

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



OPTIMIZACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA SISTÉMICA EN GRANDES QUEMADOS: AJUSTE POSOLÓGICO Y MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA

Autor: María González Noé

Tutor: Laura Pérez Blázquez

Villaviciosa de Odón, **junio 2024**

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL	2
2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS QUEMADURAS	4
2.2.1. PROFUNDIDAD	4
2.2.2. EXTENSIÓN	5
2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LAS QUEMADURAS	7
2.4. ABORDAJE GENERAL DEL GRAN QUEMADO	9
2.5. FUNDAMENTOS BÁSICOS DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA	11
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	13
5. RESULTADOS	14
5.1. MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL GRAN QUEMADO	14
5.2. INFECCIONES EN EL GRAN QUEMADO	15
5.2.1. INFECCIONES POR GRAM-POSITIVOS	17
5.2.2. INFECCIONES POR GRAM-NEGATIVOS	17
5.3. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO Y AJUSTE POSOLÓGICO	18
5.3.1. VANCOMICINA	18
5.3.2. PIPERACILINA/TAZOBACTAM	22
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA	25
8. ANEXOS	29

1. RESUMEN

Las infecciones bacterianas son una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con una superficie corporal quemada (SCQ) extensa. La pérdida de la integridad de la piel y las alteraciones fisiopatológicas derivadas de la agresión térmica generan un gran impacto en la farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de los antibióticos, que puede modificar sus concentraciones plasmáticas y comprometer la eficacia y seguridad de las terapias.

Las pautas habituales de dosificación de antibióticos generalmente están basadas en población sana y no tienen en cuenta los parámetros que se encuentran alterados en grandes quemados, por lo que pueden ser inadecuadas para esta población. Una pauta inadecuada genera concentraciones subterapéuticas, que pueden promover la aparición de cepas multirresistentes o concentraciones supratrapéuticas, que generan efectos tóxicos, comprometiendo el éxito de la terapia y la supervivencia del paciente.

Debido al aumento exponencial de las bacterias multirresistentes en los últimos años, se necesita un enfoque más individualizado para adecuar las terapias a la situación de cada paciente y asegurar que se alcanzan concentraciones plasmáticas dentro de los rangos terapéuticos deseados, sin superar el umbral tóxico de cada medicamento y alcanzando concentraciones suficientemente altas para provocar la erradicación bacteriana. Para ello se puede emplear la monitorización terapéutica de fármacos (MTF), que implica la medicación de concentraciones de fármacos en el organismo y el ajuste posológico en base a los valores obtenidos. El objetivo principal de esta revisión es determinar si las pautas estándar de dosificación antibiótica son adecuadas para grandes quemados en base a los cambios PK/PD que presentan. Tras la revisión de ensayos clínicos y artículos científicos se ha podido concluir que las pautas de dosificación estándar no son adecuadas para este grupo de pacientes, por lo que se proponen una serie de recomendaciones para el ajuste posológico en grandes quemados.

Palabras clave: Quemadura, gran quemado, infección, farmacocinética, farmacodinamia, piperacilina, vancomicina.

2. INTRODUCCIÓN

Las quemaduras son un tipo de lesiones que se producen en la piel y los tejidos colindantes por el contacto directo o indirecto principalmente con una fuente de calor, aunque también se pueden producir por contacto con una fuente de energía, radiación, fricción o sustancias químicas. Este fenómeno provoca la desnaturalización de las proteínas cutáneas y la muerte celular de la región afectada, comprometiendo la funcionalidad de la estructura de la piel^{1,2}. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las quemaduras representan la cuarta causa más común de traumatismo de manera global, siendo más frecuentes en países de ingresos medios y bajos. Estas son responsables de aproximadamente 180.000 muertes cada año y adicionalmente, las lesiones por quemaduras no mortales se encuentran entre la causa más frecuente de morbilidad que engloba una estancia hospitalaria prolongada, incapacidad física y desfiguración³. En España, según documentos de Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) del año 2019, 300 de cada 10.000 habitantes necesitaron atención médica debido a quemaduras y 14 de ellos requirieron ingreso hospitalario. Los datos reflejan que las quemaduras más frecuentes reportadas fueron producidas en el ambiente doméstico y causadas por agentes térmicos, siendo la más predominante la quemadura por llama independientemente del grupo de edad¹. La supervivencia tras una quemadura es muy variable, pero los principales factores de riesgo asociados con un peor pronóstico son la presencia de lesión por inhalación de humos, una SCQ elevada y la edad del paciente en el momento de la lesión, siendo más graves en niños y ancianos^{1,4,5}.

2.1. Estructura y función de la piel

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y desempeña una serie de funciones vitales que permiten mantener la homeostasis del organismo. Debido a su estructura característica actúa como barrera física e inmunológica impidiendo la entrada de microorganismos, mantiene el equilibrio de agua y electrolitos, produce la forma activa de la vitamina D, regula la temperatura corporal y la secreción y excreción de ciertas sustancias. Además, es responsable del tacto y la sensación, ya que en su estructura presenta una serie de receptores específicos que permiten detectar la presión, la temperatura y el dolor⁶.

La piel se compone de 3 capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis (**Figura 1**):

- **Epidermis:** La epidermis es la capa más superficial y la que se encuentra en contacto directo con el medio externo. Es un epitelio estratificado que se divide en 5 estratos: córneo, lúcido, granuloso espinoso y basal, siendo los queratinocitos el tipo celular más

abundante en todos los estratos. Estas células se originan a partir de queratinoblastos en la zona inferior de la epidermis, el estrato basal, y desde esta capa profunda migran hacia la superficie mientras se diferencian mediante queratinización formando el estrato espinoso, granuloso y lúcido hasta formar el estrato córneo, el más superficial y completamente queratinizado. En la epidermis también se encuentran los melanocitos, encargados de la producción de un pigmento protector llamado melanina, y células de Langerhans, células del sistema inmune encargadas del reconocimiento antigénico y de la respuesta inmunológica. Esta capa se nutre por difusión de la dermis ya que no presenta vasos sanguíneos y, además, tampoco presenta terminaciones nerviosas⁶.

- **Dermis:** Es una capa de tejido conectivo fibroso adyacente a la epidermis que representa la mayor parte del grosor de la piel. Está dividida en dos capas: la dermis papilar, en contacto con la epidermis, y la dermis reticular, en contacto con la hipodermis, compuestas por una red de colágeno y elastina que le confiere elasticidad y resistencia. Se encuentra separada de la epidermis por una membrana semipermeable que permite el intercambio de nutrientes entre ambas capas y aporta cohesión a la unión entre ellas. En la dermis se encuentran terminaciones nerviosas libres y receptores corpusculares que se encargan de detectar estímulos sensoriales, como la temperatura, el dolor, la presión o el tacto, además de vasos sanguíneos, glándulas sebáceas y sudoríparas y folículos pilosos. Conformando la dermis encontramos principalmente fibroblastos, aunque también células inmunes como histiocitos y mastocitos⁶.
- **Hipodermis:** Es una capa de tejido adiposo que se localiza en la parte más profunda de la piel. Debido a su composición actúa principalmente como aislante térmico y reserva de energía, y al igual que la dermis, presenta vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas⁶.

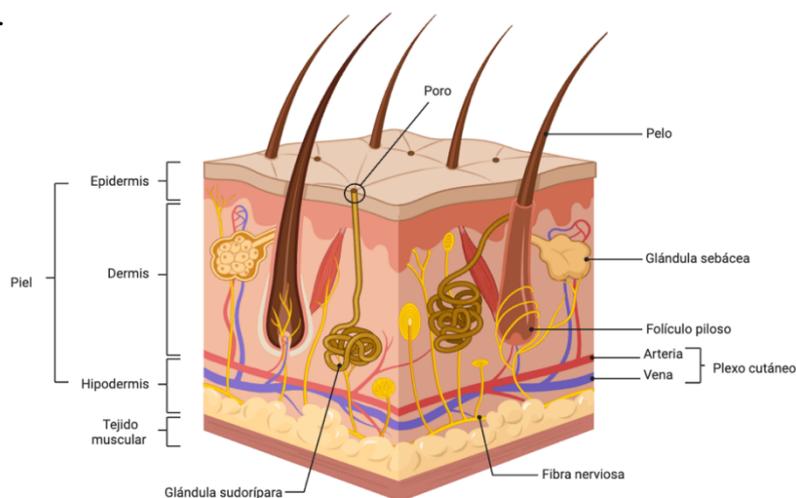


Figura 1. Estructura anatómica de la piel y anejos cutáneos. Imagen de elaboración propia creada en BioRender.

Cuando la piel se daña por una agresión térmica todas estas funciones y estructuras se ven comprometidas, por lo que el individuo se ve predispuesto a sufrir procesos infecciosos, hipotermia y desregulación electrolítica, entre otros^{3,6,7}.

2.2. Clasificación de las quemaduras

Las quemaduras pueden clasificarse en función dos parámetros: la extensión y la profundidad. Estos parámetros serán los que determinen en qué medida se ven afectadas las diferentes capas de la piel y los tejidos más profundos, como el muscular o el óseo. Realizar una correcta evaluación inicial del paciente y determinar la gravedad de las quemaduras es esencial para poder administrar un tratamiento adecuado desde el inicio^{2,7}.

2.2.1. Profundidad

Para realizar una evaluación de la quemadura en base a la profundidad se debe tener en cuenta el aspecto de la zona afectada, la palidez al ejercer presión, el dolor que experimenta el paciente y el grado de sensación conservada^{2,7}. En función de su profundidad se clasifican en:

- 1. Quemadura epidérmica o grado I:** Son lesiones que afectan de manera parcial a la capa más superficial de la piel, la epidermis. Debido a que las terminaciones nerviosas de las capas inferiores no han sufrido daños y conservan su funcionalidad, suelen ser molestas y dolorosas. Sin embargo, suelen curar en menos de 7 días sin complicaciones mayores, por lo que de manera general no dejan cicatriz y pueden manejarse desde atención primaria. Se identifican rápidamente ya que cursan con eritema, piel tirante, seca y caliente, no generan ampollas o flictenas ni exudado cutáneo, y al aplicar presión de manera leve la zona adquiere una coloración blanco-pálida^{1,2,4,7}.

- 2. Quemadura dérmica o grado II:** Afectan parcial o totalmente a la dermis. Se divide en:
 - **Dérmica superficial (IIA):** La lesión afecta completamente a la epidermis y llega hasta la dermis papilar. Estas lesiones suelen ser las más dolorosas ya que el tejido presenta un daño mucho mayor y las terminaciones nerviosas de las capas inferiores continúan conservando su funcionalidad. Cursan de manera habitual con flictenas y exudado, y se diferencian ya que adquieren un color rojo intenso que al aplicar presión de manera leve adquiere una coloración blanco-pálida. De manera general curan en un periodo de tiempo inferior a 21 días y no suelen dejar cambios evidentes en la coloración de la piel^{1,7}.

- **Dérmica profunda (IIB):** La lesión afecta completamente a la epidermis y a la dermis papilar, sin afectar totalmente a la dermis reticular ni alcanzar la hipodermis. Suelen ser menos doloras que las superficiales ya que las terminaciones sensitivas de esta capa están destruidas, al igual que las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Estas quemaduras son más complejas y pueden dejar secuelas notables. Se reconocen debido a que la zona lesionada adquiere un color blanco o rojo pálido, con gran cantidad de exudado y con aspecto liso y brillante. A diferencia de las anteriores, al aplicar presión de manera leve la zona no adquiere un color blanco. Suelen curar entre 15 y 21 días si es una región pequeña, pero generalmente necesitan derivación a la unidad de cirugía plástica para su tratamiento^{1,7}.

3. Quemadura dérmica total o grado III: La lesión afecta a las 3 capas de la piel, epidermis, dermis e hipodermis. Estas son las menos doloras y no responden a la presión, ya que se han destruido por completo todas las terminaciones nerviosas de la zona. Si aparece dolor puede estar asociado a la compresión o irritación de tejidos adyacentes. Se caracterizan por presentar un color blanco brillante, marrón o negro, no producen exudado y, además, pueden producirse escaras, que son regiones rígidas de tejido necrosado. Requieren cirugía e injertos de manera frecuente, donde se realiza un desbridamiento en el que se elimina el tejido necrótico de la región quemada y posteriormente se cubre con un injerto de piel. El donante del injerto generalmente es el mismo paciente, al que se le extrae fragmento de piel sana de otra parte del cuerpo para cubrir la herida desbridada y permitir la regeneración. Sus secuelas físicas son importantes y pueden llegar a ser limitantes^{1,7}.

4. Quemadura subdérmica o grado IV: Las quemaduras subdérmicas afectan a todas las capas de la piel y a estructuras inferiores como músculos, tendones o huesos. Se producen escaras y se caracterizan por presentar un color negro. Para curar requieren intervención quirúrgica, desbridamiento e injerto, y presentan un riesgo elevado de amputación debido a la necrosis extendida del tejido lesionado^{1,7}.

2.2.2. Extensión

La extensión de una quemadura se valora en función de la SCQ. Para estimar este parámetro se pueden emplear varios métodos, pero los más utilizados son la regla de los 9 de Wallace, donde se divide la superficie corporal en áreas de 9%, y la regla de la palma de la mano, donde se toma como referencia la superficie de la cara interna de la mano del paciente, incluyendo los

dedos, y se determina que esto corresponde al 1% de la superficie corporal (**Figura 2**). Sin embargo, debido a que en los niños estas proporciones varían, se recomienda valorar la SCQ en pacientes pediátricos en base a la tabla de Land-Bowder².

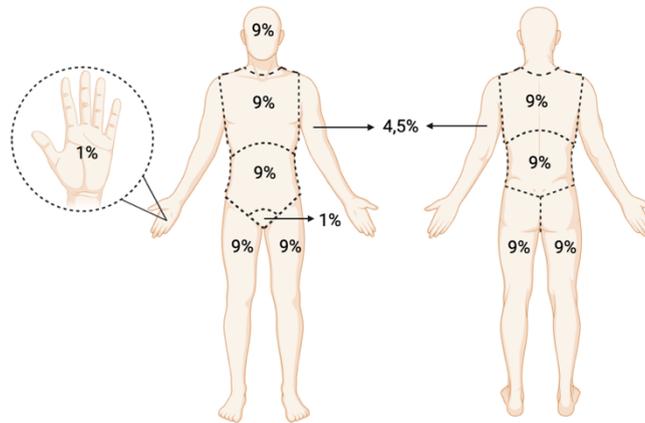


Figura 2. Regla de los 9 de Wallace y regla de la palma de la mano para la estimación de la SCQ. Imagen de elaboración propia creada en BioRender².

Tras la estimación del SCQ, se debe proceder al traslado inmediato del paciente a un centro adecuado para su tratamiento. Se debe valorar el ingreso en una unidad de quemados críticos (UQC) si se cumplen los criterios definidos por la *European Burn Association (EBA)*⁸ recogidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios de traslado a unidad de quemados según edad y SCQ (%) definidos por la EBA⁸.

Quemadura	Población		SCQ (%)
<i>Dérmica superficial o grado IIA</i>	Niños	<2 años	5
		3-10 años	10
		10-15 años	15
	Adultos	15-65 años	20
	Ancianos	>65 años	10
<i>Dérmica profunda o grado IIB</i>	Siempre		
<i>Dérmica total o grado III-IV</i>			

También se deberá proceder a su traslado si se da alguna de las siguientes condiciones⁸:

- Quemaduras en zonas de atención especial (cara, manos, pies y perineo).
- Quemaduras producidas por lesiones eléctricas o químicas, lesiones por inhalación, embarazadas o pacientes con traumatismos
- Quemaduras producidas pacientes con riesgo elevado con enfermedades coexistentes como personas diabéticas, con cardiopatías, procesos neoplásicos o infecciones graves.

En base a los criterios anteriores, se define a un adulto gran quemado o quemado crítico como aquel paciente que presente una SCQ igual o superior al 20%.

2.3. Fisiopatología de las quemaduras

Para comprender la fisiopatología de las quemaduras se debe conocer las regiones que la conforman inmediatamente después de la lesión inicial^{1,2,9} (**Figura 3**):

- **Zona de coagulación:** Zona central en la que se produce el daño de manera directa. La lesión que se ha producido en esta zona no se puede revertir debido a la coagulación de las proteínas del tejido y la pérdida de la integridad de la membrana plasmática celular. En esta zona se localiza el tejido necrótico que no puede recuperarse con fluidoterapia.
- **Zona de isquemia:** Región adyacente a la zona de coagulación. En esta parte se produce una vasoconstricción inmediata, se reduce la perfusión tisular y se encuentran tanto células viables como no viables. Es una zona potencialmente recuperable si se realiza una reanimación con fluidos adecuada aumentando la perfusión y disminuyendo la progresión de la zona isquémica a tejido necrótico.
- **Zona de hiperemia:** Zona más alejada del punto de daño directo que se compone de células viables y de manera general, se recupera completamente. Se produce una vasodilatación y un aumento del flujo sanguíneo a los tejidos que no han sido dañados, y con ello, un aumento de volumen en la zona.

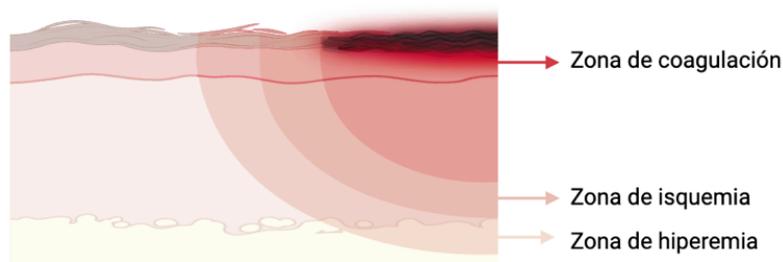


Figura 3. Partes de una quemadura tras la lesión inicial. Imagen de elaboración propia creada en BioRender².

La atención por el equipo de profesionales sanitarios debe brindar una asistencia adecuada para evitar la profundización de la quemadura y con ello, la progresión de las zonas de isquemia e hiperemia a la zona de coagulación y necrosis para poder recuperar la mayor parte de tejido sano y funcional posible^{4,5}.

Una agresión térmica que ocasiona alteraciones graves produce una respuesta inflamatoria desregulada tanto local como sistémica y un estado metabólico alterado que puede comprometer seriamente la vida del paciente. La magnitud de esta respuesta depende de las características de

la quemadura, tanto de la profundidad como de la SCQ, del agente causal, de la existencia de lesión por inhalación de humos y de las características propias del paciente, como la presencia de factores de riesgo o la edad⁴.

La respuesta metabólica provocada por una lesión térmica se desarrolla en dos fases. Durante las primeras 48-72 horas si la SCQ es elevada (>20%) se producen una serie de alteraciones hemodinámicas que provocan un estado de *shock* por quemadura acompañado de una fase de hipometabolismo. Tras la lesión inicial, se produce una vasodilatación en la región afectada, un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y una afectación grave de la matriz extracelular que provoca una extravasación de proteínas plasmáticas y fluido intravascular al espacio intersticial, resultando en la formación de edemas. En los tejidos no afectados de manera directa, el edema es provocado por la inflamación generada debido a la secreción de mediadores inflamatorios sistémicos, que aumentan la permeabilidad del endotelio al paso del agua y de proteínas plasmáticas. La extravasación de líquido y la respuesta inflamatoria generadas por la lesión producen una disminución del gasto y contractilidad cardiacos acompañados de una disminución de la perfusión orgánica y tisular, por lo que el aporte de oxígeno y nutrientes se ve gravemente afectado. Esta disminución de la perfusión en algunos casos puede comprometer la función renal y desembocar en fallo renal agudo (FRA)¹⁰. Además, debido a estos acontecimientos, en grandes quemados pueden verse alterada la cascada de coagulación, por lo que puede aumentar el riesgo de sufrir procesos trombóticos².

Tras la etapa hipometabólica, se inicia una fase de hipermetabolismo (>72 horas) caracterizada por un incremento drástico del gasto energético basal seguido de un aumento de la presión arterial, temperatura corporal, resistencia a la insulina y consumo de los depósitos de energía, tanto de glucógeno como de proteínas y lípidos; todo ello desencadenado por la liberación de catecolaminas, glucocorticoides, glucagón y dopamina^{2,9}. Estos mediadores ocasionan que el corazón aumente su funcionalidad produciendo un aumento del flujo sanguíneo con el fin de repartir mejor los nutrientes y el oxígeno a los tejidos dañados, por lo que el flujo renal y hepático aumentan de manera drástica, y con ello también la eliminación de sustancias del organismo. Además, debido al incremento del gasto energético basal, se produce una proteólisis exacerbada de músculos y órganos que genera un estado avanzado de atrofia asociado con disfunción orgánica y muerte. Estas respuestas, aunque con menos intensidad, puede perdurar hasta varios años después de la recuperación de una lesión por quemadura grave^{2,7}.

Además del efecto sobre el metabolismo, las lesiones por quemaduras afectan de manera sustancial al sistema inmune. El daño producido de manera directa sobre el tejido libera fragmentos de las células afectadas y de la microbiota cutánea, denominados patrones moleculares, que son reconocidos por las células del sistema inmune innato^{2,9}. El reconocimiento de estos patrones provoca la activación de vías inflamatorias y liberación de citoquinas, principalmente el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquinas (IL), entre ellas IL-1, IL-6 e IL-18, y mediadores proinflamatorios como histamina, especies reactivas de oxígeno y especies de nitrógeno. Esta liberación masiva de citoquinas provoca un síndrome inflamatorio sistémico, donde la liberación exagerada de mediadores produce un aumento exacerbado del reclutamiento de células inmunes^{2,9}.

Tras una primera etapa proinflamatoria, se inicia una fase de inmunosupresión caracterizada por una disminución en la fagocitosis, la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) y la proliferación de linfocitos T; y un aumento en la secreción de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento tumoral β (TGF- β). Estas alteraciones producidas comprometen la respuesta inmune adaptativa, por lo que los pacientes están predispuestos a sufrir infecciones graves^{2,11}.

2.4. Abordaje general del gran quemado

Se debe presuponer que cualquier paciente gran quemado es un potencial paciente politraumatizado y se deberán identificar y tratar de manera urgente aquellas complicaciones que pueden poner en riesgo su vida. Una atención correcta y rápida disminuye de manera considerable el riesgo de progresión de la quemadura, previene complicaciones asociadas y evita lesiones secundarias⁴. Para ello se debe seguir el mismo protocolo de atención inicial que cualquier paciente politraumatizado, proceder a su movilización a una zona segura y seguir el protocolo ABCDE (**Figura 4**)^{4,5,12}.

El calor directo sobre las vías respiratorias altas, así como las partículas químicas inhaladas que alcanzan y se depositan sobre las vías respiratorias bajas pueden ocasionar rápidamente lesiones locales y edema que obstruya el flujo aéreo hacia los pulmones, siendo esta la complicación más temprana que pone en riesgo la vida del paciente^{4,5}. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de intoxicación sistémica por los productos originados en la combustión. En grandes quemados se tiende a la formación de edema en el tracto respiratorio especialmente tras la reanimación con fluidos, por lo que de manera general se aísla la vía aérea mediante intubación

y soporte con ventilación mecánica, además de administrar oxígeno humidificado al 100% para evitar complicaciones^{4,5}. Si se sospecha que el paciente presenta una posible lesión medular se debe inmovilizar de manera correcta la zona dorsolumbar y cervical y reevaluar la situación al llegar al centro de referencia. También se debe evaluar el estado de consciencia del paciente a través de la apertura ocular, respuesta verbal o motora y exploración pupilar^{4,5}.

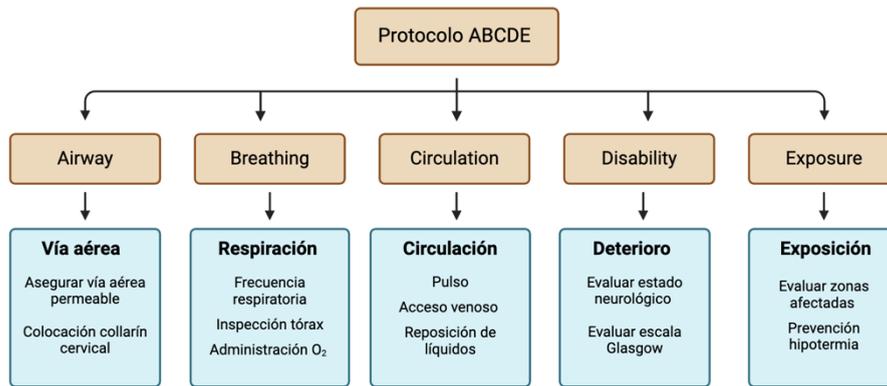


Figura 4. Protocolo de actuación ante un gran quemado. Imagen de elaboración propia creada en BioRender^{4,5}.

En grandes quemados debido a la hipovolemia generada, es prioritario iniciar una reposición adecuada de líquidos lo antes posible, comenzando en la zona del incidente o al llegar al centro de referencia, para lograr un aumento del volumen intravascular y conservar la perfusión tisular. Se recomienda iniciar fluidoterapia de reanimación administrando Ringer Lactato (RL) calculando el volumen necesario mediante la fórmula de Parkland (**Figura 5**). La solución RL está compuesta por agua, sodio, potasio, calcio, cloro y lactato con una osmolaridad y composición cualicuantitativa similar a la presente en plasma¹². Una vez pasadas las primeras 24 horas, la fluidoterapia se ajusta en función de la diuresis del paciente, y se administrará albúmina al 5% ($0,3 - 1 \text{ ml/kg} \times \% \text{SCQ}$) para restablecer los niveles plasmáticos¹². Una administración de fluidos mayor de la necesaria puede desencadenar edema generalizado y síndromes que aumentan la morbilidad, por lo que se debe evaluar continuamente el estado del paciente^{4,5,12}.

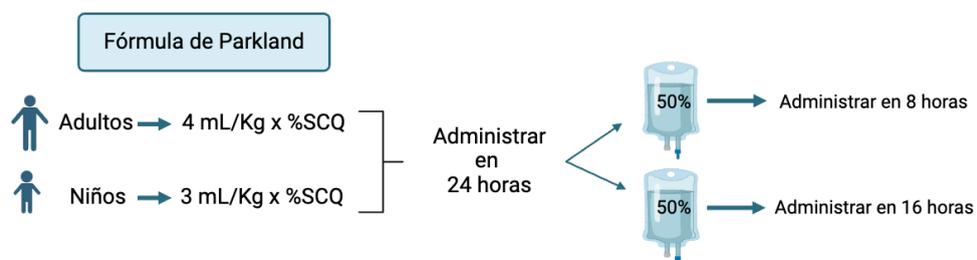


Figura 5. Fórmula de Parkland. Imagen de elaboración propia creada en BioRender¹².

Una vez asegurada la vía respiratoria del paciente y su estado hemodinámico, los cuales pueden comprometer la supervivencia inmediata, ya se puede analizar con detenimiento la SCQ y la profundidad de las quemaduras^{4,5}. El cálculo de la SCQ se realiza mediante la regla de la palma de la mano o la regla del 9 de Wallace, como se ha mencionado previamente.

Otro factor que debe controlarse es la temperatura corporal. Una disminución de esta ocasiona una reducción del flujo sanguíneo hacia la zona lesionada que puede agravar la necrosis tisular, por lo que se debe cubrir la superficie corporal con apósitos secos y mantas térmicas o de aluminio para intentar evitar procesos tempranos de hipotermia. Debido a este fenómeno, nunca se debe aplicar agua fría sobre las quemaduras extensas^{4,5,12}.

Tras la atención inicial en el lugar del incidente se debe trasladar a los pacientes de manera inmediata a un centro adecuado para su estabilización y tratamiento^{4,5,12}.

2. 5. Fundamentos básicos de farmacocinética y farmacodinamia

En los grandes quemados se producen una serie de alteraciones patológicas que pueden afectar a la PK y PD de los medicamentos, por lo que su dosificación supone todo un reto.

Para comprender estas modificaciones se deben definir primero los términos PK y PD: La PK estudia el proceso mediante el cual los fármacos se liberan, absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan (LADME) en el organismo. Se basa en el estudio de las cantidades y concentraciones de medicamentos y de sus metabolitos en los tejidos biológicos y en los fluidos que los componen, para establecer una relación entre los parámetros obtenidos y los efectos terapéuticos observados^{10,13}. Los términos a los que se va a hacer referencia más adelante se encuentran recogidos en la **Tabla 2**. Por otro lado, la PD estudia la acción de los fármacos y los efectos que producen en el organismo a través de la interacción con su diana terapéutica en el sitio de acción, también llamado biofase. Este proceso está determinado por la cantidad de fármaco que alcanza la biofase, que interrelaciona la PK con la PD^{10,13}.

En los antibióticos, la PD hace referencia a la capacidad del fármaco para eliminar o inhibir el crecimiento de una bacteria. La susceptibilidad de las bacterias a los diferentes antibióticos se basa en la concentración mínima inhibitoria (CMI) medida *in vitro*, parámetro comúnmente empleado para ajustar la dosis y los objetivos PK/PD para conseguir la máxima efectividad de la terapia con una exposición óptima a los fármacos^{10,13}.

En relación con la PK/PD, los antibióticos se clasifican en base a la actividad antimicrobiana, tiempo o concentración dependiente, y al efecto post-antibiótico (EPA), tiempo necesario para que la bacteria retome el crecimiento tras la exposición al fármaco^{10,13} (**Anexo II**).

Tabla 2. Términos y definiciones comunes empleados en PK^{10,13}.

Tiempo de vida media ($t_{1/2}$)	Tiempo necesario para que la concentración de un medicamento disminuya a la mitad del valor inicial.
Área bajo la curva (AUC)	Parámetro empleado para medir la exposición total a un fármaco, medido como concentración plasmática frente al tiempo.
Biodisponibilidad (BD)	Parámetro que hace referencia a la proporción de fármaco administrado que llega a la circulación sistémica en forma activa.
Aclaramiento (CL)	Parámetro empleado para medir la capacidad del organismo para eliminar una sustancia endógena o exógena en una unidad de tiempo.
Volumen de distribución (Vd)	Término que hace referencia a la distribución aparente de un fármaco en el organismo.
Concentración en estado estacionario (C_{EE})	Concentración que alcanza un fármaco cuando la cantidad administrada por unidad de tiempo es igual a la cantidad eliminada del organismo en el mismo periodo de tiempo.

2.6. Monitorización terapéutica de fármacos

La MTF es una especialidad clínica destinada a la optimización de las terapias farmacológicas de manera individualizada, en la que se miden las concentraciones de fármacos, normalmente en sangre, en un tiempo determinado para establecer una relación entre la dosis administrada y el efecto obtenido, manteniendo la concentración plasmática dentro de los rangos deseados^{14,15}.

Para la implementación de la MTF de un medicamento y que se obtenga un beneficio clínico de la práctica se deben cumplir los siguientes criterios¹⁴:

- Perfil PK con gran variabilidad, tanto intra como interindividual.
- Un rango de exposición que se correlacione con una respuesta farmacológica como la eficacia y toxicidad de fármacos con estrecho margen terapéutico (EMT).
- Tiempos de toma de muestra bien definidos.
- Método analítico disponible, fiable y que permita una obtención rápida del resultado.

De manera general la MTF solo estaba implementada para fármacos con EMT, sin embargo, debido al aumento de microorganismos resistentes y al agotamiento de los recursos antimicrobianos, la MTF de antibióticos se está implementando poco a poco en la práctica clínica incluso en aquellos con un margen terapéutico amplio, sobre todo en pacientes críticos. Esto es esencial para determinar el cumplimiento de los objetivos PK/PD de cada antibiótico y evitar concentraciones infraterapéuticas que favorezcan el aumento de resistencias o supratapéuticas que provoquen efectos tóxicos^{14,15}.

3. OBJETIVOS

Debido a la complejidad de los grandes quemados, el primer objetivo de este trabajo es:

- Identificar que especies bacterianas son las predominantes en infecciones que requieren antibioterapia sistémica en grandes quemados.

Una vez descritas, se abordarán los siguientes objetivos:

- Describir como varía la PK/PD de los antibióticos más utilizados en estos pacientes en comparación con la población general.
- Analizar la efectividad de las pautas habituales de los mismos en grandes quemados.
- Determinar las dosis óptimas necesarias en esta población para prevenir la resistencia antimicrobiana y garantizar la supervivencia de los pacientes.
- Determinar si hay justificación clínica para el empleo rutinario de monitorización terapéutica de fármacos (MTF) de antibióticos en grandes quemados.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

La información recogida en el trabajo se ha obtenido mediante la realización de una revisión sistemática de publicaciones científicas en diferentes bases de datos como *MedlineComplete*, *PubMed*, *Google Scholar*, *UpToDate*, *Web of Science* y *Scopus*.

Se realizaron distintas búsquedas de artículos científicos que incluyeran las palabras clave: *Skin*, *Burns*, *Pharmacokinetics*, *Pharmacodynamics*, *Critically ill*, *Antibiotics*, *Vancomycin*, *Piperacillin*, *Dose optimization* y *Therapeutic drug monitoring*. Estas palabras se combinaron entre ellas mediante operadores booleanos *AND* y *OR*. De los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica, se incluyeron artículos científicos, ensayos clínicos realizados en seres humanos, revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica publicados hace 10 años o menos, en castellano o en inglés.

Se establecieron como criterios de exclusión artículos publicados con fecha anterior al 2014, ensayos en fase preclínica, modelos animales o modelos *in vitro* y documentos publicados en idiomas distintos a español o inglés. Tras una revisión detallada, finalmente se han incluido 48 artículos para la realización del trabajo publicados en revistas indexadas en los últimos 10 años.

Para realizar la comparación entre las pautas habituales y las recomendadas en la población de

estudio se realizó un análisis *in silico* empleando el simulador TDMx¹⁶, un *software* de dosificación de precisión basada en modelos PK poblaciones. En este simulador se variaron dosis, intervalos de dosificación y tiempo de infusión y se obtuvieron los índices PK/PD, el tiempo en el que se mantuvo la concentración libre por encima de la CMI ($fT > CMI$) para la piperacilina (PIP) y AUC_{0-24h}/CMI para la vancomicina. Se incluyeron los siguientes parámetros del paciente: sexo, edad, peso, altura, niveles de creatinina sérica y CMI. Se empleó como CMI el punto de corte definido por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y la mitad de su valor para *Pseudomonas aeruginosa* de PIP (16 mg/L y 8 mg/L) y de *Staphylococcus aureus* para vancomicina (2 mg/L y 1 mg/L).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los grandes quemados se producen diversas modificaciones fisiopatológicas que provocan complicaciones muy graves. El *shock* inicial y la inmunosupresión secundaria, en conjunto con la pérdida de la función barrera de la piel y la lesión producida, hace que estos pacientes sean propensos a sufrir infecciones graves que pueden progresar de manera rápida a sepsis y fallo multiorgánico. Además, debido al estado hipo e hipermetabólico se ven afectados considerablemente los parámetros PK de algunos medicamentos, lo que compromete el éxito de las terapias convencionales y aumenta el riesgo de fracaso terapéutico.

5.1. Modificaciones farmacocinéticas en el gran quemado

Las modificaciones PK que se presentan en la fase inicial de la lesión son debidas al estado hipometabólico, que genera hipovolemia severa y disfunción cardiaca, disminuyendo la perfusión hepática y renal. Esto puede afectar a la eliminación de fármacos excretados por estas vías, desembocando en un aumento de su vida media ($t_{1/2}$)¹⁷⁻¹⁹. Si se ha producido FRA, en algunos casos puede necesitarse terapia renal sustitutiva como la hemodiálisis. La inflamación sistémica aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos y se produce una fuga de líquido y de proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, desde el espacio intravascular hasta el espacio intersticial. Debido a la fuga de albúmina al espacio extravascular y a la disminución de su síntesis hepática, la concentración de albúmina sérica disminuye y con ello, aumenta la concentración plasmática libre de fármacos con elevada unión a albúmina, principalmente fármacos ácidos y neutros, que deriva en un aumento en el V_d ²⁰. En contraposición, aumenta la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda, como la glicoproteína ácida. Esto conlleva un aumento de la unión de fármacos a esta proteína, generalmente fármacos básicos, que al contrario que con la albúmina, disminuyen su fracción libre en sangre¹⁷⁻¹⁹.

Por otro lado, al llegar al estado hipermetabólico las modificaciones PK son debido al incremento de catecolaminas, mediadores inflamatorios y estrés oxidativo, entre otros, que producen un aumento de la contractilidad y gasto cardíacos. El flujo sanguíneo hacia órganos excretores como los riñones aumenta por encima de los valores normales, por lo que se puede producir un estado de aclaramiento renal aumentado (ARA), definido como un aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) por encima de 120 y 130 ml/min en mujeres y hombres respectivamente²¹. El ARA se presenta en aproximadamente el 65% de los grandes quemados, incrementando la eliminación de fármacos que se excretan principalmente por vía renal y disminuyendo su $t_{1/2}$ y su exposición sistémica total, reflejada en el AUC^{10,18,21}. Sin embargo, la recuperación tras una lesión térmica que implique una extensión corporal elevada ($SCQ > 20\%$) es un proceso dinámico sujeto a fluctuaciones, por lo que la dosificación se debe ajustar a las concentraciones plasmáticas y parámetros PK de cada paciente en cada momento, destacando que la fase hipermetabólica puede mantenerse hasta años después de la recuperación de la lesión. También se ha descrito una disminución de las reacciones metabólicas de fase I llevadas a cabo por el citocromo P450 (CYP450) debido al aumento sostenido de glucocorticoides y determinados mediadores inflamatorios como IL-6 que pueden modular su expresión^{19,20}. Esto puede afectar a gran cantidad de fármacos que pueden provocar toxicidad al retrasar su metabolismo, sin embargo, prácticamente no hay estudios que dilucidan el efecto de los mediadores inflamatorios sobre el CYP450 y su implicación en la dosificación de medicamentos.

5.2. Infecciones en el gran quemado

Las infecciones en pacientes con una SCQ extensa son una complicación seria que compromete la recuperación y aumenta la tasa de morbilidad y mortalidad²². De hecho, estas se posicionan como la causa más frecuente de mortalidad en grandes quemados, siendo la responsable del 75% de las muertes de aquellos pacientes que han superado la resucitación inicial. La pérdida de la barrera cutánea, las características de la zona quemada y la supresión del sistema inmune proporcionan un ambiente óptimo para el crecimiento de microorganismos, principalmente bacterias, facilitando su entrada en el organismo²³.

La microbiota cutánea de la zona lesionada se ve afectada por la agresión térmica y la región se considera estéril, por lo que la profilaxis sistémica inicial de antibióticos en la mayoría de pacientes quemados está claramente contraindicada^{23,24}. Además, la mala perfusión de la lesión impide que se alcancen concentraciones óptimas de antibiótico en la herida, limitando la efectividad del tratamiento y contribuyendo de manera directa a la aparición de resistencias y a

la selección de microorganismos multirresistentes más complejos de eliminar. Sin embargo, la herida se presenta como un ambiente rico en nutrientes por lo que la colonización bacteriana principalmente por la microbiota de la piel del paciente colindante a la zona lesionada se da en pocas horas^{9,25}.

Debido a la pérdida de la función barrera, la colonización de la herida puede rápidamente desembocar en infección, que interfiere seriamente en la reparación de la lesión, compromete el éxito de los injertos, prolonga la estancia hospitalaria y en última instancia puede progresar a sepsis, fallo orgánico y en casos muy graves la muerte. La progresión de colonización a infección depende del estado inmunológico del paciente, la virulencia del microorganismo colonizador y el grado de colonización de la herida²⁶. Sin embargo, la herida no es el único factor que favorece los procesos infecciosos, ya que los pacientes quemados están expuestos al uso de dispositivos invasivos como catéteres, accesos venosos e instrumentos para intubación endotraqueal que pueden estar contaminados, por lo que las infecciones más comunes a parte de las relacionadas con la herida son neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del tracto urinario asociada a catéter y bacteriemia asociada a acceso venoso central²².

Tras la identificación de una infección invasiva de la herida o de signos identificadores de infección sistémica o sepsis, se deben coger muestras para cultivo y revisar la herida para identificar cambios sustanciales en el aspecto que puedan orientar el tratamiento. En algunos centros se realizan cultivos semanales de la quemadura, por lo que ante sospecha de infección sistémica el tratamiento antibiótico se elige en función de los microorganismos presentes en los cultivos previos. En caso de no disponer de cultivo previo, se deben coger en ese momento muestras para cultivo y posteriormente administrar antibioterapia empírica que cubra todo tipo de patógenos posibles hasta obtener los resultados del cultivo, ya que el tiempo entre el diagnóstico y la administración del tratamiento se relaciona con un aumento de mortalidad²³. La antibioterapia empírica varía en función de la tasa de microorganismos resistentes del centro y del tratamiento antibiótico previo que haya recibido el paciente, por lo que difiere mucho entre unidades de hospitalización. La correcta elección de la terapia y de la dosificación del antibiótico es esencial evitar el fracaso terapéutico^{23,27,28}.

Una vez obtenidos los resultados del cultivo, se debe desescalar la terapia antibiótica inicial y administrar un antibiótico que sea sensible solo para el organismo u organismos causantes de la infección para evitar y prevenir la aparición de nuevas resistencias²³.

5.2.1. Infecciones por gram-positivos

Durante los primeros días tras el ingreso, predominan en la herida las bacterias gram-positivas que se encuentran en la microbiota cutánea del paciente como *Staphylococcus spp*, *Enterococcus ssp.* y *Streptococcus spp.*, sin embargo, la gram-positiva más aislada de UQC es *S. aureus*^{20,29-31}. Esta es una bacteria oportunista que coloniza rápidamente úlceras y heridas causando infecciones de piel y tejidos blandos, aunque también puede causar infecciones como endocarditis, osteomielitis, bacteriemia y sepsis. Su habilidad para adquirir resistencias lo convierte en una amenaza global, por lo que las cepas resistentes como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) están catalogadas como patógenos de “prioridad alta” en la lista de patógenos prioritarios de la OMS por su alta tasa de mortalidad³².

Ante una infección sistémica temprana, durante los primeros 7 días, se debe sospechar de infección por bacterias gram-positivas y administrar de manera empírica antibióticos que aseguren cobertura frente a *S. aureus*. El tratamiento suele incluir β -lactámicos resistentes a penicilinasas (BRP) como la cefazolina, sin embargo, cada vez se aíslan de UQC más cepas de SARM, las cuales no son sensibles frente al grupo de los BRP al que pertenecen la cefazolina y meticilina, por lo que deben emplearse antibióticos alternativos, como la vancomicina, para asegurar una cobertura correcta^{20,32}. Si no se dispone de un cultivo previo y el paciente presenta un mal pronóstico, se deben asociar ambos, BRP y vancomicina, hasta la desescalada de antibiótico una vez se obtengan los resultados del cultivo^{20,32}. Debido al uso extendido de la vancomicina han surgido cepas resistentes de *Enterococcus spp* (ERV) y *S. aureus* (SARV), por lo que ante estas se deben emplear antimicrobianos alternativos como la daptomicina o el linezolid. Sin embargo, la eficacia de estos antibióticos es menor en comparación con la vancomicina, por lo que pacientes con infección por cepas resistentes presentan un peor pronóstico. Debido a esto, la dosificación de vancomicina en grandes quemados debe realizarse de manera correcta, adecuando la dosis a las fluctuaciones metabólicas que sufren los pacientes para evitar el aumento de estas cepas resistentes y mantener la susceptibilidad durante el mayor tiempo posible^{9,20}.

5.2.2. Infecciones por gram-negativos

Las bacterias gram-negativas son los microorganismos más aislados de pacientes quemados independientemente del lugar geográfico, representando entre el 60 y el 90% de las infecciones sistémicas en este grupo de pacientes. Las más predominantes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter Baumannii* y *Enterobacter spp*^{9,23,33-36}. Sin embargo, *P.*

aeruginosa se posiciona en la mayoría de los estudios como el gram-negativo más prevalente en UQC^{31,33,36-40}. *P. aeruginosa* es patógeno oportunista que no genera problemas en individuos sanos, pero puede causar complicaciones serias en pacientes inmunocomprometidos. Esta bacteria se presenta en etapas tardías ya que suelen provenir del tracto respiratorio, de la translocación de bacterias intestinales o de fuentes exógenas como los dispositivos médicos o lo propios profesionales sanitarios^{9,20}. Debido a su rápida colonización y fácil propagación a través de dispositivos médicos, se posiciona como principal causa de complicaciones infecciosas y sepsis en los pacientes quemados, por lo que la cobertura empírica de gram-negativos siempre debe incluir un antibiótico anti-pseudomonas³⁷. La infección de la herida por *P. aeruginosa* tiene un aspecto característico, un color amarillo verdoso y un olor afrutado que tras progresar a infección invasiva adquiere una coloración azul-violácea acompañada de necrosis del tejido, por lo que este aspecto de la herida podría orientar el diagnóstico⁹.

Ante una infección tardía se sospecha de infección por gram-negativas. Si no se dispone de un cultivo previo, la antibioterapia cobertura empírica de elección son penicilinas de amplio espectro junto con inhibidores de β -lactamasas como piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) o cefalosporinas de tercera o cuarta generación como ceftazidima o cefepima ya que presentan una toxicidad baja y una cobertura amplia de microorganismos, que puede combinarse con vancomicina si la tasa de SARM en el centro es muy elevada^{20,26,41}.

La elección de la antibioterapia dependerá de las cepas más prevalentes en cada centro, sin embargo, el antibiótico más usado de manera general en pacientes quemados es PIP/TAZ^{26,28,41}. Si se muestra resistencia a PIP/TAZ y susceptibilidad a cefalosporinas o fluorquinolonas, se prefiere su uso frente a las carbapenemas, con mucha menor tasa de resistencia, para preservar la susceptibilidad de estos antibióticos durante el mayor tiempo posible⁴².

5.3. Análisis farmacocinético/farmacodinámico y ajuste posológico

5.3.1. Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico del grupo de los glucopéptidos que se usa en el tratamiento de infecciones por gram-positivos, sobre todo en la cobertura empírica y dirigida para SARM. Este fármaco ejerce su acción bactericida al impedir la síntesis de la pared celular bacteriana tras unirse a los precursores de peptidoglicano, su componente fundamental, lo que conlleva la lisis y muerte celular¹⁹. Según el EUCAST, *S aureus* y *Enterococcus spp* se consideran sensibles a vancomicina si presentan una CMI < 2 mg/L y 4 mg/L respectivamente⁴³. Sin

embargo, las guías no recomiendan el empleo de vancomicina en infección por SARM si la CMI de la supera 1,5 mg/L ya que, aunque se encuentre dentro del rango de susceptibilidad el riesgo de fracaso terapéutico es mayor, por lo que se debe emplear daptomicina o linezolid³².

La vancomicina es un fármaco hidrófilo con un Vd entre 0,4-0,9L/kg y con una unión a proteínas plasmáticas (PP) entre 30-50% en individuos sanos que presenta una eliminación fundamentalmente por vía renal^{15,44}. Esta presenta una actividad concentración-independiente con EPA prolongado, por lo que el índice PK/PD que mejor predice la eficacia es el cociente AUC_{0-24h}/CMI , y el objetivo recomendado por las guías en pacientes con sospecha o infección por SARM es AUC_{0-24h}/CMI de 400-600:1 que debe alcanzarse antes de las primeras 24-48 horas^{15,44}. Sin embargo, este fármaco presenta un EMT, por lo que la dosificación debe ser lo más precisa posible para alcanzar concentraciones plasmáticas deseadas. Ratios de AUC_{0-24h}/CMI por debajo de 400:1 aumentan el riesgo de aparición de *S. aureus* con sensibilidad intermedia (SAIV) y SARV, y valores de AUC_{0-24h} superiores a 700 mg·h/L se asocian con nefrotoxicidad y ototoxicidad^{15,44}.

De manera general, la vancomicina se administra en infusión intermitente con una dosis de carga de 25-30 mg/kg durante 2-3 horas para evitar reacciones de hipersensibilidad, seguida de una dosis de mantenimiento de 15-20 mg/kg (máximo 4 g/día) cada 8 o 12 horas⁴⁴. Sin embargo, en pacientes quemados debido al aumento en el Vd y la alteración en el aclaramiento renal, estas pautadas pueden no ser las más adecuadas.

En esta población se recomienda una dosis de carga de 15-20 mg/kg en infusión durante 2-3 horas seguida de 30-40 mg/kg/día en perfusión continua (PC) durante 24 horas para alcanzar el objetivo de C_{EE} de 25 mg/L^{15,27,44}. Aun así, debido a las fluctuaciones metabólicas que sufren estos pacientes y a la gran variabilidad interindividual, las dosis recomendadas pueden producir una primera dosificación errónea que no alcance la C_{EE} ni los objetivos PK/PD óptimos, sobre todo en pacientes con ARA ya que algunos estudios indican que pueden hacer falta dosis de hasta 70 mg/kg/día para alcanzar estos objetivos^{18,19}. Debido al riesgo de fracaso terapéutico y al EMT de la vancomicina, se puede proponer un protocolo en el que una vez el paciente sea recibido en la UQC se analicen sus valores de CL_{CR} periódicamente, lo cual se permite ya que la infección no suele aparecer de manera inmediata tras el ingreso. Gracias a conocer el CL_{CR} , a través de la medición de creatinina en orina durante 24 horas, se podría conocer una dosis más exacta en pacientes con ARA, estableciendo como límite superior 70 mg/kg/día dado que no se

ha estudiado en esta población, y tras 24 horas de la primera dosificación, se podrían medir niveles plasmáticos para realizar la MTF^{14,19}. En pacientes sin ARA, se seguirá la recomendación de 15-20 mg/kg seguida de 30-40 mg/kg/día PC y pasadas 24 horas se podrá realizar la medición de niveles para la MTF y el ajuste posológico. Debido a la potencial nefrotoxicidad de la vancomicina, su uso en pacientes con FRA de debe valorarse en cada caso particular en función del beneficio-riesgo de la terapia antibiótica^{15,44}.

El cálculo de la CL_{CR} con ecuaciones generales como la ecuación de Cockcroft-Gault no se recomienda en grandes quemados ya que produce una infraestimación de los valores de CL_{CR} en pacientes con ARA y una sobreestimación de la CL_{CR} en pacientes con FRA, lo que podría llevar al cálculo de un CL_{CR} erróneo. Por ello se prefiere su cálculo directo a través de la medición de creatinina en orina^{21,45}:

$$CL_{CR}(mL/min) = \frac{[CR_{orina}] \times volumen\ orina\ (mL)}{[CR_{plasma}] \times tiempo\ (min)}$$

El cálculo aproximado de la primera dosis de PC se puede realizar en base al aclaramiento de la vancomicina (CL_V) obtenido a partir del CL_{CR} , y una vez calculado, se podría obtener la velocidad de infusión y dosis diaria en base a la C_{EE} deseada⁴⁴:

$$CL_V(L/h) = 0,04x(CL_{Cr}) + 0,22$$

$$Velocidad\ de\ infusión\ (mg/h) = C_{EE} \times CL_V$$

Como se ha comentado previamente, en pacientes quemados se ha reportado un CL_{CR} muy variable en función de cada estudio, que puede llegar a valores en torno a 300 mL/min y se posiciona como la principal causa de concentraciones plasmáticas subterapéuticas de vancomicina^{21,45,46}. Por tanto, si se realiza una aproximación en el simulador TDMx introduciendo los datos de un paciente con ARA y la dosis calculada, podremos comprobar si se alcanzan de manera teórica inicial los objetivos PK/PD con la dosis estándar o la propuesta.

Para alcanzar un objetivo de C_{EE} de 25 mg/L en un varón de 35 años, 70 kg cuyo CL_{CR} es 170 mL/min se emplean las fórmulas mencionadas previamente:

$$CL_V(L/h) = 0,04x(170) + 0,22 = 7,02$$

$$Velocidad\ de\ infusión(mg/h) = 25\ mg/ml \times 7,02 = 175,5\ mg/h$$

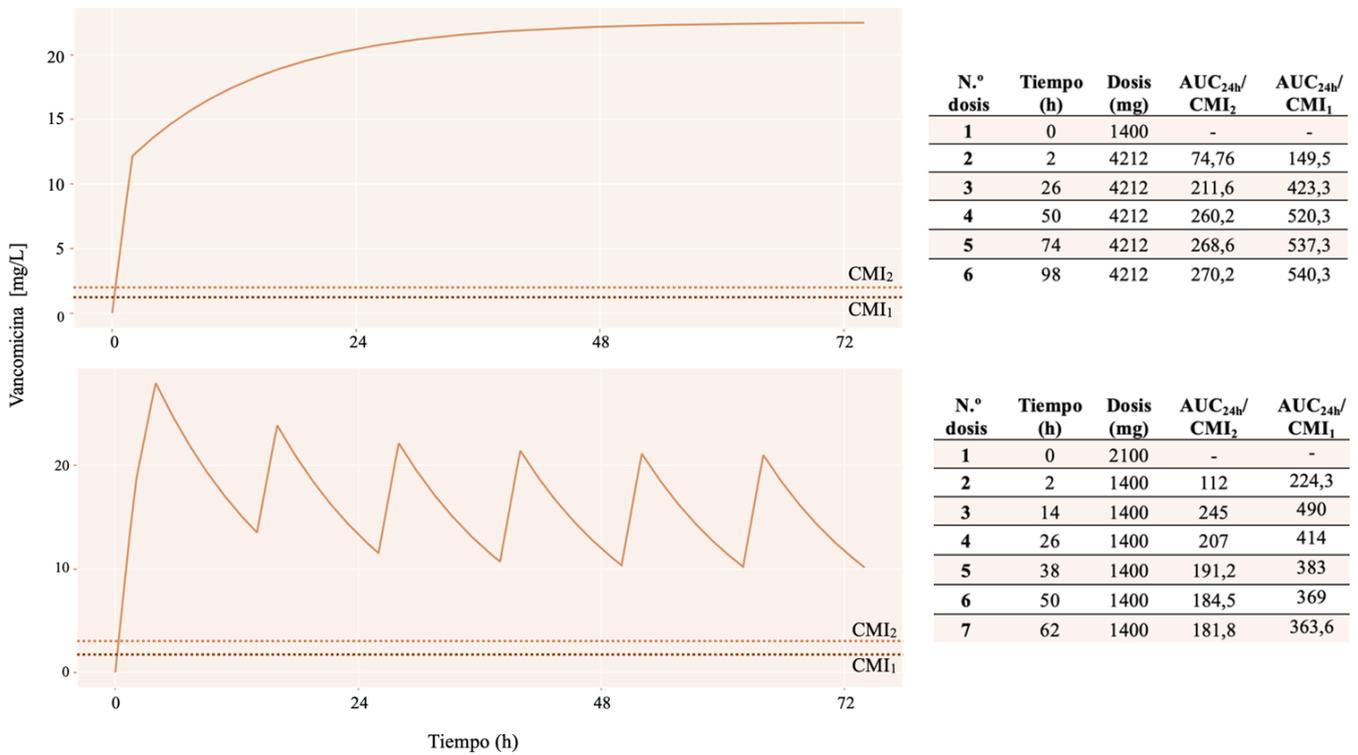


Figura 6. Predicción de la concentración de vancomicina frente al tiempo en un paciente con un CL_{CR} de 170 mL/min con el *software* TMDx¹⁶. En la parte superior se muestra la gráfica correspondiente a la dosis propuesta: 1400 mg en infusión durante 2 horas seguido de 175,5 mg/h (4212 mg/día). En la parte inferior se muestra la gráfica correspondiente a la dosis estándar: 2100 mg en infusión durante 2 horas seguido de 1400 mg cada 12 horas. El cumplimiento de los objetivos PK/PD para CMI de 1 y 2 mg/L se muestra a la derecha.

Si se compara la pauta estándar de infusión intermitente en el paciente propuesto con la pauta recomendada (**Figura 6**), se puede observar como para una CMI de 1 mg/L la dosis estándar alcanza los objetivos PK/PD solo el primer día, ya que a partir de la cuarta dosis el valor de AUC_{0-24h}/MIC se encuentra por debajo de 400:1. Por otro lado, la PC sí alcanza los objetivos PK/PD tras la segunda dosis, manteniéndose por encima de 400:1 durante todo el periodo de tiempo. Cabe destacar que ninguno de los regímenes alcanza los objetivos para un CMI de 2 mg/L marcado por el EUCAST, sin embargo, no se recomienda el uso de vancomicina para SARM si la CMI es superior a 1,5 mg/L por lo que este parámetro no tendría utilidad en la práctica clínica.

Tras el cálculo de la pauta inicial se deberá realizar una primera medición de las concentraciones plasmáticas de vancomicina a partir de las primeras 24 horas PC para conocer la C_{EE} real alcanzada con dosis administrada^{15,44}. La AUC_{0-24h} se calcula multiplicando por 24 los valores

obtenidos de C_{EE} , y en base a los resultados obtenidos, se determinará si se requiere ajuste posológico. En caso de que sea necesario, el ajuste de dosis se realiza con la modificación de la velocidad de infusión en proporción a la C_{EE} obtenida, ya que la vancomicina presenta una cinética de eliminación lineal^{15,44}. Se realizará una segunda medición pasadas 24 horas desde la modificación y si no se realizan cambios y los niveles se encuentran dentro del objetivo, se realiza seguimiento cada 48 horas¹⁵. Sin embargo, debido a las fluctuaciones metabólicas de los pacientes quemados, se debe valorar su realización cada 24 horas.

5.3.2. Piperacilina/tazobactam

La PIP es un antibiótico β -lactámico de amplio espectro que impide la síntesis de la pared celular bacteriana. Esta se suele combinar con TAZ, un inhibidor de β -lactamasas, enzimas producidas por algunas bacterias que les confieren resistencia frente a algunos antibióticos, que permite aumentar el rango de acción ante cepas productoras de estas enzimas. Debido a su amplio espectro y su buen perfil de seguridad, es una combinación ampliamente empleada para el tratamiento empírico de infecciones por bacterias, sobre todo gram-negativas, en pacientes con quemaduras^{20,26,31}. Según el EUCAST, el punto de corte de PIP/TAZ para *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp* es una CMI de 16 mg/L⁴³.

La PIP es un fármaco hidrofílico que presenta una unión a PP en torno al 30 %, un V_d en individuos sanos de aproximadamente 0,243 L/kg y se elimina principalmente por vía renal^{45,47}. La actividad bactericida de PIP es tiempo-dependiente por lo que el parámetro PK/PD que mejor se correlaciona con la eficacia clínica es $\%fT > CMI$, donde un 50% $fT > CMI$ se ha asociado con éxito terapéutico y reducción de la mortalidad en población sana⁴⁶. Sin embargo, se ha postulado que individuos críticamente enfermos con riesgo de infección por microorganismos resistentes podrían beneficiarse de exposiciones prolongadas en el tiempo, alcanzando 100% $fT > CMI$ e incluso de concentraciones más altas de hasta 4 veces la CMI¹⁴.

De manera normal, la PIP/TAZ se administra en una dosis de 4/0,5 gramos cada 8 horas en infusión intravenosa corta de 30 minutos⁴⁵. Sin embargo, en varios estudios se ha demostrado que la pauta estándar provoca resultados infraterapéuticos en pacientes quemados^{17,19,45-47}.

En un estudio publicado en 2019⁴⁵ se compararon los niveles plasmáticos tras la infusión en 30 minutos de una dosis estándar de 4/0,5 gramos de PIP/TAZ cada 8 horas pacientes quemados con $SCQ > 20\%$ o con lesión por inhalación de humos con la concentración plasmática obtenida

en pacientes críticos no quemados 24 y 72 horas después del ingreso. Además, se administró una dosis alta de 8/1g/6 horas en perfusión extendida (PE) en 2 pacientes quemados. Se empleó 16mg/L como CMI y se marcaron unos objetivos PK/PD de 100% fT>CMI y 100%fT>4xCMI. Los resultados del ensayo sugieren que con la dosis estándar de PIP/TAZ no se alcanza ni el objetivo PK/PD más conservador de 100% fT>CMI en grandes quemados, aunque tampoco lo hace en pacientes críticos no quemados. Esto sugiere que, aunque en pacientes quemados el alcance de los objetivos fue menor, en ambos grupos se necesitan dosis mayores de PIP/TAZ para disminuir el riesgo de fracaso terapéutico y de aparición de cepas resistentes más complejas de tratar. Por otro lado, la dosis de 8/1g en PE mostró un cumplimiento de los objetivos mucho mayor. En base a estos resultados se propone administrarlo en PE de 3-4 horas, con una dosis de carga administrada en 30 minutos igual a la dosis a administrar en PE, y reducir el intervalo de dosificación a 6 horas para conseguir alcanzar estos objetivos, o administrarlo en PC al igual que otros estudios realizados en esta población^{46,47}. Se ha demostrado que en PC de 24 horas se alcanzan mejor los objetivos PK/PD con una dosis equivalente a la infusión intermitente, por lo que ante pacientes muy graves o con muy mal pronóstico se podría optar desde un principio por la dosis en PC⁴⁶.

Aunque la evidencia respecto a la dosis necesaria de PIP/TAZ en grandes quemados es limitada, en pacientes con una función renal normal se recomienda una dosis de carga seguida de PC de 16/2g/24h⁴⁶. Sin embargo, en pacientes con ARA las recomendaciones no son tan claras, pudiendo ser necesaria una dosis mayor para alcanzar los objetivos PK/PD^{46,47}.

En un modelo PK poblacional de PIP en pacientes críticos⁴⁸, donde se ha postulado que los requerimientos de dosis son también mayores que en población sana, se realiza una recomendación de dosificación en función del CL_{CR} en la que pacientes críticos con ARA pueden necesitar dosis 20 g/día en PC. Es por ello por lo que para realizar una primera dosificación más cercana a la que necesitaría un gran quemado, se podría hacer una aproximación con los datos de pacientes críticos.

Mediante la medición creatinina en orina durante 24 horas se podría calcular de manera más exacta el CL_{CR} y con ello, calcular la dosis aproximada necesaria para un paciente concreto. En función del CL_{CR} se podría valorar un intervalo de dosificación inicial de PIP/TAZ: para un CL_{CR} menor de 130ml/min se podría optar por una dosis de 16/2 g y para un CL_{CR} superior a 130 ml/min, se podría optar por una dosis diaria de entre 16/2 g y 20/2,5 g. La elección de la

dosis se podría realizar en función del pronóstico y la SCQ del paciente, ya que, aunque no se han realizado estudios relacionándolo con la dosis a administrar, sí se ha determinado que existe una pérdida de antibióticos del grupo de los β -lactámicos a través del exudado de la quemadura¹⁰. Debido al amplio margen terapéutico de PIP/TAZ, ante un mal pronóstico y una SCQ elevada se podrá optar por la dosis superior del intervalo debido a la mayor probabilidad del alcance de los objetivos PK/PD. Una vez pasadas 24 horas de la PC se podrá realizar iniciar la MTF con la medición de niveles plasmáticos de PIP, ya que no se suele realizar medición de TAZ, para así adecuar la pauta en función de los valores séricos. Empleando estos datos se realizó una simulación con el programa TDMx de un paciente de 35 años, 70 kg y 170 cm con CL_{CR} de 170 ml/min que según lo propuesto se podría emplear una dosis entre 16-20g PIP/día, y se comparó con la pauta de dosificación estándar de 4g/8h.

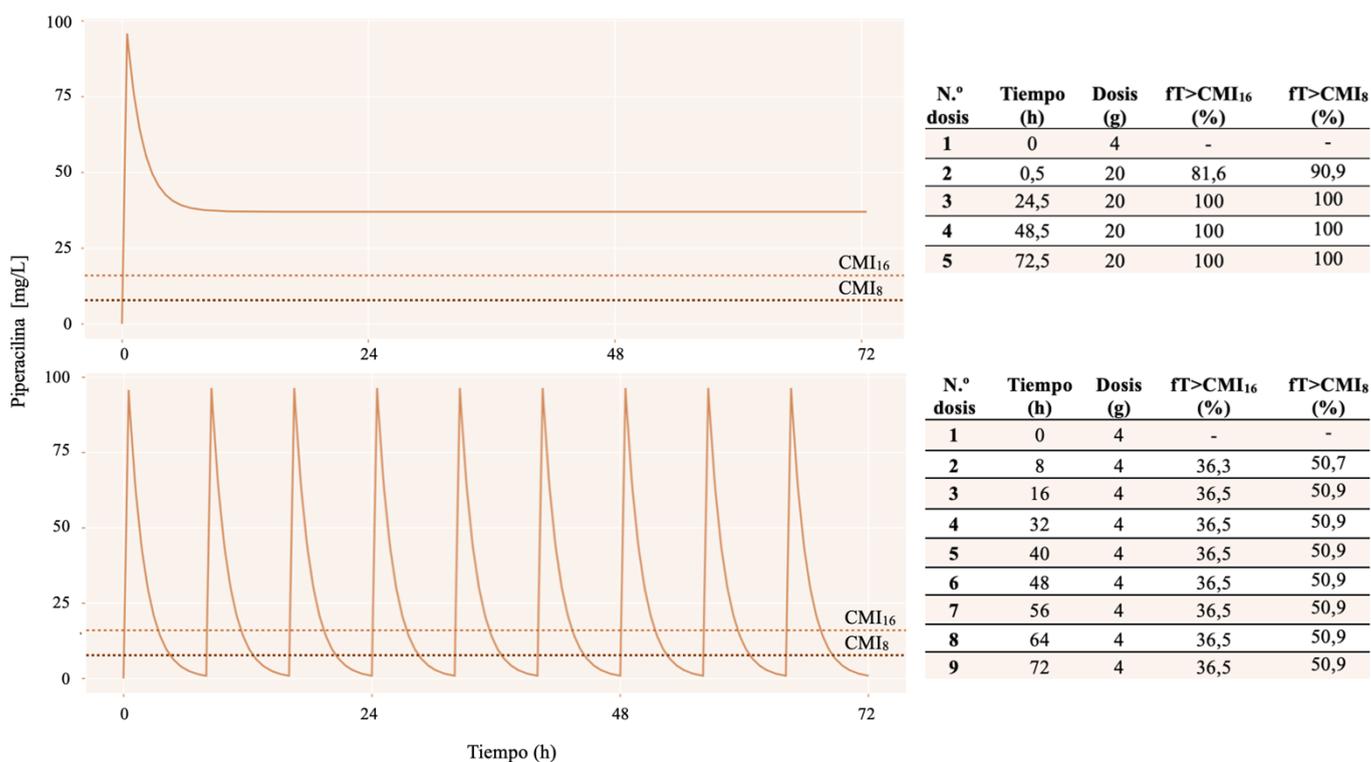


Figura 7. Predicción de la concentración de PIP frente al tiempo en un paciente con CL_{CR} de 170 mL/min con el *software* TMDx¹⁶. En la parte superior se muestra la dosis propuesta de 20 g en PC y en la parte inferior la dosis estándar de 4000 mg / 8 h en infusión corta. El cumplimiento de los objetivos PK/PD para CMI de 8 y 16 mg/L se muestra a la derecha.

En la **Figura 7** se pueden observar las diferencias en los parámetros PK y los objetivos PK/PD entre los regímenes estándar y los propuestos para la población de estudio. En el régimen estándar no se alcanzan los objetivos para el CMI de 16 mg/L, y aunque alcance el 50% cuando

el CMI es de 8 mg/L, se ha postulado que este parámetro no es suficiente en grandes quemados. Por otro lado, la pauta propuesta en PC cumpliría el 100% $fT > CMI$ para tanto para 8 mg/L como para 16 mg/L. Es por ello por lo que se deben emplear dosis más altas de PIP/TAZ en PC e implantar sistemas que permitan MTF también de β -lactámicos en las UQC para optimizar la terapia para cada paciente y alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas.

6. CONCLUSIONES

A través de la realización de este trabajo y en base a los objetivos propuestos se obtienen las siguientes conclusiones:

- Los microorganismos más prevalentes en pacientes quemados varían en función del centro, sin embargo, la mayoría de los estudios posicionan a los gram-negativos, en concreto, *P. aeruginosa* como la más prevalente independientemente del lugar geográfico.
- Debido a las alteraciones y las diferencias PK en el sistema LADME, como la presencia de ARA o FRA, las pautas estándar de dosificación antibiótica en grandes quemados no son adecuadas.
- Es necesaria una dosificación individualizada y la implementación de MTF rutinaria de antibióticos en unidades de quemados:
 - Se propone individualizar la pauta inicial en base al CL_{CR} del paciente.
 - Se propone aumentar el número de antibióticos con MTF comenzando por los β -lactámicos, ya que son de los más empleados en esta población.
- La implementación de MTF y dosificación individualizada puede contribuir a la reducción de resistencias a antibióticos:
 - El mantenimiento de unos niveles terapéuticos óptimos es fundamental en la reducción del riesgo de desarrollo de microorganismos multirresistentes.
 - Con ello se evitan concentraciones infraterapéuticas que favorezcan la selección de cepas multirresistentes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Casteleiro-Roca MP, Nión-Seijas MC & Trillo-Carlín ME. *Guía Práctica de Lesiones Por Quemadura Guía n.º 5 2.ª Edición*. (2024). Disponible en <https://ulcerasfora.sergas.gal/>
2. Jeschke, M. G. *et al.* Burn injury. *Nature reviews. Disease primers* vol. 6 11 Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5> (2020).
3. Burns. *World Health Organization (WHO)*. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/burns> (2023).
4. Marín-Landa, O. M. *et al.* Puntos clave para el abordaje inicial del paciente quemado en el servicio de urgencias. *Revista de Educación e Investigación En Emergencias* 4, Disponible en <https://doi.org/10.24875/REIE.21000236> (2022).

5. Mlcak, R. P., Buffalo, M. C. & Jimenez, C. J. Prehospital management, transportation, and emergency care. *Total burn care* 58–65 (2018).
6. Eisman, A. B., Blanca, J. M. & Martínez, F. M. C. Anatomía y fisiología de la piel. *Manual de dermatología* 2–27 (2018).
7. Abazari, M. *et al.* A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. *The international journal of lower extremity wounds* vol. 21 18–18–30 Disponible en <https://doi.org/10.1177/1534734620924857> (2022).
8. Beerthuizen, G. & Magnette, A. European practice guidelines for burn care. *Minimum level of burn care provision in Europe. European Burns Association* (2017).
9. Kelly, E. J. *et al.* Infection and burn injury. *European Burn Journal* **3**, 165–179 Disponible en <https://doi.org/10.3390/ejb3010014> (2022).
10. Udy, A. *et al.* The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Advanced drug delivery reviews* vol. 123 65–65–74 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.019> (2018).
11. Pfortmueller, C. A. *et al.* Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive care medicine experimental* vol. 5 49 Disponible en <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0> (2017).
12. Cancio, L. C., Bohanon, F. J. & Kramer, G. C. Burn resuscitation. *Total burn care* 77–86 (2018).
13. Asín-Prieto, E., Rodríguez-Gascón, A. & Isla, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* vol. 21 319–319–29 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001> (2015).
14. Abdul-Aziz, M. H. *et al.* Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive care medicine* vol. 46 1127–1127–1153 Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1> (2020).
15. Rybak, M. J. *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* vol. 77 835–835–864 Disponible en <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036> (2020).
16. TDMx-model-supported Therapeutic Drug Monitoring for Precision Dosing. Disponible en <https://www.tdmx.eu/>. (2023)
17. Cota, J. M. *et al.* Intravenous Antibiotic and Antifungal Agent Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Dosing in Adults with Severe Burn Injury. *Clinical therapeutics* vol. 38 2016–2016–31 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.08.001> (2016).
18. Ortwine, J. K., Pogue, J. M. & Faris, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial and antifungal agents in adult patients with thermal injury: a review of current literature. *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association* vol. 36 e72–e72–84 Disponible en <https://doi.org/10.1097/BCR.000000000000147> (2015).
19. Pruskowski, K. A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents in Burn Patients. *Surgical infections* vol. 22 77–77–82 Disponible en <https://doi.org/10.1089/sur.2020.375> (2021).

20. Cambiaso-Daniel, J. *et al.* Treatment of infection in burn patients. *Total burn care* 93–113 (2018).
21. Cook, A. M. & Hatton-Kolpek, J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy* vol. 39 346–346–354 Disponible en <https://doi.org/10.1002/phar.2231> (2019).
22. American Burn Association. *National Burn Repository 2019 Update, Report of Data from 2009–2018*. Disponible en <https://ameriburn.org/research/burn-dataset/> (2019).
23. ISBI Practice Guidelines for Burn Care, Part 2. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* vol. 44 1617–1617–1706 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.012> (2018).
24. Ramos, G., Cornistein, W., Cerino, G. T. & Nacif, G. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *The Journal of hospital infection* vol. 97 105–105–114 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.015> (2017).
25. Park, H. S. *et al.* Early pathogenic colonisers of acute burn wounds: A retrospective review. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* vol. 43 1757–1757–1765 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.04.027> (2017).
26. Tsolakidis, S. *et al.* Infections in Burn Patients: A Retrospective View over Seven Years. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 58 Disponible en <https://doi.org/10.3390/medicina58081066> (2022).
27. Dosificación, objetivos PK-PD, medición de niveles en paciente quemado – Guía PRIOAM. Disponible en <https://www.guiaprioam.com/indice/dosificacion-objetivos-pk-pd-medicion-de-niveles-en-paciente-quemado/>. (2018)
28. Vinaik, R., Barayan, D., Shahrokhi, S. & Jeschke, M. G. Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. *Expert review of anti-infective therapy* vol. 17 607–607–619 Disponible en <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1648208> (2019).
29. Hidalgo, F., Mas, D., Rubio, M. & Garcia-Hierro, P. Infections in critically ill burn patients. *Medicina intensiva* vol. 40 179–179–85 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.02.001> (2016).
30. D, van D. *et al.* Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *American journal of infection control* vol. 44 1511–1511–1516 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.07.027> (2016).
31. Markiewicz-Gospodarek, A. *et al.* Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *International journal of environmental research and public health* vol. 19 Disponible en <https://doi.org/10.3390/ijerph19031338> (2022).
32. David, M. Z. & Daum, R. S. Treatment of Staphylococcus aureus infections. *Staphylococcus aureus: microbiology, pathology, immunology, therapy and prophylaxis* 325–383 (2017).
33. Azzopardi, E. A. *et al.* Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients--systematic review and metanalysis-. *PloS one* vol. 9 e95042–e95042 Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095042> (2014).
34. Vickers, M. L. *et al.* Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative infection in burn patients. *ANZ journal of surgery* vol. 88 480–480–485 Disponible en <https://doi.org/10.1111/ans.14144> (2018).
35. Wang, Y. *et al.* Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Advanced drug delivery reviews* vol. 123 3–3–17 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018> (2018).

36. Gupta, M., Naik, A. K. & Singh, S. K. Bacteriological profile and antimicrobial resistance patterns of burn wound infections in a tertiary care hospital. *Heliyon* vol. 5 e02956–e02956 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02956> (2019).
37. Ladhani, H. A., Yowler, C. J. & Claridge, J. A. Burn Wound Colonization, Infection, and Sepsis. *Surgical infections* vol. 22 44–44–48 Disponible en <https://doi.org/10.1089/sur.2020.346> (2021).
38. Lachiewicz, A. M., Hauck, C. G., Weber, D. J., Cairns, B. A. & D, van D. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 65 2130–2130–2136 Disponible en <https://doi.org/10.1093/cid/cix682> (2017).
39. Hidalgo, F., Mas, D., Rubio, M. & Garcia-Hierro, P. Infections in critically ill burn patients. *Medicina intensiva* vol. 40 179–179–85 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.02.001> (2016).
40. D, van D. *et al.* Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *American journal of infection control* vol. 44 1511–1511–1516 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.07.027> (2016).
41. Gatti, M. *et al.* An Evidence-Based Multidisciplinary Approach Focused on Creating Algorithms for Targeted Therapy of Infection-Related Ventilator-Associated Complications (IVACs) Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Critically Ill Adult Patients. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 11 Disponible en <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010033> (2021).
42. Tamma, P. D. *et al.* Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 75 187–187–212 Disponible en <https://doi.org/10.1093/cid/ciac268> (2022)
43. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Disponible en <http://www.eucast.org> (2020).
44. Elbarbry, F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* vol. 43 259–259–268 Disponible en <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0456-4> (2018).
45. Olbrisch, K. *et al.* After standard dosage of piperacillin plasma concentrations of drug are subtherapeutic in burn patients. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* vol. 392 229–229–241 Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1573-6> (2019).
46. Tebano, G. *et al.* Which Are the Best Regimens of Broad-Spectrum Beta-Lactam Antibiotics in Burn Patients? A Systematic Review of Evidence from Pharmacology Studies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 12 Disponible en <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121737> (2023).
47. Jeon, S. *et al.* Population pharmacokinetic analysis of piperacillin in burn patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 58 3744–3744–51 Disponible en <https://doi.org/10.1128/AAC.02089-13> (2014).
48. Klastrup, V. *et al.* Population Pharmacokinetics of Piperacillin following Continuous Infusion in Critically Ill Patients and Impact of Renal Function on Target Attainment. *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 64 Disponible en <https://doi.org/10.1128/AAC.02556-19> (2020).

ANEXO I. Objetivos de desarrollo sostenible

La mejora de las pautas de dosificación en grandes quemados y la implementación de sistemas y protocolos de MTF de antibióticos contribuye de manera directa a 2 objetivos de desarrollo sostenible postulados por las Naciones Unidas:

- **Salud y bienestar:** Se podrá aumentar el éxito de las terapias antimicrobianas administrando una dosis más exacta que alcance niveles deseados lo que contribuirá a la disminución de la aparición de resistencias a antibióticos.
- **Producción y el consumo responsable:** Al optimizar la terapia y administrar la dosis mínima necesaria se consigue hacer un uso racional de los antibióticos, reduciendo el impacto ambiental y la producción de residuos.

Por otro lado, una pauta inadecuada genera un impacto económico muy elevado en el sistema sanitario, ya que los costes del fracaso terapéutico derivados de aumento en la estancia hospitalaria y la administración de nuevos tratamientos podrían evitarse administrando desde el inicio una pauta adecuada.

ANEXO II. Relación PK/PD de antibióticos

En función de la actividad antimicrobiana y el EPA los antibióticos van a tener diferentes índices PK/PD (**Figura 8**) y se clasifican en¹³:

- **Concentración-dependiente y EPA prolongado:** La eficacia antibiótica se relaciona con concentraciones plasmáticas altas, por lo que el parámetro PK/PD que mejor predice su eficacia es $C_{M\acute{a}x}/CMI$ y/o AUC_{0-24h}/CMI . Se suelen emplear dosis altas de antibiótico que, debido al EPA prolongado, pueden administrarse en intervalos de dosificación amplios ya que no necesitan una dosificación frecuente.
- **Tiempo-dependiente y EPA moderado o bajo:** La eficacia antibiótica se relaciona con el tiempo (T) en el que las concentraciones plasmáticas se encuentran por encima de la CMI del microorganismo en cuestión, por lo que el parámetro PK/PD que mejor se relaciona con la eficacia es $\%T > CMI$. Se suelen emplear intervalos de dosificación reducidos, varias veces al día o regímenes de perfusión continua si el $t_{1/2}$ del fármaco es muy reducido.
- **Concentración-independiente y EPA prolongado:** La eficacia antibiótica se relaciona con la exposición sistémica total en relación con la CMI, siendo esta el cociente de AUC/CMI . Si se aumenta su concentración, el efecto bactericida no aumenta considerablemente pero sí aumenta de la inhibición del crecimiento.

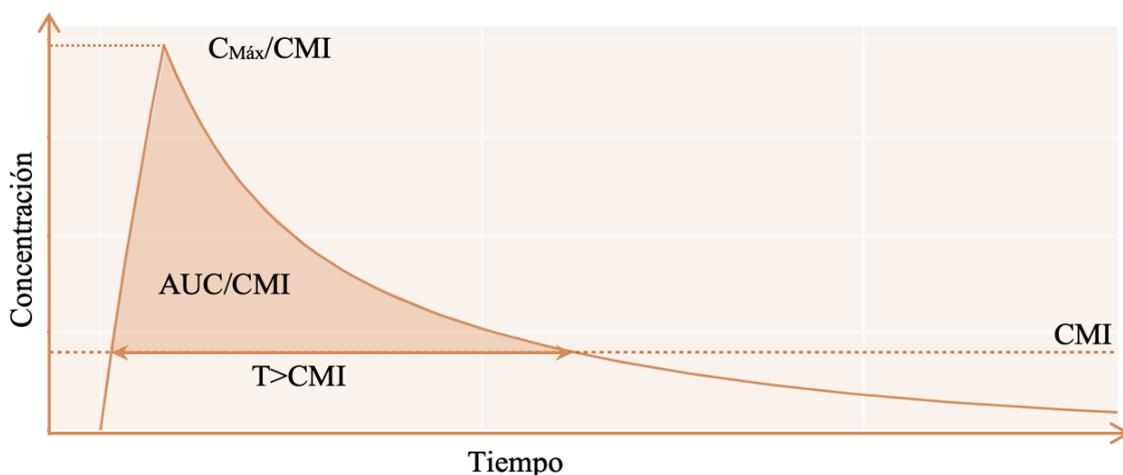


Figura 8. Índices PK/PD asociados con la eficacia clínica de los antibióticos. Imagen de elaboración propia.

En la **Tabla 3** se encuentran recogidos los objetivos PK/PD de los diferentes antibióticos empleados en la práctica clínica habitual, así el umbral de toxicidad.

Tabla 3. Índices PK/PD de diferentes antibióticos asociados con la eficacia preclínica, clínica y toxicidad¹⁴.

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 ≥ 8-10	C _{min} > 5 mg/L ^a
Gentamicin/tobramycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 80-100	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 110 C _{max} /MIC ≥ 8-10	C _{min} > 1 mg/L ^a
Beta-lactams				
Carbapenems	% fT _{>MIC}	40% fT _{>MIC}	50-100% fT _{>MIC}	C _{min} > 44.5 mg/L ^b
Cephalosporins	% fT _{>MIC}	60-70% fT _{>MIC}	45-100% fT _{>MIC}	C _{min} > 20 mg/L ^c
Penicillins	% fT _{>MIC}	50% fT _{>MIC}	50-100% fT _{>MIC}	C _{min} > 361 mg/L ^d
Co-trimoxazole	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Daptomycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 517	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 666 mg/L	C _{min} > 24 mg/L ^e
Fluoroquinolones	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 100 C _{max} /MIC ≥ 8	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 125-250 C _{max} /MIC ≥ 12	Unclear
Glycopeptides				
Teicoplanin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 610	C _{min} ≥ 10 mg/L	Unclear
Vancomycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 86-460	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 C _{min} > 10-20 mg/L	AUC ₀₋₂₄ > 700 mg h/L ^f C _{min} > 20 mg/L ^f
Linezolid	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 100	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 80-120 ≥ 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 mg/L ^f
Polymyxin B	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 3.7-28.0	No data	AUC ₀₋₂₄ > 100 ^f

^aOtotoxicidad y toxicidad renal. ^bMeropenem: Toxicidad renal y neurológica. ^cCefepima: Toxicidad neurológica.

^dPiperacilina: Toxicidad renal y neurológica. ^eMiopatía. ^fToxicidad renal. ^gToxicidad hematológica. ^h*Pseudomonas aeruginosa*. ⁱ*Acinetobacter baumannii*