VIII Congreso SEICAV 2019 Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares
MADRID 15/16 NOVIEMBRE | Salón de Actos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SEICAV Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Farmacocinética de **ceftriaxona** aplicable al tratamiento de la endocarditis infecciosa por ***Enterococcus faecalis*** en programas **TADE**

Herrera-Hidalgo L, Gutiérrez-Valencia A, Luque-Márquez R, López-Cortes LE, de Alarcón A, Gálvez-Acebal J, López-Cortes LF, Gil-Navarro MV

Hospital Universitario Virgen del Rocío
Hospital Universitario Virgen Macarena
IBiS Instituto de Biomedicina de Sevilla

Introducción

- La combinación de ampicilina y ceftriaxona (AC) es uno de los tratamientos de elección para la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis.*
- Las alternativas para su utilización en programas de tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) serían:
  - a) Utilizar simultáneamente dos bombas electrónicas programables (BEP) por dos accesos vasculares distintos
  - b) Administración de ceftriaxona en dosis única diaria (en infusión corta) seguida de ampicilina en infusión intermitente mediante una BEP

Se desconoce si ceftriaxona administrada en dosis única (4g/24h) mantiene la sinergia con ampicilina frente a *Enterococus faecalis*.

?

Farmacocinética de ceftriaxona: Objetivo

- Ampliamente estudiada → Dosis: 1-2 g/ 12-24 horas
- Se desconoce:
  - La farmacocinética de ceftriaxona dosis altas (4 g/ 24 horas)
  - Concentraciones valle totales (C24h) y libres estimadas (L-C24h)
  - Concentraciones superiores a las necesarias para mantener la sinergia (Cs). **Cs= 2-5 mg/L**

?

Efficacy of Ampicillin plus Ceftriaxone in Treatment of Experimental Endocarditis Due to *Enterococcus faecalis* Strains Highly Resistant to Aminoglycosides

JOAN GAVALDÀ,[1]* CARMEN TORRES,[2] CARMEN TENORIO,[2] PEDRO LÓPEZ,[1] MYRIAM ZARAGOZA,[2] JOSEP A. CAPDEVILA,[1] BENITO ALMIRANTE,[1] FERNANDA RUIZ,[2] NURIA BORRELL,[1] XAVIER GOMIS,[1] CARLES PIGRAU,[1] FERNANDO BAQUERO,[3] AND ALBERT PAHISSA[1]

Infectious Diseases Research Laboratory, Infectious Diseases Division, Hospital General Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona,[1] Universidad de la Rioja, Logroño,[2] and Microbiology Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid,[3] Spain

In vitro synergy of ampicillin with gentamicin, ceftriaxone and ciprofloxacin against *Enterococcus faecalis*

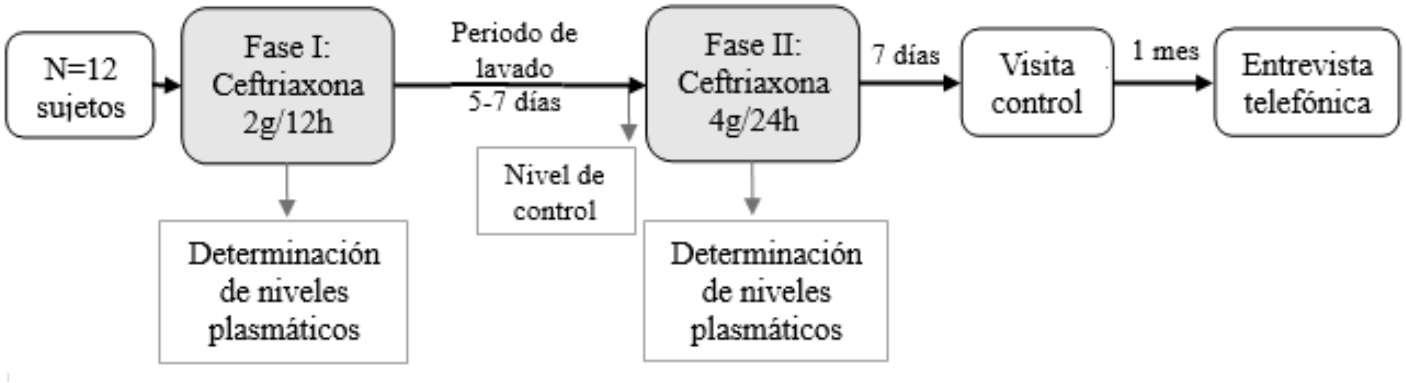
CrossMark

Chun-Hsing Liao
Yu-Tsung Huang
Hsih-Yen Tsai

Division of Infectious Disease, Far Eastern Memorial Hospital, New Taipei City, Taiwan

Material y métodos

- Ensayo clínico fase II en voluntarios sanos, abierto y cruzado



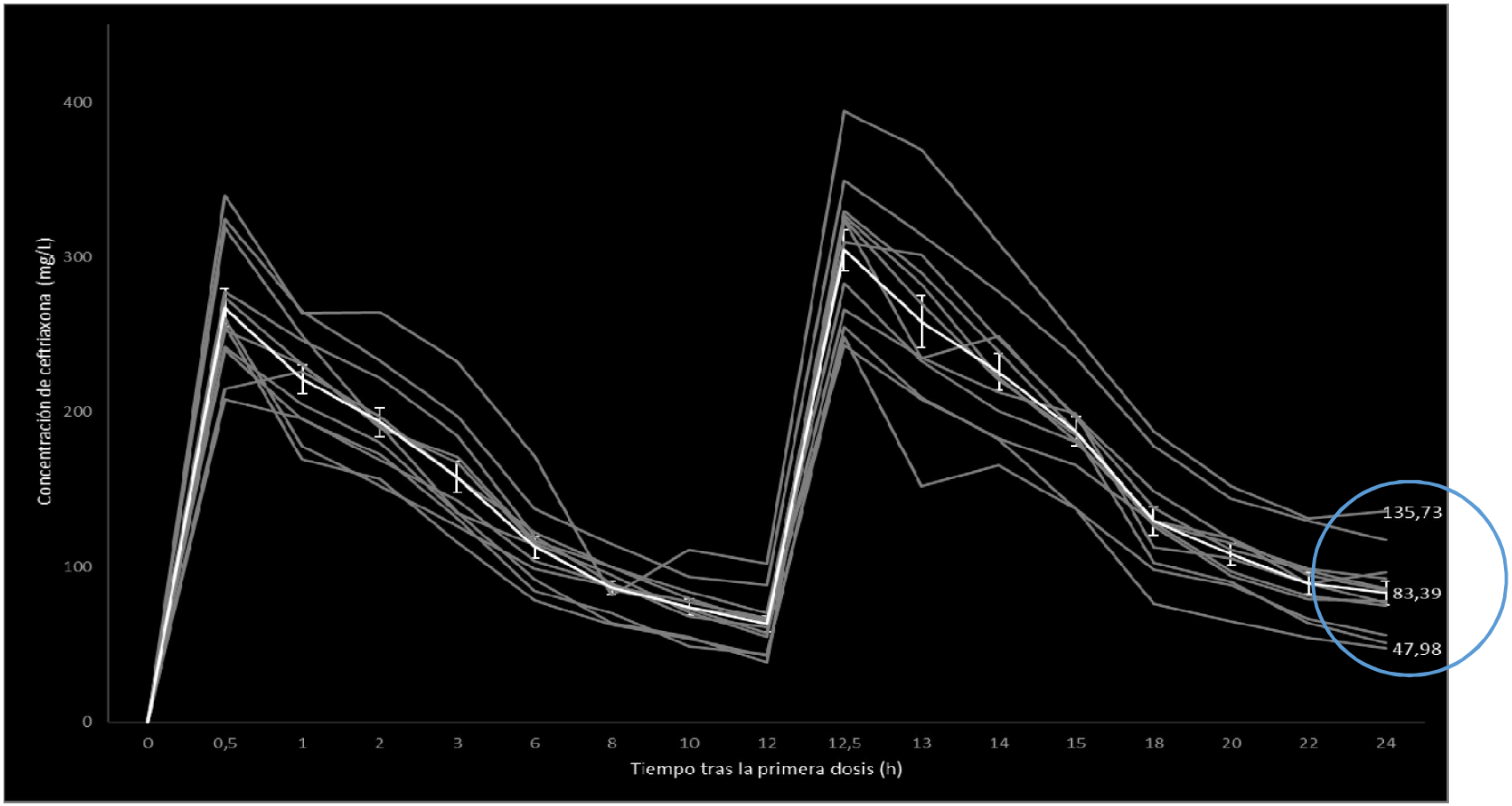
- Se asumió una unión a proteínas plasmáticas del 90%.
- Modelo no compartimental (Excell PKSolver).
- Determinación de concentraciones plasmáticas mediante LC-MS/MS.
- Valores expresados como media ± desviación estándar.

Resultados

- Se reclutaron doce voluntarios (cinco mujeres). La mediana de edad e IMC fueron 28 años y 26.1 kg/m2, respectivamente.
- No se observaron efectos adversos o alteraciones analíticas grado 3-4.

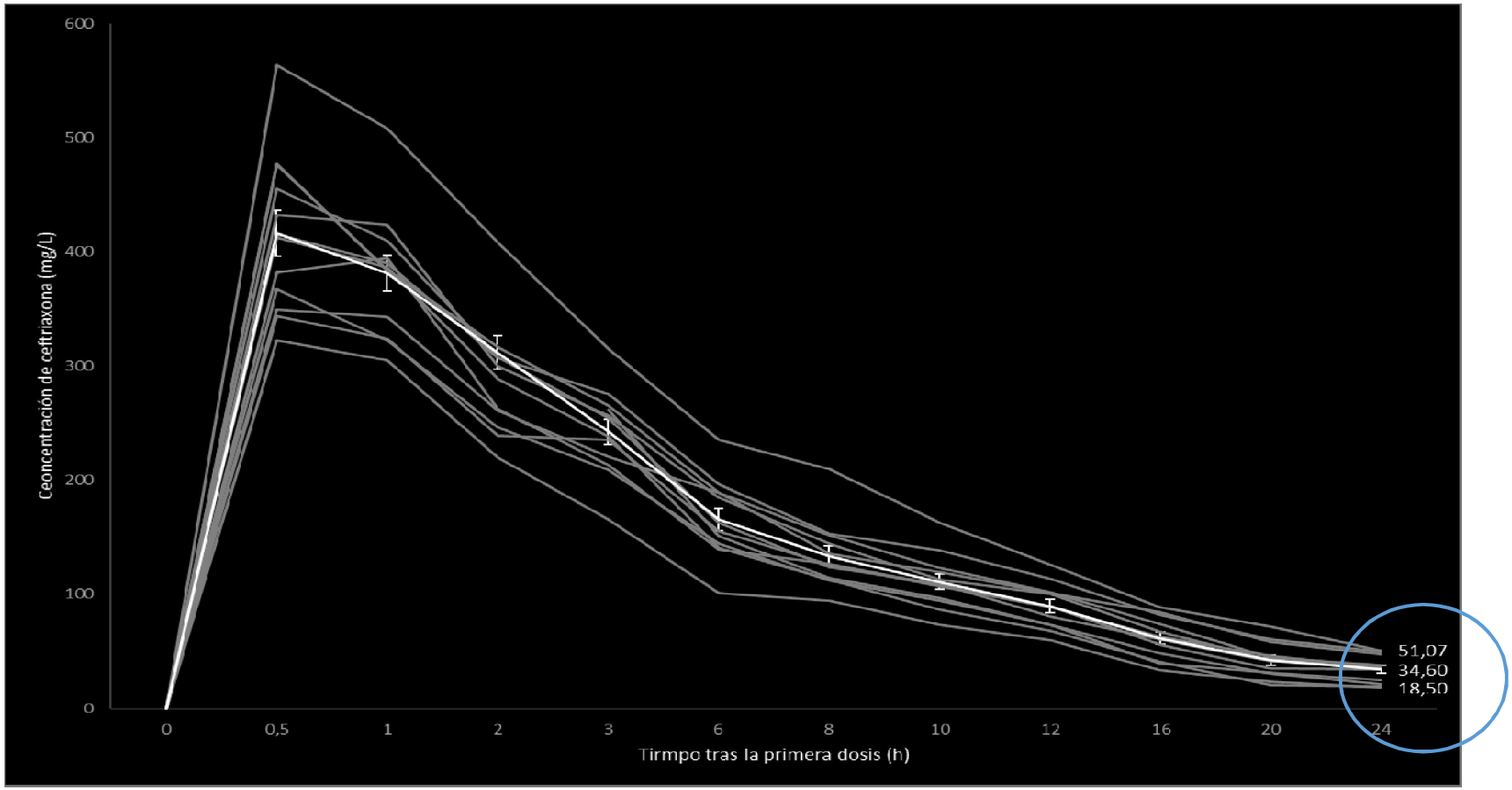
Parámetros	Fase I: 2 g/12h		Fase II: 4 g/24h		P
farmacocinéticos	Media ± SD	CV (%)	Media ± SD	CV (%)	
C_{24h} (mg/L)	**83.39 ± 25.90**	**31.1**	**34.60 ± 11.16**	**33.7**	**<0.001**
L-C_{24h} (mg/L)	8.34 ± 2.59	31.2	3.46 ± 1.12	32.7	<0.001
Cmax (mg/L)	**306.08 ± 43.93**	**14.4**	**417.46 ± 68.96**	**16.5**	**<0.001**
AUC_{0-24} (mg*h/L)	3319.6 ± 614.3	18.5	3035.4 ± 573.3	18.9	0.266
$T_{1/2}$ (h)	**8.34 ± 2,87**	**34.4**	**8.19 ± 2.01**	**24.5**	**0.843**
Ke (h^{-1})	0.092 ± 0.031	33.4	0.089 ± 0.022	24.6	0.843
Cl (L/h)	**0.97 ± 0.22**	**22.3**	**1.20 ± 0.26**	**21.5**	**0.028**
Vd (L/kg)	0.15 ± 0.02	15.5	0.20 ± 0.05	22.9	0.008

Resultados: Fase I (2g/ 12h)



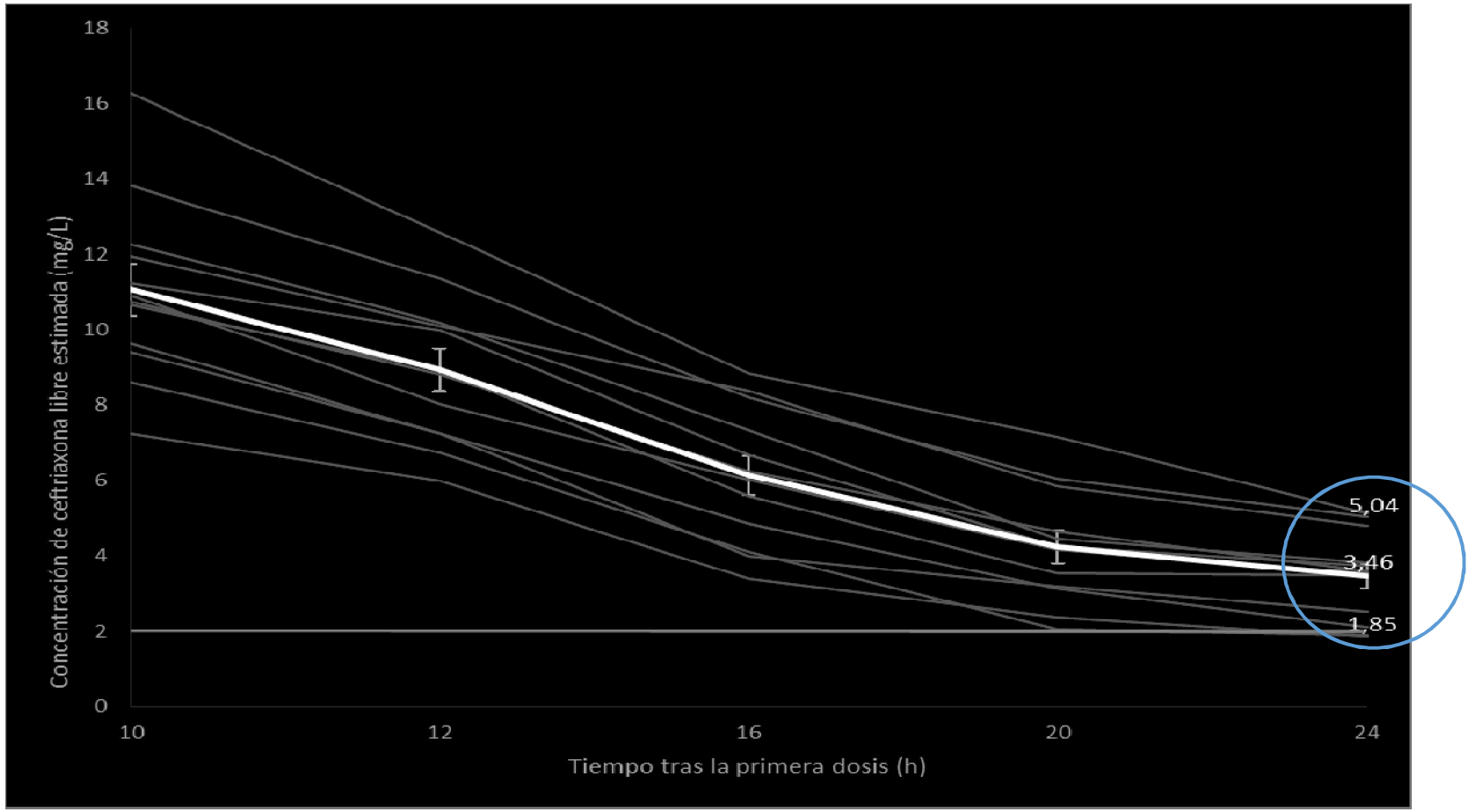
Concentraciones plasmáticas de ceftriaxona individuales y media (línea gruesa) durante 24 horas con barras de error estándar.

Resultados: Fase II (4g/ 24h)



Concentraciones plasmáticas de ceftriaxona individuales y media (línea gruesa) durante 24 horas con barras de error estándar.

Resultados: Fase II (4g/ 24h)



Concentraciónplasmática libre estimada de ceftriaxone; individuales y media (línea gruesa) con barras de error estándar.

Resultados

- En ambas fases, L-C24h media fue superior a la concentración necesaria para mantener la acción sinérgica con ampicilina.

- Tras la administración de 4 gramos en dosis única, todos los voluntarios alcanzaron concentraciones libres estimadas superiores a las necesarias para mantener actividad sinérgica con ampicilina durante al menos 20 horas, y en su mayoría (>80%) durante 24 horas.

- A pesar de que, tras la administración de 4 gramos en dosis única, dos voluntarios obtuvieron L-C24h menores de 2mg/L, las concentraciones fueron muy cercanas a este límite (1.85 y 1.89 mg/L).

Conclusión

- La administración de 4 gramos de ceftriaxona en dosis única permite alcanzar, durante 24 horas, concentraciones plasmáticas similares a las requeridas para mantener la actividad sinérgica con ampicilina necesaria para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *E. faecalis*.
- La incorporación de esta pauta de tratamiento en programas TADE puede ser una alternativa cuya efectividad debe ser corroborada en futuros estudios clínicos.