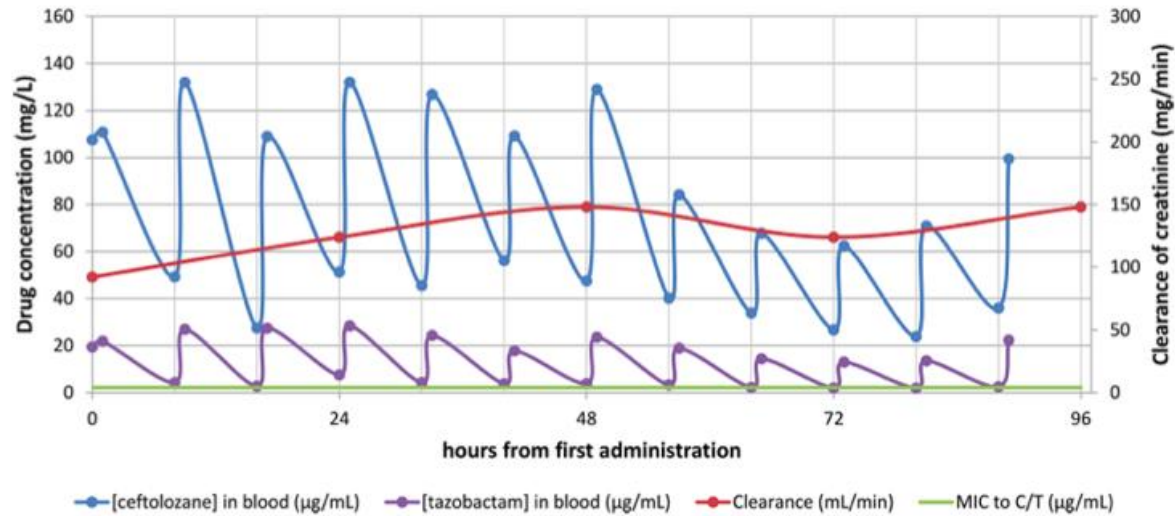


FIG 1 Ceftolozane-tazobactam plasmatic concentrations in the 96 h following LTX.

C_{máx} y C_{mín} más bajas los últimos 2 días
aumento del V_d (equilibrio positivo de líquidos)
y/o al aumento del CL renal

100%*f*T > CMI

CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM



34 años, FQ, Tx bipulmonar

Shock cardiogénico → ECMO-VA

Función renal normal → CVVHDF (d2)

2g/1g c/8h en 1h

Pseudomonas aeruginosa XDR- CMI 1.5 µg/mL
HPLC



CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM

CTZ/TZB
2g/1g



[C]pre

DÍA 1

[ECMO+ FALLO RENAL AGUDO]

DÍA 3

[ECMO+ HDFVVC]

Cmin
Max (1h)

Arterial- Cp 4h
Arterial- Cp 8h

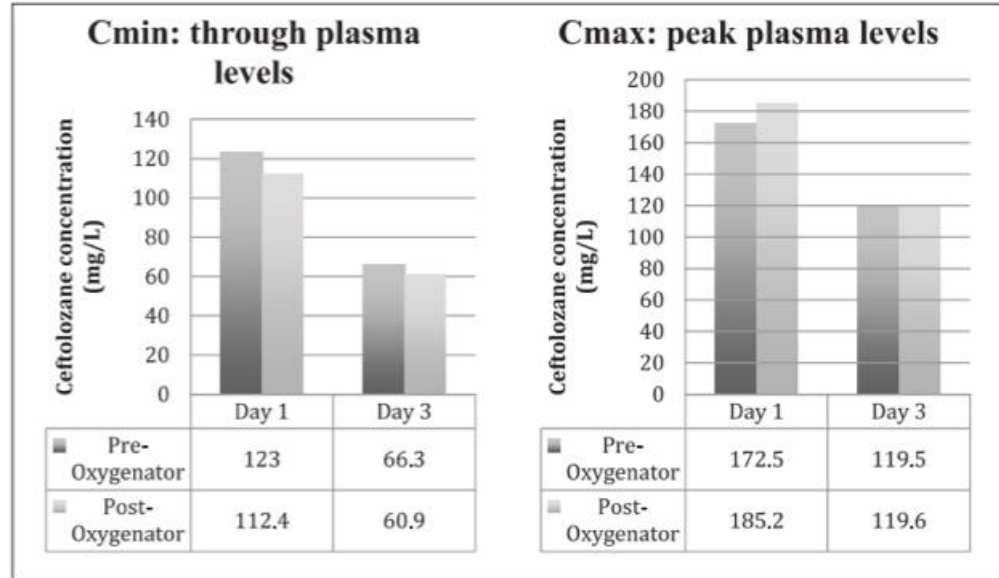
Parámetros pKpD

[C]post



100% $fT > CMI$

R Dosis estándar



Baja tasa de extracción por ECMO

Disminución de Cmin

Incremento de Cmax

saturación del circuito
<10%: no significativo

HDFVVC ~

CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

FARMACOCINÉTICA DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN PACIENTES CRÍTICOS EN TERAPIA SOPORTE CON OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA



LAURA DOMÉNECH MORAL

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN, BARCELONA

[+info]

Ayudas a la investigación
SEFH/FEFH 2021-2022



ELSEVIER

medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/>



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Programas de optimización de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos en caso de infecciones por bacilos gramnegativos multiresistentes



J. Ruiz Ramos^a y P. Ramírez Gallego^{b,*}

PROA EN UCI

R

Epidemiología local
Características del paciente
Patógeno
Uso empírico/ tto dirigido
Indicación, dosis y duración
Resistencias



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Laura Evans,¹ Andrew Rhodes,² Waleed Alhazzani,³ Massimo Antonelli,⁴ Craig M. Coopersmith,⁵ Craig French,⁶



	pK/pD target	Recomendaciones	DOSIS
BETALACTÁMICOS	fT > CMI	-Inicio precoz < 1 hora -Función renal -Peso del paciente	Bolo inicial + perfusión extendida/ continua



Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Critical Care: Adjusting the Dose in Extracorporeal Circulation and to Prevent the Genesis of Multiresistant Bacteria

[Jesus Ruiz-Ramos](#),¹ [Laura Gras-Martín](#),¹ and [Paula Ramírez](#)^{2,*}



	Eliminación renal	pK/pD target	Dosis en TRRC	DOSIS EN ECMO
CEFTAZIDIMA/ AVIBACTAM	85 %	100% <i>f</i> T > CMI	1/0,25g/12h	Dosis estándar
		100% <i>f</i> T > 4CMI	1/0,25g/8h 2g/0.5g/8h	
CEFTOLOZANO/ TAZOBACTAM	85 %	100% <i>f</i> T > CMI	0.5/0.25g/8h 1/0.5g/8h pc 1/0.5g/8h 1.5/0.75g pc	Dosis estándar
		100% <i>f</i> T > 4CMI	1/0.5g/8h 1.5/0.75g pc 2/1g/8h perf ext	

Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada

Personalized antimicrobial therapy in critical and elderly patients

Santiago Grau^{1,6}, Marta de Antonio-Cuscó¹, Sara Ortonobes-Roig², Ibai Los-Arcos^{3,6}, María Jesús Jiménez⁴, Dolors Soy⁵

	pK/pD target	Dosis estándar	DOSIS EN ECMO
CEFTAZIDIMA/ AVIBACTAM		2g/0.5g c/8h (2h)	No disponible
CEFTOLOZANO/ TAZOBACTAM	100% fT > 4xGMI - blact %fT > CT - inhibidor	1g/0.5g c/8h (1h) 2g/1g c/8h (3h)	R No requiere ajuste Aumento Vd, Disminución Cl Secuestro mínimo por ECMO
MEROPENEM/ VABORBACTAM		2g/2g c/8h (3h)	No disponible

Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Dosing Considerations of Novel β -Lactams and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Critically Ill Adult Patients: Focus on Obesity, Augmented Renal Clearance, Renal Replacement Therapies, and Extracorporeal Membrane Oxygenation

[Dana Bakdach](#),^{1,*} [Reem Elajez](#),² [Abdul Rahman Bakdach](#),³ [Ahmed Awaisu](#),⁴ [Gennaro De Pascale](#),^{5,6} and [Ali Ait Hssain](#)⁷

	pK/pD target	Dosis estándar	DOSIS EN ECMO
CEFTAZIDIMA/ AVIBACTAM	100% fT > CMI	2g/0.5g c/8h (2h)	No disponible
CEFTOLOZANO/ TAZOBACTAM		1g/0.5g c/8h (1h) 2g/1g c/8h (3h)	R Dosis estándar 2g/1g c/8h en perf ext
MEROPENEM/ VABORBACTAM		2g/2g c/8h (3h)	No disponible
IMIPENEM/RELEBACTAM		1g/0.25g c/6h (30min)	No disponible



pregunta para televoto



En el paciente en UCI con NAVM en tratamiento con dosis estándar de ceftolozano/tazobactam por *Pseudomonas aeruginosa* ¿se requiere un ajuste de dosis tras la implantación de soporte con ECMO?

- 1] va a depender del microorganismo causante de la infección
- 2] depende del tipo de ECMO
- 3] Se recomienda ajustar la dosis 1g/8h en perfusión extendida 3h
- 4] Se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas para ajuste de dosis



Q&A

¿Que dosis administrar de ceftolozano/
tazobactam a un paciente crítico con
ECMO?

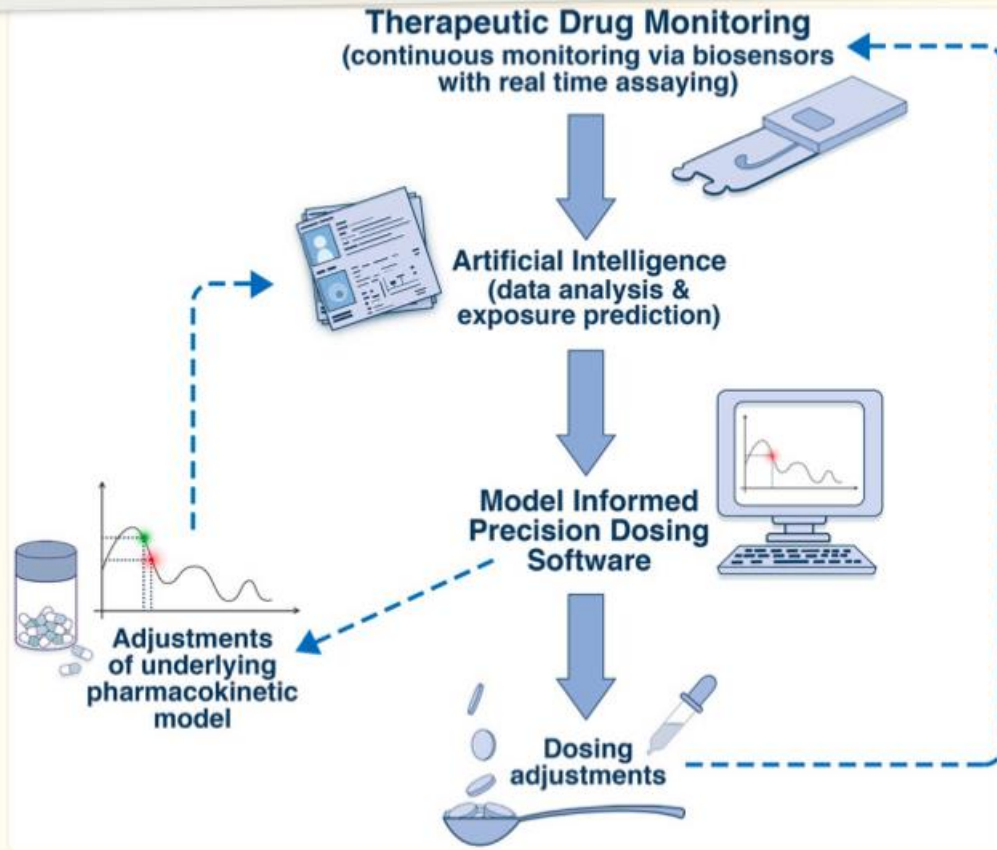


CHATGPT

La dosis de ceftolozano/tazobactam en un paciente crítico con ECMO debe ser determinada por un médico especializado en cuidados críticos o un farmacéutico clínico, ya que depende de varios factores individuales del paciente, como el peso, la gravedad de la infección y la función renal.

Por lo tanto, es crucial que consultes con el equipo médico que está tratando al paciente, ya que ellos podrán evaluar la situación específica y determinar la dosis adecuada, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento. La administración de antibióticos debe ser precisa y adaptada a las necesidades del paciente para garantizar la eficacia y minimizar los riesgos.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL





ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS

Fármacos nuevos

Recomendaciones escasas

Tamaño de muestra limitada



Individualizar la posología

TDM





E S K E R R I K

A S K O

 martin_marcer@gva.es

 meriblody