



## I-077 - PENETRACIÓN PULMONAR Y FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA (PK/PD) EN EL LÍQUIDO DE REVESTIMIENTO EPITELIAL PULMONAR (ELF) DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE 3 G DE CEFTOLOZANO/AZOBACTAM A PACIENTES VENTILADOS CRÍTICOS

J. Lita<sup>1</sup>, L. Caro<sup>2</sup>, K. B. Larson<sup>2</sup>, D. P. Nicolau<sup>3</sup>, J. de Waele<sup>4</sup>, J. L. Kuti<sup>3</sup>, R. Saralaya<sup>5</sup> y E. Gadzicki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento Médico. MSD España. Madrid. <sup>2</sup>Merck and Co. Inc. Kenilworth, NJ. EEUU. <sup>3</sup>Hartford. Hospital. Hartford, Connecticut. EEUU. <sup>4</sup>Ghent. University Hospital. Ghen. Bélgica. <sup>5</sup>Cytel. Hyderabad. India.

### Resumen

**Objetivos:** Ceftolozano/tazobactam (C/T) es una cefalosporina antipseudomónica en combinación con un inhibidor de  $\beta$ lactamasas, aprobada para infecciones intraabdominales y del tracto urinario complicadas en adultos a 1,5 g (1 g/0,5 g) q8h. La dosificación de C/T a 3 g (2 g/1 g) q8h se está estudiando en un ensayo de fase 3 en neumonía nosocomial (NN). Aquí se presentan los datos de penetración pulmonar de 3 g de C/T en pacientes críticos.

**Material y métodos:** En este ensayo fase 1 abierto y multicéntrico, una cohorte de pacientes con neumonía probada/sospechada y sometidos a ventilación mecánica, recibió 4-6 dosis de 3 g de C/T q8h, ajustadas a la función renal. Se recogieron muestras seriadas de PK en plasma después de la administración de la primera y la última dosis. A las 1, 2, 4, 6 u 8 horas después de la última dosis, se realizó un lavado broncoalveolar (BAL), recogiendo una muestra de BAL PK por paciente. Las concentraciones de ELF se calcularon ajustando la concentración de BAL mediante un factor de dilución de urea. Las concentraciones agrupadas de ELF de cada uno de los pacientes se usaron para estimar los parámetros de PK mediante un análisis no compartimental. El target attainment del ELF se determinó cuando el perfil medio de PK alcanzó objetivos relevantes de PK/PD (es decir, concentraciones de ceftolozano superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas de 4 y 8  $\mu$ g/mL para > 30% y concentraciones de tazobactam > 1  $\mu$ g/mL para  $\geq$  20% durante el intervalo de dosificación).

**Resultados:** Los 26 pacientes (16 varones) con  $\geq$  1 dosis del fármaco del estudio tenían entre 21 y 88 años, con un IMC medio (rango) de 30,4 (13,8-55,5)  $\text{kg}/\text{m}^2$  y un ClCr estimado de 123 (4-366) mL/min. El Tmax de ceftolozano fue más lento en ELF (6 h) comparado con plasma (1h). El ratio entre el conjunto de exposición a ceftolozano en ELF (AUC) y los valores AUC medios en plasma libre (por ejemplo, penetración pulmonar) fueron del 50% (ceftolozano) y del 62% (tazobactam). Ambas concentraciones medias de ceftolozano y de tazobactam en ELF alcanzaron sus objetivos de PK/PD durante el 100% del intervalo de dosificación.

**Discusión:** En estos pacientes con neumonía, tanto ceftolozano como tazobactam consiguieron una buena penetración pulmonar (~50-60%), lo cual coincide con lo visto en voluntarios sanos. Las

concentraciones plasmáticas y en ELF de ceftolozano y tazobactam alcanzaron el objetivo de PK/PD para *P. aeruginosa*, incluyendo cepas con una sensibilidad intermedia. En comparación con el plasma, el Tmax y la eliminación en ELF fueron más lentos, lo que dio lugar a un% del fT > PK/PD estable y un target attainment alto, del 100%, en el ELF.

*Conclusiones:* En pacientes críticos y ventilados mecánicamente, 3 g de ceftolozano/tazobactam lograron una penetración pulmonar del 50% (en relación con el plasma libre). Las concentraciones medias en ELF lograron los objetivos PK/PD de ceftolozano y de tazobactam. Estos datos respaldan la posología de 3 g de ceftolozano/tazobactam evaluada en el ensayo de fase 3 en marcha.

I-078

## CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL EN UN HOSPITAL COMARCAL

J. Gutiérrez Zafra, M. Ruiz González, M. López Sánchez, M. Romero Ferreira, M. Martínez Soriano, M. Gómez Rodríguez y R. Gato Morais

Medicina Interna. Hospital Comarcal San Agustín. Linares (Jaén).

*Objetivos:* El virus respiratorio sincicial (VRS), perteneciente a la familia de Paramixovirus, es el germen implicado en infecciones respiratorias sobretodo en niños, por debajo de los tres años y en adultos. Presenta un patrón estacional, siendo más prevalente en invierno. En niños es el responsable de la bronquiolitis, pero también en adultos puede ser causa de bronquitis y neumonía en pacientes ancianos y/o con cierto grado de inmunosupresión. Normalmente, la infección por VRS se resuelve sin tratamiento específico y sin la necesidad de realizar pruebas de laboratorio. En algunas ocasiones, sí pueden realizarse estas pruebas, por ejemplo en niños con patologías pulmonares o cardíacas, ancianos y en personas con afectación del sistema inmunitario. Identificar el tipo de infecciones y las características clínicas de los pacientes que las presentan.

*Material y métodos:* Estudio retrospectivo en el Hospital San Agustín de Linares desde enero hasta abril de 2018. Se han revisado los casos diagnosticados de infección por VRS por aislamiento en aspirado nasofaríngeo mediante RT-PCR. Como variables se recogieron datos demográficos, comorbilidades, situación de inmunodepresión, uso de antibióticos en los últimos dos meses, estancia hospitalaria, tipo de infección y mortalidad durante la hospitalización.

*Resultados:* Se han identificado dieciséis pacientes con infección respiratoria. La edad media es 67,8 años siendo el 56,25% varones y el 43,75% mujeres. Eran fumadores activos el 18,75%. Habían presentado inmunización activa de la gripe el 56,25% y de neumococo solo dos pacientes que representa el 12,5%. Con comorbilidades, el 81,25% de los pacientes, mientras que el 18,75% no presentan patologías. La más frecuente la respiratoria (62,5%); 50% con EPOC, 30% asma y el 20% con SAOS. El 31,5% del total de los pacientes del estudio tiene alguna cardiopatía. La diabetes mellitus está presente con el mismo porcentaje. Solo existe un paciente con una neoplasia activa y otro caso de hepatopatía. Todos los pacientes con patología respiratoria habían recibido tratamiento corticoideo en los dos meses previos al ingreso hospitalario actual. El 56,25% de los pacientes presentaron descompensación de su patología respiratoria y el 31,25% presentó descompensación de insuficiencia cardíaca. Hubo dos casos de coinfección por Influenzavirus. El 87,5% precisó de ingreso hospitalario con una estancia media de 10 días. Un 25% precisaron ventilación mecánica no invasiva y dos casos ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. Uno de los pacientes falleció por sobreinfección bacteriana.

*Discusión:* El VRS es un agente viral frecuente en infecciones respiratorias, sobretodo en niños, pero

nada despreciable en adultos. Tiene importantes implicaciones sobre todo a nivel de morbilidad porque afecta a personas con cierta indefensión inmunitaria, mayores y con múltiples comorbilidades. Su distribución es estacional como viene reflejado en nuestro estudio. En la práctica clínica diaria existen protocolos de actuación frente a virus Influenza y no frente a VRS a pesar de que existen tasas de hospitalización nada despreciables por VRS. El presentar una amplia cobertura poblacional de vacunación frente a Influenzavirus parece que podría emerger la importancia del VRS como se refleja en algunos estudios.. En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes estaban vacunados.

*Conclusiones:* La infección por VRS tiene importante relevancia clínica en parte de la población adulta, ancianos y con múltiples comorbilidades, por lo que sería interesante contar con armas profilácticas y terapéuticas en este escenario clínico.