



PROACYL

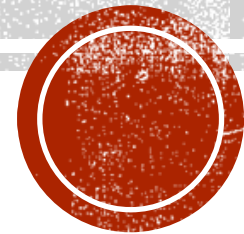


# CONCEPTOS FARMACOLÓGICOS SOBRE ANTIMICROBIANOS

**JOSE JIMÉNEZ CASAUS**

**ÁLVARO CORRAL ALAEJOS**

SERVICIO DE FARMACIA. COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA

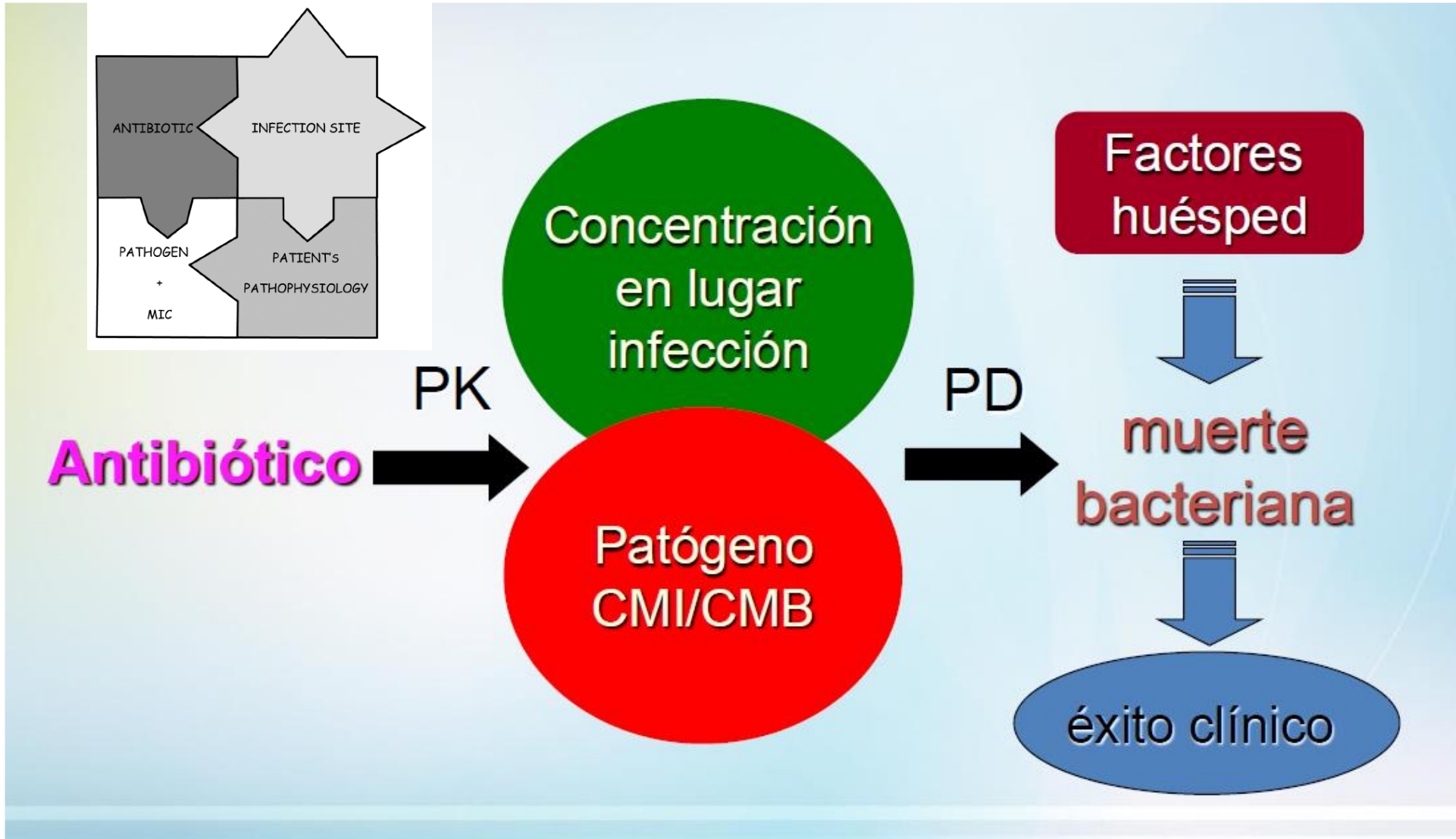


# INDICE

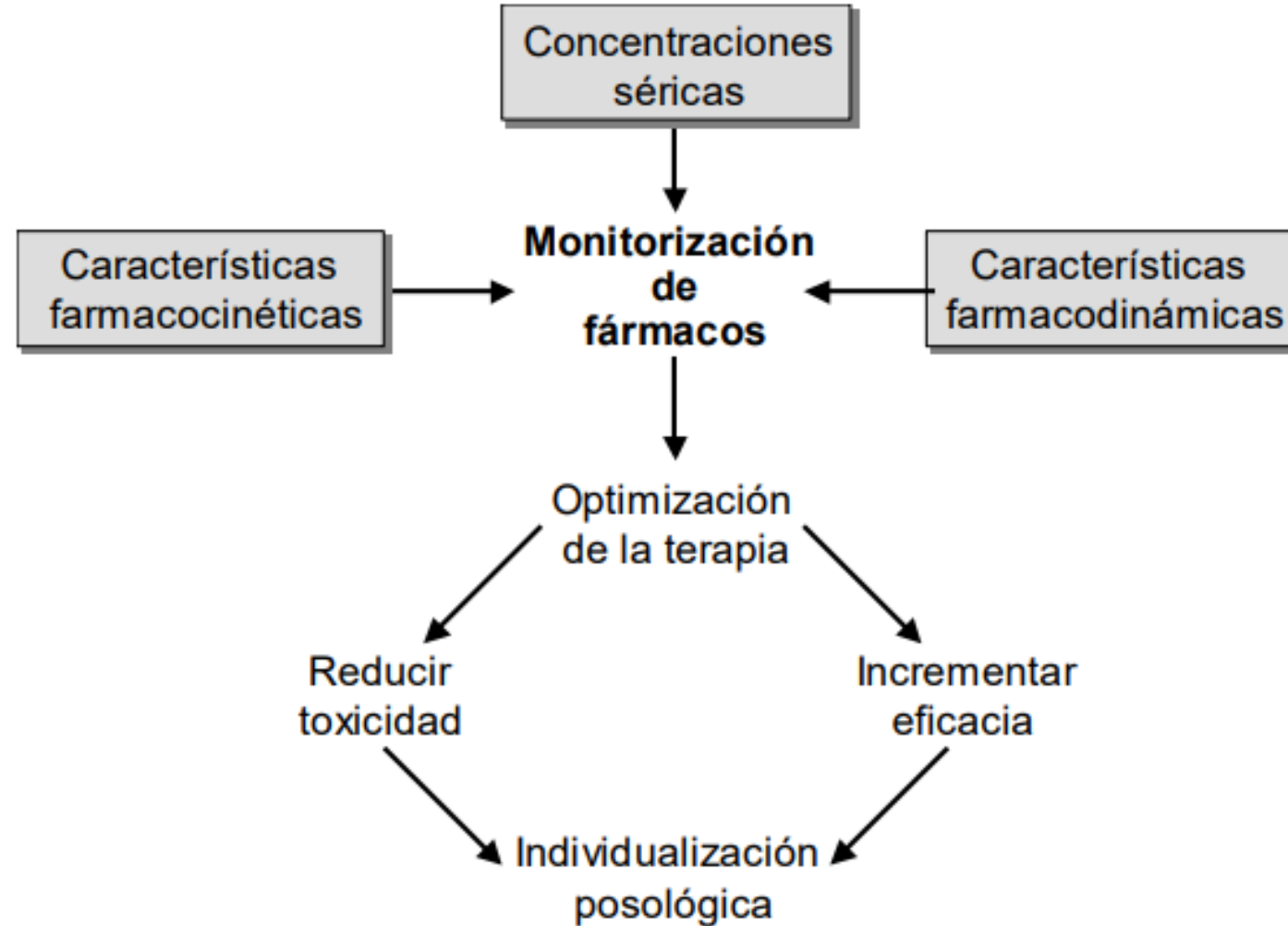
- Conceptos generales PK/PD
  - Parámetros PK
  - Parámetros PD
  - Índices PK/PD
- Aplicación Clínica y Conceptos básicos de Monitorización
  - Vancomicina
  - Linezolid
  - Aminoglucósidos
  - Voriconazol
  - Isavuconazol
  - Retos futuros
- Take home messages



# GENERALIDADES FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA (PK/PD)



# CONCEPTOS BÁSICOS



# CONCEPTOS BÁSICOS

## Monitorización farmacocinética

Estrecho margen terapéutico

Relación concentración – Respuesta

No medida de eficacia con otros parámetros

Elevada variabilidad farmacocinética

## Individualización posológica

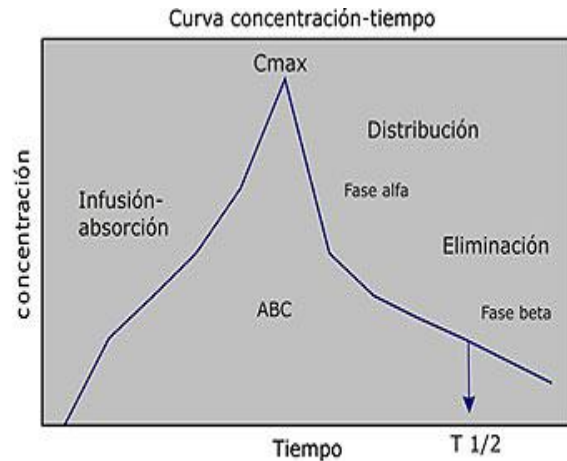


# GENERALIDADES FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA (PK/PD)

## FARMACOCINÉTICA (PK)

■ “F  
ac  
cc

■ Es  
pc



C<sub>max</sub>: concentración máxima alcanzada por el fármaco;  
ABC: área bajo la curva; T<sub>1/2</sub>: tiempo de vida media del fármaco.

Fig. 1. Curva que describe la concentración del fármaco en función del tiempo.

■ “lo que el organismo hace  
con el fármaco”

## FARMACODINAMIA (PD)

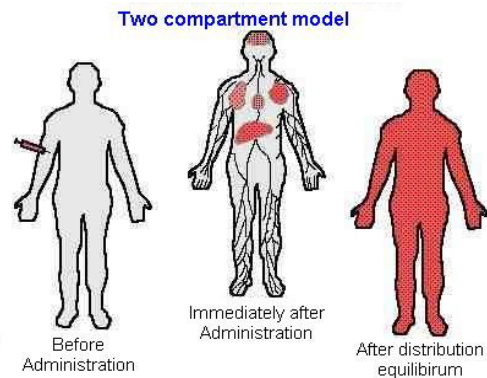
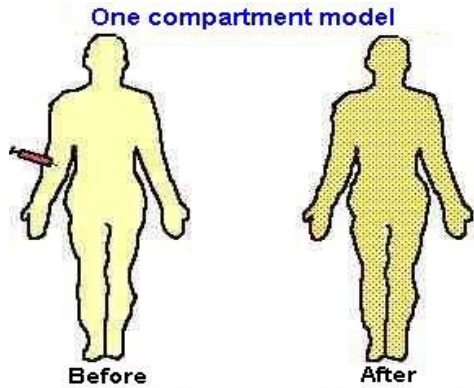


Figura 2. Concentración sérica versus CIM Y CPM  
(patogéno, meta terapéutica)

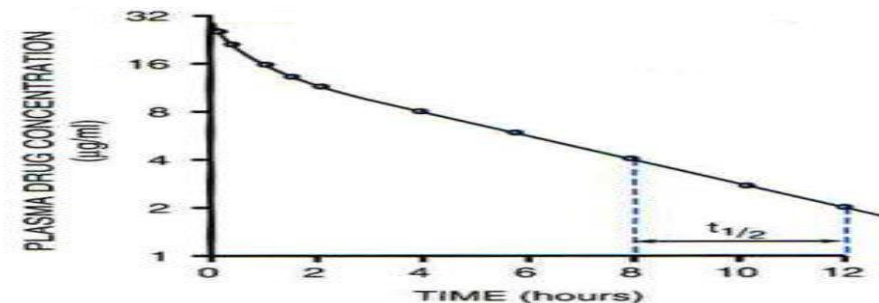
■ “lo que el fármaco hace  
en el organismo”



# PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (PK)



- + Biodisponibilidad (BD): **Administración oral precoz**
- + Volumen de distribución (Vd): **capacidad difusión a tejidos/órganos**
- + Area bajo la curva (AUC): **representa la exposición del organismo al fármaco**
- + Unión a proteínas plasmáticas
- + Estado de equilibrio estacionario (SS)
- + Aclaramiento plasmático (Cl<sub>p</sub>)
- + Semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ): **intervalo de dosificación, ajuste en IR/IH, t° alcanza en alcanzar el SS, necesidad de administrar Dosis carga**



# FARMACOCINÉTICA (PK)

## Distribución

Hidrofílicos	Lipofílicos
Vd bajo	Vd alto
Mala difusión pasiva	Buena difusión pasiva
Inactivo contra patógenos intracelulares	Activo contra patógenos intracelulares
Eliminación renal	Eliminación por metabolismo hepático

Hidrofílicos	Lipofílicos
Beta-lactámicos	Fluorquinolonas
Glicopéptidos	Macrólidos
Aminoglucósidos	Tetraciclinas
Colistina	Linezolid/Tedizolid





# FARMACODINAMIA (PD)

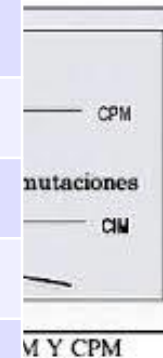


BACTERICIDAS	BACTERIOSTÁTICOS
BETA-LACTÁMICOS	MACRÓLIDOS
GLUCOPÉPTIDOS	TETRACICLINAS
FOSFOMICINA	LINCOSAMINAS
COLISTINA	CLORANFENICOL
AMINOGLUCÓSIDOS	OXAZOLIDINONAS
RIFAMPICINA	SULFAMIDAS
QUINOLONAS	
NITROFURANTOINA	
NITROIMIDAZOLES	
DAPTOMICINA	

- Estudia la relación entre la concentración del fármaco y el efecto.
- En el caso de los antibióticos, se estudia la relación entre la concentración del fármaco y el crecimiento del microorganismo.
  - Concentración Mínima Inhibitoria (CIM)
  - Concentración Mínima Bactericida (CMB)
  - Concentración Post-Antibiótica (CPA)
  - Efecto Post-Antibiótico (EPA)

os.

os para matar o inhibir

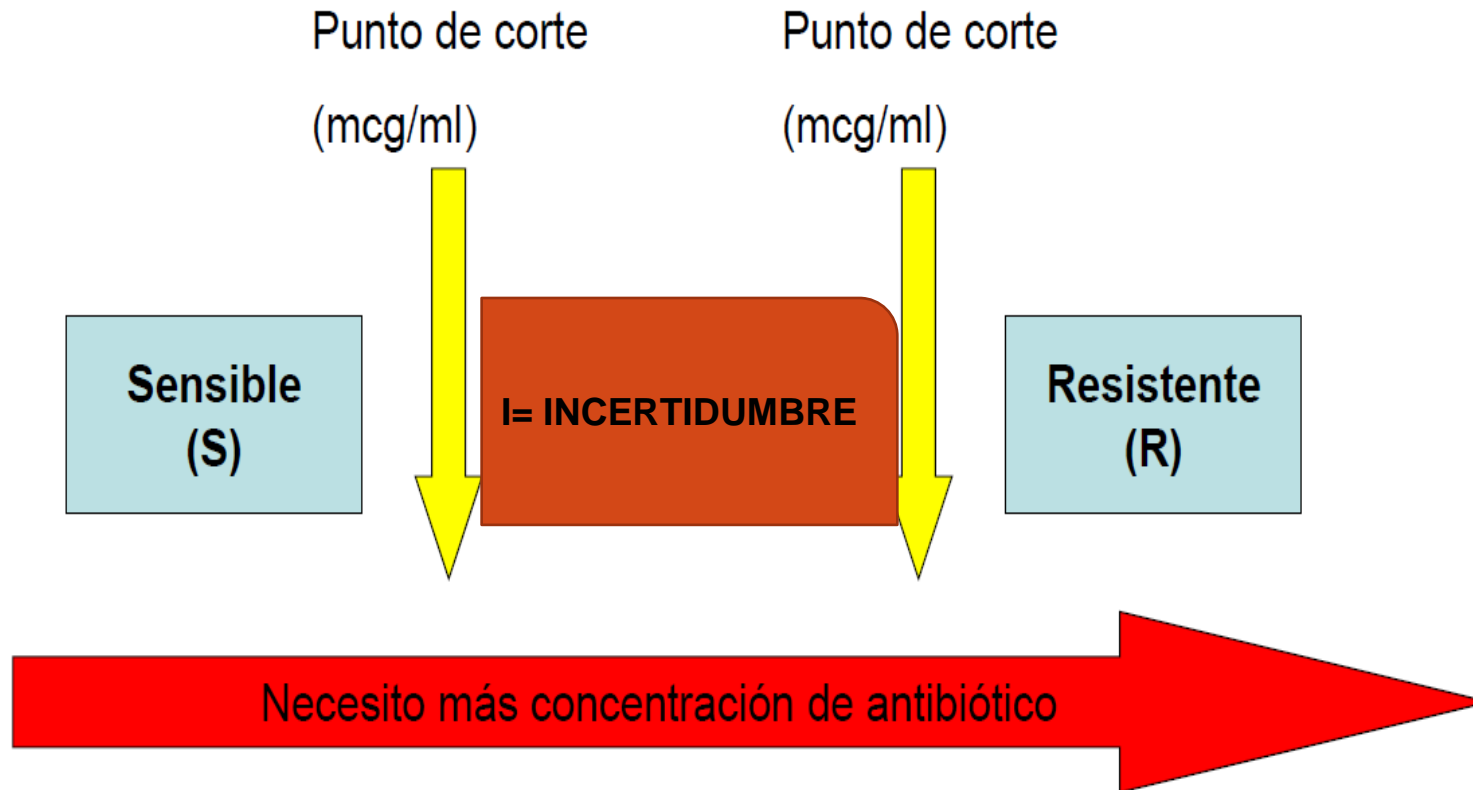


- La farmacodinamia de los ATB, relaciona la actividad Bactericida y Bacteriostática sobre los agentes patógenos que afectan al organismo.



# CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI)

## PUNTOS DE CORTE



# INTERPRETACIÓN DEL ANTIBIOGRAMA



Categorías nuevas	Significado
Sensible	Alta probabilidad de éxito terapéutico con dosificación estándar del antibiótico
Sensible cuando se incrementa la exposición (SIE)	Alta probabilidad de éxito terapéutico asegurando <b>Concentraciones plasmáticas</b> óptimas en el lugar de la infección (realizando ajustes del régimen de dosificación)
Resistente	Alta probabilidad de fracaso incluso con incremento de la exposición

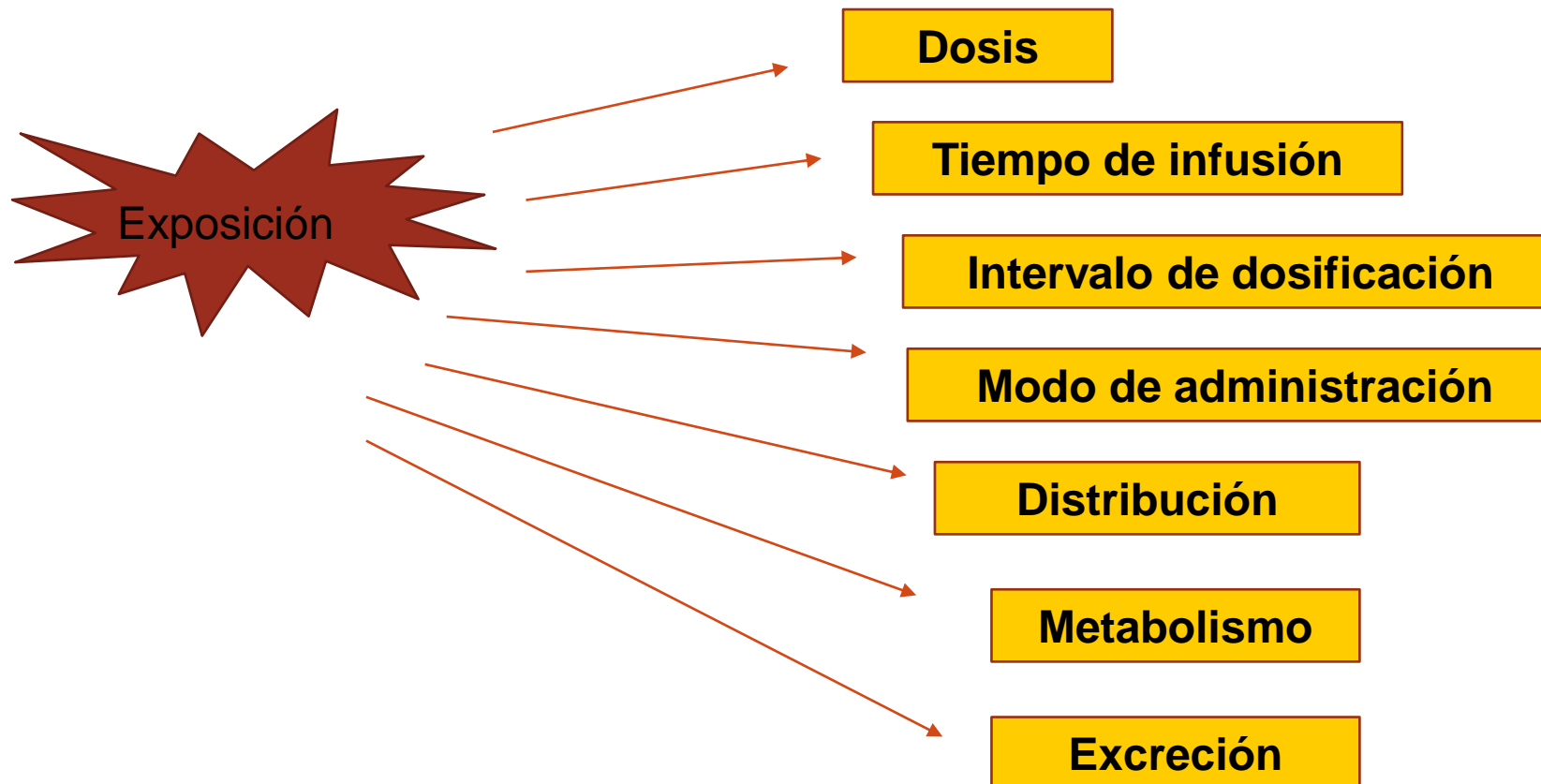
La única diferencia entre “S” y “SEI” es la **cantidad de fármaco** que es necesario en el lugar de la infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada.



# EXPOSICIÓN INCREMENTADAS: ESTRATEGIAS

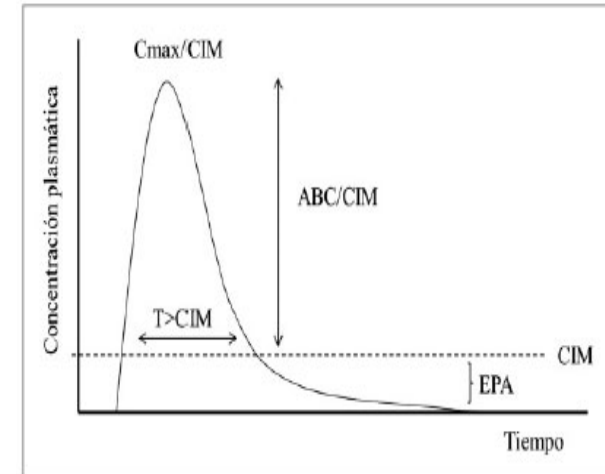
Sensible cuando se incrementa la exposición

Alta probabilidad de éxito asegurando  $C_p$  óptima en el lugar de la infección (ajustes del régimen de dosificación)



# EFECTO POSTANTIBIÓTICO (EPA)

Continuación del efecto bactericida del ATB por periodos prolongados, cuando la concentración del fármaco es mas baja que la CMI.



- B-lactámicos demuestran modesto EPA en G(+), nula sobre G(-) (excepto carbapenems)
- Aminoglucósidos Alto EPA
- Fluoroquinolonas Alto EPA



**Tabla 2. Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas para los antimicrobianos**

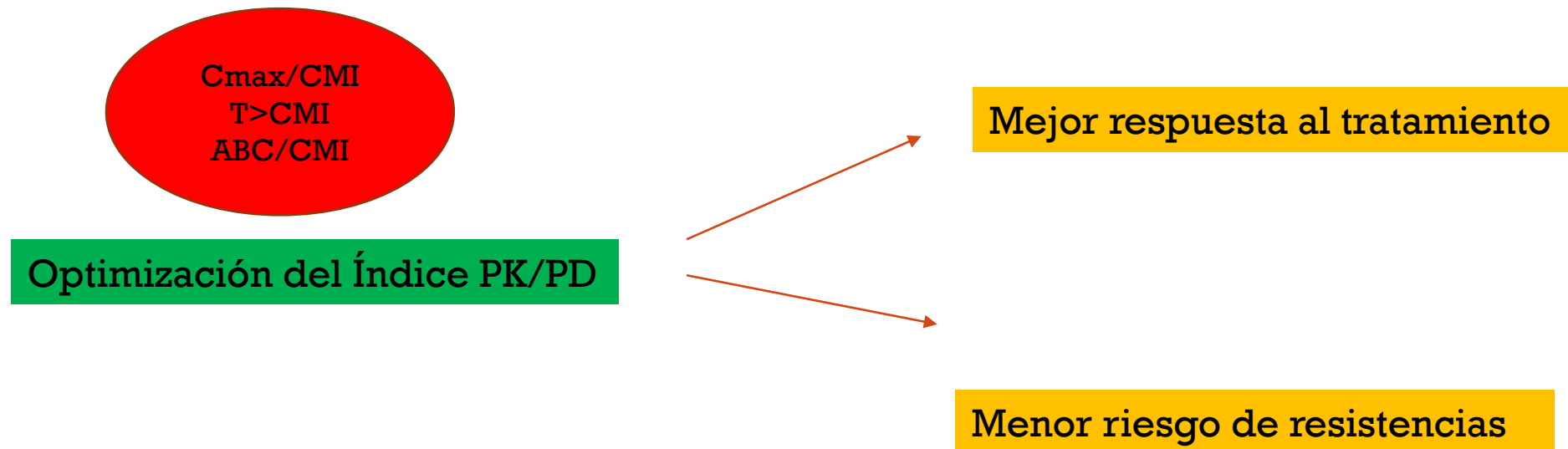
Índice PK/PD	Clasificación	Descripción	Ejemplos
$C_{max}/CIM$	Concentración-dependiente	Relación entre la concentración máxima del antibiótico y la CIM del patógeno causante de la infección	<u>Aminoglicósidos</u>
$T > CIM$	Tiempo-dependiente	Tiempo en que la concentración del antibiótico supera la CIM durante el intervalo de administración	<u><math>\beta</math>-lactámicos: Cefalosporinas</u> Carbapenémicos
$ABC/CIM$	Concentración-dependiente según el tiempo	Relación entre el área bajo la curva de la concentración del antibiótico durante 24 horas, respecto a la CIM del patógeno causante de la infección	Glicopéptidos: <u>Vancomicina</u> <u>Fluoroquinolonas</u>

PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia.  $C_{max}$ : Concentración máxima del antibiótico alcanzada durante el intervalo de administración. CIM: Concentración Inhibitoria Mínima. T: Tiempo. Intervalo de administración. ABC: Área bajo la curva en gráfico Concentración plasmática versus Tiempo.



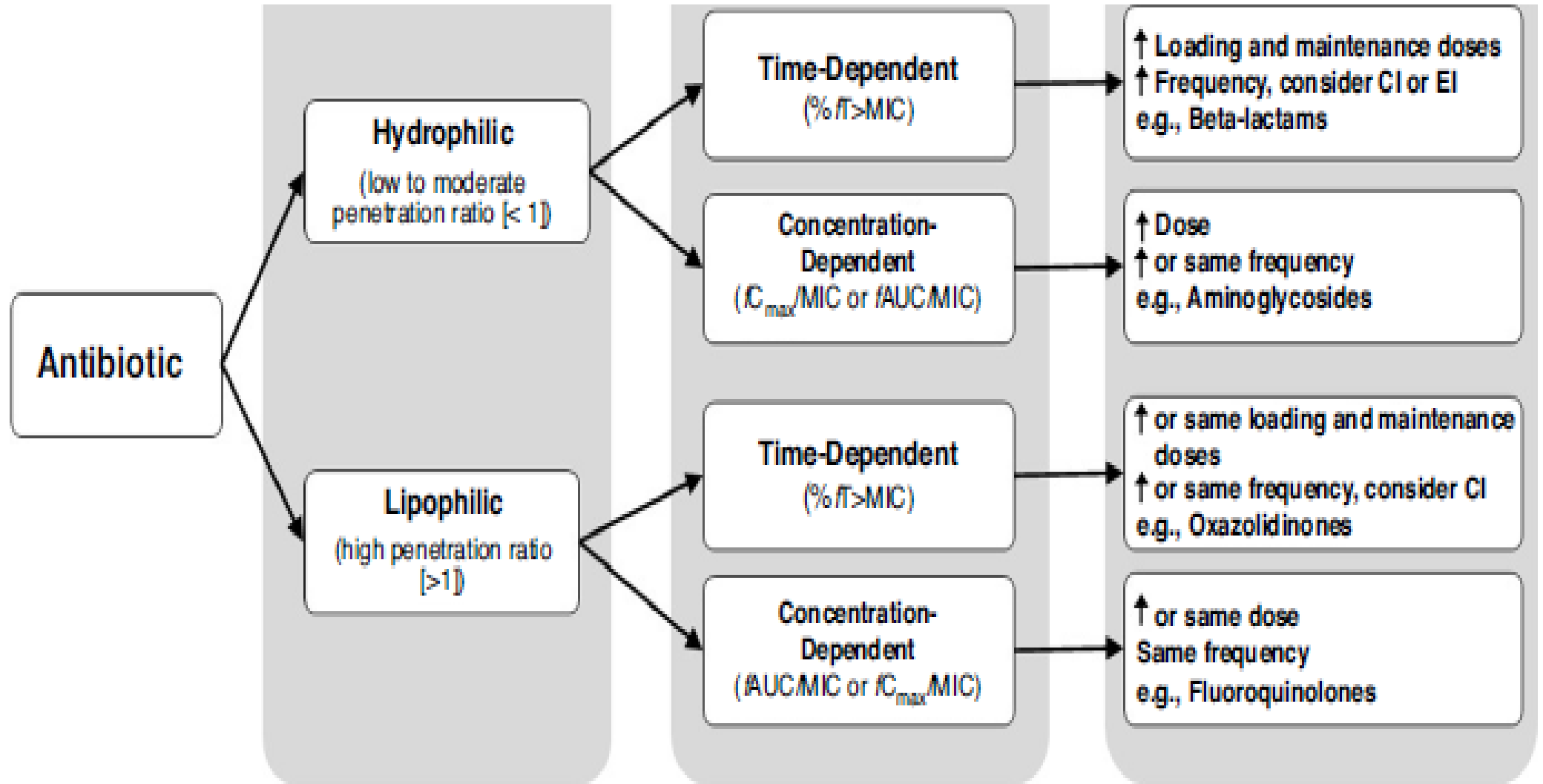
# ¿ Y DE QUÉ SIRVE TODO ESTO?

Los índices PK/PD se relacionan mejor que los parámetros farmacocinéticos solos o que las CMI sola con la efectividad del tratamiento



# APLICACIÓN DE LOS ÍNDICES PK/PD

## Limitaciones Prácticas para la aplicación de los conceptos pk/pd





# INDICE

## - Conceptos generales PK/PD

- Parámetros PK
- Parámetros PD
- Índices PK/PD

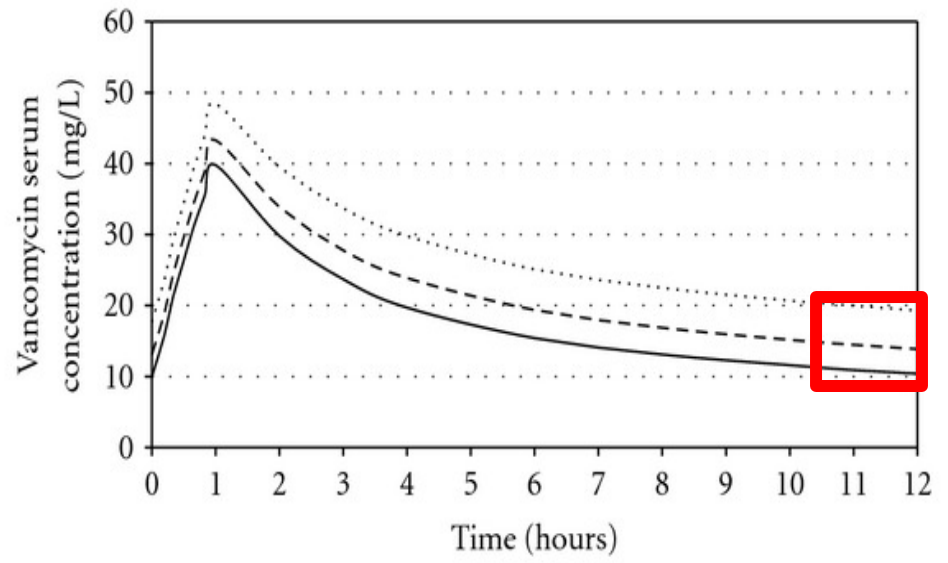
## - **Aplicación Clínica y Conceptos básicos de Monitorización**

- Vancomicina
- Linezolid
- Aminoglucósidos
- Voriconazol
- Isavuconazol
- Retos futuros

## - Take home messages

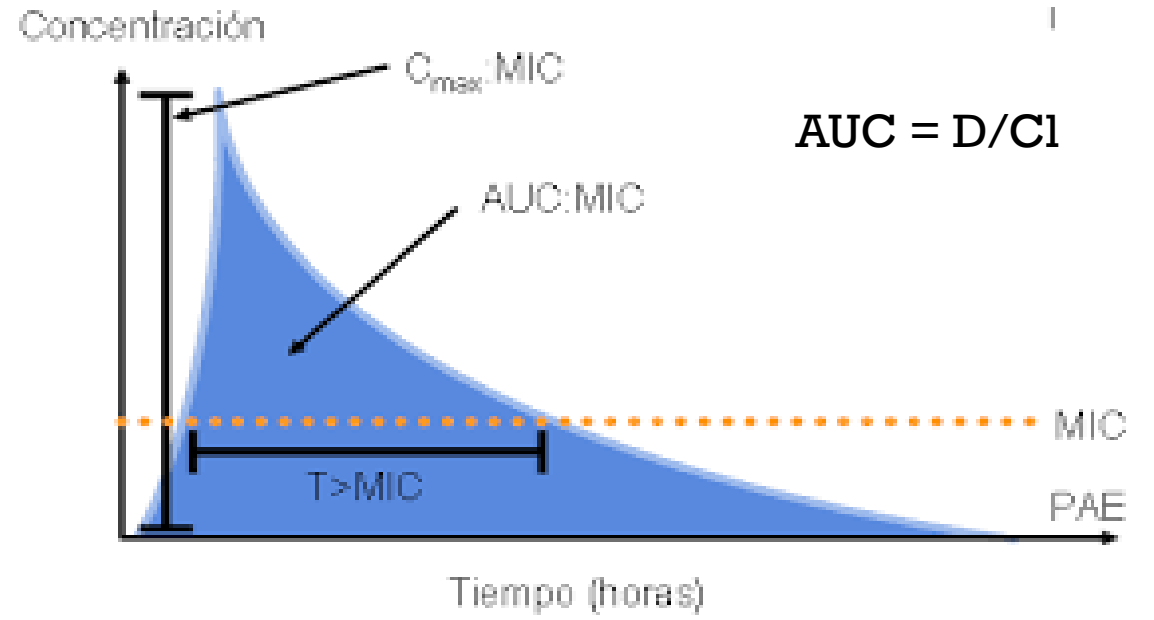


# 1. VANCOMICINA



Tiempo-dependiente  
 $AUC/CMI = 400 - 600$

- Determinación Cmin, previo a la 4ª dosis
- MT: 13-20 mcg/mL ; PC: 20 mcg/mL.
- AUC > 600 → Insuficiencia renal aguda



16/10/2023 08:23 Catéter periférico  
 Cultivo aerobio semicuantitativo  
 Catéter periférico - Cultivo aerobio semicuantitativo (Maki) 1. Staphylococcus epidermidis  
 Se aísla Staphylococcus epidermidis >= 15 UFC: recuento significativo. Elevado número de colonias. Valorar clínicamente.

	1
Cloxacilina	R
Oxacilina	R (>= 4.0)
Linezolid	S (1.0)
Teicoplanina	S (4.0)
Vancomicina	S (2.0)
Daptomicina	S (0.5)



# 1. VANCOMICINA

## ANALISIS DE SANGRE

PRUEBA	MEDIDA	UNIDAD	VALORES DE REFERENCIA
<b>FARMACOLOGÍA</b>			
VANCOMICINA SUERO	15.4	µg/mL	
COMENTARIO FARMACOCINETICO	(!)		

*Concentración de Vancomicina dentro de rango terapeutico, que corresponde a un AUC=626 (Rango=400-600). Para evitar acumulación del fármaco dada la duracion del tratamiento, se recomienda cambiar a 800 mg/8h para Cmin estimadas en torno a 13-14 ng/mL y un AUC=501). Se recomienda volver a monitorizar el Lunes 07/11/2022 previo a la dosis de la mañana.*

*Un saludo.*

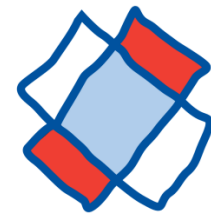
*Jose Jimenez Casaus*

*LE Farmacia Hospitalaria*

*CA Zamora*



# 1. VANCOMICINA



Dosificación basada en parámetros farmacocinéticos poblacionales

Modelos farmacocinéticos poblacionales

```
Date : 24/03/23 00:59
Iteration #      244
      Σ sq =      0.0016
Uc :  0.21 ± 0.0417 L/kg
Cl :  0.05 ± 0.00999 mL/min/kg
Renal Cl (slope) : 0.741 ± 0.0962
```

```
Drug Concentrations
Date   Time   Actual      Estimated
dy/mo/yr hr mn  SDC          fit          initial
mcg/mL  mcg/mL  mcg/mL  mcg/mL
21/03/23 07:30  14.8        14.77 ± 2.55  14.55 ± 5.86
```

F1=Help Esc=Exit

Dosis poblacional: 750 c/12h → AUC/CMI: 502

**Dosis 1000 c/12h → AUC/CMI: 637**

Estimación Bayesiana:

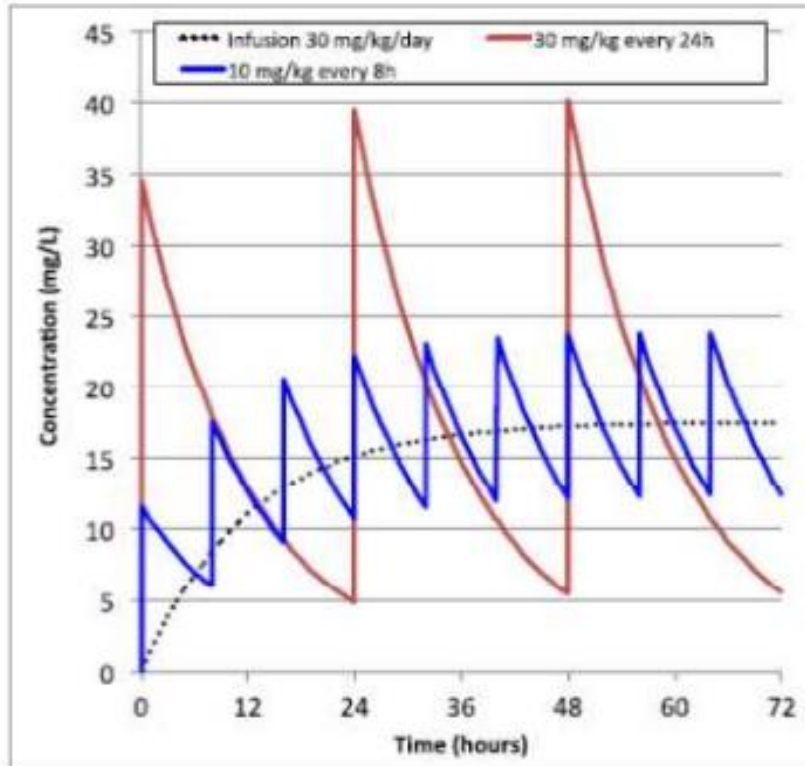
- Dosis
- Peso
- Talla
- Función renal
- Duración tratamiento
- Aislamiento (CMI)

CAZA 2023 → 136 pacientes; 360 determinaciones



# 1. VANCOMICINA

¿Solo Cmin, o Cmin y Cmax?



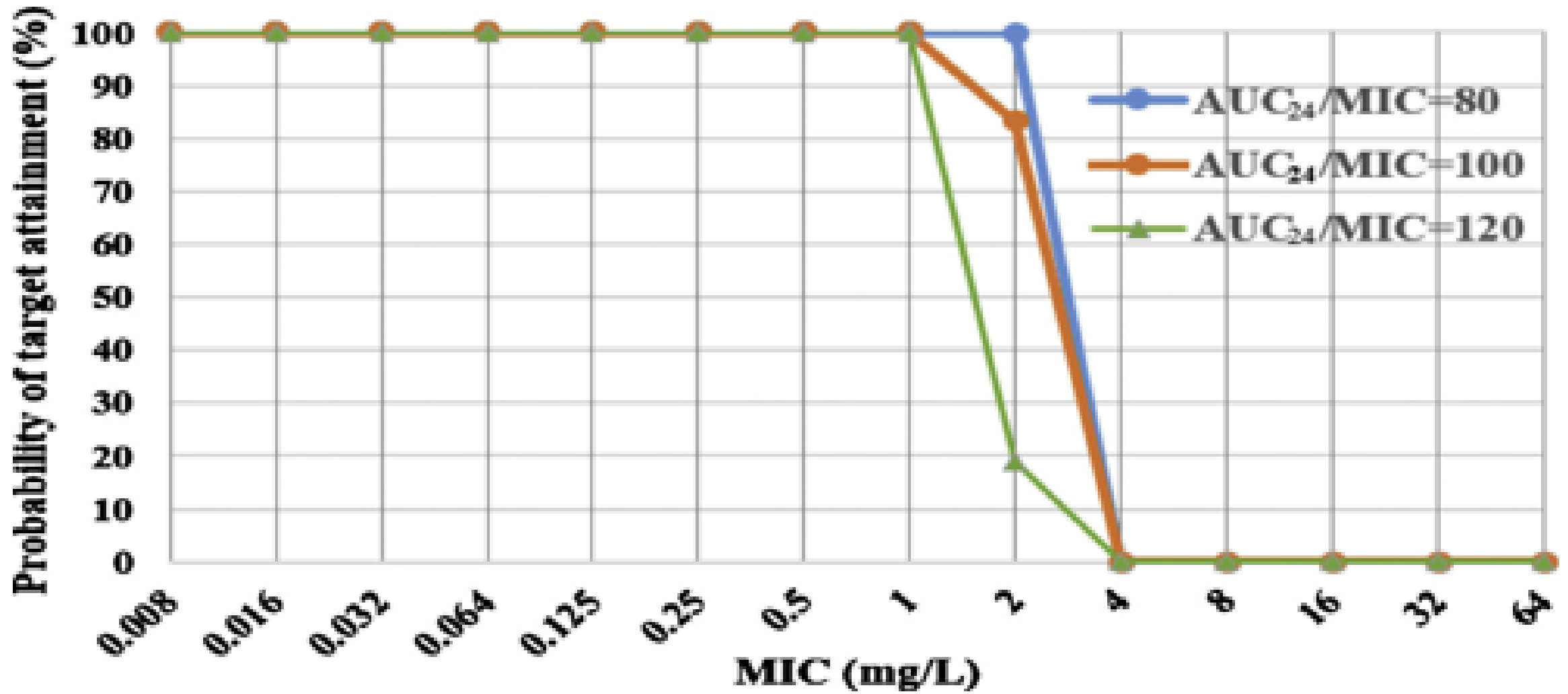
8. Given the narrow vancomycin AUC range for therapeutic effect and minimal AKI, the most accurate and optimal way to manage vancomycin dosing should be through AUC-guided dosing and monitoring (A-II). We recommend to accomplish this in 1 of 2 ways.
  - a. One approach relies on the collection of 2 concentrations (obtained near steady-state, postdistributional peak concentration at 1–2 hours after infusion and trough at end of dosing interval) preferably but not required during the same dosing interval (if possible) and utilizing first-order PK equations to estimate the AUC (A-II).
  - b. The preferred approach to monitor AUC involves the use of Bayesian software programs, embedded with a PK model based on richly sampled vancomycin data as the Bayesian prior, to optimize the delivery of vancomycin based on the collection of 1 or 2 vancomycin concentrations, with at least 1 trough. It is preferred to obtain 2 PK samples (ie, 1–2 hours postinfusion and at end of dosing interval) to estimate the AUC with the Bayesian approach (A-II). A trough concentration alone may be sufficient to estimate the AUC with the Bayesian approach in some patients, but more data are needed across different patient populations to confirm viability of using trough only data (B-II).
9. Doses of 15 to 20 mg/kg (based on actual body weight) administered every 8–12 hours as an intermittent infusion are recommended for most patients with normal renal function when assuming  $MIC_{BMD}$  of 1 mg/L (A-II). In patients with normal renal function, these doses may not achieve therapeutic AUC/MIC target when the MIC is 2 mg/L.

Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036

**TDM of vancomycin using AUC<sub>24</sub> or trough may be reasonable until it becomes clear from clinical and/or experimental data that one parameter is superior for the purpose of TDM**

Dalton BR. What Is the Best Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Parameter to Assess Efficacy? A Critical Review of Experimental Data and Assessment of the Need for Individual Patient Minimum Inhibitory Concentration Value. *Microorganisms.* 2023;11(3):567. Published 2023 Feb 24. doi:10.3390/microorganisms11030567





# 2. LINEZOLID

Datos en el CAZA: Abril 2023 – Febrero 2024 (11 meses):

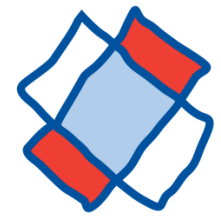
- 81 pacientes, mediana edad: 75 años [33 – 75 años] → 126 determinaciones
- Todos comenzaron 600mg c/12h (IV/oral):
- Cmin media 1ª TDM: 8,67 mcg/mL
  - 19 pacientes < 2 mcg/mL
  - 37 pacientes > 7 mcg/mL
- En UCI: 10 pacientes → 5 pacientes 1ªTDM < 1 mcg/mL

69% pacientes fuera rango

50% pacientes  
infraterapéuticos



# 2. LINEZOLID



Insuficiencia renal

Relación inversa entre  $C_{min}$  y  $ClCr$ .  
Si  $ClCr > 90 mL/min$  → Dosis mayor

$ClCr$  medio 1<sup>a</sup>TDM:  
55mL/min

Técnicas de reemplazo renal

Eliminación hasta 30%

1 paciente:  
300-0-600mg

Obesos

Mayor VD → menor exposición  
Mayor Cl → Menor AUC/CMI

43/81 pacientes  $IMC > 25$   
19/81 pacientes  $IMC > 30$

Críticos

Mayor Cl y VD.  
¿Influencia del lactato?

10 pacientes  
Dosis hasta 450mg/6h

Edad

Acumulación en  $> 60$  años

67/81 pacientes  $> 60a$

Pediátricos

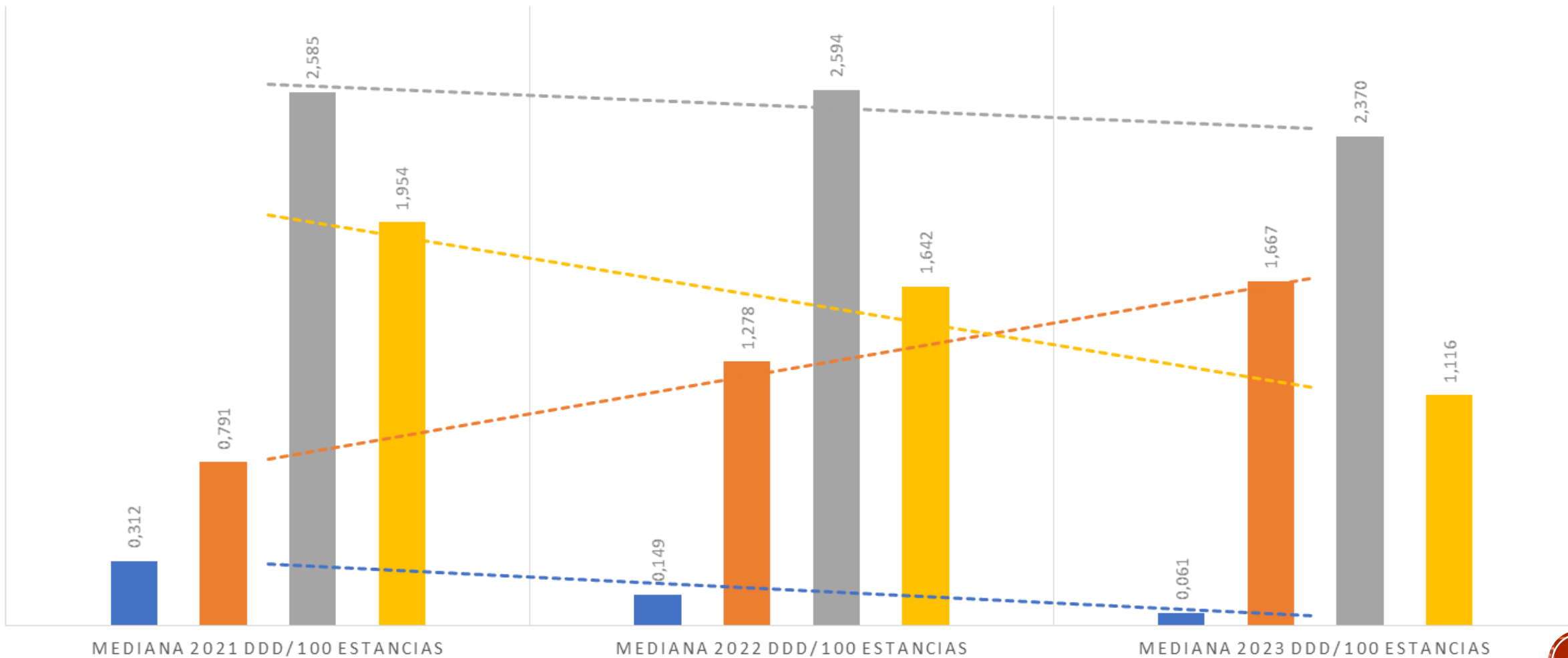
Mayor eliminación. Intervalo más corto





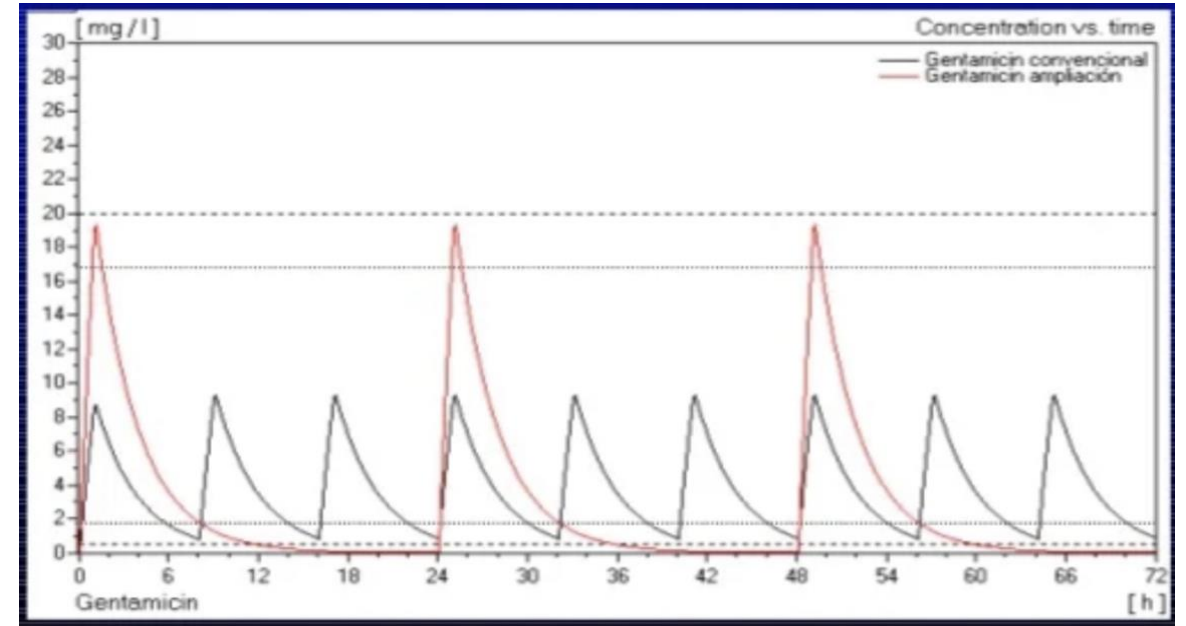
# EVOLUCIÓN CONSUMO CAZA DDD/100 ESTANCIAS ANTIBACTERIANOS GRAM+

■ TEICOPLANINA ■ VANCOMICINA ■ LINEZOLID ■ DAPTOMICINA  
- - - Lineal (TEICOPLANINA) - - - Lineal (VANCOMICINA) - - - Lineal (LINEZOLID) - - - Lineal (DAPTOMICINA)



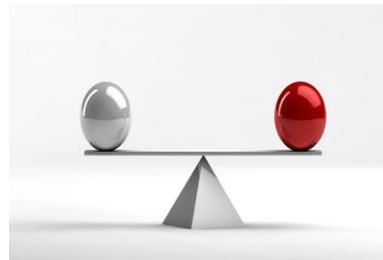
# 3. AMINOGLUCOSIDOS

- Actividad concentración-dependiente
- $C_{max}$  – Eficacia
- $C_{min}$  toxicidad
- Determinación  $C_{max}$  y  $C_{min}$ ; 1-2º día



## Régimen convencional

- $C_{max}$  inferiores
- ¿Acumulación?
- No efecto post-antibiótico

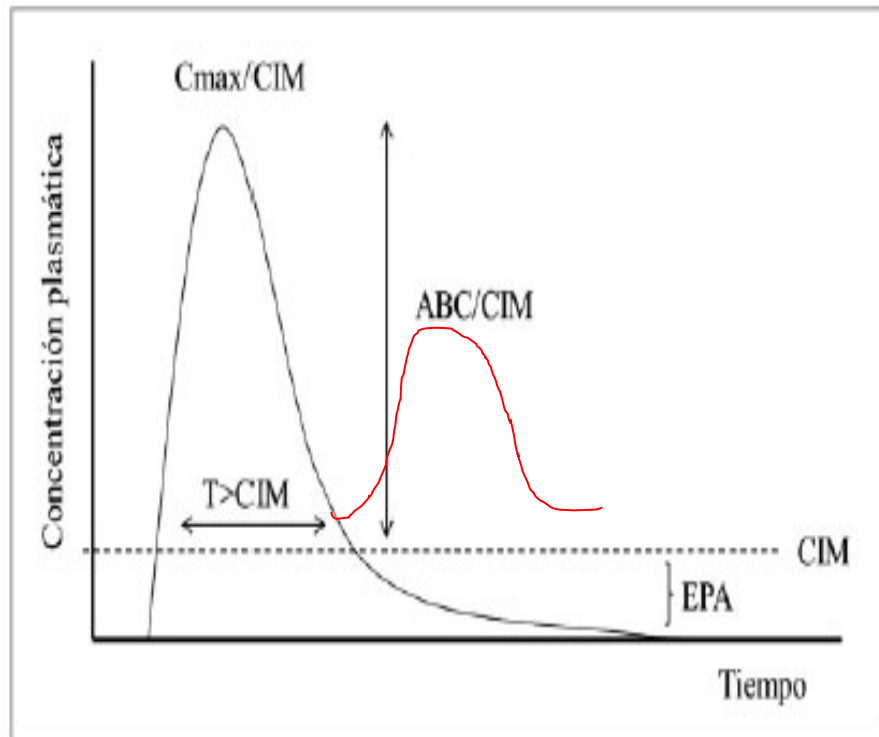
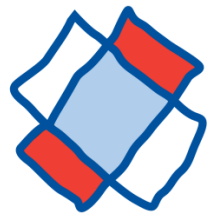


Relación  $C_{max}/C_{MI}$ : 8-12

## Ampliación de intervalo

- $C_{max}$  superiores
- Contraindicado en IR
- Efecto post-antibiótico





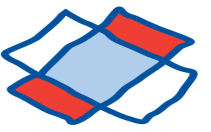
## Tiempos de muestreo:

AI: 1h y 8h post-dosis

RC: previo y 1h post-dosis

		AMIKACINA	GENTAMICINA/TOBRAMICINA
Ampliación de intervalo	$C_{max}$ (mcg/mL)	>50	>20-25
	$C_{min}$	Efecto post-antibiótico (40% intervalo)	
Régimen conencional	$C_{max}$ (mcg/mL)	25-30	6-8
	$C_{min}$ (mcg/mL)	1-4	0,5-1,5





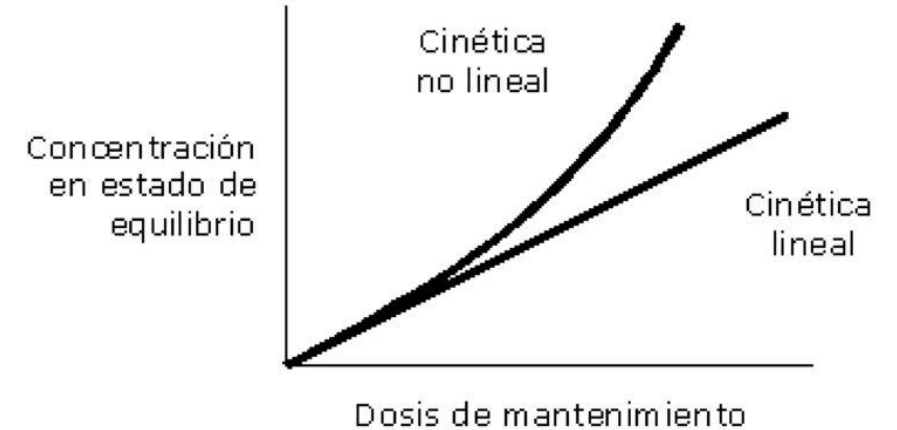
# 4. VORICONAZOL

Cmin – Eficacia/Toxicidad.

MT [1,5 – 5] mcg/mL. Cinética no lineal

Monitorización 5°-7° día

CINETICA NO LINEAL



**Pauta oral:** Carga 400mg c/12h X2. Mantenimiento 200mg c/12h

**Pauta IV:** Carga 6mg/kg/12h X2. Mantenimiento 4mg/kg/12h.

**CAZA**

2021:47



2022:70



2023:87



TABLE 1 Consensus recommendations for triazole antifungal therapeutic drug monitoring.<sup>13,43,44</sup>

Triazole	PK Considerations	Indications for TDM	Timing of sample in relation to drug initiation or change in steady-state concentration (adults) <sup>a</sup>	Target trough concentrations	Toxicity ceiling for troughs	PD targets (preclinical PK/ PD efficacy target for all azoles is AUC <sub>0-24</sub> /MIC)	Recommendations for dose adjustment
<b>TDM routinely utilized</b>							
Voriconazole	Nonlinear Michaelis-Menten PK, high bioavailability, equivalent dosing between formulations <sup>b</sup> ; unpredictable outcome based on dose modifications  Consider CYP2C19 genotyping	All patients, prophylaxis or treatment	Trough, 2-5 days (-2 days with a loading dose, -5 days without loading dose)	Prophylaxis: ≥0.5 mg/L  Treatment: ≥1-2 mg/L	4-5.5 mg/L	Aspergillosis: fAUC <sub>0-24</sub> /MIC >25  Cmin/MIC 2-5 mg/L	Dosing algorithms Bayesian software  Practically, dose adjustments are made in increments of 50-100 mg due to tablet size  TDM must be performed after dose adjustment since metabolism is nonlinear
<b>TDM recommended in specific circumstances</b>							
Posaconazole	Linear PK, high bioavailability, and dosing are not equivalent between formulations	Immediate-release suspension: all patients, prophylaxis or treatment  DR tablet, DR suspension, or intravenous: consider routine TDM for treatment, recommended for prophylaxis	Trough  5 days with a loading dose, 7 days without a loading dose	Prophylaxis: ≥0.5-0.7 mg/L  Treatment: ≥1-1.5 mg/L	>3-3.75 mg/L	fAUC <sub>0-24</sub> /MIC >25-50	DR tablet: 100 mg increments; doses up to 300 mg BID have been utilized
Fluconazole	Linear PK, high bioavailability, equivalent dosing between formulations	Rarely performed and not routinely recommended. May consider in special populations if concern for clinical failure (e.g., pediatric patients, concern for absorption when used for prophylaxis or treatment, patients receiving CRRT)	Trough 5-7 days (sooner with loading dose)	Not established	Not established	AUC/MIC >25-100 Dose/MIC >50 Cmin 10-15 mg/L	IV, oral: 200 mg increments
Isavuconazole	Linear PK, high bioavailability, equivalent dosing between formulations	Patients receiving alternative methods of administration (e.g., opened capsules via enteral feeding tubes), with drug-drug interactions, critical illness, extremes of weight, refractory/resistant infections, pediatric, or other factors anticipated to alter pharmacokinetics	Any point in the dosing interval; however, troughs are most common in clinical practice  -5-7 days with loading dose, 10-14 days without loading dose	Not established and not routinely utilized for prophylaxis  For treatment, no target is established. Some experts consider ≥1-2 mg/L	>4.6-5.1 mg/L	fAUC <sub>0-24</sub> /MIC >25-50	IV, oral: 186 mg increments; doses up to 372 mg BID or 744 mg daily have been reported  (186 mg isavuconazonium sulfate = 100 mg isavuconazole)

McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists: Endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Pharmacotherapy*. 2023;43(10):1043-1050. doi:10.1002/phar.2850

Although steady-state concentrations may not be achieved by day 5, early dose optimization, trough levels should be measured on days 3-5 after starting voriconazole.

Hanai Y, Ueda T, Hamada Y, et al. Optimal timing for therapeutic drug monitoring of voriconazole to prevent adverse effects in Japanese patients. *Mycoses*. 2023;66(12):1035-1044. doi:10.1111/myc.13639

A trough level ≥1.0 µg/mL is strongly recommended to increase clinical efficacy and improve the prognosis (I). A trough level ≥2.0 µg/mL is suggested in the treatment of **invasive aspergillosis** (III-A). Although a level ≥4.0 µg/mL might be required for the treatment of *Candida glabrata* or *Candida krusei*, infections, this concentration increases the risk of hepatotoxicity (III-C). To prevent adverse effects, a trough level <5.5 µg/mL is generally recommended for non-Asians (II), whereas a trough level of <4.0 µg/mL is strongly recommended for Asians (I).

Takesue Y, Hanai Y, Oda K, et al. Clinical Practice Guideline for the Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Non-Asian and Asian Adult Patients: Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther*. 2022;44(12):1604-1623. doi:10.1016/j.clinthera.2022.10.005

No en profilaxis!



# 5. ISAVUCONAZOL

Cmin > 1 mcg/mL y ¿Menor 4 mcg/mL?

*“PERO SI HACE FALTA HACER NIVELES DE ISAVUCONAZOL NO HACE FALTA, QUE ME LO HAN DICHO A MI”*

*“LAS CONCENTRACIONES SON MUY ESTABLES”*

*“MEJOR ISAVUCONAZOL, QUE EL PACIENTE TIENE EL RIÑON TOCADO”*

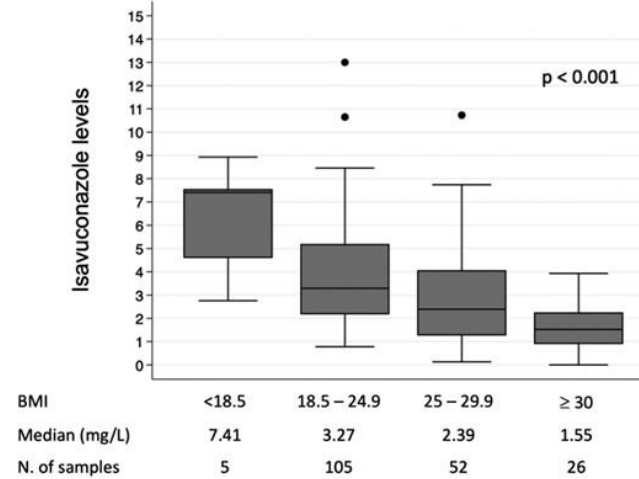
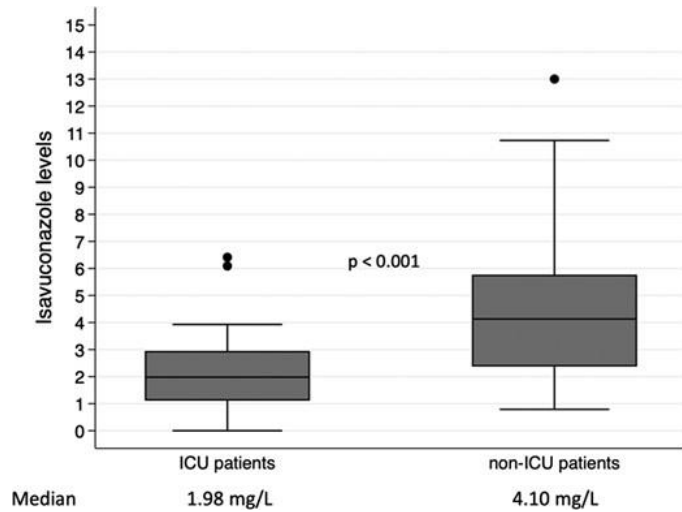
*“SI ISAVUCONAZOL NO TIENE INTERACCIONES”*

*“MI PACIENTE ES TRASPLANTADO, PREFIERO ISAVUCONAZOL”*



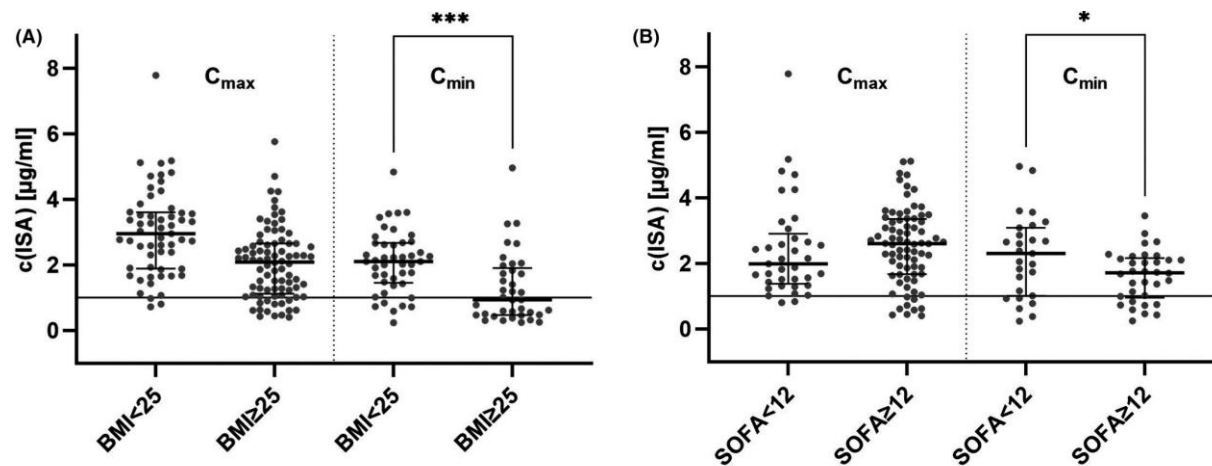
# 5. ISAVUCONAZOL

*“PERO SI HACE FALTA HACER NIVELES DE ISAVUCONAZOL NO HACE FALTA, QUE ME LO HAN DICHO A MI”*



In conclusion, we confirm that TDM for efficacy should be performed in the ICU setting and in patients with higher BMI. This approach could allow **earlier detection** of subtherapeutic levels and subsequently enable measures to prevent a therapeutic failure in these high-risk populations.

Malgorzata Mikulska, Monica Melchio, Alessio Signori, et al. Lower blood levels of isavuconazole in critically ill patients compared with other populations: possible need for therapeutic drug monitoring, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2024;, dkae037, <https://doi.org/10.1093/jac/dkae037>



A mayor SOFA menor concentraciones

*“LAS CONCENTRACIONES SON MUY ESTABLES”*



# 5. ISAVUCONAZOL

*“SI ISAVUCONAZOL NO TIENE INTERACCIONES”*

*“MI PACIENTE ES TRASPLANTADO, PREFIERO ISAVUCONAZOL”*

< Back Lexicomp® Drug Interactions

Item(s)

Q Enter Item Name Add

X Isavuconazonium Sulfate

X Sirolimus (Protein Bound)

Clear Analyze

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

<b>X</b> Avoid combination	<b>C</b> Monitor therapy	<b>A</b> No known interaction
<b>D</b> Consider therapy modification	<b>B</b> No action needed	<a href="#">More about Risk Ratings</a> ▼

**1 Result**

View interaction detail by clicking on link(s) below.

**X** Sirolimus (Protein Bound)  
Isavuconazonium Sulfate (P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors)

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current p

In summary, these findings indicate that clinical doses of isavuconazole can be administered together with a number of immunosuppressive agents likely to be used in transplant patients at risk of fungal infections. The degree of interaction between isavuconazole and the immunosuppressive agents under investigation **appears to be less than that reported for other triazole** antifungal agents. This is also consistent with the **moderate CYP3A4 inhibition** demonstrated in an accompanying study. **However**, attention to systemic drug levels and **possible dose adjustments** are likely to be necessary for cyclosporine, sirolimus, and tacrolimus in patients given concomitant isavuconazole to ensure that therapeutic concentrations are maintained and adverse pharmacodynamic effects are avoided.

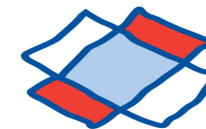
Groll AH, Desai A, Han D, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(1):76-85. doi:10.1002/cpdd.284

MENOR RIESGO SI

EXENTO, NO!!







# 5. ISAVUCONAZOL

## ¿ACUMULACIÓN EN TRATAMIENTOS PROLONGADOS?

Furfaro E, Signori A, Di Grazia C, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2341-2346. doi:10.1093/jac/dkz188

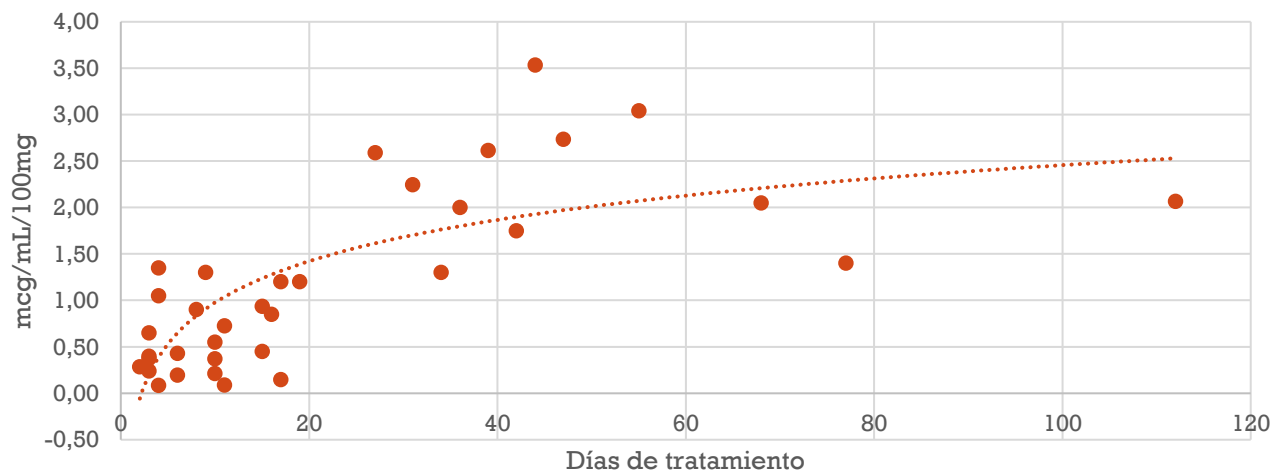


Table 1. Voriconazole and Isavuconazole TDM process.

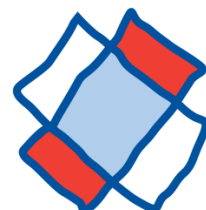
Day	Dosage	Cmin	Recommendation
<b>VORICONAZOLE</b>			
16/03/23 (0)	400mg c/12 (x2) IV	-	-
17/03/23 (+1)	300mg c/12h IV	-	-
20/03/23 (+4)	300mg c/12h IV	10,1 mcg/mL	200mg c/12h IV
23/03/23 (+7)	200mg c/12h IV	6,8 mcg/mL	150mg c/12h IV
29/03/23 (+13)	150mg c/12h IV	2,9 mcg/mL	150mg c/12h IV
05/04/23 (+20)	150mg c/12h IV	undetectable	200mg c/12h IV
10/04/23 (+25)	200mg c/12h IV	undetectable	Change to isavuconazole
<b>ISAVUCONAZOL</b>			
17/04/23 (+32)	200mg c/24h IV	0,8 mcg/mL	200mg c/24h IV
24/04/23 (+39)	200mg c/24h IV	1,2 mcg/mL	200mg c/24h IV
03/05/23 (+48)	200mg c/24h IV	2,4 mcg/mL	200mg c/24h IV
10/05/23 (+64)	200mg c/24h IV	2,6 mcg/mL	200mg c/24h PEG
18/05/23 (+94)	200mg c/24h PEG	2,8 mcg/mL	200mg c/24h PEG
26/05/23 (+72)	200mg c/24h PEG	3,5 mcg/mL	200mg c/24h PEG
21/06/23 (+98)	200mg c/24h PEG	4,1 mcg/mL	200mg and 100mg PEG every other day
07/08/23 (+145)	200mg and 100mg PEG every other day	3,1 mcg/mL	200mg and 100mg PEG every other day

The administration of isavuconazole through an enteral tube supplemented with periodic controls of its plasma concentrations through TDM, proved to be a safe and adequate practice.



# FARMACOCINETICA CLINICA

Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial de Zamora. Tfno. 48687



Nombre: \_\_\_\_\_  
 Apellidos: \_\_\_\_\_  
 NHC: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

Dr.: \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Motivo de la petición: \_\_\_\_\_ Efectos secundarios: No  Si  \_\_\_\_\_

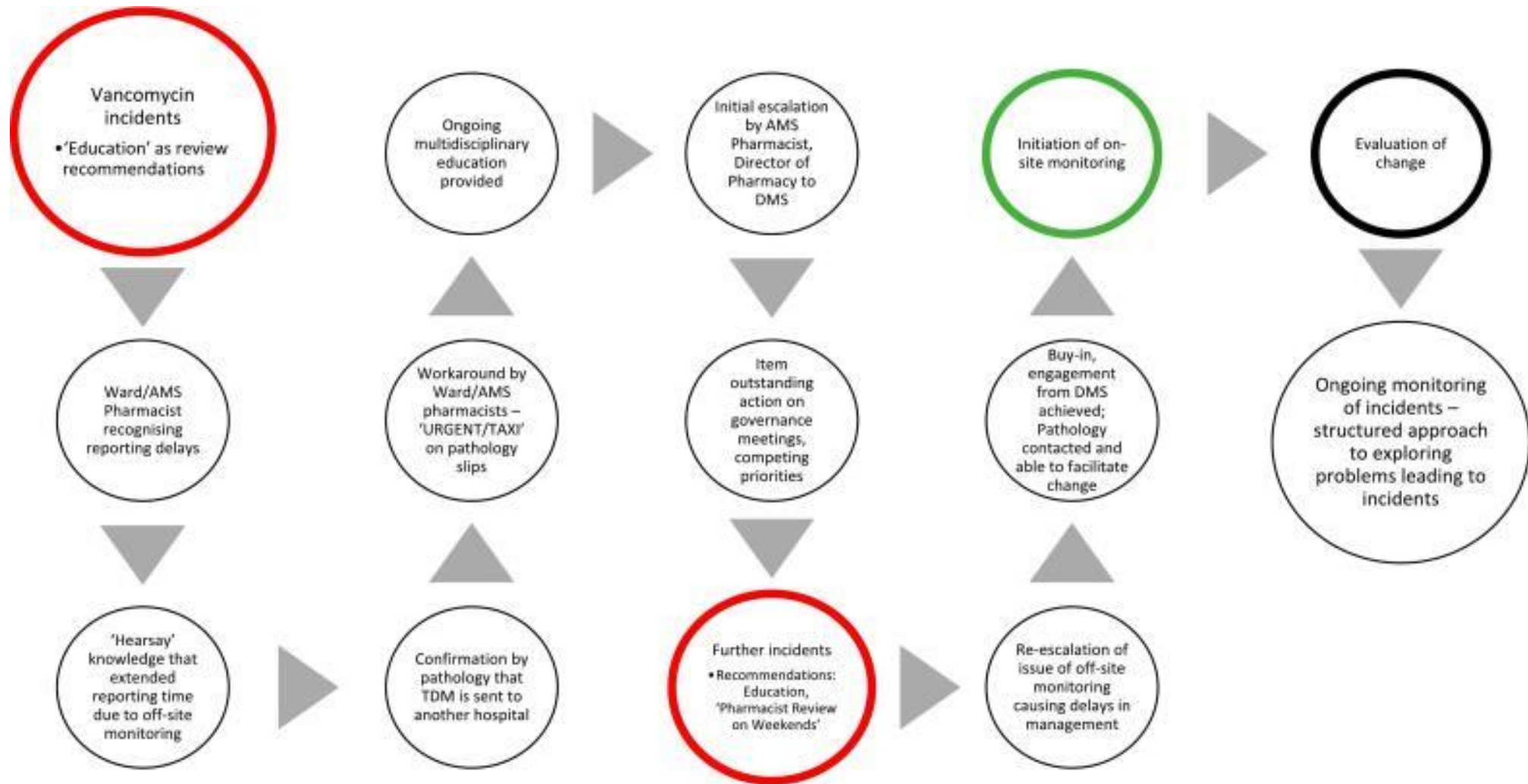
Datos analíticos. Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Cr: \_\_\_\_\_ ClCr: \_\_\_\_\_ Urea: \_\_\_\_\_  
 K: \_\_\_\_\_ Albúmina: \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

Ultima dosis: \_\_\_\_\_ Extracción: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_\_\_\_  
 Tiempo de infusión: \_\_\_\_\_ Enfermera responsable: \_\_\_\_\_

Medicamento	Vía	Dosis (mg) Horario de administración	Inicio de tratamiento	Margen terapéutico	Concentración determinada
<u>Adalimumab</u>				<u>Cmin</u> : 5-12 µg/mL	
<u>Amicacina</u>				<u>Cmin</u> : 1-4 µg/mL; <u>Cmax</u> : 25-35µg/mL	
<u>Carbamazepina</u>				<u>Cmin</u> : 4-12µg/mL	
<u>Ciclosporina</u>				<u>Cmin</u> : 100-300 ng/mL	
<u>Digoxina</u>				<u>Cmin</u> : 0,6-1,2 ng/mL	
<u>Everólimus</u>				<u>Cmin</u> : 3-8 ng/mL	
<u>Fenitoina</u>				<u>Cmin</u> : 10-20 µg/mL	
<u>Fenobarbital</u>				<u>Cmin</u> : 15-40 µg/mL	
<u>Gentamicina</u>				<u>Cmin</u> : 0,5-1,5 µg/mL; <u>Cmax</u> : 6-12 µg/mL	
<u>Infliximab</u>				<u>Cmin</u> (sem14): 5-10 µg/mL <u>Cmin</u> (>sem14): 3-10 µg/mL	
<u>Metotrexato</u>				C24h <10 <sup>-5</sup> M / C48h <10 <sup>-6</sup> M / C72h <10 <sup>-7</sup> M	
<u>Sirólimus</u>				<u>Cmin</u> : 5-15 ng/mL	
<u>Tacrolimus</u>				<u>Cmin</u> : 5-15 ng/mL	
<u>Teofilina</u>				<u>Cmin</u> : 10-20 µg/mL	





TDM = Therapeutic Drug Monitoring; AMS = Antimicrobial Stewardship; DMS = Director of Medical Services



# 6. RETOS ¿FUTUROS?

## TDM BETA-LACTÁMICOS

Stašek J, Keller F, Kočí V, et al. Update on Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients-A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):568. Published 2023 Mar 13. doi:10.3390/antibiotics12030568

La administración de ceftolozano/tazobactam mediante **infusión extendida** e intermitente logra **objetivos PK/PD** frente MDR o P. aeruginosa, incluso en dosis más bajas. la **TDM** de las concentraciones de ceftolozano/tazobactam podría ser una herramienta útil para **reducir las dosis iniciales** y podría ayudar a **reducir los efectos adversos y los costes** de tratamiento relacionados con los antimicrobianos.

Navarrete-Rouco ME, Luque S, Sorlí L, Benítez-Cano A, Roberts JA, Grau S. Therapeutic Drug Monitoring and Prolonged Infusions of Ceftolozane/Tazobactam for MDR/XDR Pseudomonas aeruginosa Infections: An Observational Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022;47(4):561-566. doi:10.1007/s13318-022-00772-x

La administración de ceftazidima/avibactam en infusión continua permitió alcanzar el **objetivo PK/PD** deseado en una alta proporción de pacientes con infecciones bacterianas Gram negativas MDR, incluso con **dosis diarias inferiores a las recomendadas** para una infusión prolongada de 2 h. Sugerimos que la **TDM** de ceftazidima/avibactam puede ser una herramienta útil para reducir las dosis, especialmente cuando se utiliza infusión continua y se aíslan cepas bacterianas con **CIM bajas**. Esta estrategia podría ayudar a reducir los **efectos adversos** y los **costes de tratamiento** relacionados con los antimicrobianos.

Fresan D, Luque S, Benítez-Cano A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(3):678-683. doi:10.1093/jac/dkac439

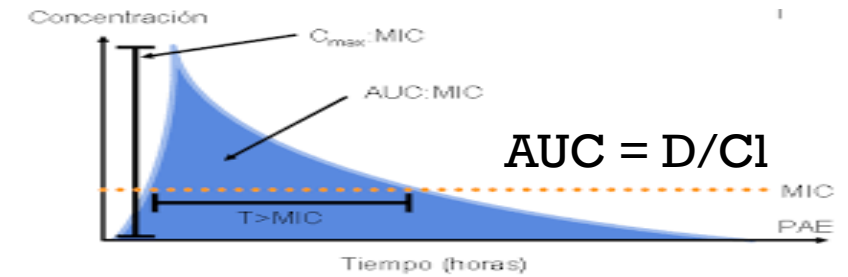


# DAPTOMICINA

	Concentraciones objetivo (mcg/MI)	Observaciones
C <sub>min</sub>	<24,3 mcg/mL	C <sub>min</sub> >24,3 mcg/MI (miotoxicidad por ↑ CK)
AUC <sub>24h</sub> /CMI	>660-800	<p>AUC<sub>24h</sub>/CMI&gt;400: Efecto Bacteriostático</p> <p>AUC<sub>24h</sub>/CMI&gt;600-800: Efecto Bactericida</p> <p>AUC<sub>24h</sub>/CMI&gt;800: Toxicidad</p>

Concentración-dependiente  
AUC/CMI ≥ 660-800

- Determinación C<sub>min</sub>, previo a la 4<sup>a</sup> dosis
- MT: >3,2 y <24 mcg/mL
- AUC > 800 → Miotoxicidad y Neumonía eosinofílica



Críticos

Hipoalbuminemia

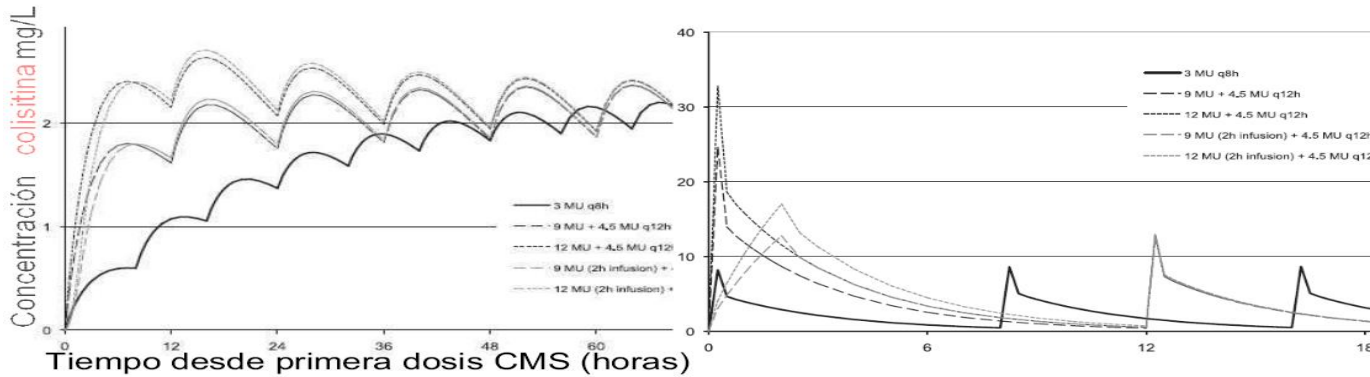
Obesos

Insuficiencia renal

Técnicas de reemplazo renal

*Falcone. Variability of PK parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is TDM necessary? JCh 2013*  
*Bubalo. Daptomycin pharmacokinetics in adult oncology patients with neutropenic fever.. AACH. 2009*  
*Falcone. Considerations for Higher Doses of Daptomycin in Critically Ill Patients With MR S. aureus Bacteremia. CID 2013*  
*Butterfield. A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults. Pharmacotherapy. 2018*  
*Xie. Population PK and dosing considerations of daptomycin in critically ill patients undergoing CRRT. JACH 2020*

# COLISTIMETATO DE SODIO



Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy

Population Pharmacokinetic Analysis of  
Colistin Methanesulfonate and Colistin after  
Intravenous Administration in Critically Ill  
Patients with Infections Caused by  
Gram-Negative Bacteria

Plachouras et al. AAC. 2009 Aug;53(8):3430-6

29

Concentración-dependiente  
AUC/CMI=30-60

- Determinación C<sub>min</sub> 3<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> día
- MT: 2-2,5 mcg/mL
- C<sub>min<sub>ss</sub></sub> > 2,5 → Insuficiencia renal aguda



C<sub>min</sub>>2,42 mg/L was the only predictive factor of nephrotoxicity in the multivariate analysis

Luque S, Sorlí L, et al. 2nd International Polymixin Conference  
San Diego, September 22-24, 2015. Oral communication

Tinción de Gram	
Tinción de Gram	Se observan >25 polimorfonucleares/campo, <10 células epiteliales/campo, flora mixta.
Cultivo aerobio	
Espudo - Cultivo aerobio	1. Pseudomonas aeruginosa Se aísla Pseudomonas aeruginosa Cepa multirresistente. Moderado número de colonias. Pendiente de completar el estudio de sensibilidad.
	1
Piperacilina/Tazó	R (>= 128.0)
Ceftazidima	R (>= 64.0)
Ceftazidima-Avibactam	R (12.0)
Ceftolozano-Tazobactam	R (16.0)
Imipenem	R (>= 16.0)
Meropenem	R (>= 16.0)
Tobramicina	R (>= 16.0)
Ciprofloxacino	R (>= 4.0)
Aztreonam	I (16.0)
Colistina	S (2.0)
Conclusión:	



# COLISTIMETATO DE SODIO

## Propuesta de dosificación de Colistina en pacientes críticos

**Dosis de carga (MU CMS):** =  $1/15 \times C_{ss} \text{ diana} \times \text{peso (kg)}$ , con un tope de 9 MU

Ejemplo: Paciente de 60 años:  $0.06 \times 2 \times 60 = \mathbf{8 \text{ MU CMS}}$

**Dosis de mantenimiento:**  $C_{ss} \text{ diana} \times (0.05 \times CrCL + 1)$ , con un tope de 9 MU/día

Ejemplo: Paciente con CrCl de 40:  $2 \times (0.05 \times 40 + 1) = \mathbf{6 \text{ MU CMS/día}}$



# TAKE HOME MESSAGES



- Los antimicrobianos se clasifican según su patrón de actividad antimicrobiana en concentración-dependiente (**C<sub>max</sub>/C<sub>MI</sub>**), tiempo-dependiente (**fT>C<sub>MI</sub>**) o patrón mixto (**AUC/C<sub>MI</sub>**)
- La estrategia para optimizar la eficacia en los antibióticos concentración-dependientes (aminoglucósidos) es administrarlos en **una única dosis diaria (ampliación de intervalo)**. El TDM está recomendado en tratamientos >3 días
- La estrategia para optimizar la eficacia en los antibióticos tiempo-dependientes (beta-lactámicos) es administrarlos en **perfusión extendida o continua** (beneficios clínicos en pacientes críticos, sépticos y con infecciones graves y respiratorias)
- El TDM de **Vancomicina** está recomendado en todos los pacientes, muchos pacientes requieren **intervalos de dosificación más cortos o perfusión continua** disponiendo de GPC
- El TDM de **Linezolid** está recomendado en poblaciones especiales, en especial paciente crítico, IR, obesos y ancianos
- El TDM de **Daptomicina NO** dispone de la suficiente evidencia, pero en pacientes con sepsis o shock séptico, infecciones con alto inóculo, hipoalbuminemia o infecciones por Enterococo, se deben valorar dosis elevadas de Daptomicina (10-12 mg/kg/día) en la fase aguda de la infección hasta mejoría clínica
- El TDM de **Colistina** estaría recomendado en pacientes críticos, uso de dosis de carga y ajustes de dosis mantenimiento
- El TDM de **Voriconazol y Isavuconazol** está recomendado en todos los pacientes dada la variabilidad interindividual existente
  - Es difícil establecer un parámetro PK/PD predictor de eficacia-seguridad
  - No consenso con los rangos terapéuticos, Voriconazol=1,5 - 4,5 mcg/mL) y Isavuconazol>1,5 mcg/mL ( no establecido, 1-4,5 mcg/mL)





**AB AS PROMPT AS POSSIBLE,  
AS GOOD AS POSSIBLE,  
AS WELL AS POSSIBLE...**

**Monitorización farmacocinética**



**Paciente: fisiopatología  
y comorbilidades**

**PK/PD del AB**

**PATÓGENO**





**PROAZA**  
@PROAZAMORA



Inicio

Explorar

Notificaciones

Mensajes

Listas

Guardados

Comunidades

Premium

Perfil

Más opciones

Postear



**PROAZA**  
@PROAZAMORA

Para ti

Siguiendo



¿Qué está pasando?!



Postear

Mostrar 35 posts



**S.Enf.Infecciosas HRUM** @infecchRUMalaga · 1h

Tienes una **#BACTERIEMIA** por **#Saureus** 🩸... Que riesgo existe endocarditis ⚠️🔥? En **#JInfectDis @IDSAInfo** publicación SCORE preEcocordio (👉📷) de mas 15500 bacteriemias con uso de **#BigData** con **#ValorPredictivoNegativo** para endocarditis dl 0.98!! [🔗](https://academic.oup.com/jid/advance-ar...)

**S. AUREUS PARA ENDOCARDITIS**  
(Koon-Chi Lai C. J Infect Dis. 2024)

- ⚠️ Bajo riesgo <29 puntos
- ⚠️ Alto riesgo >=29 puntos
- 💎 Edad 🧑🧒🧓🧔
  - <37: 28 puntos, 37 a <55: 20 puntos,
  - >=37 a <86: 6 puntos, >=86 a <93: 0 puntos, >=93: 1 punto
- 💎 Sexo: Varón 2 puntos 🧑
- 💎 Antecedentes Endocarditis 22 puntos
- 💎 Enfermedad valvular cardíaca: 16 pts
- 💎 Bacteriemia de comunidad 🏠: 11 puntos
- 💎 Alteración en parámetros analíticos 📈:
  - Plaquetas 6 puntos, Albumina 5 puntos,
  - PCR 2 puntos, Leucocitos 2 puntos,
  - Bilirrubina total 2 puntos, ALT 1 punto,

Article Navigation

JOURNAL ARTICLE ACCEPTED MANUSCRIPT

**A machine learning-based risk score for prediction of infective endocarditis among patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia – The SABIER score** [Get access >](#)

Christopher Koon-Chi Lai ✉, Eman Leung, Yinan He, Ching-Chun Cheung, Mui Oi Yat Oliver, Qinze Yu, Timothy Chun-Man Li, Alfred Lok-Hang Lee, Li Yu,



2

15

294



**GrupoAFinf\_SEFH** @GrupoAFinf\_SEFH · 20h

(Journal of Antimicrobial Chemotherapy) Relación de ICD con exposición reciente Ab y/o IBP

● OR Ab+IBP =17,51 (17,48–17,53)

● OR Ab =15,37 (14,83–15,93)

● OR IBP =2,65 (2,54–2,76)

Además, también [↑](#)recurrencias

⚠️ Necesidad reconsiderar el riesgo-beneficio

Source population:  
All individuals with A04 code in Patient Registry (Jan 2006-Dec 2019)

Control group: 1:10 matched on year of birth and sex, without history of CDI  
N=700 000

