

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MEDICAS

**IDENTIFICACION DE UN MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES
SÉRICAS DE ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del
Programa de Posgrado en Medicina Critica y Terapia Intensiva para optar por el
grado y título de Especialista en Medicina Critica y Terapia Intensiva**

SUSTENTANTE:

VICTOR ALONSO MADRIZ MORALES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Dedicatoria

A mi familia, a mi esposa Mariana, con su apoyo, paciencia y respaldo incondicional, se ha convertido en un verdadero pilar, para construir mi vida académica y profesional. Y me ha ayudado a ser cada día una mejor persona.

A mi hijo Sebastián, con su amor y comprensión, alimenta mi fuerza para seguir adelante con nuevos proyectos e ideas.

Gracias a mis amores

Agradecimientos

Agradezco al doctor Arias, por ser el tutor de este proyecto, por todo su interés y guía en el desarrollo del trabajo y sobre todo por todas sus enseñanzas tan valiosas, representa un gran ejemplo.

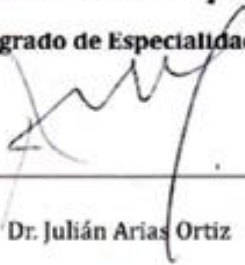
Mi agradecimiento especial a todos los profesores, por su ayuda y acompañamiento en toda mi formación durante la residencia, al doctor Silesky; la doctora Piedra y al doctor González, quienes fueron mis maestros en este proceso, y por enseñarme el arte de la especialidad.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Crítica y Terapia Intensiva del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva



Dr. Carlos Araya Fonseca

Director Posgrado de Especialidades Médicas



Dr. Julián Arias Ortiz

Tutor Académico



Dra. Lineth Piedra Hernández

Lectora



Dr. Juan Ignacio Silesky Jiménez

Coordinador Nacional Posgrado en Medicina Crítica y Terapia Intensiva



Dr. Víctor Alonso Madriz Morales

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Victor Alonso Madriz Morales, con cédula de identidad 303520988, en mi condición de autor del TFG titulado _____

Identificación de un método para la determinación de concentraciones sericas de antibióticos betalactamicos en pacientes crticamente enfermos en una unidad de Cuidados Intensivos. Una revision sistematica

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Xinia Segura Portuguez
Filología Española, UCR
Tes. 8314-7797
xsegurap@yahoo.com

A QUIEN CORRESPONDA

La suscrita filóloga, carné N.º 46315 de afiliación al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes, hago constar que revisé y corregí la redacción, ortografía y todo tipo de error de lenguaje del resumen y de los capítulos del I al V de la tesis *«Identificación de un método para la determinación de concentraciones séricas de antibióticos betalactámicos en pacientes críticamente enfermos en una unidad de cuidados intensivos. Una revisión sistemática»*, elaborada por **Víctor Alonso Madriz Morales** para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.*****

Extiendo la presente en San José a los diez días del mes de diciembre del año dos mil veintitrés.*****



Licda. Xinia Segura Portuguez

Tabla de contenidos

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Tabla de contenido	VII
Lista de cuadros	IX
Lista de figuras	X
Lista de abreviaturas	XI
Resumen	1
Abstract	2
Capítulo I. Introducción	3
Tema en cuestión	4
Problema.....	4
Justificación.....	4
Capítulo II.	4
Capítulo III. Objetivos	6
Capítulo IV. Metodología	8
Capítulo V Resultados	10
Capítulo VI. Principios de farmacología aplicada	17
Principios de farmacocinética.....	17
Principios de farmacodinámica.....	20
Capítulo VII. Farmacología aplicada al paciente críticamente enfermo	22
Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos según su solubilidad tisular	24
Antibióticos hidrofílicos.....	
Antibióticos lipofílicos.....	25
Conceptos útiles en la práctica diaria	26
Introducción al concepto de la dosis máxima tolerable.....	27
Poblaciones especiales y situaciones específicas	32
Optimización de antimicrobianos en los pacientes críticos	36
Monitorización terapéutica de fármacos	41
Bacterias multirresistentes (MDR)	45
Métodos analíticos	46
Interpretación del resultado.....	47
Validación de un método para determinar la concentración sérica de los antibióticos en las Unidades de Cuidado Intensivo	58
Metodologías utilizadas internacionalmente para realizar la monitorización terapéutica de los betalactámicos	59
Cromatografía líquida de alto desempeño acoplada a detección UV (HPLC-UV)	62

Cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).....	62
Cromatografía líquida de alto desempeño con fase reversa (HPLC-RP)	62
Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).....	63
Cromatografía líquida ultra rápida de interacción hidrofílica acoplada a espectrometría de masas en tándem (HILIC- UPLC- MS/MS)	64
Otras metodologías	65
Biosensores.....	65
Biosensor termal.....	65
Espectrofluorimetría.....	65
Características de un método optimo	66
Desarrollo de un método para la determinación de antibióticos en plasma en la Unidad de Cuidados Intensivos en Costa Rica.....	66
Preparación de soluciones patrón, calibradores y muestras de control de calidad.....	66
Preparación de muestras.....	67
Instrumentación y condiciones cromatográficas.....	67
La validación del método.....	67
Linealidad del método.....	67
Límites de detección (LOD) y límites de cuantificación (LOQ).....	68
Precisión y exactitud.....	68
Selectividad y especificidad.....	68
Carry-over (arrastre).....	68
Efecto matriz y recuperación.....	69
Capítulo XVI. Conclusiones.....	69
Capítulo XVII. Bibliografía.....	69

Lista de cuadros

Cuadro 1. Comparación de antibióticos y parámetros farmacocinéticos.....	24
Cuadro 2. Niveles de neurotoxicidad.....	29
Cuadro 3. Intercambio plasmático y las penicilinas.....	37
Cuadro 4. TPE y agentes antifúngicos.....	39
Cuadro 5. Recomendaciones de seguimiento terapéutico de fármacos antimicrobianos en adultos.....	41
Cuadro 6. Ejemplos de fármacos frecuentes monitorizados.....	44
Cuadro 7. Comparación de resultados obtenidos en estudios que evaluaron los aportes de TDM de betalactámicos.....	46
Cuadro 8. Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y magnitudes asociadas con la eficacia clínica y la toxicidad.....	49
Cuadro 9. Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y las magnitudes asociadas con la eficacia clínica y la toxicidad antifúngica.....	50
Cuadro 10. Recomendaciones para el seguimiento terapéutico de fármacos (TDM) de antibióticos, antifúngicos y antivirales.....	52
Cuadro 11. Resumen de los índices PK/PD de medicamentos antibacterianos, antifúngicos y antivirales.	54
Cuadro 12. Estudios clínicos que proporcionan datos relevantes sobre la individualización de la dosificación de agentes antiinfecciosos.....	55
Cuadro 13. Comparación de metodologías analíticas validadas para los betalactámicos.....	59

Lista de figuras

Figura 1. Conceptos farmacocinéticos y farmacodinámico.....	16
Figura 2. Posibles factores que explican la reducción de la eficacia del tratamiento antimicrobiano.....	17
Figura 3. Volumen de distribución y su relación con la concentración plasmática.....	21
Figura 4. Cambios farmacocinéticos en el paciente crítico.....	22
Figura 5. Modificaciones fisiológicas en el paciente crítico.....	26
Figura 6. Modelo de compartimiento.....	28
Figura 7. Recomendaciones generales sobre antibióticos.....	27
Figura 8. Factores que afectan la farmacocinética antimicrobiana en pacientes que reciben terapia de reemplazo renal.....	34
Figura 9. El nivel de los antibióticos aumenta con el tiempo al cruzar membrana.....	36
Figura 10. Plasmaféresis basada en membrana semipermeable.....	38
Figura 11. Factor específico de ECMO que afecta la distribución de medicamentos.....	39
Figura 12. Ilustración de MONET. Filtro de plasma y una vista microscópica.....	40
Figura 13. Grafica de concentración plasmática vrs tiempo antibióticos.....	44
Figura 14. parámetros farmacocinéticos empleados en el estudio de antibióticos.	45
Figura 15. Puntos críticos por considerar para realizar monitorización terapéutica de fármacos.	48
Figura 16. Sistema cromatográfico <u>Vanquish UHPLC</u> acoplado a un espectrómetro de masas <u>Orbitrap Exploris™ 120</u>	60
Figura 17. Sistema cromatográfico <u>Vanquish UHPLC</u>	61

Lista de abreviaturas

DM: diabetes mellitus.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

HRACG: Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

HTA: hipertensión arterial.

IMC: índice de masa corporal.

LRA: lesión renal aguda.

PCI: peso corporal ideal.

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

MEM: meropenem.

CZA: ceftazidima.

CFT: cefotaxima.

CAP: caspofungina.

TDM: monitorización de fármacos terapéuticos.

PK: farmacocinética.

PD: farmacodinamia.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

EUCAST: Comité de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

LC-UV: cromatografía líquida de alta resolución con detección UV.

ACN: acetonitrilo.

EC: estándares de calibración.

VMI: ventilación mecánica invasiva.

SOFA (sequential organ failure assessment): evaluación secuencial de insuficiencia orgánica.

SAPS II (simplified acute physiology score): puntaje simplificado de fisiología aguda.

AUC: Área bajo la curva

BBC: Concentración bactericida de biopelícula

BPC: Concentración de prevención de biopelícula

Cl: Aclaramiento

Clcr: Aclaramiento renal

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CRRT: Terapia continua de remplazo renal

ECMO: Oxigenación Extracorpórea por membrana

EMA: European Medicines Agency Committee

FDA: Food and Drug Administration

HILIC- UPLC: Cromatografía líquida ultra rápida de interacción hidrofílica

HPLC: Cromatografía líquida de alto desempeño

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

LC: Cromatografía líquida

LLE: Extracción líquida-líquida

MBEC: Concentración mínima de erradicación de la biopelícula

MBIC: Concentración mínima inhibidora de la biopelícula

MDK: Duración Mínima para Matar

MDR: Multi-drogo resistente

MIC: Concentración mínima inhibitoria

MS: Espectrometría de masas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica

PD: Farmacodinamia

PK: Farmacocinética

PROA: Programas de optimización de antimicrobianos

PSA: Prueba de sensibilidad a antibióticos

RP: Fase reversa

TPE: terapia de recambio plasmático

SIR: Radio estandarizado de infecciones

SPE: Extracción de fase sólida

TDM: Monitoreo terapéutico de drogas

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UV: Ultravioleta

Vd: Volumen de distribución

EM: Efecto matriz

RE: Porcentajes de recuperación

Resumen

Las infecciones bacterianas son una importante causa de mortalidad alrededor del mundo. Actualmente, son la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares; el mayor problema añadido a estas enfermedades es la aparición de resistencia a los antibióticos de uso común. Esta resistencia es principalmente al inadecuado uso de los antibióticos. La multiresistencia de los microorganismos presenta repercusiones para los pacientes, el sistema de salud. A lo anterior se añade la muy escasa aprobación de nuevos antibióticos para uso clínico cada año, lo que ha catalogado la situación como crítica y de atención prioritaria por parte de la Organización Mundial de la Salud.

Uno de los campos en que se puede trabajar es mejorar la utilización de los antibióticos con que se cuenta actualmente, sobre todo en los pacientes con infecciones bacterianas severas. En estos pacientes, el comportamiento de los niveles de los antibióticos de primera línea que se utilizan no es predecible, y en el contexto de hoy se vuelve indispensable medir sus niveles sanguíneos para mejorar la sobrevida. Monitorizando estos niveles, se podría optimizar la eficacia de los antibióticos, reducir la aparición de bacterias resistentes y de efectos adversos.

La familia más importante de antibióticos son el grupo de los betalactámicos. Existen varios métodos reportados en la literatura para su determinación, sin embargo, en Costa Rica no existe ningún laboratorio que realice este análisis, debido a que su procedimiento es de alto costo y requiere equipo especializado. Aplicar una técnica de monitoreo de medicamentos en relación con el uso de antibióticos sería trascendental, sobre todo en pacientes de cuidados intensivos con infecciones severas, esto como parte de los programas de prevención de resistencia y uso racional de antibióticos de los hospitales universitarios.

Abstract

Bacterial infections are a major cause of mortality around the world. Currently, they are the second cause of death after cardiovascular diseases; The biggest problem added to these diseases is the emergence of resistance to commonly used antibiotics. This resistance is mainly due to the inappropriate use of antibiotics. The multi-resistance of microorganisms has repercussions for patients and the health system. Added to the above is the very low approval of new antibiotics for clinical use each year, which has classified the situation as critical and requiring priority attention by the World Health Organization.

One of the areas in which work can be done is to improve the use of antibiotics currently available, especially in patients with severe bacterial infections. In these patients, the behavior of the levels of the first-line antibiotics used is not predictable, and in today's context it becomes essential to measure their blood levels to improve survival. By monitoring these levels, the effectiveness of antibiotics could be optimized, reducing the appearance of resistant bacteria and adverse effects.

The most important family of antibiotics is the beta-lactam group. There are several methods reported in the literature for its determination, however, in Costa Rica there is no laboratory that performs this analysis, because its procedure is high cost and requires specialized equipment. Applying a drug monitoring technique in relation to the use of antibiotics would be transcendental, especially in intensive care patients with severe infections, as part of the resistance prevention and rational use of antibiotics programs at university hospitals.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

A pesar de las numerosas innovaciones terapéuticas, la mortalidad relacionada con las infecciones en pacientes críticos persiste como una preocupación sanitaria importante. Dada la correspondiente elevada carga de infección, no sorprende que el consumo de agentes antimicrobianos (antibacterianos, antifúngicos y antivirales) en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sea diez veces mayor (1).

Es esencial optimizar el uso de agentes antimicrobianos no solo para maximizar el éxito terapéutico, sino también para prolongar la vida clínica de estos fármacos, limitando la aparición de resistencias a los antibióticos actuales. Sin embargo, el proceso de optimización de la terapia antimicrobiana (incluido el espectro y la exposición terapéutica) es un desafío enorme en los pacientes de la UCI, que a menudo manifiestan una variabilidad farmacocinética (PK) inter e intraindividual (1).

De ello se deduce que la dosificación antimicrobiana convencional corre el riesgo de fracaso clínico en esta población de pacientes. La dosificación antimicrobiana no optimizada puede conducir con mayor frecuencia a una baja exposición al fármaco y al fracaso terapéutico o a la resistencia a los antimicrobianos, o a una alta exposición con aumento en el riesgo de toxicidad (2).

En los pacientes críticamente enfermos, el comportamiento de los niveles de los antibióticos y antifúngicos de primera línea que se utilizan no es predecible, y en el contexto actual se vuelve indispensable medir sus niveles sanguíneos para mejorar la sobrevida. Monitorizando estos niveles se podría optimizar la eficacia de los antibióticos y antifúngicos, reducir la aparición de hongos o bacterias resistentes y efectos adversos (3).

Los antibióticos del grupo de los betalactámicos, utilizados frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos en donde, según la literatura, existen varios métodos para analizar su determinación plasmática, en nuestro país, ningún laboratorio presenta un procedimiento estandarizado, esto por necesitar recurso humano y equipos especializados, además del alto costo para su análisis (6).

A la luz de la evidencia y la ausencia de un método estandarizado analítico para la determinación en sangre de antibióticos betalactámicos, que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas en el país, es que se considera oportuno y pertinente realizar un estudio de la evidencia científica actual sobre la validación de este tipo de método.

CAPÍTULO II. CONTEXTO ACTUAL DEL TEMA EN CUESTIÓN

2.1 Problema

Las infecciones bacterianas son una causa principal de mortalidad alrededor del mundo. Actualmente, son la segunda causa de muerte, tras las enfermedades cardiovasculares. El mayor problema añadido a estas enfermedades es la aparición de resistencia a los antibióticos de uso común. Esta resistencia se debe, principalmente, a una inadecuada utilización de los antibióticos. La presencia de microorganismos multirresistentes posee considerables repercusiones para los pacientes, el sistema de salud y la sociedad en general (mayor morbimortalidad, costos excesivos, brotes epidémicos, entre otros).

Uno de los campos en que se puede trabajar es mejorar el uso de los antibióticos con que se cuenta actualmente, sobre todo en los pacientes con infecciones bacterianas severas, en los cuales el comportamiento de los niveles de los antibióticos de primera línea que se utilizan no es predecible, y en el contexto de hoy se vuelve indispensable medir sus niveles sanguíneos para mejorar la sobrevida. Monitorizando estos niveles se podría optimizar el uso de antibióticos, lo que impactaría positivamente en la evolución de los pacientes.

2.3 Justificación

Un antimicrobiano debe cumplir ciertos criterios para que la monitorización terapéutica de medicamentos TDM sea de beneficio potencial y algunos de estos criterios incluyen: (a) una variabilidad farmacocinética intra o interindividual significativa; (b) un rango de exposición definido asociado con respuestas farmacológicas (respuestas clínicas y toxicidades); (c) puntos temporales de muestreo pertinentes definidos y (d) métodos de ensayo bioanalítico precisos y oportunos para la medición de fármacos. Los pacientes en estado crítico a menudo muestran una variabilidad extrema en la farmacocinética antimicrobiana, que puede explicarse en parte por las covariables del paciente (p. ej. peso corporal y función renal). Se puede observar una variabilidad farmacocinética inexplicable entre pacientes (es decir, variabilidad interindividual) y, también, dentro de uno (es decir, variabilidad farmacocinética intraindividual). Estas características necesitan implementar un método que sea validado para realizar un monitoreo de los antibióticos y con esto favorecer el manejo en este grupo de pacientes tan complejos, el impacto biológico y, a su vez, que sea significativo en relación con la salud pública (7).

2.4 Pregunta de investigación

¿Existe evidencia científica que oriente el desarrollo y validación de un método para la determinación en sangre de antibióticos betalactámicos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas en las unidades de cuidados intensivos?

CAPÍTULO III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica para el desarrollo y validación de un método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas.

3.2 Objetivos específicos

- 3.3 Identificar los antecedentes de los tratamientos antimicrobianos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas.
- 3.4 Describir, a partir de los resultados de la revisión bibliográfica, elementos y conceptos claves para el establecimiento de un marco conceptual orientador para el desarrollo y validación de un método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan en el tratamiento de infecciones severas.
- 3.5 Analizar el proceso de validación de un método para determinar la concentración en plasma de los antibióticos en las Unidades de Cuidado Intensivo.
- 3.6 Realizar una descripción de metodologías utilizadas internacionalmente para realizar la monitorización terapéutica de los betalactámicos severos según la evidencia científica.
- 3.7 Elaborar una propuesta para el desarrollo y validación del método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan en el tratamiento de infecciones severas.

CAPÍTULO IV. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

4.1 Tipo y diseño de investigación

Esta investigación corresponde a una revisión bibliográfica tipo narrativa.

La revisión bibliográfica permitió recuperar un conjunto de documentos o referencias bibliográficas que se han publicado sobre el tema en estudio, un autor, una publicación o un trabajo específico. Es una actividad de carácter retrospectivo que ha aportado información y ha permitido obtener un mayor conocimiento y comprensión del tema en estudio (8).

4.2 Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de la evidencia científica sobre el desarrollo y validación de un método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas.

Los criterios de inclusión que se definieron para la búsqueda fueron revisiones sistemáticas de literatura, metaanálisis, estudios observacionales, guías clínicas referentes al tema, datos epidemiológicos y tesis de graduación. En cuanto a criterios de exclusión, se omitieron los artículos en idiomas distintos al inglés o español.

La presente revisión se llevó a cabo mediante una búsqueda exhaustiva, objetiva en bases de datos electrónicas tales como Medline, mediante el vocabulario Mesh; The Cochrane Library y PubMed, en los idiomas español e inglés, desde su concepción hasta octubre 2023, así como una revisión de las guías de mayor importancia.

Además, se llevó a cabo una búsqueda de las referencias de estudios selectos para identificar trabajos de interés y relevancia adicionales. Para la búsqueda en Medline, The Cochrane Library y PubMed se utilizaron los siguientes términos: *therapeutic drug monitoring, therapeutic drug monitoring of beta-lactam, Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy, Liquid chromatography-mass spectrometry methods; approved, Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams.*

Se adoptó un enfoque formal para filtrar y extraer la información relevante de los documentos revisados, los cuales, como primer paso, se evaluaron con respecto al cumplimiento

de los criterios de inclusión y exclusión. Los documentos que pasaron el filtro se leyeron cuidadosamente para extraer la información más relevante.

Con el fin de resumir y difundir los hallazgos de la revisión bibliográfica, se utilizó la síntesis narrativa para agrupar y reportar los hallazgos de la revisión.

Posteriormente, para organizar la información, se elaboró un formulario de extracción de datos, conocido también como un cuadro de sistematización de datos, con el fin de capturar los registros más relevantes de cada documento revisado.

4.3 Variables

Las variables empleadas en la presente revisión bibliográfica para realizar las tablas de la síntesis narrativa que permitieron analizar, evaluar y comparar la información para el desarrollo y validación de un método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan en el tratamiento de infecciones severas en la Unidad de Cuidado Intensivos son las siguientes:

- a. Metodologías utilizadas internacionalmente para realizar la monitorización terapéutica de los betalactámicos
 1. Tipo y volumen de muestra necesaria
 2. Duración del procesamiento
 3. Precisión del ensayo
 4. Cantidad de analitos cuantificables
 5. Límite de detección del analito
 6. Tipo de extracción
 7. Estándar interno
 8. Recuperación del analito

- b. Desarrollo y validación del método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos
 1. Preparación de soluciones patrón

2. Calibradores
3. Muestras de control de calidad
4. Validación del método
5. Linealidad
6. Precisión, exactitud
7. Selectividad
8. Efecto de matriz y arrastre

CAPÍTULO V. RESULTADOS

5.1 Antecedentes sobre los tratamientos antimicrobianos

La era moderna de los tratamientos antimicrobianos se inició en 1934, con la descripción de Gerhard Domagk sobre la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos. Sin embargo, la llamada «Edad de Oro» de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y, posteriormente, el desarrollo de otros nuevos como la estreptomicina (1944), cloranfenicol (1947) y la aureomicina (1948). En la década del 50 aparece la eritromicina y la vancomicina. En la del 60, gentamicina, ampicilina, cefalotina y amikacina. Luego del año 2000, se registra la aparición de quinolonas de espectro ampliado (9).

Los antibióticos son por definición sustancias producidas por microorganismos que actúan contra las bacterias, existen múltiples clases que actúan en distintos blancos: la pared o membrana bacteriana, la maquinaria de síntesis de ADN, ARN o de proteínas y actúan alterando el proceso o las estructuras celulares; en la actualidad existen formulaciones sintéticas o semisintéticas.

Producen la muerte de la bacteria, o efecto bactericida o alternativamente alterando el crecimiento del microorganismo o efecto bacteriostático (10).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en el año 2007, publicó una guía para incentivar el desarrollo institucional de programas de optimización de antimicrobianos (PROA), con el propósito de disminuir su uso inapropiado, optimizar la selección, la dosificación, la ruta y duración de la terapia, a fin de maximizar la cura o prevención de la infección, minimizar los efectos adversos y la aparición de patógenos resistentes (11).

Actualmente muchos estudios han demostrado que, por medio de intervenciones de los PROA, es posible aminorar el consumo total de antibióticos, con una reducción en el costo económico, menor duración de tratamientos y cantidad de efectos adversos, disminuyendo los porcentajes de resistencia a antibióticos, sin aumentar los casos de infecciones asociadas a la salud ni en las tasas de mortalidad (12).

En los pacientes con infecciones severas, los contagios asociados a la atención de la salud son comunes, principalmente por bacterias con altos niveles de resistencia y algunos hongos oportunistas. La respuesta en general obedece a la severidad de la enfermedad del paciente, donde las consecuencias de estas infecciones se traducen en el doble de mortalidad y a un 40 % de los costos económicos totales del internamiento (13).

En un metaanálisis realizado en 2007, con 75 países participantes, 1265 unidades de cuidado intensivo y 13 796 pacientes, se encontró que el 51 % de ellos tuvo una infección, pero un 71 % recibió antibióticos. De todas las infecciones, un 64 % se clasificó como de origen respiratorio, 20 % abdominales, 15 % de sistema circulatorio y 14 % de tracto genitourinario; conjuntamente, del total de las infecciones, un 63 % tenía una etiología dada por gram negativos, un 47 % gram positivos y un 19 % por hongos (6).

Se documenta que los pacientes con manejos prolongados en la UCI significaban un mayor riesgo de infección especialmente para *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Cándida*; y que los pacientes infectados de este servicio presentan una tasa de mortalidad del doble (25 %) que los no infectados (11 %) (15).

El uso de antimicrobianos puede desarrollar la aparición de resistencia antimicrobiana. La cual se puede adquirirse por mutaciones aleatorias o por transferencia lateral de genes, el uso inadecuado de antibióticos, las cuales se caracterizan por dosificaciones inadecuadas, ausencia o diagnósticos errados, o ausencia de un monitoreo de los antibióticos (14).

5.2 Marco conceptual orientador para el desarrollo y validación de un método para la determinación en sangre de antibióticos betalactámicos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas

5.3 Alteración farmacocinética en pacientes hospitalizados

Administrar dosis excesivas o insuficientes de un antimicrobiano pueden impactar directamente en el resultado clínico del paciente, ya sea por la incapacidad de controlar una infección o por sus efectos tóxicos, pero además de esto impacta en el ambiente hospitalario y, por ende, en los otros pacientes también ingresados, pues las dosis subterapéuticas generan cepas resistentes que colonizan las superficies hospitalarias como, por ejemplo, en las unidades de cuidado intensivo (17).

Estos errores en la dosificación suceden cuando no se alcanzan las concentraciones del fármaco esperadas en el sitio blanco. Esto ocurre en pacientes hospitalizados con algunas características en particular o en pacientes críticamente enfermos, en quienes es posible detectar alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos, ocasionadas tanto por el mismo deterioro fisiológico como por las intervenciones terapéuticas, a saber: la presencia de enfermedades crónicas, administración de largos volúmenes de fluidos intravenosos, uso de medicamentos vasoactivos, la aplicación de modalidades de soporte extracorpóreo e incluso irregularidades

antropométricas. Lo anterior, aunado a la disfunción de órganos mayores, resulta en concentraciones subterapéuticas o tóxicas (18).

El error al seleccionar la dosis o la frecuencia de administración de un antibiótico ocurre al basarse en dosis recomendadas en estudios clínicos efectuados en pacientes sin este tipo de alteraciones o en poblaciones diferentes al entorno, con el objetivo de disminuir las complicaciones por el uso de antibióticos, larga estancia hospitalaria, infecciones por gérmenes multirresistentes y la elevada mortalidad. Las organizaciones internacionales recomiendan elegir la terapia antibiótica empírica basada en la susceptibilidad local y realizar la optimización de la dosis de antibióticos en pacientes con farmacocinética alterada, para así maximizar el beneficio clínico y minimizar el riesgo de toxicidad (19).

Para optimizar la dosis de antibióticos en un paciente infectado, se recomienda considerar los siguientes aspectos: clínica del paciente, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD); dentro de las condiciones clínicas: sitio de la infección, severidad de la enfermedad, composición corporal, patógenos más probables y los patrones de resistencia local (22).

La monitorización terapéutica de los fármacos (TDM) se considera una estrategia desde 1970, el monitoreo de anticonvulsivantes, de forma inicial, en donde actualmente se contemplan pruebas de rutina en los laboratorios de un hospital. La TDM consiste en la medición de la concentración de un fármaco en una matriz biológica, en general plasma sanguíneo. A un tiempo determinado permite evaluar el cumplimiento de un rango terapéutico conocido, al asumir que la concentración en sangre se puede relacionar con el efecto farmacológico en el sitio de acción, como el tejido afectado; por medio de esta medición podrá establecerse si se encuentra en un rango subterapéutico, terapéutico o tóxico (22).

Se ha reconocido que, al obtener concentraciones de betalactámicos en sangre, es posible controlar el cumplimiento de los parámetros PK/PD. Para los betalactámicos, se debe considerar mantener concentraciones constantes que sobrepasen la MIC en un 20 % a 40 % del tiempo sobre esta para efecto bacteriostático y un 40 % a 100 % para un efecto bactericida. Sin embargo, se ha propuesto que para los pacientes críticos debe presentar un efecto por encima de un 50 % a 60 % sobre la MIC, sobre todo para evitar fenómenos de resistencia y mutación microbiológica (23).

Son diversos los autores, guías internacionales y organizaciones las que recomiendan ampliamente el monitoreo de las concentraciones de betalactámicos en sangre para optimizar la acción del medicamento en los pacientes, al modificar las dosis, frecuencias y velocidades de administración. Existen numerosos avances o técnicas terapéuticas, sin embargo, la mortalidad

relacionada con infecciones en pacientes en estado crítico persiste como una preocupación importante en el cuidado de la salud desde el punto de vista de costos, carga sobre el sistema de salud y, evidentemente, el gran riesgo potencial de comprometer su vida.

La dosificación antimicrobiana no optimizada puede conducir más comúnmente a una baja exposición al fármaco, con eso al fracaso en el tratamiento o generar fenómenos de resistencia a los antimicrobianos; una alta dosificación conduce a un mayor riesgo de toxicidad y efectos secundarios. La TDM solo se empleaba para minimizar la probabilidad de toxicidad en fármacos con índices terapéuticos estrechos (aminoglucósidos y vancomicina) y en fármacos con farmacocinética compleja (voriconazol), y hasta ahora se ha subutilizado para otros antimicrobianos (24).

La tasa de mortalidad por sepsis no ha disminuido significativamente, aun cuando las técnicas de soporte vital implementadas en las UCI han experimentado notables progresos. La escasez de terapias efectivas para detener los mecanismos en relación con la inmunoinflamación en infecciones severas lleva, un alto porcentaje de los casos, al fracaso de la terapia antimicrobiana y de soporte vital. De allí que el uso adecuado y oportuno de antimicrobianos continúa siendo el pilar fundamental del manejo de las infecciones graves en UCI. Los efectos adversos son más frecuentes en pacientes con alteraciones PK/PD, pues es común que alcancen concentraciones supraterapéuticas, por lo que es importante optimizar las dosis de los antibióticos (25).

Un antimicrobiano debe cumplir ciertos criterios para que TDM sea de beneficio potencial: (a) una variabilidad farmacocinética intra o interindividual significativa; (b) un rango de exposición definido, asociado con respuestas farmacológicas (clínicas y toxicidades); (c) puntos temporales de muestreo pertinentes definidos y (d) métodos de ensayo bioanalítico precisos y oportunos para la medición de fármacos (26).

Los pacientes críticos presentan alteraciones farmacocinéticas antimicrobiana muy considerables como son la función renal o altos volúmenes de distribución, variabilidad inter e intraindividual en su PK/PD.

Otras características para tomar en cuenta son:

- El peso molecular
- La unión a proteínas, la hidrofiliidad
- El modo de terapia de reemplazo renal o soporte orgánico

- Porosidad del filtro, el área de superficie, la tasa de flujo sanguíneo y la tasa total de efluentes influirán en el manejo extracorpóreo de fármacos

El muestreo farmacocinético para TDM de un antimicrobiano se realiza al final de cada intervalo de dosificación para obtener una muestra mínima (concentración mínima en el intervalo de dosificación, C_{min}) y las diversas determinaciones pueden variar acorde con el fármaco evaluado. Mientras que C_{min} proporciona alguna información sobre el aclaramiento de fármacos, la determinación de V_d requiere una muestra adicional antes en el intervalo de dosificación. Para la estimación de parámetros PK derivados, como el AUC (área bajo la curva), y objetivos PK/PD, como el $fT > MIC$ (tiempo de concentración de fármaco libre sobre la MIC), se sugiere un programa de muestreo farmacocinético optimizado para una estimación de parámetros precisa e imparcial para cada medicamento (28).

Los ensayos bioanalíticos para medir las concentraciones de antimicrobianos deben ser precisos, exactos, altamente selectivos para un fármaco en particular, estar disponibles de manera oportuna (tiempos de respuesta de < 8 h, preferiblemente más cortos o dentro del mismo día del muestreo); además, ejercicios regulares de control de calidad a través de programas de pruebas de competencia, para garantizar que los resultados estén acordes con los principios de exactitud, precisión y especificidad para la TDM (29).

5.4 Conceptos de farmacología aplicados a la medicina intensiva

Se ha documentado que en farmacología se pueden diferenciar dos grandes procesos que determinan los efectos terapéuticos o tóxicos que producen el fármaco.

-FARMACOCINÉTICA: estudia el movimiento de los fármacos en el organismo y permite conocer su concentración en la biofase en función del tiempo y la dosis. Tras su administración, el fármaco debe ser absorbido y luego distribuido; posteriormente, debe «sobrevivir» al metabolismo (principalmente hepático) y a la eliminación (por el riñón, el hígado y las heces). La absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación (ADME) de los fármacos son los procesos de la farmacocinética (16).

-FARMACODINÁMICA: estudia los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos de la mayoría de los fármacos son el resultado de su interacción con los componentes macromoleculares del organismo. El receptor o blanco se

refiere a la macromolécula celular con la cual el fármaco interactúa para obtener una respuesta sistémica.

Para establecer una relación temporal de la concentración del fármaco desde su administración hasta su completa eliminación, pueden establecerse una serie de parámetros específicos:

-CONCENTRACIÓN MÍNIMA EFICAZ (CME): concentración por encima de la cual se suele observar el efecto terapéutico y, por debajo, de la cual no hay efecto o es subterapéutico.

- CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM): es la menor concentración que inhibe por completo el crecimiento bacteriano visible luego de 18 a 24 horas de incubación con un inóculo de 10^5 UFC/ml (16).

-CONCENTRACIÓN BACTERICIDA MÍNIMA (CBM): es la menor concentración del antibiótico que mata el 99.9 % del inóculo bacteriano. $CBM = 2 \times CIM$

-CONCENTRACIÓN MÍNIMA TÓXICA (CMT): aquella por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. El cociente entre la CME y la CMT define el índice terapéutico del fármaco (cuanto mayor sea, más seguro será el fármaco).

-ÁREA BAJO LA CURVA DE CONCENTRACIONES (AUC): integral de la concentración plasmática de un fármaco frente a un intervalo de tiempo definido, refleja el proceso de absorción hacia la circulación sistémica.

-EFECTO POSANTIBIÓTICO (EPA): el efecto de muerte o inhibición del crecimiento bacteriano continua por un mayor tiempo, aun cuando las concentraciones séricas del antibiótico se encuentren por debajo de la CIM del patógeno.

-CONCENTRACIÓN PICO O MÁXIMA (C_{MAX}): la concentración máxima que alcanza el antibiótico por encima de la CIM del patógeno. La actividad bactericida del antibiótico depende de la C_{max} del fármaco libre luego de su administración, que se expresa como una concentración máxima >8 a 10 veces por encima de la CIM del patógeno.

-RELACIÓN C_{MAX}/CIM (C_{MAX}/CIM): es la concentración máxima de antibiótico en relación con la CIM.

-RELACIÓN DEL ÁREA BAJO LA CURVA CONCENTRACIÓN TIEMPO/ CIM (ABCCT/ CIM): es el área bajo la curva de la concentración y tiempo del antibiótico en plasma en relación con la CIM del patógeno, la concentración del agente se mide a las 24 horas de su administración. La actividad

bactericida del antibiótico dependerá del tamaño del área bajo la curva de la concentración de la sustancia libre y del tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CIM del patógeno durante 24 horas.

-RELACIÓN TIEMPO SOBRE LA CIM ($T > CIM$): tiempo en que el fármaco permanece por encima de la CIM del patógeno durante el intervalo de la dosis y se expresa como porcentaje de dicho intervalo. La actividad bactericida del antibiótico dependerá del tiempo, expresado en porcentaje del intervalo de la dosis ($>50\%$), durante el cual la concentración de la sustancia libre permanece hasta cuatro veces por encima de la CIM del patógeno.

-DURACIÓN DE LA ACCIÓN O TIEMPO EFICAZ: tiempo que se alcanza entre la CME y la pérdida del efecto terapéutico. Dependerá del volumen de distribución del fármaco. Dependiendo de este, el tiempo eficaz será inmediato o diferido y de mayor o menor duración.

-TMAX (T_{max}): tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (C_{max}) o pico plasmático.

Estos conceptos farmacológicos y otros se resumen gráficamente en la curva de niveles plasmáticos (concentración-tiempo).

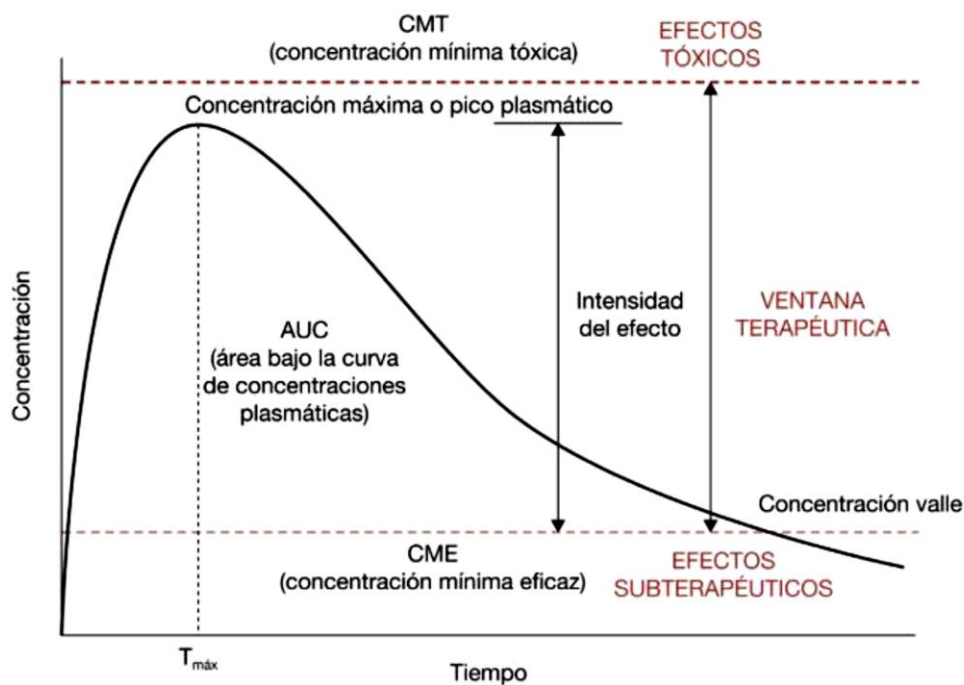


Figura 1. Conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Tomado de Trat. Med. Inten., Cárdenas et al. 2da Ed. 2022.

5.5 Principios de farmacología aplicada

La literatura menciona los siguientes principios de farmacocinética y farmacodinámica.

5.5.1 Principios de farmacocinética

5.5.1.1 Absorción

Estudia la entrada de los fármacos desde el lugar donde se depositan cuando se administran, es decir, su paso hasta la circulación sistémica. Con este término define el concepto de biodisponibilidad (F), que es el porcentaje de dosis administrada de fármaco inalterado que llega al torrente sanguíneo. La F depende de la vía de administración, por lo que el conocimiento de las características de la absorción será indispensable para seleccionar dicha vía y la forma farmacéutica para cada caso. Las vías de administración se pueden dividir en:

Vías indirectas

- Vía oral/gastrointestinal: los principales inconvenientes son ser demasiado lenta para emplearse en situaciones de emergencia, es una vía de administración errática e influenciada por diversos factores como el pH gástrico, las enzimas proteolíticas y los alimentos, así como la eliminación presistémica o efecto de primer paso (proporción de fármaco que se elimina al atravesar el epitelio intestinal y la circulación hepática). En el caso del paciente crítico, la escasa perfusión intestinal en casos de bajo gasto o por todas las características en su condición crítica, no la hacen adecuada.
- Vía sublingual: de especial significado para ciertos fármacos (como los nitratos). El drenaje venoso bucal se dirige a la vena cava superior, eludiendo la circulación portal.
- Vía rectal: la absorción y su F son muy irregulares. Aproximadamente, el 50 % evitan el efecto de primer paso. Tiene su principal papel en pacientes pediátricos y con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Vía cutánea/transdérmica: muy deficiente para el tratamiento sistémico. En la UCI se emplea normalmente en pacientes coronarios para el tratamiento antiisquémico de base con nitroglicerina y para la analgesia con opiáceos (30).

Vías directas

- Vía subcutánea: la absorción es lenta y constante, circunstancias que pueden modificarse reduciendo el tamaño molecular y variando el pH del fármaco. Existe riesgo de dolor intenso y necrosis del tejido subcutáneo.

- Vía intramuscular: la velocidad de absorción es relativamente rápida y viene determinada por el flujo sanguíneo muscular. Es mayor cuando la inyección se aplica en el deltoides o en el vasto externo del cuádriceps que cuando se realiza en el glúteo mayor. Igualmente, la absorción es más rápida en varones que en mujeres, por su mayor vascularización. No es recomendable su uso en pacientes anticoagulados.
- Vía intravascular: presenta una biodisponibilidad completa (100 %), eludiendo los mecanismos de absorción y, por tanto, asegurando una precisión e inmediatez no posible por otras vías. Su principal inconveniente es la posibilidad de alcanzar rápidamente altas concentraciones en el plasma y los tejidos, con el consiguiente riesgo de toxicidad.
- Vía intratecal: la barrera hematoencefálica enlentece o impide la llegada del fármaco al sistema nervioso central, por lo que se puede optar por la administración del compuesto a nivel epidural, subaracnoideo o intraventricular.

5.5.1.2 Distribución

Después de la absorción, el fármaco se distribuye en los líquidos intersticiales e intracelulares en función de sus propiedades fisicoquímicas, de la velocidad de distribución del fármaco a órganos y compartimentos, y de las diferentes capacidades de esas regiones para interactuar con el fármaco. El volumen de distribución (Vd) es una constante abstracta que relaciona la dosis administrada (D) del fármaco con la concentración sérica (Cs) resultante (16).

Inicialmente, el hígado, el riñón y el cerebro reciben la mayor parte del fármaco, mientras que la distribución a los músculos, el resto de las vísceras y la piel-grasa es más lenta.

Este grado de distribución a cada órgano viene determinado por el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar y el volumen del tejido. Este modelo heterogéneo (modelo bi o multicompartimental), en el que el fármaco se distribuye inicialmente en uno o varios compartimentos centrales, sangre y tejidos compatibles con las características del fármaco, y posteriormente se distribuye a tejidos menos compatibles, se aproxima generalmente más a la realidad. Los fármacos lipofílicos se difunden fácilmente a los órganos y, por tanto, su Vd es elevado, y son más difícilmente dializables que los hidrofílicos con Vd bajo, quedando su mayor parte en el compartimento extracelular. A efectos prácticos, habrá que tener en cuenta estas características en pacientes sometidos a terapia de depuración extrarrenal.

El fármaco se presenta en la sangre libre, unido a las proteínas (albúmina a fármacos ácidos y glucoproteína ácida α_1 a fármacos básicos) o a los hematíes. La fracción libre del fármaco es la activa y la única capaz de difundir hasta el órgano diana; por tanto, cuanto mayor sea la proporción de fármaco unido a proteínas plasmáticas, mayor será su semivida en el plasma (tiempo que tarda en eliminarse el 50 % de la concentración plasmática alcanzada por una dosis), actuando de reservorio. Esta fracción libre puede aumentar en situaciones frecuentes en el paciente crítico como en la hipoalbuminemia, la hemodilución y la acidosis; además, la unión a proteínas suele ser reversible y, por tanto, desplazable por otros fármacos o sustancias endógenas más afines, incrementándose así el riesgo de toxicidad o reduciéndose su semivida. Solo la fracción libre es dializable, y los fármacos que contengan una fijación a proteínas plasmáticas mayor del 80 % no se podrán eliminar por difusión ni convección (31).

5.5.1.3 Metabolismo

Se denomina biotransformación o metabolización a la modificación de un fármaco por una reacción química catalizada por enzimas con la consecución de una nueva molécula. El metabolismo para producir metabolitos más hidrófilos es esencial para su eliminación renal, así como para la terminación de su actividad biológica y farmacológica. Desde el punto de vista farmacocinético, los tres aspectos esenciales del metabolismo son:

- Cinética de primer orden: para la mayoría de los fármacos, en sus rangos terapéuticos, la cantidad del fármaco metabolizado por unidad de tiempo es proporcional a la concentración plasmática del fármaco (dosis-dependiente) y la fracción eliminada es constante (31).
- Cinética de orden cero: para algunos fármacos (etanol, fenitoína), la capacidad metabólica se satura con las concentraciones usualmente empleadas (dosis-independiente). Una cantidad constante de fármaco se metaboliza por unidad de tiempo. La cinética de orden cero también puede ocurrir con concentraciones altas (tóxicas) a medida que la capacidad metabólica para el fármaco se satura.
- Enzimas inducibles de biotransformación: los principales sistemas que metabolizan fármacos (citocromos hepáticos o sistemas CYP) son enzimas inducibles con algunas variaciones genéticas. Los fármacos que son sustratos comunes para la enzima que los metaboliza pueden interferir entre ellos, o bien, pueden inducir o incrementar el metabolismo de sí mismos o de otros fármacos. Generalmente, la metabolización genera compuestos inactivos más polares y más fácilmente excretables. Sin embargo, en algunos casos, se generan metabolitos con

actividad biológica más potente o propiedades tóxicas. Este es el principio por el que algunos medicamentos son administrados en modo de profármaco y dependen de un normal metabolismo para su activación.

La biotransformación ocurre fundamentalmente en el hígado y sus principales reacciones son las de funcionalización o de fase I, que incluyen oxidación (hepática), reducción (tracto gastrointestinal) o hidrólisis (plasma), y las de biosíntesis o de fase II, que son reacciones de síntesis y conjugación (glucuronidación o sulfuración a nivel microsomal hepático), en las que se combinan componentes polares con otras sustancias lipofílicas (32).

5.5.1.4 Eliminación

Los fármacos se expulsan del cuerpo sin cambios o como metabolitos. Se entiende por aclaramiento de un fármaco el volumen de este que es completamente eliminado por unidad de tiempo. El riñón es el órgano más importante para excretar los fármacos y sus metabolitos. La excreción urinaria involucra tres procesos: filtración glomerular; secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva. Al igual que ocurría con las TDER, solo se filtra a nivel glomerular la fracción del fármaco no ligada a proteínas.

En el tratamiento de las intoxicaciones, la excreción de algunos medicamentos puede acelerarse mediante la alcalinización o la acidificación de la orina. Las sustancias que se excretan en las heces son principalmente fármacos ingeridos por vía oral no absorbidos o metabolitos que se excretan en la bilis o se secretan en el tracto intestinal. Estas sustancias en el intestino pueden reabsorberse pasando nuevamente a la circulación sistémica (circulación enterohepática), prolongando la semivida y los efectos del fármaco. La excreción pulmonar es elemental, principalmente para la eliminación de los gases anestésicos. La excreción por el sudor, la saliva y las lágrimas es cuantitativamente poco significativa (33).

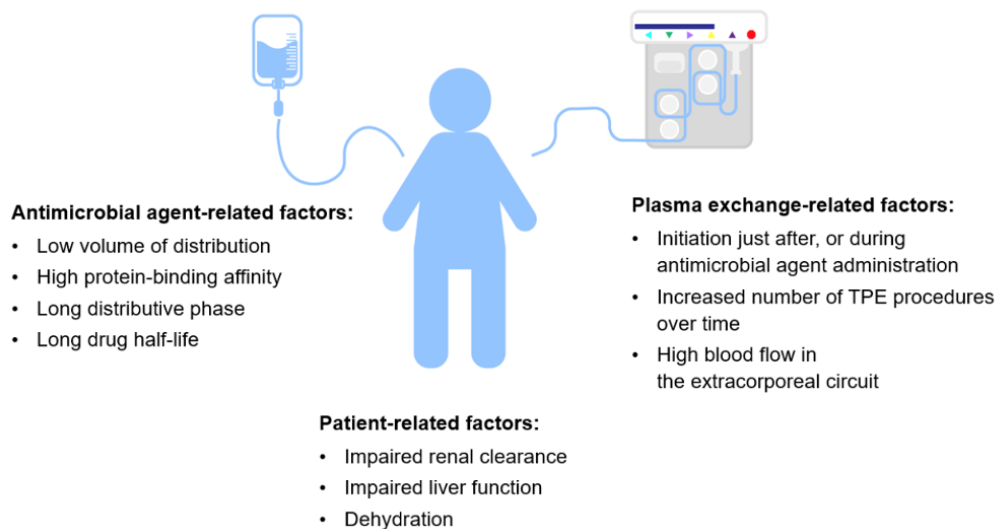


Figura 2. Posibles factores que explican la reducción de la eficacia del tratamiento antimicrobiano

5.5.2 Principios de farmacodinámica

Los fármacos interactúan en el organismo con un receptor localizado, generalmente, en la superficie celular. Los medicamentos comúnmente alteran la velocidad o la magnitud de una respuesta celular intrínseca o fisiológica en lugar de crear respuestas nuevas. Aunque es complejo establecer todos los determinantes del comportamiento farmacodinámico, existen algunos principios, como son:

- La influencia del estado fisiopatológico, más aún en el paciente crítico, y la respuesta puede ser diferente entre pacientes sanos y enfermos (16).
- El efecto del fármaco no es idéntico a lo largo del tiempo, dependiendo del número de receptores o enzimas metabolizadoras que, a su vez, viene determinado por interacciones con otras moléculas, el estado de enfermedad o situaciones extrínsecas independientes.
- En el paciente crítico es fundamental minimizar el tiempo entre la interacción del fármaco con su receptor y el efecto clínico esperado. La interacción fármaco-receptor se caracteriza por la generación de una respuesta en un sistema biológico, que viene determinada por su afinidad al receptor, la eficacia y la potencia del fármaco. En función de la eficacia de un medicamento, se clasifican en agonistas completos, agonistas parciales y antagonistas.

La farmacodinámica describe la relación que existe entre la concentración del fármaco a la cual la bacteria se expone en sangre o en los diferentes tejidos infectados y la tasa de muerte

bacteriana. Está integrada con los parámetros de farmacocinética y el efecto farmacológico con la CIM para el patógeno en particular, de modo que permita evaluar la capacidad del antibiótico de matar a la bacteria o inhibir su crecimiento (6).

Los parámetros de la farmacodinámica incluyen:

- Tiempo en que el fármaco permanece por encima de la CIM del patógeno durante el periodo de una dosis ($T > CIM$)
- Relación de la C_{max} con la CIM (C_{max}/CIM)
- Relación del ABCCT con la CIM durante un periodo de 24 horas ($ABCCT_{0-24}/CIM$)

Se ha determinado que los resultados de un proceso infeccioso se correlacionan con uno de los tres parámetros de farmacodinámica mencionados. Los antibióticos pueden clasificarse en relación con su modo de muerte bacteriana y la presencia de EPA. El patrón de muerte bacteriana puede ser dependiente de la concentración o del tiempo (también llamado «concentración independiente»), individualizar la terapia; es preciso estimar cuáles parámetros son distintos junto a la magnitud del cambio y cómo la dosis o la forma de administración se deberían modificar para alcanzar la concentración esperada.

El volumen de distribución V_d , como parámetro farmacocinético, solo da cuenta de cómo se relaciona la dosis administrada con la concentración alcanzada. Posee un valor mínimo, relacionado con la volemia del paciente, muchas veces observado en fármacos hidrofílicos como los aminoglucósidos o beta-lactámicos (34).

Volúmen de distribución (V_d)

$$V_d = \frac{\text{Dosis (mg)}}{C_{\text{plasma}} \text{ (Mg/L)}}$$

C_{plasma} : concentración plasmática del fármaco.

Figura 3. Volumen de distribución y su relación con la concentración plasmática medicamentosa

5.5.3 Farmacología aplicada al paciente críticamente enfermo

5.5.3.1 Factores que afectan los principios de farmacología

El control rápido del foco u origen de la infección junto con un inicio temprano de un esquema antibiótico adecuados continúan siendo las intervenciones más importantes en los

pacientes críticos infectados. La evidencia refiere que múltiples cambios fisiopatológicos en los pacientes críticos pueden alterar los principios de la farmacocinética y la farmacodinámica, por lo que su conocimiento y monitorización permitirán optimizar la eficacia y minimizar los eventos adversos (16).

A continuación, se exponen algunos factores que se han documentado que pueden alterar los principios de la farmacocinética y la farmacodinámica.

5.5.3.2 Biodisponibilidad

En pacientes en situación de *shock* se reduce la perfusión gastrointestinal, por lo que la absorción enteral puede ser errática, al igual que la absorción subcutánea e intramuscular. En esta situación es frecuente el uso de vasoconstrictores, que reducen el flujo sanguíneo periférico, renal y gastrointestinal y puede empeorar la hipoperfusión de determinados órganos. Por el contrario, en situaciones de gasto cardíaco aumentado se puede encontrar una concentración de fármaco mayor en menor tiempo (37).

El uso frecuente de opiáceos, el íleo paralítico poscirugía, el ayuno prolongado o los procesos isquémicos son factores que dificultan la absorción enteral. Asimismo, la absorción puede verse condicionada por la administración de inhibidores del pH gástrico, algunas nutriciones enterales o la utilización de fármacos que interactúan con la glucoproteína P.

En la mayoría de las ocasiones en UCI, se preferirá como vía de administración la intravenosa, por su inmediatez y mayor precisión.

5.5.3.3 Volumen de distribución

La disfunción endotelial es común en enfermedades críticas y se caracteriza por la expansión del espacio intersticial a través de «fuga capilar». Se verá alterado por la propia enfermedad, así como por las intervenciones terapéuticas o diagnósticas. La unión a proteínas plasmáticas condicionará la respuesta de los fármacos hidrófilos. Los ácidos débiles o fármacos aniónicos se unirán de forma poco selectiva a la albúmina. Pequeños cambios en la concentración de la fracción libre originan un gran cambio en los efectos terapéuticos o tóxicos. Dado que la unión a proteínas es, en gran parte de los casos, reversible, es subsidiaria de desplazamiento por otros fármacos o sustancias endógenas (38).

Los fármacos catiónicos (bases débiles) se unen de forma selectiva a proteínas de tipo globulinas (fundamentalmente glucoproteína ácida α_1), cuya síntesis está aumentada en casos de respuesta inflamatoria sistémica, pudiendo provocar descensos de la concentración del fármaco libre y, por tanto, efectos subterapéuticos. En los casos de aumento de permeabilidad y generación de tercer espacio, el Vd de ciertos fármacos aumenta (antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos), por lo que, frecuentemente se encuentran en concentraciones infraterapéuticas.

Las alteraciones del equilibrio ácido-base afectan, por un lado, al estado de ionización de los fármacos, variando el Vd y, por otro, las propias alteraciones del pH modifican procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos como ocurre con la acidosis, que ocasiona una menor unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas (39).

Cuadro 1. Causas de hipoalbuminemia en el paciente crítico

CAUSAS DE HIPOALBUMINEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO
SITUACIONES EN LA UCI QUE DISMINUYEN LA ALBÚMINA
Abscesos hepáticos
Cirrosis hepática
Cirugía
Disfunción renal aguda
Hemorragia
Malnutrición
Neumonía bacteriana
Pancreatitis aguda
Grandes quemados
Paciente politraumatizado

5.5.3.4 Metabolismo y eliminación

El metabolismo tiene lugar fundamentalmente en el hígado, dependiendo proporcionalmente del flujo de sangre y de la ratio de extracción de fármaco del hepatocito, en su mayor parte condicionada por el sistema enzimático CYP450. Las enfermedades críticas alteran la concentración de proteínas plasmáticas, la actividad enzimática y el flujo sanguíneo hepático; alterando el metabolismo hepático, favoreciendo la inducción enzimática y alterando la eliminación de los fármacos (41).

La eliminación de fármacos también se verá afectada con frecuencia en caso de disfunción renal. En esta situación, el pronóstico de los pacientes críticos empeora significativamente (42). La medición de la concentración plasmática de los fármacos, en muchos casos, será indispensable para evitar complicaciones, así como para ajustar la dosis y los tiempos de administración en caso de que se recurra a terapias extracorpóreas. Determinar el aclaramiento de fármacos en los pacientes críticos es un reto, puesto que presentan una combinación de lesiones y disfunciones orgánicas (fallo de órganos, estado catabólico, situación nutricional, etc.) que dificultan que las pruebas, que habitualmente se emplean en la práctica diaria, sean capaces de identificar la necesidad de alterar o no un régimen farmacológico (43).

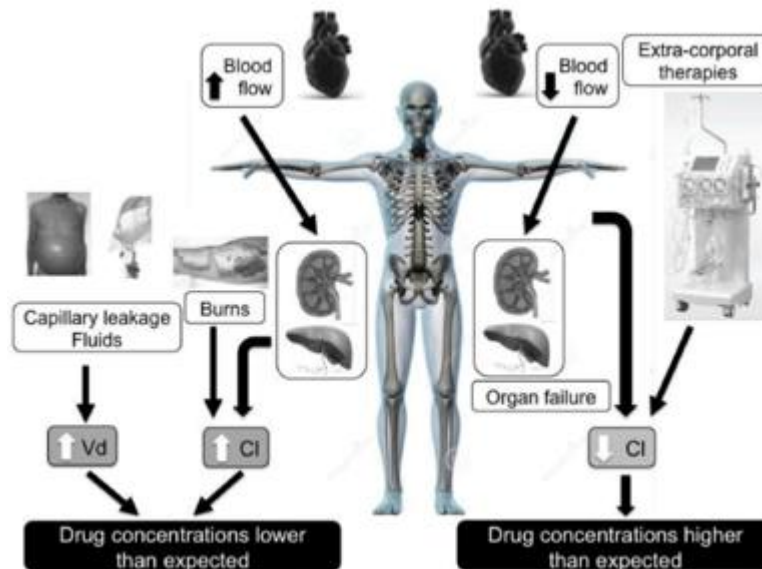


Figura 4. Cambios farmacocinéticos en el paciente crítico. Tomado de Salmaan K. et al. *Pharmacotherapy* 2023, 00:1-12.

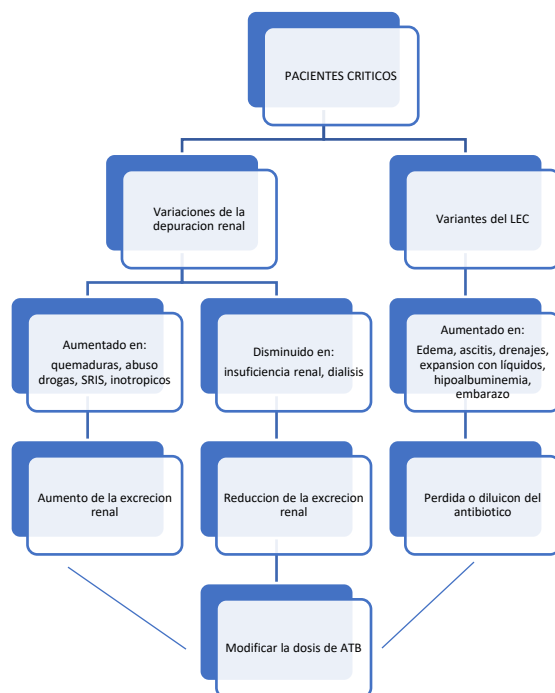


Figura 5. Modificaciones fisiológicas en el paciente crítico. LEC: líquido extracelular; ATB: antibiótico. Tomado de Trat. Med. Inten., Cárdenas et al. 2da Ed. 2022.

5.5.3.5 Dependiente de la concentración

Las concentraciones más altas del antibiótico favorecen una mayor eliminación del patógeno. La efectividad del antibiótico está relacionada con la concentración pico o máxima alcanzada por encima de la CIM del patógeno. El parámetro que define la relación C_{max}/MIC .

5.5.3.6 Dependiente del tiempo

Es el tiempo en que la concentración se mantiene por encima de la CIM durante un intervalo de dosis. El parámetro que lo define es la relación $T > CIM$. Los aminoglucósidos y fluoroquinolonas muestran tasa dependiente de la concentración con un EPA prolongada. Los betalactámicos, macrólidos y glucopéptidos ejercen actividad bacteriana que depende del tiempo y un mínimo o moderado EPA. Los betalactámicos presentan un EPA moderado contra organismos grampositivos, aunque no presentan EPA contra bacilos gramnegativos, a excepción de los carbapenémicos. El EPA de un antibiótico puede modificarse en estados de inmunidad alterada como neutropenia, o en pacientes críticos con sepsis; una reducción en el recuento de leucocitos también podría reducir la eficacia de los aminoglucósidos (6).

Cuadro 2. Antibióticos con actividad bacteriana

ANTIBIÓTICOS CON ACTIVIDAD BACTERIANA	
DEPENDIENTE DE TIEMPO	DEPENDIENTE DE CONCENTRACIÓN
Penicilinas	Aminoglucósidos
Cefalosporinas	Fluoroquinolonas
Carbapenémicos	Metronidazol
Macrólidos	Colistina
Clindamicina	
Linezolid	
Vancomicina	
Tigeciclina	

5.5.4 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos según su solubilidad tisular

5.5.4.1 Antibióticos hidrofílicos

Su vida media se limita al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden estar disminuidas por la extravasación de fluidos. Presentan incapacidad para difundir en forma pasiva a través de las membranas plasmáticas, son inactivos contra patógenos intracelulares; su volumen de distribución (Vd) está limitada al espacio extracelular y a su mayor eliminación sin cambios por vía renal. Un incremento en el Vd puede causar una dilución de la concentración del antibiótico en plasma y en el líquido extracelular, con el consecuente descenso de su concentración efectiva, lo que llevará a la necesidad de un incremento en la dosis o modificación del modo de administrar (31).

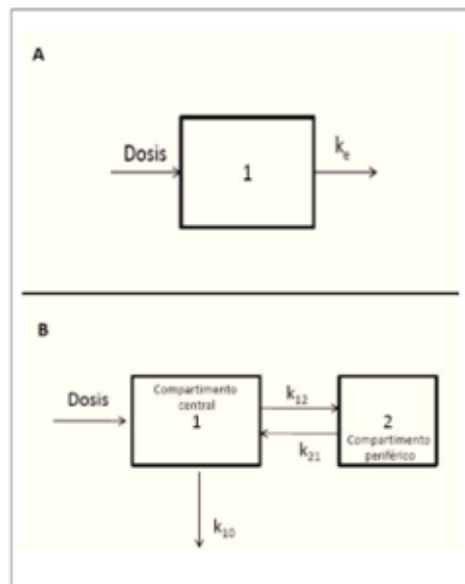
COMPARACIÓN DE ANTIBIÓTICOS		
ANTIBIÓTICO	ACTIVIDAD DE MUERTE BACTERIANA	PARÁMETROS FC Y FD
AMINOGLUCÓSIDOS	DEPENDIENTE DE CONCENTRACIÓN	C _{MAX} /C _{IM}
METRONIDAZOL	DEPENDIENTE DE CONCENTRACIÓN	ABCCTM/C _{IM} , C _{MAX} /C _{IM}
FLUOROQUINOLONAS	DEPENDIENTE DE CONCENTRACIÓN	ABCCTM/C _{IM} , C _{MAX} /C _{IM}
COLISTINA	DEPENDIENTE DE CONCENTRACIÓN	ABCCTM/C _{IM} , C _{MAX} /C _{IM}
PENICILINAS	DEPENDIENTE DE TIEMPO	T > C _{IM}
CEFALOSPORINAS	DEPENDIENTE DE TIEMPO	T > C _{IM}
CARBAPENÉMICOS	DEPENDIENTE DE TIEMPO	T > C _{IM}
MONOBACTÁMICOS	DEPENDIENTE DE TIEMPO	T > C _{IM}

CLINDAMICINA	DEPENDIENTE DE TIEMPO	T>CIM
VANCOMICINA	DEPENDIENTE DE TIEMPO	ABCCT/CIM, T>CIM
MACRÓLIDOS	DEPENDIENTE DE TIEMPO	ABCCT/CIM, T>CIM
LINEZOLID	DEPENDIENTE DE TIEMPO	ABCCT/CIM, T>CIM
TIGECICLINA	DEPENDIENTE DE TIEMPO	ABCCT/CIM, T>CIM
ABCCT: área bajo la curva concentración tiempo	FC: farmacocinética FD: farmacodinámica	

Cuadro 1. Comparación de antibióticos y parámetros farmacocinéticos. Tomado Lukasz J. et al. Farmacia 2020, 12. 395.

El comportamiento de muchos fármacos se puede ajustar a modelos de un compartimento, en el que la dosis administrada alcanza rápidamente el equilibrio de distribución. Ejemplos de este comportamiento son los fármacos hidrofílicos como los beta-lactámicos o aminoglucósidos. Otros fármacos pueden caracterizarse por modelos de dos compartimentos.

El equilibrio de distribución es lento y se requiere esperar alcanzarlo antes para interpretar las variaciones cinéticas. La mayoría de los fármacos liposolubles tendrían este modelo. Incluso de más de dos compartimentos.



A: modelo de 1 compartimento. La dosis se distribuye rápidamente en el compartimento central (1), alcanzando el equilibrio de distribución inmediatamente.
B: modelo de 2 compartimentos. La dosis se distribuye primero en el compartimento central (1) y luego en el compartimento periférico (2). La distribución no es instantánea, demora un tiempo hasta alcanzar el equilibrio.

Figura 6. Modelo de compartimento. Tomado de Craig, W.A. (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters.

Clin Infect Dis, 26:1-10.

5.5.4.2 Antibióticos lipofílicos

Pertenece al grupo de los macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas y glicilciclinas, oxazolidonas, rifampicinas y cloranfenicol. Presentan un gran Vd y la dilución en el líquido intersticial es menos importante comparado con los hidrofílicos. Cruzan de manera libre las membranas plasmáticas, tienen actividad contra patógenos intracelulares y muestran una amplia distribución y extensa difusión a través de las barreas anatómicas (hematoencefálicas).

ANTIBIÓTICOS HIDROFÍLICOS	ANTIBIÓTICOS LIPOFÍLICOS
Betalactámicos Glucopéptidos Aminoglucósidos	Macrólidos Fluoroquinolonas Tetraciclinas Cloranfenicol Rifampicina
Características	Características
-Vd limitado -Difusión limitada por las membranas -Inactivos contra patógenos intracelulares -Eliminación renal sin cambios	-Vd mayor -Difusión libre por las membranas -Activos contra patógenos intracelulares -Eliminación por metabolismo hepático

5.6 Conceptos útiles en la práctica diaria

La medición de la concentración plasmática de fármacos constituye una herramienta útil en los que es posible establecer una relación más o menos predecible entre su concentración y sus efectos beneficiosos y perjudiciales. En caso de dosis altas, la posibilidad de eliminación disminuye al saturarse los mecanismos de metabolización y excreción, por lo que las concentraciones plasmáticas serán relevantes para garantizar que el fármaco se encuentra en rango terapéutico.

5.6.1 Interacciones farmacológicas

Se conoce como interacciones a las modificaciones de los efectos cuantitativos o cualitativos de un fármaco como consecuencia de la administración de otro medicamento, sustancia endógena

o alimento. Estas interacciones pueden ser tanto beneficiosas (buscando aumentar la eficacia o reducir la dosis) como perjudiciales (produciendo ineficacia o toxicidad).

Las interacciones pueden afectar tanto a los procesos de la farmacocinética (ADME) como a los de la farmacodinámica. Se clasifican en

- Adición: se suman los efectos de dos o más fármacos.
- Sinergismo: el efecto resultante es mayor que la suma de los efectos de dos o más fármacos.
- Potenciación: un fármaco sin actividad mejora o aumenta el efecto de otro.
- Antagonismo competitivo: el fármaco antagonista se une en el mismo lugar del receptor que el agonista.
- Antagonismo no competitivo: el fármaco antagonista se une en un lugar diferente del receptor que el agonista.

Aunque infradiagnosticadas, las interacciones farmacológicas deberían incluirse en el diagnóstico diferencial de procesos patológicos o respuestas inadecuadas de un tratamiento. La complejidad en el diagnóstico de las interacciones farmacológicas actualmente ha mejorado, al ser posible la consulta en múltiples bases de datos que recogen interacciones estudiadas y demostradas (44).

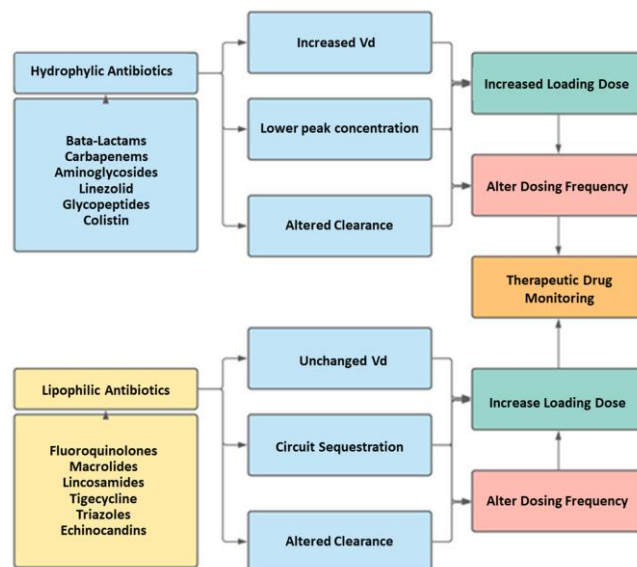


Figura 7. Recomendaciones generales sobre antibióticos. Tomado de Gómez F. Antibióticos 2022,11, 338

5.6.2 Introducción al concepto de la dosis máxima tolerable

Las crecientes tasas de resistencia a los medicamentos y la escasez de nuevos fármacos antibacterianos representan una seria amenaza para la utilidad clínica de los fármacos antimicrobianos.

Una de estas intervenciones es la optimización de la dosis y el régimen posológico óptimo para cada paciente individual. Los avances científicos en el campo de la optimización de la dosis de antimicrobianos han estado determinados principalmente por principios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD). Para los antibióticos, específicamente PK/PD, describe la exposición al fármaco necesaria para lograr la destrucción de las células bacterianas, al tiempo que limita sus efectos secundarios, es decir, toxicidad y resistencia a los antimicrobianos (45).

Existe evidencia que demuestra que la farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticamente enfermos es significativamente diferente de la de los betalactámicos observada en voluntarios sanos o pacientes no críticos. Varios autores han abogado por la concentración de prevención de mutantes (MPC) en lugar de la MIC como criterio de valoración de la PD para la supresión de la resistencia.

El MPC es la concentración que previene el crecimiento de mutantes resistentes al primer paso. Este concepto se basa en la idea de que una gran carga bacteriana inicial tiene una alta probabilidad de albergar un mutante de primer paso. La ventana de selección de mutantes (MSW) se define como un rango de concentraciones entre la MIC y la MPC (44).

5.6.3 Introducción de la «dosis máxima tolerable» para superar las limitaciones anteriores

Utilizar una «dosis máxima tolerable» podría ser una alternativa atractiva para la dosificación de betalactámicos, maximizaría la destrucción celular, evitaría el desarrollo de resistencia y aliviaría la necesidad de regímenes de dosificación complejos en respuesta a índices y objetivos dinámicos de PK/PD. Además, una dosis elevada conducirá a antibióticos a concentraciones tisulares más altas, lo cual es importante en pacientes críticamente enfermos, dada la alta variabilidad de la penetración tisular en diferentes focos de infección. Finalmente, el uso del TDM también puede facilitar acortar la duración de la terapia antimicrobiana (51).

Hasta la fecha, existe muy poca información disponible sobre la toxicidad de los antibióticos betalactámicos y las relaciones dosis-respuesta. Las reacciones adversas conocidas de los

betalactámicos son hipersensibilidad, nefrotoxicidad, mielotoxicidad, neurotoxicidad, hepatotoxicidad y la infección por *Clostridioides difficile* (46).

El problema de la neurotoxicidad de los antibióticos betalactámicos, especialmente en pacientes críticos, es el hecho de que es difícil distinguirla de otras causas de cambios neurológicos como daño cerebral, encefalopatía, sepsis, otros medicamentos tóxicos, delirio, etc. Ningún síntoma neurológico es específico de la neurotoxicidad inducida por betalactámicos (50).

Tabla 1. Niveles de neurotoxicidad de los betalactámicos.

Antibiótico betalactámico	Niveles de neurotoxicidad informados	Referencias
cefepima	20 mg/dL (II, t), 21,6 mg/dL (II, t), 22 mg/dL (II, t), 36 mg/dL (II, t), 63,2 mg/dL (CI, ss)	[49-51,58,59]
Piperacilina/tazobactam	361,4 mg/dL (II, t), 157 mg/dL (CI, ss)	[47,60]
meropenem	64,2 mg/dL (II,t)	[47]
flucloxacilina	125,1 mg/dL (II,t)	[47]

II: infusión intermitente; IC: infusión continua; t: concentración mínima; ss: concentración en estado estacionario.

Cuadro 2. Niveles de neurotoxicidad. Tomado de Mohd H. Medicina de cuidados intensivos (2020) 46:1127-1153

5.7 Poblaciones especiales y situaciones específicas

La literatura sugiere a poblaciones vulnerables en la medición de la concentración plasmática de fármacos, que se exponen a continuación (52).

5.7.1 Paciente obeso

Tanto el Vd como el aclaramiento son altamente variables en pacientes críticos y obesos. Aunque proporcionalmente el aumento de grasa es mayor, también hay un aumento de masa magra y del volumen sanguíneo en el paciente obeso. Esto hace que el Vd de fármacos lipófilos e hidrófilos aumente (6).

En el paciente obeso crítico hay un aumento plasmático de glucoproteína ácida $\alpha 1$ y de ácidos grasos libres que condiciona cambios en el Vd. Respecto al aclaramiento, se ha observado un incremento de la eliminación renal debido al aumento del tamaño de los riñones y al flujo sanguíneo renal asociado con la obesidad (55).

Los pacientes obesos son más propensos a patologías que causan disfunción hepática (esteatosis hepática), resultando en un metabolismo disminuido del fármaco. También puede tener

un impacto en diferentes sistemas enzimáticos, causando un aumento (CYP2E1) o una disminución (CYP3A4) de su actividad (59).

5.7.2 Lesión renal

El riñón es el órgano que contribuye con la mayor tasa de aclaramiento de metabolitos y fármacos. Si estos se excretan fundamentalmente por los riñones, será obligatorio disminuir la dosis ajustándola a la disfunción renal. Los pacientes críticos se ha demostrado que la elevación de la creatinina plasmática se produce tiempo después de haberse iniciado la lesión renal y que las situaciones en las que el aclaramiento renal está aumentado pueden enmascarar cifras de creatinina elevadas (64).

Más del 50 % de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo sufren lesión renal aguda y entre el 20 % y el 25 % necesitarán terapia de soporte renal (TSR) durante la primera semana. Este síndrome se asocia con alrededor del 50 % de mortalidad en un año, un aumento significativo de la estancia hospitalaria en la UCI. Las lesiones renales agudas suelen acompañarse de alteraciones metabólicas como la acidosis, que influyen en la ionización de los fármacos y su unión a proteínas (65).

La disfunción de otros órganos puede afectar al aclaramiento por vía renal. En casos de insuficiencia cardíaca, el volumen de distribución aumentará significativamente; en situaciones de shock, la perfusión renal disminuirá y las de vasodilatación también afectarán a la filtración glomerular, por afectación directa o por hipoperfusión.

La absorción también se ve alterada, los pacientes con disfunción renal suelen presentar edema gastrointestinal y alteración del vaciamiento gástrico.

5.7.3 Terapia de soporte renal

Las terapias extracorpóreas como la terapia de soporte renal (TSR) agregará mayor complejidad en la predicción de las farmacocinéticas antimicrobianas. En pacientes sépticos, las dosis estándar de betalactámicos de amplio espectro dan como resultado una alta proporción de pacientes con niveles plasmáticos insuficientes del fármaco, en particular durante la fase temprana del tratamiento.

La mediana de las concentraciones mínimas del fármaco estuvo muy por encima de los objetivos recomendados para la eficacia del fármaco y entre el 25 % y el 35 % de los pacientes tratados tenían concentraciones excesivas (67).

La monitorización terapéutica de los fármacos (TDM) betalactámicos también identificó la necesidad de modificar la dosis de los antibióticos de este tipo en un tercio de los pacientes de la UCI, lo que en su mayoría resultó en una disminución del régimen farmacológico prescrito.

La TDM es una estrategia aceptable para refinar la dosificación de fármacos según las necesidades individuales de cada paciente. Las técnicas continuas o prolongadas (CRRT) pueden conducir a una mayor eliminación de antibióticos en comparación con la hemodiálisis intermitente (HDI). Entre las técnicas continuas, si se utiliza un flujo sanguíneo similar, la cantidad de antibióticos eliminados por TSR se resume de la siguiente manera: CVVHDF>CVVHD>CVVHF> HDI.

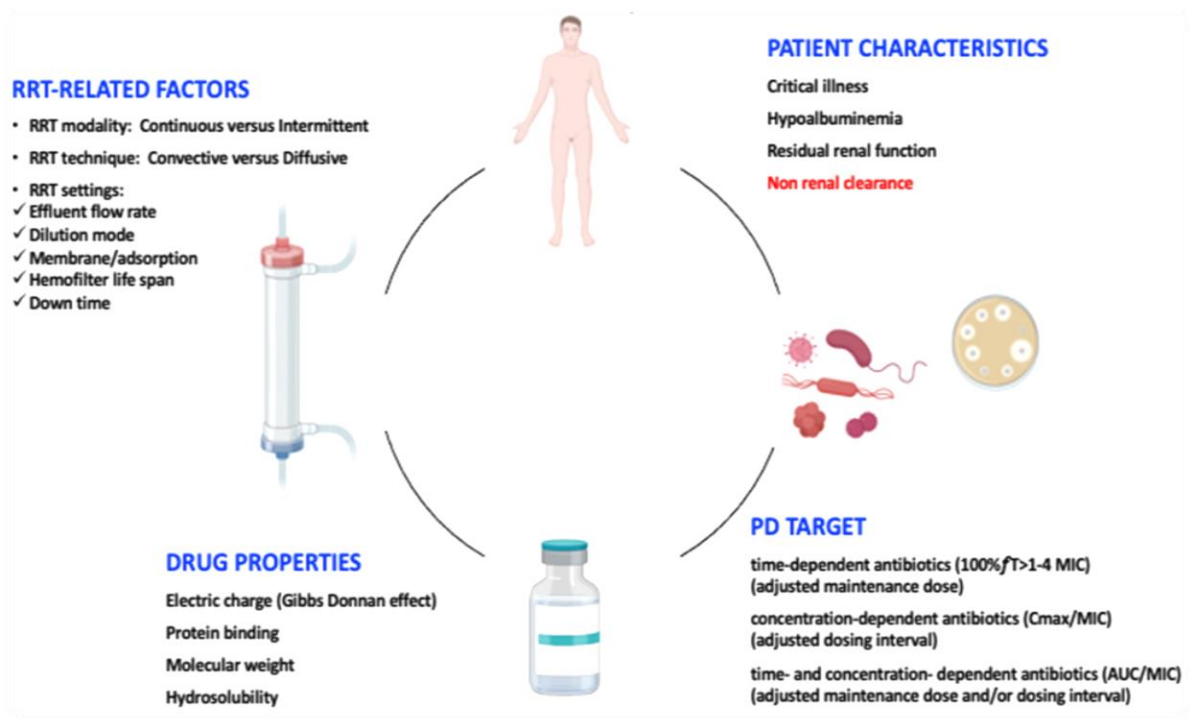


Figura 8. Factores que afectan la farmacocinética antimicrobiana en pacientes que reciben terapia de reemplazo renal. AUC, área bajo la curva; C_{max}, concentración plasmática máxima; CIM: concentración mínima inhibitoria; PD, farmacodinámica; TRR, terapia de reemplazo renal. Tomado de Kanji S. Farmacoterapia. 2023;00:1-12.

En caso de las terapias de soporte extracorpóreo, el aclaramiento de los fármacos dependerá de factores propios del sistema: tipo de membrana, tamaño del poro y capacidad de adsorción del filtro; de las características del fármaco: como unión a proteínas, volumen de distribución y

aclaramiento endógeno, y de la situación del paciente: hipoalbuminemia, trastornos de la permeabilidad capilar o alteraciones en el Vd del fármaco (67).

La infusión de dosis de reposición será necesaria en caso de elevado aclaramiento tras diálisis o en pacientes con aclaramiento renal conservado. En caso de diálisis de baja eficiencia o terapias de diálisis extendida (SLED), los datos son limitados, por lo que se recomienda la monitorización de las concentraciones de fármacos con alta toxicidad (68).

5.7.4 Fallo hepático

El hígado es el órgano más importante de biotransformación de fármacos. Al igual que en el fallo renal, la farmacodinámica y la farmacocinética de algunos medicamentos pueden variar de significativamente en caso de disfunción. Los efectos de las hepatopatías son poco predecibles y pueden deteriorar o incrementar la tasa de eliminación del fármaco sin que las pruebas habituales de función hepática sean capaces de predecir dicho comportamiento.

El fallo hepático condicionará alteraciones farmacocinéticas dependientes de tres factores: metabolismo celular, flujo hepático y unión a proteínas. En la disfunción hepática, el metabolismo celular se reduce. Las enzimas de fase I son menos abundantes que las de fase II y son afectadas en mayor medida por enfermedades o estrés celular, lo que las convierte en el proceso limitante del metabolismo de múltiples fármacos. En los pacientes críticos, estas enzimas se verán alteradas por procesos como la hipoxia, la hipoperfusión, los procesos inflamatorios y la desnutrición.

En los pacientes críticos se pueden encontrar situaciones tanto de estado hiperdinámico (sepsis) como de disminución grave del flujo hepático. La hipoproteinemia, el desarrollo de ascitis o edema, o la combinación de ambos, frecuente en casos de fracaso hepático, alterarán el Vd de los fármacos.

La dosificación se iniciará o variará teniendo en cuenta otros factores como marcadores de síntesis hepática, concentraciones de proteínas plasmáticas, interacciones farmacológicas, propiedades y seguridad de los fármacos. No existe ningún predictor objetivo de aclaramiento hepático de fármacos.

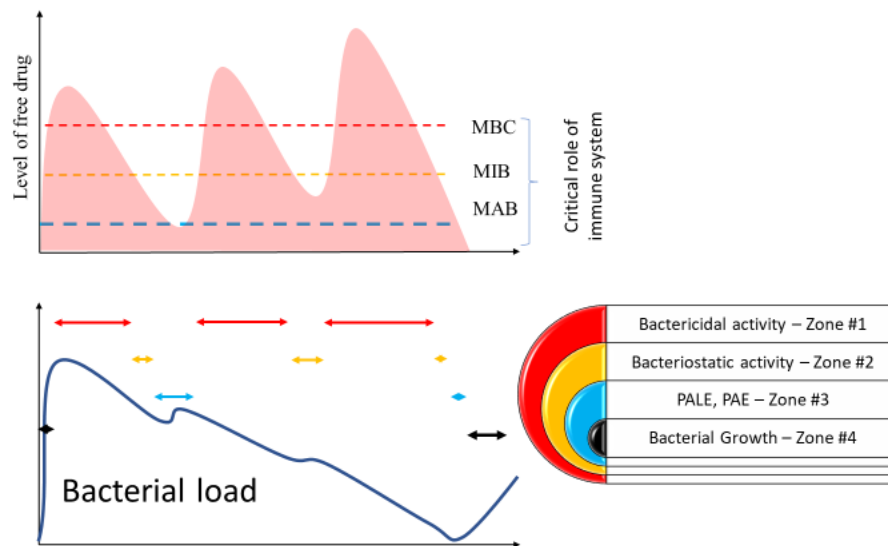


Figura 9. El nivel de los antibióticos aumenta gradualmente con el tiempo para cruzar el umbral MAB, MIB y MBC. Solo por encima del umbral puede erradicar bacterias. Tomado de Francisco G. et al. antibióticos2022,11, 338

5.7.5 Grandes quemados

La situación hipercatabólica con síndrome de fuga capilar favorecido por los mediadores inflamatorios condiciona una hipovolemia relativa, con la consiguiente hipoperfusión periférica. El Vd, el metabolismo y la eliminación de los fármacos están muy distorsionados, especialmente en los hidrofílicos. La extravasación de exudado rico en proteínas y el estado catabólico hacen que la hipoalbuminemia sea muy marcada, con el consiguiente aumento de la fracción libre de fármacos ácidos y mayor riesgo de toxicidad. Lo contrario pasa con la glucoproteína ácida α_1 , que está incrementada, con la posibilidad de que los medicamentos básicos sean infra terapéuticos (16).

Este grupo de pacientes pueden presentar una situación con un aclaramiento renal aumentado; no obstante, en caso de concurrir fracaso renal (25-30 % de los casos), la predicción del aclaramiento de los fármacos será aún más complicada y el riesgo de fracaso del tratamiento superior al de otros pacientes críticos (31).

5.7.6 Terapias de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se ha empleado cada vez más en cuidados intensivos. Una indicación común de ella es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), más comúnmente por etiopatogenia infecciosa. Esta terapia introduce varias variables en

la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos, que deben considerarse para maximizar el beneficio terapéutico y minimizar los riesgos.

Dada la implantación de múltiples dispositivos invasivos, la ECMO en sí misma confiere riesgo de desarrollo de infecciones, incluida la infección del torrente sanguíneo en riesgo, relacionado linealmente con la duración de la terapia (69). La prevalencia de infecciones nosocomiales en pacientes con este tipo de oxigenación puede oscilar entre 10 % y 12 % en los datos de registro y entre 9 % y 65 % en estudios de un solo centro. Varios informes demostraron que no interfirió con el tratamiento exitoso de las infecciones bacterianas; sin embargo, dado que se trata en su mayoría de informes de casos, limita la evidencia, faltan estudios controlados aleatorios que comparen las tasas de éxito entre pacientes tratados con un régimen similar de antibióticos en ECMO y los atendidos con ventilación mecánica (70).

El éxito de la terapia con antibióticos puede ser difícil de lograr en el paciente con ECMO (71). La variabilidad introducida por el circuito complica aún más la toma de decisiones clínicas. Según la literatura, se sugiere utilizar una buena administración en la dosificación de antibióticos combinada con la monitorización del nivel del fármaco, hay que tener en cuenta que es probable que estos métodos sean insuficientes para predecir el régimen apropiado en la situación de ECMO; sin embargo, por protocolos, TDM debería ser parte de la terapia (73).

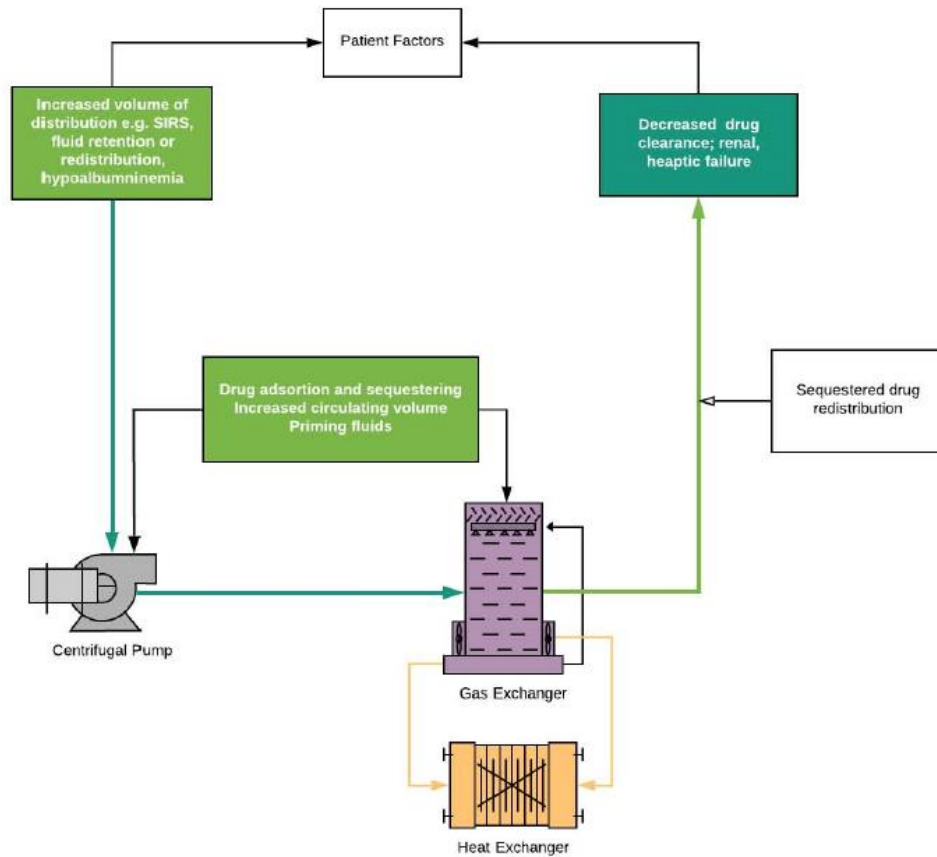


Figura 10. Factor específico de ECMO que afecta la distribución de medicamentos. Tomado Francisco G. Antibióticos y ECMO.2022.

5.7.7 Terapia de recambio plasmático

El objetivo del intercambio de plasma terapéutico TPE es eliminar factores como anticuerpos patológicos. La eliminación del plasma produce una disminución de elementos fisiológicos alterando la PK/PD y la administración de los fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por el procedimiento, lo que lleva a una posible disminución de su efecto terapéutico (76).

Se ha considerado que el volumen de distribución del fármaco (V_d) y la afinidad de unión a las proteínas son los dos factores importantes que determinan la eliminación del fármaco durante la TPE (77).

5.7.8 Antimicrobianos durante la terapia de recambio plasmático

5.7.8.1 Betalactámicos

El efecto biológico bactericida solo se mantiene durante el tiempo en que la concentración de la sustancia dada está por encima de la concentración mínima inhibitoria (CIM).

El aclaramiento endógeno se realiza principalmente a través de los riñones (con excepción de ceftriaxona y oxacilina). Estas consideraciones implican posibles interacciones en pacientes sometidos simultáneamente a tratamiento con betalactámicos y terapias de recambio plasmático (78).

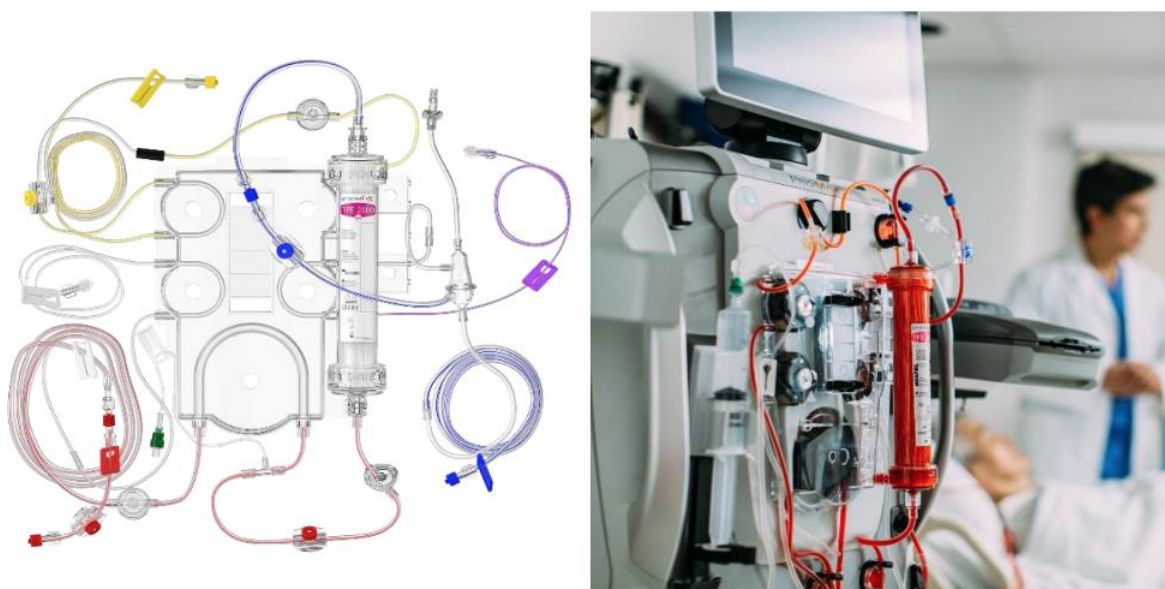


Figura 11. Plasmaféresis basada en membrana semipermeable. Tomado de Sifie AM. antibióticos2022,11, 889.

Tabla 1. Intercambio plasmático terapéutico (TPE) y penicilinas.

Antibiótico	Distribución Volumen [litros kg ⁻¹]	Proteína Vinculante [%]	Distribución Media vida [minutos]	Renal Autorización [%]	Predicción de TPE Influencia
ampicilina [30]	0,2-0,3	20%	N / A	60-80	moderado
Amoxicilina [32]	0,21	18	N / A	68	moderado/insignificante
Penicilina G [33]	0,53-0,67	45-68	N / A	60-90	insignificante
Ticarcilina [34]	0,17-0,23	45-65	N / A	60-70	moderado/insignificante
Piperacilina [28]	0,24	30%	N / A	68	insignificante

N/A—no disponible.

Cuadro 3. Intercambio plasmático y las penicilinas. Tomado Claire R. Farmacoterapia.2023;00:1-12.

La concentración plasmática del fármaco presentó una reducción del 40 % posterior a la TPE y resultó en una caída por debajo del MIC.

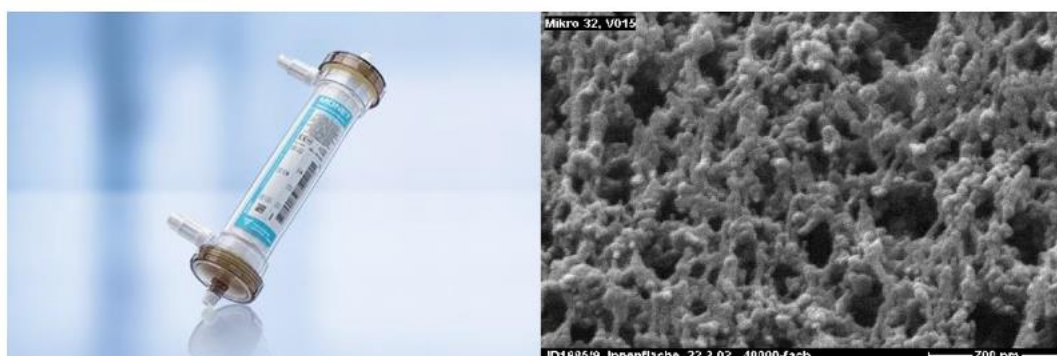


Figura 12. Ilustración de MONET. Filtro de plasma y una vista microscópica de sus poros. (diámetro de poros aproximadamente 0.2 a 0.6 micrones, superficie de filtración total del filtro de 0.3 a 0.6 m² y moléculas masa 15kDa-2MD)

Población	Alteración fisiológica	Efecto farmacocinético	Concentración betalactámicos	% T>MIC
Shock séptico	Vasodilatación (endotoxinas)	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye
	Respuesta inflamatoria	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye
	Administración fluidos	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye
CRRT	Aumento TFG (aumento gasto cardiaco/flujo sanguíneo)	Aumento CLr	Disminuye	Disminuye
	Aclaramiento y secuestro antibióticos	Aumento CLr	Disminuye	Disminuye
ECMO	Aclaramiento y secuestro antibióticos	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye
Quemados	Deshidratación (aumento proteínas séricas)	Disminución Vd	Aumenta	Aumenta
	Aumento TFG (aumento flujo sanguíneo)	Aumento CLr	Disminuye	Disminuye
	Hipoalbuminemia (mayor permeabilidad vascular y oxidación de la albúmina)	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye
Neonatos	Condición fisiológica intrínseca neonatal	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye
	Disminución TFG (riñones inmaduros)	Disminución CLr	Aumenta	Aumenta
Obesos	Aumento TFG	Aumento CLr	Disminuye	Disminuye
	Aumento tejido adiposo	Aumento Vd	Disminuye	Disminuye

5.7.8.2 Voriconazol

Agente antifúngico de amplio espectro con una afinidad de unión a proteínas del 58 %. El efecto de la plasmaféresis sobre los niveles del fármaco fue clínicamente insignificante, según lo documentado en la literatura, lo que es compatible con las propiedades farmacocinéticas teóricas

del voriconazol. No se han publicado otros estudios sobre antifúngicos y su relación con la plasmaféresis.

Tabla 6.TPE y agentes antifúngicos.

Antibiótico	Distribución Volumen [litros kg ⁻¹]	Proteína Vinculante [%]	Distribución Media vida [minutos]	Renal Autorización [%]	Predicción de TPE Influencia
Anfotericina B [73]	0,1-0,2	95-99	N / A	N / A	significativo
Ketoconazol [32]	2.4	99	N / A	13	moderado/significativo
Fluconazol [32]	0,6	11	N / A	80	insignificante
Voriconazol [32]	4.5	58	N / A	94	insignificante
Terbinafina [32]	> 29	99	N / A	N / A	moderado/insignificante
Caspofungina [32]	0,3-2	97	N / A	41	moderado/significativo

N/A—no disponible.

Cuadro 4. TPE y agentes antifúngicos. Tomado de Beltran B. Rev Chil Infect 2003; 20 (Supl 1)

5.8 Tratamiento de la sepsis y el *shock* séptico en la UCI

La terapia antimicrobiana intravenosa óptima debe administrarse lo antes posible, preferiblemente dentro de la primera hora después del reconocimiento de la sepsis y el *shock* séptico. La terapia antimicrobiana empírica debe intentar brindar cobertura contra todos los patógenos probables (bacterianos, fúngicos o virales) y se necesitan exposiciones efectivas en el líquido intersticial de los tejidos que se presume son la fuente de la infección.

El perfil farmacocinético de los antibióticos puede variar mucho en los pacientes críticos, por diferentes factores como gravedad de la enfermedad, alteración de la función renal, peso corporal, edad, días de ventilación mecánica, uso de agentes vasoactivos o inicio de terapias extracorpóreas, estas pueden influenciar en las características farmacocinéticas o farmacodinámicas de las sustancias. La falta de un tratamiento exitoso en podría atribuirse a una penetración inadecuada en los tejidos. Para tratar con efectividad una infección en estos pacientes, se deben conocer las concentraciones adecuadas; entonces, es necesario desarrollar metodologías que permitan obtener esa información (22).

5.8.1 Monitorización terapéutica de fármacos

TDM tiene como objetivo mejorar el resultado clínico ajustando individualmente la dosis de un fármaco en función de las concentraciones medidas del fármaco en fluidos biológicos. Se han definido varios criterios para la TDM racional y selectiva. Con un conocimiento cada vez mayor

sobre las relaciones entre la dosificación de antimicrobianos, la exposición PK/PD y los resultados de los pacientes, ahora existe una sólida justificación para individualizar la dosificación de antimicrobianos en pacientes críticamente enfermos con la ayuda de la monitorización terapéutica de fármacos (TDM).

Tradicionalmente, la TDM solo se empleaba para minimizar la probabilidad de toxicidad en fármacos con índices terapéuticos estrechos (por ej. aminoglucósidos y vancomicina) y en fármacos con farmacocinética compleja (ej. el voriconazol) y, hasta ahora, se ha infrutilizado para otros antimicrobianos. Sin embargo, el reciente aumento de patógenos multirresistentes que causan infecciones, combinado con una disminución de la cartera de antimicrobianos, está provocando la exigencia de revisar este enfoque (52).

TABLA 2 Recomendaciones de seguimiento terapéutico de fármacos antimicrobianos en adultos críticamente enfermos que reciben CRRT o PIRRT (adaptado de la referencia (70)).

Antibiótico	perfil de DP	Objetivo PK/PD	Momento de las evaluaciones TDM	Tiempos de muestreo	Estrategias de administración de antimicrobianos para PIRRT
Aminoglucósidos	Dependiente de la concentración actividad bactericida (nefrotoxicidad y la ototoxicidad son dependiente del tiempo y acumulativo)	<ul style="list-style-type: none"> • C_{máx}/CIM ≥8-10 • AUC: 80-120 mg/h/L • C_{min} (amikacina) ≤2,5 mg/L (seguridad) • C_{min} (gentamicina/tobramicina/netilmicina) ≤0,5 mg/L 	Después de la primera dosis y después cada cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{max}: 30min después del final de la infusión • C_{min}: inmediatamente antes de la siguiente infusión • AUC: C_{max} y una muestra adicional entre 6 y 22 h después de la infusión 	Administrar inmediatamente antes Sesión PIRRT el día de la diálisis.
Betaactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos)	Bactericida dependiente del tiempo actividad	<ul style="list-style-type: none"> • fC_{min} o fC_{ss} ≥ MIC (es decir, 100% fT>MIC) • Objetivo de seguridad (piperacilina) C_{min} <361 mg/L o C_{ss} <157 mg/L • Objetivo de seguridad (cefepima) <20-22 mg/L o C_{ss} <35 mg/L • Objetivo de seguridad (meropenem) C_{min} <64 mg/L 	24-48 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min}: inmediatamente antes de la siguiente infusión • C_{ss}: en cualquier momento durante una infusión continua y antes de la sesión PIRRT si se usa 	Infusiones continuas o prolongadas después de una dosis de carga. Administrar después de una sesión de PIRRT (si se usa) en los días de diálisis para infusiones intermitentes
colistina	Dependiente de la concentración actividad bactericida	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} ~2 mg/L 	48-72 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} inmediatamente antes de la siguiente infusión, idealmente antes de la siguiente sesión de PIRRT si se usa 	Se pueden iniciar sesiones PIRRT después de administrar la dosis y seguida de una dosis adicional al final de la sesión
daptomicina	Dependiente de la concentración actividad bactericida	<ul style="list-style-type: none"> • AUC/CIM ≥666 • Objetivo de seguridad: C_{min} <24 mg/L 	48-72 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Idealmente, 2 muestras para el AUC, incluida una C_{máx} 30 minutos después de la infusión y una segunda muestra 6 a 22 h después, pero antes de la siguiente dosis. • C_{min} justo antes de la siguiente dosis 	Administración después de PIRRT el día de diálisis
Fluoroquinolonas	Predominantemente concentración-bactericida dependiente actividad	<ul style="list-style-type: none"> • AUC/CIM ≥100-125 • C_{máx}/CIM ≥8-12 	48-72 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{max}: 30min después del final de la infusión • Una muestra adicional durante el intervalo de dosificación para los cálculos del AUC 	Administrar dosis post-PIRRT sesión en días de diálisis
Linezolid	Dependiente del tiempo Actividad bacteriostática contra la mayoría de los organismos.	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} 2-7 mg/L 	48-72 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} justo antes de la siguiente dosis 	Administrar dosis post-PIRRT sesión en días de diálisis
teicoplanina	Predominantemente tiempo-bactericida dependiente actividad	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} ≥15-40 mg/L 	48-72 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} justo antes de la siguiente dosis 	Administrar después del final de PIRRT en los días de diálisis
tigeciclina	Bactericida dependiente del tiempo actividad	<ul style="list-style-type: none"> • AUC/CIM ≥7-18 	96 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Idealmente, 2 muestras para el AUC, incluida una C_{máx} 30 minutos después de la infusión y una segunda muestra 6 a 22 h después, pero antes de la siguiente dosis. 	Bajas tasas de eliminación por diálisis y se puede dosificar independientemente del momento de PIRRT
vancomicina	Predominantemente tiempo-bactericida dependiente actividad	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} 10-20 mg/L • C_{ss} 20-25 mg/L • AUC/CIM ≥400 mg/h/L • Objetivo de seguridad: AUC<600 mg/h/L 	24-48 h después del inicio del tratamiento o cambio de dosis	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} justo antes de la siguiente dosis • C_{ss} en cualquier momento durante la infusión continua • AUC: idealmente dos niveles, incluidos la C_{min} y la C_{máx}, 30 a 60 minutos después del final de la infusión. 	Administrar después del final de PIRRT en días de diálisis Considere una infusión continua después de una dosis de carga para infecciones graves

Cuadro 5. Recomendaciones de seguimiento terapéutico de fármacos antimicrobianos en adultos. Tomado de Q.F. Leslie. Rev. Med. Clin Condes. 2016: 27(5).

Los miembros de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM), sociedades de Farmacocinética/Farmacodinámica (PK/PD) en monitoreo de fármacos, Grupos de Estudio de Pacientes Críticamente Enfermos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), International Asociación para la Vigilancia de Medicamentos Terapéuticos y Toxicología Clínica (IATDMCT) y Sociedad Internacional de Quimioterapia Antimicrobiana (ISAC), recomiendan la realización de TDM de rutina para aminoglucósidos, antibióticos betalactámicos, linezolid, teicoplanina, vancomicina y voriconazol en pacientes críticamente enfermos (62).

La monitorización terapéutica de fármacos (TDM) es una herramienta con demostrada efectividad para mejorar los resultados clínicos de los pacientes, minimizando la toxicidad y maximizando la efectividad de los tratamientos. Reconociendo en qué etapa de la farmacocinética (ADME: absorción, distribución, metabolismo, excreción) el paciente presenta alteraciones y cuáles son los parámetros farmacocinéticos individuales (volumen de distribución, vida media, área bajo la curva, etc.), sería posible interpretar las concentraciones plasmáticas medidas para conseguir la respuesta terapéutica esperada con una dosis específica (63).

Los principales criterios para que el uso de un fármaco se pueda monitorizar con la medición de niveles sanguíneos
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Buena correlación entre el efecto farmacológico o tóxico y las concentraciones medidas - Estrecho margen terapéutico (concentraciones tóxicas y terapéuticas muy cercanas) - Alta variabilidad inter e intraindividual farmacocinética - Efecto farmacológico difícil de medir - Metodología analítica disponible - Rápida obtención del resultado |
|---|

Cuadro 6. Monitoreo terapéutico de fármacos. Tratado Medicina Intensiva. 2022

El muestreo farmacocinético para TDM del antimicrobiano se realiza tradicionalmente al final de cada intervalo de dosificación para obtener una muestra mínima (concentración mínima en el intervalo de dosificación, C_{min}). La determinación del V_d requiere una muestra adicional más temprano en el intervalo de dosificación. Para la estimación de parámetros PK derivados, como el AUC y objetivos PK/PD, como el $fT > MIC$, se sugiere un programa de muestreo PK optimizado para una estimación de parámetros precisa e imparcial (51).

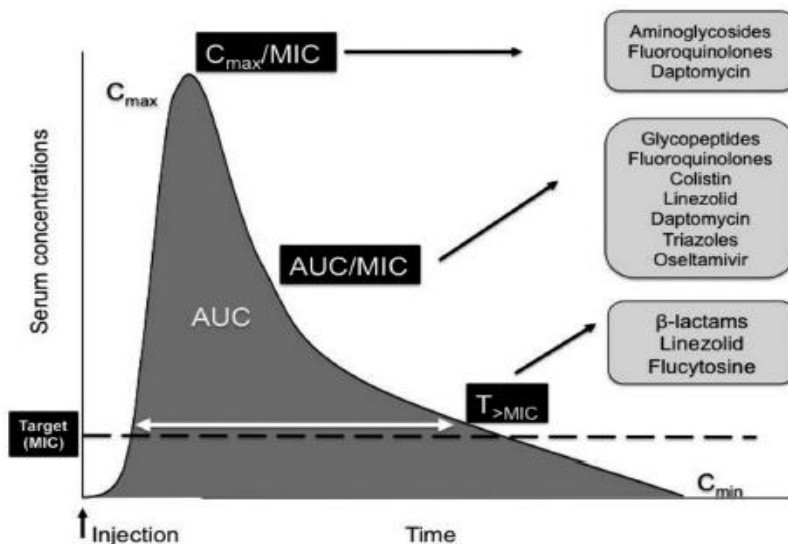


Figura 2 Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos de agentes antiinfecciosos.
 AUC = área bajo la curva de concentración sérica-tiempo; MIC = concentración inhibitoria mínima; T = tiempo.

Figura 13. Indices Pk/Pd de agentes antiinfecciosos.

Los antibióticos betalactámicos son un ejemplo de implementación de monitorización, existe variada información que muestra las ventajas de optimizar la exposición del betalactámico si se realizan modificaciones en las velocidades, frecuencias y dosis administradas, además del cumplimiento de ciertas concentraciones plasmáticas.

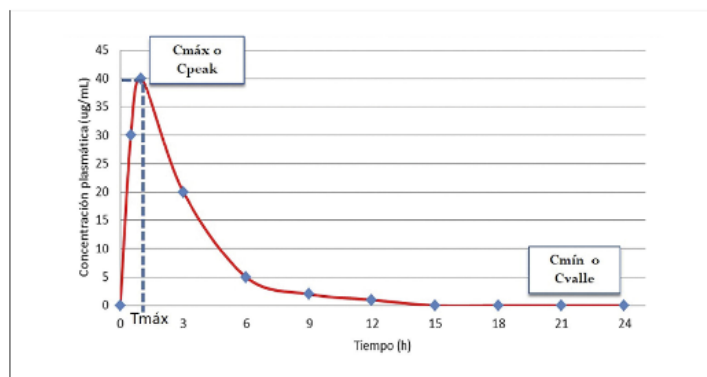
El cumplimiento del objetivo farmacocinético y farmacodinámico (FC/FD) tiempo-dependiente, necesita del control de niveles para que los pacientes logren concentraciones plasmáticas constantes de, al menos, 5 veces la CIM del patógeno para ese antibiótico. Si se logra implementar una forma de monitorización de niveles plasmáticos de betalactámicos, es posible documentar la necesidad en las formas de administración. Emplear infusiones prolongadas o continuas, o variación en la dosis del antibiótico.

La evidencia clínica actual demuestra que la farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticamente enfermos es significativamente diferente de la farmacocinética de esos medicamentos en voluntarios sanos o pacientes no críticos.

FAMILIA	FÁRMACO	CONCENTRACIÓN PEAK	CONCENTRACIÓN VALLE	TIPO DE MUESTRA
Anticonvulsivantes	Ácido valproico	No requiere	50-100mg/L	Suero
	Carbamazepina	No requiere	4-12mg/L	Suero
	Fenitoína	No requiere	10-20mg/L	Suero
	Fenobarbital	No requiere	10-40mg/L	Suero
Antimicrobianos	Amikacina	30 - 50mcg/mL	< 1mg/L	Plasma o suero
	Gentamicina	No requiere	< 1mg/L	Plasma o suero
	Vancomicina	No requiere (30-50mcg/mL)*	10-20mg/L	Plasma o suero
	Voriconazol	No requiere	1-5mg/L	Plasma o suero
Inmunosupresores	Ciclosporina	C2: >1500mcg/L**	480-2000mcg/L	Sangre total
	Metotrexato	No requiere	Variable	Suero
	Sirolimus	No requiere		Sangre total
	Tacrolimus	No requiere	3-5mcg/L	Sangre total
	Ácido micofenólico	No requiere	1-4mg/L	Plasma
Otros	Digoxina	No requiere	0,8-1,8ng/mL	Suero

*En pediatría se sugiere tomar 2 niveles (peak y valle) para estimar área bajo la curva. El valor valle entre un rango de 10 a 20mg/L no garantiza obtención de ABC >400mg*L/min.
 ** Nivel más usado.

Cuadro 7. Ejemplos de fármacos frecuentes monitorizados. Tomado de Q.F. Leslie. Rev. Med. Clin Condes. 2016: 27(5).



Cmáx o C peak: concentración plasmática máxima o concentración plasmática peak. Máxima concentración conseguida con la dosis administrada.
 Tmáx: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima.
 Cmín o Cvalle: concentración plasmática mínima o concentración plasmática valle. Concentración residual antes de la administración de la siguiente dosis.

Figura 14. Grafica de concentración plasmática vs. tiempo antibióticos. Tomado Kanji S. Farmacoterapia. 2023;00:1-12.

Los medicamentos antifúngicos y su comportamiento en pacientes críticamente enfermos, genera suficiente información para recomendar incorporar la TDM como práctica de rutina. Existe evidencia donde se documenta la relación de dosis estándar y niveles subterapéuticos en pacientes críticos, por los cambios farmacocinéticos, dentro de los objetivos principales el impacto directo en el control de la infección como la reducción de fenómenos de resistencia o eventos adversos asociados a altas dosis.

Estos cambios en poblaciones especiales se deben estudiar en forma particular y establecer en ellos las dosis necesarias. La MTF juega un rol protagónico del que se puede generar nueva información para un correcto uso del medicamento.

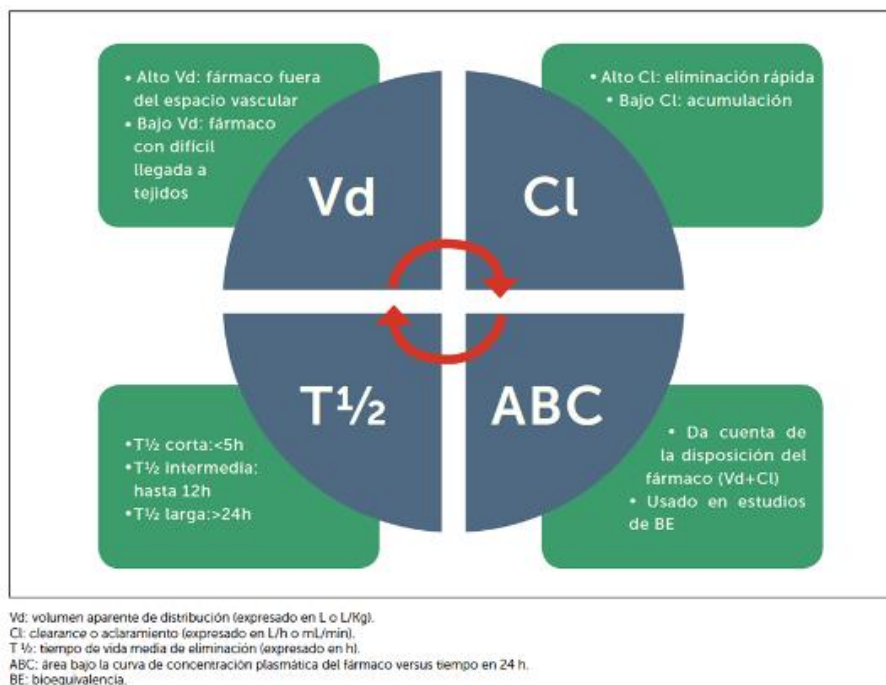


Figura 15. Parámetros farmacocinéticos empleados en el estudio de antibióticos. Tomado de Mohd H. Medicina de cuidados intensivos (2020) 46:1127-1153

5.8.2 Bacterias multirresistentes (MDR)

Como se citó, la TDM ha demostrado ser esencial en el tratamiento de pacientes con aclaramiento renal aumentado y con terapia ECMO, pues permite guiar dosis de infusiones continuas de fármacos. Sin embargo, Libchen et al. (2019) describen el caso de un paciente con terapia ECMO y aclaramiento renal aumentado, con una infección documentada por *Acinetobacter baumannii* portador de una carbapenemasa tipo oxa-2 y exhibiendo altos niveles de MIC.

Al realizar la TDM fue posible alcanzar niveles suficientes de meropenem, que de otra forma hubiese sido difícil de lograr adecuadamente, demostrando también que la TDM es útil en el tratamiento de microorganismos multirresistentes como el *A. baumannii*. Stewart et al., también, reportaron en 2015 la utilidad de la monitorización terapéutica de ertapenem para tratar un caso de osteomielitis cervical causada por un *Enterobacter* multirresistente, logrando la resolución exitosa del cuadro infeccioso (94).

Población	Autores	N	Antibiótico	Aporte de la monitorización
Sepsis	Taccone et al, 2010	80	Meropenem, cefepime, ceftazidima, piperacilina/tazobactam	Demostró concentraciones insuficientes cefepime (84 %), ceftazidima (72%) y piperacilina tazobactam (56%)
Sepsis críticamente enfermos	Meyer et al, 2019	101	Meropenem	Mejora porcentaje de mortalidad
ECMO	Di Nardo et al, 2016	2	Meropenem	Demostró ajuste de dosis exitoso
	Bouglé et al, 2019	44	Imipenem, cefotaxime, piperacilina	Demostró 60% concentraciones insuficientes imipenem
	Chen et al, 2020	247	Imipenem	Demostró concentraciones insuficientes o tóxicas
ARC	Jacobs et al, 2018	215	Meropenem, cefepime, ceftazidima, piperacilina	Demostró concentraciones insuficientes cefepime, ceftazidima y piperacilina
Quemados	Patel et al, 2012	50	Flucoxacilima, dicloxacilina, penicilina G, piperacilina, ampicilina, meropenem y ceftriaxona	Demostró 60% concentraciones insuficientes.
	Fournier et al, 2015	38	Imipenem y meropenem	Demostró 48% concentraciones insuficientes imipenem y 30% insuficiente o tóxico de meropenem
	Machado et al, 2017	140	Imipenem, meropenem y piperacilina	No hay diferencia significativa en la prognosis, mejoría o mortalidad
Obesos (no críticamente enfermos)	Rich et al, 2012	10	Cefepime	Demostró concentraciones insuficientes

Cuadro 8. Comparación de resultados obtenidos en estudios que evaluaron los aportes de TDM de betalactámicos en distintas poblaciones de pacientes. Tomado de Ashbee HR. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British society for medical mycology. J Antimicrob Chemother. 2014;69(5):

En los ensayos antes mencionados, se investigó la posibilidad de una mejoría en algunos parámetros clínicos de pacientes a quienes se les realizó monitorización de betalactámicos; en pocos casos, se encontró la presencia de concentraciones tóxicas; en la mayoría de estas investigaciones clínicas se evidenció que una proporción de los pacientes presentó concentraciones sanguíneas subóptimas del antibiótico prescrito, favoreciendo fenómenos de resistencia, mutaciones y fallo terapéutico en la resolución de la infección, además de elevados costos en salud por la atención.

5.9 Métodos analíticos

La MTF se ha realizado durante mucho tiempo usando inmunoensayos por su rapidez en la obtención del resultado y facilidad en la manipulación de la muestra. Sin embargo, se sabe que pueden tener interferencias en la medición pudiendo sobre o subestimar la concentración debido a obstrucciones con otros compuestos.

La utilización de la cromatografía líquida (High performance liquid chromatography, HPLC) tienen mayor sensibilidad y especificidad, no requieren grandes volúmenes de muestra (<500 uL

comparado con 2000 uL de los inmunoensayos) y podrían medirse más de un fármaco a la vez en la misma muestra (83).

5.10 Interpretación del resultado

Para utilizar un valor de concentración plasmática en el seguimiento farmacoterapéutico se requiere un estudio de las circunstancias en las que ocurrió esa determinación y de las condiciones fisiopatológicas del paciente, conocer el rango terapéutico, pero también cuáles serían las concentraciones fuera de ese rango que se pueden aceptar.

Cuando se solicitan niveles de los medicamentos, se debe identificar el momento en que esto realmente aporta a una mejor titulación o ajuste del tratamiento para el paciente.

Los cuatro momentos claves para monitorizar niveles son:

1. Cuando la respuesta al tratamiento no es la esperada (por falta de efecto o sospecha de toxicidad).
2. Ante cambios durante el tratamiento. Considerar cambios fisiopatológicos importantes en el ADME (ej.: insuficiencia renal o hepática, inflamación sistémica, desnutrición, amputaciones, entre otros).
3. Cambios en terapia por incorporación o retiro de fármacos que interactúen con el fármaco de interés.
4. Evaluar cumplimiento/adherencia del paciente al tratamiento.

Ya sea para evitar toxicidad o conseguir la mayor respuesta del tratamiento.

5.11 Antibacterianos betalactámicos

Los betalactámicos tienen un grado de unión a proteínas de moderado (30 % a 70 %) a bajo (<30 %). Significativo Vd y las alteraciones de CL son comunes, pueden provocar concentraciones inadecuadas de betalactámicos, especialmente en la fase inicial de una enfermedad crítica.

FIGURA 4. PUNTOS CRÍTICOS A CONSIDERAR PARA REALIZAR MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS (MTF)

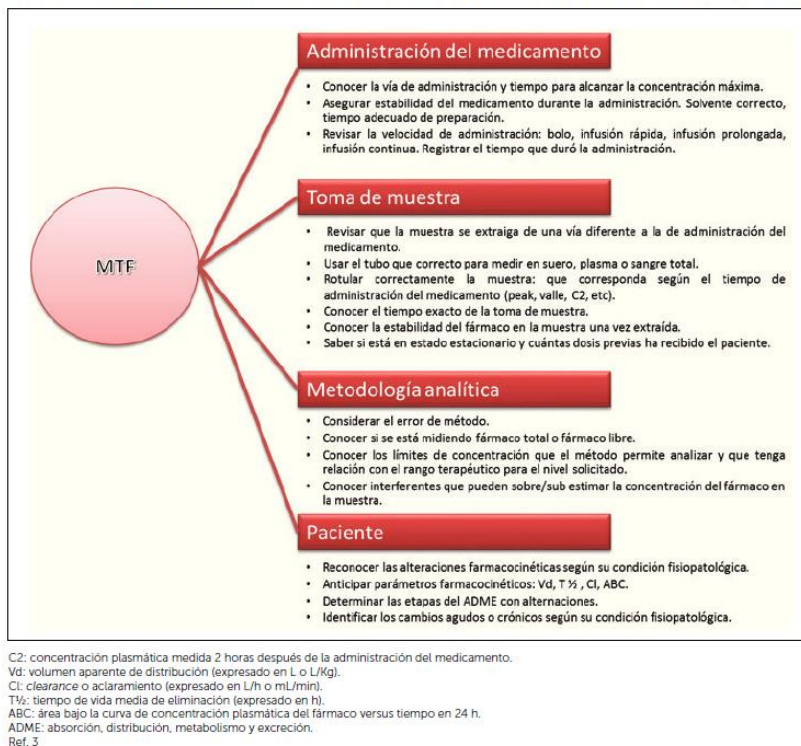


Figura 16. Puntos críticos por considerar para realizar monitorización terapéutica de fármacos. Tomado de Q.F. Leslie.

Rev.CLi.Condes.2016,25(5).

El ensayo bioanalítico como la cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta (HPLC-UV) y cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) se incorpora en diferentes publicaciones al TDM de los betalactámicos (81).

5.12 Proceso de validación de un método para determinar la concentración sérica de los antibióticos en las Unidades de Cuidado Intensivo

Los betalactámicos son compuestos hidrófilos débilmente unidos a las proteínas plasmáticas, bajo volumen de distribución y se excretan por los riñones. Su farmacocinética (PK) puede describirse mediante un modelo abierto de dos compartimentos.

Después de la administración intravenosa de una dosis de betalactámicos las concentraciones disminuyen rápidamente con una vida media de distribución que oscila entre 0,18 y 0,20 h.

Antibacterial class	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Aminoglycosides				
Amikacin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC : 80–100	$C_{max}/MIC \geq 8-10$	$C_{min} > 5 \text{ mg/L}^a$
Gentamicin/tobramycin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC : 80–100	$AUC_{0-24}/MIC \geq 110$ $C_{max}/MIC \geq 8-10$	$C_{min} > 1 \text{ mg/L}^a$
Beta-lactams				
Carbapenems	$\% fT_{>MIC}$	40% $fT_{>MIC}$	50–100% $fT_{>MIC}$	$C_{min} > 44.5 \text{ mg/L}^b$
Cephalosporins	$\% fT_{>MIC}$	60–70% $fT_{>MIC}$	45–100% $fT_{>MIC}$	$C_{min} > 20 \text{ mg/L}^c$
Penicillins	$\% fT_{>MIC}$	50% $fT_{>MIC}$	50–100% $fT_{>MIC}$	$C_{min} > 361 \text{ mg/L}^d$
Co-trimoxazole	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 517$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 666 \text{ mg/L}$	$C_{min} > 24 \text{ mg/L}^e$
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 100$ $C_{max}/MIC \geq 8$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 125-250$ $C_{max}/MIC \geq 12$	Unclear
Glycopeptides				
Teicoplanin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 610$	$C_{min} \geq 10 \text{ mg/L}$	Unclear
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC : 86–460	$AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ $C_{min} > 10-20 \text{ mg/L}$	$AUC_{0-24} > 700 \text{ mg h/L}^f$ $C_{min} > 20 \text{ mg/L}^f$
Linezolid	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 100$	AUC_{0-24}/MIC : 80–120 $\geq 85\% T_{>MIC}$	$AUC_{0-24} > 300^g$ $C_{min} > 7^g$
Polymyxins				
Colistin	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 6.6–13.7 ^h $fAUC_{0-24}/MIC$: 3.5–17.6 ⁱ	No data	$C_{min} > 2.4 \text{ mg/L}^f$
Polymyxin B	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 3.7–28.0	No data	$AUC_{0-24} > 100^f$

AUC_{0-24}/MIC = the ratio of the area under the concentration–time curve during a 24-hour period to minimum inhibitory concentration; C_{max}/MIC = the ratio of maximum drug concentration to minimum inhibitory concentration; C_{min} = trough drug concentration; $fAUC_{0-24}/MIC$ = the free (unbound drug concentration) ratio of the area under the concentration–time curve during a 24-h period to minimum inhibitory concentration; $fT_{>MIC}$ = the duration of time that the free drug concentration remains above the MIC during a dosing interval; PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic

^a Nephrotoxicity or ototoxicity

^b Data only available for meropenem and related to nephrotoxicity or neurotoxicity

^c Data only available for cefepime and related to neurotoxicity

^d Data mostly on piperacillin and related to nephrotoxicity and neurotoxicity

^e Myopathy indicated by creatine phosphokinase elevation

^f Related to nephrotoxicity

^g Related to haematological toxicity

^h Exposure against *Pseudomonas aeruginosa*

ⁱ Exposure against *Acinetobacter baumannii*

Cuadro 9. Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y magnitudes asociadas con la eficacia clínica y la toxicidad Antibacteriana. Mohd. H. Abdul. et al. Medicina de cuidados intensivos (2020) 46:1127–1153

Las concentraciones plasmáticas disminuyen más lentamente y la tasa de eliminación se vuelve monoexponencial. Pacientes con sepsis grave alteran la PK a través de aumentos en el volumen de distribución, debido a cambios en los compartimentos corporales (aumento de la permeabilidad capilar, reanimación con líquidos) y al aumento del gasto cardíaco.

Actualmente, es imposible predecir los parámetros farmacocinéticos en pacientes críticos y existe una gran variabilidad inter e intra de estos parámetros. El más relevante que indica eficacia es el tiempo en que los niveles plasmáticos de antibióticos permanecen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CIM) del patógeno dado.

El máximo efecto bactericida se alcanza cuando las concentraciones permanecen por encima de la CMI del patógeno, durante el 40 %, 50 % y entre el 60 % y 70 % del intervalo de dosis de

antibióticos como carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas, respectivamente. Dependiendo del tipo de patógeno, los puntos de corte clínicos han sido definidos por la Unión Europea.

Antifungal class	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Echinocandins	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 10–20	$AUC_{0-24}/MIC > 3000^a$	No data
Fluconazole	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC : 25–44	$AUC_{0-24}/MIC \geq 55-100$	Unclear
Flucytosine	$ft_{>MIC}$	$\geq 20-45\% ft_{>MIC}$	No data	$C_{max} > 100 \text{ mg/L}^b$
Isavuconazole	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 25–50	No data	No data
Itraconazole	AUC_{0-24}/MIC	$C_{max} > 6 \text{ mg/L}^c$	$C_{min} \geq 0.25-0.5 \text{ mg/L (Prop)}$ $C_{min} \geq 1 \text{ mg/L (Tx)}$	$C_{ave} \geq 17.1 \text{ mg/L}^d$
Posaconazole	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 25–50	$C_{min} > 0.5 \text{ (Prop)}$ $C_{min} > 1 \text{ mg/L (Tx)}$	No data
Voriconazole	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 25–50	$C_{min} \geq 1-2 \text{ mg/L}$	$C_{min} \geq 4.5-6 \text{ mg/L}^e$

AUC_{0-24}/MIC = the ratio of the area under the concentration–time curve during a 24-h period to minimum inhibitory concentration; C_{ave} = average drug concentration; C_{min} = trough drug concentration; $fAUC_{0-24}/MIC$ = the free (unbound drug concentration) ratio of the area under the concentration–time curve during a 24-hour period to minimum inhibitory concentration; $ft_{>MIC}$ = the duration of time that the free drug concentration remains above the MIC during a dosing interval; PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic; Prop = prophylaxis; Tx = treatment

^a In patients receiving micafungin for invasive candidiasis/candidemia
^b Related to haematological toxicity and hepatotoxicity
^c Concentration determined by bioassay
^d Mostly related to gastrointestinal toxicity
^e Mostly related to hepatotoxicity and neurotoxicity

Cuadro 10. Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y las magnitudes asociadas con la eficacia clínica y la toxicidad antifúngica. Mohd. H. Abdul. et al. Medicina de cuidados intensivos (2020) 46:1127–1153

La cromatografía líquida de alta resolución con detección UV (LC-UV) o espectrometría de masas, mediante el empleo de muestras plasmáticas estandarizadas y de diferentes procesos de extracción, incluida la extracción en fase sólida, ultrafiltración y precipitación con metanol/acetonitrilo, permite obtener resultados en la concentración de los medicamentos. Las recuperaciones absolutas obtenidas con la extracción en fase sólida fueron razonablemente buenas, oscilando entre el 57.4 % y el 83.4 % y del 66.4 % al 102 %, dependiendo del betalactámico analizado; el principal problema encontrado con este procedimiento fue el alto volumen de plasma requerido y el costo (83).

Validar un método LC-UV simple que permita la cuantificación simultánea de algunos antibióticos betalactámicos, que actualmente se utilizan con frecuencia en las unidades de cuidados intensivos. Un proceso de extracción adecuado sería una precipitación con metanol. La cuantificación de los betalactámicos analizadas se puede realizar mediante detección UV en tres longitudes de onda diferentes.

Los criterios de rendimiento analítico (veracidad, repetibilidad, precisión intermedia y límite de cuantificación) se evaluarían mediante una estrategia de validación reciente basada en perfiles de precisión con intervalos de tolerancia esperados. El segundo objetivo fue aplicar esta

técnica al seguimiento rutinario de los niveles de betalactámicos en pacientes de cuidados intensivos.

Antibacterianos

En un estudio realizado en Australia en el año 2020, se evaluó la disponibilidad de guías de monitoreo terapéutico para agentes antimicrobianos. Se determinó que un 26 % de los hospitales no poseían ningún tipo de guía y en el grupo de los que sí las más comunes son para vancomicina (72 %) y aminoglucósidos (65 %). Finalmente, se encontró que solo un 8 % de los hospitales poseían guías para el monitoreo de betalactámicos, dejando en evidencia el gran vacío de información y lineamientos de manejo (44).

5.13 Metodologías utilizadas internacionalmente para realizar la monitorización terapéutica de los betalactámicos

5.13.1 Tipos de metodologías

Distintas metodologías descritas en la literatura para realizar la determinación de betalactámicos, entre ellas la utilización de sensores, la cromatografía líquida de alto rendimiento y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. Todas las anteriores con distintas variaciones en sus procedimientos. De todas estas, las más populares y las que han demostrado mejores rendimientos, sensibilidad, especificidad, precisión, exactitud, entre otros parámetros de calidad, así como resultados conformes en investigaciones desarrolladas en la cotidianidad del laboratorio clínico en la monitorización terapéutica son la HPLC-UV y la LC-MS/MS.

Antibacterials		
TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients		
	Recommendation and suggested sampling scheme/strategy	Target
Aminoglicosides	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	AUC-based monitoring Two samples ^b One taken 30 min after the end of infusion and the other one taken between 6 and 22 h post-infusion	AUC: 80–120 mg h/L
	C_{max} /MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion	$C_{max}/MIC \geq 8-10$
	C_{min} monitoring ^c One sample 30 min or just before the next dosing	C_{min} Amikacin < 2.5 mg/L Gentamicin/tobramycin < 0.5 mg/L
Beta-lactams	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 24–48 h post-initiation of therapy	100% fT _{>MIC}
	C_{ss} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	$C_{ss} > MIC$
Co-trimoxazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Daptomycin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	AUC/MIC-based monitoring Two samples One taken between 1.5 and 3 h post-dosing and the other one taken within 1 h of the next infusion	AUC/MIC > 666
	C_{min} monitoring One sample Within 1 h of the next infusion Sampling should occur 72 h post-initiation of therapy	$C_{min} < 24$ mg/L
Fluoroquinolones	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	AUC/MIC-based monitoring Two samples ^b One taken 2 h post-dosing and the other one taken 6 h post-dosing	fAUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 80
	C_{max} /MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion	$C_{max}/MIC \geq 8-12$
Glycopeptides		
Telcoplanin	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing	$C_{min} \geq 15-30$ mg/L
Vancomycin	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	AUC/MIC-based monitoring Two samples ^b One taken 1 h after the end of infusion and the other one taken within 1–2 h of the next infusion	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400
	C_{min} monitoring for intermittent infusion One sample 30 min or just before the next dosing	$C_{min} > 10$ mg/L $C_{min} \geq 15-20$ mg/L (severe infections)
	C_{ss} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	$C_{ss}: 20-25$ mg/L
Linezolid	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 48 h post-initiation of therapy	$C_{min}: 2-7$ mg/L

Cuadro 11. Recomendaciones para el seguimiento terapéutico de fármacos (TDM) de antibióticos, antifúngicos y antivirales en pacientes críticos. Mohd. H. Abdul. et al. Medicina de cuidados intensivos (2020) 46:1127–1153

5.13.2 Cromatografía líquida de alto desempeño acoplada a detección UV (HPLC-UV)

5.13.2.1 Cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC)

Desde 1997, se han desarrollado innumerables estudios para la determinación de betalactámicos, utilizando HPLC en distintas matrices, entre ellas fluidos biológicos como el

plasma sanguíneo. En su mayoría, estas metodologías utilizan diferentes procedimientos de preparación: precipitación, una extracción de fase líquida o sólida, seguida por cromatografía líquida (LC) acoplada generalmente a detección UV (56).

En 2008, Denooz & Charlier propusieron realizar la medición simultánea para cinco betalactámicos: cefepime, ceftazidima, cefuroxima, meropenem y piperacilina. El método demostró precisión, exactitud, especificidad y la suficiente sensibilidad para realizar el monitoreo de la terapia en pacientes infectados (92).

McWhinney y colaboradores desarrollaron en 2010 una modificación del método de HPLC-UV con el objetivo de medir 12 distintos betalactámicos: cuatro cefalosporinas (ceftazidima, ceftriaxona, cefazolina y cefalotina), dos carbapenems (meropenem y ertapenem) y seis penicilinas (ampicilina, bencilpenicilina, flucloxacilina, dicloxacilina, piperacilina y ticarcilina) (6).

5.13.2 Cromatografía líquida de alto desempeño con fase reversa (HPLC-RP)

En 2018, se desarrolló un nuevo método utilizando fase reversa para HPLC sin extracción al realizar la ultrafiltración del plasma y la medición del fármaco libre, que se comprobó es proporcional al total de droga; de esta manera es posible minimizar el tiempo de procesamiento y de análisis, así como una menor cantidad de materiales requeridos y disminución de los costos (6).

Este método se validó para la determinación de piperacilina y tazobactam en pacientes de UCI, obteniendo resultados satisfactorios para realizar la monitorización terapéutica (72). Luego, en 2019, se optimizó el método tradicional de HPLC para la determinación de imipenem y meropenem específicamente, mejorando la capacidad de separación. Se agregó agua y acetonitrilo para mejorar la separación y tiempos de retención, ya que, si los tiempos son menores a 5 minutos, las impurezas del plasma interfieren en los picos. Además, para mejorar la estabilidad del imipenem y meropenem, se agregó buffer MOPS obteniendo resultados favorables (76).

Antiinfeccioso	Índice PK/PD	Umbral PK/PD de eficacia	Umbral PK/PD de toxicidad	Ensayo analítico
Aminoglucósidos	C _{máx} /MIC	C _{máx} /MIC ₂ 8-10	Gentamicina, tobramicina: C _{min} > 1 mg/L Amikacina: C _{min} > 5 mg/L. Vancomicina:	inmunoensayo
Glicopéptidos	AUC/MIC	Vancomicina: AUC/MIC ₂ 400 II: C _{min} 10 a 15 mg/l II, CIM superiores: C _{min} 15-20 mg/L IC: C _{máx} = 20-25 mg/L Telicoplanina: II: C _{min} > 10 mg/L II, CIM superiores: C _{min} > 20 mg/L	II: C _{min} > 20 mg/L IC: C > 25 mg/L	inmunoensayo
β-lactámicos	t _{>} MIC	100% p _{ie} -MIC	No claramente definido	LC-MS/MS
Fluoroquinolonas	AUC/MIC	Ciprofloxacina: C _{máx} /CMI 8-10 Levofloxacina: C _{máx} /MIC ₂ 12 No claramente definido	No claramente definido	HPLC-UV
colistina	AUC/MIC		C _{min} > 2,4 mg/L	LC-MS/MS
Linezolid	AUC/MIC	C _{min} > 2 mg/L	C _{min} > 6 mg/L	HPLC-UV
daptomicina	t _{>} MIC AUC/MIC	C _{máx} > 100 mg/L	C _{min} > 25 mg/L	LC-MS/MS HPLC-UV
fluconazol	AUC/MIC	No claramente definido	No claramente definido	LC-MS/MS HPLC-UV
itraconazol	AUC/MIC	Profilaxis: C _{min} > 0,5 mg/L Tratamiento: C _{min} > 1,0 mg/L	No claramente definido	LC-MS/MS HPLC-UV
posaconazol	AUC/MIC	Profilaxis: C _{min} > 0,7 mg/L Tratamiento: C _{min} > 1,0 mg/L	No claramente definido	HPLC-UV LC-MS/MS
voriconazol	AUC/MIC	C _{min} > 2 mg/L	C _{min} > 6 mg/L	HPLC-UV LC-MS/MS
flucitosina	t _{>} MIC	II: C _{min} > 25 mg/L IC: C = 50 mg/L	II: C _{máx} 50-100 mg/L IC: C _{máx} = 50 mg/L	HPLC-UV
aciclovir	No claramente definido	No claramente definido	No claramente definido	inmunoensayo HPLC-UV
ganciclovir	No claramente definido	No claramente definido	No claramente definido	LC-MS/MS inmunoensayo HPLC-UV
oseltamivir	AUC/MIC	No claramente definido	No claramente definido	LC-MS/MS HPLC-UV LC-MS/MS

II: infusión intermitente; IC: infusión continua; C: concentración; C_{máx}: concentración máxima; C_{min}: concentración mínima.

Cuadro 11. Resumen de los índices PK/PD de medicamentos antibacterianos, antifúngicos y antivirales

Los investigadores determinaron que por relación costo-efectividad y buena recuperación el mejor método de preparación de la muestra es la precipitación de proteínas, en comparación con extracción de fase sólida o un dispositivo de filtro centrífuga. Para realizar la precipitación usaron acetonitrilo y diclorometano para concentrar las impurezas de la fase orgánica. El método demostró un bajo costo operacional y buena eficiencia de separación, lo que podría implementarse en la rutina del monitoreo terapéutico de imipenem y meropenem (75).

5.13.3 Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)

Con el perfeccionamiento de las metodologías de HPLC con detección con luz UV, se desarrolló también la cromatografía líquida con detección por espectrometría. En 2013, Sime y su equipo de trabajo utilizaron esta tecnología para determinar seis betalactámicos, con la ventaja de tiempos de análisis más cortos y en comparación con el HPLC se logró una identificación definitiva y cuantitativa.

Tabla 1 Estudios clínicos que proporcionan datos relevantes sobre la individualización de la dosificación de agentes antiinfecciosos basados en la monitorización del nivel del fármaco en pacientes adultos críticamente enfermos.

Referencia	Droga	objetivo PK	Población de pacientes	nº	cambios PK	TDM requerido?	Sugirió		TDM sugerido objetivo
							muestreo tiempo	Sugirió dosificar	
Rea [75]	Gentamicina Tobramicina	$C_{\text{máx}}/\text{MIC} \geq 10$	MICU	102	Vd mayor CI Inferior	Sí	$C_{\text{máx}}$	7 mg/kg al día	$C_{\text{máx}}/\text{MIC} \geq 10$
Buijk [76]	Gentamicina Tobramicina	$C_{\text{máx}}/\text{MIC} \geq 10$	Pacientes críticamente enfermos	89	Vd mayor CI Inferior	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	7 mg/kg al día	$C_{\text{máx}}/\text{MIC} \geq 10$ $C_{\text{mín}} < 0.5 \text{ mg/L}$
Conil [38]	tobramicina	$C_{\text{mín}}$ $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ 80-125	Pacientes de UCI	49	Vd mayor CI Inferior	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	5 mg/kg al día	$C_{\text{máx}} \geq 10 \text{ mg/L}$ $C_{\text{mín}} \leq 1 \text{ mg/L}$
Taccone [39]	Amikacina	$C_{\text{mín}}$ $C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ 8-10	Pacientes con severa sepsis y shock	74	Vd mayor	Sí	$C_{\text{máx}}$	$\text{LD} \geq 25 \text{ mg/kg}$	$C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ 8-10
Petejová [40]	gentamicina	$C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ 8-10	Pacientes sépticos con IRA en CVH	7	Vd mayor	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	DL 240 mg	$C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ 8-10 $C_{\text{mín}} < 2 \text{ mg/L}$
Roberto AAC [41]	gentamicina	$C_{\text{máx}}/\text{MIC} \geq 10$ $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ 70-120	Pacientes críticos con IRA en EDD-f	14	Vd mayor CI Inferior	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	6 mg/kg/48 h	$C_{\text{máx}} \geq 10 \text{ mg/L}$ AUC_{0-24} 70-120 mg·h/l
Duszynska [77]	Amikacina	$C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ 8-12	Pacientes críticamente enfermos	63	Vd mayor CI Inferior	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	Novo Mjeto	$C_{\text{mín}} < 1 \text{ mg/L}$ $C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ 8-12
Van de Vijzel [42]	vancomicina	$C_{\text{mín}}$ $\text{AUC}_{0-24}/\text{microfona} \geq 400$	Pacientes críticamente enfermos sometidos a CVHD	24	Vd mayor CI Inferior	Sí	Novo Mjeto	IC: 1.5 g LD, 1-1.5 g/24 h II: 20 mg/kg LD, 15 mg/kg al día	$C_{\text{mín}} < 5 \text{ mg/L}$ $C_{\text{mín}} \geq 20 \text{ mg/l}$
Roberts [43]	vancomicina	$\text{AUC}_{0-24}/\text{microfona} > 350$	Pacientes críticos con IRA	10	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{mín}}$	Novo Mjeto	$C_{\text{mín}} \geq 15 \text{ mg/L}$
Jeurissen [44]	vancomicina	$C_{\text{mín}}$ $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 400$	Pacientes críticamente enfermos	20	Novo Mjeto	Sí	Aleatorio	DL 1000 mg, 3000mg/ 24 horas	$C_{\text{mín}} \geq 25 \text{ mg/L}$
Roberts [45]	teicoplanina	$C_{\text{mín}}$	Pacientes críticos	13	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{mín}}$	6 mg/kg/día	$C_{\text{mín}} \geq 20 \text{ mg/l}$
Gutierrez [78]	teicoplanina	$C_{\text{mín}}$	Pacientes críticos	202	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{mín}}$	LD 6 mg/kg/ 12h 3x	$C_{\text{mín}} \geq 10 \text{ mg/L}$
Bellman [79]	teicoplanina	$C_{\text{mín}}$	Pacientes críticos en CVH	11	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{mín}}$	Novo Mjeto	$C_{\text{mín}} \geq 15 \text{ a } 25 \text{ mg/l}$
Roberts [43]	meropenem	100%t-MIC	Pacientes críticos con IRA	17	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{mín}}$	Novo Mjeto	$C_{\text{mín}} > 2 \text{ mg/L}$
Lheureux [26]	meropenem	$\geq 40\%t_{4-8h}\text{CIM}$	Pacientes críticamente enfermos	22	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	Novo Mjeto	$\geq 40\%t_{8-16} \text{ mg/l}$
Beumier [80]	meropenem	$\geq 40\%t_{4-8h}\text{CIM}$	Pacientes sépticos en CRRT	32	Novo Mjeto	Sí	$C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$	1 g tres veces	$\geq 40\%T > 8 \text{ mg/L}$
Gonçalves-	meropenem	100%t-MIC	Sépticos críticamente enfermos	15	Similar a saludable	Sí	$C_{\text{mín}}$	1 g tres veces	$C_{\text{mín}} \geq 2 \text{ mg/L}$

Cuadro 12. Estudios clínicos que proporcionan datos relevantes sobre la individualización de la dosificación de agentes antiinfecciosos basados en la monitorización del nivel del fármaco. Tomado de Nynke GL. et al. Expert Review. 2016.

5.13.4 Cromatografía líquida ultra rápida de interacción hidrofílica acoplada a espectrometría de masas en tándem (HILIC- UPLC- MS/MS)

Es una cromatografía de baja resolución, disminuyendo el riesgo de falsos positivos. Una limitante de este método fue la baja recuperación de ertapenem al realizar la extracción, sin embargo, los autores concluyeron que se compensa con una alta sensibilidad, precisión y exactitud. Este método fue utilizado en el ámbito clínico en la determinación de piperacilina y piperacilina/tazobactam, obteniendo resultados exitosos en el monitoreo diario de los pacientes estudiados. Una de sus desventajas es el alto precio del instrumento y los costos operacionales. El método demostró precisión y exactitud adecuada, con excepción del imipenem; asimismo no se encontró ningún problema de arrastre (85).

5.13.5 Otras metodologías

Biosensores

Moléculas que reconocen naturalmente sustancias afines al analito, pueden ser enzimas, anticuerpos o ácidos nucleicos aptámeros. Algunas de sus ventajas son que amplían el conjunto de elementos sensores posibles, de esta forma cualquier blanco molecular de una droga es un posible biosensor.

Biosensor termal

Estos biosensores están compuestos por una parte sensora y una transductora. Existe un biosensor unitario para betalactámicos, el PenCP E166C, para el cual se sustituye la betalactamasa TEM-1 por el mutante E166C marcado con fluoresceína, el mismo interacciona con el sustrato, induciendo cambio de polaridad en el entorno y, por tanto, cambio de emisión del fluoróforo con un comportamiento tipo Boltzmann, que correlaciona con la concentración del antibiótico. Este biosensor fue probado por Soto y colaboradores en 2015 para medir meropenem, mostrando resultados altamente prometedores (96).

Este método funciona al detectar el calor liberado en las reacciones enzimáticas, por ejemplo una enzima como la betalactamasa al romper el anillo betalactámico.

Espectrofluorimetría

Este método, poco utilizado hasta el momento, consiste en la detección de luz emitida por productos de degradación fluorescentes, los cuales se liberan al degradar un betalactámico por medio de un método ácido o alcalino.

5.13.6 Características de un método óptimo

Idealmente un método óptimo para realizar la monitorización terapéutica debería tener un tiempo corto para emitir el resultado, que incluya el tiempo de preparación de la muestra y del análisis tanto de la muestra como de los calibradores y controles. En los métodos estudiados el valor promedio se determinó en 21.6 min para HPLC (n = 3) y 6.5 min para LC-MS/MS (n = 4), un tiempo de análisis significativamente menor.

5.14 Desarrollo y validación de un método para la determinación de antibióticos en plasma en la Unidad de Cuidados Intensivos en Costa Rica

En este momento el país no cuenta con un laboratorio que presente una estandarización para la medición de concentraciones de antibióticos betalactámicos, que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que se considera importante tratar de obtener dicha metodología.

Se considera que en los centros médicos de alta complejidad bioanalítica, que cuentan con el recurso humano especializado y equipos avanzados, se pueden optimizar las mediciones de esos fármacos.

A continuación, se presenta una propuesta metodológica para el desarrollo y validación de un método para la determinación de antibióticos en plasma en la Unidad de Cuidados Intensivos en Costa Rica, la cual se construyó a partir de los resultados de la revisión de literatura y los aportes de especialistas en conjunto con el equipo de investigadores del Centro de Investigaciones en Productos Naturales (CIPRONA):

5.15 Objetivo de la metodología

Establecer lineamientos y criterios técnicos que orienten al desarrollo y validación de un método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas en la Unidad de Cuidados Intensivos.

5.16 Procedimiento metodológico

El procedimiento metodológico por seguir para el desarrollo y validación de un método para la determinación de antibióticos en plasma en la Unidad de Cuidados Intensivos contempla los siguientes aspectos:

5.17 Preparación de soluciones patrón, calibradores y muestras de control de calidad

Se seguirá el protocolo establecido por Lefeuvre (86). Se procederá preparando una disolución madre de cada antibiótico (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y meropenem) a 0.5 mg/mL en agua. Esta disolución madre se podrá almacenar durante 6 meses a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, excepto meropenem (2 meses a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$)[47].

El rango de calibración se diseñará con siete puntos de calibración. Para preparar los estándares de calibración (STD), se procederá preparando disoluciones de trabajo de antibiótico con concentraciones de 0.32, 0.16, 0.80, 0.40, 0.20, 0.10 y 0.05 mg/mL. Esta solución se puede conservar durante una semana a 4 °C. Finalmente, se tomarán 100 microlitros de cada una de estas disoluciones y se mezclarán con 900 µL de plasma libre de antibióticos, para así obtener estándares de calibración con un rango de trabajo entre 0.005 y 0.032 mg/mL. Se prepararán controles de calidad (QC_s) a 0.0015, 0.004 y 0.025 mg/mL de la misma manera (96).

Método	Analitos Beta lactámicos	Tipo/volumen de muestra (µl)	Precisión CV (%)	Límites de detección (µg/ml)	Duración (min)	Extracción	Estándar interno	Recuperación (%)	Referencia
HPLC-UV	12	Plasma (heparina) /100	7	1-2	22	Precipitación proteínas	-	>90	Verdier et al, 2011
HPLC-UV	12	Plasma /200	<8	5-10	-	Precipitación proteínas	Cefotaxima y oxacilina	-	McWhinney et al, 2010
HPLC-UV	8	Plasma (heparina) /100	14,20	2	13	Precipitación proteínas	Tiopental	76,5-96,8	Legrand et al, 2008
HPLC-UV	5	Plasma (heparina) /500	12,20	0,5-1	30	SPE	Ceforanida	57,4-84,8	Denooz & Charlier, 2008
RP-HPLC-UV	2	Plasma (EDTA)/200	<8	0,1	-	Precipitación proteínas	No utilizaron	>91,5	Zou et al, 2019
RP-HPLC-UV	2	Plasma (heparina) /-	25	2,0	-	Ninguno	Penicilina	-	Verhovens et al, 2018
LC-MS/MS	7	Plasma /300	5-14	0,1-0,25	7	Precipitación proteínas	Fluconazole	>96 (excepto ertapenem 78%)	Sime et al, 2013
LC-MS/MS	9	Plasma /50	2,5-16,5	0,05-0,75	5,2	Precipitación proteínas	Cefazolina	>88	Abdulla et al, 2017
LC-MS/MS	2	Plasma /50	14,74	1	7	LLE	Molécula etiquetada con isotopo	>85,3	Ferrari et al, 2018
LC-MS/MS	4	Plasma (heparina) /20-90	17,50	0,1-0,5	7	Precipitación proteínas	Molécula etiquetada con isotopo	>96,1	D'Cunha et al, 2018

Cuadro 13. Comparación de metodologías analíticas validadas para los betalactámicos. Tomado de Verdier M.C. et al. Application to therapeutic drug monitoring. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(10), 4,873-4,879

5.18 Preparación de muestras

Se seguirá el protocolo establecido por Feliu et al. en 2021 con algunas modificaciones. Inicialmente, se añadirán 20 µL de una solución de estándar interno (que contiene una concentración de 150 µg/ml de Rutina) 100 µL de la muestra de plasma, seguido de una desproteinización mediante la adición de 300 µL de metanol. En el caso de los estándares de

calibración, se combinarán 100 μL del estándar, 200 μL de metanol, 20 μL del IS y 100 μL de la matriz de plasma (libre de antibióticos).

Posteriormente, todas las muestras se mezclarán mediante vortex durante 60 segundos y se centrifugarán a 10 000 rpm durante 5 minutos a 4 °C. Se tomarán 50 μL de la capa sobrenadante, el cual se combinará con 200 μL de una mezcla de agua/ácido fórmico (99.9/0.1; v/v). La disolución resultante se transferirá a un vial nuevo de HPLC con inserto. Todas las muestras se almacenarán a -20 °C hasta el momento del análisis (89)

5.19 Instrumentación y condiciones cromatográficas

Se utilizará la metodología analítica descrita por Lefeuvre et al., 2017 con algunas modificaciones. Los análisis se llevarán a cabo en un sistema cromatográfico Vanquish UHPLC acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap Exploris™ 120. Las muestras se inyectarán en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (100 mm x 2.1 mm; 1.7 μm)



Figura 17. Sistema cromatográfico Vanquish UHPLC acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap Exploris™ 120. Columna ACQUITY UPLC BEH C18 (100 mm x 2.1 mm; 1.7 μm) (Waters)

La fase móvil estará compuesta por una mezcla de los siguientes dos solventes: (A) Agua con 0.1 % de ácido fórmico, (B) acetonitrilo con 0.1 % de ácido fórmico. Los solventes tendrán un flujo de 0.4 mL/min con el siguiente gradiente: un paso de 1.5 min al 2 % de B, seguido de un gradiente lineal que alcanzará el 50 % de B en $t = 7$ min, y el 100 % de B en $t = 10$ min. Se realizará un paso de lavado con 100 % de B durante 3 min, seguido de un periodo de equilibrio de columna durante 2 min con 2 % de B.

El sistema utilizará una fuente de ionización por electrospray y un escaneo de tipo Full Scan manejado por el filtro de cuadrupolo en el rango de m/z 100-1 500 a una potencia de resolución de 30 000 y polaridad tipo *switch*.



Figura 18. Sistema cromatográfico Vanquish UHPLC

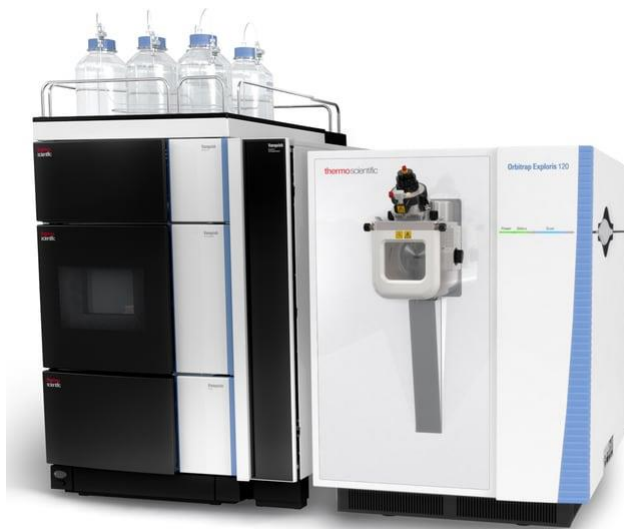


Figura 19. Sistema cromatográfico Vanquish UHPLC acoplado a un espectrómetro de masas Orbitrap Exploris™ 120. Columna ACQUITY UPLC BEH C18 (100 mm x 2.1 mm; 1.7 μ m) (Waters)

5.20 Validación del método

La validación se llevará a cabo siguiendo las pautas establecidas en la Directriz sobre la Validación de Métodos Bioanalíticos de la Agencia Europea de Medicamentos (83). La validación del método incluirá linealidad, precisión, exactitud, selectividad, efecto de matriz y arrastre; se realizarán conforme a los procedimientos definidos por Lefeuvre et al. en 2017.

5.21 Linealidad del método

Para determinar la linealidad del sistema se realizarán tres curvas de calibración de cada antibiótico, trazando la relación entre el área pico de la sustancia/área pico del IS contra las concentraciones de los estándares de calibración y se someterán a un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados. Como criterios de aceptación se establecerán los siguientes parámetros: 1) Coeficiente de determinación $r^2 \geq 0.99$ y 2) Análisis de varianza $F \geq F_{critic}$

5.22 Límites de detección (LOD) y límites de cuantificación (LOQ)

El cálculo de los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) para el método se realizará mediante la inyección de diluciones estándar. Para ello se preparan cuatro patrones con una concentración a 0.005 mg/ml. Al comparar las áreas de las disoluciones estándar con diferentes concentraciones, se establecerá la desviación estándar de los residuos y el intercepto. Luego, el LOQ y el LOD se calcularán mediante las ecuaciones 1 y 2:

$$LC = \frac{10 \cdot Sy/x}{b_1}, \quad \text{Ecuación 1}$$

$$LD = \frac{3 \cdot Sy/x}{b_1}, \quad \text{Ecuación 2}$$

5.23 Precisión y exactitud

La precisión y exactitud se evaluará mediante un análisis de los QC con tres repeticiones. Para la precisión intra e inter día se determinará el coeficiente de variación. Como criterio de aceptación, el coeficiente de variación no deberá ser mayor al 3 %. La exactitud se expresará como el sesgo, calculado como la desviación porcentual de la concentración nominal y expresado como $[100 - (\text{concentración calculada media}/\text{concentración añadida}) \times 100]$.

5.24 Selectividad y especificidad

La selectividad se verificará mediante el análisis de muestras de plasma obtenidas de 5 voluntarios sanos y 5 pacientes de cuidados intensivos que no hayan recibido ninguno de los compuestos bajo estudio. Se considerará que la selectividad es adecuada si la respuesta es inferior al 20 % del LOQ para el analito y al 5 % para el estándar interno. En cuanto a la especificidad, la identificación de un analito se basará en la concordancia de tres criterios: (1) tiempo de retención, (2) relación m/z y (3) precisión de la medición de masa, con un límite de 5 ppm.

5.25 Carry-over (arrastre)

El arrastre se evaluará inyectando una muestra blanca después del estándar de calibración más alto. El área del analito en dicha muestra después de la inyección del estándar no debe superar el 20 % del área pico del LOQ y el 5 % del pico del estándar interno. El experimento se realizará con cinco repeticiones y se realizará un análisis de varianza entre las mediciones.

5.26 Efecto matriz y recuperación

El efecto matriz (EM) y los porcentajes de recuperación (RE) se realizarán según la metodología descrita por Matuszewski et al. (2003). Para EM y RE, se utilizarán muestras de plasma sin antibióticos o antifúngicos de seis individuos diferentes, a las cuales se les añadirá antibióticos y antifúngicos para alcanzar concentraciones finales de 1 y 20 mg/L cada uno.

Las seis muestras de plasma se extraerán por triplicado. Las disoluciones *stock* de los antibióticos y antifúngicos se diluirán con una disolución al 25 % de metanol y 75 % de una mezcla de agua/ácido fórmico (99.9/0.1; v/v) para obtener estándares con concentraciones finales de 1 y 20 mg/L (Conjunto 1). El Conjunto 2 será la matriz en blanco que se dopará después de la precipitación, y el Conjunto 3 la matriz en blanco que se dopará antes de la precipitación. Para los conjuntos 2 y 3, la capa sobrenadante se diluirá 1:4 en una mezcla de agua/ácido fórmico (99.9/0.1; v/v) antes de la inyección. Para la determinación de la RE, se compararán las áreas pico de los compuestos del conjunto de datos 3 con las del conjunto de datos 2; para la EM, se compararán los datos del conjunto 2 con los del conjunto 1 (97).

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

Los hallazgos de la revisión bibliográfica muestran la evidencia técnica y metodológica existente en el tema de la presente investigación, lo cual permite proponer el desarrollo y validación de un método para la determinación en plasma de antibióticos betalactámicos que se utilizan para el tratamiento de infecciones severas en la Unidad de Cuidados Intensivos del país.

Entre los resultados más relevantes observados es que el uso de antimicrobianos en las UCI sigue constituyendo una herramienta fundamental para el tratamiento de las infecciones graves. La prescripción precoz de un tratamiento antimicrobiano apropiado posee un gran impacto en la sobrevivencia de la sepsis y la neumonía asociada a ventilación mecánica. Por tal razón, esta medicación empírica constituye una estrategia de eficacia probada en infecciones graves en UCI y debe basarse en el panorama epidemiológico local de resistencia. Las estrategias de escalamiento y rotación de antimicrobianos empíricos, como también la racionalización en la duración de los tratamientos y de la profilaxis antibacteriana, han demostrado reducir el impacto negativo del uso experimental de antimicrobianos de amplio espectro.

El conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de los antimicrobianos es clave para la prescripción de dosis e intervalos adecuados de los antimicrobianos elegidos. El uso de antibioticoterapia en el paciente crítico es complejo por su dinámica farmacocinética y farmacodinámica.

Los factores bacterianos que influyen la TDM de los betalactámicos son su fenotipo, capacidad de formar biopelículas e inóculo.

Los factores farmacológicos que influyen la TDM de los betalactámicos son sus características de tiempo-dependencia, hidrosolubilidad, eliminación renal, unión a proteínas y PAE mínimo.

Las características de los betalactámicos que alteran la TDM están en relación con la alteración del aclaramiento renal aumentado, balance de fluidos y compromiso multiorgánico.

La TDM en el grupo de pacientes con sepsis o soporte orgánico, como terapias extracorpóreas con ECMO, en los que se instaura la terapia con betalactámicos, mejora la evolución de los pacientes.

Estandarizar un método para favorecer la TDM, que sea adecuado en relación con parámetros de respuesta en tiempo, en donde su validación incluirá linealidad, precisión,

exactitud, selectividad, efecto de matriz y permitirá un adecuado monitoreo en este grupo de pacientes.

El método para determinar betalactámicos como UHPLC acoplado a un espectrómetro de masas resulta ser una opción en la cual se dispone de equipos, costo económico para llevar a cabo el proceso y métodos que se pueden estandarizar con los recursos de la realizada como país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldaz, A., Idoate Grijalba, A. I., Ortega, A., Aquerreta, I., & Monedero, P. (2021). Effectiveness of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Guided Meropenem Treatment in Critically Ill Patients: A Comparative Cohort Study. *Therapeutic drug monitoring*, 43(2), 256–263.
2. British Society for Antimicrobial chemotherapy. (2018). Antimicrobial Stewardship from Principles to Practice. URL
3. Avataneo, V., D'Avolio, A., Cusato, J., Cantú, M., & Nicolò, A.D. (2019). LC-MS application for therapeutic drug monitoring in alternative matrices. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 166, 40-51 .
4. Avent, M.L., Rogers, B.A., Cheng, A.C. & Paterson, D.L. (2011). Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Internal Medicine Journal*. 41 (6), 441–449.
5. Bagheri-Nejad, S., Allegranzi, B., Syed, S.B., Ellis, B. & Pittet, D. (2011). Health-care-associated infection in Africa: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 89(10), 757–765.
6. Vásquez A. 2021. Evaluación de los métodos analíticos para el monitoreo terapéutico de antibióticos betalactámicos descritos en la literatura para la elaboración de guías clínicas y su implementación en el sistema hospitalario costarricense. San José, Costa Rica, Universidad de Costa Rica. Disponiple
<https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/85500/TFG%20Ana%20V%c3%a1squez%20Mendoza.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Abdulla, A., Ewoldt, T., Hunfeld, N., Muller, A. E., Rietdijk, W., Polinder, S., van Gelder, T., Endeman, H., & Koch, B. (2020). The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC infectious diseases*, 20(1), 57.
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-4781-x>

8. Neely MN, Young G, Jones B, et al. ¿Las concentraciones mínimas de vancomicina son adecuadas para una dosificación óptima? *Agentes antimicrobianos quimioterápicos*. 2014;58(1):309–316.
9. Stewart, A., Graves, B., Hajkowicz, K., Ta, K., & Paterson, D. L. (2015). *The Use of Therapeutic of antibiotic* 2018.
10. Ambrose, P.G., Bhavnani, S.M., Rubino, C.M., Louie, A., Gumbo, T., Forrest, A. & Drusano, G.L. (2007). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy; It's not just for mice anymore. *Clinical Infectious Diseases*. 44, 79-86.
11. Dellit,T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J. P., Huskins, W.C., Paterson, D.L., Fishman, N.O. , Carpenter,C.F., Brennan, P.J., Billeter, Me & Hooton, T. 2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clinical Infectious Diseases*. 44,159-177.
12. Kaki, R., Elligsen, M., Walker, S., Simor, A., Palmay, L. & Paneman, N. (2011). Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 66, 1223–1230.
13. Martin, S.J. & Yost, R.J. (2011). Infectious diseases in the critically ill patients. *Journal of Pharmacy Practice*. 24 (1), 35-43.
14. Vincent JL, Rello J, Marshall J, (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 302:2323-9.
15. Yorita-Christensen, K.L., Holman, R.C., Steiner , C.A., Sejvar, J.J., Stoll, B. J. & Schonberger, L.B. (2009). Infectious Disease Hospitalizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 49 (7), 1025–1035.
16. Cárdenas et al. (2022) *Conceptos farmacocinéticos y farmacodinámico*. *Trat. Med. Inten.*, Cardenas et al. 2da Ed. 2022.
17. Brauner, A., Fridman, O., Gefen, O. & Balaban, N. Q. (2016). Distinguishing between resistance, tolerance, and persistence to antibiotic treatment. *Nat. Rev. Microbiol*. 14, 320–330.

18. Bennett J.E., Dolin, R., & Blaser, M.J. (2015). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th Ed. Philadelphia: Saunders.
19. Ulldemolins, M. & Rello, J. (2011). The relevance of drug volume of distribution in antibiotic dosing. *Curr Pharm Biotechnol* 12, 1996–2001.
20. Ulldemolins, M., Roberts, JA., Rello, J., Paterson, DL. & Lipman J. (2011). The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clinical pharmacokinetics*, 50(2), :99–110.
21. European Medicines Agency (EMA) Guideline on Bioanalytical Method Validation. 21 July 2011.) Available online: http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_GB/Document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.Pdf
22. André P, Decosterd L, Bucli T, Rothuizen L. (2015). Therapeutic Drug Monitoring of antiepileptic drugs in the 21st Century. *Epileptologie*; 32:78–84.
23. Beltrán C. 2003. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Formas de administración, *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1): S80 - S86
24. Dailly, E., Bouquie, R., Deslandes, G., Jolliet, P., & Le Floch, R. (2011). A liquid chromatography assay for a quantification of doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem concentrations in human plasma: Application to a clinical pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 879(15–16), 1,137–1,142.
25. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassell M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenn D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, DALI Study (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083
26. Pea F, Furlanut M, Cojut P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, Viale P (2010) Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective mono- centric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4605–4610
27. Van der Elst KC, Veringa A, Zijlstra JG, Beishuizen A, Klont R, Brummel- huis-Visser P, Uges DR, Touw DJ, Kosterink JG, van der Werf TS, Alfenaar JC (2017) Low caspofungin exposure in patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01582-16

28. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and some above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31:345–351
29. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, et al. Monitorización terapéutica de los antibióticos β -lactámicos: ¿cuál es la evidencia y en qué pacientes deberíamos utilizarla? *J Quimioterapia antimicrobiana*.2015;70:3178–3183 .
30. Feliu, C., Konecki, C., Candau, T., Vautier, D., Haudecoeur, C., Gozalo, C., ... & Djerada, Z. (2021). Quantification of 15 antibiotics widely used in the critical care unit with a LC-MS/MS system: An easy method to perform a daily therapeutic drug monitoring. *Pharmaceuticals*, 14(12), 1214.
31. Blanchet, B., Jullien, V., Vinsonneau, C., Tod, M. (2008) Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet*, 47:635.
32. Bougle, A., Dujardin, O., Lepère, v., Ait-Hamou, N., Vidal, C., Le breton, G., Salem, J. E., El-Helali, N., Petijean, G. & Amour, J. (2019) PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesth Crit Care Pain Med*. URL <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.015>
33. Buynak JD (2006) Understanding the longevity of the β -lactam antibiotics and of antibiotic/ β -lactamase inhibitor combinations. *Biochemistry Pharmacology* 71:930–940
34. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Colla MO, Barton G, Timsit JF, Roberts JA (2015) The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother* 70:2671–2677.
35. Vardakas, K.Z.; Kalimeris, G.D.; Triarides, N.A.; Falagas, M.E. An Update on Adverse Drug Reactions Related to Lactam Antibiotics. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018, 17, 499–508.
36. Roger, C.; Louart, B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms* 2021, 9, 1505.
37. Huwyler, T.; Lenggenhager, L.; Abbas, M.; Ing Lorenzini, K.; Hughes, S.; Huttner, B.; Karmime, A.; Uçkay, I.; von Dach, E.; Lescuyer, P.; et al. Cefepime Plasma Concentrations and Clinical Toxicity: A Retrospective Cohort Study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017, 23, 454–459.

38. Boschung-Pasquier, L.; Atkinson, A.; Kastner, L.K.; Banholzer, S.; Haschke, M.; Buetti, N.; Furrer, D.I.; Hauser, C.; Jent, P.; Que, Y.A.; et al. Cefepime Neurotoxicity: Thresholds and Risk Factors. A Retrospective Cohort Study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 333–339. [CrossRef]
39. Lau, C.; Marriott, D.; Gould, M.; Andresen, D.; Reuter, S.E.; Penm, J. A Retrospective Study to Determine the Cefepime-Induced Neurotoxicity Threshold in Hospitalized Patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, 75, 718–725.
40. Lodise, T.P.; Sorgel, F.; Melnick, D.; Mason, B.; Kinzig, M.; Drusano, G.L. Penetration of Meropenem into Epithelial Lining Fluid of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 1606–1610.
41. Tomasello, C., Leggieri, A., Cavalli, R., Di Perri, G., & D'Avolio, A. (2015). In vitro stability evaluation of different pharmaceutical products containing meropenem. *Hospital Pharmacy*, 50(4), 296–303.
42. Champion, M. & , G. (2018). Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *Sage Journals* 33(12), 647-655.
43. Kanji S. Claire R. (2023). Consideraciones prácticas para individualizar la dosificación de fármacos en adultos críticamente enfermos que reciben terapia de reemplazo renal. *Pharmacotherapy*. 00:1–12.
44. Imani, S.; Buscher, H.; Marriott, D.; Gentili, S.; Sandaradura, I. Too Much of a Good Thing: A Retrospective Study of beta-Lactam Concentration-Toxicity Relationships. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017, 72, 2891–2897.
45. Lempers VJ, Alfenaar JW, Touw DJ, Burger DM, Uges DR, Aarnoutse RE, Bruggemann RJ (2014) Five year results of an international proficiency testing programme for measurement of antifungal drug concentrations. *J Antimicrob Chemother* 69:2988– 2994
46. Beumier, M.; Casu, G.S.; Hites, M.; Wolff, F.; Cotton, F.; Vincent, J.L.; Jacobs, F.; Taccone, F.S. Elevated beta-Lactam Concentrations Associated with Neurological Deterioration in ICU Septic Patients. *Minerva Anesthesiol* 2015, 81, 497–506.
47. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry – FDA (Food and Drug Administration)-May 2018. Center

for Biologics Evaluation and Research. (2001). Guidance for industry: Bionalytical method validation. Rockville, MD. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>

48. Broeker A, Vossen MG, Thalhammer F, et al. Un modelo farmacométrico de diálisis integrado (IDP) para evaluar la farmacocinética en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal. *Res. farmacéutica*. 2020;37(6):96.

49. Gugel, J.; Dos Santos Pereira, A.; Pignatari, A.C.C.; Gales, A.C. Beta-Lactam MICs Correlate Poorly with Mutant Prevention Concentrations for Clinical Isolates of *Acinetobacter Spp.* and *Pseudomonas Aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50, 2276–2277.

50. Lau, C.; Marriott, D.; Schultz, H.B.; Gould, M.; Andresen, D.; Wicha, S.G.; Alffenaar, J.-W.; Penm, J.; Reuter, S.E. Assessment of Cefepime Toxicodynamics: Comprehensive Examination of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets for Cefepime-Induced Neurotoxicity and Evaluation of Current Dosing Guidelines. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2021, 58, 106443.

51. Comité de antimicrobianos PROA y Resistencia. (2016). Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Asociación Infectología.

52. Mohd, H. Abduk J. (2020). Monitorización de fármacos terapéuticos antimicrobianos en pacientes adultos críticos: un documento de posición. *Medicina de cuidados intensivos* (2020) 46:1127–1153

53. Francisco Gómez. Jesyree, (2022). Antibióticos y ECMO en la población adulta: desafíos persistentes y guías prácticas. *antibióticos* 2022,11,338. Panamericana de Infectología. URL http://www.apinfectologia.com/sdm_downloads/guia-para-la-implementacion-del-proa-a-nivel-hospitalario.

54. Altenburg, J., de Graaff, C.S., van der Werf, T.S. & Boersma, W.G. (2011) Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics Part 2: advantages and disadvantages of long term, low-dose macrolide therapy. *Respiration*. 8175–8187.

55. Nynke GL, Jagera, Reinier M. van Hesta (2016). Monitorización farmacoterapéutica de agentes antiinfecciosos en pacientes críticos. Revisión de expertos en farmacología clínica.2016; 7(9): 961–979
56. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antimicrobianos en pacientes críticos con sepsis grave y *shock* séptico. Clínica de cuidados críticos.2011;27(1):19–34.
57. Sumi CD, Hefernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB (2019) What antibiotic exposures are required to suppress the emergence of resistance for gram-negative bacteria? A systematic review. Clin Pharmacokinet 58:1407–1443
58. Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. (2013) Unión a proteínas de antibióticos betalactámicos en pacientes críticamente enfermos: ¿podemos predecir con éxito las concentraciones libres? Agentes antimicrobianos quimioterápicos.57(12): 6165–6170
59. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, et al. Farmacocinética de fármacos utilizados en adultos críticamente enfermos. Farmacocinética.1998; 34 (1): 25-56.
60. Carlier M, Athanasopoulos A, Borrey D, Colin P, Cozon F, Denooz R, Neels H, Spriet I, Ghys T, Verstraete AG, Stove V (2018) Proficiency testing for meropenem and piperacillin therapeutic drug monitoring: preliminary results from the Belgian society on infectology and clinical microbiology pharmacokinetic-pharmacodynamic working group. Ther Drug Monit 40:156–158
61. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Beneficios de la monitorización terapéutica de los fármacos vancomicina: una revisión sistemática y un metaanálisis. 2013 ;8(10):e77169.
62. Wong G, Sime FB, Lipman J, et al. ¿Cómo utilizamos la monitorización de fármacos terapéuticos para mejorar los resultados de infecciones graves en pacientes críticos? Enfermedad infecciosa de BMC.2014;14(1):288
63. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kul JL, International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014) Individualised antibiotic

dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509 3.

64. Arzuaga, A., Isla, A., Gascon, A.R., Maynar, J., Corral, E. & Pedraz, J.L. (2006) Elimination of piperacillin and tazobactam by renal replacement therapies with AN69 and polysulfone hemofilters: evaluation of the sieving coefficient. *Blood Purif*, 24: 347–354.

65. Roberts D, Roberts J, Roberts M, et al. Variabilidad de las concentraciones de antibióticos en pacientes críticos que reciben terapia de reemplazo renal continua: un estudio farmacocinético multicéntrico. *Medicina de cuidados críticos*.2012;40(5):1523–1528.

66. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Aclaramiento renal aumentado en pacientes críticos: etiología, definición e implicaciones para la optimización de la dosis de betalactámicos. *Curr Opinión Pharmacol*.2015;24:1–6.

67. Radej J, Krouzecky A, Stehlik P, et al. Evaluación farmacocinética del tratamiento con voriconazol en pacientes críticos sometidos a hemofiltración venovenosa continua. *Hay monit de drogas*.2011;33(4):393–397.

68. Choi, G., Gomersall, C.D., Tian, Q., Joynt, G.M., Freebairn, R. & Lipman, J. (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37:2268–2282.

69. Abdul-Aziz, M.H., Shetlar, K. & Roberts, J. A. (2019) Antimicrobial therapy during ECMO – customised dosing with therapeutic drug monitoring: The way to go? *Anaesth Crit Care Pain Med*, 38 (5), 451-453.

70. Ponikvar, R. Purificación de sangre en la Unidad de Cuidados Intensivos.Nefrol. Trasplante.2003,18, 63–67.

71. Wi, J.; No, H.; Mín, KL; Yang, S.; Jin, BH; Hahn, J.; Bae, SK; Kim, J.; Park, MS; Choi, D.; et al. Farmacocinética poblacional y optimización de la dosis de teicoplanina durante la oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial.Antimicrobiano. *Agentes Chemother*. 2017,61, e01015-17.

72. Combes, A.; Hajage, D.; Capellier, G.; Demoule, A.; Lavoumi,S.; Guervilly, C.; Da Silva, D.; Zafrani, L.; Tirot, P.; Veber, B.; et al. Oxigenación por membrana extracorpórea para el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave.N. inglés. *J. Med*.2018,378, 1965-1975

73. Canturk, Z., Canturk, N.Z., Cetinarslan, B., Utkan, N.Z. & Chen, W., Zhang, D., Lian, W., Wang, X., Du, W., Zhang, Z., Guo, D., Zhang, X., Zhan, Q., & Li, P. (2020). Imipenem Population Pharmacokinetics: Therapeutic Drug Monitoring Data Collected in Critically Ill Patients with or without Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(6)
74. Cheng, V., Abdul-Aziz, M.H., Roberts, J.A. & Shekar, K. (2019) Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 15(2):103-12.
75. Kroh, UF; Hol, T.; Feussner, KD Farmacocinética y ajuste de dosis de antibióticos durante la asistencia pulmonar extracorpórea continua y la hemofiltración. *Artif. órganos* 1992, dieciséis, 457-460.
76. Lukasz J. Krzych. (2020). ¿Es el tratamiento antimicrobiano efectivo durante el intercambio de plasma terapéutico? *Farmacia* 2020, 12, 395
77. J.; Witt, V.; Wu, Y.; et al. Directrices sobre el uso de la aféresis terapéutica en la práctica clínica: enfoque basado en la evidencia del comité de redacción de la sociedad americana de aféresis: El octavo número especial. *J.Clin. Afer.* 2019, 34, 171-354.
78. Lemaire, A.; Parquet, N.; Galicier, L.; Bouboul, D.; Bertinchamp, R.; Malphettes, M.; Dumas, G.; Mariotte, E.; Peraldi, M.-N.; Soupart, V.; et al. Intercambio de plasma en la Unidad de Cuidados Intensivos: aspectos técnicos y complicaciones. *J.Clin. Afer.* 2017, 32, 405-412.
79. Mörtzell Henriksson, M.; Newman, E.; Witt, V.; Derfler, K.; Leitner, G.; Eloit, S.; Dhondt, A.; Deeren, D.; Roca, G.; Ptak, J.; et al. Eventos adversos en aféresis: una actualización de los datos del registro WAA. *Transfuso. Afer. Ciencia.* 2016, 54, 2-15.
80. Serednicki, W.; Cicio, M. Plasmaféresis como método de tratamiento de pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Críticos. *Anest Ratow.* 2019, 13, 270-279
81. Abdulla, A, Bahmany, S & Wijma, R. (2017). Simultaneous determination of nine β -lactam antibiotics in human plasma by an ultrafast hydrophilic-interaction chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 1060:138-143.

82. Alpert, A.J. (1990). Hydrophilic-interaction chromatography for the separation of peptides, nucleic acids and other polar compounds, *Journal of Chromatogr. A*, 499, 177–196.
83. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2014) C62-A Liquid chromatography-mass spectrometry methods; approved guideline.
84. Conzuelo, F., Gamella, M., Campuzano, S., Martínez-Ruiz, P., Esteban-Torres, M., de las Rivas, B., Reviejo, A.J., Muñoz, R. & Pingarrón, J.M. (2013) Integrated amperometric affinity biosensors using Co²⁺-tetradentate nitrilotriacetic acid modified disposable carbon electrodes: application to the determination of β -lactam antibiotics. *Anal Chem* 85 (6): 3246-54.
85. Craig WA. (1998). Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 26:1-10. Aguilar-Romero A. (2022). Validación de un método para determinar la concentración sérica de voriconazol por HPLC/UV. *Sanid. mil.* 2022; 78 (3): 146-150.
86. Lefeuvre, S., Bois-Maublanc, J., Hocqueloux, L., Bret, L., Francia, T., Billaud, E. M., ... & Got, L. (2017). A simple ultra-high-performance liquid chromatography-high resolution mass Chromatography B, 1065, 50-58.
87. Matuszewski, B. K., Constanzer, M. L., and Chavez-Eng, C. M. (2003). Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS. *Anal. Chem.* 75, 3019–3030. doi:10.1021/ac020361s.
88. Gage R, Stopher DA. A rapid HPLC assay for voriconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal.* 1998; 17(8):1449-1453.
89. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical Humans Use. Geneva. 2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
90. Chhun S, Rey E, Tran A, Lortholary O, Pons G, Jullien V. Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by highperformance liquid chromatography with ultra-violet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 852(1-2):223-228.

91. Zhang M, Moore GA, Barclay ML, Begg EJ. A simple high-performance liquid chromatography method for simultaneous determination of three triazole antifungals in human plasma. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(1):484-489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535916>
92. Verdier, M. C., Tribut, O., Tattevin, P., Le Tulzo, Y., Michelet, C., & Bentue-Ferrer, D. (2011). Simultaneous determination of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: Application to therapeutic drug monitoring. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(10), 4,873–4,879.
93. Legrand, T., Vodovar, D., Tournier, N., Khoudour, N., & Hulin, A. (2016). Simultaneous determination of eight beta-lactam antibiotics, amoxicillin, cefazolin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, cloxacillin, oxacillin, and piperacillin, in human plasma by using ultra-high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(8), 4,734–4,742.
94. Briscoe, S. E., McWhinney, B. C., Lipman, J., Roberts, J. A., & Ungerer, J. P. (2012). A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 907, 178–184.
95. Denooz, R & Charlier, C. (2008) Simultaneous determination of five beta-lactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 15, 864(1-2), 161-7.
96. Soto, D., Silva, C., Andresen V., Max, S., Natalia, W., Kwok-Yin, & Andresen, M.. (2015). Monitorización terapéutica de antibióticos: Nuevas metodologías: biosensores. *Revista médica de Chile*, 143(8), 1050-1057.
97. Omar, MA., Abdelmageed, OH. & Attia, TZ. (2009). Kinetic spectrofluorimetric determination of certain cephalosporins in human plasma. *Talanta*, 77, 1394–404.
98. Decosterd, L. A., Rochat, B., Pesse, B., Mercier, T., Tissot, F., Widmer, N., ... & Marchetti, O. (2010). Multiplex ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole,

posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. Antimicrobial agents and chemotherapy, 54(12), 5303-5315

