

**ANTIMICROBIANOS EN LAS UNIDADES  
DE CUIDADOS INTENSIVOS:  
OPTIMIZANDO SU USO EN LA ERA DE LA MULTIRRESISTENCIA**

 **CURSO  
ONLINE**

**3 OCTUBRE - 27 NOVIEMBRE 2018**

**<http://multirresistencia.evimed.net>**

ORGANIZAN



GESTIÓN EDUCATIVA,  
INFORMÁTICA Y LOGÍSTICA



# **RIÑÓN HIPERFILTRANTE: IMPACTO EN LOS NIVELES DE ANTIMICROBIANOS**

**DRA. MARÍA LUZ CAMPASSI**

MÉDICA COORDINADORA UTI- CLÍNICA LA PEQUEÑA FAMILIA  
MIEMBRO DEL COMITÉ DE NEFROLOGÍA CRÍTICA- SATI  
ARGENTINA


## Síndrome de Riñón Hiperfiltrante

---

El aclaramiento o *clearence* renal es el volumen de plasma depurado de una sustancia por unidad de tiempo.

El SRH es el aumento de la tasa de filtración renal que implica un mayor aclaramiento de fármacos que se eliminan por esta vía.

Se define cómo: el *clearence* de creatinina  $\geq 120$  y  $130$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en mujeres y hombres, respectivamente <sup>(1)</sup>.



# Fisiopatología

---

## SRIS

Trauma.  
Sepsis.  
Quemados.  
Pancreatitis.  
Cirugía.

## AUMENTO del GC

Expansión con  
fluidos.  
Fármacos  
vasoactivos.

## SRH

Aumento del flujo  
sanguíneo renal.  
Aumento de la tasa  
de filtración  
glomerular.

## Factores de riesgo y diagnóstico

---

Frecuencia del SRH es variable en distintas series analizadas.

Los pacientes que lo presentan son más **jóvenes**, de sexo **masculino** y han ingresado a terapia intensiva por **trauma**.

Además presentan **menores** puntuaciones en las escalas de gravedad como APACHE II y SOFA.

La recolección de orina de 8, 12 o 24 horas es la manera adecuada de realizar el **diagnóstico**, ya que los pacientes críticos presentan un volumen de distribución impredecible y cambios hemodinámicos variables dadas sus condiciones clínicas <sup>(2, 3)</sup>.

## Consecuencias del SRH

---

Los cambios farmacocinéticos en éstos pacientes pueden tener consecuencias drásticas en relación con los resultados terapéuticos esperados en los fármacos que tienen eliminación renal.

El **aumento** del *clearance* de creatinina generará: **disminución** de la vida media del fármaco, una concentración máxima y un área bajo la curva de la concentración del fármaco **inferiores**.

Esta situación cobra vital importancia cuando se trata de **antibióticos**.

## Grupos de antibióticos

---

Tiempo dependiente: el efecto bactericida depende del tiempo que el fármaco está por encima de la CIM. No poseen efecto post antibiótico. Ej:  $\beta$ -lactámicos.

Concentración dependiente: el efecto bactericida depende de la concentración alcanzada con respecto a la CIM. Poseen un gran efecto post antibiótico. Ej: aminoglucósidos, fluoroquinolonas, polimixina, metronidazol.

Perfil mixto: el efecto depende del tiempo pero con un efecto post antibiótico de moderado a prolongado. Ej: vancomicina.

## Problemática

---

Los pacientes críticamente enfermos presentan hipoalbuminemia por extravasación de proteínas al espacio extravascular.

Los antibióticos tienen una unión a proteínas variable pero la acción farmacológica depende de la fracción libre de la droga.

Ante la presencia de SRH el aumento en la tasa de filtrado glomerular genera disminución de la vida media de los fármacos con eliminación renal.

Por lo tanto el riesgo de niveles inadecuados de antibióticos es una problemática frecuente en la unidad de terapia intensiva.



CHEST

Original Research

CRITICAL CARE

## **Subtherapeutic Initial $\beta$ -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients**

### **Association Between Augmented Renal Clearance and Low Trough Drug Concentrations**

*Andrew A. Udy, MBChB; Julie M. Varghese, BPharm (Hons); Mahdi Altukroni, MD; Scott Briscoe, MSc; Brett C. McWhinney, MPhil; Jacobus P. Ungerer, MBChB; Jeffrey Lipman, MD; and Jason A. Roberts, PhD*

**CHEST 2012; 142(1):30–39**



## Concentraciones subterapéuticas iniciales de $\beta$ -lactámicos en pacientes críticos

---

En pacientes que recibían empíricamente  $\beta$ -lactámicos se dosaron niveles plasmáticos de los fármacos y se midió clearance de creatinina con recolección de orina por 8 hs.

Niveles terapéuticos deseados se definieron en:  $\geq$  CIM y  $\geq$  4 veces la CIM.

Incluyeron 52 determinaciones.

Sólo el 58% consiguieron niveles plasmáticos  $\geq$  CIM y el 31% alcanzó  $\geq$  4 veces la CIM.

## Concentraciones subterapéuticas iniciales de $\beta$ -lactámicos en pacientes críticos

---

El **82%** de los pacientes que NO alcanzó los niveles deseados del fármaco presentaron SRH en el grupo 1 y **72%** en el grupo 2.

Estos datos demuestran que los pacientes críticos con SRH y que reciben  $\beta$ -lactámicos tienen riesgo de presentar niveles inadecuados de éstos antibióticos.

Limitante del estudio: no se evaluó mortalidad.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving  $\beta$ -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial



Andrew A. Udy<sup>a,b,\*</sup>, Joel M. Dulhunty<sup>c,d</sup>, Jason A. Roberts<sup>c,d,e</sup>, Joshua S. Davis<sup>f,g</sup>, Steven A.R. Webb<sup>h,i</sup>, Rinaldo Bellomo<sup>b,j</sup>, Charles Gomersall<sup>k,l</sup>, Charudatt Shirwadkar<sup>m</sup>, Glenn M. Eastwood<sup>j</sup>, John Myburgh<sup>n,o</sup>, David L. Paterson<sup>p,q</sup>, Therese Starr<sup>c,d</sup>, Sanjoy K. Paul<sup>r</sup>, Jeffrey Lipman<sup>c,d</sup> for the BLING-II Investigators the ANZICS Clinical Trials Group

## Subestudio del BLING II

---

BLING II enroló 432 pacientes con sepsis severa que recibían  $\beta$ -lactámicos y los randomizó a infusión continua vs intermitente.

En un subgrupo de 254 pacientes se recolectó orina por 8 horas para medición de clearance de creatinina.

De éstos, 45 presentaron SRH (Cl cr  $>130$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

No encontraron diferencias significativas en: días libres de UTI a los 28 días, ni en la mortalidad a los 90 días. Si bien se evidenció una mayor cura clínica luego de 14 días del cese de antibiótico en el grupo con SRH, ésta relación se perdió en el análisis multivariado.

María Luz Campassi<sup>2</sup>, María Cecilia Gonzalez<sup>1</sup>,  
Fabio Daniel Masevicius<sup>1</sup>, Alejandro Riso Vazquez<sup>1</sup>,  
Miriam Moseinco<sup>1</sup>, Noelia Cintia Navarro<sup>1</sup>, Luciana  
Previgliano<sup>2</sup>, Nahuel Paolo Rubatto<sup>1</sup>, Martín Hernán  
Benites<sup>1</sup>, Elisa Estenssoro<sup>2</sup>, Amaldo Dubin<sup>1,3</sup>

## Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment

*Incremento da depuração renal em pacientes gravemente  
enfermos: incidência, fatores associados e efeitos no tratamento  
com vancomicina*

1. Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio  
Otamendi y Mirolí - Buenos Aires, Argentina.  
2. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General  
de Agudos "General San Martín" - La Plata,  
Argentina.  
3. Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad  
de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de  
La Plata - La Plata, Argentina.

### ABSTRACT

**Objective:** An augmented renal clearance has been described in some groups of critically ill patients, and it might induce sub-optimal concentrations of drugs eliminated by glomerular

**Results:** Augmented renal clearance was present in 103 patients (28%); they were younger ( $48 \pm 15$  versus  $65 \pm 17$  years,  $p < 0.0001$ ), had more frequent obstetric (16 versus 7%,  $p = 0.0006$ ) and trauma admissions (10 versus 3%,  $p = 0.016$ ) and fewer comorbidities. The

## SRH en el paciente crítico

---

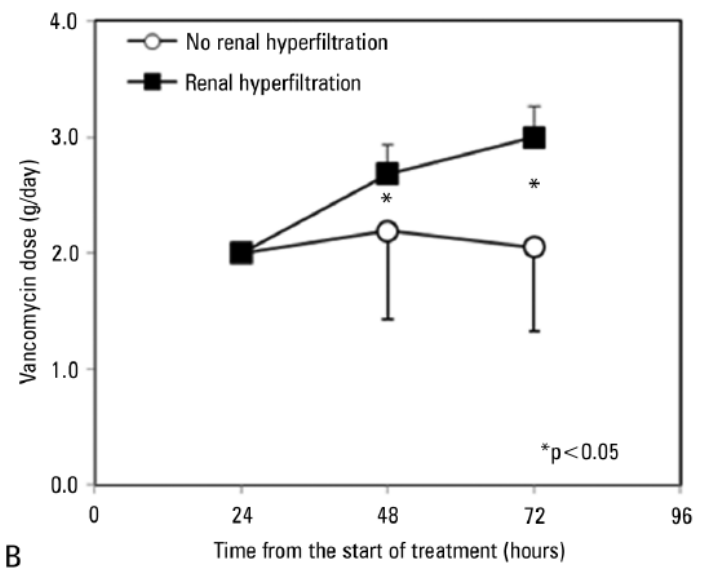
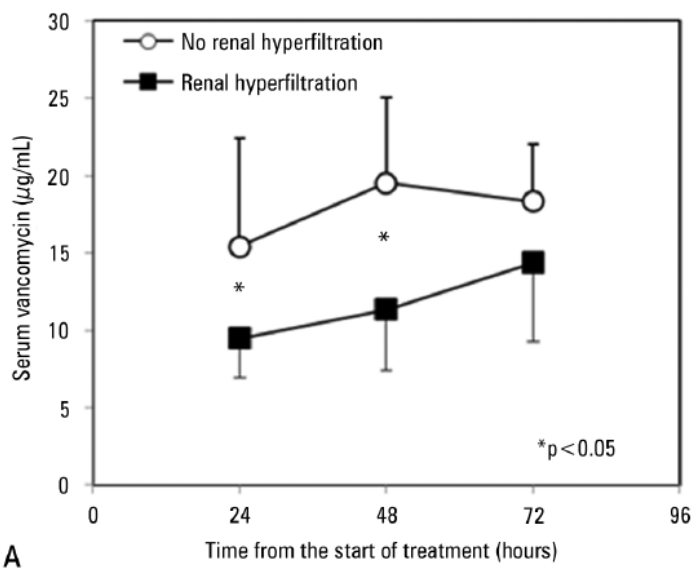
363 pacientes de una uti clínico quirúrgica fueron enrolaron en forma consecutiva por un año.

Se recolecto orina de 24 horas para objetivar el clearance de creatinina (Clcr).

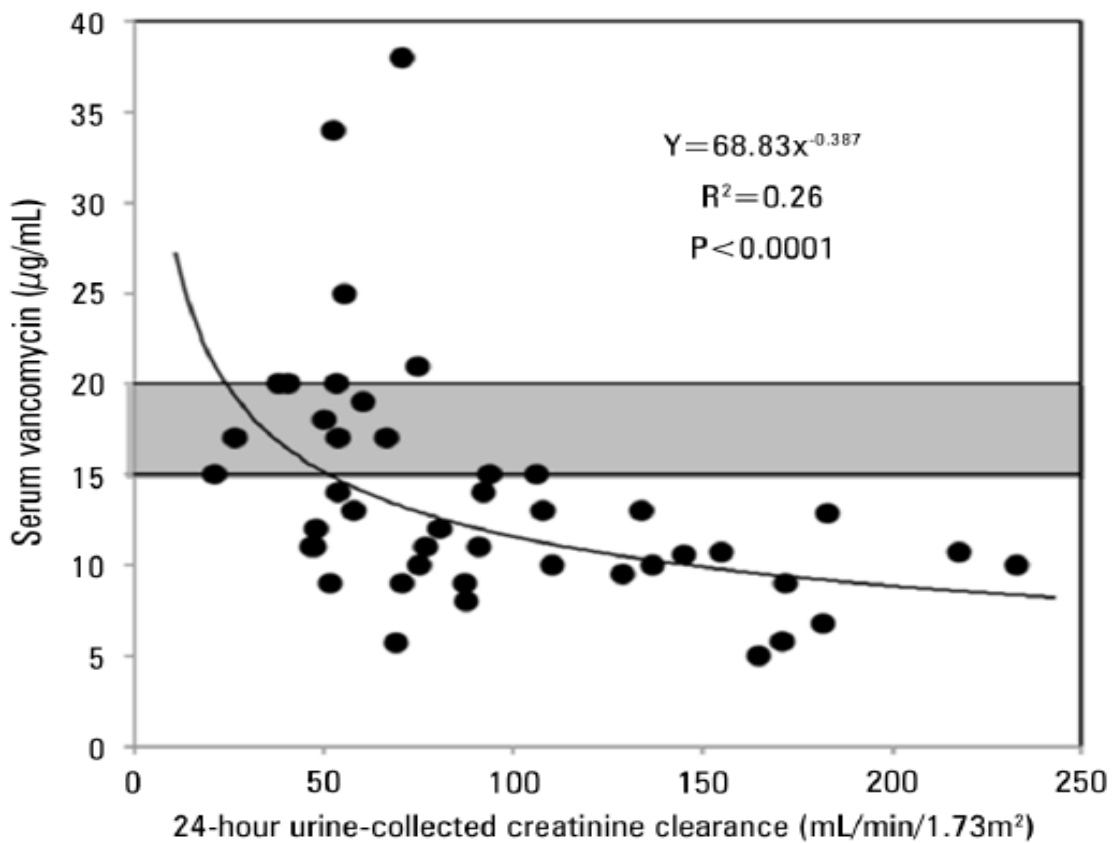
SRH fue definido cómo  $\text{Clcr} \geq 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Un subgrupo de 44 pacientes recibió vancomicina.

**Ningún** paciente con SRH presentó niveles terapéuticos adecuados de vancomicina durante las primeras 24 hs.



**Figure 2 - Panel A)** Plasma levels of vancomycin in patients with and without augmented renal clearance. **Panel B)** Doses of vancomycin in patients with and without augmented renal clearance. Data are shown as the mean  $\pm$  SD. p values are referred to the results of two-way repeated measures of ANOVA.



**Figure 3** - Relationship between plasma concentrations of vancomycin 24-hour urine-collected creatinine clearance after 24 hours from the beginning of the treatment. Dashed area is the targeted through concentration of vancomycin.



## Conclusión:

---


El SRH es una entidad frecuente en la UTI.

Su presencia conlleva la posibilidad de niveles subterapéuticos de los fármacos que tienen eliminación renal, como los antibióticos.

La consecuencia podría ser el fracaso terapéutico y el surgimiento de cepas resistentes.

Dada ésta situación deberíamos mejorar la relación PK/PD.

La infusión prolongada de antibióticos puede ser una posibilidad en éste sentido aunque son necesarios más estudios que lo demuestren.



## Bibliografía:

---

- (1) Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354 (23): 2473-83.
  - (2) Bartella JF, Mangram AJ, Byrne M, Hollingworth AK, Sucher JF, Ali-Osman FR, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: Are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? *J. Trauma Acute Care Surg* 2016; 81:1115-20
  - (3) Campassi ML, González MC, Masevicius FD, Vásquez AR, Moseinco M, Navarro NC, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: Incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiv* 2014; 26:13-20.
- 