

Nuevos antimicrobianos, farmacocinética y farmacodinamia. Modelos animales para la evaluación de antimicrobianos

481

EXPERIENCIA CON TIGECICLINA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

D. Sousa¹, J.M. Gutierrez², E. Miguez¹, E. Sánchez¹, P. Varela¹ y P. Llinares¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, ²Servicio de Farmacia, CHU Juan Canalejo, A Coruña.

Objetivo: Valorar la eficacia de tigeciclina en las indicaciones aprobadas en nuestro centro (A. Infección de piel y partes blandas o infección abdominal en alérgicos a betalactámicos; B. Infección polimicrobiana con presencia de SAMR; C. Infección por *Acinetobacter* sp multirresistente).

Material y métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes tratados con tigeciclina de enero a diciembre de 2007.

Resultados: Se revisaron 33 tratamientos en 30 pacientes (3 re-tratamientos): 13 (43,3%) infecciones de piel y partes blandas, 10 (33,3%) infecciones abdominales y 7 (23,3%) otras. Quince pacientes (50%) pertenecían a servicios quirúrgicos, 13 (43,3%) servicios médicos y 2 (6,6%) UCI. La edad media fue de 67,1 (27-89) años y 19 (63%) pacientes fueron mujeres. La enfermedad de base más frecuente fue la diabetes mellitus (40%). La adquisición de la infección fue nosocomial en un 66,6%. Las indicaciones fueron: A. Alergia a betalactámicos 23 (76,7%), B. Infección polimicrobiana en presencia de SARM y/o BGN productor de BLEE y/o *E. faecium* vancomicina-resistente 6 y C. Aislamiento de *Acinetobacter* sp sólo sensible a colistina 1. Tres pacientes necesitaron asociación de aminoglucósido y 4 ciprofloxacino, por aislamiento concomitante de *P. aeruginosa*. La duración media de los tratamientos fue de 18,1 (3-67) días. Solamente 3 pacientes presentaron efectos secundarios: 2 náuseas y vómitos y 1 alergia a tigeciclina. Se

utilizó tigeciclina "de rescate" (por fracaso de antibioterapia previa) en 7 (23,3%) casos y en 6 de ellos fue eficaz. En 7 (23,3%) se produjo fracaso terapéutico definido como: infección persistente en 2 (1 desarrolló resistencia en el curso de un tratamiento prolongado) y muerte directamente atribuible a la infección en 5 casos. En el 57,1% de los fracasos terapéuticos se objetivó bacteriemia, frente a un 6,3% de las curaciones (4/7 vs 1/16, $p = 0,017$). Dos de los 5 pacientes que fallecieron presentaron bacteriemia persistente (*E. faecium* resistente a vancomicina y *E. cloacae* BLEE con CMI tigeciclina = 3).

Conclusiones: 1. Las indicaciones del tratamiento con tigeciclina se han ajustado a las aprobadas por la comisión de antimicrobianos del hospital. 2. Se ha demostrado como una alternativa terapéutica eficaz incluso en casos de fracaso de antibioterapia previa. 3. La presencia de bacteriemia se asocia con un mayor porcentaje de fracasos terapéuticos.

482

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LINEZOLID, VANCOMICINA Y GENTAMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN EXPERIMENTAL DE CATÉTER POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA MEDIANTE LA TÉCNICA DEL ANTIBIOTIC-LOCK.

N. Fernández-Hidalgo, P.M. López, M.T. Martín, X. Gomis, B. Almirante, J. Gavalda y A. Pahissa

Laboratorio de Investigación, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: En caso de infección de catéter por *S. aureus* se recomienda la retirada del mismo, aunque esto no siempre es posible. La resistencia a meticilina de *S. aureus*, además, representa una dificultad añadida en el tratamiento de este tipo de infecciones. En este estudio se evaluó la actividad de linezolid (LNZ), vancomicina (VAN) y gentamicina (GEN) en el tratamiento conservador de la infección experimental de catéter por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) mediante la técnica del antibiotic-lock (ALT).

Métodos: Se insertó quirúrgicamente un catéter en la vena cava inferior de conejos New Zealand C1. Los catéteres se inocularon con 0,3 mL de caldo TSB que contenía una suspensión de 10^8 ufc/mL de una cepa de SARM aislada de un paciente con infección de catéter venoso central. A las 24 h se retiró el inóculo y los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: Control, sin antibiótico; LNZ 2 mg/mL, VAN 2 mg/mL o GEN 40 mg/mL. Los catéteres se rellenaron con la solución comercial de antibiótico durante 24 h; finalizado este periodo los animales se sacrificaron y se cultivó la punta del catéter (rodaje en placa, lavado intraluminal y sonicado). Se analizaron las diferencias en el log UFC/segmento de catéter (Mann-Whitney). A las muestras negativas se les asignó un valor de ufc = 1. Se consideró significativa una $P < 0,05$.

Resultados:

GRUPO	N	Lavado	Sonicado
		Media logUFC (IC95)	Media logUFC (IC95)
Control	9	5,78 (4,55-7,01)	5,25 (4,33-6,18)
LNZ 2 mg/mL	13	3,81 (2,20-5,42)	4,18 (3,30-5,06)
VAN 2 mg/mL	13	4,52 (3,44-5,60)	4,40 (3,38-5,42)
GEN 40 mg/mL	8	2,62 (-0,2-5,26)*	1,81 (0,46-3,16)*§

N: número total de animales; * $p < 0,05$ vs Control § $p < 0,02$ vs LNZ y VAN

Conclusión: GEN fue el único antibiótico estudiado que redujo significativamente el número de ufc recuperadas de los catéteres.

LA ADMINISTRACIÓN DE LIPOPEPTIDOS ANTIMICROBIANOS DERIVADOS DE LA LACTOFERRINA PROTEGE FRENTE AL CHOQUE SÉPTICO LETAL EN UN MODELO MURINO

S. Sánchez-Gómez¹, I. Moriyón¹, J. Leiva-León², K. Lohner³, K. Brandenburg⁴, R. Jerala⁵, S. E. Blondelle⁶, J. Andrä⁴, D. Monreal¹ y G. Martínez de Tejada¹

¹Dpto. de Microbiología, Universidad de Navarra, Pamplona.

²Servicio de Microbiología, ³Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

⁴Austrian Academy of Sciences, Inst. of Biophysics and X-Ray Structure Res, Graz, Austria. ⁵Division of Biophysics, Leibniz-Ctr. for Med. and Biosciences, Borstel, Alemania. ⁶Dpt. of Biotechnology, ⁵Natl. Inst. of Chemistry, Ljubljana, Eslovenia.

⁶Dpt. of Biochemistry / Microbiology, Torrey Pines Inst. for Molecular Studies, San Diego, CA, EE.UU.

Introducción: El choque séptico o endotóxico es la causa más frecuente de muerte en las unidades de cuidados intensivos y provoca una elevada morbilidad en los hospitales de todo el mundo. Esta patología es el resultado de una desmedida respuesta del sistema inmunológico a la liberación de ciertos componentes microbianos, como el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gram-negativas. Las terapias antimicrobianas actuales no sólo no protegen frente al choque séptico sino que a menudo lo agravan al provocar una liberación adicional de LPS. Por ello, nuestro **objetivo** es desarrollar péptidos antimicrobianos con capacidad de neutralizar el LPS.

Material y métodos: Se sintetizaron péptidos y lipopéptidos análogos a la región de unión al LPS de la proteína humana lactoferrina y se estudió: (1), su CMI frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*; (2), su capacidad de unión in vitro al LPS de estas bacterias cuantificando su habilidad para desplazar la sonda fluorescente BODIPY TR cadaverine unida a la endotoxina; (3), su toxicidad sobre células HeLa utilizando el método del MTT y del rojo neutro; (4), su actividad hemolítica sobre eritrocitos humanos; y (5), su capacidad para proteger a ratones frente a un choque séptico provocado por la administración de una dosis letal de LPS de *P. aeruginosa* o de *E. coli*.

Resultados: La CMI de la mayoría de los compuestos sobre *E. coli* fue inferior a 16 microg/mL y con uno de ellos se obtuvo una CMI de 8 microg/mL frente a *P. aeruginosa*. Se seleccionaron los péptidos con mayor afinidad in vitro por el LPS. De estos compuestos, la mayoría resultaron inocuos frente a células HeLa y eritrocitos humanos. Varios lipopéptidos protegieron a los ratones frente al choque séptico provocado por el LPS de *P. aeruginosa* con tanta eficacia como la polimixina B y esta protección se correlacionó con la reducción del TNF- α en los animales. Sin embargo, la polimixina B no protegió a los ratones inoculados con LPS de *E. coli*, mientras que algunos péptidos confirieron una protección muy significativa.

Conclusiones: Dada su inocuidad y su capacidad antimicrobiana y antiendotóxica, nuestros compuestos podrían ser la base para el desarrollo de terapias eficaces frente al choque séptico.

EFICACIA DE ANFOTERICINA B LIPOSOMAL (ABL), ANFOTERICINA B DEOXCILATO (ABD) O CASPOFUNGINA (CAS) EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE CATÉTER (IC) EXPERIMENTAL POR CANDIDA (CI) MEDIANTE LA TÉCNICA DEL SELLADO DE CATÉTER (SC)

P.M. López, J. Gavalda, M.T. Martín, N. Fernández-Hidalgo, X. Gomis y A. Pahissa

Laboratorio de Investigación, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La capacidad de especies de *Candida* para crecer formando biofilms dificulta el tratamiento de catéte-

res infectados por estos microorganismos. En algunas situaciones la retirada del catéter no es posible, a pesar de lo indicado en el tratamiento de las IC por *Candida*. En este estudio se evaluó la eficacia de la ABL, ABD y caspofungina en el tratamiento de la IC experimental por *Candida* mediante el SC con antifúngicos.

Métodos: A conejos NZ C1 se les implantó un catéter de silicona en la vena cava inferior mediante acceso quirúrgico a través de la vena yugular. Seguidamente el catéter fue cebado con una suspensión de 10^7 ufc/mL de las cepas *C. albicans* 176 (CA176), o *C. albicans* 171 (CG) en Medio Antibiótico # 3 + 8% glucosa. A las 48 h se retiró el inóculo y los catéteres se llenaron con la solución de antifúngico apropiada durante 48 h más. Grupos de tratamiento: Control, sin tratamiento; ABL 5 mg/mL; CAS 5 mg/mL; y ABD 5 mg/mL. Al final del período de tratamiento se sacrificaron los animales y la IC se evaluó mediante hemocultivos transcatéter, las técnicas de rodaje en placa y cultivos del lavado intraluminal y sonicado de la punta del catéter. Se evaluaron las diferencias en la tasa de catéteres positivos (Ji cuadrado) y del logUFC (Mann-Whitney). Se consideró significación estadística cuando $P < 0,05$.

Resultados:

	CA176		CG171	
	S + /N total (%)	S media logUFC (SD)	S + /N total (%)	S media logUFC (SD)
Control	17/17 (100)	4,97 \pm 0,89	13/13 (100)	4,82 \pm 1,35
ABL	2/22 (9,1) ^s	0,48 \pm 0,65 ^s	6/13 (46,1) [*]	0,82 \pm 0,75 ^s
CAS	3/21 (14,3) ^s	0,59 \pm 0,74 ^s	3/9 (33,3) [*]	1,41 \pm 1,7 ^s
ABD	5/21 (23,8) ^s	0,94 \pm 1,44 ^s	8/14 (57,1) [*]	1,26 \pm 1,4 ^s

S = sonicado; + = positivo. ^sP < 0,001 vs control. ^{*}P " 0,016 vs control.

Conclusión: El SC con ABL, CAS o ABD se mostró eficaz en comparación con los controles para el tratamiento de la IC experimental por CA y CG, aunque el resultado fue mejor para CA que para CG. Nuevos estudios con otros antifúngicos y otras especies de *Candida* implicadas en la IC aportarían mayor conocimiento de la utilidad del SC en el tratamiento conservador de la IC.

EFICACIA DE VANCOMICINA (VAN) A DOSIS ALTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS EXPERIMENTAL (EE) POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA (SARM) Y CON SENSIBILIDAD DISMINUIDA A LOS GLICOPÉPTIDOS (GISA)

C. García de la Mària¹, Y. Armero¹, F. Marco¹, D. Soy², A. Moreno³, del Río A³, M. Almela¹, C.A. Mestres⁴, M.T. Jiménez de Anta¹, J.M. Gatell³ y J.M. Miró³

¹Servicio de Microbiología; ²Servicio de Farmacia; ³Servicio de Enfermedades Infecciosas; ⁴Instituto Cardiovascular, IDIBAPS-Hospital Clínic Universitari. Barcelona.

Introducción/Objetivo: Estudios clínicos recientes señalan la importancia de optimizar la dosis de vancomicina (Van) en el tratamiento de las infecciones graves por SARM, especialmente en aquellas cepas que muestran una CMI de 2 mg/L a Van. El indicador farmacodinámico utilizado es el cociente, entre el área bajo la curva y la CMI (ABC/CMI), superior a 350. El objetivo de este estudio ha sido comparar la eficacia de Van en una dosis alta (1g iv/ cada 6 h) (Van-HD) con la pauta de 1g iv cada 12 h (Van-RD) en el modelo de la EE por SARM y GISA.

Metodología: Las CMI/CMB para Van de las cepas SARM 277 y GISA (ATCC 700788) fueron de 2/2 y 8/128 mg/L respectivamente. A las 24 h de producir una lesión valvular aórtica se administró el inóculo (10^5 - 10^6 ufc/mL iv). El tratamiento antibiótico se inició a las 16h de la infección y se mantuvo dos días. Van se administró mediante un sistema

de infusión controlado por ordenador que simula la farmacocinética que siguen los antibióticos en humanos. Los niveles pico y valle alcanzados con Van-RD (1 gr iv c/12 h) o Van-HD (1 gr. iv c/6 h) fueron 46/6 mg/L y 50/20 mg/L respectivamente. Las medias \pm DE del ABC fueron de 299 ± 18 y 666 ± 90 mg·h/L, respectivamente. Los animales control se sacrificaron al inicio del tratamiento y los animales tratados 6h después del final del tratamiento, cultivándose las vegetaciones valvulares de forma cuantitativa.

Resultados: El grupo de Van-HD presentó una tendencia a esterilizar más vegetaciones (9/18 [50%]) que el grupo de Van-RD (7/20 [35%]) ($p = 0,35$) y a reducir más la densidad de bacterias en las vegetaciones que el grupo de Van-RD ($1 [0-2] \log_{10} \text{ ufc/g veg}$ vs. $2 [0-5,6] \log_{10} \text{ ufc/g veg}$) ($p = 0,13$) pero no fueron significativas. Para la cepa GISA, se esterilizaron el mismo número de vegetaciones con ambos tratamientos (4/20 [20%]), pero en el grupo Van-HD hubo un descenso significativo del recuento de bacterias en las vegetaciones respecto a Van-RD ($2,4 [2-4] \log_{10} \text{ ufc/g veg}$ vs. $6,6 [2-6,9] \log_{10} \text{ ufc/g veg}$) ($p = 0,03$).

Conclusiones: En la EE por SARM, con la pauta de Van-HD se esterilizaron más vegetaciones y se redujo más la concentración de bacterias en las vegetaciones que con la pauta Van-RD, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En la EE por GISA, la pauta de Van-HD fue más activa que la Van-RD, aunque no esterilizó más vegetaciones. Los beneficios de administrar vancomicina a altas dosis tendrán que ser sopesados con el posible incremento de la nefrotoxicidad.

486

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA (SARM): EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS MEDIANTE ANALISIS FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO

A. Canut¹, A. Rodríguez-Gascón², A. Isla², H. Maortua¹, A. Labora¹ y J.L. Pedraz²

¹Sección de Microbiología, Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.

²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria.

Introducción/objetivos: *Staphylococcus aureus* es uno de los patógenos más frecuentes en el hospital, con frecuencia multirresistente y agente causal de procesos infecciosos graves, siendo además, un patógeno emergente en la comunidad. En aislados de SARM, el progresivo aumento de la CMI₉₀ a vancomicina y los fracasos clínicos observados si presentan CMI₉₀ ≥ 1 mg/L, hacen necesaria la introducción de nuevos antibióticos. Debido a la importancia de los regímenes de dosificación en el éxito de los tratamientos, el objetivo el presente estudio ha sido la aplicación de métodos farmacocinéticos/farmacodinámicos en la evaluación de los antibióticos utilizados en este tipo de infecciones: vancomicina (1 g/12 h, 1g/8 h, 1,5 g/8 h, 1,5 g/ 6 h y 2 g/12 h), linezolid (600 mg/12 h), daptomicina (4, 6 y 8 mg/Kg/día) y tigeciclina (50 mg/12 h).

Material y métodos: A partir de datos de sensibilidad microbiológica (base de datos europea) y de los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos objeto de estudio y mediante simulación de Monte Carlo, se ha calculado la probabilidad de éxito de los tratamientos (PTA). En el caso de linezolid, daptomicina y tigeciclina, la eficacia está condicionada a que se alcancen valores de ABC/CMI superiores a 100, 438 y 18, respectivamente. En el caso de vancomicina, la eficacia se relaciona con valores de ABC/CMI superiores a 400; además, la concentración plasmática libre mínima debe ser superior a 4 veces la CMI ($C_{\text{min}} \text{ libre/CMI} > 4$).

Resultados: Se ha obtenido una alta probabilidad de éxito de los tratamientos (PTA) con tigeciclina (94%), linezolid (98%) y daptomicina (100%). En el caso de vancomicina, la probabilidad de éxito depende del régimen de dosificación. Con la dosis estándar de 1 g/12h la probabilidad de alcanzar

una $C_{\text{min}} \text{ libre/CMI} > 4$ es del 70% y la probabilidad de alcanzar el ABC/CMI > 400 del 68%. Para alcanzar valores de ABC/CMI > 400 se necesitan al menos 1 g/8 h o 2 g/12 h. Con estas dosificaciones, la probabilidad de lograr una $C_{\text{min}} \text{ libre/CMI} > 4$ es del 83%.

Conclusión: Sólo dosis elevadas de vancomicina permiten alcanzar valores de PTA $> 90\%$, dosis que pueden inducir nefrotoxicidad. Linezolid, daptomicina y tigeciclina presentan probabilidades de éxito superiores al 94% con todas las dosificaciones estudiadas.

487

MARCADORES DE CALIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CRÍTICOS INGRESADOS EN UCI

F. Alvarez-Lerma¹, M. Palomar², P. Olaechea³, J.J. Otal⁴, J.I. Ortiz⁵, L. Iglesias⁶, P. Ibañez⁷, R. Jorda⁸ y Grupo de Estudio ENVIN-HELICS

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario del Mar, Barcelona. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona. ³Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Galdakao, Vizcaya. ⁴Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona. ⁵Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Infanta Elena, Huelva. ⁶Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Central de Asturias, Oviedo. ⁷Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Sant Llatzar, Palma de Mallorca. ⁸Servicio de Medicina Intensiva, Clínica Rotger, Palma de Mallorca.

Objetivo: Identificar los valores de referencia de diferentes marcadores de calidad en la utilización de antimicrobianos (ATM) en pacientes críticos

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional que incluye los pacientes ingresados en UCI durante los periodos del estudio ENVIN, en los años 2005 y 2006. Se han definido las siguientes tasas como marcadores de calidad: 1) Ratio de uso de ATM, 2) Tasa de tratamientos dirigidos, 3) Tasa global de cambios en los ATM utilizados para tratamiento, 4) Tasa de cambio de ATM por tratamiento inapropiado, 5) Tasa de cambio de ATM por ajuste o desescalada, 6) Tasas de utilización de DDS, 7) Duración de la profilaxis de cefazolina, amoxicilina-clavulanico y cefuroxima. Se presentan los resultados en porcentajes de cada categoría. Se comparan los resultados de los dos años estudiados.

Resultados: Se han incluido 20.430 pacientes, de los que 11.799 (57,8%) han utilizado 25.770 ATM. Los indicadores de calidad de uso de ATM se incluyen en la siguiente tabla:

	2005	2006	2007
Nº días de uso ATM / Nº de días de estancia UCI x 100	114	101,5	112,4
Nº de ATM dirigidos/ Nº ATM utilizados en trat. x 100	24,33	24,07	23,13
Nº de ATB cambiados / Nº ATM utilizados en trat. x 100	23,4	24,66	24,23
Nº de ATM cambiados por ser inapropiados/ Nº total ATM empíricos x 100	6,6	5,9	5,62
Nº de ATM cambiados por ajuste/ desescalada / Nº total de ATM empíricos x 100	5,7	6,6	7,22
Días de utilización de ATB en profilaxis (media)			
– Cefazolina	2,32	2,39	2,53
– Amoxicilina-clavulánico	4,3	4,4	4,0
– Cefuroxima	2,5	2,8	2,4

Conclusiones: Elevada tasa de uso de ATM en UCI. La cuarta parte de los ATM en tratamiento se utilizan de forma dirigida y otra cuarta parte cambian. Han disminuido los cambios por tratamiento inapropiado y han aumentado los cambios por ajuste. Aumenta el empleo de DDS. La duración de los ATM en profilaxis se prolonga más días de los indicados.

FARMACOCINÉTICA DE LA TEICOPLANINA EN INFECCIONES OSTEOARICULARES. IMPACTO SOBRE EL INTERVALO DE DOSIFICACIÓN

M.B. Sánchez¹, G. Peralta², V. Vadía-Serrano¹, J.M. Nicolás¹ y A. Mediavilla¹

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués De Valdecilla. Santander. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Sierrallana. Torrelavega.

Introducción: La teicoplanina habitualmente se administra cada 24 horas. Sin embargo su larga semivida de eliminación podría permitir intervalos de dosificación más prolongados. Analizamos farmacocinética de la teicoplanina en pacientes con infecciones osteoarticulares.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente todos los casos de infecciones osteoarticulares tratados con teicoplanina entre 2005 y 2008 y con al menos dos determinaciones de sus concentraciones plasmáticas. Las concentraciones de teicoplanina se determinaron siempre en el valle (Cmin, justo antes de la administración) y en el pico (Cmax, 1 hora después de finalizar su infusión) mediante inmunoenálisis de fluorescencia polarizada (IMX-Abbott). Las dosis e intervalos de teicoplanina se ajustaron para obtener Cmin ~ 20 mg/L y Cmax > 40 mg/L. Para las comparaciones de múltiples grupos se utilizó el test de Friedman. Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil).

Resultados: Durante el periodo de estudio identificamos 40 pacientes con edad media 64 años (rango 15-90). Los parámetros farmacocinéticos están reflejados en la tabla. La dosis diaria por kg de peso necesaria para alcanzar la Cmin y Cmax dianas disminuyó significativamente durante el tratamiento ($p < 0,001$), reflejando un aumento de la vida media de la teicoplanina ($p < 0,001$), sin que se detectaran cambios significativos en la Creatinina plasmática. El intervalo de administración pasó de 24 horas (rango 12-48 h) en la primera determinación a 48 h (rango 24-96 h) en la tercera y 72 horas (rango 48-96 h) en la quinta determinación ($p < 0,001$).

n	Días de tratamiento	Dosis (mg/kg/día)	Cmin (mg/L)	Cmax (mg/L)	Vida media (h)
1°	40	5 (3-6,8)	7,7 (5,7-9,8)	17,2 (12,3-22,8)	46,2 (35,7-55,5)
2°	40	12 (8-14)	8,4 (5,8-9,6)	26,3 (21,1-26,3)	22,4 (17,7-29)
3°	26	21 (16-30)	5,7 (4,6-6,3)	22,3 (19,3-26,8)	68,5 (61,3-84,2)
4°	11	31 (23-43)	3,8 (3,5-5,9)	20,7 (18,7-22,4)	60,8 (48,7-66,6)
5°	9	42 (33-62)	3,9 (3,6-4,1)	19,6 (18,8-23,5)	72,4 (60,3-89,3)

Conclusiones: en pacientes con infecciones osteoarticulares la vida media de la teicoplanina se prolonga a medida que se alarga el tratamiento, lo que permite aumentar su intervalo de administración y disminuir la dosis diaria sin que con ello caigan sus concentraciones plasmáticas.

ESTUDIO PROSPECTIVO CON RIFAMPICINA EN PACIENTES CON UNA INFECCIÓN PRODUCIDA POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

A. Gómez-Guiu, B. Sádaba, M. Urdaneta, M.A. Campanero, E. García-Quetglas y J.R. Azanza
Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra.

Introducción: Rifampicina se utiliza habitualmente por vía oral como terapia antituberculosa. También está indicada como tratamiento de infecciones por cocos grampositivos, tanto por

vía oral como intravenosa. No se ha establecido una asociación clara entre las concentraciones plasmáticas de rifampicina y su eficacia o toxicidad. Esta situación permite la investigación de posibles relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas que ayuden a optimizar el tratamiento con rifampicina.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo en pacientes en tratamiento de una infección por cocos grampositivos con rifampicina. Se extrajeron entre 1 y 6 muestras de sangre durante un intervalo de administración, después de al menos 24 horas de tratamiento. Se realizó un ajuste no compartimental de los datos, mediante el programa WinNonlin Professional, versión 5.2.

Resultados: Participaron 22 pacientes, 17 varones y 5 mujeres, con una edad media de 60 años (rango 30-95 años), 82 kg de peso (rango 64-110 kg) y 1,64 m de estatura media (rango: 1,17-1,83 kg). Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

En su mayoría presentaban infecciones asociadas con la presencia de material extraño. En 10 casos se aisló *Staphylococcus aureus* y en 6 casos *S. coagulans* negativo. Los parámetros farmacocinéticos calculados se muestran en la siguiente tabla:

	450 mg/12 h iv n = 3	600 mg/24 h iv n = 12	600 mg/24 h oral n = 7
Cmax (mg/l)	11,89 ± 3,86	9,55 ± 3,12	7,04 ± 7,09
Cmin (mg/l)	1,623 ± 0,64	0,50 ± 0,73	0,284 ± 0,37
AUCinf (mgxh/l)	84,8 ± 61,8	63,5 ± 30,6	75,4 ± 53,2
t1/2 (h)	4,29 ± 0,08	6,41 ± 5,89	3,17 ± 2,0
Vd (L)	88,8 ± 63	89,4 ± 51,6	54,7 ± 23*
Cl (l/h)	14,5 ± 10,5	11,1 ± 4,7	10,4 ± 5,3*

*:relativo a la biodisponibilidad

La administración del fármaco cada 12 horas dio lugar siempre a concentraciones al final del intervalo de administración superiores a 1 mg/l, valor del punto de corte de sensibilidad de las bacterias grampositivas a rifampicina. Cuando la administración se realizó cada 24 horas, únicamente se consiguió en dos de los pacientes que recibieron tratamiento intravenoso. Queda por evaluar la relación entre la farmacocinética y la evolución, tanto clínica como microbiológica, así como realizar un análisis farmacocinético poblacional que permita ajustar la dosis en función de características concretas del paciente.

Conclusiones: La administración de rifampicina cada 24 horas, tanto por vía oral como intravenosa, puede ser menos eficaz en el caso de que el efecto dependa del tiempo en el que la concentración en sangre se encuentre por encima de la CMI de la bacteria.