

**β -LAKTAMIKO
ANTIPSEUDOMONIKOEN
PORTAERA FARMAKOZINETIKO/
FARMAKODINAMIKOA PAZIENTE
KRITIKOETAN.
EGOKIA AL DA EGUNGO
DOSIFIKAZIOA?**

Uxue Etxeberria Iztueta

Farmazia Gradua

2022-2023 ikasturtea

AURKIBIDEA

0. LABURPENA	2
1. SARRERA	3
1.1. MIKROORGANISMOEN ERRESISTENTZIAK: EGUNGO EGOERA	3
1.2. PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	3
1.3. ANTIBIOTIKOEN KRISIALDIARI AURRE EGITEKO ESTRATEGIAK	4
1.4. PAZIENTE KRITIKOEN EZAUGARRIAK.....	5
1.5. ANTIBIOTIKO β -LAKTAMIKOAK.....	8
1.5.1 Meropenem.....	8
1.5.2 Piperazilina/tazobaktam	9
1.6. ANALISI FARMAKOZINETIKOA	9
1.6.1 Eredu monokonpartimentala	10
1.6.2 Eredu bikonpartimentala	11
2. HELBURUA	12
3. METODOLOGIA	12
3.1. LAGINEN AUKERAKETA.....	12
3. 2. ADMINISTRAZIOA ETA LAGINAK HARTZEA.....	13
3. 3. LAGINEN PRESTAKETA, FARMAKOEN KUANTIFIKAZIOA ETA ANALISI FARMAKOZINETIKOA.....	14
3. 4. ANALISI FARMAKOZINETIKO/FARMAKODINAMIKOA (PK/PD).....	15
4. EMAITZAK ETA EZTABAIDA	16
4.1. MEROPENEM EMAITZAK	16
4.1.1 Analisi farmakozinetikoa.....	16
4.1.2 Analisi farmakozientiko/farmakodinamikoa.....	19
4.2. PIPERAZILINA/TAZOBAKTAM EMAITZAK.....	20
4.2.1 Analisi farmakozinetikoa.....	20
4.2.2 Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa.....	23
5. ONDORIOAK	24
6. BIBLIOGRAFIA.....	24

0. LABURPENA

Antibiotikoekiko erresistentzia gora doan honetan, hilkortasun tasa altua duen paziente kritikoen populazioa aztertu eta hauentzako dosifikazio erregimenik aproposena identifikatzea oso garrantzitsua da, tratamenduaren eraginkortasun optimoena lortzeko eta baita erresistentzien agerpena moteltzeko ere.

Lan honen helburua, *Pseudomonas aeruginosa*-z infektatu eta meropenem edo piperazilina/tazobaktamekin tratatutako paziente kritikoentzako dosifikazio erregimenik optimoena bilatzea izan da, analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoan (PK/PD) oinarrituta. Horretarako, farmako bakoitzaren analisi farmakozinetikoa egin zen lehenengo. Jarraian, lortutako emaitza farmakozinetikoak helburu farmakodinamikoekin erlazionatu ziren, Montekarlo simulazioaren bidez. Lortutako datuekin, dosifikazio erregimen bakoitzaren eraginkortasuna ebaluatu zen. Horretarako helburu farmakodinamikoa $fT > MIC$ %100 izatea erabaki zen, unitate intentsiboetako pazienteen laginekin lan egin baizen. Ebaluazio irizpide gisa helburua lortzeko probabilitatea (PTA) > %90 izatea ezarri zen.

Azterketa farmakozinetikoan eredu monokonpartimentala izan zen eredu doiena bi antimikrobianoentzako. Farmako bakoitzerako estimatutako parametro farmakozinetikoen batezbestekoak ondorengoak izan ziren: meropenementzat aklaramendurako $12,485 \pm 2,644$ L/h eta banaketa bolumenerako $0,305 \pm 0,049$ L/Kg balioak lortu ziren. Pieprazilina/tazobaktamen kasuan bestalde, aklaramendua $13,689 \pm 3,948$ L/h eta banaketa bolumena $0,207 \pm 0,084$ L/Kg izan ziren. Ez zen paziente bakoitzaren aldagaien (pisua, adina, gorputz-masaren indizea eta giltzurrun funtzioa) eta emaitza farmakozinetikoen arteko korrelaziorik bistaratu, aztertutako lagin kopuru baxuagatik ziurrenik.

Lortutako emaitza PK/PD-etan oinarrituta, sentikortzat hartzen diren *Pseudomonas aeruginosa*-ren aurkako tratamendu eraginkorra 2g meropenem 8 ordutik behin perfusio luzean administratzea dela ondorioztatu zen. Honela, 1g meropenem 8 ordutiko behin zein 4/0,5 g piperazilina/tazobaktam 6 ordutik behin 4h-ko infusioan paziente kritikoei administratzeak duen infradosifikazio arriskua azaleratu zen. Dena den, emaitza hauek berresteko paziente gehiagoren beharra dagoela uste da.

1. SARRERA

1.1. MIKROORGANISMOEN ERRESISTENTZIAK: EGUNGO EGOERA

Mikroorganismo patogenoek antimikrobianoen erasoan aurrean bizirauteko garatu dituzten mekanismoek medikuntza alorreko krisi globala sortu dute¹. Mekanismo multzo hau antimikrobianoekiko erresistentzia bezala izendatu da eta honela definitzen du Munduko Osasun Erakundeak (MOE): medikamentuen eragina saihesteko bakterio, birus, onddo eta parasitoek denboraren poderioz sortzen duten aldaketa². Erresistentziak intrintsekoak edo estrintsekoak izan daitezke. Intrintsekoak, berezko gisa ere izendatuak, mikroorganismoek naturalki duten ezaugarria da. Aldiz, estrintseko edo hartutakoa aldakorra da; organismo berdineko andui batzuk eduki dezakete eta besteek ez¹.

Edozein kasutan, erresistentzien agerpenak infekzioen tratamendua zaildu egiten du, gaixotasunen hedapen arriskua areagotuz eta koadro kliniko larriak bultzatuz. Ondorioz, eraginkorrak ziren tratamenduak ez eraginkor bihurtzen dira, infekzioak tratatzea zailduz edo ezinezko bihurtuz. Mikroorganismo erresistenteen agerpenak gora egiten duen honetan, MOEk arazoaren larritasunaz ohartarazten du, antimikrobianoekiko erresistentzia osasun publikoko 10 mehatxu nagusien artean aitortuz².

Mikroorganismo erresistenteen artean, bakterio gram negatibo multierresistenteen (MDR) prebalentzia gorakorra da mundu osoan. Hemen barneratzen dira Enterobacterales ordenako eta hartitzzaileak ez diren hainbat bakterio, *Klebsiella pneumoniae* eta *Pseudomonas aeruginosa*, besteak beste. Espezie guzti hauen artean *Pseudomonas aeruginosa* mehatxagarrienetariko bat da, berak sortutako infekzioak tratatzeko erabiltzen diren antibiotikoekiko erresistentziak sortzeko duen gaitasunagatik³.

1.2. PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Aurreko atalean aipatu den *Pseudomonas aeruginosa* ingurumeneko bakterio gram negatibo bat da, gizakietan infekzio akutu zein kronikoak sortzeko gai dena⁴. Landare, fruitu, lurzoru edota ingurumeneko uretan agertzen den patogeno oportunistak da eta osasun-zerbitzuekin erlazionatutako infekzio ugariaren erantzule da. Nagusiki arnas bideei eragiten dien arren, gernu bide edota odoleko infekzioak ere sor ditzake¹.

Material medikoa kolonizatzeke duen gaitasuna dela medio, maila nazionalean infekzio nosokomialak sortzen dituen mikroorganismo nagusia da. Nazio mailako infekzio nosokomialen zaintza ikerketako erregistroaren arabera (ENVIN-HELICS), unitate intentsiboetan isolatzen den mikroorganismo ohikoena da⁵.

P. aeruginosa birulentzia faktore ezberdin ugari ditu, aipagarrienak egokitzapen metabolikoa eta baldintza ezberdinetara egokitzeko gaitasuna direlarik. Zehazki, lipopolisakarido eta kanpo mintzeko proteinen bidez ostalariaren sistema immunea sahiestea lortzen du eta proteasa zein exotoxinak jariatuz kaltea sortzeko gai da. Bestalde, biofilmak eratzeko gaitasunari esker antibiotikoen ekintza saihesteko eta ingurumeneko baldintzetara egokitzeko ahalmena du. Kontrara, forma flagelatu hartzen duenean nitxo ezberdinak kolonizatzea lortzen du. Hau gutxi balitz, duen jariatze sistemari esker, ekoizten dituen toxinak zelula eukarioto zein prokariotoetan txertatu ditzake eta honela, ostalaria kaltetzeaz gain gainontzeko mikroorganismoekin ere lehiatzen du.

P. aeruginosa antibioterapian zehar erresistentziak eskuratzeko duen trebetasuna ere nabarmentzekoa da. Karbapenemasek presentziak egungo tratamendu aukerak asko mugatzen ditu. Hala ere, zaila da entzima hauen ekoizle diren *P. aeruginosa* anduiak kuantifikatzea, laborategi klinikoek entzimen detekziorako duten bahetze eskasagatik³. Aipatutako guztiagatik, egun MOEk *P. aeruginosa* bakterio patogeno kritiko gisa sailkatzen du, ikerketa eta antibiotiko berrien garapena premiazkoa dela nabarmenduz⁶.

1.3. ANTIBIOTIKOEN KRISIALDIARI AURRE EGITEKO ESTRATEGIAK

Egun erresistentzien detekzioa erronka latza den arren, erresistentzia datuek larritasuna garbi plazaratzen dute. Esaterako, Gaixotasunen Prebentziorako eta Kontrolerako Europako Zentroak (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control, ingelesez) argitaratutako zaintza txostenetan Europar unitate intentsiboetatik jasotako datu kezkarriak biltzen ditu, non zeftazidimarekiko %26,5eko eta karbapenemekiko %15,2ko erresistentziak aurkitu zirela plazaratzen den⁷. Antibiotikoen krisialdi honi aurre egiteko, estrategia ezberdinak diseinatu dira mundu mailan: erresistentzia arazo gehien sortzen dituzten mikroorganismoen kontrako eraginkortasuna duten farmakoen garapen eta komertzializazioa bultzatzea eta erraztea, osasun zentroetako infekzioen kontrola optimizatzea eta antimikrobianoen erabilera optimizatzea, denbora luzeagoz eraginkorrak izan daitezen, infekzio larrien emaitza klinikoak hobetzen diren aldi berean.

Azken urteetan antimikrobiano berriak merkaturatzeak lasaitasun pixka bat eman duen arren, etorkizunera begira irtenbide berriak beharrezkoak dira. Izan ere, farmako berri bakoitzaren atzetik urte luzeetako lana dago eta antibiotikoen krisialdia erlojupeko lasterketa da⁸. Gauzak honela, antibiotikoen erresistentzien aurkako egitasmo nazionalaren barruan (PRAN, Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, gaztelaniaz) antibiotikoen erabilera optimizatzeko programak (PROA, Programas de optimización de uso de antimicrobianos, gaztelaniaz) sortu ziren. Programa hauen funtsa infekzioen ondoriozko

emaitza klinikoak hobetzea, antimikrobianoen albo ondorioak murriztea (erresistentziak barne) eta kostu-efizientea den terapia bermatzea da⁹.

Hau gutxi balitz, Zainketa Intentsiboetako Unitateetan (ZIU) jarduteko hainbat neurri ere ezarri dira. Izan ere, ekosistema hauetan aurkitu ohi den mikroorganismo populazioa erresistenteagoa izaten da erabilienak diren antimikrobianoekiko, eta beraz hauek eragindako infekzioak tratatzeko zailtasunak ohikoak izaten dira. Aldi berean, kontuan hartu behar da larriki gaixotutako pazienteak tratatzen direla zerbitzu hauetan. Paziente hauek ezaugarri fisiopatologiko bereizgarri eta elkarren artean oso ezberdinak izan ditzakete, tratamendu farmakologikoaren eraginkortasunean eragina dutenak¹⁰. Guzti honek paziente kritikoaren tratamendu antimikrobianoa gainontzeko pazienteekiko modu diferentzian egitea arrazoitzen du. Horretarako irizpide ezberdinak ezarri dira, eta tartean, farmakoaren ezaugarri farmakozinetiko eta farmakodinamikoaren arabera dosifikazio erregimena optimizatzea eta tratamenduaren gertuko jarraipen eta monitorizazioa egitea aipatzen da¹¹. Honetarako farmakozinetika kontuan hartzea ezinbestekoa da, farmakoa administratuko zaion populazio taldearen aldaketa fisiopatologikoak aintzat hartuz.

1.4. PAZIENTE KRITIKOEN EZAUGARRIAK

ZIU-etan ospitaleratutako pazienteen hilkortasun tasa gainontzeko pazienteen aldean handiagoa da. Orokorrean paziente kritikoak izan ohi dira, hots, koadro kliniko larriki izaten dituzte. Posible da unitate intentsiboetan ospitaleratzearen arrazoia infekzio bat izatea, baita estantzian zehar infektatzea ere. Edozein kasutan, tratamendu antibiotiko eraginkorra administratzea garrantzitsua da, larriki gaixotuta daudenez infekzioa izateak larritasuna areagotzen baitu.

Hala ere, askotan zaila izaten da eraginkortasun maximoa erakutsiko duen tratamenduaren posologia zehaztea. Izan ere, produktuak dakartzan posologia irizpideak gaixo ez-kritikoetan egindako ikerketetan oinarrituz eta paziente kritikoetara extrapolatuz lortzen dira, gaixo kritikoaren egoerak farmakozinetikan eragiten dituzten aldaketak aintzat hartu gabe¹². Jarraian 1. irudian laburbildutako paziente kritikoek pairatu ohi dituzten aldaketa farmakozinetiko ohikoenak deskribatzen dira.

Ager daitezkeen xurgapen arazoak ekiditeko, bena-barneko administrazioa izan ohi da farmakoak administratzeko lehenengo eta askotan aukera bakarra. Honela, beste administrazio bide batzuk izan ditzaketen absorzio aldakortasuna sahiestu eta farmakoaren eragina bermatzea lortzen da.

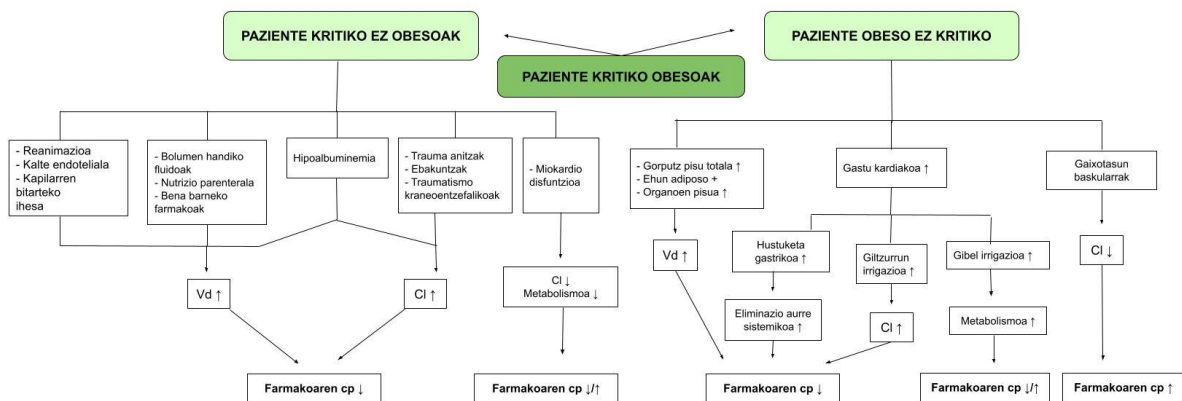
Banaketan aldakortasun handiak deskribatu dira paziente kritikoentzat, hainbat arrazoiengatik. Alde batetik kalteak tratatzeko erabilitako interbentzio medikoek izan dezaketen eragina dago. Erreanimazio erasotzaile, kalte endotelial edo kapilareen bitarteko ihesaren ondorioz likido extrabasazioa gerta daiteke, hau da, fluidoaren banaketa anormala. Ondorioz, "hirugarren espazioa" bezala ezagutzen den eremua sortzen da, non fluidoak pilatu daitezken. Pilaketa honek, zenbait farmakoren banaketa bolumena handitzea suposatzen du, bereziki farmako hidrofiliakoena. Hau gutxi balitz, "hirugarren espazioa" honek eragiten duen hipotentsioa tratatzeko bolumen handiko fluidoak administratzen dira maiz. Fluido hau interstiziora pasa daiteke, bertako bolumena ere handituz. Ondorioz, farmako hidrofiliakoaren banaketa bolumena are gehiago handitzen da. Aipatu diren bolumen aldaketek, izaera hidrofiliako zein lipofilikodun farmakoei eragin ahal dien arren, eragina nabariagoa da hidrofiliakoentzat, hauek berezko banaketa bolumen txikiagoa baitute.

Hipoalbuminemia (albumina serikoa < 35 g/L) ere nahiko ohikoa izaten da paziente hauetan. Honek albuminarekiko lotura handia duten farmakoei eragiten die, esaterako zeftriaxona eta ertapenem antibiotiko β -laktamikoak. Albumina urritasunak farmakoaren frakzio aske proportzioa handitzea suposatzen du. Honi aurrez azaldutako hirugarren espazioa edo fluido metaketa gehitzen bazaizkio, farmakoaren banaketa bolumenean igoera nabarmena lortzen da eta ondorioz, farmakoaren kontzentrazio plasmatico jaitsiera somatzen da. Horretaz gain, farmako aske frakzioa handitzeak, gertu bidetik eliminatzen diren farmakoaren eliminazioan eragina eduki dezake.

Aklaramenduari dagokionean agertoki ezberdin ugari deskribatzen dira. Askotariko traumak, ebakuntzak edota traumatismo kraneoentzefalikoak pairatu dituzten pazienteek filtrazio glomerular eta jariatzeko tubular altuak izaten dituzte. Ondorioz, akklaramendua igo eta farmakoaren kontzentrazio plasmaticoak jaitsi egiten dira. Honek garrantzi berezia du esaterako, denbora menpeko aktibitatea duten antibiotiko β -laktamikoaren eraginkortasunean. Izan ere, farmakoaren banaketa zabalak eta ohi baino eliminazio azkarragoak helburu terapeutikoak diren kontzentrazio plasmaticoaren balioak denbora laburragoan mantentzea eragiten dute eta beraz tratamenduaren eraginkortasun galera. Horregatik, komenigarria da paziente hauentzat dosifikazio-erregimen pertsonalizatuak ezartzea.

Kontrako aldean farmakoaren metabolismo eta akklaramendu jaitsiera dago, paziente kritikoetan ere sarri ikusten dena. Hau organoen hipoperfusioaren ondorioz gertatu ohi da. Gaixoardiari aurre egiteko gorputzak esfortzu handia egiten du. Egoera hau denbora luze mantentzen bada, miokardio disfuntzioa gerta daiteke eta ondorioz organoen hipoperfusioa. Larritasunaren arabera maila ezberdinetako kaltea izango du pazienteak. Kasurik larrienean, disfuntzio organikoaren sindromea izenez ezagutzen dena pairatzen dute, non bi organo

edo gehiagoren disfuntzio progresibo eta itzulgarria gertatzen den. Kaltetutako organo hauen artean maiz giltzurrunak eta gibela topatzen dira. Beraz, organo hauen hipoperfusioa edota disfuntzioa dela medio, organoen funtzionalitatea jaitsi egiten da. Honen ondorioz gibeletik metabolizatzen diren farmakoen metabolismoa eta gernu bidetik eliminatzen diren farmakoen irazketa murriztu egiten da. Irazketa gutxitzeak, farmako akklamendua jaitea eta beraz kontzentrazio plasmaticoak igotzea suposatzen du. Hala ere, kasu hauetan dosi aldaketak burutzea eztabaidagarria izaten da, infradosifikazioak ekar ditzaken arriskuengatik. Metabolismo aldaketek bestalde, farmako bakoitzaren arabera eragin oso ezberdina izan dezakete: farmako edo bere metabolitoaren kontzentrazio plasmatico igoera gerta daiteke, baita hauen jetsiera ere¹⁰.



1. irudia. Paziente kritikoek eta obesoez jasan ahal dituzten aldaketa farmakozinetikoak. Vd: Banaketa bolumena. Cl: Akklamendua. cp: Kontzentrazio plasmaticoak.

Bistakoa da paziente kritikoaren taldea oso heterogeneoa dela, aldakortasun interindividual handikoa. Horregatik zaila da irizpide orokorrak ezartzea guztientzat. Gainera, kontuan hartu behar da unitate intentsiboetako estantziak asko luzatu daitezkeela. Ondorioz, gaixo berean aldaketa fisiopatologiko ugari gerta daitezke, farmakozinetikan eta neurri txikiagoan farmakodinamian eragina izan dezaketenak. Horregatik aldakortasun intraindividuala ere oso ohikoa da¹².

Azkenik, badaude farmakozinetikan zuzeneko eragina duten pazienteen bestelako ezaugarriak. Horien artean gorputz-masaren indizea (GMI) aurkitzen da. Oso aldakorra da paziente guztietan eta aldakuntza hauek ezaugarri farmakozinetiko eta ondorioz erantzun farmakologikoan zeresana dute. $GMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ gainditzen duten pertsonak obeso gisa sailkatzen dira eta ez-obesoen aldean jasaten dituzten konposizio aldaketak direla medio, hainbat aldaketa zinetiko pairatzen dituzte¹³. 1. irudian adierazi dira nagusienak.

1.5. ANTIBIOTIKO β -LAKTAMIKOAK

1928an Alexander Fleming-ek ustekabezko benzilpenizilinaren aurkikuntzarekin antibiotikoen munduan aro berri bat ireki zuen, infekzioen tratamendurako aukera terapeutiko zabala eskeiniko zuen antibiotiko β -laktamikoaren taldeko lehenengo konposatua deskribatu baitzuen. Orduetik antimikrobiano ugari garatu dira talde honen barruan eta egun lau talde nagusitan bereizten dira antibiotiko β -laktamikoak: penizilinak, zefalosporinak, karbapenemak eta β -laktama monoziklikoak (monobaktamak). Bakterioen paretaren zelularraren sintesia inhibituz lortzen dute guztiek eragin bakterizida. Horregatik, oso espektro zabaleko antibiotiko taldea da: bakterio gram positibo zein gram negatiboaren aurka dira eraginkorrak¹⁴. Hala ere, hauen gehiegizko erabilera mikroorganismoen erresistentzien garapena ekarri du⁴. Koxka terapeutiko honi aurre egiteko estrategien artean, β -laktamikoaren tratamendua egokitzea, pertsonalizatzea, erabilera arrazionala sustatzea eta erresistentzien aurkako agenteak tratamenduan gehitzea erabaki da^{10,14}.

1.5.1 Meropenem

Meropenem, β -laktamikoaren barruan karbapenema gisa sailkatzen den espektro zabaleko antibiotiko semi-sintetikoa da, MDR edota infekzio larriak enpirikoki tratatzeko maiz erabiltzen dena. Izaera hidrofilikoa duen molekula da. Gainera, proteina plasmatikoko lotura baxua du (< %2) eta ondorioz, banaketa bolumen handia erakusten du. Eliminazioari dagokionean, molekula hidrofilikoa txikia izateagatik gertu bidetik eliminatzen da gehien bat, farmakozinetika lineala jarraituz¹⁵. Benabarnetik administratzen da, 8 orduetik behin 500mg eta 2g arteko dosietan.

Ezaugarri farmakodinamikoak dagokiela, bakterioen paretaren zelularreko penizilina lotzeko proteinetara (PBPs) lotzen da. Honela paretaren sintesiaren hirugarren pausuan peptidoglikano kateak paretan ezartzea ekiditen du, zelularen sendotasunerako eta zurruntasunerako beharrezkoak direnak. Ondorioz, paretaren zelularreko entzima autolitikoen zelularen lisisa eragiten dute. Ekintza mekanismo honi esker espektro zabaleko aktibitatea erakutsi du *in vitro*: bakterio gram positibo, gram negatibo, aerobio, anaerobio, ohikoak zein nutrizionalki exijenteak diren mikroorganismoen aurkako eraginkortasuna du. Hemen barneratzen dira besteak beste, gram positiboak diren *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Listeria spp.* eta *Clostridium spp.* generoak edota gram negatiboak diren *Klebsiella spp.* eta *Pseudomonas spp.* generoak¹⁶.

1.5.2 Piperazilina/tazobaktam

Piperazilina/tazobaktam paziente kritikoetan maiz erabiltzen den konbinaketa da. Piperazilina penizilina taldeko antibiotiko β -laktamikoa da eta honek ere PBPs-etara lotuz bakterioen lisia ahalbidetzen du. Tazobaktam bestalde, β -laktamasen inhibitzailea da. Hau erabiliz, bakterioak eduki edo garatu ahal dituzten β -laktamasek bideratutako antibioterapiaren porrota sahiestea lortzen da. Bi molekula hauek elkartzean espektruzabaleko tratamendu bakterizida lortzen da¹⁷.

Ezaugarri farmakozinetikoei dagokienez, piperazilina aho bidetik xurgatzen ez denez, piperazilina/tazobaktam konbinaketa bena-barneko administrazio bidez ematen da. Bi molekulen kasuan administratutako frakzioaren %30 proteina plasmaticoetara lotzen da. Piperazilina gehienbat filtrazio glomerular eta jariaketa tubular bidez gertu bidetik eliminatzen den arren, behazun bidetik ere kanporatzen da. Orokorrean 3,375g eta 4,5g bitarte administratzen dira 6 ordutik behin^{17,18,19}.

Farmakodinamiarekin jarraituz, meropenemen espektrua antzekoa erakutsi du *in vitro*: gram positiboak diren *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* eta *Listeria spp.* aurkako aktibitatea du, baita *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, edota *Klebsiella spp.* gram negatiboen aurkakoa ere²⁰.

1.6. ANALISI FARMAKOZINETIKOA

Analisi farmakozinetikoaren helburua farmakoak denboran zehar organismoan duen jokabidea aztertzea da. Horretarako analisi konpartimentalak edo ez-konpartimentalak aplikatu daitezke.

Analisi ez-konpartimentaletan kriterio estadistikoak aplikatzen dira denboran zehar lortutako kontzentrazio plasmaticoak aztertzeko, datuak modelo farmakozinetiko batera egokitu gabe. Honela parametro farmakozinetikoak estimatu eta kontzentrazio plasmaticoak iragarri daitezken arren, zaila da fisiopatologia zein forma farmazeutiko guztientzat aplikagarria den eredua zehaztea. Horregatik, analisi konpartimentala da farmakozinetikan gehien erabiltzen dena.

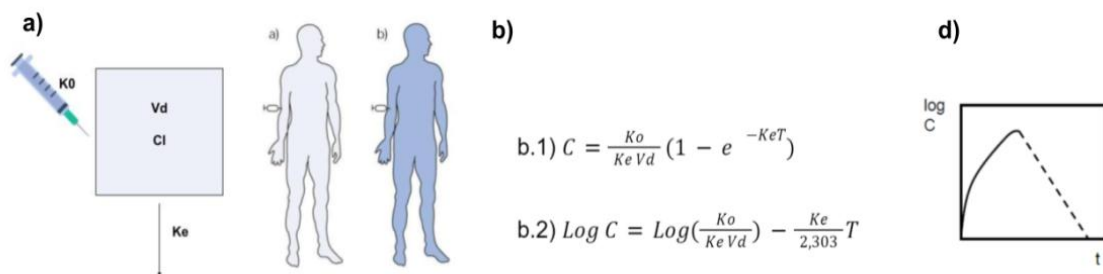
Eredu konpartimentalak konpartimentuak aztertzen ditu. Zehazki, denboran zehar farmakoaren kontzentrazio plasmaticoen deskribapen matematikoa egiten da. Xurgapen, banaketa eta eliminazio prozesuen abiadura oinarrituta, ekuazio matematikoak lortzen dira eta hauen bidez farmakoaren kontzentrazio plasmaticoak denbora ezberdinetan aurreikus daitezke, baita parametro farmakozinetikoak estimatu ere.

Konpartimentu bat farmakoa uniformeki banatzen den organismoko unitate kontzeptuala da, non propietate farmakozinetikoak berdinak diren. Giza organismoa oso konplexua denez, nahi adina konpartimentu deskriba daitezke. Hala ere praktikan sinpleena den eredu doiena bilatzen da. Eredu monokonpartimentala eta bikonpartimentala dira farmakozinetikan gehien erabiltzen direnak.

1.6.1 Eredu monokonpartimentala

Eredu monokonpartimentala eredu sinpleena da eta organismoa konpartimentu bakar gisa aitortzen du. 2. irudian eredu monokonpartimentala irudikatu da bena-barneko perfusio bidezko administratzearako. Kontzentrazio plasmaticoen eboluzioa denboran zehar irudikatzerakoan lortzen den kurbari dagokion adierazpen matematikoa ere aurkezten da. K_0 perfusio abiadura adierazten duen konstantea da. K_e eliminazio konstantea da eta denbora unitateko konpartimentutik eliminatzen den farmako kantitateari dagokio. Honi lotuta, aklaramendua (Cl) izeneko parametroa definitzen da, zeinak denbora unitateko farmakoz garbitzen den plasma bolumenaren berri ematen duen. Azkenik, banaketa bolumenak (V_d) farmakoa ze bolumenetan banatzen den islatzen du.

Kontzentrazio plasmaticoen profila eskala logaritmikoan irudikatzerakoan, bi fase ezberdintzen dira, 2.irudiko d. grafikoan ikus daitezkeen bezala. Hasieran, goranzko fasea dago. Farmakoa administratzen den aldiari dagokio eta erreserbak bete egiten dira. Farmako sarrera konstantea da aldi honetan: 0. mailako zinetiko jarraitzen du. Behin perfusioa amaitzean, kontzentrazioek behera egiten dute. Beherakada hau eliminazioaren ondorio da. Iraizketa kontzentrazioaren menpekoea denez, kasu honetan, eliminazioak 1. mailako prozesu zientikoa jarraitzen du.



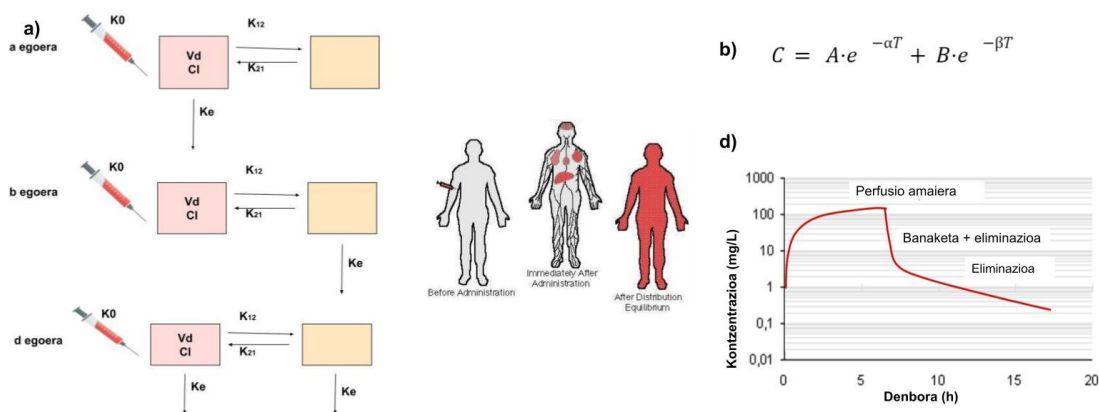
2. irudia. a) Eredu monokonpartimentalaren irudikapena, bena-barneko perfusioa administratzean. b) Eredu monokonpartimentalaren adierazpen matematikoa. b.1) Bena-barneko perfusioa administratzean kontzentrazio plasmaticoen denboran zeharreko eboluzioa adierazten duen adierazpen matematikoa eredu monokonpartimentalerako. b.2) b.1 ekuazioari logaritmoak aplikatuta lortzen den adierazpen matematikoa. d) Denbora menpeko kontzentrazio plasmaticoen eboluzioa, eredu monokonpartimentala jarraitzen duen farmako bat bena-barneko perfusio bidez administratzean.

1.6.2 Eredu bikonpartimentala

Hala ere, organismoaren konplexutasun maila aintzat hartuta eredu bikonpartimentala errealitatek urbilago egoten da maiz. Kasu honetan, organismoa bi konpartimentu ezberdinetan bereizten da. Hasieran farmakoa administratu eta konpartimentu zentralean banatzen da. Hemendik farmako frakzio bat eliminatu daiteke baina beste frakzio bat bigarren konpartimentura zabalduko da. Orokorrean, konpartimentalizazio hau odol perfusioak baldintzatzen du: ondo perfunditutako organo eta ehunak konpartimentu zentralak direla onartzen da eta aldiz, ehun eta organo periferikoak bigarren konpartimentuari dagozkiela. 3. irudian eredu bikonpartimental mota ezberdinak irudikatu dira bena-barneko perfusiorako, baita hauei dagokien adierazpen matematikoak ere.

Eredu honetarako monokonpartimentalerako definitu diren K_0 , K_e , V_d eta Cl parametroak ere aplikatzen dira. Hala ere, eredu bikonpartimentalerako bereizgarriak diren beste bi konstante ere badaude. K_{12} konpartimentu zentraletik periferikora dagoen farmako transferentzia adierazten duen konstantea da. Aldiz, K_{21} konpartimentu periferikotik zentralera dagoen farmako transferentzia adierazteko erabiltzen den konstantea da.

Denbora menpeko plasma kontzentrazioen irudikapen grafikoa egitean, 3. irudiko d. atalean irudikatu den itsurako grafikoa lortzen da, non 3 fase bereizten diren. Kontuan hartu behar da plasma konpartimentu zentrala izaten dela. Beraz, grafiko honek konpartimentu zentraleko farmakoaren joera isladatzen du. Lehenengo fasea, gorakorra dena, administrazioak irauten duen bitartekoa da. Hasieran oso malda bortitza du, farmakoa lehenengoz organismora sartzen baita. Gero, igoera ez da hain bortitza. Izan ere, behin farmakoa konpartimentu zentralera heldu denean, beste konpartimentura banatzen hasten da, baina baita eliminatzen ere. Behin perfusioa amaitzean, berehalako beherakada somatzen da. Hau farmakoa bi konpartimentuen artean banatzean gertatzen da. Konpartimentuen artean farmako banaketa berdintzen denean, hirugarren fase bat bereizten da. Hau ere beherakorra den arren, ez da bigarrena bezain bortitza eta farmakoaren eliminaizoari dagokio. Aipatzekoa da, farmakoa administratzen den momentutik, frakzio bat eliminatua izango dela prozesu osoan zehar²¹.



3. irudia. a) Eredu bikonpartimentalaren irudikapena, bena-barneko perfusioa administratzean. b) Bena-barneko perfusioa administratzean kontzentrazio plasmatikoen denboran zeharreko eboluzioa adierazten duen adierazpen matematikoa eredu bikonpartimentalerako. d) Denbora menpeko kontzentrazio plasmatikoen eboluzioa, eredu bikonpartimentala jarraitzen duen farmako bat bena-barneko perfusio bidez administratzean.

2. HELBURUA

Lan honen xede orokorra paziente kritikoetan meropenem eta piperazilina/tazobaktam tratamendu antibiotikoen perfusio luzeko dosifikazioa ebaluatzea eta optimizatzea izan zen, irizpide farmakozinetiko eta farmakodinamikoak aplikatuz. Horretarako, lehenik eta behin antibiotiko bakoitzaren profil farmakozinetikoa zehaztu eta parametro farmakozinetikoak estimatu ziren. Behin datu hauek lortuta, analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa (PK/PD) egin zen, erabilitako dosifikazio erregimenekin infradosifikazio arriskurik ote dagoen ebaluatzeko asmoz. Aldi berean lortutako datuak gorputz-masaren indizearen (GMI) eta kreatinina aklaramenduaren (ClCr) arabera aldatzen ote diren eztabaidatu zen. Azkenik, lortutako antibiotiko kontzentrazioak eta *P. aeruginosak* aztertutako antibiotikoekiko duten sentzibilitate profila kontuan izanda, erabili ohi diren dosietan kontzentrazio eraginkorrak lortzeko meropenem eta piperazilina/tazobaktamen artean egokiena den antibiotikoa identifikatu zen.

3. METODOLOGIA

3.1. LAGINEN AUKERAKETA

2022ko martxoaren eta 2023ko otsailaren artean Arabako Unibertsitate Ospitaleko (HUA) ZIU-n ospitaleratu eta piperazilina/tazobaktam edo meropenemekin tratatutako pazienteen ikerketa prospektiboa egin zen. Horretarako, proiektuak Medikamentuen gaineko Ikerkuntza Batzorde Etikoaren baimena jaso zuen (Kodea: EOM2021078).

Ikerketa honetarako inklusio irizpideak HUako Zainketa Intentsiboko zerbitzuan ospitaleratzea, proiektuan barneratutako farmakoren batekin tratamenduan egotea, gernuan neurtutako kreatinina argitzapena (ClCr) ≥ 80 mL/min izatea eta baimen informatua sinatzea

izan ziren. Aldiz, eskusio irizpide gisa, haurdunaldia, <18 urte izatea, ClCr < 80 mL/min izatea eta proiektuan barneratutako farmakoei edo hauen eszipienteei hipersentikortasuna izatea ezarri ziren. Inklusio irizpide guztiak bete eta eskusio irizpiderik betetzen ez zituzten 15 pazienteren laginekin lan egin zen. Zehazki, meropenemekin tratatutako bost paziente eta piperazilina/tazobaktamekin tratatutako hamar paziente aztertu ziren. 1. taulan paziente hauen datuak bildu dira.

1. taula. Aztertutako pazienteen datuak eta jasotako antibiotikoen posologia.

	Pazientea	Adina (urteak)	Pisua (Kg)	Altuera (cm)	GMI (kg/m ²)	Infekzioa	ClCr (mL/min)	Dosifikazio erregimena	Perfusio iraupena
MEROPENEM	1	36	79	173	26,40	Arnas bidetokoa	101	2g/8h	4h
	2	51	82	178	25,88	Arnas bidetokoa	192	2g/8h	4h
	3	58	100	185	29,22	Otorrinoa	115	2g/8h	4h
	4	51	85	180	26,23	Arnas bidetokoa	103	1g/8h	4h
	5	57	87	175	28,41	Nerbio sistema zentraletokoa	81	2g/8h	4h
PIEPRAZILINA/TAZOBAKTAM	1	54	82,4	188	23,31	Arnas bidetokoa	95	4/0,5g/6h	4h
	2	60	104	158	41,66	Gernu bidetokoa	90	4/0,5g/6h	4h
	3	66	90	170	31,14	Gernu bidetokoa	85	4/0,5g/6h	4h
	4	69	110	174	36,33	Abdominala	90	4/0,5g/6h	4h
	5	48	80	190	22,16	Arnas bidetokoa	110	4/0,5g/6h	4h
	6	38	66	170	22,84	Arnas bidetokoa	82	4/0,5g/6h	4h
	7	74	73	178	23,04	Arnas bidetokoa	79	4/0,5g/6h	4h
	8	32	76	180	23,46	Arnas bidetokoa	114	4/0,5g/6h	4h
	9	19	50	165	18,37	Arnas bidetokoa	127	4/0,5g/6h	4h
	10	55	72	176	23,24	Maxilofaziala	101	4/0,5g/6h	4h

GMI: Gorputz-masaren indizea; Clcr: Kreatinina aklaramendua.

3. 2. ADMINISTRAZIOA ETA LAGINAK HARTZEA

Farmakoak bena-barneko perfusio bidez administratu ziren. Perfusioaren iraupena ospitaleko protokoloa jarraituz definitu zen, baita dosia ere. Paziente kritikoak izateagatik, administratu zitzaizen dosia giltzurrun funtzio normalerako onartzen den dosi maximoa izan zen. 1. taulan pazienteek jarraitu zuten posologia biltzen da. Laginketa oreka egonkorreko egoera lortutakoan egin zen eta lagin gisa plasma hartu zen. Paziente bakoitzeko 3mL odol erauzi ziren infusioaren aldi ezberdinetan.

Meropenemen kasuan paziente bakoitzari sei lagin hartu zitzaizkion: Farmakoaren administrazioa hasterako (0h), perfusioak iraun bitartean (1,5h) eta hau amaitu zen momentuan (4h) lagin bana. Eliminazio fasean bestalde (perfusioa amaitu eta ordu batzuetara), hiru lagin hartu ziren (6h, 7h eta 8h). Hauetatik azkena (8h), hurrengo dosia baino lehenago atera zen. Piperazilina/tazobaktam jaso zuten pazienteen kasuan 5 lagin erauzi ziren: Perfusioa hasi aurretik (0h), bitartean (1,5h) zein amaieran (4h) lagin bana eta perfusiotik ordu batzuetara -eliminazio fasean- (5h eta 6h) bi lagin, azken hau hurrengo dosia administratzen hasterakoan hartua.

3. 3. LAGINEN PRESTAKETA, FARMAKOEN KUANTIFIKAZIOA ETA ANALISI FARMAKOZINETIKOA

Odol laginak erauzi bezain laster zentrifugatu egin ziren plasma eskuratzeko. Lagin guztiak aztertu bitartean izozgailuetan biltegitatu ziren. Odol laginetako farmako kantitatea detekzio ultramoredun (UV) eraginkortasun handiko kromatografia likido (HPLC) bidez kuantifikatu zen UPV/EHU-ko Farmazia Fakultatean. Ikerketa taldeak erabilitako teknika analitikoak Europako Medikamentuen Agentziaren (EMA) eta Elikagai eta Sendagaien Administrazioaren (FDA) gidaliburuekin bat datoz²².

Behin laginetako farmakoen kontzentrazioak kuantifikatuta datuen analisi farmakozinetikoa burutu zen, Phoenix 64 programa (Build 8.3.0.5005, Certara, Princeton, NJ, USA) erabiliz. Bertan denbora eta farmakoen kontzentrazio plasmatico datu pareak erregresio ez-lineal bidez doitu ziren, denboran zeharreko farmakoen kontzentrazio plasmatico joera ebaluatzeko.

Antibiotikoek denboran zehar duten jokabidea hoberen deskribatzen duen eredu farmakozinetikoa aukeratzeko eredu monokonpartimentala eta bikonpartimentala alderatu ziren lehenengo. Konparaketa hau egiteko, hainbat irizpide hartu ziren kontuan: diagnostiko parametroak, doikuntza grafikoak eta parametroak estimatzeko doitasuna.

Diagnostiko parametroen artean, balio esperimetal eta estimatutako balioen arteko diferentzian oinarritzen diren hondarren karratuen batuketa kluster barnean (WCSS, Within-Cluster Sum of Square, ingelesez) eta hondarren karratuen batuketa (SSR, Sum of Squared Residuals, ingelesez) ebaluatu ziren. Hauen balio txikiak eredu doiaren adierazle dira. Korrelazioa ere aintzat hartu zen, zeinak balio esperimetalaren eta aurreikusitakoaren arteko aldea neurtzen duen. Balio hau 1-etik zenbat eta gerturago egon, eredua orduan eta doiagoa izango da. Honez gain, modelo farmakozinetiko ezberdinak alderatzerako Akaike informazio kriterioa (AIC, Akaike Information Criterion, ingelesez) eta Schwarz kriterio bayesiarra (SBC, Schwarz Bayesian Criterion, ingelesez) balioak landu ziren. Hauek eredu bakoitzean erabilitako kontzentrazio balioak kontzentrazio esperimetalera zenbat doitzen diren adierazten dute. Horregatik, hauen balio txikiek ereduaren doitasuna bermatzen dute. Gainera, balio negatiboek positiboek baino doitasun hobea adierazten dute. Azkenik, eredu farmakozinetiko bakoitzarekin lortutako parametroen balioak kalkulatzeko zehaztapena ere erreparatu zen. Deskribatutako parametro hauek banaka zein modu orokorrean aztertu ziren bi antibiotikoentzako eta bakoitzerako doiena den eredu farmakozinetikoa zehaztu zen.

Hala ere, erabilitako minimo karratuen bidezko erregresio linealen metodoak, intrintsekoki, datu segidako balio handiak txikiak baina hobeto doitzen ditu. Honek garrantzi klinikoa eduki dezake. Izan ere, balio txikiak amaierako faseko datuak direnez, farmakoaren eliminazioaren berri ematen dute. Horregatik, eta aplikatutako erregresio metodoaren errorea murrizteko helburuz, behatutako datuak ponderazio bidez egokitu ziren.

Adierazi bezala, aplikatutako erregresio metodoak balio handiak gain-estimatu eta txikiak gutxien dituzenez, behatutako kontzentrazioen alderantzizkoen bidezko ponderazioak emaitzak hobetu ohi ditu. Horregatik, behatutako datuen alderantzizko eta hauen karratuen bidezko ponderazioak aplikatu ziren. Hala ere, behatutako datuen artean balore atipikorik egonez gero, honen alderantzizkoak ez du errorea jaitsiko, erregresio linealak balore atipikoekiko sentsibilitate handia baitu. Errore hau minimizatzeko helburuz, aurreikusitako datuen alderantzizko eta hauen karratuen bidezko ponderazioak ere aplikatu ziren²³.

Beraz, behin farmako bakoitzerako eredu farmakozinetiko doiena aukeratuta, ondorengo ponderazioak analizatu ziren: behatutako kontzentrazioen alderantzizkoa ($1/C_{obs}$), aurreikusitako kontzentrazioen alderantzizkoa ($1/C_{pred}$), behatutako kontzentrazioen karratuen alderantzizkoa ($1/C_{obs}^2$) eta aurreikusitako kontzentrazioen karratuen alderantzizkoa ($1/C_{pred}^2$). Ponderazio metodo doiena definitzeko, eredu monokompartimental eta bikompartimentalak alderatzeko erabili ziren diagnostiko parametro berdinak aztertu ziren.

Azkenik, eredu farmakozinetikoaren aukeraketarako doikuntzaren ontasun grafikoak (GOF) alderatu ziren: aurreikusitako kontzentrazioak ikusitako kontzentrazioen aurrean, hondarra aurreikusitako kontzentrazioaren aurrean eta ikusitako eta aurreikusitako kontzentrazioen aldea denboraren aurrean irudikatuta.

3. 4. ANALISI FARMAKOZINETIKO/FARMAKODINAMIKOA (PK/PD)

Behin eredu farmakozinetikoa definituta, lortutako emaitzak farmakodinamiarekin erlazionatu ziren, analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa (PK/PD) eginez. Antibiotikoen adierazle farmakodinamiko (PD) esanguratsuena kontzentrazio minimo inhibitzailea (MIC, Minimum Inhibitory Concentration, ingelesez) da. Honek patogenoak antibiotikoaren aurrean duen suszeptibilitatearen berri ematen du²⁴. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak meropenementzat 2mg/L edo hemendik beherako MIC balioa ezartzen du *P. aeruginosa* sentikor gisa sailkatzeko. Piperazilina/tazobaktamen kasurako berriz 16mg/L-n jartzen du muga²⁵.

Analisi PK/PD MIC balio hauek farmakoaren portaera farmakozinetikoarekin erlazionatzean datza, tratamendua optimizatzeko helburuz. Meropenem zein piperazilina/tazobaktam antibiotiko β -laktamikoak direnez, denbora menpeko jarduera aurkezten dute. Hau da, duten eragin antibakterianoa ebaluatzeko farmakoaren frakzio askea MIC balioaren gainetik mantentzen den denbora hartu behar da kontuan ($fT > MIC$). Antibiotiko bakoitzerako definituta dago $fT > MIC$ parametroak izan beharreko balioa tratamendua eraginkor gisa onartzeko. Ameriketako Estatu Batuetako The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)-en arabera meropenemen kasuan $fT > MIC$ %40 eta piperazilina/tazobaktamen kasuan $fT > MIC$ %50 lortu behar dira^{26,27}. Hala ere, gero eta ikerketa gehiagok nabarmentzen dute unitate intentsiboetako pazienteen kasuan $fT > MIC$ %100-ean mantentzea beharrezkoa izan daitekeela infekzioari aurre egiteko²⁶. Horregatik, lan honetan helburu PK/PD gisa $fT > MIC$ %100 ezarri zen.

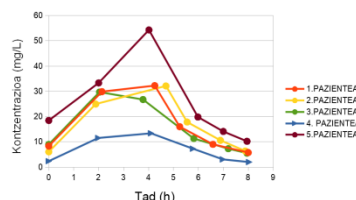
Analisi PK/PD burutzeko Montekarlo simulazioak egin zen. Metodo hau aztertutako pazienteen parametro farmakozinetikoak eta hauen aldakortasuna (desbiderapen estandarra) kontuan izanda eta aurrez parametro PK eta PD-en artean ezarritako erlazioan oinarrituta (kasu honetan $fT > MIC$ %100), simulazio estokastikoa egitean datza. Honela lagin gutxiren datuekin antzeko ezaugarriak dituzten pazienteentzako probabilitateak sortzen dira. Honi esker, MIC balio zehatz batentzat helburu PK/PD lortzeko probabilitatea (PTA, Probability of Target Attainment, ingelesez) kalkula daiteke. Honek Montekarlo metodoaren bidez simulatutako pazienteen artean helburu PK/PD betetzen dutenen portzentajea adierazten du eta beraz paziente gutxiren laginetatik abiatuta administratutako dosifikazio erregimenaren eraginkortasuna ebaluatzea lortzen da. Dosifikazio erregimen bat potentzialki eraginkorra dela esaten da $PTA > \%90$ denean²⁴.

4. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

4.1. MEROPENEM EMAITZAK

4.1.1 Analisi farmakozinetikoa

Proiektu honetan meropenem 4h-ko infusio bidez jaso zuten bost pazienteren plasma laginekin lan egin zen. Datu hauek erregresio ez-lineal bidez doitu ziren. 4. irudian agertzen dira paziente bakoitzean lortutako profil plasmaticoak.



4. irudia. Meropenemen kontzentrazioen profilak paziente bakoitzean.

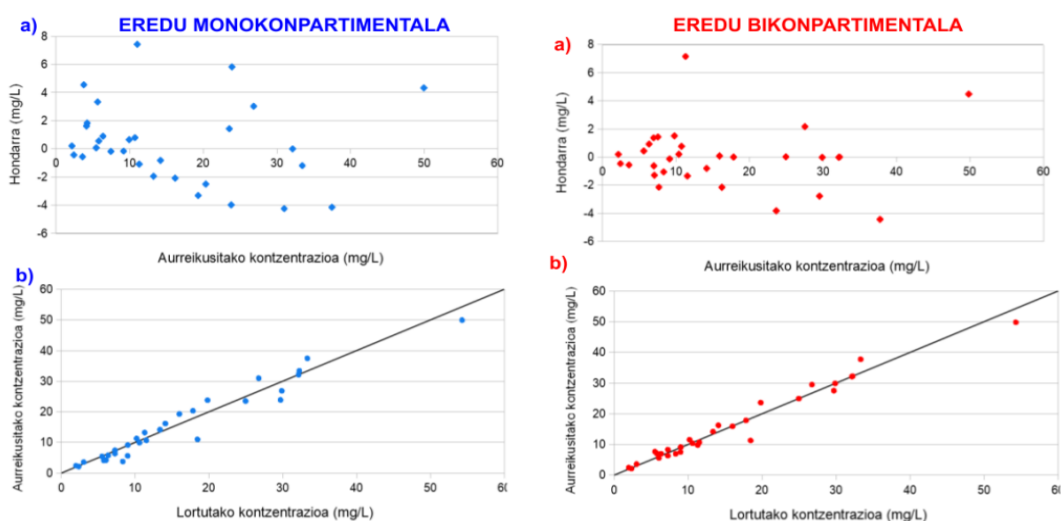
Eredu farmakozinetiko doiena aukeratzeko analisi farmakozinetikoan lortutako datuak “3.3. laginen prestaketa, farmakoen kuantifikazioa eta analisi farmakozinetikoa” ataleko azalpenetan adierazi bezala aztertu ziren.

2. taulan ikus daiteken bezala, doitasun parametro batzuk eredu monokonpartimentalaren aldekoak izan ziren, beste batzuk ordea bikonpartimentalaren aldekoak. Hala ere, balioen arteko aldea ez zen esanguratsua. 5. irudian bildu diren doikuntzaren ontasun grafikoek ere, eredu monokonpartimentalek eta bikonpartimentalek antzeko zehaztasuna dutela ikus daiteke. Horregatik, eredu bikonpartimentalak monokonpartimentalaren doikuntza hobetzen ez duela ondorioztatu zen. Gainera, eredu monokonpartimentalarekin parametro farmakozinetikoak zehaztepen handiagorekin estimatu ziren eredu bikonpartimentalarekin alderatuz gero (ez dira emaitza hauek aurkezten). Guzti hau dela eta, eredu monokonpartimentala aukeratu zen aztertutako datu esperimentalak doitzeko.

2. taula. Meropenemen kontzentrazio plasmaticoen doikuntza adierazten duten diagnostiko irizpideak. Eredu monokonpartimentalaren eta bikonpartimentalaren arteko konparaketa.

Parametroa	MONOKONPARTIMENTALA					BIKONPARTIMENTALA				
	Pazientea					Pazientea				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
WCSS	664,962	564,705	553,879	122,525	1335,860	664,962	564,705	553,879	122,525	1335,860
SSR	44,961	12,371	66,843	2,656	112,514	3,568	0,623	22,479	2,655	111,938
CORR	0,974	0,991	0,942	0,989	0,957	0,997	0,999	0,980	0,989	0,957
AIC	26,84	19,092	29,214	9,861	32,338	15,633	5,160	26,675	13,858	36,308
SBC	26,418	18,675	28,798	9,445	31,922	14,800	4,327	25,843	13,025	35,475

WCSS: hondarren karratuen batuketa kluster barnean; SSR: hondarren karratuen batuketa; CORR: balio esperimentalaren eta aurreikusitakoaren arteko korrelazioa; AIC: Akaike informazio kriterioa; SBC: Schwarz kriterio bayesiarra.



5. irudia. Eredu monokonpartimentalarekin eta bikonpartimentalarekin lortutako doikuntza-ontasunaren (GOF) grafikoak. Paziente guztien laginekin lortutako emaitzak irudikatu dira.

a) Hondar balio eta aurreikusitako meropenemen kontzentrazio plasmaticoen arteko erlazioa; b) lortutako meropenem kontzentrazioak aurreikusitako meropenem kontzentrazioen aurrean irudikatuta.

Behin eredu monokonpartimentala aukerata, datu esperimentalak ponderazio bidez egokitu ziren. Neurketa uniforme izan zen korrelazio hoberena erakutsi zuena, baita parametro farmakozinetikoak balioesteko zehaztasun handiena aurkezten zuena ere (ez dira emaitza hauek aurkezten). Horregatik, neurketa uniforme bidezko doikuntza aukeratu zen aztertutako pazienteen meropenemen kontzentrazio plasmatikoentzako metodo aproposen gisa. 3. taulan aurkezten dira aztertutako paziente bakoitzarentzat neurketa uniforme jarraituz modelo monokonpartimentalarekin lortu ziren parametro farmakozinetikoak, baita batezbestekoa, desbiderapen estandarra eta aldakuntza-koefizientea ere.

3. taula. Neurketa uniforme jarraituz modelo monokonpartimentalarekin lortu ziren parametro farmakozinetikoak, batezbestekoa, desbideratze estandarra eta aldakuntza koefizientea.

PAZIENTEA	Ke (h ⁻¹)	Vd ₁ (L)	Vd ₂ (L/Kg)	AUC (mg•h/L)	Cl (L/h)	Cmax (mg/L)	t _{1/2} (h)	Cmin (mg/L)	fCmin. (mg/L)
1	0,561	22,763	0,288	156,714	12,762	35,018	1,236	5,755	5,639
2	0,539	22,867	0,279	162,358	12,318	35,884	1,287	6,044	5,923
3	0,417	33,752	0,338	142,079	14,077	28,822	1,662	5,518	5,407
4	0,477	31,611	0,372	66,276	15,088	14,114	1,452	1,975	1,935
5	0,379	21,599	0,248	244,550	8,178	47,693	1,831	10,194	9,99
BB	0,474	26,518	0,305	154,396	12,485	32,306	1,494	5,897	5,779
σ	0,078	5,698	0,049	63,469	2,644	12,248	0,251	2,917	2,859
CV (%)	16,339	21,488	16,222	41,108	21,178	37,911	16,827	49,461	49,468

Ke: eliminazio konstantea; Vd₁: banaketa bolumena; Vd₂: banaketa bolumena; AUC: kurba azpiko azalera; Cl: aklaramendua; Cmax: kontzentrazio maximoa; t_{1/2}: erdibizitza; Cmin: kontzentrazio minimoa; fCmin: plasman aske dagoen meropenem kontzentrazio minimoa; BB: Batezbestekoa; σ: Desbiderapen estandarra; CV: Aldakuntza-koefizientea.

Banaketa bolumena $0,305 \pm 0,049$ L/Kg izan zen (tartea $0,248$ L/Kg eta $0,372$ L/Kg bitartekoa), paziente osasuntsuentzat definitzen den banaketa bolumena $0,25$ L/Kg den bitartean²⁸. Ondorioz, paziente kritikoetan meropenemen Vd handituta egoten dela ondorioztatu zen, beste ikerketeta batzuetan baieztatu zen bezala²⁹. Selig et al.-ek eginiko ikerketan gainera, pisuak banaketa bolumen igoeran eragina izan dezakela adierazi zen³⁰. Lan honetako emaitza farmakozinetikoak pisuaren arabera nola aldatzen ziren ebaluatu zen arren, ez zen korrelaziorik ikusi, aztertutako lagin kopuru baxuagatik ziurrenik (n=5).

Aklaramendua $12,485 \pm 2,644$ L/h izan zen (tartea $8,178$ L/h eta $15,088$ L/h bitartekoa), osasuntsuentzat definitutakoaren antzekoak²⁸. Hala ere, paziente kritikoekin eginiko hainbat ikerketetan emaitza aldakorak erregistratu ziren: batzuetan aklaramendu igoera ikusi zen, besteetan berriz jetsiera^{29,30,31}. Hau giltzurrun funtzionalitatearen menpe egon daitekela dirudi. Izan ere, Selig et al.-ek zein Lan et al.-ek eginiko lanetan ClCr-ren eta meropenemen aklaramenduaren artean korrelazioa dagoela frogatu zen^{30,31}. Hau bateragarria da lan honetan lortutako emaitzekin. Izan ere, ClCr <80 mL/min zuten pazienteak alde batera utzi zirenez, aztertutako gaixoen giltzurrun funtzioa ona zen eta beraz zentzuzkoa da lortutako farmako aklaramendua osasuntsuen antzekoa izatea, meropenem gehien bat giltzurrun bidetik eliminatzen baita^{15,30}.

Kontzentrazio minimoiei dagokienean (Cmin) 2g/8h-ro jaso zuten pazienteek (1, 2, 3, eta 5 pazienteak) uneoro 5 mg/L gaineko kontzentrazioak mantendu zituztela ikusi zen. Aldiz, 1g/8h-ro jaso zuen pazientearen kasuan (4. pazientea) 2 mg/L baino balio baxuagoak izatera iritsi zen. Emaizta hauetatik bestalde, frakzio askeko kontzentrazio minimoak (fC_{min}) ere kalkulatu ziren. Horretarako, literaturan meropenementzako deskribatzen den frakzio askearen faktorea (0,98) aplikatu zen¹⁵. Meropenemek proteina plasmaticoekiko duen lotura baxua medio, ez zen desberdintasun handirik bistaratu Cmin eta fC_{min} balioen artean.

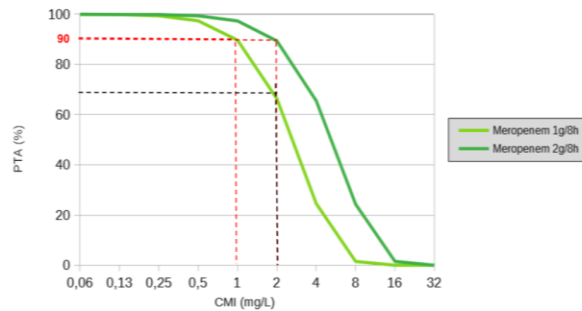
4.1.2 Analisi farmakozientiko/farmakodinamikoa

Parametro farmakozinetikoak eta haien aldakortasuna kalkulatu ostean analisi PK/PD egin zen. Horretarako “3. 4. Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa” atalean azaldutakoa jarraituz, Montekarlo metodoaren bidez aurreko atalean aukeratutako modelo PK-aren 10.000 simulazio egin ziren eta jarraian PTA kalkulatu zen. Aztertutako pazienteek jasotako bi dosifikazio erregimenak ebaluatu ziren: 1g/8h eta 2g/8h. Lortutako datuak 7. irudian aurkezten dira, non MIC balio bakoitzerako lortutako PTA balioak adierazi diren.

1g/8h eta 2g/8h dosifikazio erregimenekin PTA > %90 lortu zen MIC \leq 1 mg/L-rako eta MIC \leq 2 mg/L-rako, hurrenez hurren. Gainera, dosifikazio erregimen baxuarekin (1g/8h) %66,28 PTA lortu zen MIC \leq 2 mg/L-rako. Emaizta honek 1g/8h dosifikazio erregimena MIC \leq 2 mg/L duten mikroorganismoen aurka ez-eraginkorra dela adierazten du.

Aurrez aipatu bezala, egun meropenem *P. aeruginosa*-ren infekzioa tratatzeko erabiltzean helburu PD gisa MIC \leq 2 mg/L ezartzen da²⁵. Beraz, 2g/8h dosifikazio erregimena meropenemekiko sentikortzat jotzen diren *P. aeruginosa* andui guztien aurka erabiltzeko eraginkorra dela ondorioztatu zen, beti ere perfusio luze moduan administratzen bada. Ez ordea 1g/8h erregimena.

Ondorio hauek bat datoz banaka aztertutako pazienteekin egindako analisi farmakozinetikoko emaitzekin. Izan ere, PK/PD gisa $fT > MIC$ %100 ezarri zenez, dosifikazio erregimena eraginkorra izateko frakzio askeko Cmin balioek (fC_{min}) ez lukete MIC balioa baino balore txikiagorik izan behar. Hau kontuan izanda eta 3. taulako datuen arabera, 2g/8h-ro jaso zuten pazienteek (1, 2, 3, eta 5 pazienteak) uneoro 2mg/L gaineko kontzentrazioak mantendu zituztela ikusi zen, dosifikazio erregimen hau egokia dela ondorioztatuz. Aldi berean, 1g/8h-ro jaso zuen pazientearen (4. pazientea) balioak dosifikazio erregimen honen infradosifikazio arriskua bistaratu zuen.



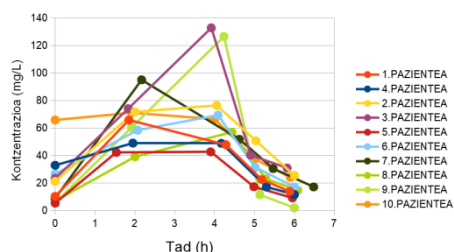
7. irudia. Montekarlo simulazioaren bidez kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC) bakoitzerako lortutako helburua lortzeko probabilitateak (PTA), aztertu ziren meropenemen bi dosifikazio erregimenentzako.

Antzeko ondorioak lortu ziren beste ikerketa batzuetan ere. Selig et al.-en ikerketan esaterako 1500mg/12h 3 orduko infusio bidez administratzean, $fT > MIC$ %100 helbururako %75-etik beherako PTA-k lortu ziren MIC ≤ 2 mg/L-rako. Aldiz, infusio jarrai bidez administraztean, PTA > %90 lortu zen³⁰. Lan et al.-en ikerketan ere perfusio jarraia izan zen emaitza eraginkorrenak erakutsi zituena³¹. Aipatutako bi ikerketetan gainera, emaitzen ebaluazioa ClCr-ren arabera egin zen eta bi kasutan tratamenduaren eraginkortasuna ClCr-ren arabera aldatzen zela baieztatu zen. Ondorioz, tratamenduaren monitorizazioak eraginkortasun terapeutikoa bermatzen langudu dezakeela azpimarratu zuten. Azkenik, eta beste ikerketa batzuetan ere adierazi den bezala, β -laktamikoak gaixo kritikoetan perfusio luzean administratzeak ahalbidetzen duen berme terapeutikoa azpimarratu nahi da^{32,33}.

4.2. PIPERAZILINA/AZOBAKTAM EMAITZAK

4.2.1 Analisi farmakozinetikoa

Piperazilina/tazobaktam 4h-ko infusio bidez jaso zuten hamar pazienteren datuak ere landu ziren. Datu hauek erregresio ez-lineal bidez doitu ziren. 8. irudian agertzen dira paziente bakoitzean lortutako profil plasmaticoak.



8. irudia. Piperazilinareen kontzentrazioen profilak paziente bakoitzean.

Eredu farmakozinetiko doiena aukeratzeko analisi farmakozinetikoan lortutako datuak “3.3. laginen prestaketa, farmakoaren kuantifikazioa eta analisi farmakozinetikoa” ataleko azalpenetan adierazi bezala aztertu ziren.

4 eta 5. tauletako emaitzak alderatzean, paziente guztien kasuan diagnostiko parametroak eredu monokonpartimentalaren aldekoak izan zirela ondorioztatu zen. Gainera azpimarratzekoa da, 5. taulan ikus daitekeen bezala, bi pazienteen datuak ezin izan zirela eredu bikonpartimentalera doitu. Eredu monokonpartimentalarekin estimatutako parametro farmakozinetikoen zehaztasuna ere handiagoa zen eredu bikonpartimentalarekin estimatutakoekin alderatuz gero (ez dira datu hauek aurkezten). Beraz, eredu monokonpartimentala aukeratu zen aztertutako datu esperimentalak doitzeko.

4. taula. Piperazilinaren kontzentrazio plasmaticoak eredu monokonpartimentalera doitzean lortutako diagnostiko irizpideak.

Parametroa	PAZIENTEA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
WCSS	2287,460	2602,020	8098,970	1209,550	1295,060	1976,850	4752,270	1606,010	11363,300	1757,640
SSR	318,687	81,519	1290,640	440,843	24,739	100,682	1391,900	81,489	2076,740	1367,700
CORR	0,936	0,984	0,918	0,8038	0,991	0,975	0,847	0,977	0,906	0,479
AIC	32,821	26,004	39,814	34,443	20,042	27,060	40,192	26,002	42,193	40,104
SBC	32,040	25,223	39,033	33,662	19,261	26,279	39,411	25,221	41,412	39,323

WCSS: hondarren karratuen batuketa kluster barnean; SSR: hondarren karratuen batuketa; CORR: balio esperimentalaren eta aurreikusitakoaren arteko korrelazioa; AIC: Akaike informazio kriterioa; SBC: Schwarz kriterio bayesiarra.

5. taula. Piperazilinaren kontzentrazio plasmaticoak eredu bikonpartimentalera doitzean lortutako diagnostiko irizpideak.

Parametroa	PAZIENTEA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
WCSS	2287,46	2602,020	8098,970		1295,060	1976,850	4752,270	1606,010	11363,300	
SSR	199,103	80,096	1290,930		191,958	58,519	1391,900	81,815	1961,470	
CORR	0,956	0,985	0,917		0,990	0,985	0,847	0,977	0,914	
AIC	34,469	29,916	43,816		34,286	28,347	44,192	30,022	45,907	
SBC	32,907	28,354	42,253		32,724	26,785	42,630	28,460	44,345	

WCSS: hondarren karratuen batuketa kluster barnean; SSR: hondarren karratuen batuketa; CORR: balio esperimentalaren eta aurreikusitakoaren arteko korrelazioa; AIC: Akaike informazio kriterioa; SBC: Schwarz kriterio bayesiarra.

Behin eredu monokonpartimentala aukeratuta, datu esperimentalak ponderazio bidez egokitu ziren. Aurreikusitako kontzentrazioen karratuen alderantzizko ponderazioa ($1/C_{pred}^2$) izan zen orokorrean parametroen estimazioak egiterakoan zehaztasun handiena erakutsi zuena. Korrelazio balioak berdinak edo antzekoak izan ziren neurketa uniformerako eta aurreikusitako kontzentrazioen karratuen alderantzizko ponderaziorako. Gainera, AIC eta SBC balio nabarmen txikiagoak lortu ziren aurreikusitako kontzentrazioen karratuen alderantzizko ponderazioarekin (datu hauek ez dira aurkezten). Horregatik, $1/C_{pred}^2$ ponderazioa aplikatu zen aztertutako pazienteen piperazilina kontzentrazio plasmaticoak eredu monokonpartimentalera doitzeko. 6. taulan aurkezten dira aztertutako paziente bakoitzarentzat lortutako parametro farmakozinetikoen balioak, batezbestekoak, desbiderapen estandarrak eta aldakuntza-koefizienteak, aurreikusitako kontzentrazioen karratuen alderantzizko ponderazioa aplikatuz eredu monokonpartimentalari.

6. taula. Aurreikusitako kontzentrazioen karratuen alderantziko ponderazioa ($1/C_{pred}^2$) aplikatuz modelo monokonpartimentalarekin lortu ziren parametro farmakozinetikoak, batezbestekoa, desbideratze estandarra eta aldakuntza koefizientea.

PAZIENTEA	Ke (h ⁻¹)	Vd ₁ (L)	Vd ₂ (L/Kg)	AUC (mg*h/L)	Cl (L/h)	Cmax (mg/L)	t _{1/2} (h)	Cmin (mg/L)	fCmin (mg/L)
1	0,950	15,805	0,192	266,271	15,022	65,081	0,7329	10,240	7,168
2	0,628	17,779	0,171	358,444	11,159	82,333	1,104	21,180	14,826
3	0,805	10,932	0,121	454,318	8,804	109,048	0,861	23,350	16,345
4	0,858	21,025	0,191	221,863	18,029	53,669	0,808	11,610	8,127
5	0,857	23,042	0,288	195,635	20,446	47,503	0,781	5,360	3,752
6	0,559	24,596	0,373	290,899	13,750	64,953	1,240	17,130	11,991
7	1,141	9,929	0,136	353,126	11,327	87,361	0,608	8,861	6,203
8	1,019	16,881	0,222	232,583	17,198	57,158	0,680	6,930	4,851
9	1,693	5,182	0,104	455,920	8,773	113,849	0,409	1,930	1,351
10	0,625	19,811	0,275	323,012	12,383	74,126	1,109	23,990	16,793
BB	0,917	16,498	0,207	315,207	13,689	75,508	0,833	13,058	9,141
σ	0,330	6,185	0,084	91,496	3,948	22,613	0,255	7,861	5,503
CV (%)	35,962	37,491	40,612	29,027	28,841	29,947	30,571	60,207	60,206

Ke: eliminazio konstantea; Vd₁: banaketa bolumena; Vd₂: banaketa bolumena; AUC: kurba azpiko azalera; Cl: aklaramendua; Cmax: kontzentrazio maximoa; t_{1/2}: erdibizitza; Cmin: kontzentrazio minimoa; fCmin: plasman aske dagoen piperazilina kontzentrazio minimoa; BB: Batezbestekoa; σ: Desbiderapen estandarra; CV: Aldakuntza-koefizientea.

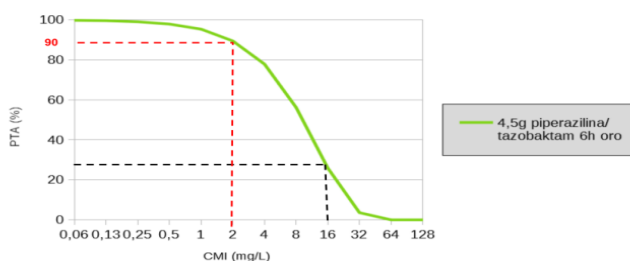
Lortutako emaitzetan paziente kritikoen arteko aldakortasuna azalera zen: aklaramendurako 8,773L/h eta 20,446L/h bitarteko balioak lortu ziren (batezbeste 13,689 ± 3,948L/h). Hala ere, batezbesteko emaitzak paziente osasuntsuentzako definitzen diren balioen antzekoak izan ziren²⁸. Selig et al.-ek zein Sukarnjanaset et al.-ek gaixo kritikoekin eginiko ikerketek ordea tarte zabaleko aklaramendu balioak lortu zituzten piperazilinarentzat. Bi ikerketek ClCr erregistratutako piperazilina aklaramenduaren aldakortasun handiaren aldagai esanguratsua zela baieztatu zuten^{34,35}. Honek ikerketa honetako pazienteen (ClCr > 80mL/min) piperazilina aklaramendua paziente osasuntsuen atzekoa izatea arrazoituko luke, piperazilina gehien bat gernu bidetik eliminatzen dela kontuan hartuta¹⁸. Sukarnjanaset et al.-ek eginiko ikerketan gainera, batezbesteko presio arterialaren eta piperazilina aklaramenduaren arteko korrelazioa ikusi zen³⁵.

Banaketa bolumenerako berriz 5,182L (0,104L/Kg) eta 24,596L (0,373L/Kg) bitarteko balioak lortu ziren (batezbeste 16,498 ± 6,185L; kiloko adierazita: 0,207 ± 0,084L/Kg). Hainbat ikerketetan ordea piperazilinarekin Vd 25L - 50L artean kokatzen dela ikusi zen^{34,36}. Lan honetan ez zen osasuntsuen aldean Vd igoerarik somatu, lagin kopuru baxuagatik ziurrenik (n= 10). Veillette et al.-ek eginiko ikerketan bestalde, paziente obesoen ez obesoen aldean kilogramoko adierazitako banaketa bolumena jaitsia baina totala handituta zutela ikusi zuten. Aldi berean, ClCr jeitsi ahala erdibizitza luzatu egiten zela ondorioztatu zuten³⁶. Lan honetan aztertutako paziente obesoen (2, 3 eta 4 pazienteak) emaitzak ez-obesoen emaitzekin alderatu ziren arren, ez ziren Veillette et al.-en lanean deskribatutako aldaketak ikusi, pazienteen arteko GMI aldakortasun baxua eta lagin kopuru baxuagatik ziurrenik.

Kontzentrazio minimoiei dagokienean, balio nabarmen ezberdinak lortu ziren. Hauen esanahi farmakodinamiko zehatzagoa lortzeko helburuz, frakzio askeko kontzentrazio minimoak kalkulatu ziren. Hau literaturan piperazilinarentzat deskribatzen den frakzio askeko faktorea (0,7) aplikatuz egin zen¹⁸. Zortzi pazienteek mantendu zituzten piperazilina kontzentrazio plasmaticoak 4mg/L-tik gora. Hauetatik bostek lortu zituzten 8mg/L baino kontzentrazio altuagoak. 16mg/L-tik gorako balioak bi pazienteetan soilik lortu ziren. Gainera, paziente baten kasuan kontzentrazio plasmaticoak 2mg/L-tik behera jeitsi ziren.

4.2.2 Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa

Analisi PK/PD egitea izan zen hurrengo pausua. Kasu honetan ere Montekarlo metodoaren bidez aurreko atalean aukeratutako modelo PK-aren 10.000 simulazio egin ziren eta jarraian PTA kalkulatu zen. 9. irudian irudikatu dira lortutako datuak. PTA > %90 MIC ≤ 2 mg/L-rako lortu zen. EUCAST erakundeak kasu honetarako ezartzen duen MIC baliorako (16mg/L) PTA %25,88 (<%90) izan zen²⁵. Ondorioz, piperazilina/tazobaktamen 4,5g/6h dosifikazio erregimena sentikortzat jotzen diren *P. aeruginosa* andui guztien aurka erabiltzeko ez-eraginkorra dela ondorioztatu zen.



9. irudia. Montekarlo simulazioaren bidez kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC) bakoitzerako lortutako helburua lortzeko probabilitateak (PTA), 4,5g piperazilina/tazobaktam 6h oro erregimerako.

Ondorio hauek bateragarriak dira banaka aztertutako pazienteekin egindako analisi farmakozinetikoko emaitzekin, aztertu ziren hamar pazienteetatik bik bakarrik mantendu baizituzten uneoro kontzentrazio plasmaticoak 16mg/L-tik gora. Hainbat ikerketetan ere piperazilina 4g/6-8h infusio intermitente bidez administratzean fT>MIC %50 zein fT>MIC %100 helburu PD lortzeko ezintasuna ondorioztatu zen^{34,35,36}. Aldi berean guztietan infusio jarraien arrakasta terapeutikoa nabarmendu zen fT>MIC %100 helbururako. Sukarnjanaset et al.-en eta Veillette et al.-en ikerketetan gainera, CICr-k PTAn duen eragina baloratu zen. Bi kasuetan, CICr igo ahala, PTA jeitsi egiten zen, piperazilina kontzentrazio subterapeutikoen ondorioz^{35,36}. Guzti hau haintzat hartuta, arrakasta terapeutikoa bermatzeko piperazilina/tazobaktam infusio jarraian administratzearen eta farmakoaren monitorizazio terapeutikoa egitea ezinbestekoa dela ondorioztatu zen.

5. ONDORIOAK

Lan honetan zainketa intentsiboetako unitateetan *Pseudomonas aeruginosa* eragindako infekzioa tratatzeko erabiltzen diren meropenemen eta piperazilina/tazobaktamen dosifikazio erregimenak ebaluatu ziren. Horretarako lehenengo laginen analisi farmakozinetikoa egin zen eta bi kasuetan eredu monokonpartimentala izan zen datuetara hoberen doitu zena.

Meropenementzako $Cl = 12,485 \pm 2,644L/h$ eta $Vd = 0,305 \pm 0,049L/Kg$ izan ziren. Analisi PK/PD dagokionean, MIC 2mg/L duten patogenoen aurka eragiteko meropenemen dosi altuak (2g/8h) perfusio luzean administratzeak arrakasta terapeutikoa bermatzen duela baieztatu zen. Aldi berean, meropenemen dosifikazio baxuagoak edo iraupen laburreko infusio intermitentean administratzeak porrot terapeutikoa eragin ahal duela aurreikusi zen.

Piperazilina/tazobaktam kasurako, $Cl = 13,689 \pm 3,948L/h$ eta $Vd = 0,207 \pm 0,084L/Kg$ batezbesteko balioak lortu ziren. Analisi PK/PD-an, MIC 16mg/L duten patogenoek eragindako infekzioa tratatzeko 4,5g/6h dosifikazio erregimena 4h-ko perfusioan administratzea ez-eraginkorra zela ondorioztatu zen ezarritako helburuetarako. Ordez, aztertutako kasuetan eraginkortasuna bermatzeko perfusio jarraia beharrezkoa dela dirudi.

Amaitzeko, pisu, GMI edota $ClCr$ bezalako aldagaiek farmakozinetikan eta beraz farmakodinamian izan dezaketen eragina ebaluatzeko, zein gaixo kritikoek bestelako aldaketa farmakozinetikoak ikertzeko aztertutako lagin kopurua txikia izan zela onartzen da. Horregatik, paziente gehiagoren laginekin ikerketa gehiago egin behar direla uste da.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Lermينياux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol.* 2019 Jan;65(1):34-44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
2. Antimicrobial resistance. [2023ko apirilaren 6ean aipatua]. Eskuragarri hemen: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Doi Y, Bonomo RA, Hooper DC, Kaye KS, Johnson JR, Clancy CJ, Thaden JT, Stryjewski ME, van Duin D; Gram-Negative Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 15;64(suppl_1):S30-S35. doi: 10.1093/cid/ciw829.
4. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020 Dec 3;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.

5. Sociedad Española de Medicina Intensiva crítica y unidades coronarias (semicyuc). Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS). Informe 2022. [2023ko apirilaren 10ean aipatua]. Eskuragarri hemen: [ENVIN-UCI '02 \(vhebron.net\)](http://ENVIN-UCI '02 (vhebron.net))
6. Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2021: 33803907; PMID: PMC8003266
7. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:433-41.
8. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011.
9. Campezo C, Madrid E-. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [2023ko apirilaren 6ean aipatua]. Eskuragarri hemen:https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/programas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf
10. Sulaiman Helmi, Roberts Jason A, Abdul-Aziz Mohd H. Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos. *Farm Hosp*. 2022 Jun [2023ko apirilaren 27an aipatua]. Eskuragarri hemen: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432022000300012&lng=es
11. Álvarez Lerma F., Sierra Camerino R., Álvarez Rocha L., Rodríguez Colomo Ó.. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med. Intensiva*. 2010 Dic [2023ko apirilaren 6ean aipatua]. Eskuragarri hemen: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912010000900005&lng=es
12. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
13. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012 May 1;51(5):277-304. doi: 10.2165/11599410-000000000-00000.
14. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Feb 26;33(2):e00047-19. doi: 10.1128/CMR.00047-19.
15. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 441130, Meropenem; [2023ko apirilaren 9an aipatua]. Eskuragarri hemen: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meropenem>

- 16.** Microbiología S. Meropenem. Aspectos microbiológicos. Seq.es. [2023ko apirilaren 27an aipatua]. Eskuragarri hemen: <https://seq.es/wp-content/uploads/2010/07/gobernado.pdf>
- 17.** Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluze A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JÁ, Isla A. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jan;69(1):180-9. doi: 10.1093/jac/dkt304.
- 18.** PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 43672, Piperacillin; [2023ko apirilaren 16an aipatua]. Eskuragarri hemen: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Piperacillin>
- 19.** PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 123630, Tazobactam; [2023ko apirilaren 16an aipatua]. Eskuragarri hemen: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tazobactam>
- 20.** Gobernado M, Bouza E, Perea E, Alvarez-Bravo J, García Rodríguez JA. Estudio multicéntrico nacional de la actividad in vitro de piperacilina-tazobactam. *El Grupo Español de Piperacilina-Tazobactam. Rev Esp Quimioter.* 1998 Jun;11(2):139-46. Spanish. PMID: 9795299.
- 21.** Doménech J, Martínez Lanao J, Peraire C (eds). *Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I: LADME. Análisis farmacocinético. Biodisponibilidad y Bioequivalencia.* Madrid: Editorial Síntesis. 2013.
- 22.** Bioanalytical Method Validation. Fda.gov. 2018 [2023ko apirilaren 28an aipatua]. Eskuragarri hemen: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>
- 23.** P Maceras, A Iliadis. *Modelling in biopharmaceutics, pharmacokinetic and pharmacodynamics.* Springer. 2006
- 24.** Rodríguez-Gascón A, Solinís MÁ, Isla A. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. *Pharmaceutics.* 2021 Jun 3;13(6):833. doi: 10.3390/pharmaceutics13060833.
- 25.** ESCMID-European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases. eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. [2023ko martxoaren 31an aipatua]. Eskuragarri hemen: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
- 26.** Boonpeng A, Jaruratanasirikul S, Jullangkoon M, Samaeng M, Wattanavijitkul T, Bhurayanontachai R, Pattharachayakul S. Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and Clinical Outcomes of Meropenem in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Nov 15;66(11):e0084522. doi: 10.1128/aac.00845-22.

- 27.** Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):357-63. doi: 10.1086/510590.
- 28.** Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2022. 32ª edición. Barcelona. Antares. 2022.
- 29.** O'Jeanson A, Larcher R, Le Souder C, Djebli N, Khier S. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Critically Ill Patients: How to Achieve Best Dosage Regimen According to the Clinical Situation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021 Sep;46(5):695-705. doi: 10.1007/s13318-021-00709-w.
- 30.** Selig DJ, Akers KS, Chung KK, Pruskowski KA, Livezey JR, Por ED. Meropenem pharmacokinetics in critically ill patients with or without burn treated with or without continuous veno-venous haemofiltration. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May;88(5):2156-2168. doi: 10.1111/bcp.15138.
- 31.** Lan J, Wu Z, Wang X, Wang Y, Yao F, Zhao BX, Wang Y, Chen J, Chen C. Population Pharmacokinetics Analysis and Dosing Simulations Of Meropenem in Critically Ill Patients with Pulmonary Infection. *J Pharm Sci.* 2022 Jun;111(6):1833-1842. doi: 10.1016/j.xphs.2022.01.015.
- 32.** Richter DC, Dietrich M, Lalev LD, Schmitt FCF, Fiedler MO, Bruckner T, Stoerzinger D, Chiriac U, Klein S, Hackert T, Brenner T, Brinkmann A, Weigand MA. Prolonged Infusion of β -Lactams Decreases Mortality in Patients with Septic Shock: A Retrospective before-and-after Study. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jun 8;10(6):687. doi: 10.3390/antibiotics10060687.
- 33.** Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review. *J Infect Dis.* 2020 Jul 21;222(Suppl 2):S132-S141. doi: 10.1093/infdis/jiaa118.
- 34.** Selig DJ, Akers KS, Chung KK, Kress AT, Livezey JR, Por ED, Pruskowski KA, DeLuca JP. Comparison of Piperacillin and Tazobactam Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Trauma or with Burn. *Antibiotics (Basel).* 2022 May 4;11(5):618. doi: 10.3390/antibiotics11050618.
- 35.** Sukarnjanaset, W., Jaruratanasirikul, S. & Wattanavijitkul, T. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in critically ill patients during the early phase of sepsis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 46, 251–261 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09633-8>
- 36.** Veillette JJ, Winans SA, Maskiewicz VK, Truong J, Jones RN, Forland SC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Piperacillin-Tazobactam in Obese Patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021 May;46(3):385-394. doi: 10.1007/s13318-021-00677-1.