OPTIMIZACIÓN DE DOSIS DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM MEDIANTE SIMULACIÓN PK-PD EN PACIENTES CRÍTICOS ADULTOS QUE CURSAN CON INFECCIÓN POR BGN RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS.

Nicolás Severino-Cuevas[1], Manuel Ibarra-Viñales[2], Eduardo Kattan-Tala[3], Marcelo Suarez-Martinez[4], Osvaldo Villarreal-Espinoza[5], Patricio Ross-Pérez[6]

1. Hospital Clínico UC-Christus - Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina UC
2. Universidad de la República, Uruguay
3. Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina UC
4. Hospital Clínico UC-Christus
5. Laboratorio de Microbiología, Red de Salud UC-Christus
6. Departamento de Enfermedades Infecciosas del adulto, Facultad de Medicina UC

INTRODUCCIÓN:
En UCI, las infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos que no producen metalo- ?-lactamasas representan un reto clínico debido a alteraciones fisiológicas que modifican PK/PD y a opciones terapéuticas limitadas. Aunque ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) es una alternativa clave, su dosificación estándar puede ser insuficiente, pues se basa en modelos no críticos. Modelos farmacocinéticos poblacionales (PopPK) específicos de UCI combinados con simulaciones Monte Carlo ofrecen una estrategia prometedora para optimizar la dosis de pacientes críticos, integrando datos farmacocinéticos y microbiológicos para predecir la probabilidad de alcanzar objetivos terapéuticos (PTA).

OBJETIVO:
Comparar la probabilidad de logro de objetivos PK/PD de CAZ-AVI entre esquemas de dosificación estándar y esquemas optimizados mediante PopPK + simulaciones Monte Carlo en pacientes críticos con infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos.

MÉTODOS:
Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes críticos adultos del Hospital Clínico UC-Christus entre 2022-2024 con infecciones por BGN resistentes a carbapenémicos no productoras de metalo- ?-lactamasas, que recibieron CAZ-AVI ?72 h. Se empleó un modelo PopPK validado en UCI con TFG como covariable principal (Stein et al 2019). Se simularon perfiles concentración-tiempo con dosis estándar para evaluar cumplimiento de objetivos clásicos (CAZ: 50 % fT > MIC y AVI: AVI >1 mg/L) y más exigentes o estrictos (75 % fT > 2×MIC y 75 % fT > 4×MIC; AVI >1 mg/L) en . Luego se realizaron 3.000 simulaciones Monte Carlo por estratos de función renal para proponer dosis optimizadas. Se comparó la probabilidad de logro PK/PD de la cohorte de pacientes entre dosis estándar vs dosis optimizadas; se evaluó seguridad mediante simulaciones de concentraciones máximas (C ???) de Ceftazidima para los regímenes optimizados.

RESULTADOS:
Se analizaron 33 pacientes críticos (edad ?55 años; infecciones más comunes: neumonía hospitalaria y bacteriemia; 21% shock séptico, 33% sepsis; 15% con TFG aumentada). Con dosis estándar, 100% alcanzó el objetivo clásico, pero solo 81,8 % y 63,6 % lograron los criterios exigentes. Los regímenes optimizados elevaron ese cumplimiento al 91 % en criterios exigentes. Las CIM elevadas (4-8 mg/L) y función renal aumentada se asociaron con mayor riesgo de fracaso con dosis estándar. Las C ??? simuladas para los regímenes optimizados fueron comparables a las de los esquemas estándar CONCLUSIONES: La dosificación estándar de CAZ-AVI es insuficiente para cumplir objetivos PK/PD exigentes en una proporción significativa de pacientes críticos. Los regímenes optimizados propuestos mejoran el cumplimiento de dichos objetivos, especialmente en presencia de CIM elevada o TFG elevada, sin comprometer la seguridad simulada. Es imprescindible validar estos esquemas mediante monitorización de concentraciones plasmáticas reales en UCI para confirmar su aplicabilidad clínica