

El desafío en la optimización y ajuste de dosis de antibióticos betalactámicos mediante infusión extendida: actualización de las recomendaciones para pacientes con shock séptico

The challenge in optimizing and adjusting the dose of beta-lactam antibiotics by extended infusion: an update of the recommendations for patients with septic shock

Liz Inés Aliaga-Tabraj^{1a}, Wilder Bolaños-Vargas^{1a}, Martin Oyanguren-Miranda^{1a}

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, Lima, Perú.

^a Especialista en Farmacia Clínica.

^b Residente de Farmacia Clínica.

^c Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Recibido: 01 de diciembre 2024

Aprobado: 31 de diciembre 2024

Contribución de los autores

LAT, WBV: Conceptualización, metodología, recolección/obtención de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador original. LAT, WBV, MOM: redacción-revisión y edición, aprobación de su versión final.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Aliaga-Tabraj LI, Bolaños-Vargas W, Oyanguren Miranda M. El desafío en la optimización y ajuste de dosis de antibióticos betalactámicos mediante infusión extendida: actualización de las recomendaciones para pacientes con shock séptico. Rev Med Rebagliati. 2024;4(4):141-51
doi: [10.70106/rmr.v24i4.49](https://doi.org/10.70106/rmr.v24i4.49)

RESUMEN

Los betalactámicos son antibióticos hidrofílicos cuya farmacocinética se altera significativamente en pacientes con shock séptico debido a cambios fisiopatológicos, como el aumento del volumen de distribución y el aclaramiento renal. Estas alteraciones pueden resultar en concentraciones plasmáticas subterapéuticas, elevando el riesgo de fracaso terapéutico. Para contrarrestar estos efectos, se recomienda la administración de dosis de carga, que permite alcanzar rápidamente niveles terapéuticos adecuados. Además, la infusión extendida de betalactámicos ha demostrado ser una estrategia eficaz para maximizar la exposición del fármaco y mejorar los resultados clínicos, reduciendo la mortalidad en estos pacientes críticos. Es crucial mantener dosis completas de antibióticos betalactámicos durante las primeras 48 horas del tratamiento, independientemente de la función renal, para asegurar concentraciones plasmáticas terapéuticas y controlar infecciones potencialmente letales. La evidencia sugiere que el ajuste tardío de la dosis se asocia con una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria en comparación con ajustes tempranos. Finalmente, la implementación de estas estrategias de dosificación es fundamental para optimizar el manejo antimicrobiano en pacientes con shock séptico, mejorando así los resultados clínicos y la supervivencia.

Palabras clave: Antibióticos, betalactámicos, infusiones intravenosas, shock séptico (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Beta-lactams are hydrophilic antibiotics whose pharmacokinetics are significantly altered in patients with septic shock due to pathophysiological changes, such as increased volume of distribution and renal clearance. These alterations may result in subtherapeutic plasma concentrations, increasing the risk of therapeutic failure. To counteract these effects, loading doses are recommended, which allow rapid attainment of adequate therapeutic levels. Furthermore, extended infusion of beta-lactams has been shown to be an effective strategy to maximize drug exposure and improve clinical outcomes, reducing mortality in these critically ill patients. It is crucial to maintain full doses of beta-lactam antibiotics during the first 48 hours of treatment, regardless of renal function, to ensure therapeutic plasma concentrations and control potentially lethal infections. Evidence suggests that late dose adjustment is associated with a significant reduction in in-hospital mortality compared with early adjustments. Finally, the implementation of these dosing strategies is essential to optimize antimicrobial management in patients with septic shock, thus improving clinical outcomes and survival.

Keywords: Antibiotics, beta-lactam, intravenous infusions, septic shock (source: MeSH NLM).

Correspondencia

Liz Inés Aliaga-Tabraj
Dirección: Avenida Rebagliati 490,
Jesús María, Lima, Perú.
Celular: +51 975 057 155
E-mail: liz.aliaga@essalud.gob.pe



INTRODUCCIÓN

El manejo del shock séptico constituye un desafío clínico crítico debido a su alta tasa de mortalidad, la cual varía considerablemente según estudios, regiones y sistemas de salud. Según una revisión sistemática, la mortalidad a los 30 días por shock séptico es aproximadamente del 34,7% (IC 95%: 32,6-36,9%), mientras que la mortalidad a los 90 días alcanza el 38,5% (IC 95%: 35,4-41,5%) ⁽¹⁾. En el ámbito de las unidades de cuidados intensivos (UCI), la auditoría ICON reveló que la mortalidad en pacientes con sepsis oscila entre el 25,8% (IC 95%: 24,2-27,4) en la UCI y el 35,3% (IC 95%: 33,5-37,1) a nivel hospitalario ⁽²⁾. Estas cifras destacan la gravedad del impacto del shock séptico en pacientes críticamente enfermos y subrayan la necesidad de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas.

Entre los pilares fundamentales del tratamiento inicial del shock séptico se encuentran el reconocimiento temprano y la administración rápida de antimicrobianos empíricos apropiados. Los antibióticos betalactámicos, por su actividad bactericida y espectro amplio, son recomendados en las guías internacionales como terapia de elección para pacientes con sepsis y shock séptico ⁽³⁾. Sin embargo, la evidencia reciente ha destacado que el método de administración de estos agentes, particularmente mediante infusiones extendidas, puede influir significativamente en los resultados clínicos. Este enfoque optimiza las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) de los betalactámicos, maximizando el tiempo que las concentraciones plasmáticas del fármaco permanecen por encima de la concentración mínima inhibitoria ($T > CIM$), lo cual es crucial para su eficacia en infecciones graves ⁽⁴⁾.

La infusión extendida de antibióticos betalactámicos se ha asociado con beneficios clínicos sustanciales en pacientes críticos, incluidos aquellos con shock séptico, al reducir la mortalidad tanto en la UCI como a los 90 días ⁽⁵⁾. Por otra parte, aunque la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos ha sido explorada en escenarios específicos, la monoterapia con betalactámicos parece ser igualmente eficaz en términos de supervivencia, evitando el riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Esto resalta la importancia de un enfoque basado en evidencia para el ajuste y optimización de las dosis de betalactámicos, teniendo en cuenta tanto las características del paciente como las particularidades del patógeno.

En este contexto, la presente revisión se enfoca en analizar las estrategias más recientes para la optimización del tratamiento con betalactámicos mediante infusión extendida, con énfasis en su aplicación en pacientes con shock séptico. Además, se revisan las recomendaciones actuales para la

individualización de las dosis en función de los principios PK/PD, contribuyendo al desarrollo de un manejo antimicrobiano más efectivo y seguro en escenarios de alta complejidad clínica.

Estrategias de optimización mediante dosis de carga e infusión extendida

La farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en pacientes gravemente enfermos, especialmente aquellos en estado de shock séptico, experimenta alteraciones significativas debido a los cambios fisiopatológicos propios de estas condiciones críticas. Estas alteraciones provocan un aumento en el volumen de distribución (V_d) y un incremento del aclaramiento renal (ARC), lo que puede resultar en concentraciones plasmáticas subterapéuticas de los fármacos, elevando el riesgo de fracaso terapéutico ⁽⁶⁾.

El aumento del volumen de distribución en estos pacientes está relacionado principalmente con condiciones como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de extravasación capilar y la administración de grandes volúmenes de líquidos intravenosos. Estas situaciones alteran el equilibrio de los líquidos corporales, desplazando el líquido del espacio intravascular al intersticial, lo que incrementa considerablemente el volumen de distribución de los antibióticos hidrófilos como los betalactámicos. Como consecuencia, la concentración plasmática de estos antibióticos puede disminuir, dificultando el logro de niveles terapéuticos óptimos para erradicar la infección ⁽⁷⁾.

El aclaramiento renal aumentado es otro factor fisiopatológico que influye en la farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos. Este fenómeno, caracterizado por una tasa de filtración glomerular superior a 130 ml/min/1,73 m², es más frecuente en pacientes jóvenes sin comorbilidades preexistentes o aquellos con un aumento del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal ^(8,9). El ARC incrementa la eliminación renal de los betalactámicos, reduciendo aún más sus concentraciones plasmáticas y aumentando el riesgo de subterapia.

En este contexto, la administración de una dosis de carga antes de iniciar una infusión prolongada se presenta como una estrategia terapéutica clave para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas de manera rápida y efectiva. Superar rápidamente el umbral de la concentración inhibitoria mínima (CIM) es esencial, especialmente en pacientes gravemente enfermos que requieren una acción antimicrobiana inmediata debido a la alta carga bacteriana y el riesgo de diseminación sistémica de la infección.

Estudios como el de Wu et al han demostrado que la administración de una dosis de carga mejora significativamente la tasa de curación clínica, con un

riesgo relativo (RR) de 1,44 (IC 95%: 1,22-1,69), lo que subraya la importancia de este enfoque para optimizar los resultados terapéuticos ⁽¹⁰⁾. La dosis de carga no solo permite alcanzar rápidamente los niveles terapéuticos, sino también mantenerlos durante el tiempo necesario para garantizar la eficacia antimicrobiana. Este enfoque es especialmente útil en pacientes con shock séptico, donde las alteraciones farmacocinéticas complican la consecución de concentraciones plasmáticas adecuadas con dosis estándar.

Meropenem es un antibiótico betalactámico ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones graves. En pacientes críticos, debido al aumento del volumen de distribución, se recomienda administrar una dosis de carga de 1 a 2 g, que debe ser administrada en un periodo de 30 minutos a 1 hora. Esta dosis inicial busca alcanzar rápidamente niveles terapéuticos efectivos. Posteriormente al término de la infusión, se deben administrar dosis de mantenimiento de 2 g cada 8 horas, a ser administradas durante un periodo de 3 horas, ajustando según la función renal del paciente ⁽¹¹⁾. Este enfoque es fundamental para asegurar una concentración adecuada de meropenem en plasma y combatir eficazmente infecciones severas.

Por su parte, cefepima también se utiliza de forma extendida en pacientes críticamente enfermos. Según los estudios de Delattre et al., la administración de una dosis de carga de 4 g de cefepima, administrada en infusión durante 3 horas, es adecuada para asegurar que las concentraciones del fármaco superen la concentración inhibitoria mínima (CIM), garantizando así la eficacia contra patógenos graves ⁽¹²⁾. Además, Cheatham et al han propuesto un régimen de 2 g cada 8 horas en infusión de 4 horas, que ha demostrado un excelente logro del objetivo terapéutico, con concentraciones de cefepima libre por encima de la CIM durante el 60% del intervalo de dosificación (60% fT>CIM) ⁽¹³⁾. Este enfoque es esencial para mantener niveles terapéuticos adecuados y mejorar los resultados clínicos en infecciones graves.

Otro antibiótico crucial en el tratamiento de infecciones en pacientes gravemente enfermos es piperacilina/tazobactam. La dosis de carga recomendada para pacientes con función renal normal es de 4,5 g, administrada por vía intravenosa durante 30 minutos. Tras la dosis de carga, la dosis de mantenimiento es de 4,5 g cada 6 horas, administrada durante 4 horas ¹⁴. Un estudio comparativo aleatorizado prospectivo ha demostrado que la infusión prolongada de piperacilina/tazobactam durante 4 horas es más eficaz que la infusión intermitente de 30 minutos, con una reducción significativa en los días hasta el éxito clínico (4,6 días frente a 8,5 días) ⁽¹⁵⁾. La infusión prolongada no solo mejora la eficacia clínica, sino que también tiene una mejor relación coste-efectividad, lo que la convierte en una opción atractiva para el tratamiento de infecciones bacterianas graves.

Finalmente, ceftazidima es otro antibiótico que requiere un ajuste específico en su administración en pacientes críticos. Se recomienda una dosis de carga inicial de 2 g, administrada durante 30 minutos, seguida de una infusión extendida de 6 g en 3 horas para asegurar concentraciones terapéuticas adecuadas. En un estudio realizado en pacientes críticos, se observó que una dosis de carga superior a 2 g, con una dosis media de 4,9 g, era necesaria para alcanzar la concentración objetivo de 60 mg/L en el 80% de los pacientes. Este protocolo asegura que se mantengan concentraciones efectivas en plasma, lo que es esencial para el control de infecciones graves en pacientes con shock séptico ⁽¹⁶⁾.

El ajuste de dosis en pacientes con shock séptico requiere una comprensión detallada de las alteraciones farmacocinéticas que afectan a los antibióticos betalactámicos. La infusión extendida, combinada con la administración de una dosis de carga, ha mostrado ser un enfoque prometedor para superar los desafíos que presenta esta población de pacientes.

Estrategias de optimización mediante infusión extendida

La infusión prolongada de antibióticos betalactámicos ha demostrado ser una estrategia terapéutica eficaz en la mejora de los resultados clínicos en pacientes críticamente enfermos. Se ha evidenciado que esta modalidad reduce significativamente la mortalidad por todas las causas y mejora las tasas de éxito clínico en comparación con la infusión intermitente.

Zhao et al encontraron una disminución significativa en la mortalidad por todas las causas (RR, 0,83; IC del 95%: 0,72-0,97) y un aumento en el éxito clínico (RR, 1,16; IC del 95%: 1,03-1,31) al utilizar infusión prolongada de antibióticos betalactámicos ⁽¹⁷⁾. De manera similar, Abdul-Aziz et al. informaron una reducción en el riesgo de mortalidad a los 90 días (RR, 0,86; intervalo de credibilidad del 95%, 0,72-0,98) y mortalidad en UCI (RR, 0,84; intervalo de credibilidad del 95%, 0,70-0,97) con esta modalidad ⁵. Un metanálisis que incluyó principalmente los datos de BLING III comparó la infusión intermitente (<2 horas) con la prolongada (≥2 horas, incluida la continua) y mostró una reducción en el riesgo relativo de mortalidad a los 90 días con infusión prolongada (RR, 0,89) ⁽¹⁸⁾.

Un metanálisis separado que incluyó 3401 pacientes también encontró una correlación entre la infusión prolongada de piperacilina-tazobactam y una reducción en la mortalidad (odds ratio de 0,69; IC del 95%, 0,56-0,84) y una mayor probabilidad de curación clínica (odds ratio de 1,77; IC 95%, 1,24-2,54). Importante es que no se observó un aumento en la toxicidad o en la aparición de efectos adversos significativos asociados con las infusiones prolongadas ⁽¹⁹⁾.

En cuanto al impacto en el tiempo de tratamiento, un estudio realizado con 268 pacientes mostró que

las infusiones prolongadas se asociaron con un tiempo más corto hasta la estabilidad clínica, defervescencia y normalización del recuento de glóbulos blancos. Aunque no se encontró una diferencia significativa en la mortalidad, sí hubo una disminución en la recurrencia de bacteriemia y un menor tiempo de estancia hospitalaria ⁽²⁰⁾.

Finalmente, un metanálisis con 1762 pacientes en 9 estudios reportó que la infusión intravenosa prolongada de antibióticos betalactámicos resultó en una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días en pacientes con sepsis (RR 0,82; IC del 95%: 0,70 a 0,96), además de asociarse con una menor mortalidad hospitalaria y en la UCI, así como con una mayor tasa de curación clínica ⁽²¹⁾.

El desafío en la optimización y ajuste de dosis de antibióticos betalactámicos mediante infusión extendida ha generado una importante actualización de las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con shock séptico.

Ceftazidima/avibactam ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes cuando se administra mediante infusión prolongada de tres horas. Estudios observacionales y revisiones sistemáticas han respaldado esta estrategia, mostrando una reducción significativa en la mortalidad a 30 días en pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas. La farmacocinética y farmacodinámica de este régimen revelan que optimiza el porcentaje de tiempo en que las concentraciones del fármaco superan la concentración inhibitoria mínima (CIM), un factor clave para lograr mejores resultados clínicos en situaciones críticas. Este enfoque también reduce los picos de concentración, maximiza la exposición bacteriana y minimiza el riesgo de toxicidad, lo que justifica su uso, especialmente en pacientes con alteraciones farmacocinéticas típicas de estados críticos ⁽²²⁻²³⁾.

Ceftolozano/tazobactam ha mostrado eficacia cuando se administra mediante infusión prolongada de tres horas, especialmente en infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. La administración prolongada permite alcanzar objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) cruciales en aislamientos con CIM de hasta 8 mg/L, mientras que la administración intermitente puede ser ineficaz para CIM mayores o iguales a 4 mg/L. Estudios multicéntricos han reportado tasas favorables de respuesta clínica del 71.6% en pacientes críticos tratados con este régimen, destacando su utilidad en escenarios donde se enfrentan patógenos de alta resistencia ⁽²⁴⁾.

En el caso de ampicilina, su dosis de carga varía según la indicación clínica. Para la profilaxis contra *Streptococcus agalactiae* neonatal en mujeres en el

periparto, la dosis inicial es de 2 g intravenosos, seguida de 1 g cada cuatro horas ⁽²⁵⁾. En infecciones graves como meningitis o ventriculitis, se administra una dosis diaria total de 12 g, frecuentemente distribuida en intervalos de 2 g cada cuatro horas ⁽²⁶⁾. Para ampicilina/sulbactam, la infusión prolongada ha demostrado beneficios en pacientes críticos con sepsis. Un ensayo clínico en Irán mostró que la infusión extendida de 4 horas de 9 g cada 8 horas resultó en mayores tasas de curación clínica y menor mortalidad en comparación con la infusión intermitente, resaltando la ventaja de mantener concentraciones sostenidas del fármaco en infecciones graves ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

El uso de imipenem/cilastatina en pacientes críticos también se beneficia de un enfoque de infusión prolongada. La administración inicial de 1 g como infusión corta seguida de una infusión continua de 2 g/2 g durante 24 horas optimiza los niveles terapéuticos y mejora la respuesta clínica. Comparaciones farmacocinéticas han mostrado que la infusión prolongada permite un control más eficaz de las infecciones graves al mantener niveles plasmáticos adecuados por más tiempo ⁽²⁹⁾.

Oxacilina, cuando se administra en infusión prolongada de tres horas, permite alcanzar niveles terapéuticos sostenidos, lo que se traduce en mejores tasas de éxito clínico y reducción de la mortalidad. Metanálisis y estudios farmacocinéticos han confirmado estas ventajas, mostrando que este enfoque es superior a la administración en bolo para tratar infecciones graves por bacterias susceptibles ⁽³⁰⁾.

Aztreonam se recomienda en dosis de 2 g cada 6-8 horas mediante infusión prolongada de tres horas en pacientes críticos con función renal normal. Para infecciones resistentes o en combinación con ceftazidima/avibactam, la administración simultánea optimiza los resultados terapéuticos. Modelos farmacocinéticos han evidenciado que ajustar las dosis en función de la tasa de filtración glomerular (TFGe) permite alcanzar objetivos PK/PD incluso en infecciones con CIM elevadas. Por ejemplo, para una CIM de 8 mg/L, una dosis de carga de 2 g seguida de un mantenimiento de 8 g al día es necesaria para pacientes con TFGe mayor a 90 mL/min. En casos con CIM de 16 mg/L, la probabilidad de logro del objetivo (PTA) del 90% solo se logra en pacientes con TFGe menor a 90 mL/min, subrayando la importancia de la personalización de las dosis en función del estado clínico del paciente ⁽³¹⁻³³⁾.

Estrategia inicial de dosis completa de betalactámicos en pacientes con shock séptico

En pacientes graves, especialmente aquellos con disfunción renal, la dosificación de antibióticos es un desafío complejo que depende de factores como la gravedad de la infección, las características farmacocinéticas del fármaco y el estado de la función renal. En este contexto, mantener la dosis completa

de antibióticos betalactámicos (L-BLA) durante las primeras 48 horas, independientemente de la función renal, es crucial para garantizar concentraciones plasmáticas terapéuticas y controlar infecciones potencialmente letales. Un estudio observacional multicéntrico prospectivo demostró que el ajuste tardío de la dosis de L-BLA (después de 24 horas) en pacientes con sepsis grave y lesión renal aguda (LRA) se asoció con una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (HR: 0,588; IC 95 %: 0,355-0,974) en comparación con el ajuste temprano. Esto destaca la importancia de mantener dosis iniciales altas durante la fase crítica de la infección⁽³⁴⁾.

Además, los cambios fisiopatológicos en pacientes críticos, como el aumento del volumen de distribución y la variabilidad en el aclaramiento renal, justifican esta estrategia inicial. Métodos como la infusión extendida potencian los efectos bactericidas al mantener niveles plasmáticos sostenidos por encima de la CIM, optimizando la exposición farmacodinámica y mejorando los desenlaces clínicos. Aunque existe riesgo de acumulación en casos de disfunción renal, el beneficio clínico de priorizar la eficacia antimicrobiana inicial supera este riesgo, siempre que se implemente un monitoreo continuo de la función renal para ajustar las dosis después de las primeras 48 horas. Este enfoque balancea eficacia y seguridad, mejorando la supervivencia en pacientes con infecciones graves.

Estrategias de optimización mediante infusión extendida en ECMO

La terapia con antibióticos en pacientes críticos sometidos a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) enfrenta desafíos farmacocinéticos debido a la alteración del volumen de distribución, el aclaramiento variable y el secuestro de fármacos en el circuito ECMO. Estos factores, junto con la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la ECMO, dificultan el logro de niveles plasmáticos efectivos para mantener la concentración inhibitoria mínima (CIM) durante al menos el 40% del intervalo de dosificación. Esto es particularmente relevante en el caso del meropenem, donde la optimización del tratamiento requiere infusiones prolongadas y, en algunos casos, dosis de carga más altas y ajustes posteriores según el monitoreo farmacocinético⁽³⁵⁾.

En contraste, antibióticos como cefepima, ceftazidima, ceftazidima-avibactam, ceftalozano-tazobactam, imipenem, oxacilina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, aztreonam y piperacilina-tazobactam no presentan alteraciones significativas en su farmacocinética cuando se administran en pacientes sometidos a ECMO⁽³⁶⁻³⁸⁾. Estos fármacos pueden ser administrados a las dosis máximas recomendadas mediante infusión prolongada de 3 horas sin comprometer su eficacia, lo que los convierte en opciones viables para el tratamiento de sepsis en estos pacientes críticos.

Para optimizar la terapia antibiótica en pacientes con shock séptico en ECMO, se debe considerar la infusión prolongada de antibióticos, especialmente para aquellos fármacos que no sufren alteraciones significativas en su farmacocinética. En el caso del meropenem, se recomienda infundir 2 g durante 3 horas cada 6 horas, con la posibilidad de aumentar la dosis de carga y ajustar la dosificación según los resultados clínicos⁽³⁹⁾. Este enfoque, junto con la modulación de la dosis según la evolución clínica y la carga microbiana, mejora las posibilidades de lograr niveles terapéuticos adecuados y optimizar los resultados clínicos en pacientes con shock séptico bajo ECMO.

Estrategias de optimización mediante infusión extendida en SLED

La optimización del tratamiento antibiótico en pacientes críticos sometidos a diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED) es un desafío farmacocinético debido a las alteraciones en la farmacocinética de los fármacos. Un estudio realizado por Brune y colaboradores evaluó la farmacocinética del meropenem en 19 pacientes sépticos con lesión renal aguda que recibieron SLED. Se observó que el modelo farmacocinético más adecuado fue el de dos compartimentos lineales, en el que la diuresis residual fue una covariable significativa que afectó el aclaramiento del medicamento. En aquellos pacientes sin diuresis residual, se logró una probabilidad de logro del objetivo (PTA) superior al 95% con una dosis de 0,5 g cada 8 horas. Sin embargo, en pacientes con diuresis residual, las dosis necesarias para alcanzar una PTA adecuada variaron entre 1 g cada 12 horas y 2 g cada 8 horas. Estos resultados evidencian una considerable variabilidad farmacocinética del meropenem en pacientes con SLED, lo que subraya la importancia de la monitorización farmacoterapéutica para ajustar las dosis y garantizar la eficacia clínica⁽³⁹⁾.

El uso de simulaciones de Monte Carlo (MCS) en otro estudio sobre antibióticos betalactámicos, como cefepima, ceftazidima y piperacilina/tazobactam, en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (PIRRT) también resalta la importancia de estrategias de dosificación adaptadas. Los resultados de las simulaciones mostraron que para alcanzar un PTA $\geq 90\%$ durante las primeras 48 horas de terapia, los regímenes recomendados fueron: cefepima 1 g cada 6 horas después de una dosis de carga de 2 g, ceftazidima 2 g cada 12 horas y piperacilina/tazobactam 4,5 g cada 6 horas. Alternativas como 2 g de cefepima antes de PIRRT y 3 g después, o ceftazidima 1 g cada 6 horas o 3 g en infusión continua, demostraron ser efectivas para alcanzar los objetivos terapéuticos con menor exposición general al fármaco, lo cual podría reducir las tasas de toxicidad. Aunque estos regímenes ofrecen una pauta para la dosificación en pacientes críticos, es necesario realizar validaciones clínicas adicionales para confirmar su efectividad⁽⁴⁰⁾.

En un estudio específico de SLED en pacientes de UCI, se observó un incremento significativo en la depuración

de ceftazidima, que pasó de 1,06 L/h a 5,32 L/h durante la diálisis, lo que permitió alcanzar una probabilidad del 98% de lograr el objetivo de 50% FT > CIM con una dosis de 1 g IV cada 8 horas. Estos hallazgos sugieren que dosis de 1 g IV cada 8 horas y 2 g IV cada 12 horas son apropiadas para alcanzar los objetivos terapéuticos en patógenos susceptibles ($MIC \leq 8$ mg/L), lo que valida el uso de dosis ajustadas para optimizar el tratamiento en pacientes sometidos a SLED ⁽⁴¹⁾.

Adicionalmente, se ha evidenciado la eficacia de la combinación de ampicilina/sulbactam en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) bajo SLED. El estudio demostró que el aclaramiento de esta combinación es significativamente mayor que el observado en la diálisis renal crónica regular, lo que permite una dosificación más ajustada. En pacientes que recibieron dosis de 2 g/1 g dos veces al día, no se observó acumulación tóxica del fármaco. Los autores sugieren administrar la dosis de 2 g/1 g dos veces al día, asegurándose de administrar una dosis después de la diálisis, preferiblemente dentro de las 3 horas posteriores al inicio del SLED. Esta estrategia maximiza la eficacia del tratamiento antibiótico, minimizando el riesgo de toxicidad ⁽⁴²⁾.

Estabilidad de betalactámicos para infusión extendida

El ajuste de la dosis de antibióticos betalactámicos mediante infusión extendida depende en gran medida de la estabilidad de las soluciones intravenosas preparadas, ya que una estabilidad adecuada garantiza la efectividad terapéutica durante el tiempo necesario. A continuación, se detallan las propiedades de estabilidad de algunos antibióticos betalactámicos comunes utilizados en este contexto.

El rango de dilución para meropenem es de 1-40 mg/mL. Las soluciones de 10 y 20 mg/mL son estables durante 12 horas a 25°C cuando se diluyen en cloruro de sodio al 0,9%. Las soluciones de 40 mg/mL son estables hasta un máximo de 8 horas. La elección del diluyente influye en la estabilidad, siendo el agua esterilizada para inyección y el cloruro de sodio al 0,9% los que proporcionan una mayor estabilidad ⁽⁴¹⁾.

En el caso de cefepima, el rango de dilución es de 1-40 mg/mL. En estudios realizados con cloruro de sodio y dextrosa al 5%, la estabilidad de la cefepima se mantiene durante 2 días a 25°C y hasta 23 días a 5°C, lo que indica su buena estabilidad a temperaturas bajas ⁽⁴⁴⁾. Para ceftazidima, con un rango de dilución de 1-60 mg/mL, es estable hasta 24 horas a temperatura ambiente cuando se diluye en cloruro de sodio al 0,9%, lo que permite su uso en infusiones intravenosas prolongadas sin comprometer su efectividad ⁽⁴⁵⁾.

El rango de dilución recomendado para aztreonam es de 10-20 mg/mL, siendo 10 mg/mL la concentración más estable en cloruro de sodio. A esta concentración, aztreonam mantiene su estabilidad durante 30 horas a

temperatura ambiente y 94 horas bajo refrigeración, lo que lo convierte en una opción confiable para infusiones prolongadas ⁽⁴⁶⁾. La oxacilina se diluye en un rango de 10-100 mg/mL en cloruro de sodio al 0,9% y de 10-30 mg/mL en dextrosa. La estabilidad de la solución depende de la concentración, siendo las diluciones más bajas más estables a largo plazo ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾.

Para la ampicilina, el rango de dilución varía de 15 a 25 mg/mL en cloruro de sodio o dextrosa. A una concentración de 15 mg/mL, se mantiene estable hasta 72 horas bajo refrigeración y 24 horas a temperatura ambiente (25°C). Sin embargo, a temperaturas superiores a 32°C, su estabilidad se ve comprometida, y la concentración disminuye significativamente en menos de 8 horas. En concentraciones mayores, como 50 mg/mL, la estabilidad se reduce a solo 24 horas a 4°C, y no se recomienda su administración a temperatura ambiente ⁽⁴⁹⁾.

En concentraciones de 15-20 mg/mL, la combinación de ampicilina/sulbactam permanece estable durante 72 horas bajo refrigeración y puede administrarse durante 24 horas más a 25°C. Sin embargo, a 32°C, su estabilidad disminuye rápidamente. Concentraciones superiores, como 50 mg/mL, son inestables a largo plazo, incluso bajo refrigeración ⁽⁴⁹⁾. Con un rango de dilución de 30-80 mg/mL, las concentraciones más comunes de piperacilina/tazobactam incluyen 30 mg/mL de piperacilina con 3,75 mg/mL de tazobactam. En infusión continua, la estabilidad de piperacilina-tazobactam es adecuada hasta 12 horas a concentraciones de 80/10 mg/mL. Las concentraciones más altas, como 320/40 mg/mL, no se recomiendan debido a la inestabilidad ⁽⁵⁰⁾.

El imipenem-cilastatina a una concentración de 5/5 mg/mL no es adecuado para infusión continua debido a su inestabilidad. A 25°C, la degradación de imipenem comienza a las 3,5 horas, con una pérdida del 10% de la concentración, lo que limita su uso en infusiones prolongadas ⁽⁵¹⁾. La solución diluida de ceftazidima/avibactam debe tener concentraciones de ceftazidima entre 8 y 40 mg/mL y avibactam entre 2 y 10 mg/mL. La estabilidad de esta combinación se mantiene hasta 12 horas a temperatura ambiente y hasta 24 horas si se refrigera entre 2 y 8°C. Después de la refrigeración, debe ser utilizada dentro de las 12 horas posteriores a su descongelación ⁽⁵²⁾.

Ceftolozano/tazobactam se recomienda diluirlo con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para alcanzar una concentración de 15 mg/mL (10 mg/mL de ceftolozano y 5 mg/mL de tazobactam). Esta concentración es estable y adecuada para administración intravenosa. La correcta manipulación y almacenamiento de estas soluciones son esenciales para garantizar la eficacia terapéutica y evitar posibles riesgos para el paciente. El uso de estas soluciones

Tabla 1. Dosis de carga e infusión extendida de antibióticos betalactámicos en pacientes con shock séptico

Dosis de carga e infusión extendida de antibióticos betalactámicos en pacientes con shock séptico							
ANTIBIÓTICO	Dosis de carga (bolo) infundido en 30 minutos	Inmediatamente iniciar con la Dosis de mantenimiento: Infundir durante 3 horas a través de una vía periférica o central: Mantener dosis plenas durante las primeras 24 horas, luego ajustar según función renal					
		Función renal (aclaramiento de creatinina en orina de 12 o 24 horas)					
	Independientemente de la función renal	>50 ml/min/1,73 m ²	30-50 ml/min/1,73 m ²	10-29 ml/min/1,73 m ²	Hemodiálisis intermitente	ECMO	SLED
MEROPENEM	2 g STAT Diluido en 50 mL de NaCl0.9%	2 g cada 8 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9%	2 g cada 12 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9%	1 g cada 12 h Diluido en 100 mL de NaCl0.9%	Dosis de carga 2g en 3 horas, luego 1g cada 24horas o 500mg cada 12 horas.	2 g cada 6 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9%	1g cada 8 h (anúricos) 2g cada 8horas (diuresis residual 300 mL/d)
CEFEPIMA	2 g STAT Diluido en 50 mL de NaCl0.9% o Dx5%	2 g cada 8 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9% o Dx5%	2 g cada 12 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9% o Dx5%	1 g cada 12 h Diluido en 100 mL de NaCl0.9% o Dx5%	Dosis de carga 2g en 3 h, luego 1g cada 24 h	2 g cada 8 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9% o Dx5%	1g cada 6 h Diluido en 100 mL de NaCl0.9% o Dx5%
CEFTAZIDIMA	2 g STAT Diluido en 50 mL de NaCl0.9% o Dx5%	2 g cada 8 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9% o Dx5%	2 g cada 12 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9% o Dx5%	1 g cada 12 h Diluido en 100 mL de NaCl0.9% o Dx5%	Dosis de carga 2g en 3 horas, luego 1g cada 24 h	2 g cada 8 h Diluido en 100 mL o 250 mL de NaCl0.9% o Dx5%	1g cada 8 h Diluido en 100 mL de NaCl0.9% o Dx5%
PIPERACILINA TAZOBACTAM	4.5 g STAT Diluido en 100mL de NaCl0.9% o Dx5%.	4.5 g cada 6 h Diluido en 100mL de NaCl0.9% o Dx5%.	4.5 g cada 8 h Diluido en 100mL de NaCl0.9% o Dx5%.	4.5 g cada 12 h Diluido en 100mL de NaCl0.9% o Dx5%.	Dosis de carga 4.5g y luego 2.25g cada 8 h	4.5 g cada 6 h Diluido en 100mL de NaCl0.9% o Dx5%.	4.5 g cada 8 h Diluido en 100mL de NaCl0.9% o Dx5%.

h=horas; ECMO=oxigenación por membrana extracorpórea; SLED= diálisis sostenida de baja eficiencia.

en infusiones intravenosas prolongadas debe ser cuidadosamente monitoreado, considerando las recomendaciones de estabilidad para cada antibiótico.

La tabla 1 resume las pautas para una dosificación óptima según la condición renal y el tipo de tratamiento de reemplazo renal.

Resultados de las recomendaciones actuales

A continuación, se presenta una tabla basada en la evidencia con las dosis de carga e infusión extendida recomendadas para los antibióticos meropenem, ceftazidima, piperacilina-tazobactam y cefepima en diferentes condiciones clínicas. Las dosis están adaptadas para pacientes con función renal normal, en hemodiálisis intermitente, en soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y en terapia de sustitución renal continua con hemofiltración (SLED).

Además, se presenta una tabla basada en la evidencia para los antibióticos betalactámicos sin dosis de carga, administrados mediante infusión extendida, en diferentes condiciones clínicas. Esta tabla incluye antibióticos como ceftazidima-avibactam, ceftalozano-tazobactam, imipenem, ampicilina, ampicilina-sulbactam, oxacilina y aztreonam, sin la necesidad de ajustar la dosis de carga, y siguiendo pautas para pacientes con función renal normal, en hemodiálisis intermitente, en ECMO y en SLED (Tabla 2).

Tabla 2. infusión extendida de antibióticos betalactámicos en pacientes con shock séptico

Infusión extendida de antibióticos betalactámicos en pacientes con shock séptico						
Infundir durante 3 horas a través de una vía periférica o central: Mantener dosis plenas durante las primeras 24 horas independiente de la función renal, luego ajustar según función renal						
Antibiótico	Función renal (aclaramiento de creatinina en orina de 12 o 24horas)					
	>50 ml/min/1,73 m ²	30-50 ml/min/1,73 m ²	10-29 ml/min/1,73 m ²	Hemodiálisis intermitente	ECMO	SLED
Imepenem Cilastatina	500 mg cada 6 h Diluido en 100 - 250ml de NaCl0.9% o Dx5%.	500 mg cada 8 h Diluido en 100 - 250ml de NaCl0.9% o Dx5%.	500 mg cada 12 h Diluido en 100- 250ml de NaCl0.9% o Dx5%.	250 mg cada 12 h	500 mg cada 6 h Diluido en 100 - 250ml de NaCl0.9% o Dx5%.	500 mg cada 6 h Diluido en 100 - 250ml de NaCl0.9% o Dx5%.

Continua en la página 148

Infusión extendida de antibióticos betalactámicos en pacientes con shock séptico						
Ceftazidima Avibactam	2.5 g cada 8 h Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	1.25 g cada 8 h Diluido en 100 ml NaCl0.9% o Dx5%	0.94 g cada 24 h Diluido en 100 ml NaCl0.9% o Dx5%	0.98g cada 48 h Diluido en 100 ml NaCl0.9% o Dx5%	2.5 g cada 8 h Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	0.94 g cada 24 h Diluido en 100 ml NaCl0.9% o Dx5%
Ceftalozano Tazobactam	3 g cada 8 h Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	1.5 g cada 8 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	750 mg cada 8 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	2.25g en infusión de 3 h, luego 450mg cada 8 h	3 g cada 8 h Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	750 mg cada 8 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%
Ampicilina Sulbactam	3 g cada 6 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	3 g cada 12 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	3g cada 24 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	3g cada 12 h Diluido en 100ml de NaCl0.9% o Dx5%	3 g cada 6 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	3g cada 12 h Diluido en 100ml de NaCl0.9% o Dx5%
Ampicilina	9 g cada 8 h Diluido en 300 ml de NaCl0.9% o Dx5%	6 g cada 8 h Diluido en 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	3 g cada 4 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%		9 g cada 8 h Diluido en 300 ml de NaCl0.9% o Dx5%	
Aztreonam	2g cada 4 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	2 g cada 6 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	2g cada 12 h	2g cada 12 h	2g cada 4 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%	1 – 2 g cada 6-8 h
Oxacilina	2g cada 8 o 6 horas Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	2g cada 12 h Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	2g en 1 h, luego 2 g cada 24 h		2g cada 8 o 6 h Diluido en 100 ml o 250 ml de NaCl0.9% o Dx5%	1 – 2 g cada 8-12 h
			2g cada 4 h Diluido en 100 ml de NaCl0.9% o Dx5%			

h=horas; ECMO=oxigenación por membrana extracorpórea; SLED= diálisis sostenida de baja eficiencia.

Antibióticos betalactámicos administrados en bolo en paciente con shock séptico

La administración de antibióticos como ceftriaxona y ertapenem en bolo está justificada por sus características farmacocinéticas, especialmente su alta unión a proteínas plasmáticas, que limita la fracción libre del fármaco disponible para ejercer el efecto antimicrobiano. Esta alta unión hace que una infusión extendida sea menos eficiente, ya que solo una pequeña fracción del fármaco estaría disponible para combatir los patógenos. La administración en bolo permite alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas efectivas de la fracción libre en el plasma, maximizando su eficacia ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

Además, tanto la ceftriaxona como el ertapenem tienen una vida media relativamente larga, lo que permite que una dosis en bolo mantenga concentraciones terapéuticas durante un período prolongado sin necesidad de una infusión continua. La vida media de ceftriaxona (6-9 horas) y la de ertapenem (4 horas) favorecen su administración en bolo, ya que esta modalidad asegura que las concentraciones plasmáticas terapéuticas se alcancen rápidamente y se mantengan efectivas en el corto plazo. La eliminación de ambos fármacos también se ve afectada por la función renal, lo que puede requerir ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal ^(54,55).

Tabla 3. Antibióticos betalactámicos administrados en bolo

Infusión intermitente (bolo) de antibióticos betalactámicos en pacientes con shock séptico						
Antibiótico	Dosis inicial Independientemente de la función renal	Infundir en bolo durante 30 minutos				
		Función renal		Hemodiálisis Intermitente	ECMO	SLED
≥31 ml/min/1,73 m ²	≤30 ml/min/1,73 m ²					
Ertapenem	2 g	1g cada 12 h	0.5 g cada 24 h	1g cada 24 h	1g cada 12 h	1g cada 24 h o 500 mg Pre y post SLED
Ceftriaxona	2 g		2g cada 12 h		2g cada 12 h	1g cada 12 h

h=horas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. 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 May 19;24(1):239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2.
- Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al; ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):380-6. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
- Vans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Gonçalves Pereira J, Fernandes J, Mendes T, Gonzalez FA, Fernandes SM. Artificial Intelligence to Close the Gap between Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: A Narrative Review on Beta Lactams. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Sep 6;13(9):853. doi: 10.3390/antibiotics13090853.
- Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):638-648. doi: 10.1001/jama.2024.9803.
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Nov 20;77:3-11. doi: 10.1016/j.addr.2014.07.006.
- Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care*. 2018 Sep 24;22(1):233. doi: 10.1186/s13054-018-2155-1.
- Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):1-16. doi: 10.2165/11318140-000000000-00000.
- Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct;24:1-6. doi: 10.1016/j.coph.2015.06.002.
- Wu CC, Su YC, Wu KS, Wu TH, Yang CS. Loading dose and efficacy of continuous or extended infusion of beta-lactams compared with intermittent administration in patients with critical illnesses: A subgroup meta-analysis and meta-regression analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Apr;46(2):424-432. doi: 10.1111/jcpt.13301.
- Kothekar AT, Divatia JV, Myatra SN, Patil A, Nookala Krishnamurthy M, Maheshwarappa HM, et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. *Ann Intensive Care*. 2020 Jan 10;10(1):4. doi: 10.1186/s13613-019-0622-8.
- Delattre IK, Hites M, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Wallemacq PE, et al. What is the optimal loading dose of broad-spectrum β -lactam antibiotics in septic patients? Results from pharmacokinetic simulation modelling. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106113. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106113.
- Cheatham SC, Shea KM, Healy DP, Humphrey ML, Fleming MR, Wack MF, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by prolonged infusion in hospitalized patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jan;37(1):46-50. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.08.016.
- Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragones-Eroles A, Cano-Marron M, Palomar-Martinez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Mar;27(e1):e30-e35. doi: 10.1136/ejpharm-2018-001713.
- Naiim CM, Elmazar MM, Sabri NA, Bazan NS. Extended infusion of piperacillin-tazobactam versus intermittent infusion in critically ill Egyptian patients: a cost-effectiveness study. *Sci Rep*. 2022 Jun 27;12(1):10882. doi: 10.1038/s41598-022-12861-7.
- Sember AM, LoFaso ME, Lewis SJ. An optimal extended-infusion dosing of cefepime and ceftazidime in critically ill patients with continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2022 Jun;69:154011. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154011.
- Zhao Y, Zang B, Wang Q. Prolonged versus intermittent β -lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2024 Feb 18;14(1):30. doi: 10.1186/s13613-024-01263-9.
- Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, et al; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):629-637. doi: 10.1001/jama.2024.9779.
- Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(2):236-243. doi:10.1097/CCM.0000000000002836
- Tran NN, Mynatt RP, Kaye KS, Zhao JJ, Pogue JM. Clinical Outcomes With Extended Versus Intermittent Infusion of Anti-Pseudomonas Beta-Lactams in Patients With Gram-Negative Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 27;10(4):170. doi: 10.1093/ofid/ofad170.
- Li X, Long Y, Wu G, Li R, Zhou M, He A, Jiang Z. Prolonged vs intermittent intravenous infusion of β -lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2023 Dec 5;13(1):121. doi: 10.1186/s13613-023-01222-w.
- Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogiani A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3):e02320-19. doi: 10.1128/AAC.02320-19.
- Dheyriat L, Bourguignon L, Perpoint T, Ferry T, Goutelle S. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Simulations of Cost-Effective Dosage Regimens of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam in Patients with Renal Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Mar 15;66(3):e0210421. doi: 10.1128/AAC.02104-21

24. Vergara L, Pintado V, Sancho-González M, Soriano-Cuesta C, Pérez-Pedrero MJ, Asensio-Martín MJ, et al. Multicenter study of ceftolozane/tazobactam for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Mar;57(3):106270. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106270.
25. Judy AE, Frymoyer A, Ansari J, Drover DR, Carvalho B. Ampicillin Pharmacokinetics in Peripartum and Laboring Women. *Am J Perinatol*. 2024 Jan;41(2):127-133. doi: 10.1055/a-1674-6394.
26. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861.
27. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Jan;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261.
28. Mirjalili M, Zand F, Karimzadeh I, Masjedi M, Sabetian G, Mirzaei E, et al. The clinical and paraclinical effectiveness of four-hour infusion vs. half-hour infusion of high-dose ampicillin-sulbactam in treatment of critically ill patients with sepsis or septic shock: An assessor-blinded randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2023 Feb;73:154170. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154170.
29. Lipš M, Siller M, Strojil J, Urbánek K, Balík M, Suchánková H. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Oct;44(4):358-62. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.011.
30. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 May;43(5):403-11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027.
31. Maguigan KL, Al-Shaer MH, Peloquin CA. Beta-Lactams Dosing in Critically Ill Patients with Gram-Negative Bacterial Infections: A PK/PD Approach. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Sep 24;10(10):1154. doi: 10.3390/antibiotics10101154.
32. Falcone M, Menichetti F, Cattaneo D, Tiseo G, Baldelli S, Galfo V, et al. Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime/avibactam with aztreonam in complex patients. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Mar 12;76(4):1025-1031. doi: 10.1093/jac/dkaa549.
33. Aztreonam. (n.d.). Infectious Diseases Management Program at UCSF. Retrieved November 29, 2024, from <https://idmp.ucsf.edu/content/aztreonam>.
34. Aldardeer NF, Alshreef MM, Alharbi EA, Aljabri AK, Aljawadi MH, Almangour TA, et al. Early Versus Late Antipseudomonal β -Lactam Antibiotic Dose Adjustment in Critically Ill Sepsis Patients With Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Feb 1;11(3):ofae059. doi: 10.1093/ofid/ofae059.
35. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. Meropenem therapy in extracorporeal membrane oxygenation patients: an ongoing pharmacokinetic challenge. *Crit Care*. 2015 Jun 22;19(1):263. doi: 10.1186/s13054-015-0953-2.
36. Curtiaud A, Petit M, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Hekimian G, et al. Ceftazidime/avibactam serum concentration in patients on ECMO. *J Antimicrob Chemother*. 2024 May 2;79(5):1182-1186. doi: 10.1093/jac/dkae091
37. Kim, M., Mahmood, M., Estes, L.L. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 28, 326 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05101-z>
38. Gomez F, Veita J, Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population—Persistent Challenges and Practical Guides. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 4;11(3):338. doi: 10.3390/antibiotics11030338.
39. Braune, S., König, C., Roberts, J.A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care* 22, 25 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1940-1>
40. Jang SM, Gharibian KN, Lewis SJ, Fissell WH, Tolwani AJ, Mueller BA. A Monte Carlo Simulation Approach for Beta-Lactam Dosing in Critically Ill Patients Receiving Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;58(10):1254-1265. doi: 10.1002/jcph.1137.
41. König C, Braune S, Roberts JA, Nierhaus A, Steinmetz OM, Baehr M, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of ceftazidime in critically ill patients receiving sustained low-efficiency dialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 May 1;72(5):1433-1440. doi: 10.1093/jac/dkw592.
42. Lorenzen JM, Broll M, Kaefer V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, et al. Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):385-90. doi: 10.2215/CJN.05690611.
43. Carlier M, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar;81(3):283-7.
44. Gupta VD, Maswoswe J, Bailey RE. Stability of cefepime hydrochloride dextrose in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection. *Int J Pharm Compd*. 1997 Nov-Dec;1(6):435-6
45. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Sep;45(9):2643-7. doi: 10.1128/AAC.45.9.2643-2647.2001.
46. Belliveau PP, Nightingale CH, Quintiliani R. Stability of aztreonam and ampicillin sodium-sulbactam sodium in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Hosp Pharm*. 1994 Apr 1;51(7):901-4.
47. Leighton, L. Oxacillin sodium powder, for solution. 2013. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=4556>
48. Chatterji D, Hiranaka PK, Gallelli JF. Stability of sodium oxacillin in intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm*. 1975 Nov;32(11):1130-2.
49. Rodríguez-Martínez L, Castro-Balado A, Hermelo-Vidal G, Bandín-Vilar E, Varela-Rey I, Toja-Camba FJ, et al. Ampicillin Stability in a Portable Elastomeric Infusion Pump: A Step Forward in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Pharmaceutics*. 2023 Aug 8;15(8):2099. doi: 10.3390/pharmaceutics15082099.
50. Curti C, Souab HK, Lamy E, Mathias F, Bornet C, Guinard B, et al. Stability Studies of Antipyocyanic Beta-Lactam Antibiotics Used in Continuous Infusion. *Pharmazie*. 2019 Jun 1;74(6):357-362. doi: 10.1691/ph.2019.8215.
51. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for

- cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Aug;46(8):2327-32. doi: 10.1128/AAC.46.8.2327-2332.2002.
52. *DailyMed - AVYCAZ- ceftazidime, avibactam powder, for solution.* (n.d.). Nih.gov. Retrieved November 29, 2024, from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d9c2803f-dc9c-4b19-b4a3-8303bc8c15fd>
53. Thabit AK, Hamada Y, Nicolau DP. Physical compatibility of ceftolozane-tazobactam with selected i.v. drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Jan 1;74(1):e47-e54. doi: 10.2146/ajhp150762. Epub 2016 Dec 22. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Apr 1;74(7):457. doi: 10.2146/cor170002.
54. Brink AJ, Richards GA, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 May;33(5):432-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005.
55. Dreesen E, Gijsen M, Elkayal O, Annaert P, Debaveye Y, Wauters J, et al. Ceftriaxone dosing based on the predicted probability of augmented renal clearance in critically ill patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Aug 25;77(9):2479-2488. doi: 10.1093/jac/dkac209.