



UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y
FARMACÉUTICAS**

***“Desarrollo de un protocolo de pesquisa y
optimización de dosificación de antimicrobianos
en pacientes hiperfiltradores de UPC”***

**Residencia presentada a la Universidad de Chile para optar al
Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención
Farmacéutica por:**

Felipe Eduardo Soto Vargas

**Director de Residencia: Dr. QF Matías Martínez Olguín
Co-directora de Residencia: Dra. Cecilia Luengo Messen**

Santiago-Chile

Agosto 2023.

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE RESIDENCIA.

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Residencia presentada por el candidato

Felipe Eduardo Soto Vargas

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Residencia como requisito para optar al Título Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, en el examen público rendido el día

Director de Residencia:

Dr. QF Matías Martínez Olguín _____

Co-directora de Residencia:

Dra. Cecilia Luengo Messen _____

Comisión Evaluadora de Residencia:

Dra. QF Marcela Jirón Aliste (Presidenta) _____

Dr. QF Ariel Castro Lara _____

Dr. QF Daniel Palma Vallejos _____

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo que me han dado, la comprensión que han tenido de no vernos tan seguido como quisiéramos y por confiar en mi en este proceso.

A mis perras Lola, Estela, Greta, Peca y Maki que siempre están felices de verme cuando las voy a visitar, en especial a Nahun y Pinta que partieron sin poder despedirme.

A mis amigas Vale y Andrea por el animo que me han dado a la distancia y darse el tiempo de conversar un rato, aunque siempre estén ocupadas.

A mis colegas del Van Buren, gracias por apoyarme en este proceso, principalmente a Rosi que siempre está pendiente de cómo van los estudios.

A los profesores de la especialidad por tener siempre buena disposición a responder las preguntas y explicar los contenidos. A Matías por guiarme durante la tesis en las dudas que surgían sobre el proyecto.

A Marcial Cariqueo por la guía, formación y conocimientos que me entregó de la UCI, que me ayudó a analizar las cosas desde otro punto de vista y me enseñó mucho sobre la profesión.

Al equipo de la UCI por la buena acogida, principalmente Ale Cerda y Diego, quienes me enseñaron sobre medicina y me incluyeron como uno más de ellos.

A las QFs Fernanda y Matilde, que me enseñaron mucho sobre antimicrobianos y siempre me consideraban para la toma de decisiones de las terapias durante la residencia.

A mis compañeras de beca Beatriz, Macarena y Pamela, con quienes en las buenas y en las malas nos acompañamos y nos alentamos. Sobre todo, a la Bea gracias por ser mi amiga y soportarme.

A todos los compañeros y amistades que tuve durante la beca, Nadia, Katha, Coni, Arturo, Julio, Nati, Rodrigo, Levet, Nico y Cami con los que compartimos cafés y almuerzos, intercambiando experiencias o hablando de la vida.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
Paciente crítico y sepsis	1
Uso de antimicrobianos en paciente crítico	2
Clearance de creatinina e hiperfiltración	2
Hiperfiltración y alteraciones farmacocinéticas	4
Objetivos	7
General	7
Específicos	7
METODOLOGÍA	8
Diseño de estudio	8
Criterios de selección	8
Fase recopilatoria	8
Fase de análisis y desarrollo	11
Fase de desarrollo	12
Desenlaces evaluados	14
– Prevalencia de hiperfiltración.....	14
– Optimización de tratamiento antimicrobiano	15
– Tiempo de estadía en UPC.....	15
– Efectividad clínica de tratamiento antimicrobiano	15
Métodos estadísticos	15
Ética	16
RESULTADOS	17
Caracterización de la población en estudio	17
Análisis de regresión multivariable para factores de riesgo	19
Curvas ROC	21
Prevalencia de hiperfiltración	24
Caracterización antimicrobianos evaluados	24
Optimización de tratamiento antimicrobiano	25
Tiempo de estadía en UPC	26
Efectividad clínica de la optimización de tratamiento	28
Disminución de PCR.....	28
Disminución de leucocitos.....	28

Disminución de la mortalidad.....	30
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXOS.....	48
Anexo 1. Tabla de cálculo e interpretación de SOFA.....	48
Anexo 2. Carta de aprobación comité ético-científico.....	49
Anexo 3. Tabla de recolección de datos.....	50
Anexo 4. Planilla de apoyo a UPC para cálculo de ecuación.....	51
Anexo 5. Protocolo de pesquisa de hiperfiltración y optimización de esquemas antimicrobianos.....	52

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala SOFA	1
Tabla 2. Criterios e interpretacion utilizados por scores ARC y ARCTIC.....	4
Tabla 3. Antimicrobianos que cuentan con sugerencias de uso en hiperfiltración	10
Tabla 4. Variables para utilizar en regresión logística bivariada.....	12
Tabla 5. Caracterización de la población estudiada	18
Tabla 6. Regresión logística multivariada de hiperfiltración	19
Tabla 7. Coeficientes de factores asociados a hiperfiltración que resultaron significativos	20
Tabla 8. Comparación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN	23
Tabla 9. Comparación de mortalidad	30

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Índices o parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de antimicrobianos y sus cambios en hiperfiltración.	5
Figura 2. Flujo de selección de pacientes para detección de hiperfiltradores	9
Figura 3. Análisis de uso de antimicrobianos en pacientes hiperfiltradores.	14
Figura 4. Diagrama de flujo de ingreso de pacientes al estudio.....	17
Figura 5. Ecuaciones para calcular probabilidad de paciente hiperfiltrador.	20
Figura 6. Presentación gráfica de curva ROC para ecuación 2.....	21
Figura 7. Presentación gráfica de curva ROC para score ARC.....	22
Figura 8. Presentación gráfica de curva ROC para score ARCTIC	22
Figura 9. Riesgo de hiperfiltración en pacientes sin medición de clearance de creatinina.	24
Figura 10. Frecuencia de uso de antimicrobianos.	25
Figura 11. Optimización de antimicrobianos utilizados en hiperfiltración según protocolo sugerido.	26
Figura 12. Diferencia entre tiempos de estadía.....	27
Figura 13. Comparación de PCR por optimización de esquema a día 0 y día 3.	28
Figura 14. Comparación de leucocitos por optimización de esquema a día 0 y día 3.	29

RESUMEN

Introducción: La sepsis afecta a un gran número de pacientes críticos por lo que existe un amplio uso de antimicrobianos en esta población, además, los pacientes críticos poseen características que hacen compleja la posología de los tratamientos farmacológicos, entre estas se encuentra la hiperfiltración, que se define como un aumento del *clearance* de creatinina. Este aumento favorece la excreción de fármacos principalmente hidrofílicos, como son los betalactámicos y la vancomicina, lo que conlleva un mayor riesgo de falla terapéutica cuando se utilizan esquemas habituales.

Objetivo: Desarrollar un protocolo para pesquisa de hiperfiltración, en base a factores de riesgo que hayan resultado significativos en paciente crítico, y para optimización de uso de antimicrobianos en pacientes hiperfiltradores de la unidad de paciente crítico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Metodología: Estudio retrospectivo que consistió en revisión de fichas de pacientes que presentaban factores de riesgo de hiperfiltración descritos en literatura, posteriormente se identificó que pacientes contaban con al menos una medición de *clearance* de creatinina ≥ 8 horas y, de ellos, quienes tenían resultado $\geq 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, con esto se desarrolló, mediante regresión logística multivariada, una ecuación para predecir riesgo de hiperfiltración, la que sería incluida en un algoritmo de pesquisa de esta condición. Del grupo con *clearance* $\geq 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ se evaluó quienes utilizaron antimicrobianos durante el periodo estimado de hiperfiltración y se compararon tiempo de estadía y parámetros inflamatorios entre los grupos que habrían utilizado esquemas según el protocolo propuesto y los que no.

Resultados: Traumatismo/cirugía, neurocríticos, IMC, edad y SOFA fueron factores significativos. La ecuación desarrollada obtuvo un mayor AUCROC que los *scores* disponibles. Un total de 419 pacientes contaron con *clearance* medido, 114 (27%) fueron detectados como hiperfiltradores, 38 de ellos utilizaron antimicrobianos durante este periodo y 29 tuvieron un tratamiento optimizado. Al comparar los tratamientos según esquema habitual vs protocolo, se encontró que estos últimos presentaron menor tiempo de estadía en UPC, 49 días (26-68) vs 14 días (6-30) ($p=0,048$) y una reducción de leucocitos en $2 \times 10^3 \text{ cel}/\text{mm}^3$ ($p=0,001$).

Conclusiones: 1 de cada 4 pacientes de UPC, que contaron con medición de *clearance* de creatinina, fueron detectados como hiperfiltradores. El tratamiento optimizado tuvo una estadía 35 días menor y una reducción significativa en los parámetros inflamatorios respecto al grupo de tratamiento no optimizado.

INTRODUCCIÓN

Paciente crítico y sepsis

Paciente crítico es aquel cuya condición patológica afecta en forma aguda y grave a uno o más sistemas, determinando un compromiso severo de sus funciones vitales, el que puede llegar a comprometer la vida.¹ A nivel internacional, alrededor de un 18% de los pacientes críticos presenta un cuadro infeccioso en su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y un 29,5% presenta al menos un episodio de sepsis durante su estadía.²

La sepsis corresponde a una respuesta desregulada del huésped a una infección,³ gatillando una inflamación sistémica que desencadena disfunciones orgánicas con riesgo vital importante. Junto al shock séptico representan un problema en la atención en salud, ya que cada año afectan a millones de personas alrededor del mundo, con una mortalidad a los 30 y 90 días de 24,4% y 32,2%, respectivamente.⁴ Su gravedad se mide mediante la escala de evaluación de falla orgánica relacionada a la sepsis (SOFA por su sigla en inglés).⁵

El score SOFA es un sistema que permite evaluar alteraciones en la función de varios sistemas del organismo como son respiratorio, neurológico, sanguíneo, hepático, renal y hemodinámico o cardiovascular como se aprecia en la tabla 1.

Tabla 1. Escala SOFA

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: Presión arterial de oxígeno; FIO₂: Fracción de oxígeno inspirado; SaO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM: Presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es la relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible se puede utilizar SaO₂/FIO₂ como alternativa; ^bFármacos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora para mantener PAM por encima de 65mmHg (epinefrina, norepinefrina y dopamina en unidades ug/Kg/min).

De acuerdo con la suma de los resultados obtenidos en cada categoría, se otorga un puntaje de 0 a 24, el cual se encuentra asociado a un riesgo de mortalidad, a mayor SOFA mayor mortalidad y viceversa.⁶ Los puntajes se describen en el Anexo 1.

Uso de antimicrobianos en paciente crítico

Según las recomendaciones internacionales de la “Campaña Sobreviviendo a la Sepsis”, uno de los principales componentes del manejo de sepsis y shock séptico, es la identificación y control del foco infeccioso, siendo fundamental la administración oportuna de una terapia antibiótica dentro de las primeras horas de diagnóstico de sepsis.⁵

Una terapia antibiótica óptima y oportuna consiste en esquemas cuyo espectro abarque todos los posibles patógenos, al menos mientras se espera la identificación del agente causal, y que se alcance una concentración adecuada en el sitio de infección.⁵ Sin embargo, existen inconvenientes para esto último, ya que la obtención de dicha concentración puede verse afectada y dificultada por las diversas alteraciones iatrogénicas y/o fisiopatológicas de los pacientes críticos.⁷

Entre las alteraciones más comunes en pacientes críticos están las modificaciones en el volumen de distribución, principalmente de fármacos hidrofílicos, al existir variaciones en el volumen extravascular por el aumento en la permeabilidad capilar y/o el manejo de reanimación, donde los pacientes reciben fluidos en altas dosis lo que puede generar un “tercer espacio”.⁷ También existen modificaciones en la excreción de fármacos al ocurrir alteraciones en la función renal debido a uso de fármacos vasoactivos, cambios en la perfusión y presión de filtración a nivel del glomérulo.⁸ Esta excreción puede ser estimada utilizando biomarcadores para realizar una estimación de la filtración glomerular.

Clearance de creatinina e hiperfiltración

La creatinina es el biomarcador más utilizado para estimar la función renal debido a que su excreción se lleva a cabo vía filtración glomerular en un 90%, no obstante, posee limitaciones en su uso ya que, al ser un producto de desecho dependiente de músculo esquelético, puede ver alterada su concentración sérica en pacientes con función renal conservada que presenten una gran masa muscular o déficit de esta.⁹

Para tener una determinación más precisa de la filtración glomerular se utiliza el *clearance* de creatinina (Clcr), el cual puede ser determinado mediante ecuaciones matemáticas como Cockcroft-Gault, grupo de estudio de Modificaciones de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD por sus siglas en inglés) y grupo de Colaboración Epidemiológica en Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI por sus siglas en inglés) o ser medido directamente mediante la relación entre concentración de creatinina sérica y urinaria en el tiempo.¹⁰

La excreción de muchos fármacos es llevada a cabo en su mayoría por el riñón, por lo que una alteración en la función renal puede requerir modificaciones a los esquemas habituales de los fármacos a utilizar. Es importante considerar que durante los estudios clínicos se evalúa la posología para diferentes grados de disfunción renal, a modo de prevenir eventos adversos asociados a acumulación o toxicidad; sin embargo, no existe suficiente evidencia sobre el comportamiento de estos fármacos en los pacientes que presentan una función renal aumentada o hiperfiltración.⁷

La hiperfiltración o depuración renal aumentada (ARC por sus siglas en inglés) es un estado en que los riñones presentan un aumento en la capacidad de filtración y se define como la medición de Clcr de 8, 12 o 24h con resultado $\geq 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Habitualmente ocurre dentro de la primera semana de ingreso a UPC, su prevalencia en pacientes críticos varía entre 25-60% y la media de duración es de 5 días, aunque esta puede ir desde 1 día hasta más de 2 semanas.^{11,12,13}

Los mecanismos que inducen la hiperfiltración no están del todo claros, sin embargo, algunas de las causas propuestas son la respuesta inflamatoria sistémica observada en pacientes que presentan traumatismos, estados postquirúrgicos, hemorragia subaracnoidea, sepsis, etc. Lo anterior, sumado al manejo intensivo de fluidos y al control hemodinámico con fármacos vasoactivos, producen un aumento del gasto cardiaco, favorecen la perfusión renal y la filtración glomerular, activando una reserva funcional, sobre todo en pacientes jóvenes, lo que contribuye a este estado hiperfiltrador.^{11,12}

Existen herramientas para evaluar riesgo de aparición de un estado de hiperfiltración como los *score* ARC y ARCTIC (descritos en la tabla 2), cuya diferencia radica principalmente en que ARC es un *score* para identificar riesgo de hiperfiltración en cualquier tipo de paciente, mientras que ARCTIC está enfocado específicamente en pacientes con patología

traumática, sin embargo, su sensibilidad en diferentes estudios llevados a cabo en unidades de paciente crítico (UPC) mixtas es baja para un método de tamizaje.^{14,15,16} A pesar de estas herramientas, actualmente no existe reemplazo a la recolección de orina de 8, 12 o 24h para identificar a los pacientes que cursan con esta condición, ya que las diversas fórmulas matemáticas para estimación de la filtración glomerular presentan buena correlación, pero tienden a sub o sobre estimar la función renal en los pacientes críticos debido a una función renal cambiante y a una menor producción de creatinina por dismovilidad y pérdida de masa muscular.^{17,18}

Tabla 2. Criterios e interpretación utilizados por scores ARC y ARCTIC

Score	ARC	ARCTIC
Criterios de puntuación	Edad \leq 50 años = 6 puntos Trauma = 3 puntos SOFA \leq 4 = 1 punto	Edad <56 años = 4 puntos Edad 56-75 años = 3 puntos Creatinina sérica <0.5 mg/dL = 3 puntos Sexo masculino = 2 puntos
Interpretación	0-6 puntos \rightarrow bajo riesgo 7-10 puntos \rightarrow alto riesgo	<6 puntos \rightarrow bajo riesgo \geq 6 puntos \rightarrow alto riesgo

Hiperfiltración y alteraciones farmacocinéticas

El aumento temporal en la depuración renal ocasiona una reducción en el tiempo de vida media de eliminación y, por consiguiente, una menor probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos de concentración plasmática y/o de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD por sus siglas en inglés) cuando se utilizan los esquemas habituales de antimicrobianos principalmente hidrofílicos, debido a que estos ven mayormente alterada su farmacocinética cuando existen alteraciones en la función renal.¹⁹

Los parámetros o índices PK/PD describen el objetivo de concentración o tiempo necesarios de un fármaco antimicrobiano para alcanzar una respuesta óptima de efectividad (definida como cura clínica y/o microbiológica) respecto a la concentración mínima inhibitoria (CIM) del patógeno. Actualmente se describen 3 índices como se puede apreciar en la figura 1:

- Concentración máxima sobre CIM (C_{max}/CIM) donde se busca que la razón entre la concentración *peak*, o máxima, y la concentración inhibitoria mínima sea lo más alta posible.⁷
- Área bajo la curva sobre CIM (ABC/CIM o AUC/CIM por sus siglas en inglés) donde se busca que la razón del área bajo la curva respecto a la concentración inhibitoria mínima sea lo más alta posible.⁷
- Tiempo sobre CIM ($T>CIM$) donde se busca que el porcentaje de tiempo en que la concentración libre del antimicrobiano supera la concentración inhibitoria mínima sea lo más alto posible durante el intervalo de administración.⁷

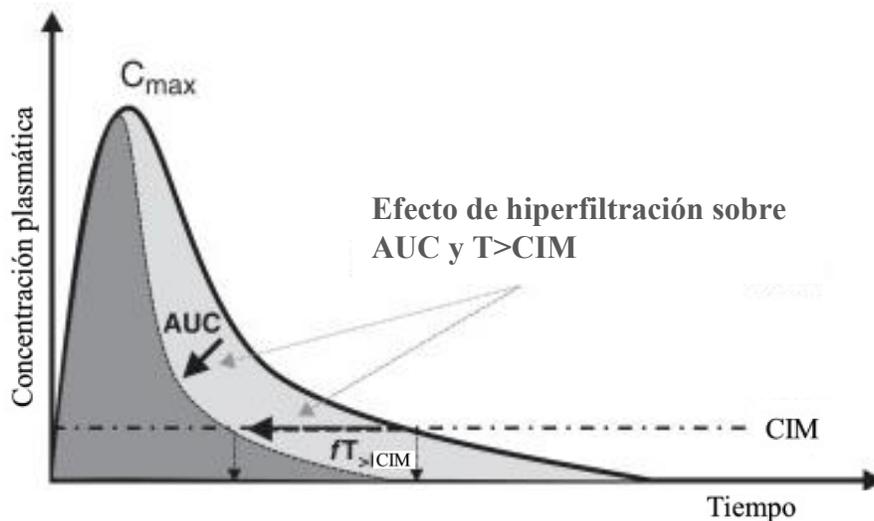


Figura 1. Índices o parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de antimicrobianos y sus cambios en hiperfiltración.

CIM: Concentración inhibitoria mínima; EPA: Efecto post-antibiótico; $T>CIM$: Tiempo del intervalo de dosificación que la concentración del antimicrobiano supera la CIM; C_{max}/CIM : Razón entre la concentración máxima y la CIM; ABC/CIM : Razón entre el área bajo la curva y la CIM.

Los antimicrobianos más afectados por un aumento en su eliminación en estados de hiperfiltración son, como se observa en la figura 1, los ABC/CIM (principalmente vancomicina, aunque también existe evidencia referente a fluoroquinolonas) y $T>CIM$ (familia de los betalactámicos), debido a que requieren una concentración adecuada durante todo el intervalo de administración, lo que aumenta el riesgo de falla terapéutica y riesgo de generación de resistencia por parte de los microorganismos al tener una mayor probabilidad de subdosificación.⁷

Se ha observado que en pacientes críticos en estado de hiperfiltración, alrededor de un 70% se encuentra con concentraciones subterapéuticas según el índice PK/PD del antimicrobiano y entre los factores analizados, el Clcr aumentado es un factor independiente para predecir subdosificación en esta población. Además, la hiperfiltración se ha asociado a mayor riesgo de falla terapéutica del tratamiento antimicrobiano respecto del tratamiento en pacientes con función renal normal (27,3% vs 12,9% p=0,04).^{19,20,21}

Entre las estrategias de optimización de antimicrobianos, en los pacientes en estado de hiperfiltración, se han utilizado esquemas con intervalos más cortos y/o infusiones prolongadas o continuas para alcanzar concentraciones más estables y mayor tiempo de cobertura antimicrobiana.^{19,22-27} Existen estudios y protocolos que además han recomendado y utilizado dosis mayores a las habituales, superando las dosis máximas descritas por la monografía de cada fármaco, sin presentar diferencia en la aparición de reacciones adversas o toxicidad en comparación a dosis convencionales.²⁸

De lo anterior se desprende que, la detección temprana del estado de hiperfiltración permite una optimización precoz del tratamiento antimicrobiano (y farmacológico en general), lo que previene la subdosificación y favorece el cumplimiento de objetivos terapéuticos.

Actualmente no existe una búsqueda activa y sistemática del estado de hiperfiltración ni de la dosificación de antimicrobianos en pacientes que cursen con esta condición en la unidad de paciente crítico (UPC) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCh). Debido a la falta de individualización de esquemas farmacológicos en pacientes que cursan con aumento en su *clearance* renal, que tiene como consecuencia una posible falla terapéutica y generación de resistencia bacteriana ante posible subdosificación, se propone el desarrollo de un protocolo para pesquisa y optimización posológica de antimicrobianos en pacientes críticos en estado de hiperfiltración.

Objetivos

General

Desarrollar un protocolo para detección precoz de pacientes hiperfiltradores, en base a factores de riesgo que hayan resultado significativos en pacientes críticos, y para optimización de uso de antimicrobianos en pacientes hiperfiltradores de la unidad de paciente crítico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (UPC-HCUCh).

Específicos

- Desarrollar una ecuación, con mayor poder de detección de hiperfiltración en pacientes críticos que los scores disponibles.
- Desarrollar un protocolo de ajuste de dosis de antimicrobianos mediante la utilización de literatura y programas de simulación farmacocinética.
- Evaluar asociación entre hiperfiltración y dosis subóptimas de antimicrobianos, según el protocolo desarrollado, en pacientes de UPC-HCUCh.
- Evaluar la asociación de la dosificación subóptima de antimicrobianos, según el protocolo desarrollado, en el tiempo de estadía en UPC y la efectividad clínica (definida como disminución de parámetros inflamatorios) en pacientes hiperfiltradores.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en la Unidad de Pacientes Críticos (UPC) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCh). Este constó de 3 fases: la primera fase del estudio fue recopilatoria, la segunda de análisis y la tercera correspondió al desarrollo del protocolo.

La información fue obtenida de las fichas clínicas de pacientes (tanto electrónica como registros escritos según corresponda) y resultados de laboratorio en línea.

Solo el investigador principal tuvo acceso a datos sensibles y estos fueron codificados para mantener su anonimato.

Criterios de selección

Inclusión:

- 18 años o más.
- Estar hospitalizados en UPC-HCUCh más de 48hrs.
- Tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo de hiperfiltración:
 - Traumatismo o cirugía reciente,
 - injuria o cirugía de cerebro,
 - gran quemado,
 - sepsis grave o shock séptico grave,
 - neutropenia febril.

Exclusión:

- Tener enfermedad renal crónica y/o estar en terapia de reemplazo renal.
- Estar embarazada.

Fase recopilatoria

En esta fase se efectuó una revisión retrospectiva de fichas que correspondían a pacientes hospitalizados en UPC en el periodo comprendido entre enero 2019 y diciembre 2022, durante esta etapa se identificó a quienes contaban con factores de riesgo para desarrollar hiperfiltración descritos en los criterios de inclusión, el periodo de seguimiento a estos

pacientes consideró toda su estadía en UPC. Estos datos fueron ingresados en la planilla de recolección de datos correspondiente al Anexo 3.

De los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de hiperfiltración, se seleccionaron aquellos a los que les fue medido un Clcr de ≥ 8 horas (descartando a los pacientes que hubieran recibido metamizol durante la recolección de orina para medición de *clearance*),^a el resultado de este examen fue calculado mediante la ecuación de *clearance* de creatinina:

$$Clcr = \frac{\text{Volumen de orina (mL)} * \text{Creatinina en orina } \left(\frac{mg}{dL}\right)}{\text{Tiempo de recolección de orina (minutos)} * \text{Creatinina sérica } \left(\frac{mg}{dL}\right)}$$

Con los resultados obtenidos al aplicar esta fórmula se clasificó la muestra entre pacientes hiperfiltradores ($\geq 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) y no hiperfiltradores ($< 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) como se observa en la figura 2.

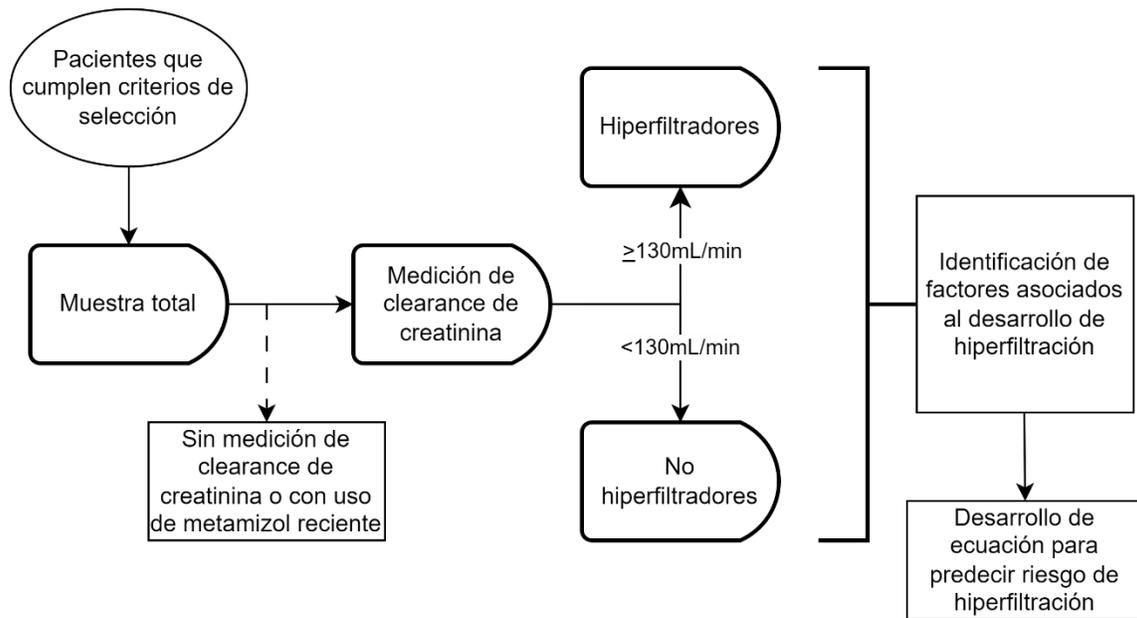


Figura 2. Flujo de selección de pacientes para detección de hiperfiltradores

^a La técnica utilizada actualmente para la medición de creatinina sérica en el HCUCH presenta una interferencia con el metamizol, reduciendo los valores del analito durante el procesamiento de la muestra.

Posteriormente, de los pacientes que contaron con Clcr medido con resultado $\geq 130\text{mL}/\text{min}$, que es el gold estándar para diagnóstico de hiperfiltración, se identificó quienes fueron usuarios de antimicrobianos durante el periodo de hiperfiltración, en caso de contar solo con una medición de Clcr se consideró como periodo de hiperfiltración 48h previo a la medición y 48h posterior a la medición de *clearance*, tomando en cuenta que la duración media del estado de hiperfiltración es de 5 días¹¹ (Ej: Clcr $\geq 130\text{mL}/\text{min}$ medido el día 4/1/2020, se consideró el periodo de 02/01/2020 al 06/01/2020).

Los antimicrobianos evaluados se listan en la tabla 3 y fueron aquellos que contaban con modelos farmacocinéticos o evidencia de requerir ajustes en su dosis y/o posología y/o tiempo de infusión en pacientes que se encuentran cursando con un estado de hiperfiltración.

Tabla 3. Antimicrobianos que cuentan con sugerencias de uso en hiperfiltración

Antimicrobianos evaluados	
Ampicilina	Colistín
Ampicilina / Sulbactam	Daptomicina
Aztreonam	Ertapenem
Cefazolina	Imipenem
Ceftazidima	Linezolid
Ceftazidima / Avibactam	Meropenem
Ceftriaxona	Piperacilina / Tazobactam
Ciprofloxacino	Vancomicina
Cloxacilina	

Del grupo de pacientes usuarios de antimicrobianos se obtuvieron resultados de laboratorio de parámetros de actividad inflamatoria correspondientes a proteína C reactiva (PCR) y leucocitos, además del tiempo de estadía en UPC, aparición de reacciones adversas a medicamentos notificadas mediante ficha electrónica y la posología de los antimicrobianos utilizada durante el periodo de hiperfiltración.

No se incluyó seguimiento de procalcitonina como marcador de efectividad, debido a que este no es un examen de rutina y a que su valor clínico está dado principalmente a desescalar terapia más que a un seguimiento de efectividad del tratamiento utilizado.

Fase de análisis y desarrollo

Con los datos obtenidos en la fase de recopilación se realizó un análisis de regresión logística bivariada para determinar la asociación de los distintos factores de riesgo de hiperfiltración y la ocurrencia real del evento (tabla 4), estas variables fueron definidas en base a los factores descritos en literatura o que presentan influencia sobre la función renal. Aquellos factores que alcanzaron un valor $p < 0,1$ fueron incluidos posteriormente en una regresión logística multivariada, en la cual se utilizó el método de selección de variables en “pasos sucesivos” o *stepwise regression* para obtener una ecuación la cual se comparó con los scores de riesgo de hiperfiltración ARCTIC, en paciente crítico que presenta patología traumática y/o manejo quirúrgico, y ARC, en todos los pacientes.

Para la comparación se realizó una curva ROC de la ecuación derivada y de los scores, utilizando un *clearance* de $\geq 130 \text{ mL/min/1,73m}^2$ como evento de referencia, de esta se obtuvieron y compararon los valores de área bajo la curva (AUC), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), para los scores ARC, ARCTIC y la ecuación obtenida. El punto de corte de la ecuación se definió en base a mejorar la sensibilidad respecto a los scores, además de buscar el mayor número de pacientes correctamente clasificados.

Posterior a los análisis y comparación anteriormente descritos se aplicaron los factores que resultaron significativos (entre factores de riesgo, scores ARC-ARCTIC y la ecuación obtenida) para desarrollar un algoritmo de tamizaje de qué pacientes debieron ser candidatos para realizar una medición de Clcr en la población que no cuenta con este examen. Para facilitar la interpretación de la ecuación se elaboró una planilla Excel donde, al ingresar los factores solicitados, se calcula automáticamente la probabilidad de hiperfiltración (Anexo 4).

Tabla 4. Variables para utilizar en regresión logística bivariada

Hiperfiltración (medición de <i>clearance</i> de creatinina $\geq 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)	Cualitativa dicotómica	Variable dependiente
Neuroquirúrgico o Neurocrítico	Cualitativa dicotómica	Variables independientes
Gran quemado	Cualitativa dicotómica	
Sepsis/shock séptico	Cualitativa dicotómica	
Neutropenia (leucocitos $\leq 1000\text{ cel}/\text{mm}^3$)	Cualitativa dicotómica	
Traumatismo o Postquirúrgico reciente (<7 días)	Cualitativa dicotómica	
Edad (años)	Cuantitativa discreta	
IMC (Kg/m^2)	Cuantitativa continua	
Sexo	Cualitativa dicotómica	
Puntaje de SOFA	Cuantitativa discreta	

Fase de desarrollo

La búsqueda de literatura para el desarrollo del protocolo fue realizada mediante bases de datos y buscadores como Cochrane Library, Frontiers, Google Scholar, PubMed y SciELO, utilizando como MeSH y palabras claves los términos *Augmented Renal Clearance - Hyperfiltration - Critical Care - Critically ill - Intensive Care - Risk factors - Antimicrobials - Ampicillin - Ampicillin sulbactam - Aztreonam - Beta-lactams - Cefazolin - Ceftazidime - Ceftazidime avibactam - Ceftriaxone - Ciprofloxacin - Cloxacillin - Colistin - Daptomycin - Ertapenem - Imipenem - Linezolid - Meropenem - Piperacillin tazobactam - Vancomycin*. Los parámetros de búsqueda incluyeron resultados de estudios en idiomas español e inglés, entre los años 2010 y 2023, población humana adulta (mayores de 18 años), la búsqueda se enfocó en metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y protocolos.

Durante esta fase, utilizando los datos analizados y la información obtenida referente al uso de antimicrobianos se elaboró un protocolo (Anexo 5) que consta de 3 partes:

1. Un algoritmo para la pesquisa de estados de hiperfiltración donde se identifican los pacientes de riesgo y se recomienda a quiénes solicitar medición de Clcr.

Este algoritmo se construyó en base a los factores que obtuvieron significancia estadística en las fases anteriores.

2. Una tabla de consulta rápida que incluye esquemas de dosificación y posología para el inicio de tratamientos antimicrobianos en pacientes que estén cursando con un estado de hiperfiltración, así como también, recomendación de tiempos de monitorización de niveles plasmáticos o ajustes de dosis según corresponda.
3. Un documento en extenso donde se realizan sugerencias de esquemas por cada fármaco descrito y/o se dan indicaciones de uso correspondientes al software que cuenta con el modelo farmacocinético que más se asemeja a la población estudiada, además de describir los datos antropométricos y de laboratorio necesarios (peso, talla, edad, albumina, BUN, etc.) para la aplicación de dicho software.

Los esquemas del protocolo fueron establecidos con base en la literatura estudiada y/o los programas de simulación farmacocinética (PrecisePK®, Rxkinetics®, Rxstudio®).

El análisis y comparación de los esquemas antimicrobianos utilizados durante el estado de hiperfiltración, en los pacientes que ingresaron al estudio, se realizó en base a las dosis óptimas, las que fueron definidas según el protocolo desarrollado correspondiente al Anexo 5. (figura 3)

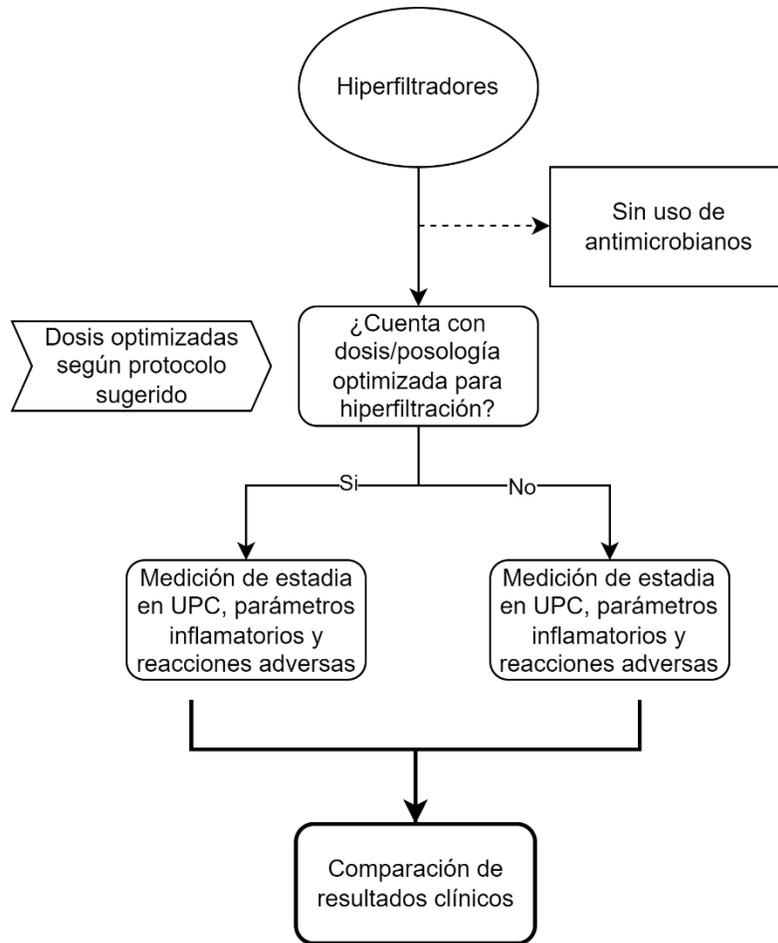


Figura 3. Análisis de uso de antimicrobianos en pacientes hiperfiltradores.

Desenlaces evaluados

– Prevalencia de hiperfiltración

Se definió como confirmación de estado de hiperfiltración en pacientes que cuenten con factores de riesgo para su aparición.

Se evaluó como prevalencia de pacientes hiperfiltradores en la población de riesgo que cuenta con al menos 1 medición de Clcr en el periodo estudiado.

$$\text{Prevalencia de pacientes hiperfiltradores} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes hiperfiltradores en UPC durante periodo de estudio}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con factores de riesgo y medición de clearance de creatinina en UPC durante periodo de estudio}} \times 100$$

– Optimización de tratamiento antimicrobiano

Se definió como optimización de antimicrobianos a los tratamientos recibidos por pacientes que cuenten con medición de $\text{Clcr} \geq 130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, utilizando como referencia las dosis sugeridas por literatura y/o programas de simulación que fueron incluidos en el protocolo (Anexo 5).

Se consideró tratamiento optimizado si se realizó un ajuste en el esquema de dosis/posología de todos los antimicrobianos utilizados por un paciente dentro de las primeras 48 horas de inicio del proceso de hiperfiltración.

Se evaluó como porcentaje de tratamientos con dosis óptimas para el estado de hiperfiltración.

$$\frac{\text{N}^\circ \text{pacientes hiperfiltradores con dosis óptimas}}{\text{N}^\circ \text{pacientes hiperfiltradores con tratamiento antimicrobiano en periodo estudiado}} \times 100$$

– Tiempo de estadía en UPC

Se definió como el número de días de estadía de paciente en la UPC.

Se evaluó mediante comparación de los días calendario de estadía UPC entre los grupos de pacientes hiperfiltradores que cuentan con dosis óptimas y los que no.

Los pacientes fallecidos no fueron contabilizados debido a que podrían acortar falsamente los tiempos de estadía.

– Efectividad clínica de tratamiento antimicrobiano

Se definió como reducción neta de parámetros inflamatorios (PCR, leucocitos) al día 3 de tratamiento antimicrobiano.

Se evaluó mediante comparación de la diferencia cuantitativa entre día 0 y 3 de tratamiento durante el periodo de hiperfiltración entre los grupos de dosis optimizada y no optimizada.

Métodos estadísticos

Se aplicó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas (paramétricas: media \pm desviación estándar; no paramétricas: mediana y rango intercuartil), para variables cualitativas se utilizó frecuencia y porcentaje.

La determinación de normalidad (paramétricas o no paramétricas) fue obtenida mediante la prueba de Shapiro-Wilk e histograma. Para comparación de grupos cuantitativos se utilizó

la prueba t-Student (en caso de distribución paramétrica) y la prueba de Wilcoxon (en caso de distribución no paramétrica). Para comparación de grupos cualitativos se utilizaron la prueba de Chi cuadrado y test de Fisher.

Se realizaron regresiones logísticas bivariadas y multivariadas para determinar los factores de riesgo significativos y para determinar cuáles fueron incorporados en el desarrollo de la ecuación como se describió anteriormente.

Se realizaron regresiones lineales o logísticas, según correspondió, para evaluar factores confundentes

Los análisis estadísticos fueron elaborados mediante Stata15.

Ética

Este estudio cumple con los principios bioéticos de autonomía, justicia, maleficencia y no maleficencia fue presentado al comité ético científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (CEC-HCUCh) con solicitud de dispensa de consentimiento informado debido a su carácter retrospectivo, siendo aprobado en la sesión del día 25 de enero de 2023 sin modificaciones (Anexo 2).

RESULTADOS

Caracterización de la población en estudio

En el periodo de estudio ingresaron un total 1153 paciente a UPC, 531 (46%) pacientes cumplieron con los criterios de selección definidos previamente, de los cuales 419 (78,9%) contaron con al menos 1 medición de Clcr durante su estadía en UPC, 114 (27,2%) fueron pesquisados como hiperfiltradores y, de ellos, 38 (33,3%) recibieron tratamiento antimicrobiano durante su periodo de hiperfiltración. (fig 4)

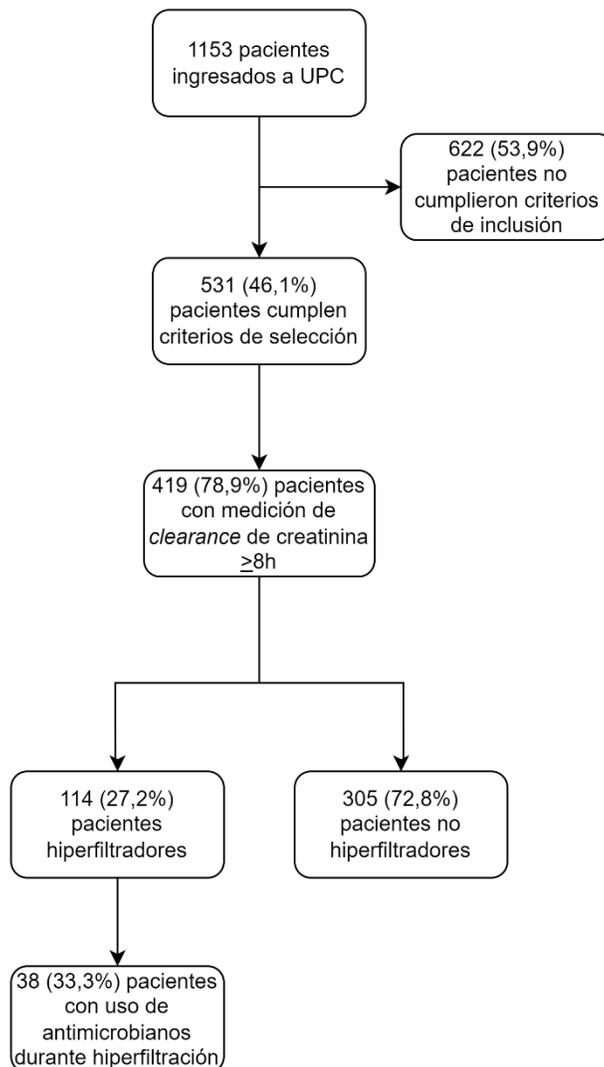


Figura 4. Diagrama de flujo de ingreso de pacientes al estudio.

De los pacientes que tuvieron medición de Clcr 248 (59%) fueron hombres, la mediana de edad y peso fue de 62 años (RIC 50-71) y 75 kilogramos (RIC 65-85) respectivamente. La caracterización de la muestra se puede ver en la tabla 5.

Tabla 5. Caracterización de la población estudiada

VARIABLES	Total (n=419)	Hiperfiltrador n=114 (27,2)	No hiperfiltrador n=305 (72,8)	Valor de p
Edad (años), mediana (RIC)	62 (50-71)	52 (37-64)	67 (58-74)	<0,05
Hombres, n (%)	248 (59)	76 (67)	172 (56)	0,057
Peso (Kg), mediana (RIC)	75 (65-85)	75 (70-95)	73 (65-85)	0,055
IMC, mediana (RIC)	27 (24-32)	27 (23,5-32,7)	27 (24-31)	0,780
Factores de riesgo de hiperfiltración, n (%)				
NC	58 (13)	34 (30)	24 (8)	<0,05
Neutropenia febril	8 (2)	7 (6)	1 (1)	<0,05
Quemado	0	0	0	
Traumatismo/Qx	135 (32)	58 (51)	77 (25)	<0,05
Sepsis/Shock Séptico	313 (75)	72 (63)	241 (79)	0,001
SOFA, mediana (RIC)	5 (3-7)	3 (2-3)	6 (5-9)	<0,05
Clearance de creatinina (mL/min/1,73m ²), mediana (RIC)	73,3 (34,8- 131,9)	157,2 (139,7- 188,0)	47,5 (27,0-79,9)	<0,05

RIC: Rango Intercuartil; IMC: Índice de masa corporal; NC: Neuroquirúrgico/ Neurocrítico; Qx: Postquirúrgico reciente; SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment

Al comparar los grupos podemos identificar que el grupo de pacientes hiperfiltradores resultó más joven que el grupo de no hiperfiltradores (mediana 52 años vs 67 años; $p < 0,05$) sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de los parámetros antropométricos evaluados (peso, IMC y sexo).

Referente a los factores de riesgo para desarrollar hiperfiltración se observa que el grupo de pacientes hiperfiltradores, en comparación al grupo de pacientes no hiperfiltradores, presentó un mayor número de neuroquirúrgicos/neurocríticos (30% vs 8%; $p < 0,05$), traumatismo o estado postquirúrgico reciente (51% vs 25%; $p < 0,05$) y neutropenia febril (6% vs 1%; $p < 0,05$), mientras que existe un mayor número de sepsis/shock séptico en el

grupo de pacientes no hiperfiltradores respecto a los hiperfiltradores (79% vs 63%; $p=0,001$), además el SOFA al momento de la medición del Clcr tuvo una puntuación menor en los pacientes hiperfiltradores (mediana 3 puntos vs 6 puntos; $p<0,05$) lo que indica que los pacientes hiperfiltradores presentaron menor incidencia de falla orgánica y mejor pronóstico que los no hiperfiltradores.

Análisis de regresión multivariable para factores de riesgo

En el análisis de regresión logística bivariada todas las variables obtuvieron una significancia estadística por lo que se incluyeron en la posterior regresión logística multivariada.

Al realizar la regresión logística multivariada se encontró que los factores sepsis y sexo fueron no significativos ($p>0,05$) y los factores neurocrítico/neuroquirúrgico, traumatismo/postquirúrgico reciente, IMC, SOFA y edad resultaron significativos. (tabla 6)

Tabla 6. Regresión logística multivariada de hiperfiltración

Variables	ORc	IC 95%	p	ORa	IC 95%	p
Neurocrítico/ neuroquirúrgico	4,98	2,79 – 8,87	<0,001	4,01	1,51 - 11,86	0,008
Sepsis/Shock séptico	0,46	0,28 - 0,73	<0,001	2,39	0,96 - 6,04	0,069
Traumatismo/ postquirúrgico	3,07	1,96 – 4,81	<0,001	5,15	2,24 - 11,86	<0,001
SOFA	0,50	0,43 - 0,58	<0,001	0,45	0,36 - 0,55	<0,001
Sexo	1,55	0,99 - 2,43	0,06	1,39	0,73 - 2,78	0,290
Edad	0,94	0,92 – 0,95	<0,001	0,94	0,92 - 0,96	<0,001
IMC	1,03	0,99 – 1,05	0,06	1,04	1,01 - 1,09	0,023

ORc: Odds ratio crudo; ORa: Odds Ratio ajustado; p: Valor p; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment; IMC: Índice de masa corporal

El análisis nos muestra que el riesgo de desarrollar un estado de hiperfiltración durante su estadía en UPC es 4 veces mayor en los pacientes neurocríticos/neuroquirúrgicos, 5,2 veces mayor los pacientes con traumatismo o postquirúrgico reciente, 4% mayor por cada punto extra en el IMC, mientras que la probabilidad de que ocurra el estado de hiperfiltración se reduce un 50% por cada punto extra en la medición del SOFA y también se reduce 6% por cada año de vida.

La variable de paciente que cursa con neutropenia febril resultó significativa en ambos análisis, sin embargo, obtiene un OR de 1482,19, esto posiblemente explicado por la baja cantidad de pacientes que contaron con esta característica ($n=8$) y a la distribución de estos

entre ambos grupos, por lo que se eliminó de la caracterización debido principalmente a su rango demasiado amplio y a que su eliminación no produce modificaciones en el resto de las variables.

De los factores que tuvieron un resultado estadísticamente significativo en el análisis multivariado, se obtuvieron los coeficientes de cada uno y, con estos valores, se formuló una ecuación para pesquisa de pacientes hiperfiltradores en base a la población estudiada. Los coeficientes obtenidos son detallados en la tabla 7.

Tabla 7. Coeficientes de factores asociados a hiperfiltración que resultaron significativos

Variables	Coeficiente	IC 95%	p
Neurocrítico/ neuroquirúrgico	0,91	0,05 - 1,78	0,038
Traumatismo/ postquirúrgico	1,18	0,52 - 1,84	<0,001
IMC	0,05	0,01 - 0,09	0,016
SOFA	-0,80	-1,01 - -0,59	<0,001
Edad	-0,06	-0,08 - -0,04	<0,001
Intercepto	4,01	2,04 - 5,99	<0,001

p: Valor p; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

De la tabla anterior se obtiene la ecuación 1, al despejar el valor de p se obtiene la ecuación 2, que fue utilizada para calcular la probabilidad de cada paciente para ser hiperfiltrador y su posterior análisis. Ambas ecuaciones se presentan en la figura 5.

Ecuación 1.

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = 4,01 + (0,91 * NC) + (1,18 * Trauma/Qx) + (0,05 * IMC) + (-0,8 * SOFA) + (-0,06 * edad \text{ en años})$$

Ecuación 2.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(4,01 + (0,91 * NC) + (1,18 * Trauma/Qx) + (0,05 * IMC) + (-0,8 * SOFA) + (-0,06 * edad \text{ en años}))}}$$

Figura 5. Ecuaciones para calcular probabilidad de paciente hiperfiltrador.

NC: Neurocrítico/neuroquirúrgico; Trauma/Qx: Traumatismo/postquirúrgico reciente

Curvas ROC

Con la información descrita anteriormente se generaron 3 curvas ROC (una para la ecuación 2, una para *score* ARC y una para *score* ARCTIC) como se observa en las figuras 6, 7 y 8.

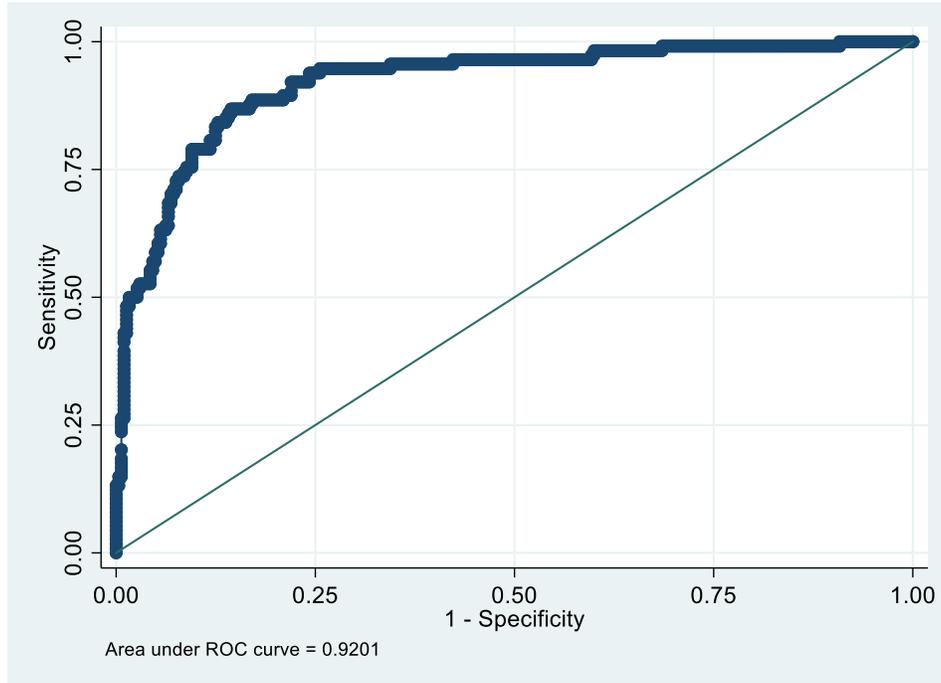


Figura 6. Presentación gráfica de curva ROC para ecuación 2.

Al evaluar diferentes puntos de corte para la ecuación 2, se encontró que un valor de $p \geq 0,4$ presenta el mejor balance entre sensibilidad y especificidad, siendo estas 81% y 89%, respectivamente, además que posee el mayor porcentaje de pacientes identificados correctamente respecto a los diferentes puntos de corte.

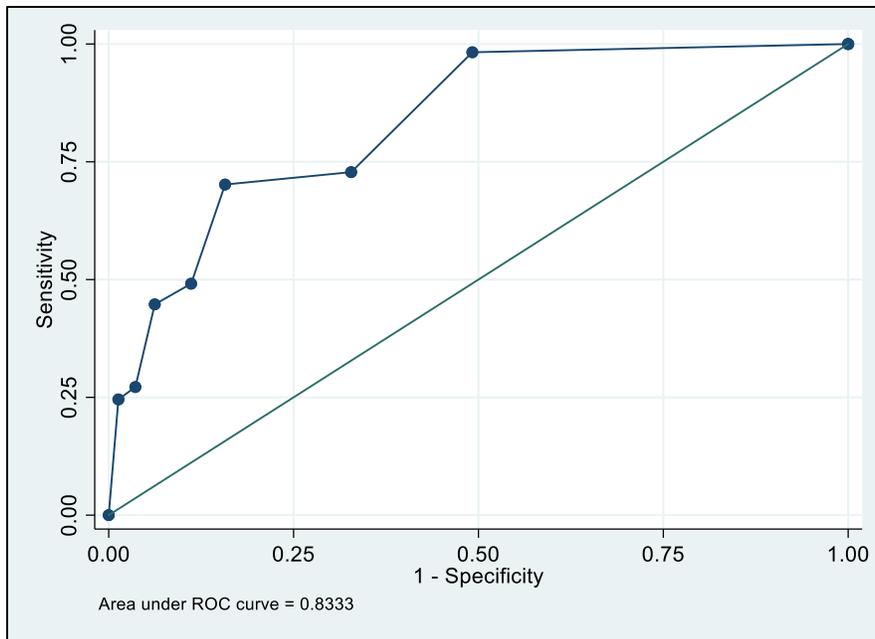


Figura 7. Presentación gráfica de curva ROC para score ARC

Al hacer la comparación, se observa un aumento en el área bajo la curva de la ecuación respecto a los *scores* ARC y ARCTIC (AUC 0,92 vs 0,833 vs 0,764 respectivamente), lo que nos indica una mayor precisión de la ecuación a la hora de discriminar entre ambos grupos de pacientes (hiperfiltradores y no hiperfiltradores).

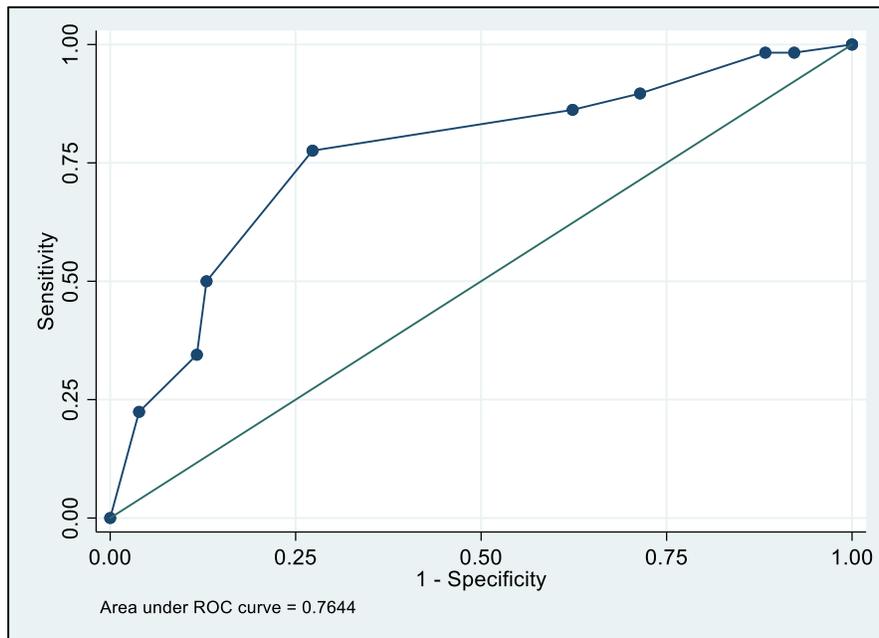


Figura 8. Presentación gráfica de curva ROC para score ARCTIC

Con las curvas ROC se analizaron los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo de cada uno y de esta forma realizar una comparación de cuál es el más apropiado para aplicar en la población estudiada. (tabla 8)

Tabla 8. Comparación de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN entre ecuación 2 y scores

	ARC	ARCTIC	Ecuación
Sensibilidad	49 %	78%	81%
Especificidad	89%	73%	89%
VPP	62%	68%	73%
VPN	82%	81%	92%
Clasifica correctamente	78%	75%	87%

ARC: Augmented Renal Clearance Scoring System; ARCTIC: Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care Scoring System; VPP: Valor predictor positivo; VPN: Valor predictor negativo.

En el análisis realizado se observa una mejora de la ecuación respecto a ambos scores en todos los puntos que fueron comparados, cabe destacar que, al ser una prueba de tamizaje, buscamos mejorar principalmente la sensibilidad para lograr identificar a la mayor cantidad de pacientes que tengan el riesgo de ser hiperfiltradores.

Al observar que la ecuación presenta un mayor poder predictivo que los scores, se aplicó en los 112 pacientes que no contaban con medición de Clcr y con ello se estimó que 52% (n=58) presentaron un $p \geq 0,4$ (como se definió previamente), por lo que debieron ser candidatos a dicha medición por alto riesgo de cursar un estado de hiperfiltración durante su estadía en UPC. (fig. 9)

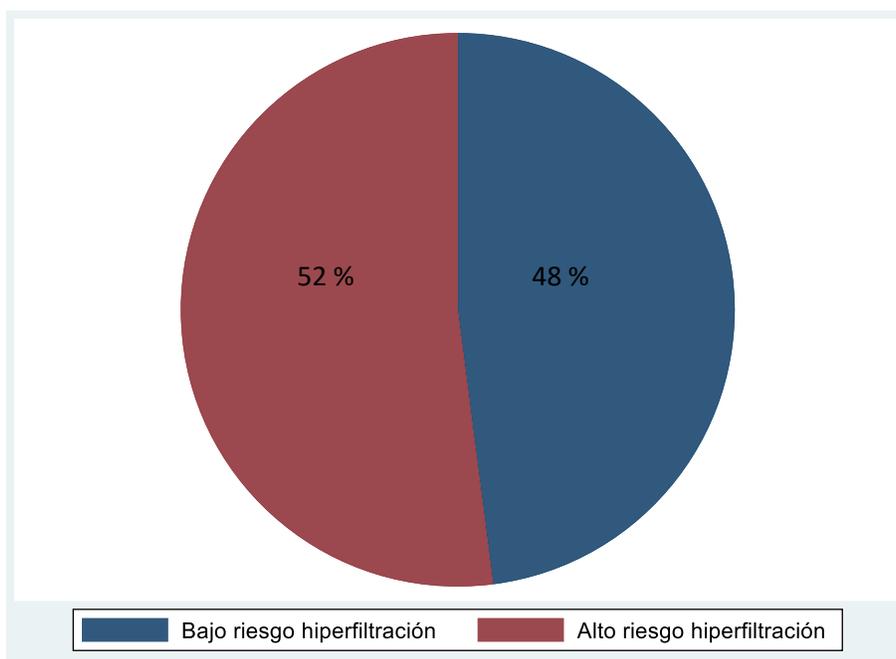


Figura 9. Porcentaje pacientes con alto riesgo de hiperfiltración en población sin medición de clearance de creatinina.

Prevalencia de hiperfiltración

Durante el periodo de estudio, correspondiente a 4 años, la prevalencia de hiperfiltración fue de un 27% (n=114) de los pacientes que contaron con al menos 1 medición de Clcr.

Caracterización antimicrobianos evaluados

Durante el periodo de estudio hubo 57 tratamientos antimicrobianos, 38 (33%) pacientes hiperfiltradores se encontraron utilizando antimicrobianos mientras cursaban este estado, dentro de los cuales, 22 (58%) pacientes fueron usuarios de 1 antimicrobiano, 13 (34%) pacientes fueron usuarios de 2 antimicrobianos de forma simultánea y 3 (8%) pacientes fueron usuarios de 3 antimicrobianos de forma simultánea.

Al analizar la frecuencia de uso de los antimicrobianos encontramos que vancomicina fue el antimicrobiano más utilizado (n=13; 22,8%), seguido por meropenem (n=9; 15,8%) y ceftriaxona (n=8; 14%), esto se puede deber principalmente a que tanto vancomicina como meropenem son utilizados como tratamiento empírico de primera línea en UPC ante sospecha de bacterias con alto riesgo de resistencia. (fig. 10)

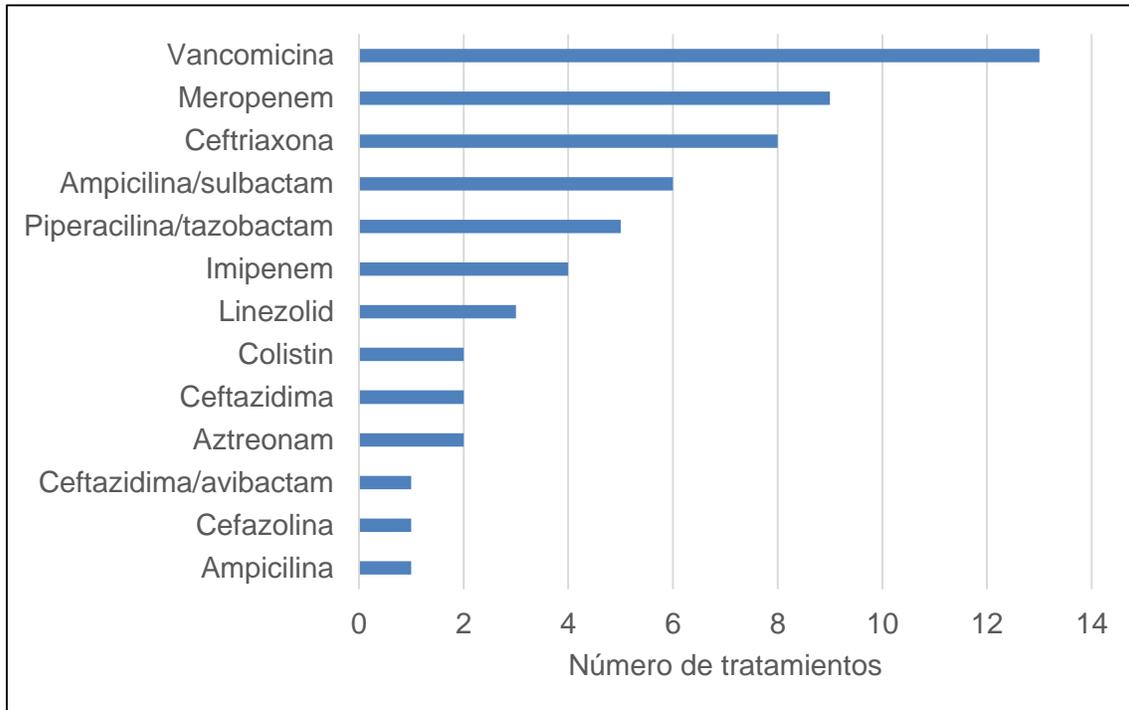


Figura 10. Frecuencia de uso de antimicrobianos durante el periodo de hiperfiltración.

Optimización de tratamiento antimicrobiano

Dentro de la optimización de tratamientos de acuerdo con el protocolo desarrollado, se observó que el número de tratamientos óptimos correspondía al 76,3% (n=29), un 80% (n=23) de estos fue optimizado entre 0-24 horas de pesquisado el estado de hiperfiltración y el 20% (n=6) restante fue optimizado entre 24-48 horas posterior a esta pesquisa.

El antimicrobiano menos optimizado fue imipenem (75% de los tratamientos utilizados), seguido por ceftazidima y colistín (ambos con 50% de los tratamientos utilizados) según se puede apreciar en la figura 11.

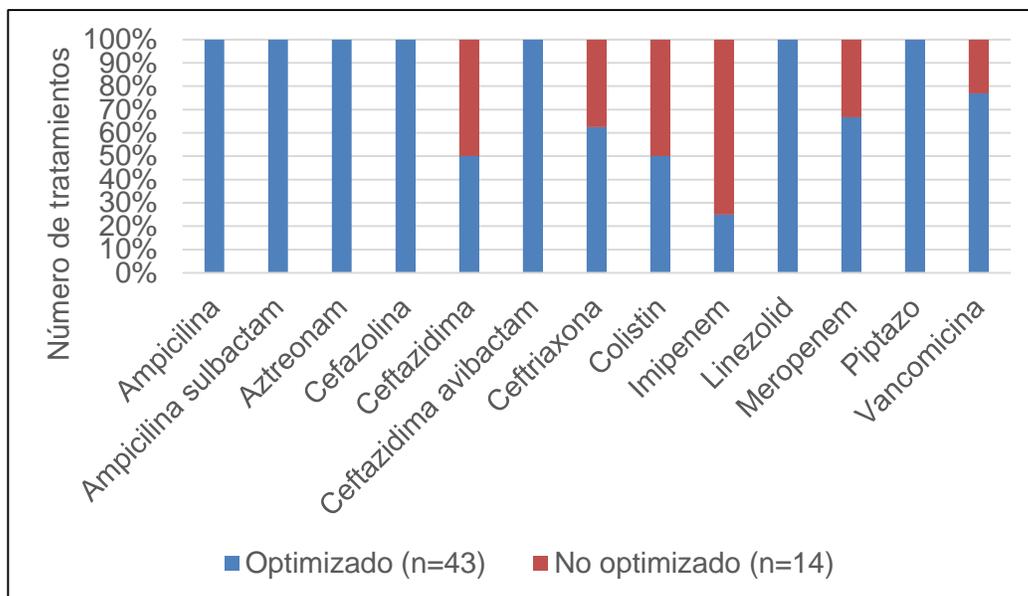


Figura 11. Optimización de antimicrobianos utilizados en hiperfiltración según protocolo sugerido.

En relación con vancomicina, a pesar de contar con medición de niveles plasmáticos, esta cuenta con 3 tratamientos no optimizados dentro de las primeras 48 horas posteriores a la pesquisa del estado de hiperfiltración.

Respecto a la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM), no hubo reportes por sospecha de RAM en la ficha de estos pacientes durante el periodo evaluado.

Tiempo de estadía en UPC

Al evaluar la estadía en UPC, encontramos que el tiempo de estadía fue casi la mitad en el grupo de tratamientos optimizados en comparación al no optimizado (15 días vs 28 días), aunque este valor no fue estadísticamente significativo ($p=0,077$) como se observa en la figura 12.A, sin embargo, al realizar la comparación sin considerar los pacientes fallecidos en ambos grupos, se observa que la mediana de estadía en el grupo de tratamiento no optimizado aumenta a 49 días y al realizar nuevamente la comparación entre ambos grupos, existe una diferencia significativa en los tiempos de estadía ($p=0,048$) como se muestra en la figura 12.B.

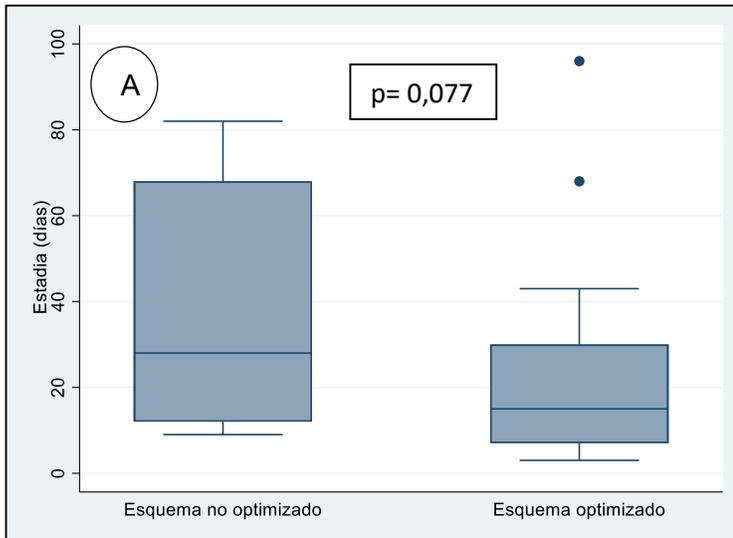
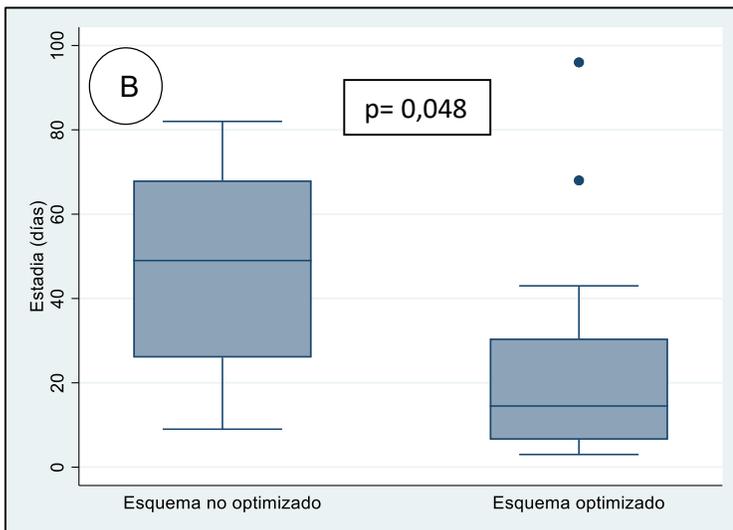


Figura 12. Diferencia entre medianas de tiempos de estadía en UPC.

A) Comparación de tiempos de estadía entre grupos de tratamiento optimizado vs no optimizado considerando total de pacientes.

B) Comparación de tiempos de estadía entre grupos de tratamiento optimizado vs no optimizado sin considerar pacientes fallecidos.



Al controlar los posibles factores confundentes se observó que solo la optimización de tratamiento antimicrobiano (-29,038; -51,149 – -6,926 IC95%; $p= 0,012$) y el SOFA (5,185; 0,179 – 10,200 IC95%; $p= 0,043$) tuvieron una asociación estadísticamente significativa sobre el tiempo de estadía. Los factores analizados en la regresión fueron optimización de tratamiento, sexo, edad, SOFA, IMC y diagnóstico.

Efectividad clínica de la optimización de tratamiento

Disminución de PCR

Al comparar la efectividad clínica, definida previamente como reducción de parámetros inflamatorios, en la evaluación de PCR entre los días 0 y 3 encontramos que hubo disminución en ambos grupos, aunque en ninguno fue significativa (de 117 ± 48 mg/dL a 83 ± 51 mg/dL; $p=0,07$ en grupo no optimizado y de 160 ± 131 mg/dL a 130 ± 120 ; $p=0,101$ en grupo optimizado). La gráfica de esta comparación se presenta en la figura 13.

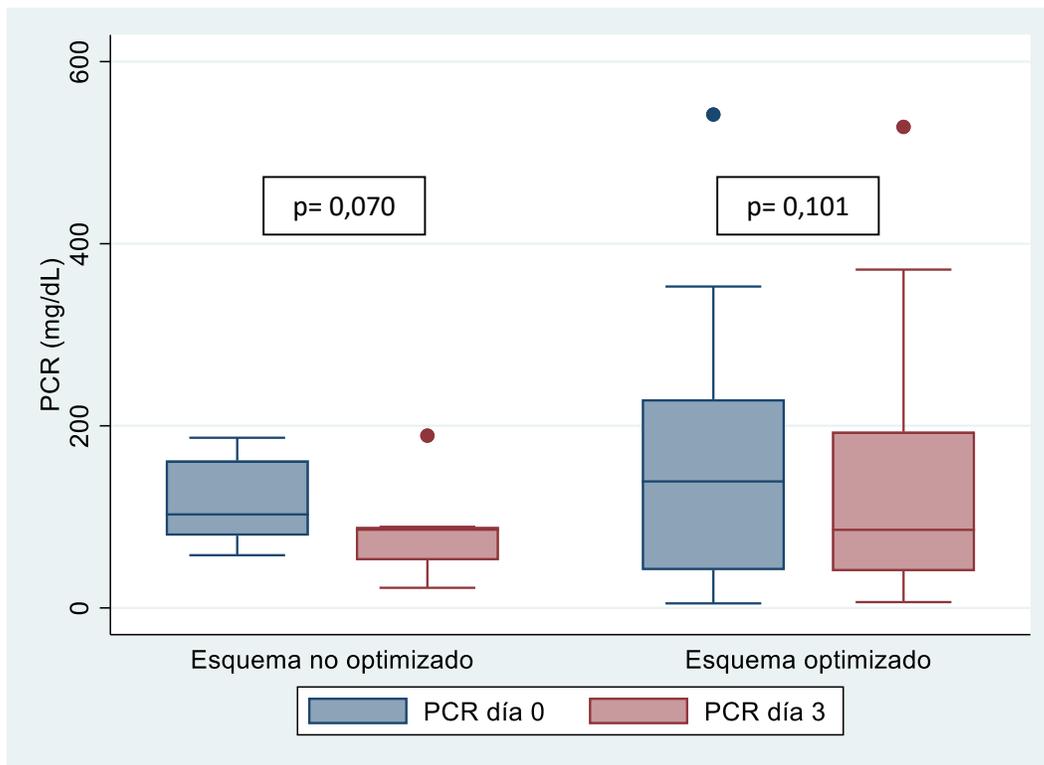


Figura 13. Comparación de medias de PCR por optimización de esquema a día 0 y día 3.

Disminución de leucocitos

Respecto a la comparación de leucocitos, hubo una disminución significativa en el grupo de tratamiento optimizado al comparar las mediciones entre los días 0 y 3 (de 13.496 ± 5.091 cel/mm³ a 11.272 ± 4.129 cel/mm³, $p=0,001$), mientras que en el grupo no optimizado más bien hubo un aumento de leucocitos al comparar las mediciones entre los días 0 y 3 (de 9.506 ± 5.146 cel/mm³ a 11.178 ± 5.046 cel/mm³; $p=0,169$). La representación gráfica de esta comparación se observa en la figura 14.

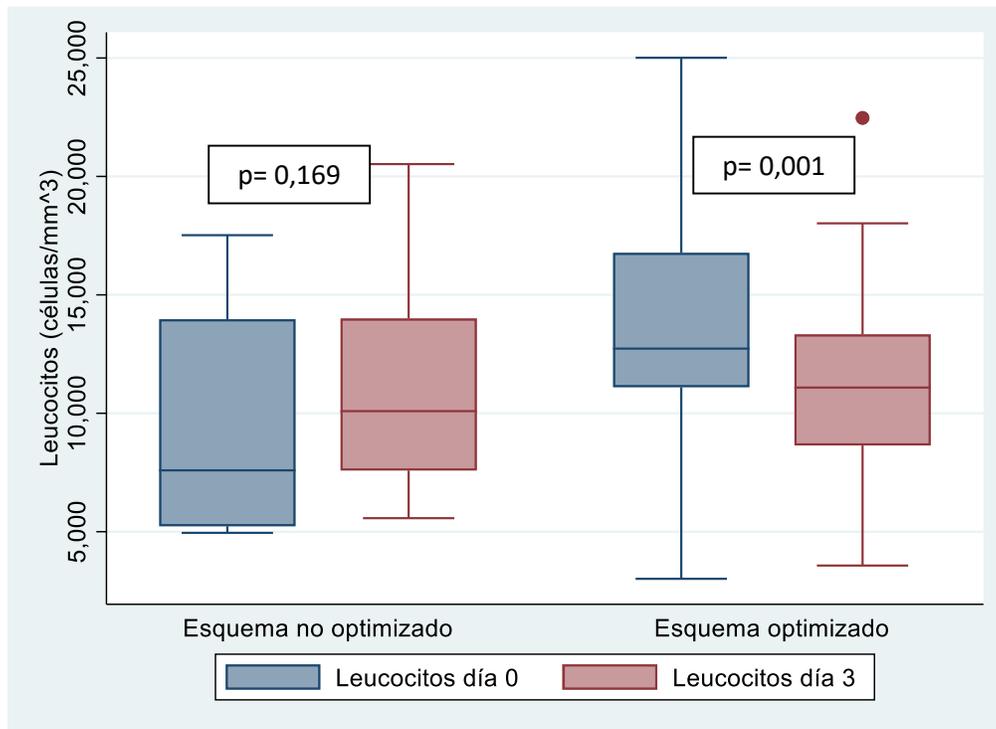


Figura 14. Comparación de medias de leucocitos por optimización de esquema a día 0 y día 3.

Al controlar por factores confundentes, tanto PCR como leucocitos, encontramos que ningún factor fue estadísticamente significativo por si solo, aunque se observa una tendencia a disminuir ambos parámetros en los pacientes con tratamientos optimizados. Los factores evaluados fueron optimización de tratamiento, SOFA, edad, sexo y diagnóstico.

Disminución de la mortalidad

Si bien la mortalidad no corresponde a los objetivos y desenlaces evaluados en el estudio, igualmente se consideró la cantidad de pacientes fallecidos en cada grupo, de esto se puede observar que existe una diferencia significativa entre ambos grupos al comparar utilizando la prueba exacta de Fisher. (tabla 9)

Tabla 9. Comparación de mortalidad entre grupo con esquema optimizado y no optimizado

	Optimizado (n=29)	No optimizado (n=9)	p
Mortalidad, n (%)	1 (3)	4 (44)	0,008

Al realizar una comparación de mortalidad en base a otros factores como SOFA, edad, sexo y factores de riesgo de hiperfiltración estos no fueron significativos, por lo que inicialmente esta diferencia se puede atribuir a la optimización del tratamiento en esta población, sin embargo, se debería buscar un tamaño de muestra mayor para evaluar este resultado de forma apropiada.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en Chile que identifica los factores asociados a hiperfiltración en la población local y que mejora el poder predictivo de los *scores* disponibles actualmente, además de evaluar las implicancias clínicas del uso de antimicrobianos sin ajustes en los esquemas posológicos en pacientes que cursan con un estado de hiperfiltración.

Existe evidencia que sugiere un beneficio en la optimización de antimicrobianos en pacientes que cursen con hiperfiltración, ya que estos presentan mayor riesgo de subdosificación y de no alcanzar los objetivos PK/PD para los antimicrobianos hidrofílicos, principalmente la familia de betalactámicos.¹⁹

El objetivo principal de este estudio fue desarrollar un protocolo tanto para pesquisa de hiperfiltración como para optimización de dosis en esta población de acuerdo con los factores de riesgo evaluados y a la evidencia disponible (tanto de estudios clínicos como de modelos farmacocinéticos que incluyeron pacientes hiperfiltradores) para los ajustes de dosis en base a esta condición.

Respecto a la caracterización de la población estudiada, ambos grupos (hiperfiltradores y no hiperfiltradores) fueron comparables en sus características antropométricas, encontrando diferencias significativas solo en los factores de riesgo descritos para desarrollo de hiperfiltración.

Los factores que fueron significativos para un mayor riesgo de hiperfiltración corresponden principalmente a pacientes con traumatismo o cirugía reciente (OR 5,20; 2,24-11,86 IC95%; $p < 0,001$), neurocríticos (OR 4,01; 1,51-11,86 IC95%; $p = 0,008$), neutropenia febril (OR 1482; 52,18-42.096,86 IC95%; $p < 0,001$) e IMC (OR 1,04 por punto; 1,01-1,09 IC95%; $p = 0,023$) los cuales son los que habitualmente se asocian a desarrollo de hiperfiltración conforme a lo descrito en la introducción.

Según se describe en algunos estudios, las UPC neurocríticas y quirúrgicas son las que presentan prevalencia más alta de pacientes hiperfiltradores, en comparación a otros tipos de UPC, llegando a superar el 60% de prevalencia,^{11,14} además, injurias cerebrales tales como hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral y traumatismo encéfalo-craneano (TEC), entre otras, son asociadas a un alto riesgo para desarrollar un estado de hiperfiltración como presentaron Hirai K et al con un OR 5,11 para TEC²⁹ o Andrea M et al

con un OR 2,8 para hemorragia intracerebral,¹⁴ aunque el mecanismo no se encuentra del todo dilucidado, se sugiere que esta alteración es debido a una pérdida de la autorregulación de natriuresis y diuresis a nivel cerebral, lo que conlleva a un aumento temporal de la función renal como sugieren Udy A et al y Días C et al.^{30,31}

El IMC no siempre es incorporado en la búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de hiperfiltración, además existen estudios, como el de Andrea M et al, donde se encontró que no fue un factor asociado al desarrollo de la hiperfiltración,¹⁴ sin embargo, en algunas revisiones se ha observado que un IMC bajo se correlaciona con un menor clearance tanto de creatinina como de fármacos y viceversa¹¹ esto debido a que al aumentar el IMC existe un aumento, aunque no proporcional, de la masa renal y del gasto cardiaco, lo que puede producir un aumento en el flujo renal y una activación de la reserva renal en las etapas tempranas de este aumento.

La neutropenia febril también resultó ser un factor de riesgo significativo, lo cual se condice por lo descrito por autores como Alzahrani A et al y Hirai K et al, donde se refirió que esta condición obtuvo una correlación estadísticamente significativa con bajos niveles de vancomicina y Clcr más elevados^{29,32}, también se describió que la neutropenia febril tuvo un riesgo significativo para desarrollar hiperfiltración (OR 2,76, p=0,003).³²

Si bien entendemos la neutropenia febril como un factor significativo, no fue considerado en los análisis multivariados debido al OR tan elevado que se obtuvo (y al amplio intervalo de confianza que va entre 52,18 y 42.096,86), esto puede deberse a que casi un 90% de los pacientes con esta condición (7 de 8 pacientes) se encontraron en el grupo hiperfiltrador, mientras que hubo solo 1 paciente en el grupo no hiperfiltrador.

Entre los factores protectores o que reducen el riesgo de aparición de hiperfiltración se encuentran la edad en años (OR 0,94; p<0,001) y la gravedad estimada por puntaje de SOFA (0,45; p<0,001), dicho de otro modo, los pacientes jóvenes y/o menos graves fueron asociados con un mayor riesgo de hiperfiltración, lo cual se observa de forma recurrente en estudios de detección y caracterización de hiperfiltración, a modo de ejemplo, Wu C et al refiere que los pacientes <50 años tienen un OR= 4 para ser hiperfiltradores,²⁶ así como también los estudios utilizados para desarrollar y validar los scores ARC y ARCTIC encontraron una asociación similar respecto a la edad.^{11,15,16}

Lo anterior puede ser explicado debido a que los pacientes jóvenes presentan menor deterioro orgánico asociado al envejecimiento y a que su reserva funcional renal es mayor,

así como también, pacientes que obtengan un menor puntaje en SOFA presentan menos disfunciones orgánicas, lo que indica menor riesgo de tener una falla renal.^{11, 33}

Al emplear los factores descritos previamente en el desarrollo de una ecuación para predecir el riesgo de hiperfiltración en los pacientes UPC-HCUCCh se obtuvo la “ecuación 2”, con la que se evaluaron diferentes valores para determinar un punto de corte óptimo, identificando finalmente un resultado $\geq 0,4$ (entendido como probabilidad de un 40% de ocurrencia del evento) como punto de corte para discriminar a que pacientes es necesario medir un Clcr ≥ 8 horas por tener un alto riesgo de ser hiperfiltrador, este punto de corte fue elegido ya que presenta una alta sensibilidad y especificidad (ambas $>80\%$) y también es el punto que clasificó correctamente al mayor número de pacientes estudiados (87%).

Si comparamos con los *scores* validados ARC y ARCTIC, encontramos que esta ecuación presentó una mayor AUC (0,920 vs 0,833 vs 0,764 respectivamente) lo que nos indica una mayor precisión a la hora de identificar a los pacientes hiperfiltradores mediante este método, además, en la comparación de sensibilidad (S), especificidad (E), VPP y VPN, la ecuación también presentó un aumento en estas características cuando se utilizó el punto de corte $\geq 0,4$, lo que nos permite determinar que el uso de esa ecuación es un mejor predictor de riesgo de hiperfiltración para la UPC-HCUCCh que el uso de los *scores* antes mencionados.

En el análisis de las curvas ROC se observaron resultados similares a la literatura respecto al AUC tanto para ARC como para ARCTIC, sin embargo, en los resultados de S, E, VPP y VPN es donde se vieron algunas diferencias.

Para el *score* ARC obtuvimos 49%, 89%, 62% y 82% en S, E, VPP y VPN, respectivamente, para un puntaje ARC >6 . Debido a que no fueron descritas sensibilidad y especificidad en la publicación de Udy et al,¹⁶ no fue posible comparar estos valores con el estudio original, sin embargo, un estudio observacional prospectivo en UPC mixta reportó S, E, VPP y VPN de 55%, 85%, 63% y 81%, respectivamente, para un ARC >6 , siendo valores similares a lo obtenido en nuestro estudio, en una UPC de características comparables al HCUCCh.³⁴

Para el *score* ARCTIC es donde existieron algunas diferencias en los resultados, ya que obtuvimos 78%, 73%, 68% y 81% en S, E, VPP y VPN, respectivamente, para un puntaje de ARCTIC ≥ 6 , mientras que en el estudio de Barletta F et al para la validación original de este *score*, se obtuvieron 84%, 68%, 84% y 68% para S, E, VPP y VPN, respectivamente, para un ARCTIC ≥ 6 .¹⁵

Al considerar las posibles causas de estas discrepancias podemos observar algunas diferencias metodológicas, a saber, para medir gravedad en el estudio original¹⁵ utilizaron el score de severidad de lesiones (Injury Severity Score o ISS), en vez de SOFA o APACHE II como se hace habitualmente en la UPC-HCUCh, otra diferencia es que ese estudio se llevó a cabo en un centro de trauma, por lo que si bien existirán pacientes con otras condiciones, estas características no siempre son comparables a una UPC mixta como la del HCUCh, a modo de ejemplo, solo 2,3% de sus pacientes presentó cuadros de sepsis o shock séptico, mientras que en nuestra población esta condición se observó en casi un 75%.

El sexo masculino no fue asociado a mayor riesgo de hiperfiltración en nuestro estudio, aunque en la literatura existe evidencia de ser un factor de riesgo, esta es contradictoria, ya que autores como Udy A, Barletta F, Mikami R y Hefny F lo reportaron como un factor de riesgo,^{15,16,33,35} sin embargo, para otros autores como Bilbao I, Andrea M y Egea A este no resultó significativo.^{11,14,36}

Respecto a otros factores de riesgo como son la sepsis y shock séptico, encontramos que no fueron significativos, aunque esto puede deberse a diversos motivos, entre ellos se encuentra que si bien son factores de riesgo para utilizar la reserva renal y llegar a producir un estado de hiperfiltración,^{16,37,38} estos también se asocian a una reducción del flujo sanguíneo renal debido a alteraciones hemodinámicas y a la formación de tercer espacio por el *leak* capilar, disminuyendo el volumen intravascular, lo cual reduce la velocidad de filtración glomerular de forma temporal como un “agotamiento” del uso de esta reserva funcional,³⁸ por lo que es relevante determinar en qué momento del cuadro se realiza la medición en estos pacientes, ya que el aumento de la filtración glomerular ocurre principalmente en las etapas tempranas de la sepsis y durante el tratamiento de reanimación.³⁸

Dentro de la población de estudio, se encontró que un 27% de los pacientes que contaban con medición de Clcr resultaron hiperfiltradores, lo cual es similar lo descrito por otros autores, por ejemplo, una revisión sistemática de Bilbao I et al el 2018, reportó que la hiperfiltración estuvo presente en 20-65% de los pacientes críticos en la literatura revisada,¹¹ a su vez, una revisión más actual llevada a cabo por Hefny F et al el 2022 reportó una presencia de hiperfiltración de entre 18-80% dependiendo el tipo de UPC,³³ Baptista J y Mikami R reportaron un 25% y 33%, respectivamente, de pacientes hiperfiltradores en UPC mixta,^{35,40} lo cual es más cercano a la realidad de la UPC-HCUCh.

Se puede observar que un 23% de los tratamientos de vancomicina no fueron óptimos, lo anterior puede deberse a que, si bien se realiza la medición de niveles de forma sistemática, el equipo clínico no siempre cuenta con programas de simulación farmacocinética, lo que conlleva a un mayor tiempo entre el inicio de tratamiento y encontrar la dosis adecuada para el paciente.

Encontramos que un 76% de los tratamientos antimicrobianos se encontraban optimizados, lo cual puede deberse a que la UPC-HCUCh contó la mayor parte del tiempo del estudio con un farmacéutico clínico de amplia experiencia y con manejo de programas farmacocinéticos, por lo que al detectar a pacientes hiperfiltradores es esperable que se hayan realizado los cambios necesarios a la terapia de los pacientes, sin embargo, estos ajustes solo eran realizados bajo sus sugerencias y supervisión, por lo que el personal de UPC no contaba con una base para la optimización de estas terapias.

Los antimicrobianos más estudiados en la condición de hiperfiltración son vancomicina, debido a que la medición de concentraciones plasmáticas de esta es ampliamente utilizada a nivel mundial, y la familia de los betalactámicos, dentro de estos últimos meropenem y piperacilina/tazobactam son los fármacos con mayor número de ensayos clínicos y/o estudios farmacocinéticos que cuentan con medición de concentraciones plasmáticas para evaluar cumplimiento de objetivos PK/PD.

En el periodo de estudio el HCUCh contó con la evaluación de concentración plasmática de vancomicina y, aunque no era posible monitorizar otros antimicrobianos en la UPC, existe gran cantidad de publicaciones donde se evaluó el cumplimiento de objetivos PK/PD al utilizar dosis habituales en pacientes críticos hiperfiltradores.

En el estudio de Udy A et al 2012, se evaluó el cumplimiento PK/PD de piperacilina/tazobactam, hallándose que en pacientes con $\text{Clcr} > 130 \text{ mL/min/1.73m}^2$ el 72% de los pacientes no alcanzaba el objetivo terapéutico de concentración $T > \text{CIM}$,¹⁹ a su vez en otro estudio observacional, donde se evaluaron meropenem y piperacilina/tazobactam, se encontró que el 48% de los pacientes analizados no alcanzó el 100% $T > \text{CIM}$ y, de estos, el 80% fueron hiperfiltradores, además el 37% de los hiperfiltradores ni siquiera alcanzó el objetivo mínimo de 50% $T > \text{CIM}$ aun cuando se utilizaron estrategias como infusiones prolongadas con las dosis estándar.²⁰

Un estudio farmacocinético de Akers K et al propone dosis de hasta 36 g/día de piperacilina/tazobactam por medio de simulación de Monte-Carlo, sin embargo, el estudio

tuvo un planteamiento teórico, por lo que estas dosis no fueron estudiadas clínicamente para evaluar su comportamiento en cuanto a efectividad y seguridad.⁴¹

Referente a vancomicina, en el estudio de Campassi M et al ningún paciente hiperfiltrador alcanzó el objetivo de valle ≥ 15 mg/L dentro de los primeros 3 días de tratamiento, a pesar de utilizar dosis mayores a las habituales en algunos casos,⁴² hallazgo importante ya que se ha visto en otros estudios que el no alcanzar el objetivo terapéutico de vancomicina dentro de los dos primeros días de tratamiento aumenta la mortalidad al doble en pacientes críticos (OR 2,1; p=0,003).⁴³

El estudio de Hirai K et al a su vez observó que un 68% de los pacientes hiperfiltradores obtuvo concentraciones de vancomicina < 10 mg/L mientras que solo el 32% de los no hiperfiltradores se encontró en concentraciones subterapéuticas (p $< 0,0001$).²⁹

Tröger U et al publicó un reporte de dos casos donde se realizó seguimiento de concentraciones plasmáticas de meropenem, estos pacientes requirieron dosis de meropenem mayores a 8g/día para alcanzar concentraciones efectivas según los objetivos PK/PD, siendo bien toleradas y sin presentar reacciones adversas.⁴⁴

Si bien el uso de infusiones prolongadas se ha sugerido en la familia de antimicrobianos betalactámicos, el estudio de Carlier M et al encontró que al utilizar meropenem a dosis habituales de 1g c/8h en infusión prolongada de 3 horas, solo el 61% de los pacientes hiperfiltradores logró el objetivo de T $>$ CIM, por lo que sugiere combinar ambas estrategias (aumento de dosis e infusión prolongada) para alcanzar estos objetivos.²⁰

La mediana de días de estadía fue significativamente menor en el grupo de pacientes con tratamiento optimizado (15 vs 58 días, p=0,025), lo cual puede deberse a que, como fue descrito en los párrafos anteriores, los ajustes de dosis de antimicrobianos en pacientes hiperfiltradores han sido asociados a mayor cumplimiento de los objetivos PK/PD, sobre todo en betalactámicos, y esto a su vez se asocia a un menor fracaso de tratamientos y por ende menor tiempo de estadía que los no optimizados.

Cabe destacar que un mayor tiempo de estadía en UPC está asociado a múltiples complicaciones, como son mayor riesgo de infección por agentes multirresistentes, delirium, trombosis, úlceras por presión, aparición de síndrome de debilidad asociado a unidad de cuidados intensivos (DAUCI), además del costo monetario y de calidad de vida que esto conlleva al paciente.^{45,46,47}

El estudio de Mikami R et al evaluó los días libres de UCI en pacientes que cursan con un estado de hiperfiltración, observando que estos tienen mayor número de días en UCI, esto puede explicarse porque si bien los factores de riesgo para desarrollar hiperfiltración son de buen pronóstico (pacientes jóvenes con baja gravedad según puntaje SOFA), el cursar con este cuadro expone a los pacientes a subdosificación de los tratamientos farmacológicos recibidos (no solo antimicrobianos), lo que conlleva mayor tiempo de estadía en unidades críticas a pacientes sin esquemas optimizados.³⁵

Otro de los desenlaces estudiados corresponde a la efectividad clínica, medida utilizando el seguimiento de parámetros de actividad inflamatoria. En la comparación de PCR podemos ver que ambos grupos presentaron una disminución que no fue significativa para ninguno, mientras que para leucocitos encontramos una reducción significativa en el grupo de tratamiento optimizado, observando una disminución de aprox. $2.200\text{cel}/\text{mm}^3$ entre los días 0 y 3 ($p=0,001$), en tanto, el grupo no optimizado presentó un aumento de estos en aprox. $1600\text{cel}/\text{mm}^3$, el cual no fue significativo ($p= 0,169$).

Al evaluar los factores confundentes, encontramos que ningún factor por si solo tuvo una influencia estadísticamente significativa tanto de cambios en PCR como en leucocitos, aunque existe una tendencia de los tratamientos optimizados a reducir ambos parámetros.

Si bien la PCR es considerada dentro de los marcadores habituales de infección, cabe recordar que es muy sensible y puede verse afectada por cualquier tipo de injuria o proceso inflamatorio, por lo que procedimientos invasivos (como instalación de vías venosas, sondas, aseo quirúrgico etc.) u otras patologías pueden producir un aumento temporal de esta.^{48,49,50} Los leucocitos por su parte, si bien no son un marcador tan sensible, estos también pueden verse afectados por otros procesos inflamatorios y/o condiciones hematológicas que puedan alterar sus valores.^{51,52}

Existe evidencia que señala que cuando los parámetros de actividad inflamatoria se usan de forma independiente no son marcadores fiables para identificar procesos infecciosos, empero, al utilizarlos de forma combinada, evaluando las tendencias de 2 o más de estos marcadores en conjunto, aumentan su valor predictivo.^{52,53,54,55}

Por lo anterior, en el grupo de tratamiento optimizado, al ver una tendencia a reducir ambos marcadores, nos da cuenta de una mejora del proceso infeccioso, mientras que, al ver una respuesta opuesta entre ambos marcadores al analizar el grupo de tratamiento no

optimizado, podemos asumir que no existe una respuesta favorable al tratamiento cuando no se utilizan esquemas adaptados a condiciones como la hiperfiltración.

Además de los marcadores de actividad inflamatoria, algunos autores diseñaron estudios para evaluar la efectividad y falla terapéutica en pacientes hiperfiltradores comparando esquemas habituales con protocolos de esquemas optimizados.

Una publicación de Claus B et al buscó evaluar las implicaciones a nivel clínico de la hiperfiltración en el tratamiento antimicrobiano en paciente crítico, encontrando que existe un número mayor de fallas terapéuticas en pacientes hiperfiltradores cuando se utilizaban los esquemas habituales de antimicrobianos (falla terapéutica 27,3% en hiperfiltradores vs 12,9% en no hiperfiltradores, $p=0,04$).²¹

Carrie C et al evaluó el efecto de la implementación de un protocolo de modificación de esquemas de tratamiento de neumonía asociada a atención en salud o a ventilación mecánica en pacientes hiperfiltradores, donde en la fase control se utilizaron las dosis habituales de antimicrobianos en ese recinto, para posteriormente aumentarlas por medio del protocolo, dentro de los resultados obtenidos hubo una reducción significativa en fracaso terapéutico y recurrencia de neumonía en conjunto (23% pre-protocolo vs 10% post-protocolo, $p=0,019$) sin diferencia en aparición de reacciones adversas entre ambos grupos aún con dosis mayores (1 pre-protocolo vs 0 post-protocolo), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en mortalidad y tiempo de estadía en UCI.²⁸

La mortalidad, si bien no estaba entre los desenlaces del estudio, fue considerada relevante, ya que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos y esta a su vez se controló con posibles variables confundentes como son gravedad (por medio de SOFA), edad y factor de riesgo asociado a hiperfiltración, observando que solo la optimización de tratamiento fue significativa en esta diferencia, aunque la muestra fue muy pequeña y se requeriría un tamaño mayor para evaluar este desenlace de forma correcta.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra principalmente su carácter retrospectivo, lo cual limita la recolección de información a los registros de la ficha clínica, sin la posibilidad de observar el proceso y evolución desde otro punto de vista, como por ejemplo seguimiento efectivo de administración, horarios, preparación y tiempos de infusión de los antimicrobianos, así como también seguimiento de interacciones y/o reacciones adversas que pudieron confundirse con otra condición o patología y por ende no ser notificadas.

Otra de las limitaciones es que actualmente en UPC el enfoque principal de las mediciones de Clcr son para detectar de forma precoz a los pacientes que puedan estar cursando una falla renal, por lo que existe la posibilidad de que algunos pacientes hayan cursado con hiperfiltración y que se midió Clcr posterior a este evento ante la disminución de diuresis o aumento de creatinina sérica sospechando una falla renal, lo que puede afectar la prevalencia de hiperfiltradores encontrada y el desempeño de la ecuación obtenida.

Dentro de la limitación anterior, la mayoría de los pacientes contaba con solo 1 medición de Clcr y por ende, al no existir un seguimiento del estado de hiperfiltración, resulta imposible determinar la duración de este en cada paciente si no se realiza una medición sistemática.

Actualmente el HCUCh solo cuenta con medición de concentración plasmática de vancomicina, lo cual limita la monitorización para cumplimiento de efectividad y seguridad del resto de agentes antimicrobianos según los objetivos PKPD, remitiéndolos a una optimización teórica y no necesariamente individualizada, de contar con dichos exámenes se podría utilizar dosis mayores de manera más segura al poder controlar el comportamiento de cada fármaco en un paciente de forma individual.

Con los resultados obtenidos en este estudio se puede apreciar la importancia de la pesquisa y seguimiento de los pacientes hiperfiltradores, además de lo necesario que resulta la optimización de las terapias farmacológicas en esta condición.

De lo anterior, es preciso realizar una medición posterior a la implementación del protocolo sugerido en este estudio, idealmente midiendo concentraciones plasmáticas de más antimicrobianos, aparte de vancomicina, a modo de poder determinar si las dosis y esquemas sugeridos por el protocolo son suficientes para alcanzar los objetivos PK/PD definidos para cada antimicrobiano, además de comparar las similitudes y/o diferencias que existan entre los resultados de ambos periodos respecto a la efectividad de los tratamientos.

Si bien evaluamos parte de la farmacoterapia antimicrobiana que cuenta con evidencia de necesidad de optimización, existen diversos grupos farmacológicos que igualmente podrían verse afectados por la condición de hiperfiltración y que son de alta relevancia en UPC, como por ejemplo anticonvulsivantes, anticoagulantes y, teóricamente, cualquier fármaco hidrofílico o con una elevada excreción renal, por lo que es interesante extender la evaluación al comportamiento de otro tipo de fármacos en un estado de hiperfiltración, lo que además resulta relevante para la práctica clínica habitual.

CONCLUSIONES

Este estudio identifica que los factores de riesgo más importantes para desarrollar un estado de hiperfiltración en UPC son un bajo puntaje de SOFA, ser joven, tener un mayor IMC, ser paciente neurocrítico/neuroquirúrgico y presentar traumatismo o estar expuesto a cirugía reciente.

Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes que contaban con medición de *clearance* de creatinina fueron detectados como hiperfiltradores, sin embargo, estos no fueron controlados para determinar la duración de esta condición.

Entre los pacientes que no contaban con medición de *clearance* de creatinina, la mitad presentó alto riesgo de ser hiperfiltrador según el algoritmo diseñado.

El grupo con tratamiento optimizado, respecto al no optimizado, presentó una mediana 35 días menor en el tiempo de estadía en UPC, lo que conlleva menor carga asistencial y reducción de todas las complicaciones que se atribuyen a una prolongada estadía en unidades críticas.

Los parámetros inflamatorios tuvieron una tendencia a disminuir en los pacientes que contaron con tratamiento antimicrobiano optimizado, lo que indica una respuesta favorable, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo al contrastar con factores confundentes.

El diseño de un protocolo, basado en evidencia y modelos/programas farmacocinéticos disponibles, ayuda a guiar la optimización de uso de antimicrobianos betalactámicos y al diseño de esquemas tanto en tiempos de infusión como en posología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen M. Estructura, función y gestión en cuidados intensivos. Cornejo R, Estuardo N, Manual de Medicina Intensiva 3° ed. 2019, pág 17. Mediterraneo.
2. Sakr Y, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12).
3. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801–810.
4. Bauer M, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24(1):239.
5. Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2021; 49(11): e1063-e1143.
6. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon A. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine.* 2019; 7:1-13
7. Escobar L, et al. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev méd Chile.* 2012; 140(6): 780-788.
8. Athena L, et al. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(11):1063–1075
9. Kianoush K, Mitchell H, Marlies O. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020; 72: 9-14
10. Ullah S, Zoller M, Jaehde, U, et al. A Model-Based Approach to Assess Unstable Creatinine Clearance in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110:1240-1249

11. Idoia B. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57:1107–1121
12. Cook A. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy.* 2019; 39(3):346–354
13. Udy A, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49:1–16.
14. Andrea M, et al. Predictors of Augmented Renal Clearance in a Heterogeneous ICU Population as Defined by Creatinine and Cystatin C. *Nephron.* 2020; 144:313–320.
15. Barletta F, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82(4):665-671.
16. Udy A, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care.* 2013; 17(1):R35.
17. Ruiz S, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care.* 2015; 5:49
18. Gijzen M, et al. Can augmented renal clearance be detected using estimators of glomerular filtration rate?. *Crit Care.* 2020; 24:359.
19. Udy AA, Varghese JM, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012; 142(1):30–9.
20. Carrier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care.* 2013; 17(3):R84.

21. Claus B, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. 2013; 28(5):695-700.
22. Mahmoud S, et al. Augmented Renal clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics*. 2017; 9(3):36.
23. Mendes C, et al. Recommended Antibiotic Dosage Regimens in Critically Ill Patients with Augmented Renal clearance: A Systematic Review. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 59(5):106569.
24. Irriguible T. Augmented renal clearance: Much more is better?. *Med Intensiva*. 2018; 42(8):500-503.
25. Luo Y, et al. Augmented Renal clearance: What Have We Known and What Will We Do?. *Front Pharmacol*. 2021; 12:723731.
26. Wu C, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study. *Infect Drug Resist*. 2019; 12:2531-2541.
27. Chen IH, Nicolau DP. Augmented Renal clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(7):393.
28. Carrie C, Chadeaux G, Sauvage N, de Courson H, Petit L, Nouette-Gaulain K, Pereira B, Biais M. Increased β -Lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia: A before and after study. *Crit. Care (Lond. Engl.)* 2019;23:379.
29. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, Kadoiri T, Itoh K. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):706-710.

30. Udy AA, Jarrett P, Lassig-Smith M, Stuart J, Starr T, Dunlop R, Deans R, Roberts JA, Senthuran S, Boots R, Bisht K, Bulmer AC, Lipman J. Augmented Renal Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance. *J Neurotrauma*. 2017;34(1):137-144.
31. Dias C, Gaio AR, Monteiro E, Barbosa S, Cerejo A, Donnelly J, Felgueiras Ó, Smielewski P, Paiva JA, Czosnyka M. Kidney-brain link in traumatic brain injury patients? A preliminary report. *Neurocrit Care*. 2015;22(2):192-201.
32. Alzahrani AM, Hakami AY, AlAzmi A, Karim S, Ali AS, Burzangi AS, Alkreathy HM, Khan MA, Alzhrani RM, Basudan SS, Alzahrani YA. Augmented Renal Clearance and Hypoalbuminemia-Induced Low Vancomycin Trough Concentrations in Febrile Neutropenic Patients With Hematological Malignancies. *Cureus*. 2022;14(9):e29568.
33. Hefny F, Stuart A, Kung JY, Mahmoud SH. Prevalence and Risk Factors of Augmented Renal Clearance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):445.
34. Kanna G, Patodia S, Annigeri RA, Ramakrishnan N, Venkataraman R. Prevalence of Augmented Renal Clearance (ARC), Utility of Augmented Renal Clearance Scoring System (ARC score) and Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care Scoring System (ARCTIC score) in Predicting ARC in the Intensive Care Unit: Proactive Study. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(6):433-443.
35. Mikami R, Hayakawa M, Imai S, Sugawara M, Takekuma Y. Onset timing and duration of augmented renal clearance in a mixed intensive care unit. *J Intensive Care*. 2023;11(1):13.
36. Egea A, Dupuis C, de Montmollin E, Wicky PH, Patrier J, Jaquet P, Lefèvre L, Sinnah F, Marzouk M, Sonnevile R, Bouadma L, Souweine B, Timsit JF. Augmented renal clearance in the ICU: estimation, incidence, risk factors and consequences-a retrospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):88.
37. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100.

38. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(5):420-3.
39. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083-1099.
40. Baptista JP, Martins PJ, Marques M, Pimentel JM. Prevalence and Risk Factors for Augmented Renal Clearance in a Population of Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35(10):1044-1052.
41. Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, Murray CK. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(3 Suppl 2):S163-70.
42. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC, Previgliano L, Rubatto NP, Benites MH, Estenssoro E, Dubin A. Incremento da depuração renal em pacientes gravemente enfermos: incidência, fatores associados e efeitos no tratamento com vancomicina [Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(1):13-20.
43. Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, Capuzzo M, Ragazzi R, Marangoni E, Bertacchini S, Volta CA. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:95.
44. Tröger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J, Tanev I, Braun-Dullaeus RC, Bode-Böger SM. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(4):370.
45. Morgan A. Long-term outcomes from critical care. *Surgery (Oxf)*. 2021;39(1):53-57.

46. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011;39(2):371-9.
47. Arabi Y, Venkatesh S, Haddad S, Al Shimemeri A, Al Malik S. A prospective study of prolonged stay in the intensive care unit: predictors and impact on resource utilization. *Int J Qual Health Care*. 2002;14(5):403-10.
48. Van Hemelrijck M, Holmberg L, Garmo H, Hammar N, Walldius G, Binda E, Lambe M, Jungner I. Association between levels of C-reactive protein and leukocytes and cancer: three repeated measurements in the Swedish AMORIS study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):428-37.
49. Petel D, Winters N, Gore GC, Papenburg J, Beltempo M, Lacroix J, Fontela PS. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e022133.
50. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013:124021.
51. Mank V, Azhar W, Brown K. (2023, Mar 12). Leukocytosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Revisado en Julio 2023 desde la página web <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560882/>
52. Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in Staphylococcus aureus Bacteremia. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155644.
53. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med*. 2002;30(3):529-35.
54. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI, Depuydt PO, Peleman RA, Decruyenaere JM. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with

nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2007;7:106.

55. Hertz FB, Ahlström MG, Bestle MH, Hein L, Mohr T, Lundgren JD, Galle T, Andersen MH, Murray D, Lindhardt A, Itenov TS, Jensen JUS. Early Biomarker-Guided Prediction of Bloodstream Infection in Critically Ill Patients: C-Reactive Protein, Procalcitonin, and Leukocytes. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(10):ofac467.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de cálculo e interpretación de SOFA

Interpretación SOFA

Puntaje SOFA	Mortalidad
0-6	< 2 %
7-9	0 - 10 %
10-12	10 - 30 %
13-14	40 - 60 %
15	75 - 90 %
16-24	> 90 %

Anexo 2. Carta de aprobación comité ético-científico.

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE

N° 02

Santiago, 07 Febrero 2023

APROBACIÓN PARA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Prof. Dr. Eduardo Tobar Almonacid, Director General del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, certifica que ha aprobado la realización del proyecto de investigación denominado, "**Desarrollo de un protocolo de pesquisa y optimización de dosificación de antimicrobianos en pacientes hiperfiltradores en UPC**".

Esta solicitud ha sido debidamente discutida y aprobada por el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, según consta en el Acta de Aprobación N° 02 del 25 de enero 2023 y será conducido por el Investigador Principal, Felipe Soto Vargas, Residente de Farmacia Clínica. Participa como Investigadora Responsable la Dra. Cecilia Luengo Messen de la Unidad de Pacientes Críticos de nuestro Hospital Clínico.

Dado que se han cumplido los requisitos establecidos para conducir estudios en seres humanos en nuestra Institución, este Estudio Clínico cuenta con la autorización de la Dirección del Hospital para su realización, en los términos que establece el protocolo antes mencionado.

Este documento de aprobación tendrá vigencia hasta finalizar el Estudio Clínico o hasta que la Aprobación Inicial sea revocada.



E. Tobar

PROF. DR. EDUARDO TOBAR A.
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE

XEN

Anexo 3. Tabla de recolección de datos.

	Codificación
	Edad
	Sexo
	Factor riesgo Edad (si/no)
	Factor riesgo NC (si/no)
	Factor riesgo Sepsis-Shock séptico (si/no)
	Factor riesgo Neutropenia (si/no)
	Factor riesgo Quemado
	Factor riesgo Trauma/Qx
	Diagnóstico ingreso
	SOFA
	Fecha medición de clearance
	Peso
	Altura
	Superficie corporal
	Horas de recolección orina
	Volumen orina en mL
	Creatinina sérica en mg/dL
	Creatinina orina en mg/dL
	Clearance de creatinina
	Clearance de creatinina corregido
	Puntaje ARC
	Puntaje ARCTIC
	Puntaje ecuación
	Tratamiento antimicrobiano 1
	Dosis inicial 1
	Dosis ajustada 1
	Tiempo de ajuste tratamiento 1 (horas)
	Tratamiento optimizado 1 (si/no)
	Tratamiento antimicrobiano 2
	Dosis inicial 2
	Dosis ajustada 2
	Tiempo de ajuste tratamiento 2 (horas)
	Tratamiento optimizado 2 (si/no)
	Tratamiento antimicrobiano 3
	Dosis inicial 3
	Dosis ajustada 3
	Tiempo de ajuste tratamiento 3 (horas)
	Tratamiento optimizado 3 (si/no)
	PCR día 0 en mg/dL
	PCR día 3 en mg/dL
	Reducción PCR
	Leucocitos día 0 en cel/mm3
	Leucocitos día 3 en cel/mm3
	Reducción leucocitos
	Notificación RAM (si/no)
	Clasificación RAM
	Fecha ingreso UPC
	Fecha egreso UPC
	Días total estadia UPC

Anexo 4. Planilla de apoyo a UPC para cálculo de ecuación.

Ejemplo 1

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		Tabla para estimar probabilidad de cursar estado de hiperfiltración						
3		(Ingresar los datos necesarios en las celdas amarillas)						
4								
5								
6		Neurocrítico/Neuroquirúrgico	0	1= SI 0= No				
7		Traumatismo o postquirúrgico reciente (<7 días)	1	1= SI 0= No				
8		IMC	20	Puntos				
9		SOFA	4	Puntos				
10		Edad	30	Años				
11		Resultado			0,76674			
12								
13				Si $\geq 0,4$	Se sugiere medir clearance de creatinina			
14								
15								

Ejemplo 2

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		Tabla para estimar probabilidad de cursar estado de hiperfiltración						
3		(Ingresar los datos necesarios en las celdas amarillas)						
4								
5								
6		Neurocrítico/Neuroquirúrgico	0	1= SI 0= No				
7		Traumatismo o postquirúrgico reciente (<7 días)	1	1= SI 0= No				
8		IMC	24	Puntos				
9		SOFA	4	Puntos				
10		Edad	60	Años				
11		Resultado			0,39891			
12								
13				Si $\geq 0,4$	Se sugiere medir clearance de creatinina			
14								
15								

Anexo 5. Protocolo de pesquisa de hiperfiltración y optimización de esquemas antimicrobianos.

Introducción

La hiperfiltración o clearance renal aumentado (ARC por sus siglas en inglés) es un estado en que los riñones presentan un aumento en la capacidad de filtración y se define como la medición de clearance de creatinina de 8, 12 o 24h con resultado $>130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Ocurre mayormente dentro de la primera semana de ingreso, su prevalencia en paciente crítico va desde 25% (UCI médica) hasta 60% (UCI trauma y neurocrítico) y la media de duración es de 5 días, aunque esta puede ir desde 1 día hasta más de 2 semanas.

Actualmente no existe reemplazo a la recolección de orina de 8, 12 o 24h para identificar a los pacientes que cursan con esta condición, ya que las diversas fórmulas matemáticas para estimación de la filtración glomerular presentan buena correlación, pero tienden a sub o sobre estimar la función renal en los pacientes críticos debido a una función renal cambiante y a una menor producción de creatinina por dismovilidad y pérdida de masa muscular.

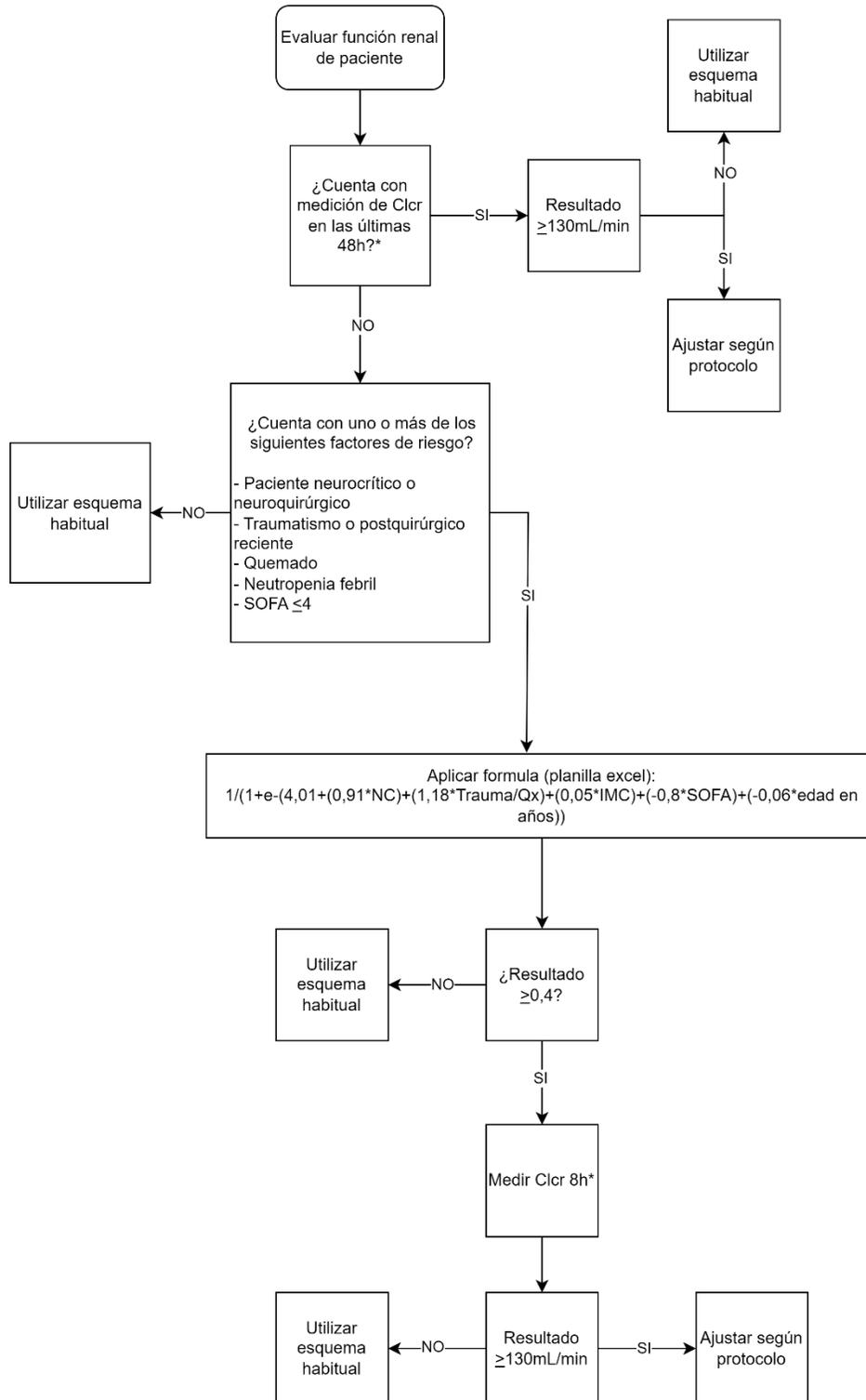
Este aumento temporal en la depuración renal ocasiona una reducción en el tiempo de vida media de eliminación y por consiguiente una menor probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos de concentración plasmática y/o de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos

Los antimicrobianos más afectados por un aumento en su eliminación en estados de hiperfiltración son los ABC/CIM (principalmente vancomicina) y T>CIM (familia de los betalactámicos), debido a que requieren una concentración adecuada durante todo el intervalo de administración, lo que aumenta el riesgo de falla terapéutica y riesgo de generación de resistencia por parte de los microorganismos al tener una mayor probabilidad de subdosificación.

Se ha observado que en pacientes críticos en estado de hiperfiltración, alrededor de un 70% se encuentra con concentraciones subterapéuticas según el índice PK/PD del antimicrobiano y dentro de los factores analizados, el *clearance* de creatinina aumentado es un factor independiente para predecir subdosificación en esta población.

De acuerdo a lo anteriormente el siguiente protocolo busca entregar herramientas para identificar pacientes en alto riesgo de hiperfiltración y sugerencias de dosificación de antimicrobianos para este tipo de pacientes.

Algoritmo para pesquisa de hiperfiltración (Se sugiere repetir cada 48-72h mientras dure el estado de hiperfiltración)



NC: Paciente neuroquirúrgico o neurocrítico; Trauma/Qx: Paciente con traumatismo o postquirúrgico reciente (<7 días); Clcr: Clearance de creatinina.

*Se debe suspender dipirona al menos 8 horas previo al inicio de medición de *clearance* de creatinina

Documento de consulta rápida: Optimización de esquemas antimicrobianos

Dosis de inicio sugeridas a pacientes hiperfiltradores

Antimicrobiano	Dosis/intervalos sugeridos de inicio para hiperfiltradores
Ampicilina ¹	2g c/4 horas infusión de 4 horas
Ampicilina/sulbactam ¹	3g c/6 horas infusión de 3 horas
Aztreonam	2g c/6-8 horas
Cefazolina	2g c/6 horas
Ceftazidima ¹	2g c/4-6 horas infusión de 4 horas
Ceftazidima/avibactam ¹	2g c/8 horas infusión de 3 horas
Ceftriaxona	2g c/12 horas
Ciprofloxacino	EV: 400mg c/8 horas VO: 500mg c/8 horas o 750mg c/12 horas
Cloxacilina ¹	2g c/4 horas infusión 4 horas
Daptomicina	10 mg/Kg/día (hasta 12 mg/Kg/día en infecciones graves o de difícil acceso)
Ertapenem ²	500mg-1g c/12 horas
Imipenem	1g c/6 horas
Linezolid	600mg c/8 horas infusión 8 horas
Meropenem ¹	2g c/6-8 horas infusión de 3 horas
Piperacilina/tazobactam ¹	4,5g c/6 horas infusión 4 horas 4,5g c/4 horas infusión 30 minutos
Vancomicina	Carga 25-30mg/Kg, luego 15-20mg/Kg c/8 horas y control con niveles plasmáticos según protocolo UPC

¹ Tiempo de infusión prolongado dependerá de estabilidad de la marca utilizada

² Utilizar dosis máxima si hay presencia de hipoalbuminemia (albumina <2,8 g/dL)

Antimicrobianos betalactámicos que no se encuentren en listado anterior considerar:

- Utilizar dosis máxima
- Utilizar intervalos más cortos
- Utilizar infusiones prolongadas (dependiente de estabilidad)

Ampicilina

Dosis de inicio recomendada: 2g c/4 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad)

Dosis de mantenimiento recomendada: 2g c/4 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad)

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de ampicilina en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD tiempo sobre CIM $\geq 50\%$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Ampicilina/Sulbactam

Dosis de inicio recomendada: 3g c/6 horas en infusión de 3 horas (según estabilidad)

Dosis de mantenimiento recomendada: 3g c/6 horas en infusión de 3 horas (según estabilidad)

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de ampicilina/sulbactam en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD: tiempo sobre CIM $\geq 50\%$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Aztreonam

Dosis de inicio recomendada: 2g c/6-8h infusión de 3 horas (según estabilidad)

Dosis de mantenimiento recomendada: 2g c/6-8h infusión de 3 horas (según estabilidad)

En caso de terapia concomitante con ceftazidima/avibactam se sugiere administrar de forma simultanea

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de aztreonam en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD no está definido, debido a que aztreonam es utilizado principalmente en combinación a otros antimicrobianos.

(Ramsey C 2016 refiere tiempo sobre CIM >50-60%).

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Cefazolina

Dosis de inicio recomendada: 2g c/4 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad)

Dosis de mantenimiento recomendada: 2g c/4 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad).

Pacientes obesos hiperfiltradores pueden requerir dosis de hasta 3g c/4 horas

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de cefazolina en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD tiempo sobre CIM $\geq 60\%$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Ceftazidima

Dosis de inicio recomendada: 2g c/4-6 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad)

Cálculo de dosis de mantenimiento

Programa utilizado: RxKinetics

Simulación online en <https://rxkinetics.net/abpk.aspx>
Método → Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico
Objetivo PK/PD → Porcentaje de tiempo de concentración libre por encima de la CIM

Parámetros necesarios para la simulación

Edad (años)
Altura (centímetros)
Peso (kilogramos)
Sexo (hombre/mujer)
Creatinina sérica (mg/dL)
Presencia de edema (Si/No)
CIM de agente aislado*

*En caso de no contar con CIM, se recomienda utilizar la CIM más alta según la microbiología del HCUCh

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de piperacilina/tazobactam en HCUCh.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

El objetivo PK/PD para este fármaco es de $\geq 60\%$ T>CIM

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Ceftazidima/Avibactam

Dosis de inicio recomendada: 2,5g c/8 horas en infusión de 3 horas (según estabilidad)

Dosis de mantenimiento recomendada: 2,5g c/8 horas en infusión de 3 horas (según estabilidad)

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de ceftazidima/avibactam en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

El objetivo PK/PD para este fármaco es $\geq 60\% T > CIM$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Ceftriaxona

Dosis de inicio recomendada: 2g c/12 horas

Cálculo de dosis de mantenimiento

Programa utilizado: RxStudio

Simulación online en <https://rx.studio/>
Método → Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico
Objetivo PK/PD → Porcentaje de tiempo de concentración libre por encima de la CIM

Parámetros necesarios para la simulación

Edad (años)
Altura (centímetros)
Peso (kilogramos)
Sexo (hombre/mujer)
Creatinina sérica (mg/dL)
CIM de agente aislado (opcional)*

*Simulación no exige ingresar CIM, pero se utiliza para estimar PTA de forma más precisa

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de ceftriaxona en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

El objetivo PK/PD para este fármaco es de $\geq 60\%$ T>CIM

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Ciprofloxacino

Dosis de inicio recomendada: 400mg c/8 horas vía endovenosa o 500mg c/8h vía oral

Cálculo de dosis de mantenimiento

Programa utilizado: PrecisePK

Simulación online en <https://app.precisepk.com/home>

Parámetros necesarios para la simulación

Fecha de nacimiento
Altura (centímetros)
Peso (kilogramos)
Sexo (hombre/mujer)
Creatinina sérica (mg/dL) o clearance medido
Uso oral de aluminio, calcio, hierro, magnesio, sucralfato o zinc (Si/No)*
Fibrosis quística (Si/No)*
Raza negra o afroamericano (Si/No)
Quemado (Si/No)
Embarazada (Si/No)
CIM de agente aislado

*Aplica solo para ciprofloxacino vía oral

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de ciprofloxacino en HCUCH.

Eficacia

Objetivo PK/PD $AUC_{0-24}/CIM \geq 125$, $C_{max}/CIM \geq 8-12$

Objetivo PK/PD AUC_{0-24}/CIM 125-250 para *Pseudomonas aeruginosa*

Seguridad

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Cloxacilina

Dosis de inicio recomendada: 2g c/4 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad)

Dosis de mantenimiento recomendada: 2g c/4 horas en infusión de 4 horas (según estabilidad)

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de cloxacilina en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD tiempo sobre CIM $\geq 50\%$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Daptomicina

Dosis de inicio recomendada: 10 mg/Kg/día (en infecciones graves o de difícil acceso como endocarditis se puede considerar hasta 12 mg/Kg/día)

Dosis de mantenimiento recomendada: 10 mg/Kg/día (en infecciones graves o de difícil acceso como endocarditis se puede considerar hasta 12 mg/Kg/día)

Si IMC < 35: Dosificar en base a peso total.

Si IMC > 35: Dosificar en base a peso total primera dosis, luego por peso ajustado.

Durante su uso se debe realizar control diario de CKtotal

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de daptomicina en HCUCH.

Eficacia:

Objetivo PK/PD $AUC_{0-24}/CIM \geq 800$ y $C_{max}/CIM \geq 60$

Seguridad:

Objetivo para reducir riesgo de toxicidad $C_{min} < 24,5 \text{mg/L}$

Ertapenem

Dosis de inicio recomendada: 500mg-1g c/12 horas

Dosis de mantenimiento recomendada: 500mg-1g c/12 horas

Utilizar 1g c/12 horas en caso de hipoalbuminemia (Albumina <2,8g/dL)

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de ertapenem en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD tiempo sobre CIM $\geq 40\%$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Imipenem

Dosis de inicio recomendada: 1g c/6 horas

Dosis de mantenimiento recomendada: 1g c/6-8 horas

Puede requerirse aumento de dosis en pacientes obesos hiperfiltradores, aunque no hay esquemas descritos.

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de imipenem en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

Objetivo PK/PD: tiempo sobre CIM \geq 40%

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Linezolid

Dosis de inicio recomendada: 600mg c/8 horas infusión de 8 horas

Dosis de mantenimiento recomendada: 600mg c/8-12 horas en infusión durante todo el intervalo de tiempo

Previo a su uso se debe contar con recuento plaquetario basal y realizar control seriado en caso de tratamientos mayores a 7 días

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de linezolid en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en cualquier momento de la administración si se utilizan infusiones prolongadas, de lo contrario se sugiere medición de niveles 30 minutos previo a próxima dosis.

Eficacia:

Objetivo PK/PD $AUC_{0-24}/CIM \geq 80-120\text{mg h/L}$; $C_{min} 2-7\text{mg/L}$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Meropenem

Dosis de inicio recomendada:

Estabilidad prolongada (Meropenem): 2g c/8h infusión de 3 horas

Estabilidad reducida: 2g c/6-8h infusión de 30 minutos

Cálculo de dosis de mantenimiento

Programa utilizado: RxStudio

Simulación online en <https://rx.studio/>

Método → Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico

Objetivo PK/PD → Porcentaje de tiempo de concentración libre por encima de la CIM

Parámetros necesarios para la simulación

Edad (años)
Altura (centímetros)
Peso (kilogramos)
Sexo (hombre/mujer)
Creatinina sérica (mg/dL)
Presencia de edema (Si/No)
CIM de agente aislado (opcional)*

*Simulación no exige ingresar CIM, pero se utiliza para estimar PTA de forma más precisa

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de meropenem en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

Eficacia:

El objetivo PK/PD para este fármaco es de $\geq 40\% T > CIM$

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Piperacilina/Tazobactam

Dosis de inicio recomendada:

Estabilidad prolongada (Fresenius, Vitalis): 4.5g c/6 horas infusión de 4 horas

Estabilidad corta (Indopharma, DFM): 4.5g c/4h infusión 30 minutos

Pacientes hiperfiltradores obesos (IMC >40) pueden requerir dosis de 9g c/6 horas

Cálculo de dosis de mantenimiento

Programa utilizado: RxStudio

Simulación online en <https://rx.studio/>

Método → Probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico

Objetivo PK/PD → Porcentaje de tiempo de concentración libre por encima de la CIM

Parámetros necesarios para la simulación

Edad (años)
Altura (centímetros)
Peso (kilogramos)
Sexo (hombre/mujer)
Creatinina sérica (mg/dL)
Presencia de edema (Si/No)
CIM de agente aislado (opcional)*

*Simulación no exige ingresar CIM, pero se utiliza para estimar PTA de forma más precisa

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Actualmente no se cuenta con niveles plasmáticos de piperacilina/tazobactam en HCUCH.

Si existiese disponibilidad de medir niveles plasmáticos se sugiere control en la mitad del intervalo de administración.

El objetivo PK/PD para este fármaco es de $\geq 50\%$ T > CIM

Seguridad:

Actualmente no hay descrita una concentración máxima de seguridad.

Vancomicina

Dosis de inicio recomendada: Carga 25-30mg/Kg, luego 15-20mg/Kg c/8 horas

IMC \geq 35: Dosis de carga utilizar peso real, dosis de mantenimiento utilizar peso ajustado

IMC<35: Utilizar peso real en carga y mantenimiento

Velocidad de infusión no debe superar 1g/hora

Cálculo de dosis de mantenimiento

Programa utilizado: PrecisePK

Simulación online en <https://app.precisepk.com/home>

Parámetros necesarios para la simulación

Fecha de nacimiento
Altura (centímetros)
Peso (kilogramos)
Sexo (hombre/mujer)
Creatinina sérica (mg/dL) o clearance medido
Paciente crítico (Si/No)
Obeso (Grado 1, 2 o 3)
Raza negra o afroamericano (Si/No)
Quemado (Si/No)
Embarazada (Si/No)
CIM de agente aislado

Niveles plasmáticos y objetivo terapéutico

Tiempos de toma de muestra para control de niveles plasmáticos se debe realizar de acuerdo con protocolo UPC

Eficacia

Objetivo PK/PD AUC₀₋₂₄/CIM 400-600, Cmin 15-20 mg/L

Seguridad

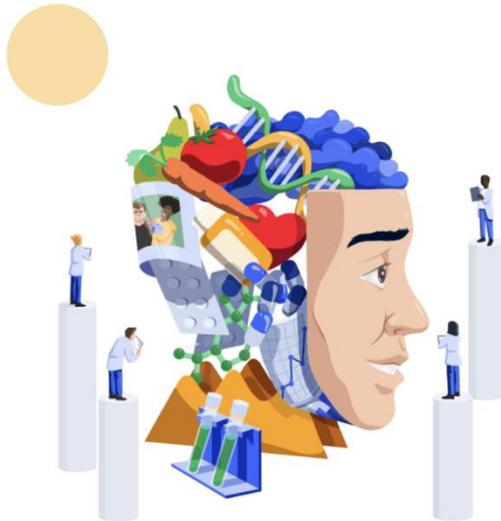
Objetivo para reducir riesgo de toxicidad AUC₀₋₂₄ \leq 600, Cmin \leq 20 mg/dL

Guía de uso de RxStudio (ejemplo con cefepime)

Ingresar a <https://rx.studio/> → Login



Platform Solutions Licensing Demo **Login**



Medicine Personalized

Our mission is to personalize every drug dose by empowering clinical decision makers, e.g. pharmacists, pharmacologists and physicians, with the latest pharmacogenomic and pharmacometric recommendations.

[Start a Precision Dose Simulation](#)

Iniciar una evaluación de dosificación

Modelos y métodos ⓘ **Iniciar una evaluación de dosificación** Historial ⓘ [Mostrar más](#)

Versión: 1.56.3 (2023-06-18) [Novedades](#)

No se han encontrado resultados.

Seleccionar fármaco, condición del modelo, método y objetivo PK/PD → iniciar simulación

Iniciar una evaluación de dosificación

Subpoblación ⓘ	Adulto x ▾
Fármaco	Cefepima x ▾
Condición del modelo	General x ▾ No se requieren condiciones especiales del modelo.
Método	Probabilidad de alcanzar el objetivo x ▾ Simulación de Monte Carlo sobre las probabilidades de que se alcance un valor específico de un índice farmacodinámico en caso de diferentes concentraciones mínimas inhibitorias (MIC).
Objetivo PK/PD	Porcentaje de tiempo de concentración libre por encima de la MIC x ▾ El porcentaje de tiempo que la concentración libre está por encima de la concentración mínima inhibitoria. <input type="checkbox"/> Iniciar el formulario con datos de ejemplo <input type="checkbox"/> Agregar a mi lista de Favoritos

Iniciar simulación

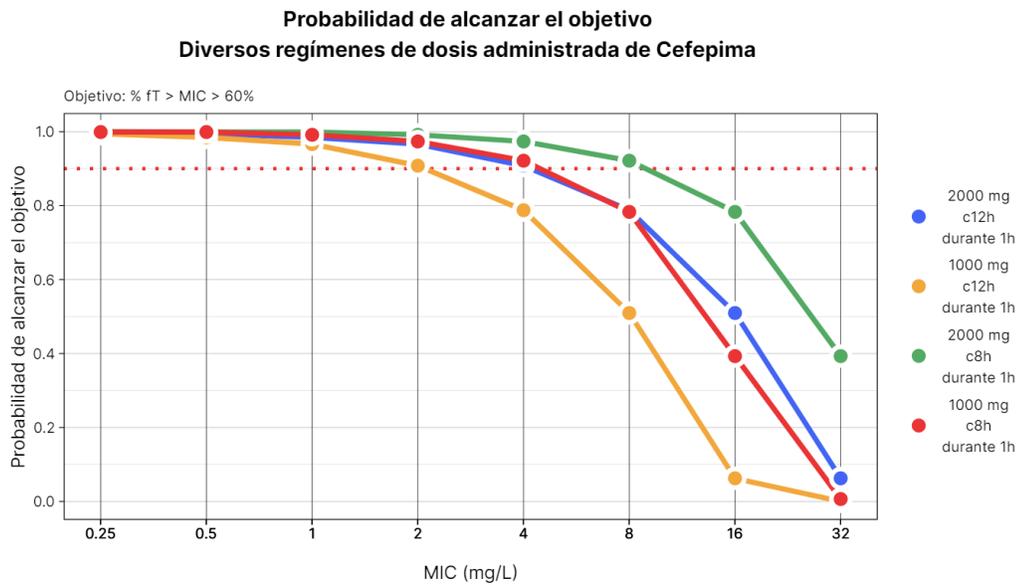
Ingresar los datos requeridos en cada sección para realizar la simulación (ver sección antimicrobianos del protocolo)

Información del paciente	Mediciones
Identificador del paciente ⓘ Anonymous ▾	Creatinina ⓘ 1 mg/dL
Descripción del paciente ⓘ <input type="text"/>	
Fecha de nacimiento ⓘ dd-mm-yyyy <input type="text"/>	
Edad ⓘ 30 años	
Altura ⓘ 170 cm	
Peso ⓘ 70 kg	
Sexo ⓘ <input type="radio"/> Hombre <input type="radio"/> Mujer	Parámetros del modelo
	Modelo para la población de interés ⓘ Nicasio et al. (2009), UCI ▾
	Porcentaje de tiempo objetivo en que la concentración del fármaco está por encima de la MIC ⓘ 60 %
	Límite de depuración de creatinina ⓘ Sin límite ▾

Agregar nuevos registros (se debe ingresar los esquemas que se busca evaluar) → Enviar

Dosis	Intervalo de dosis	Tiempo de infusión
2000 mg	12 hora	1 hora
1000 mg	12 hora	1 hora
2000 mg	8 hora	1 hora
1000 mg	8 hora	1 hora

Evaluar esquemas según gráfico obtenido



Referencias:

- Bilbao-Meseguer, I., Rodríguez-Gascón, A., Barrasa, H. et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:1107-1121.
- Catarina Mendes Silva, João Pedro Baptista, Iolanda Santos, Paulo Martins. Recommended Antibiotic Dosage Regimens in Critically Ill Patients with Augmented Renal Clearance: A Systematic Review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2022;59(5):106569
- Chen IH, Nicolau DP. Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(7):393.
- Hefny, F., Sambhi, S., Morris, C. et al. Drug Dosing in Critically Ill Adult Patients with Augmented Renal Clearance. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47:607-620.
- Mahmoud SH, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics.* 2017;9(3):36.
- Tomasa Irriguible TM. Aumento del aclaramiento de creatinina: ¿Cuánto más, mejor? *Med Intens.* 2018;42:500-503.
- Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Oct;71(10):2704-12.
- Zusman O, Farbman L, Tredler Z, Daitch V, Lador A, Leibovici L, Paul M. Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):54-8.