

FARMACOCINETICA DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES CRITICOS SOMETIDOS A TECNICAS DE REEMPLAZO RENAL

Alicia Rodríguez Gascón
Universidad del País Vasco

III Jornadas de Modelización y Simulación en Biomedicina
Barcelona, 26 y 27 de noviembre 2009



FARMACOCINETICA DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES CRITICOS SOMETIDOS A TECNICAS DE REEMPLAZO RENAL

1. Técnicas continuas de reemplazo renal (CRRT)

1. CVVH

2. CVVHD

3. CVVHDF

2. Aclaramiento de fármacos en CRRT

3. Cálculo de dosis



Técnicas Continuas de Reemplazo Renal (CRRT)

Procedimientos de purificación sanguínea extracorpórea que intentan sustituir la función renal durante un periodo de tiempo indefinido, aplicándose 24 h al día

Ventajas:

1. Estabilidad hemodinámica
2. Mayor control de la uremia
3. Adecuado control metabólico
4. Adecuado aporte nutricional

Inconvenientes:

1. Anticoagulación continua
2. Sobrecarga de lactato
3. Infecciones
4. Coste

Indicaciones:

1. Renales
2. No renales

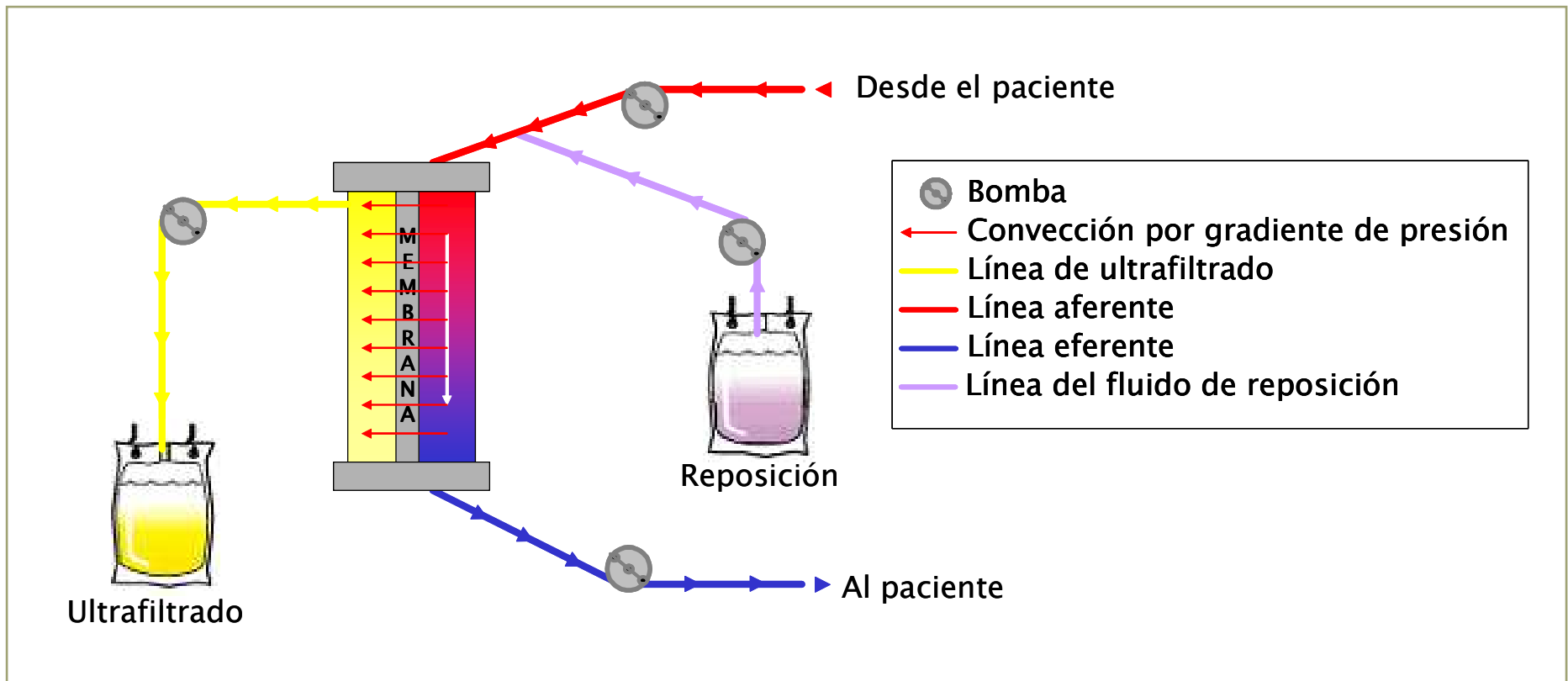


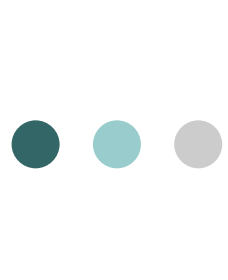
Tipos de TCRR

- CVVH: **Hemoperfusión**
continua veno-venosa
- CVVHD: **Hemodiálisis**
continua veno-venosa
- CVVHDF: **Hemodiafiltración**
continua veno-venosa



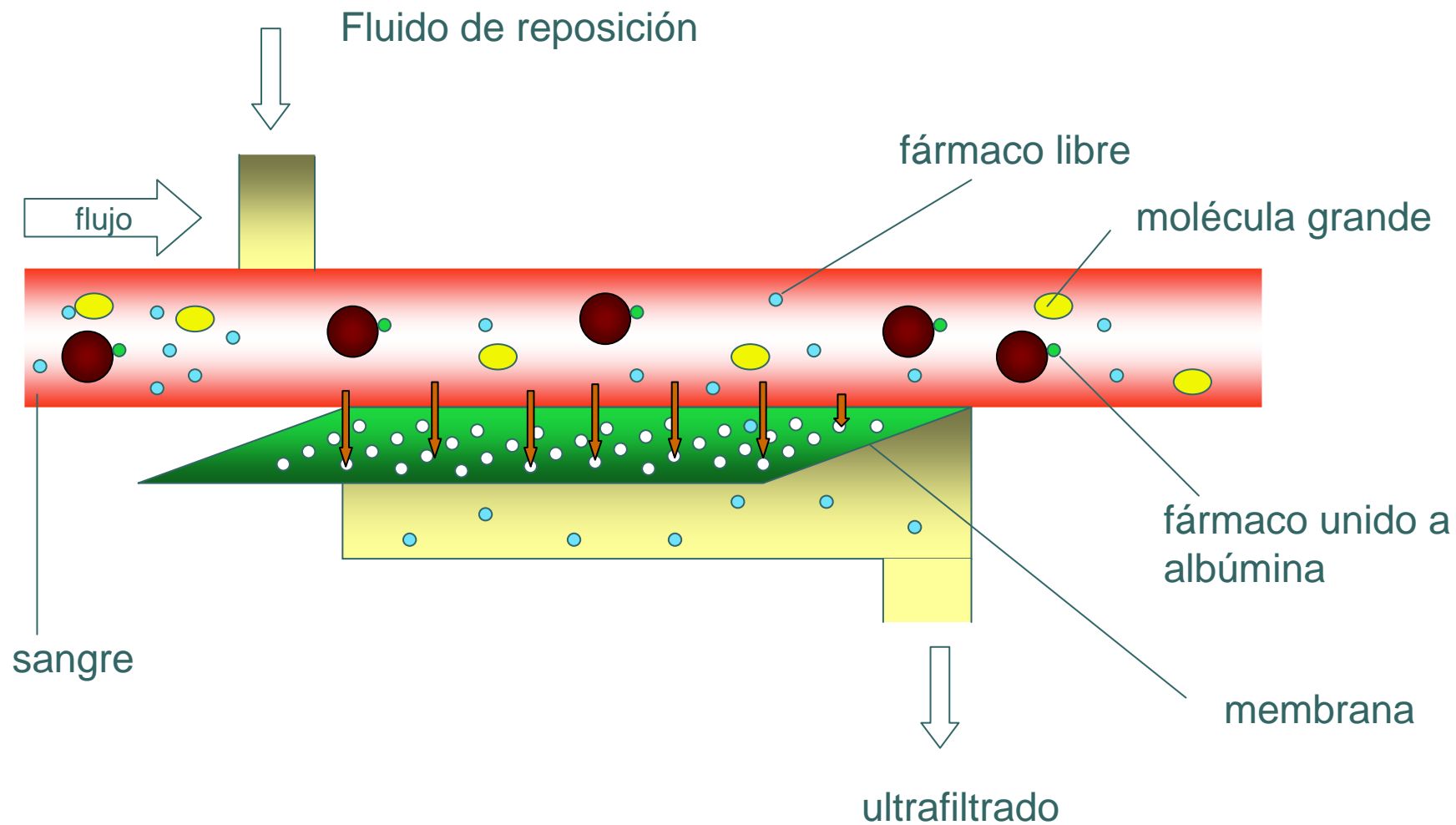
● ● ● | C V V H





CVVH pre-dilución

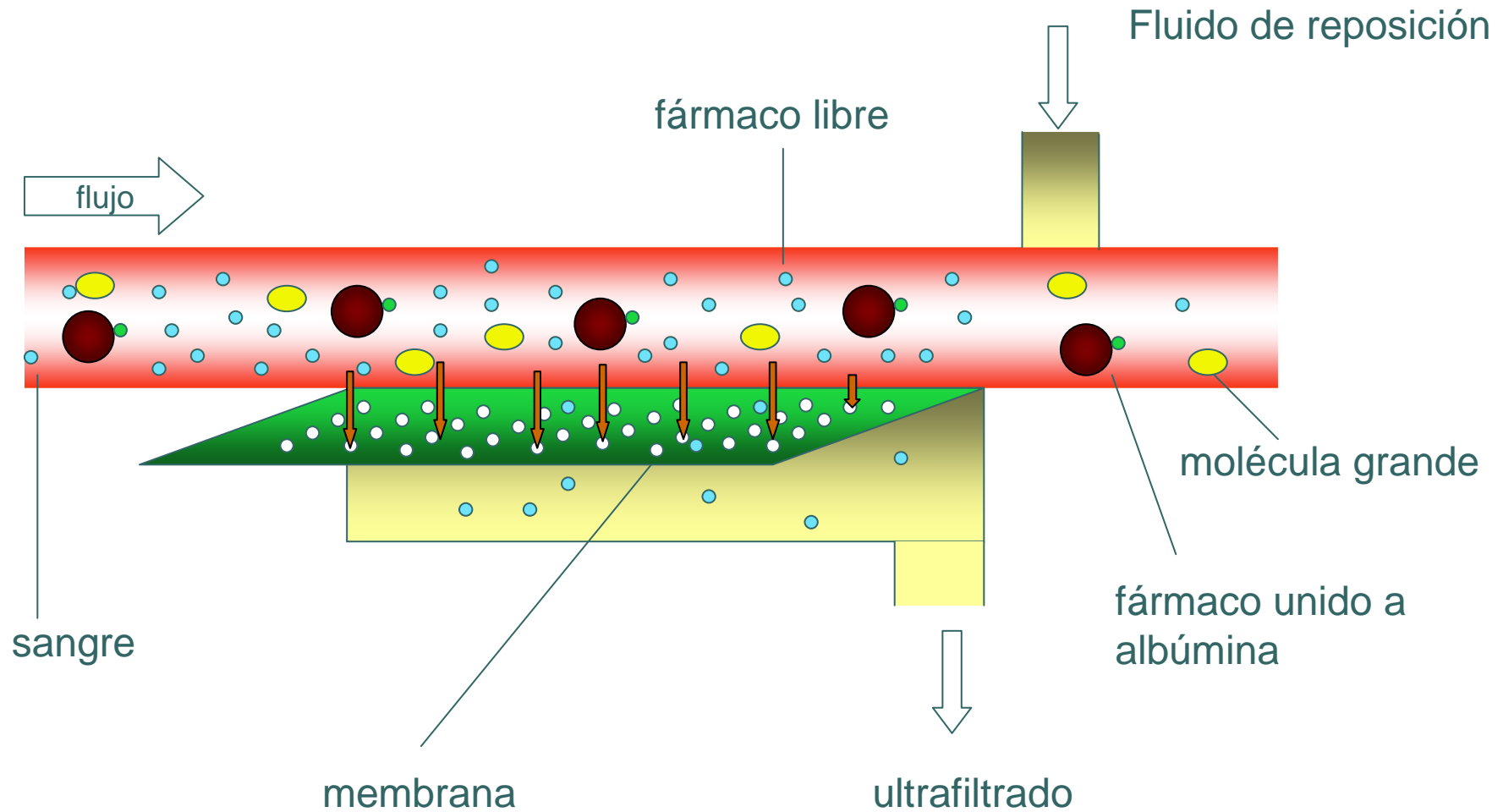
Convección





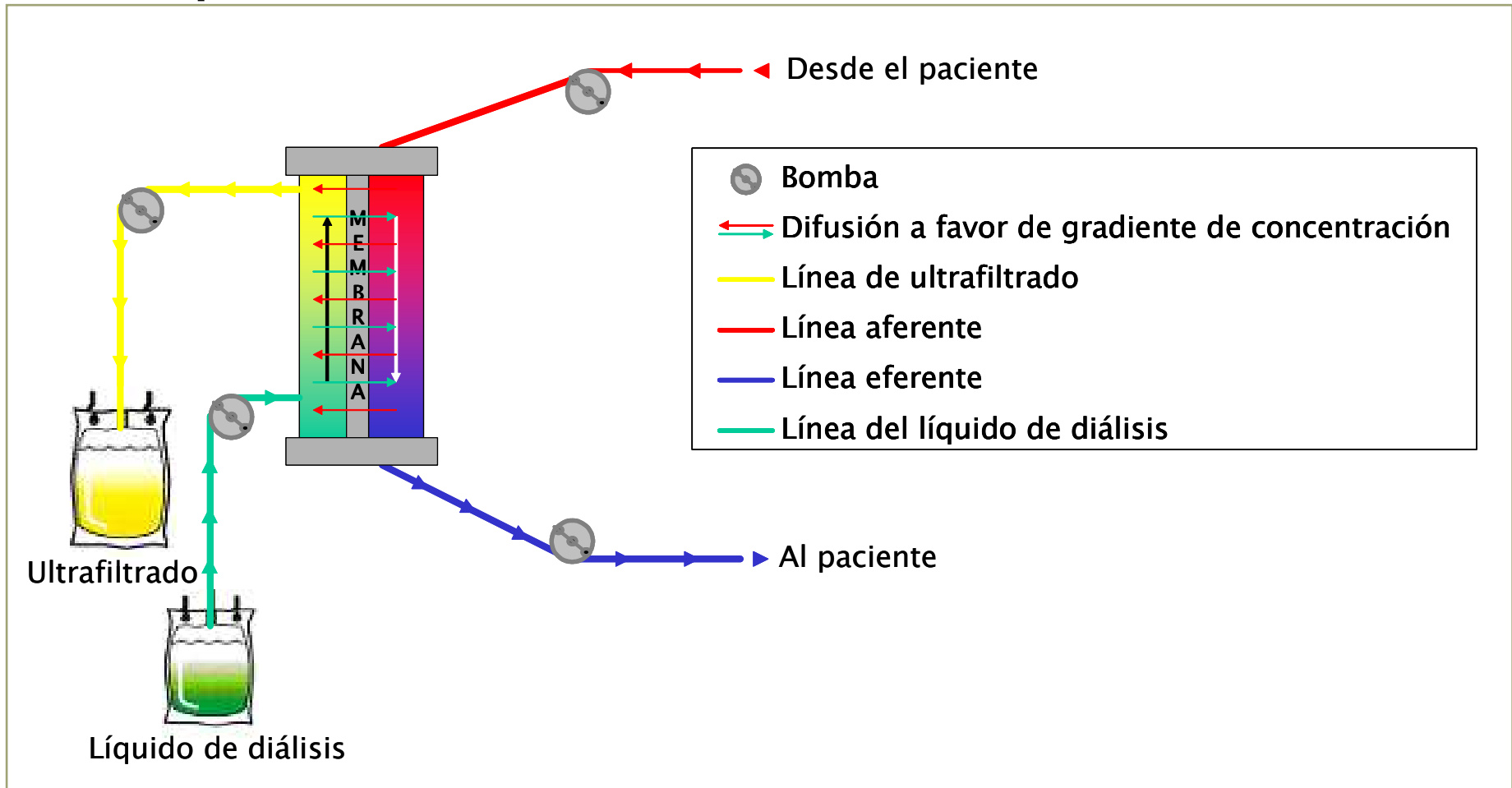
CVVH post-dilución

Convección

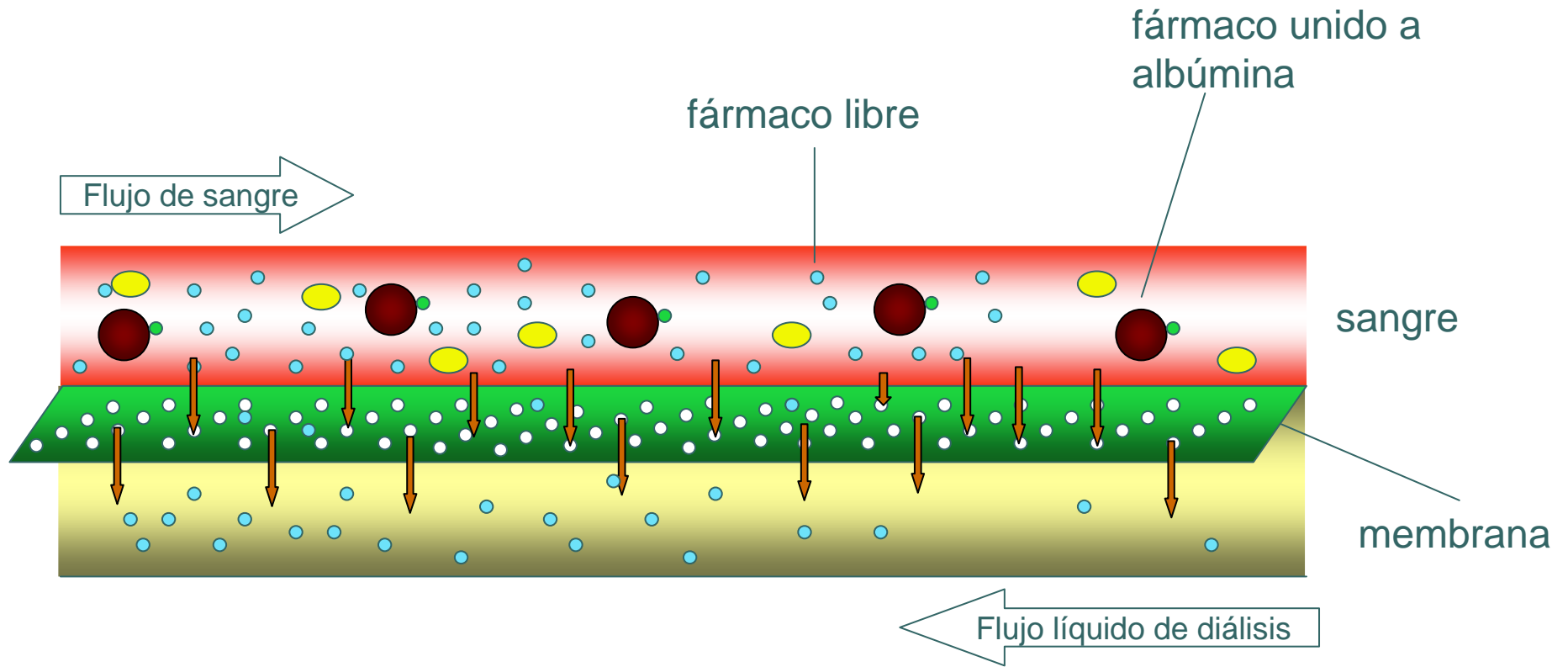




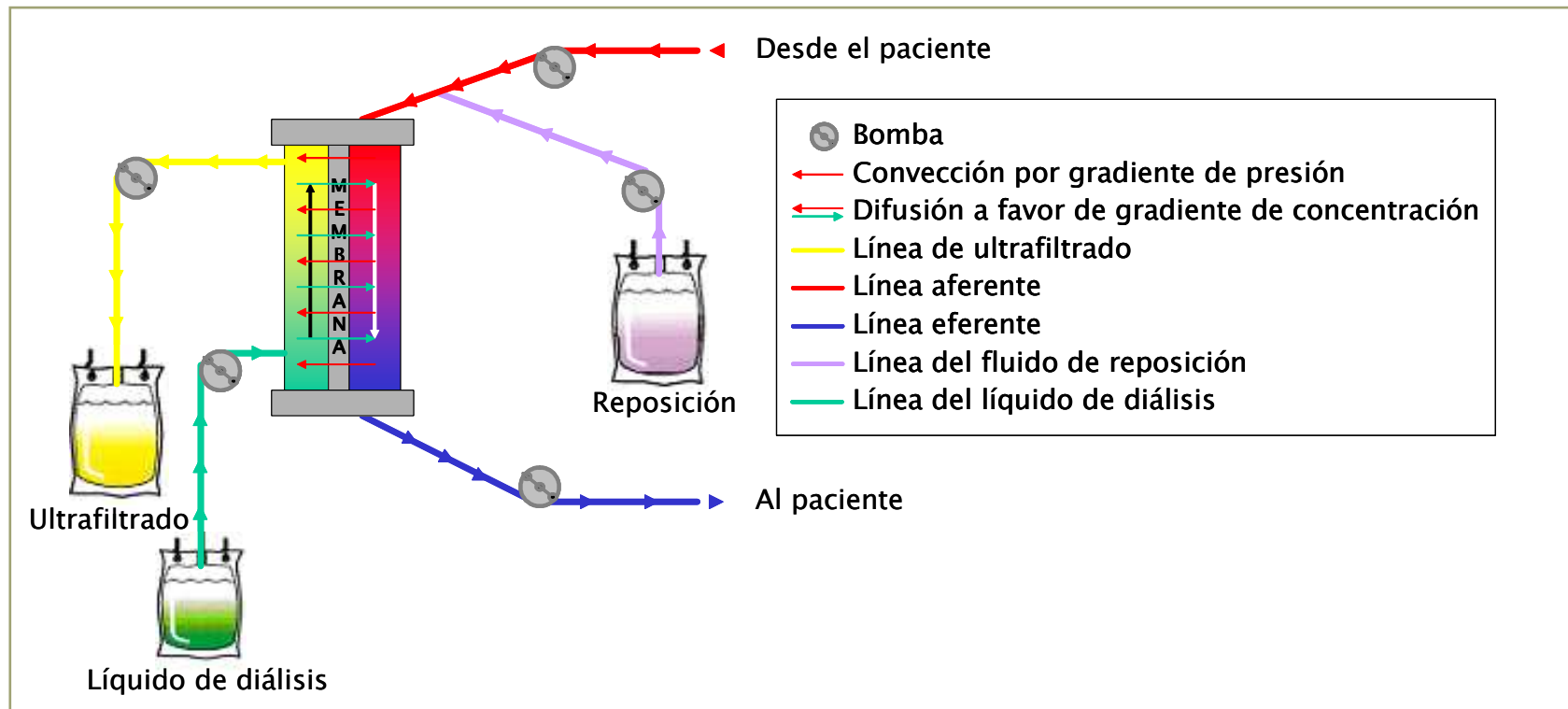
CVVHD



● ● ● | CVVHD: difusión



CVVHDF: convección + difusión



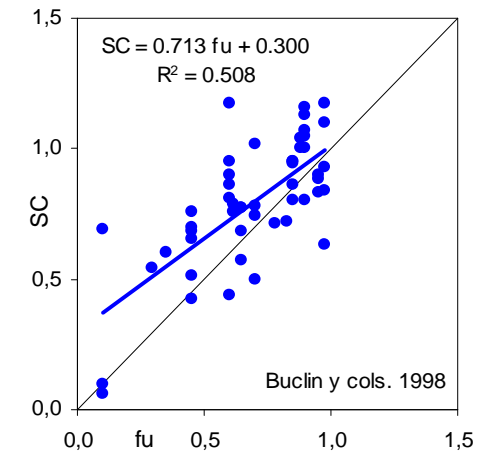
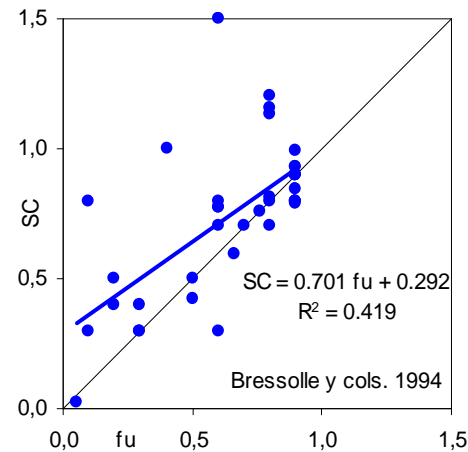
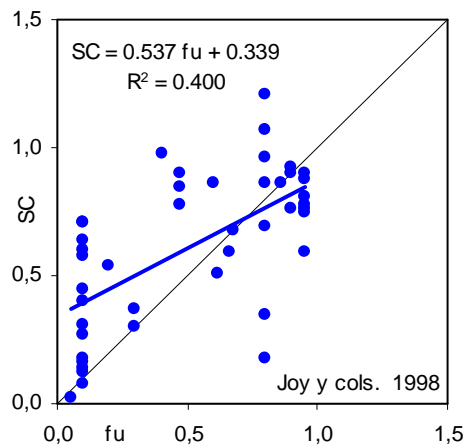
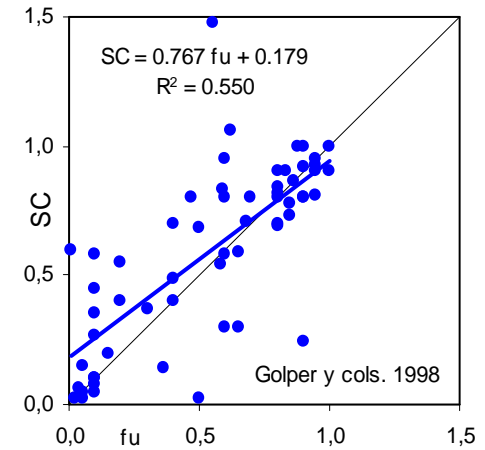
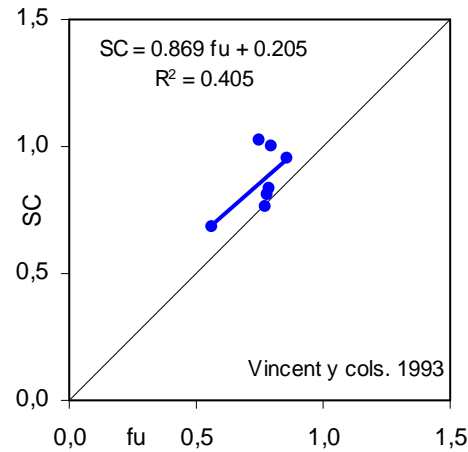
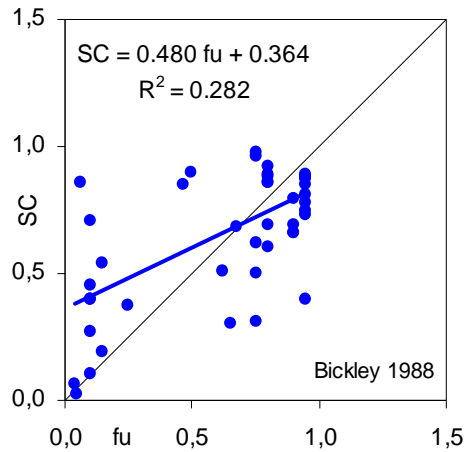


Eliminación extracorpórea de fármacos

- Factores dependientes del PRINCIPIO ACTIVO:
 - Volumen de distribución
 - Unión a proteínas plasmáticas
 - Peso molecular
- Factores dependientes del PACIENTE:
 - Situación clínica: gasto cardíaco, respuesta inflamatoria...
 - Aclaramiento renal residual y aclaramiento no renal
 - Tratamiento con otros fármacos
- Factores dependientes de la TÉCNICA:
 - Permeabilidad de la membrana
 - Flujos de diálisis y de ultrafiltrado
 - Sistema de reposición pre/postfiltro
 - Capacidad de adsorción
 - Depósito de proteínas en la membrana (vida útil del filtro)

Eliminación extracorpórea de fármacos: unión a proteínas plasmáticas

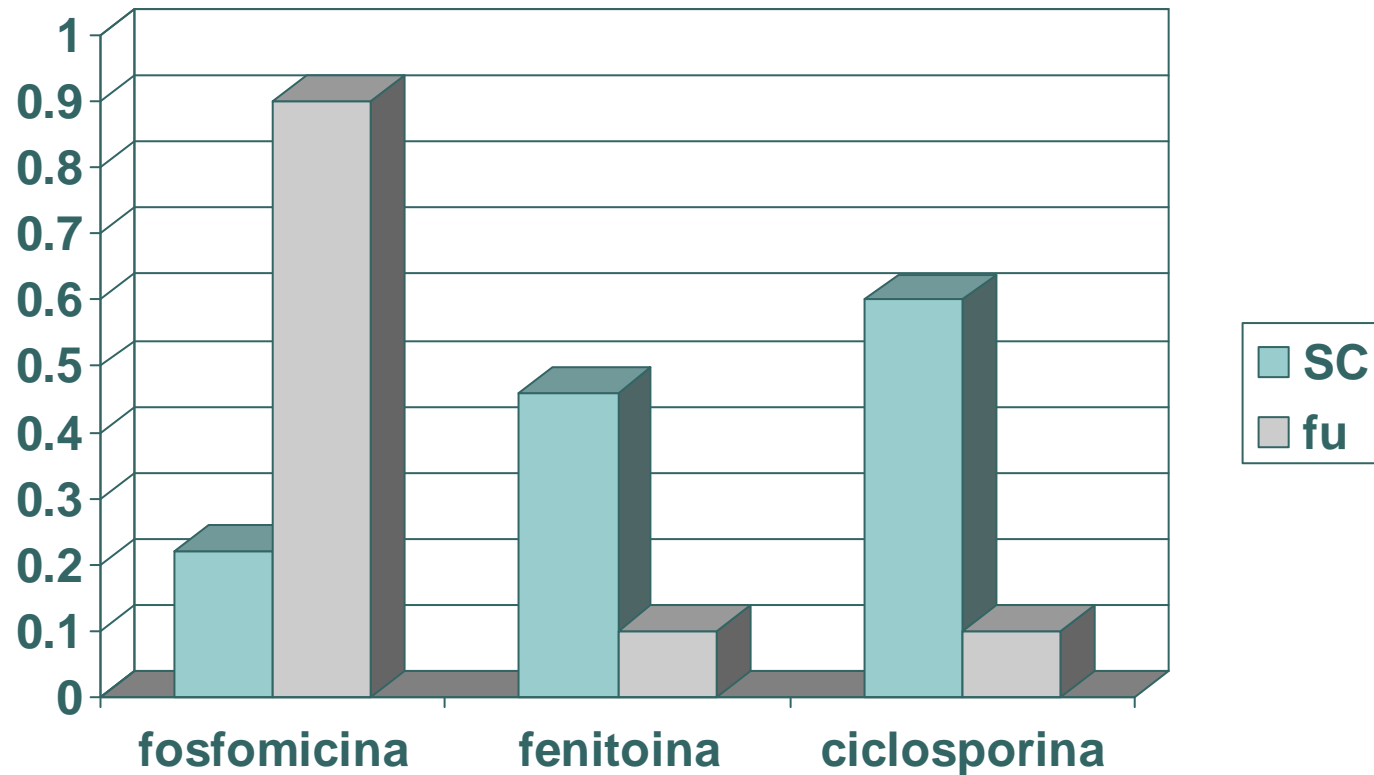
Fracción de eliminación



Fracción libre



Unión a proteínas plasmáticas



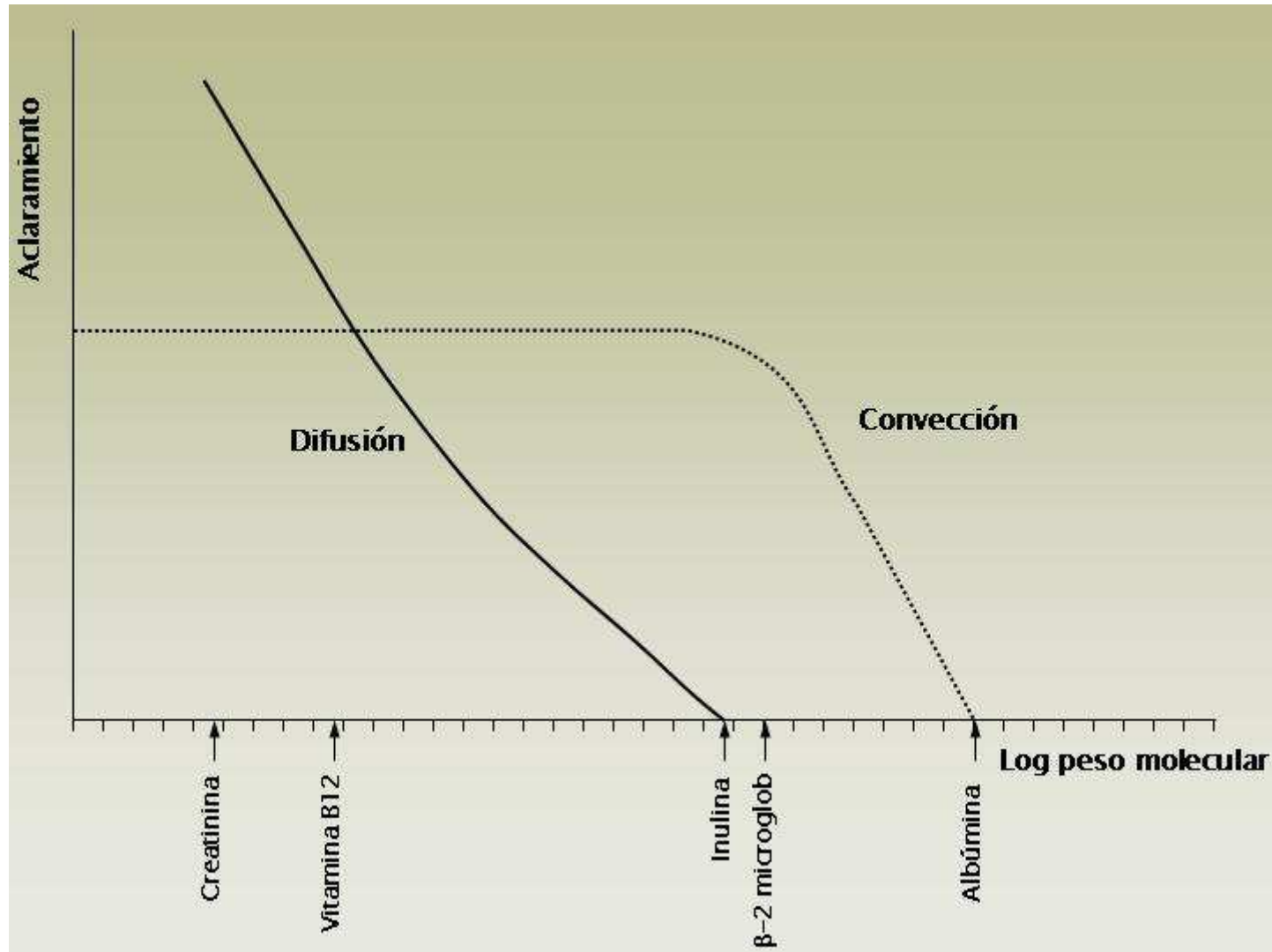
Contrib Nephrol 1991; 93: 110-6



Eliminación extracorpórea de fármacos

- **Factores dependientes del PRINCIPIO ACTIVO:**
 - Volumen de distribución
 - Unión a proteínas plasmáticas
 - Peso molecular
- **Factores dependientes del PACIENTE:**
 - Situación clínica: gasto cardíaco, respuesta inflamatoria...
 - Aclaramiento renal residual y aclaramiento no renal
 - Tratamiento con otros fármacos
- **Factores dependientes de la TÉCNICA:**
 - Permeabilidad de la membrana
 - Flujos de diálisis y de ultrafiltrado
 - Sistema de reposición pre/postfiltro
 - Capacidad de adsorción
 - Depósito de proteínas en la membrana (vida útil del filtro)

Eliminación extracorpórea de fármacos: Influencia del PM

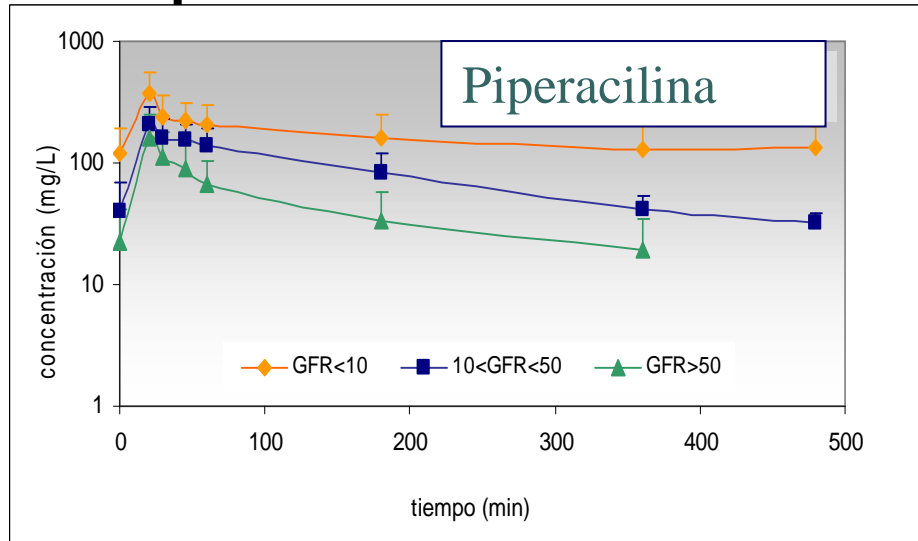




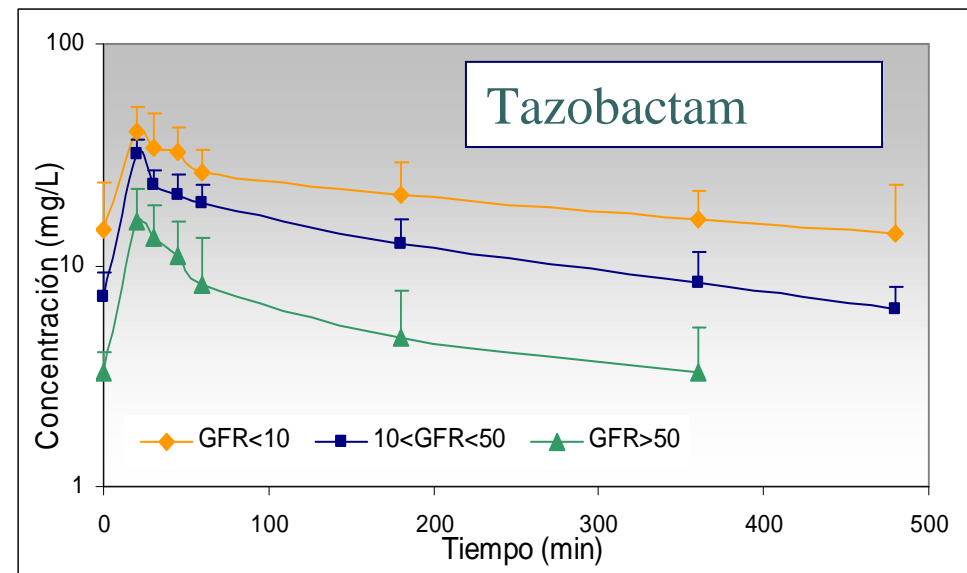
Eliminación extracorpórea de fármacos

- **Factores dependientes del PRINCIPIO ACTIVO:**
 - Volumen de distribución
 - Unión a proteínas plasmáticas
 - Peso molecular
- **Factores dependientes del PACIENTE:**
 - Situación clínica: gasto cardíaco, respuesta inflamatoria...
 - Aclaramiento renal residual y aclaramiento no renal
 - Tratamiento con otros fármacos
- **Factores dependientes de la TÉCNICA:**
 - Permeabilidad de la membrana
 - Flujos de diálisis y de ultrafiltrado
 - Sistema de reposición pre/postfiltro
 - Capacidad de adsorción
 - Depósito de proteínas en la membrana (vida útil del filtro)

Influencia de la función renal del paciente

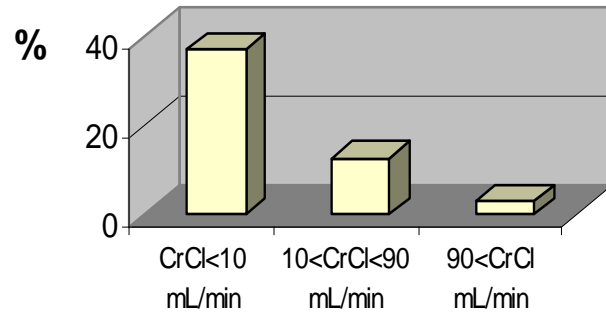


Concentración plasmática media de piperacilina y tazobactam en los pacientes críticos con diferente grado de disfunción renal

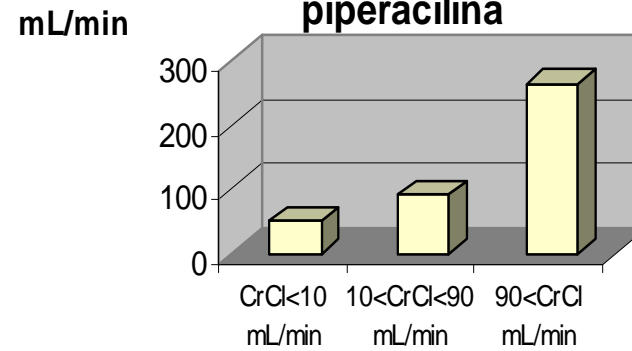


Arzuaga A, Gascón AR y cols. *J Clin Pharm* 2005; 45:168-76

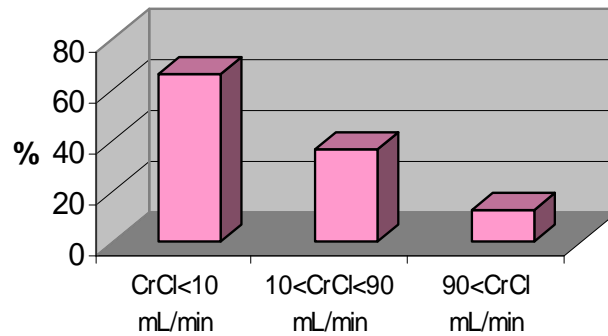
Aclaramiento extracorpóreo de piperacilina



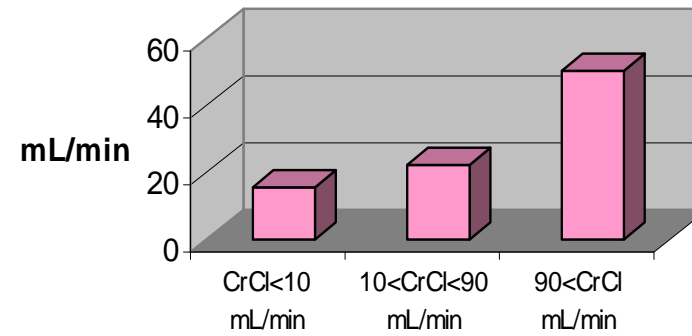
Aclaramiento total piperacilina



Aclaramiento extracorporeo tazobactam



Aclaramiento total tazobactam



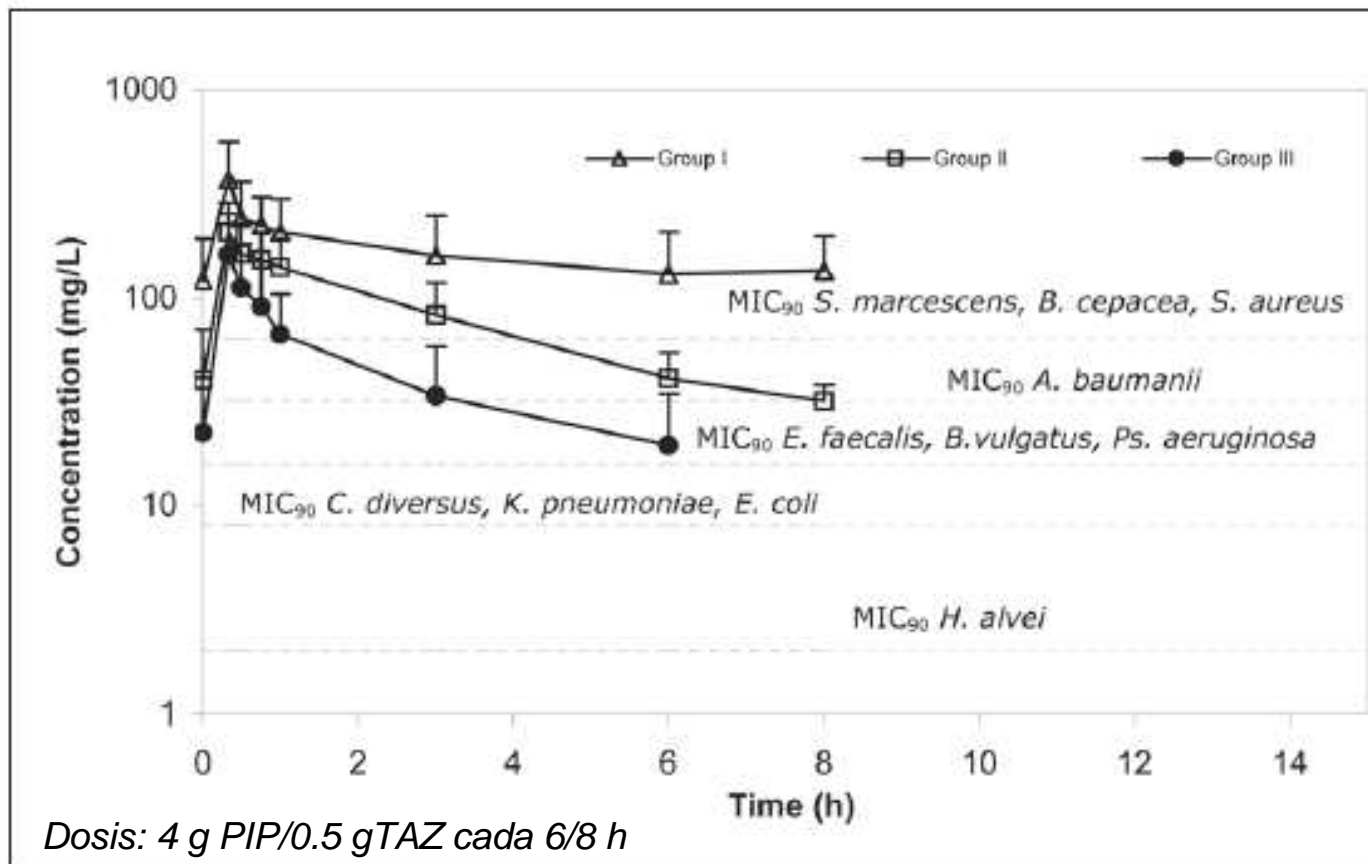


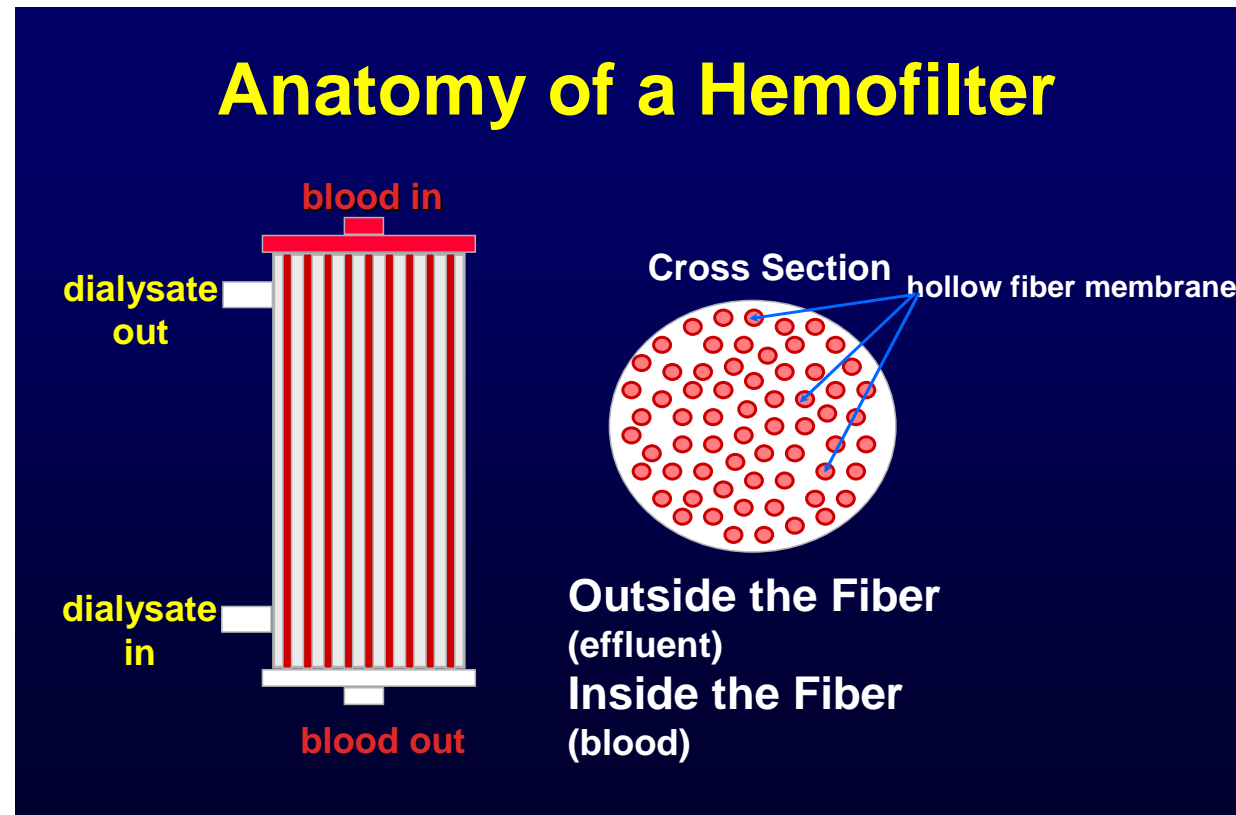
Figure 1. Mean piperacillin plasma levels in patients with different degree of renal impairment and minimum inhibitory concentration (MIC_{90}) values for the microorganisms found in patients. Group I: $CL_{CR} \leq 10$ mL/min (open triangles); Group II: $10 < CL_{CR} \leq 50$ mL/min (open squares); Group III: $CL_{CR} > 50$ mL/min (filled circles).



Eliminación extracorpórea de fármacos

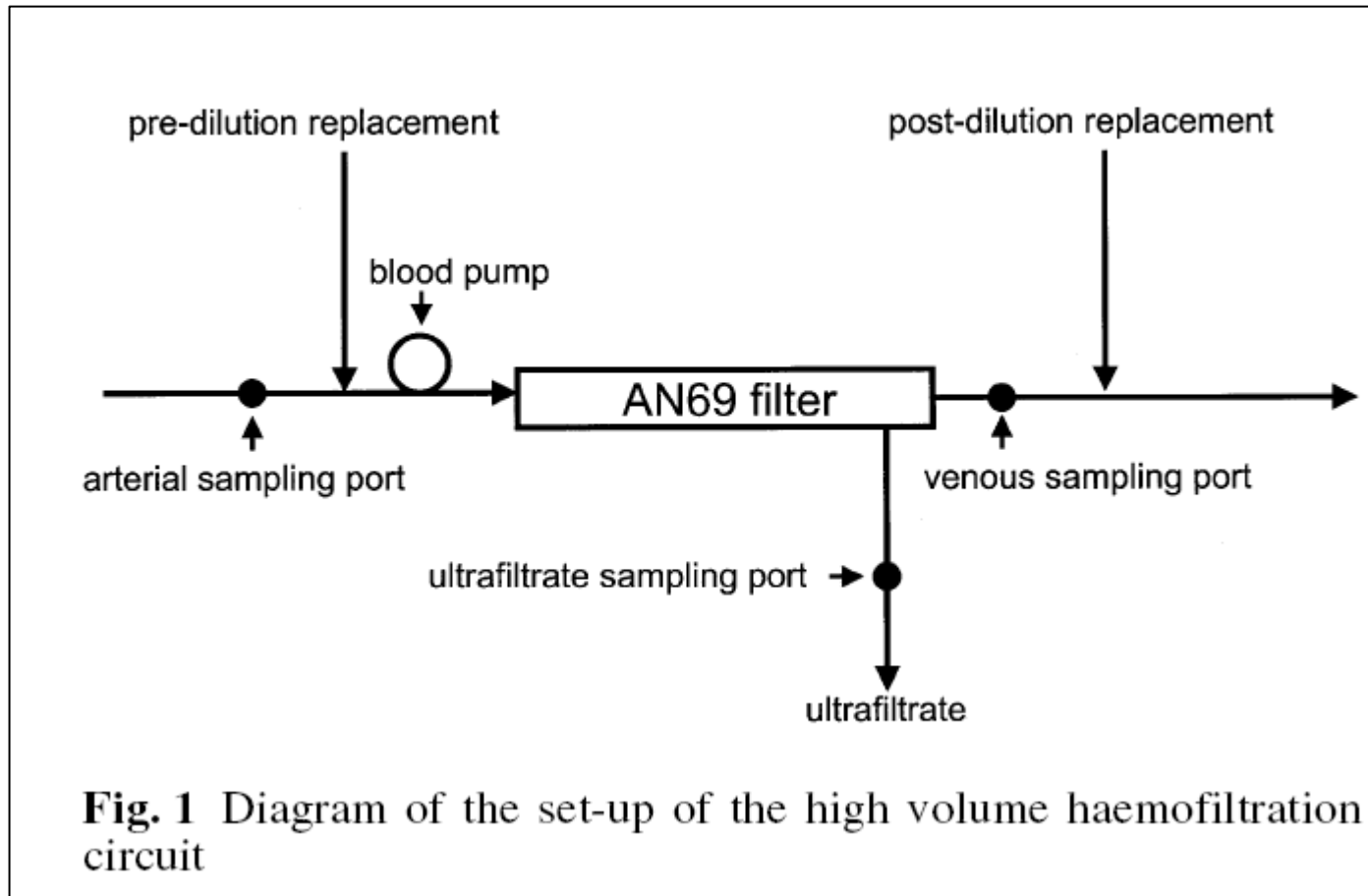
- **Factores dependientes del PRINCIPIO ACTIVO:**
 - Volumen de distribución
 - Unión a proteínas plasmáticas
 - Peso molecular
- **Factores dependientes del PACIENTE:**
 - Situación clínica: gasto cardíaco, respuesta inflamatoria...
 - Aclaramiento renal residual y aclaramiento no renal
 - Tratamiento con otros fármacos
- **Factores dependientes de la TÉCNICA:**
 - Permeabilidad de la membrana
 - Flujos de diálisis y de ultrafiltrado
 - Sistema de reposición pre/postfiltro
 - Capacidad de adsorción
 - Depósito de proteínas en la membrana (vida útil del filtro)

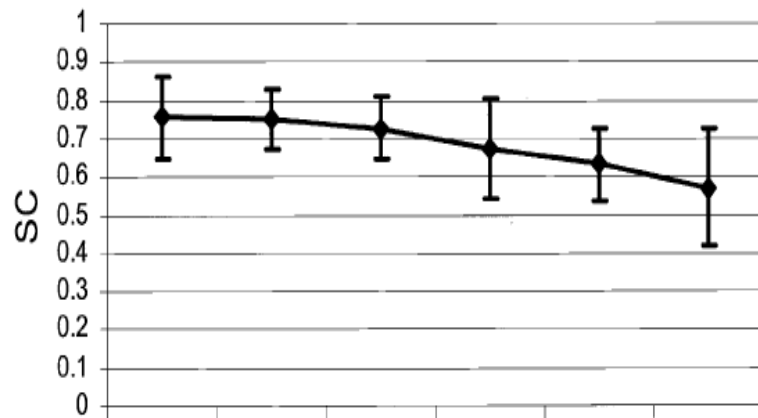
● ● ● | Eliminación extracorpórea de fármacos: superficie de la membrana





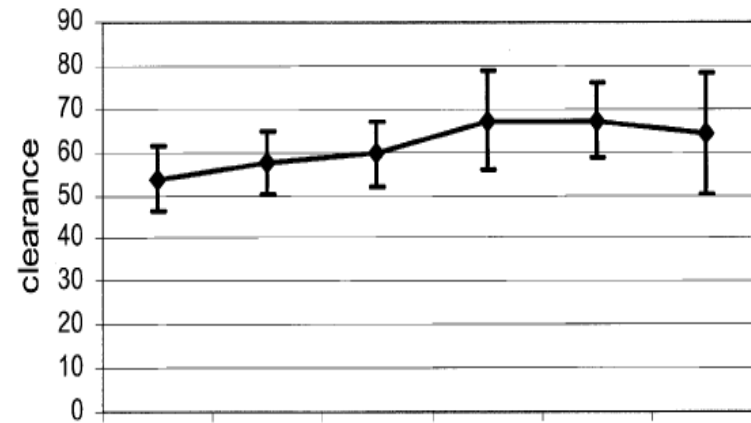
CVVH





Pre-dil. 6L 5L 4L 2L 1L 0L
 Post-dil. 0L 1L 2L 4L 5L 6L

Fig. 2 Diagram illustrating the changes in sieving coefficients (SC) of vancomycin. SC decreases with decreasing pre-dilution fluid rate (Friedman's test, $p=0.0004$)



Pre-dil. 6L 5L 4L 2L 1L 0L
 Post-dil. 0L 1L 2L 4L 5L 6L

Fig. 3 Diagram illustrating the changes in clearances of vancomycin. Clearances increase with decreasing pre-dilution fluid rate (Friedman's test, $p=0.0024$)



Dosificación de fármacos en TCRR

CVVH

$$S_c = \frac{[Fármaco]_{ultrafiltrado}}{[Fármaco]_{plasma}}$$

“Sieving coefficient”

CVVHD

$$S_d = \frac{[Fármaco]_{dializado}}{[Fármaco]_{plasma}}$$

“Saturation coefficient”

Aclaramiento de fármacos en TCRR

Table 1. Equations for calculating CRRT clearance from first principles

Mode of CRRT	Calculation of CRRT clearance
CVVH (post-dilution)	$CL_{CVVH} \text{ (post)} = Q_f \times S_c$
CVVH (pre-dilution)	$CL_{CVVH} \text{ (pre)} = Q_f \times S_c \times Q_b / (Q_b + Q_{rep})$
CVVHD	$CL_{CVVHD} = Q_d \times S_d$
CVVHDF	$CL_{CVVHDF} = (Q_f + Q_d) \times S_d$

$CL_{CVVH} \text{ (post)}$, clearance from continuous veno-venous haemofiltration using post filter haemodilution; Q_f , ultrafiltrate rate; S_c , sieving coefficient; $CL_{CVVH} \text{ (pre)}$, clearance from continuous veno-venous haemofiltration using pre-filter haemodilution; Q_b , blood flow rate; Q_{rep} , predilution replacement rate; CL_{CVVHD} , dialysate flow rate; S_d , saturation coefficient; CL_{CVVHDF} , clearance from continuous veno-venous haemodiafiltration.

Dosificación de fármacos en TCRR

Table 4. Currently available methods of estimating antibacterial dose in patients receiving CRRT

Method	Authors	Mode of CRRT	Formula	Assumptions
1	Golper et al (23)	CVVH	$D = C_{ss} \times UBF \times UFR \times I$	Assays to measure antibacterial concentration are widely available Sieving coefficient is equal to unbound fraction of drug
2	Bugge et al (51)	CVVHDF	$D = D_N \left(P_x + (1 - P_x) \frac{Cl_{CRtot}}{Cl_{CRn}} \right)$	Assays to measure antibacterial concentration are widely available Sieving coefficient is equal to unbound fraction of drug Normal dose achieves pharmacokinetic targets associated with optimal killing
3	Schetz et al (6)	CVVH	$D = D_N \left(\frac{Cl_{NR} + (UFR \times S_c)}{Cl_N} \right)$	Normal dose achieves pharmacokinetic targets associated with optimal killing
4	Schetz et al (6)	All modes	$D = \frac{D_{anuria}}{1 - \left(\frac{Cl_{EC}}{Cl_{EC} + Cl_{NR} + Cl_R} \right)}$	Assays to measure antibacterial concentration are widely available Dose given to anuric patients achieves pharmacokinetic targets associated with optimal killing

C_{ss} , measured blood concentration at steady state; Cl_{ANUR} , drug clearance in anuric patient; Cl_{CRn} , normal creatinine clearance; Cl_{CRtot} , sum of renal and extracorporeal creatinine clearance; Cl_{EC} extracorporeal clearance; Cl_N , normal total drug clearance; Cl_{NR} , non renal clearance; Cl_R renal clearance; D_{anuria} , recommended dose for anuric patients; D_N , dose recommended for patients with normal renal function; I , dosing interval; P_x = extrarenal clearance fraction ($= Cl_{ANUR}/Cl_N$); S_c , sieving coefficient; UBF , unbound fraction; UFR , ultrafiltration rate.



Fármaco		
Antibiótico	Concentración necesaria	Dosis recomendada

Paciente				
Edad	Peso	Gravedad	Función renal residual	Función hepática

Aclaramiento CRRT			
Tipo de membrana/superficie			
CVVH		CVVHD	CVVHDF
Pre-dilución	Post-dilución		

- Sc
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)
- Flujo sanguíneo (Q_b)
- Hematocrito (Hct)
- Flujo de fluido de reposición (Q_{rep})

- Sc
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)

- Sc/Sd
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)
- Flujo de líquido de diálisis (Q_d) o Flujo del efluente ($Q_f + Q_d$)

- Sd
- Flujo del líquido de diálisis (Q_d)



Fármaco		
Antibiótico	Concentración necesaria	Dosis recomendada

Paciente				
Edad	Peso	Gravedad	Función renal residual	Función hepática

Aclaramiento CRRT			
Tipo de membrana/superficie			
CVVH		CVVHD	CVVHDF
Pre-dilución	Post-dilución		

- Sc
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)
- Flujo sanguíneo (Q_b)
- Hematocrito (Hct)
- Flujo de fluido de reposición (Q_{rep})

- Sc
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)

- Sc/Sd
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)
- Flujo de líquido de diálisis (Q_d) o Flujo del efluente ($Q_f + Q_d$)

- Sd
- Flujo del líquido de diálisis (Q_d)



Fármaco		
Antibiótico	Concentración necesaria	Dosis recomendada

Paciente				
Edad	Peso	Gravedad	Función renal residual	Función hepática

Aclaramiento CRRT		
Tipo de membrana/superficie		
CVVH	CVVHD	CVVHDF
Pre-dilución	Post-dilución	

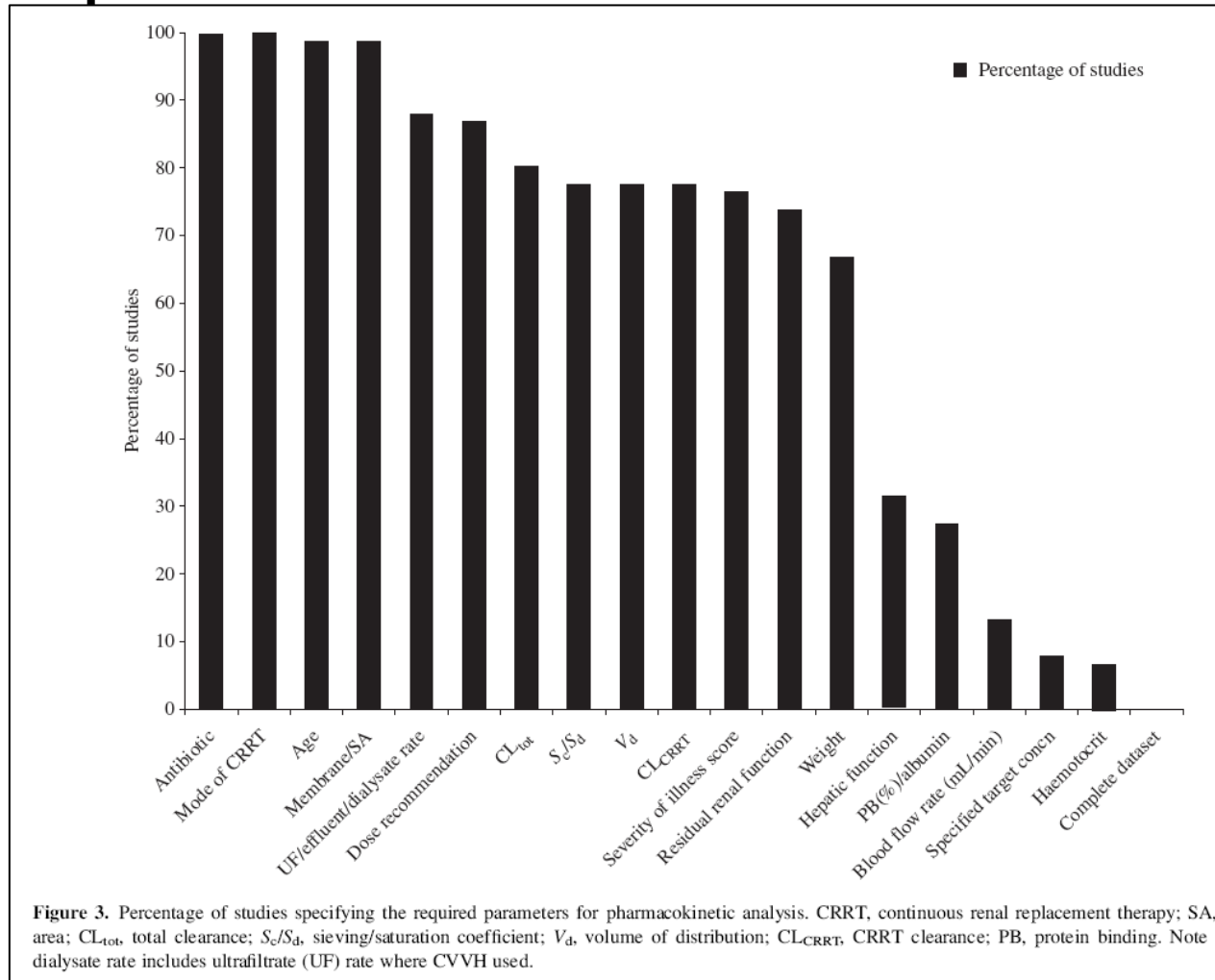
- Sc
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)
- Flujo sanguíneo (Q_b)
- Hematocrito (Hct)
- Flujo de fluido de reposición (Q_{rep})

- Sc
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)

- Sc/Sd
- Flujo de ultrafiltración (Q_f)
- Flujo de líquido de diálisis (Q_d) o Flujo del efluente ($Q_f + Q_d$)

- Sd
- Flujo del líquido de diálisis (Q_d)

Dosificación de fármacos en TCRR

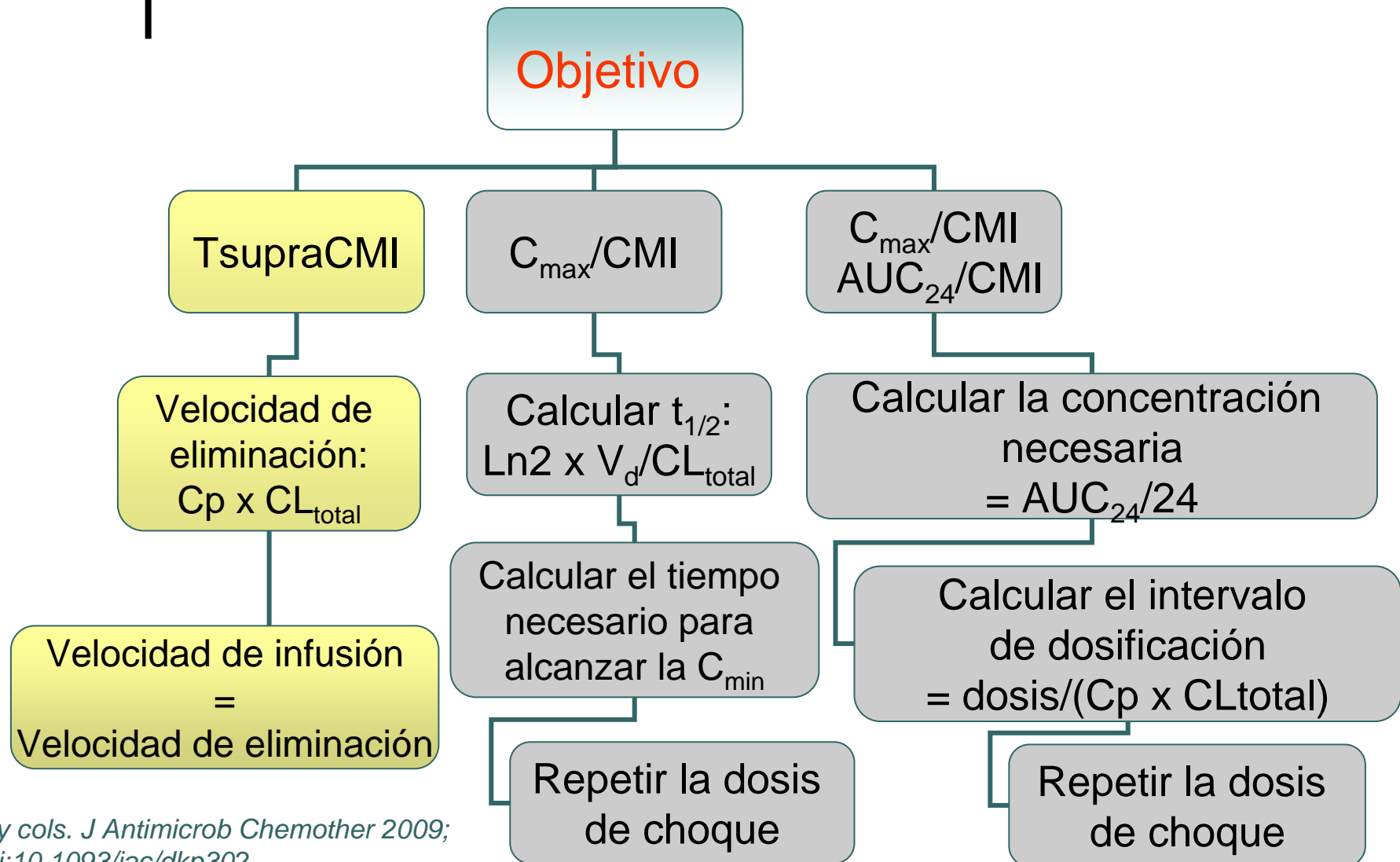




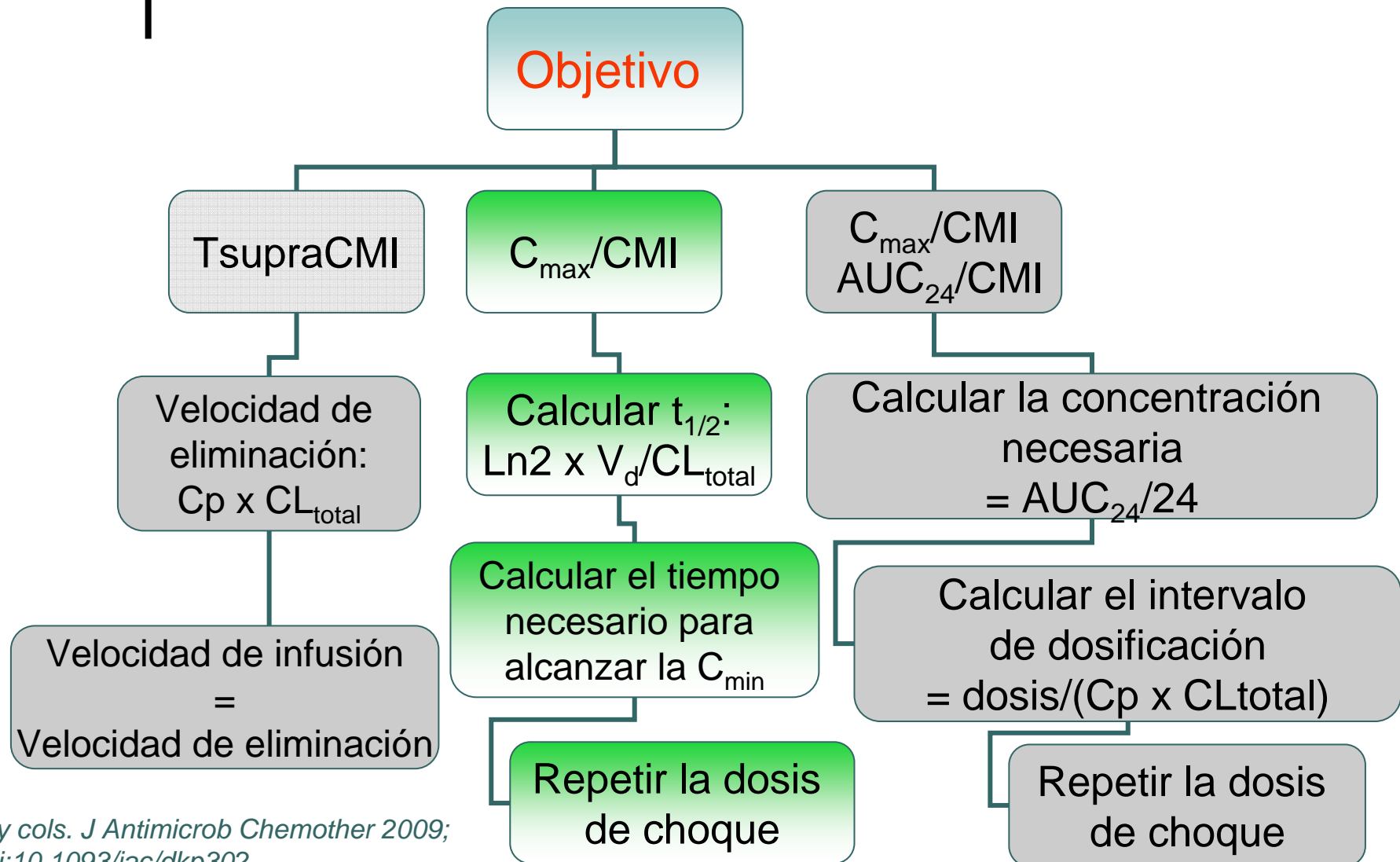
Dosificación en CRRT

1. Dosis de choque = $C_{deseada} \times V_d$
2. Calculo de Cl_{CRRT}
3. Calculo de $Cl_{total} = Cl_{CRRT} + Cl_{no-CRRT}$

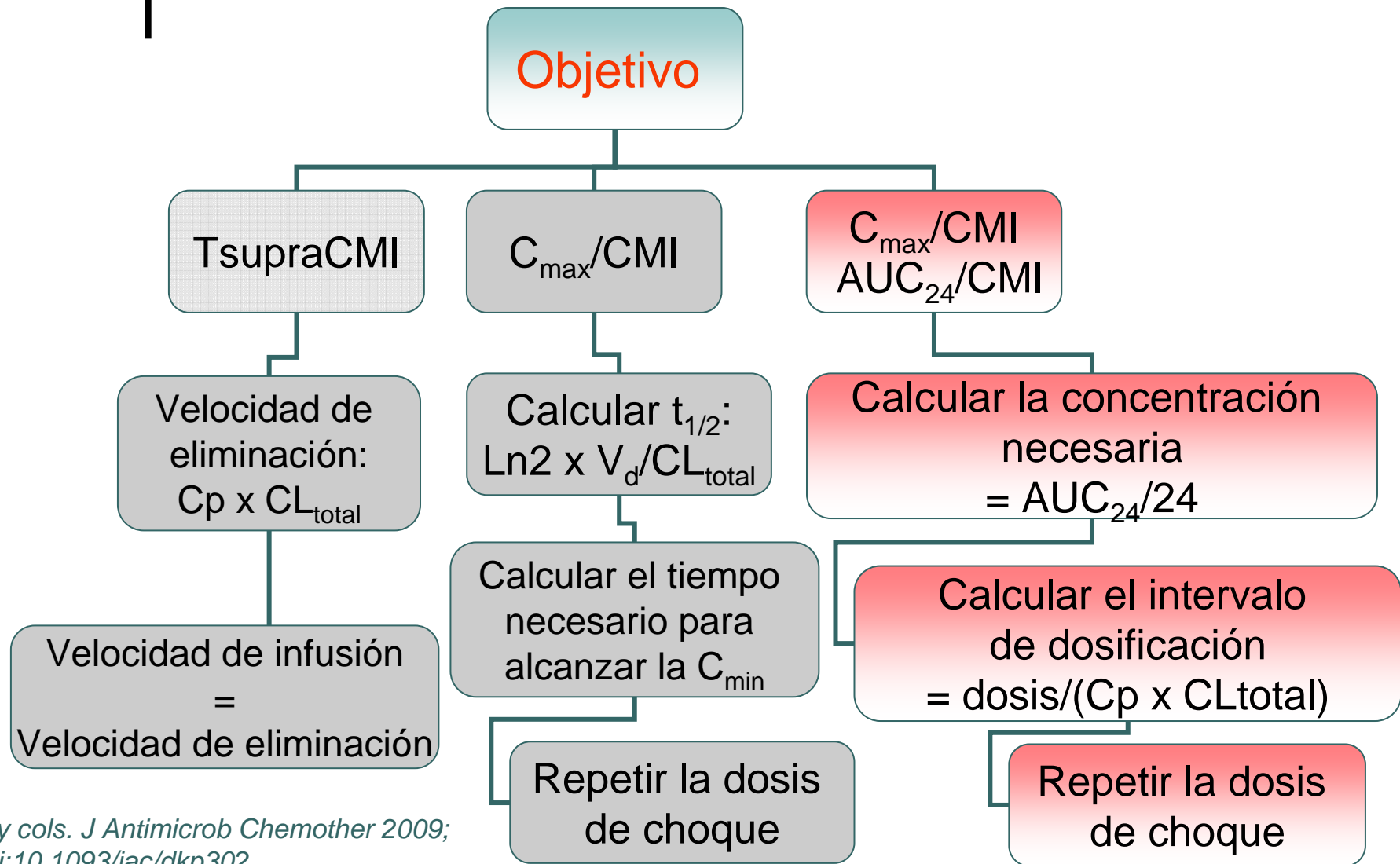
Dosificación en CRRT



Dosificación en CRRT



Dosificación en CRRT





Amicacina

- Paciente de 70 Kg
- Tratamiento empírico de sepsis nosocomial (no Enterobacteriaceae)
- CVVHDF
- Flujo efluente: 35 mL /h Kg

$$\text{Dosis de choque} = C_{\text{deseada}} \times Vd (33 \text{ L})$$

$$C_{\text{deseada}} = 8 \times \text{CMI} = 32 \text{ mg/L}$$

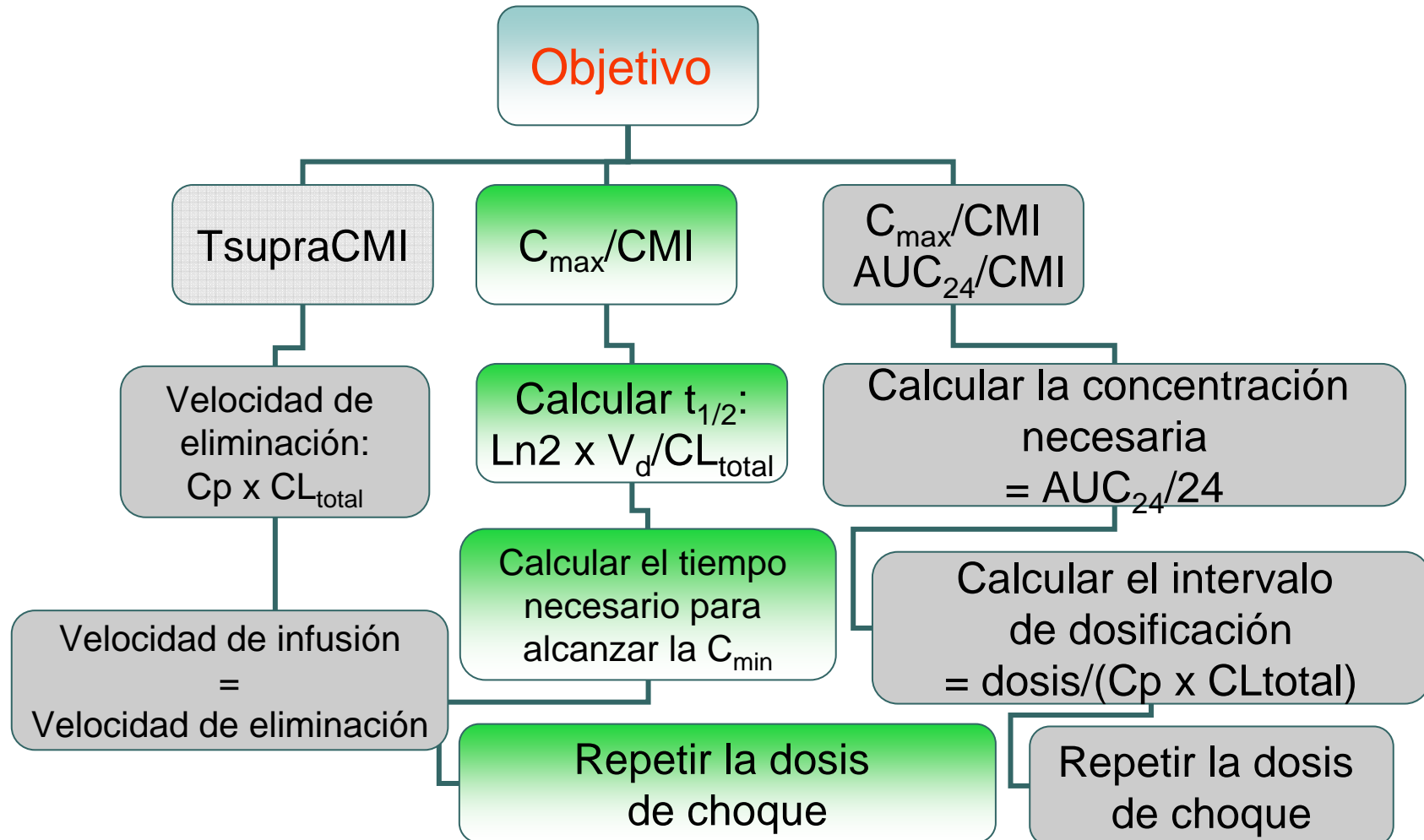
$$\text{Dosis de choque} = 32 \times 33 \approx 1000 \text{ mg}$$



Amicacina

- $Cl_{\text{CVVHDF (post)}} = (Q_f + Q_d) \times Sc$
 $= 2450 \times 0.62$
 $= 1519 \text{ mL/h} \approx 25 \text{ mL/min}$
- $Cl_{\text{total}} = Cl_{\text{CRRT}} + Cl_{\text{no-CRR}}$
 $= 25 + 23$
 $= 48 \text{ mL/min}$

Amicacina





Amicacina

- $T_{1/2} = 0.693 \times V_d / Cl_{total}$
 $= 0.693 \times 33000 / 48 = 467 \text{ min} = 7.8 \text{ h}$
- Asumiendo que $C_{min} = 1 \text{ mg/L}$, la concentración tarda en disminuir desde 32 mg/L a 1 mg/L = $5 \times t_{1/2} \approx 40 \text{ h}$
- Repetir la dosis de choque a las 40h

● ● ● | Meropenem

- Paciente de 70 Kg
- Tratamiento empírico de sepsis nosocomial (no Enterobacteriaceae/Enterobacteriaceae/*Staphylococcus*)
- CVVF (post-dilución)
- Flujo ultrafiltración: 35 mL /h Kg

$$\text{Dosis de choque} = C_{\text{deseada}} \times Vd (28 \text{ L})$$

$$C_{\text{deseada}} = 5 \times \text{CMI} = 20 \text{ mg/L}$$

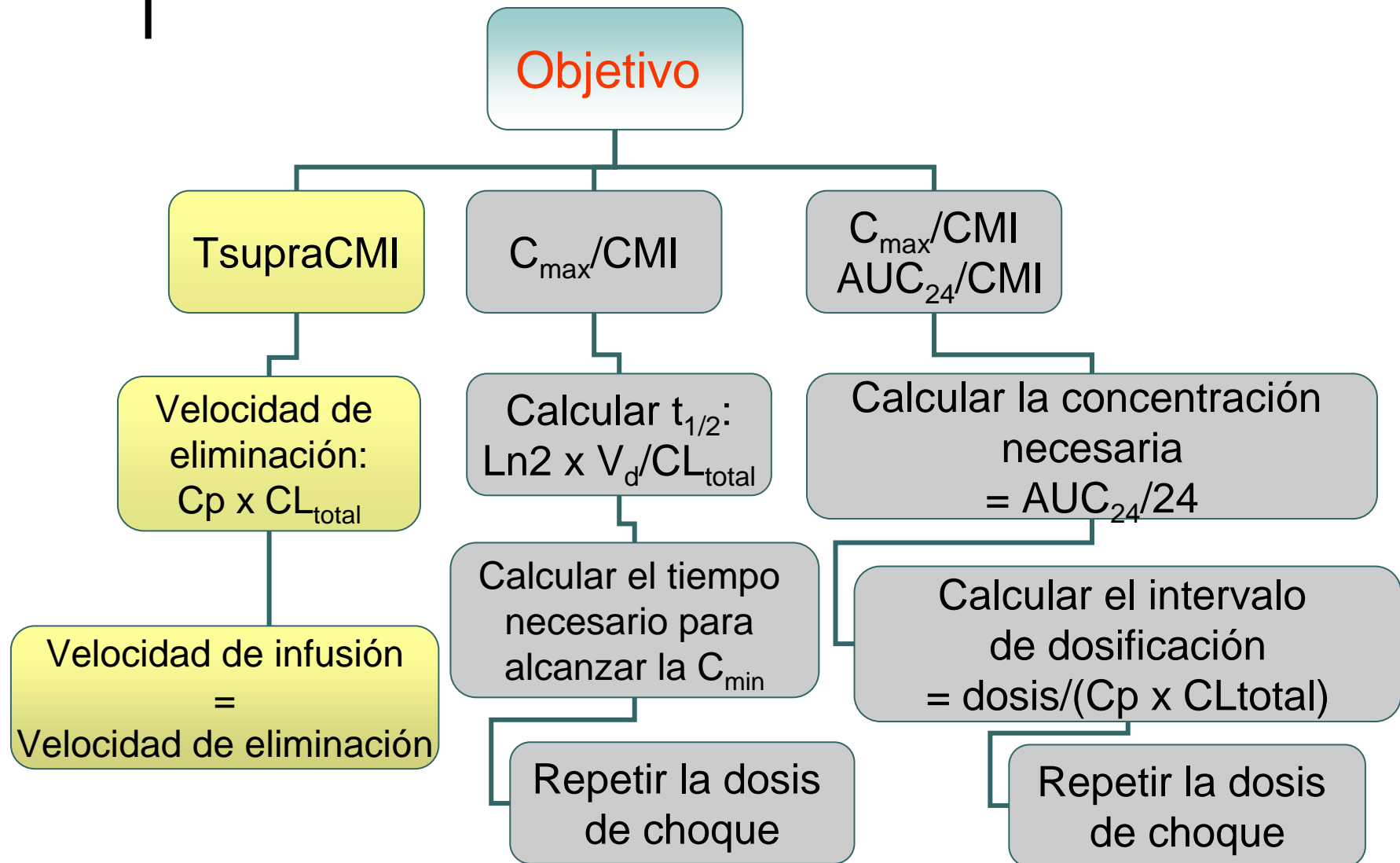
$$\text{Dosis de choque} = 20 \times 28 \approx 500 \text{ mg}$$



Doripenem

- $Cl_{CVVF (post)} = Q_f \times Sc$
 $= 2450 \times 0.95$
 $= 2327 \text{ mL/h} = 39 \text{ mL/min}$
- $Cl_{total} = Cl_{CRRT} + Cl_{no-CRR}$
 $= 39 + 60$
 $\approx 100 \text{ mL/min} = 0.1 \text{ mL/min}$

Doripenem





Doripenem

- Velocidad de eliminación = $\text{Conc} \times \text{Cl}_{\text{total}}$
= 20×0.1
= 2 mg/min
- Velocidad de perfusión = Velocidad de eliminación
= 2 mg/min