

Estrategias pK/pD Dosificación ATB

Servicio de Farmacia HCP

Comité de Calidad & Seguridad del Paciente

Farm. Mariana Valerio



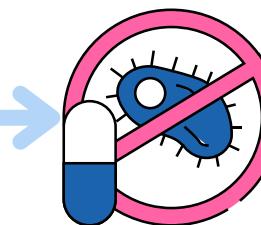
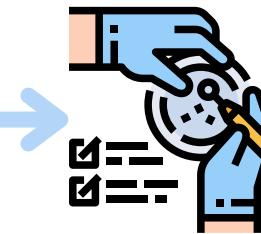
Uso adecuado de antibióticos: una obligación



Optimización del tratamiento antibiotic

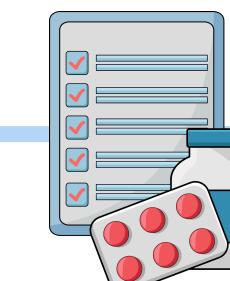
•••

Tratamiento
adecuado



Régimen terapéutico con actividad demostrada *in vitro* frente al microorganismo causal de la infección

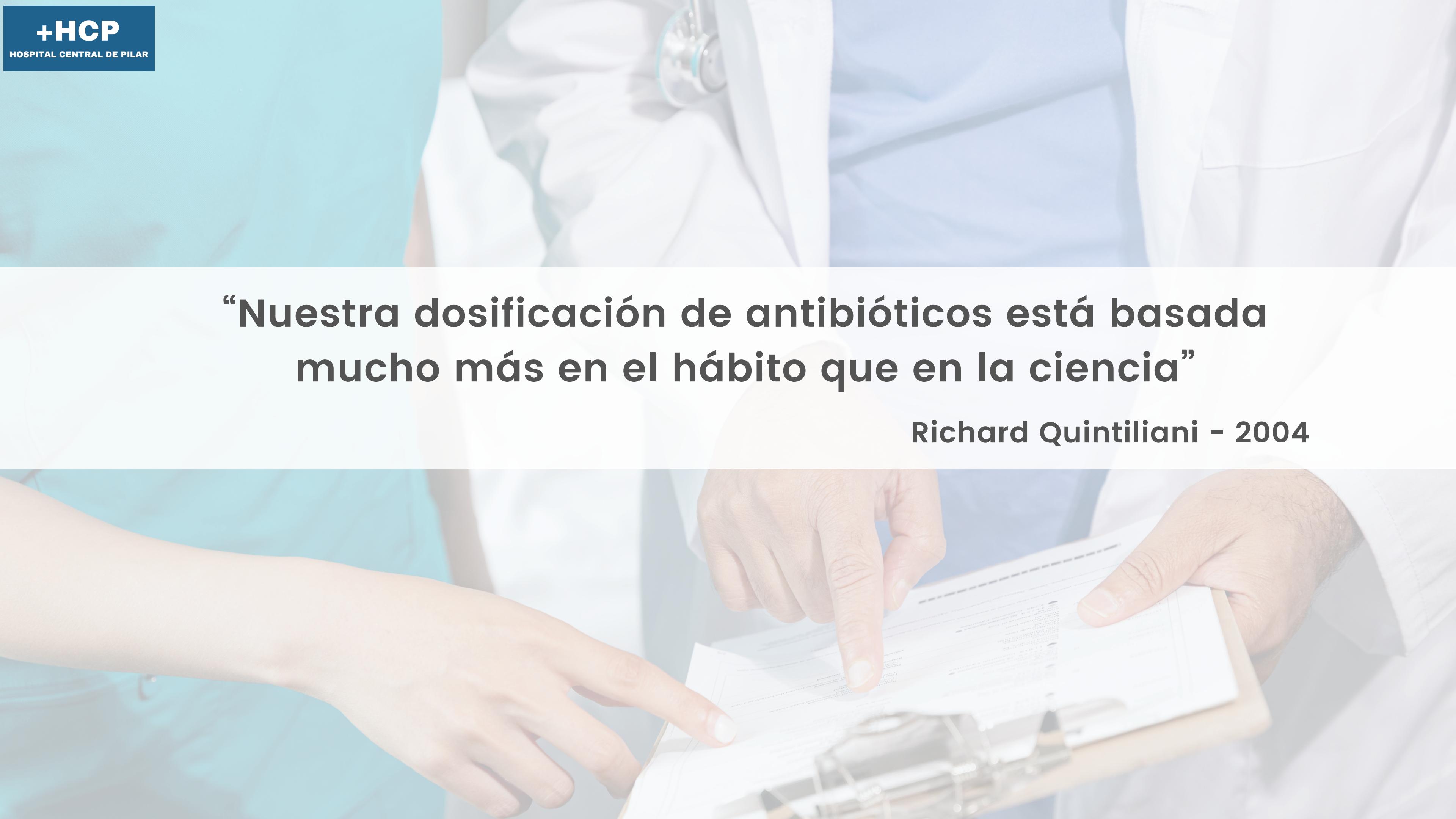
Tratamiento
óptimo



Selección del tratamiento adecuado y del régimen de dosificación apropiado para el paciente

Adherencia al tratamiento



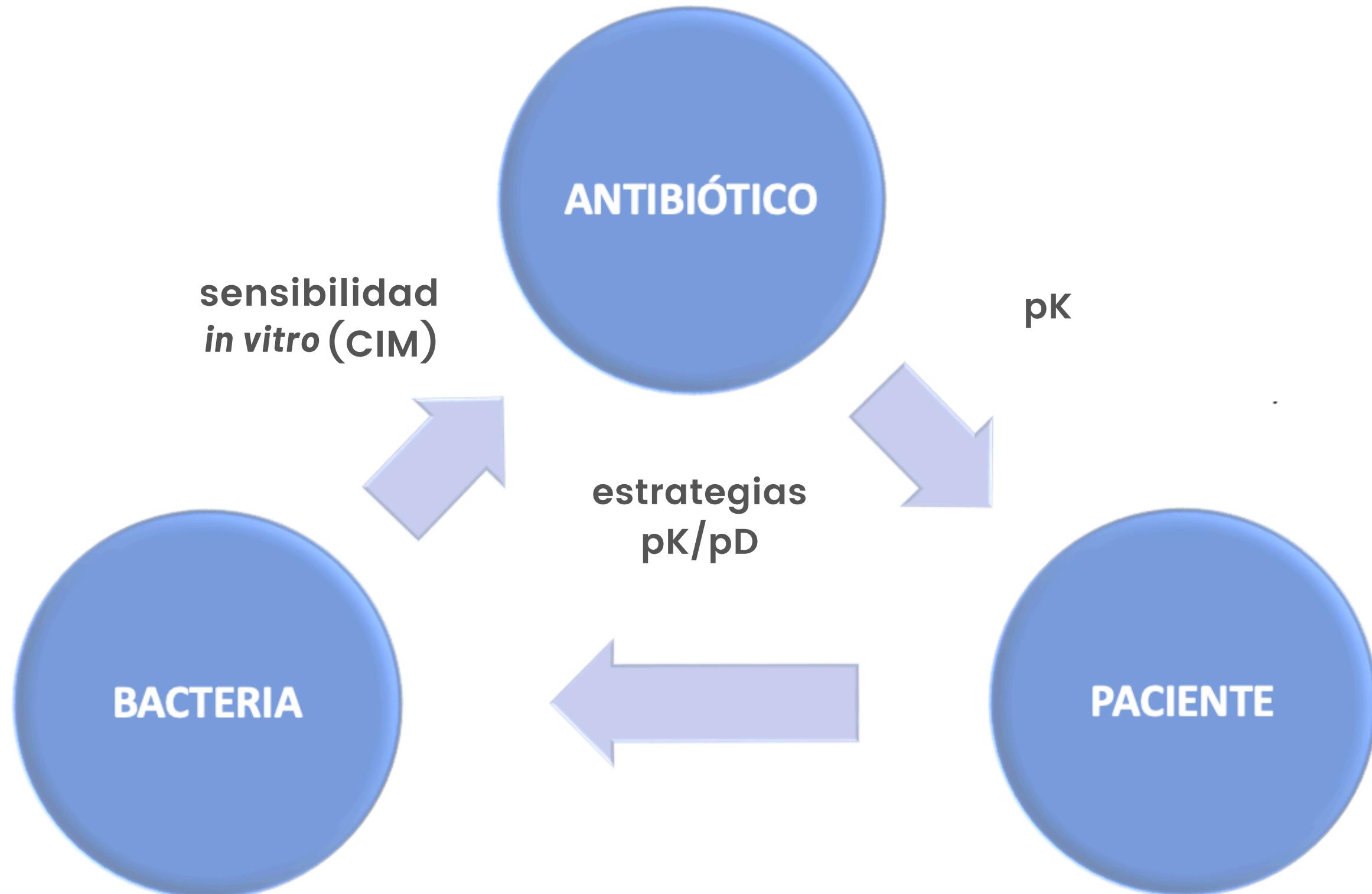


**“Nuestra dosificación de antibióticos está basada
mucho más en el hábito que en la ciencia”**

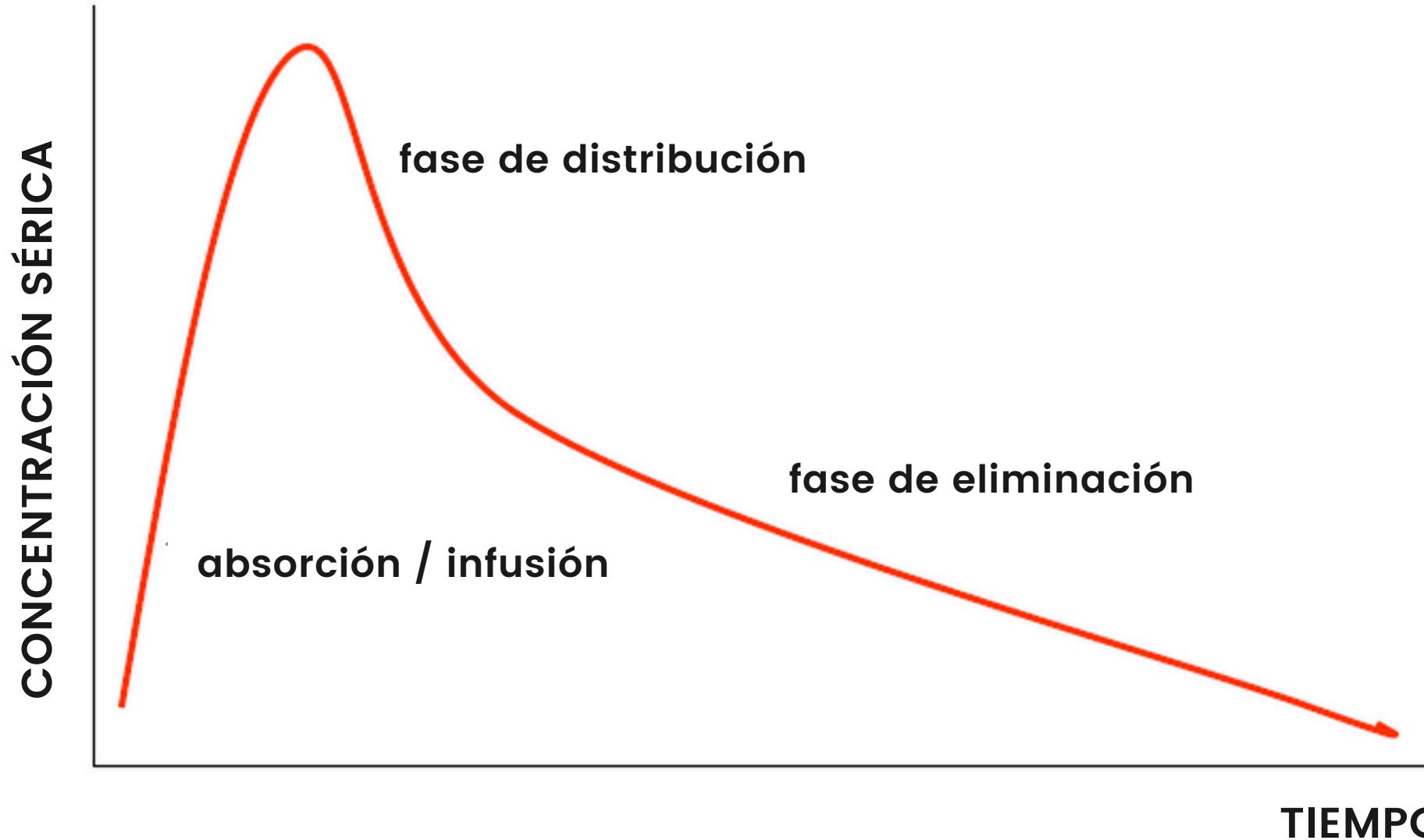
Richard Quintiliani – 2004

Optimización del tratamiento antibiotico

• • •

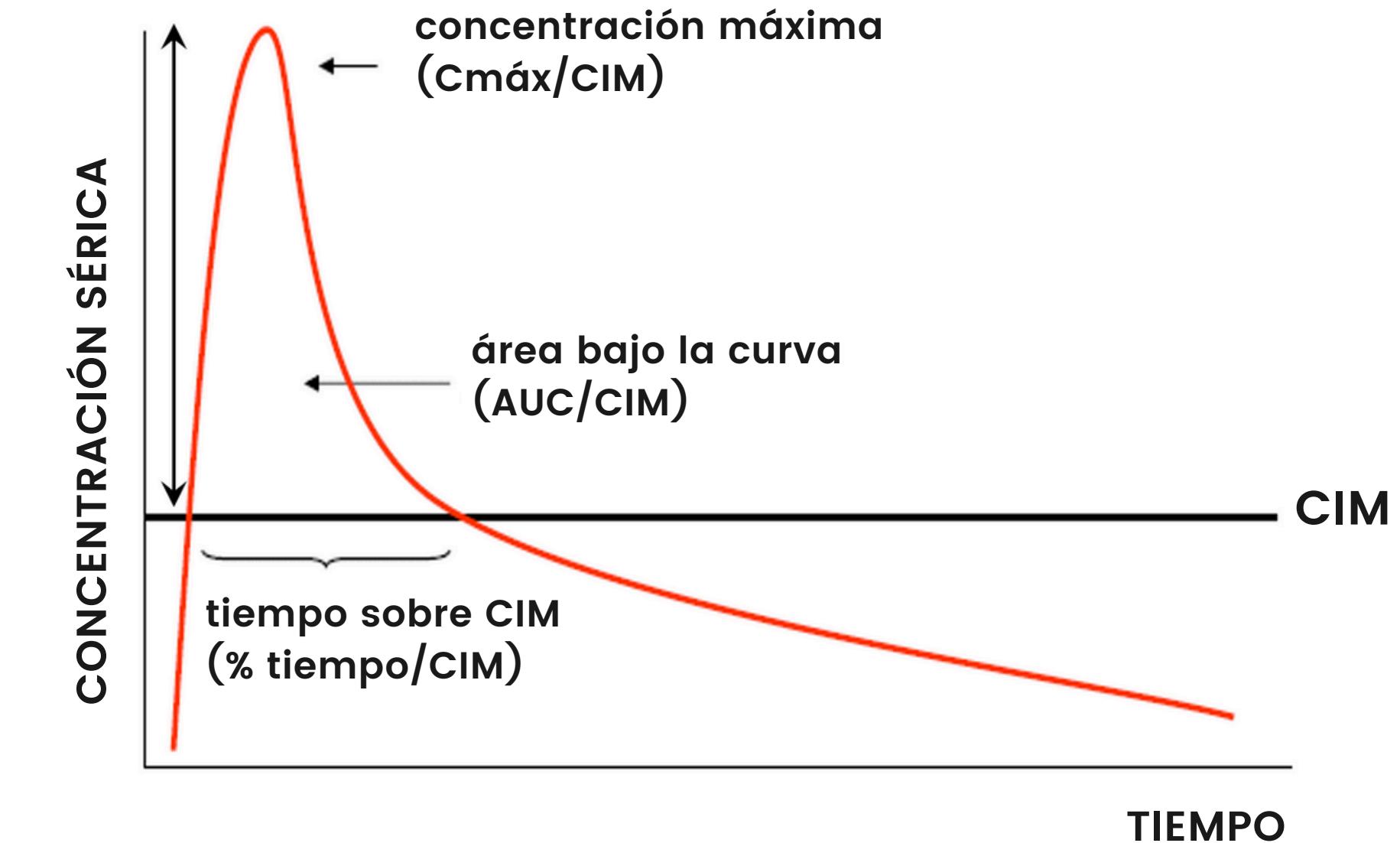


Farmacocinética Vs Farmacodinamia



FARMACOCINÉTICA

Describe las concentraciones del fármaco a lo largo del tiempo en función de la dosis administrada y de factores específicos del paciente.



FARMACODINAMIA

Define la relación entre la concentración del fármaco y su efecto terapéutico. Susceptibilidad in vitro del microorganismo (CIM).

Distribución

dependiente de las características físico-químicas

HIDRÓFILOS

BETALACTÁMICOS
GLUCOPEPTIDOS
AMINOGLUCÓSIDOS



- Vd limitado
- mala difusión pasiva x mb plasmática
- inactivos contra patógenos intracelulares
- eliminación renal

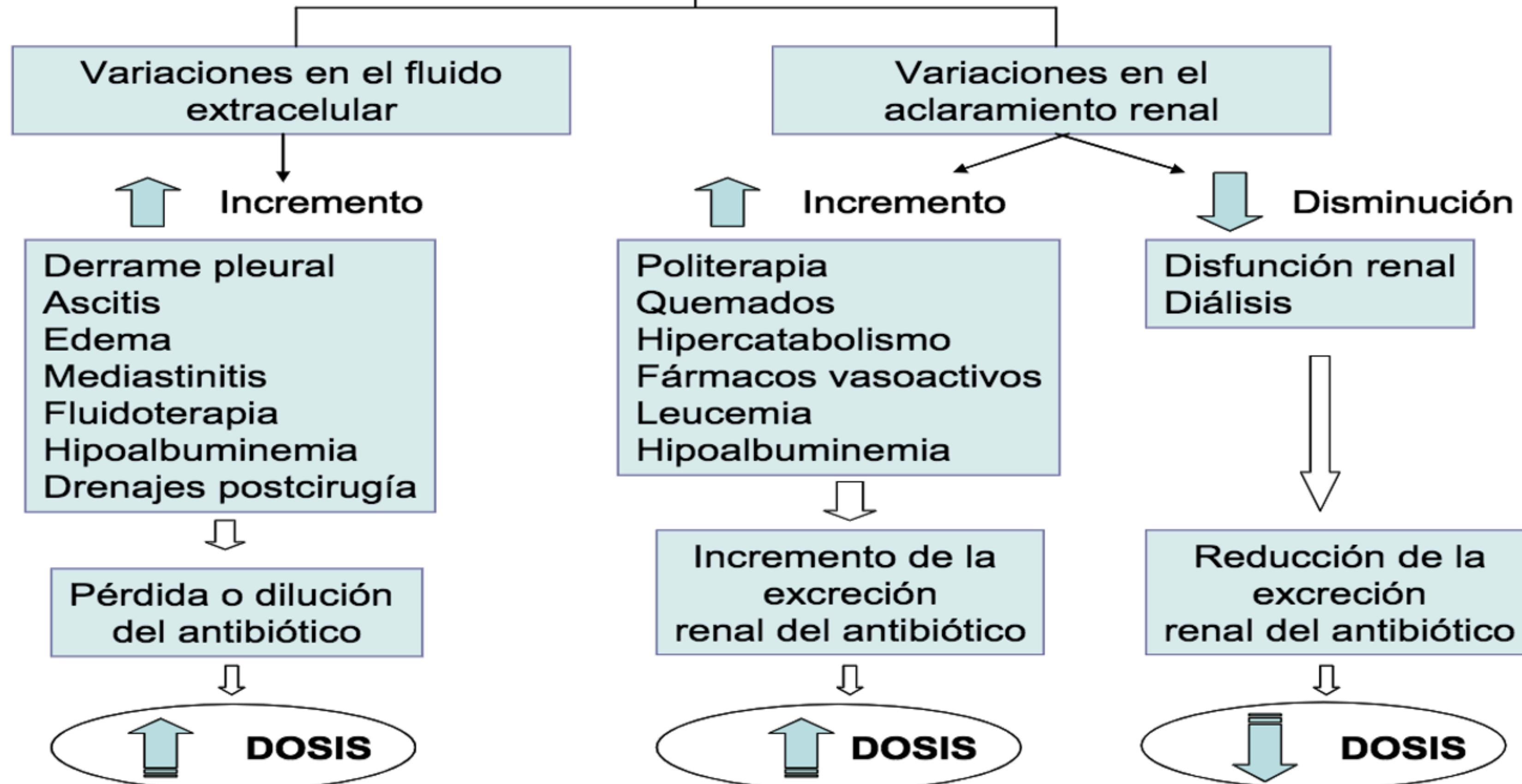
LIPÓFILOS

MACRÓLIDOS
FLUOROQUINOLONAS
TETRACICLINAS
CLORANFENICOL
RIFAMPICINA



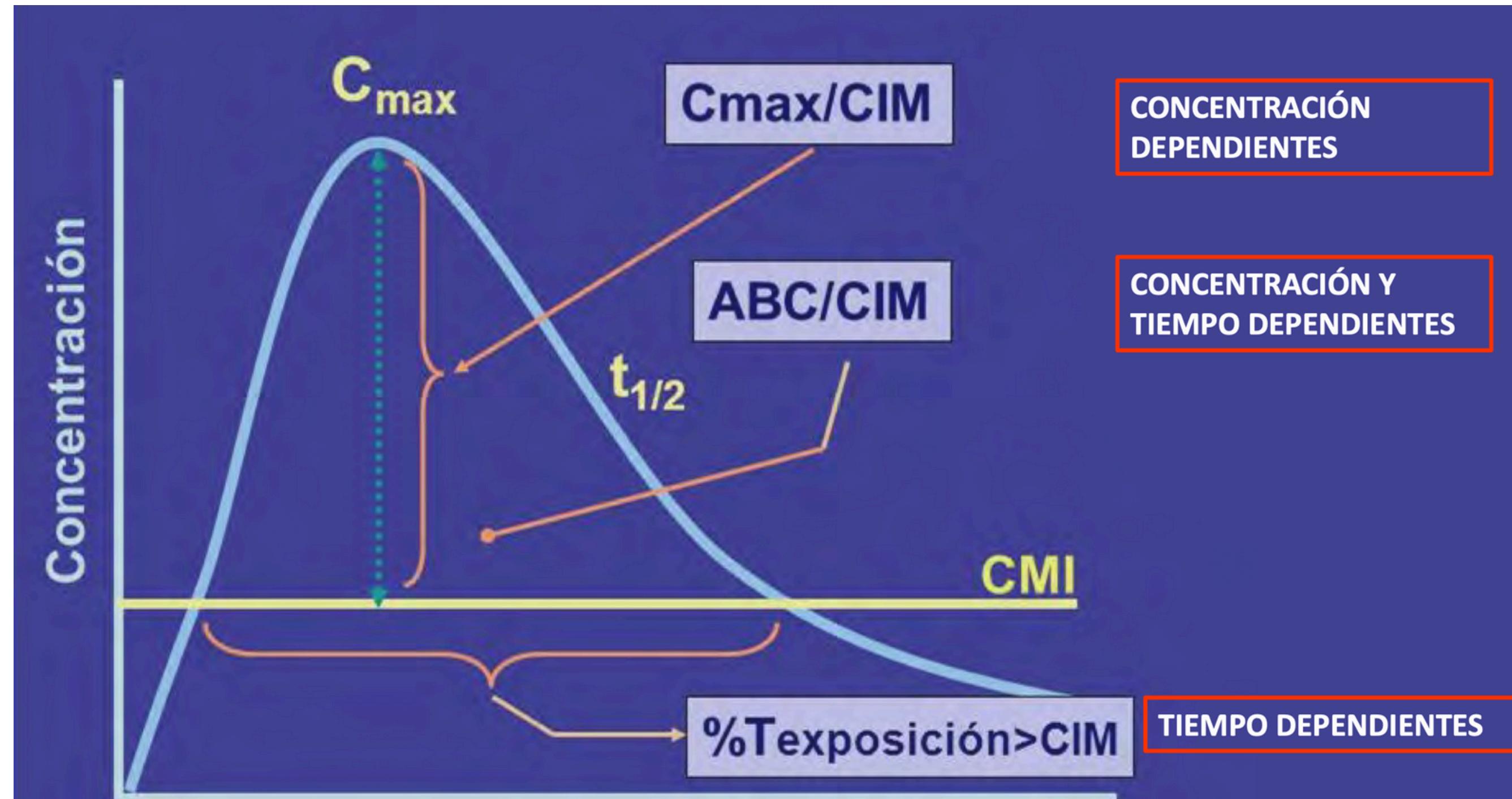
- Vd amplio
- difunden libremente x mb plasmática eucariota
- activos frente a patógenos intracelulares
- eliminación por metabolismo hepático

PACIENTES CRITICOS



modelos pK/pD

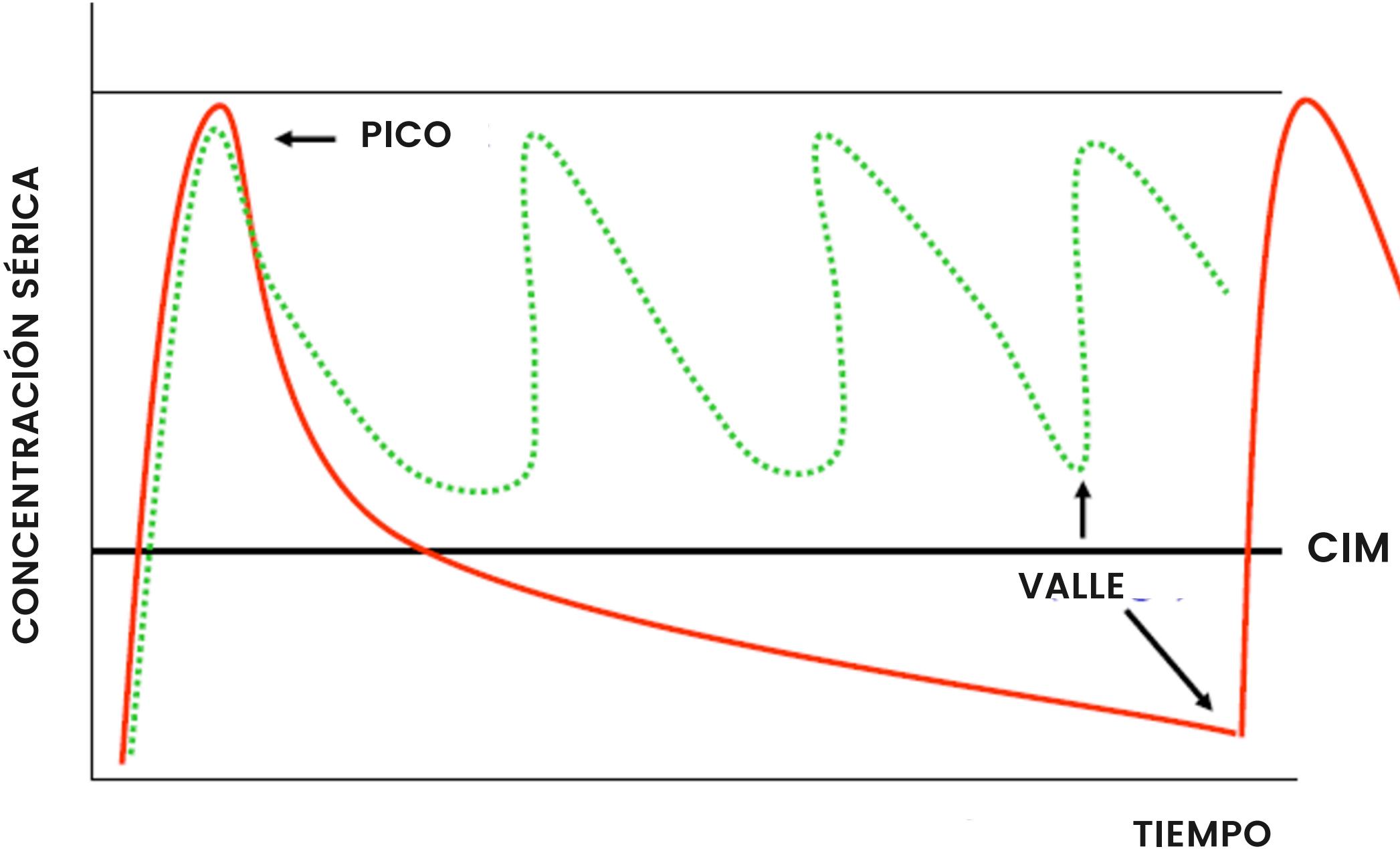
modelos matemáticos que describen la relación entre la concentración del fármaco y el efecto farmacológico/tóxico



predictores de éxito terapéutico

modelos pK/pD

...



TASA DE RESPUESTA: aumenta al aumentar la C_p (pico)
A mayor $C_{máx}$, más extenso y más rápido el poder microbicida

ANTIBIÓTICOS
TIPO

1

RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN IDEAL:
($C_{máx}$ / CIM)

AMINOGLUCÓSIDOS:
relación ideal pico/CIM de al menos 8 a 10 para
prevenir la resistencia

Farmacodinamia *in vivo* de aminoglucósidos

Pico sérico inicial	Muerte	Sobrevida
< 5 mcg/ml	21%	79%
> 5 mcg/ml	2%	98%

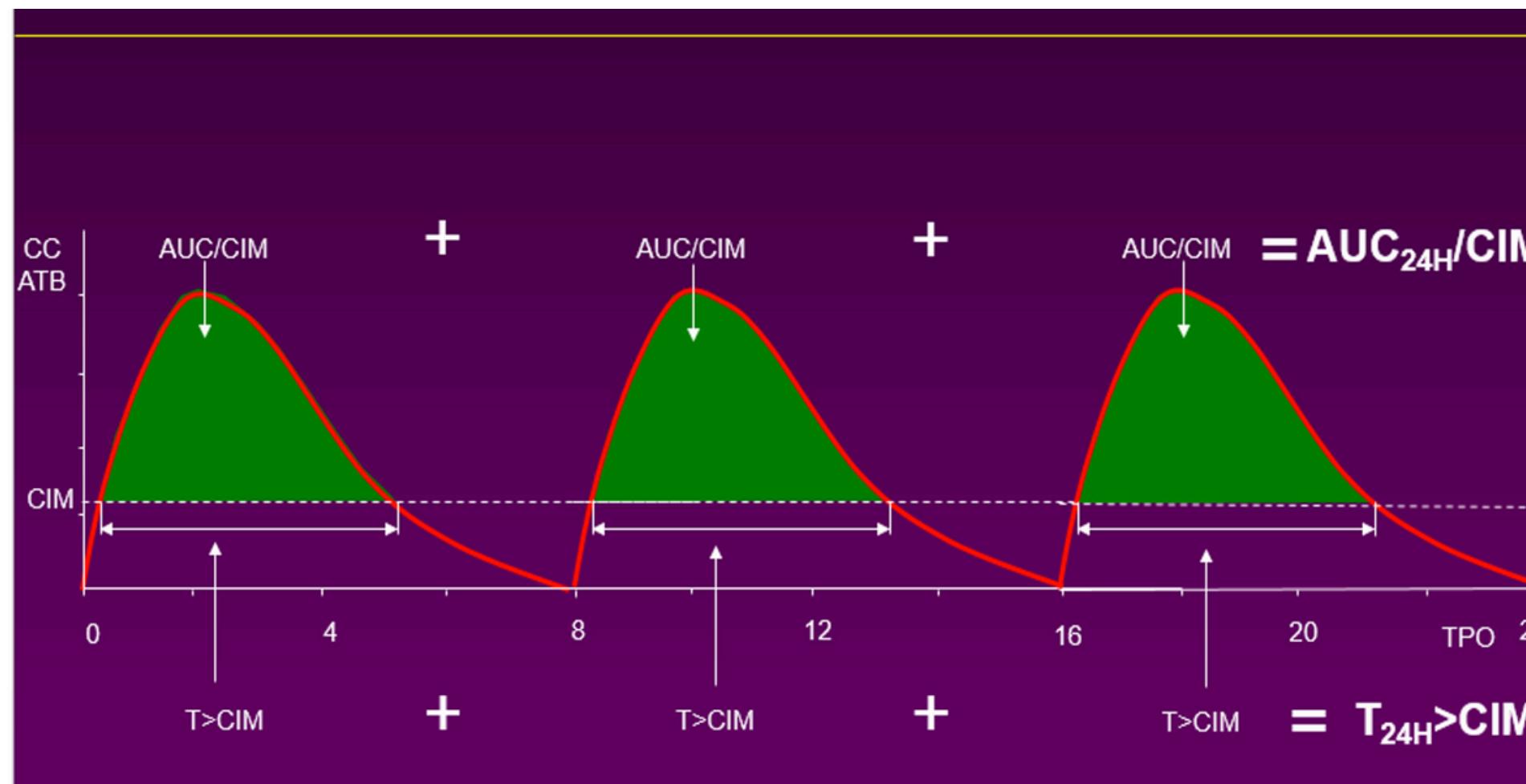
Moore et al, *J Infect Dis* 1984; 149: 443

modelos pk/pD

• • •

RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN IDEAL:
(AUC 24HS / CIM)

AUC 24hs / CIM Vs % T24hs / CIM



TASA DE RESPUESTA:
depende del tiempo de exposición y de los efectos persistentes (MIXTO)

ANTIBIÓTICOS
TIPO

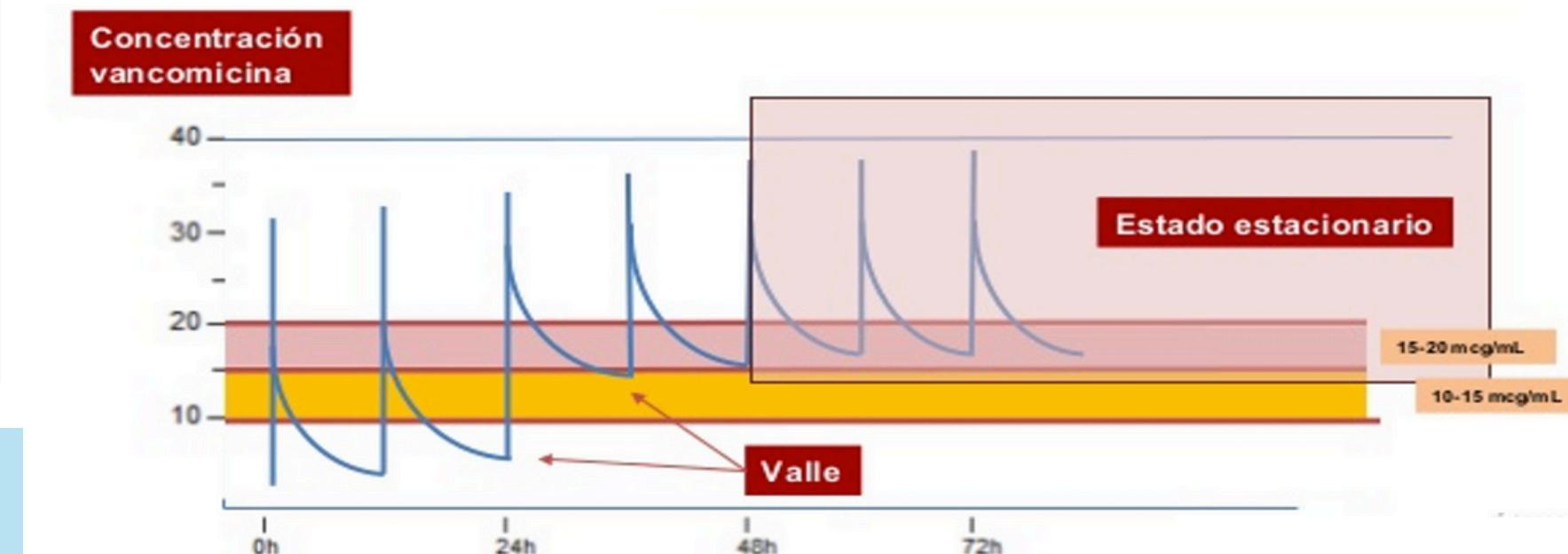
2

VANCOMICINA:

requiere una relación AUC24hs/CIM de al menos 125 veces (microorganismos problema: 400 o más)

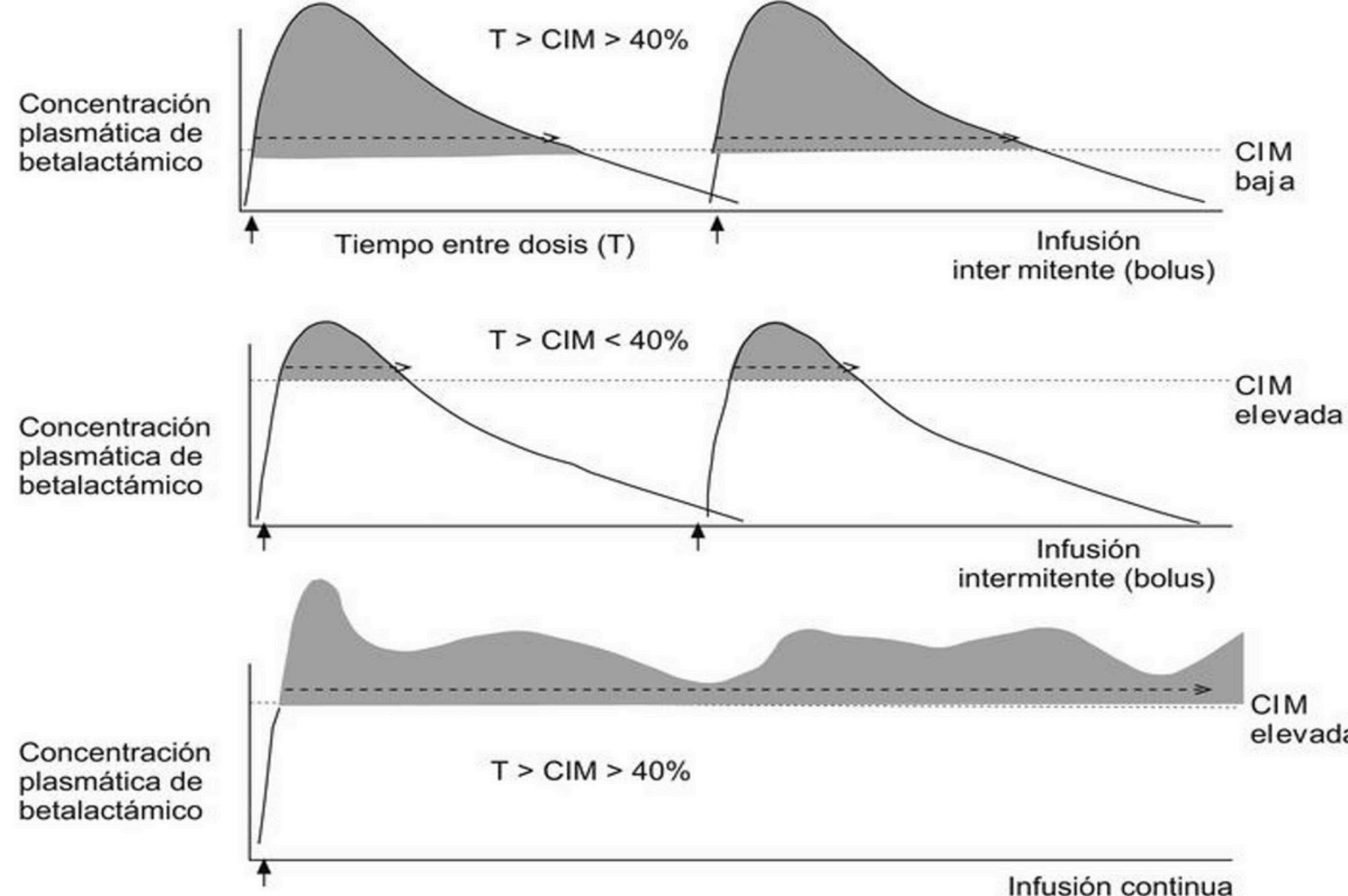
FLUOROQUINOLONAS:

G(-) 125 veces / G(+) 40 veces



modelos pk/pD

• • •



TASA DE RESPUESTA:
mejora con infusión prolongada o continua

ANTIBIÓTICOS
TIPO

3

RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN IDEAL:
(% tiempo de droga libre > CIM)

BETALACTÁMICOS:

requiere Tiempo / CIM de al menos 50% (40 - 70%)

LINEZOLID

CLINDAMICINA

Estrategias:

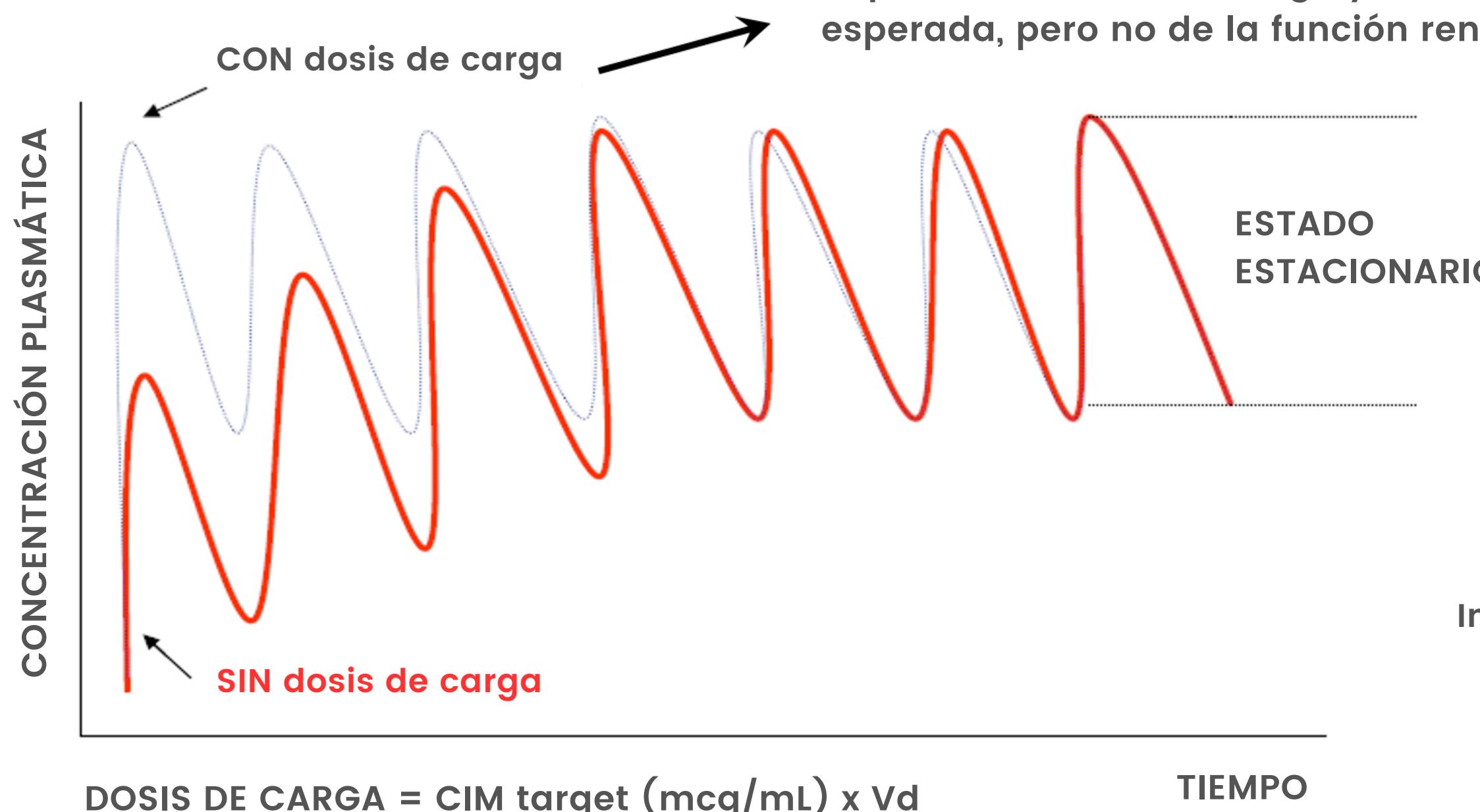
- prescribir dosis altas
- reducir el intervalo entre dosis
- infusión prolongada o continua
- interferir con la eliminación: probenecid

Roberts, J Clin Pharmacother 2006

Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, et al. Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. Swiss Med Wkly. 2016 Oct 10;146: w14368

dosis de carga

• • •



depende del Vd de la droga y de la Cp esperada, pero no de la función renal

VANCOMICINA

Infecciones leves: 10 - 15mg/kg

Infecciones graves: 20-30mg/kg

(verificar dilución y tiempo de infusión para evitar síndrome de hombre rojo, concentración máxima: 10 mg/mL y velocidad máxima de infusión: 1 g/h)

luego, ajuste según FR

COLISTINA

5mg/kg por peso ideal (máx 300mg)

luego ajuste según FR

TIGECICLINA

Infecciones leves-moderadas: 100mg, luego 50mg c/12hs

Infecciones severas: 200mg, luego 100mg c/12hs

MEROPENEM / CEFTAZIDIMA / PIPERACILINA-TAZOBACTAM / CEFEPIME

una dosis plena a pasar en 30 minutos.

Carga de antibióticos e infusiones prolongadas

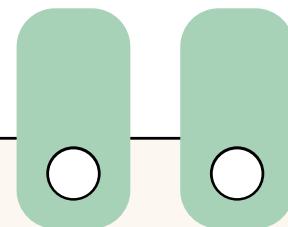
ATB	DILUCION	INFUSION	ESTABILIDAD DILUIDO
CEFEPIME	SF, D5%	Carga: 30min Mant.: infusión intermitente 3 - 4hs	24hs T.amb.
CEFTAZIDIMA	SF, D5%	Carga: 30min Mant.: infusión intermitente 3 - 4hs	24hs T.amb.
CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM	SF, D5%, RL cc máx: 40mg/mL	Infusión intermitente: 2 - 3hs	12hs T.amb. / 24hs heladera (no guardar reconstituido)
IMIPENEM	SF	Carga: 30min Mant.: infusión intermitente 3hs	3hs T.amb
MEROPENEM	SF	Carga: 30min Mant.: infusión intermitente 3 - 4hs	24hs T.amb.
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	SF, D5%	Carga: 30min Mant.: infusión intermitente 4 hs	24hs T.amb.
VANCOMICINA	D5%, SF	Carga: 30min c/500mg. Ej. 2g en 2hs Mant.: infusión intermitente 4 hs Idealmente: BIC 24hs	24hs T.amb.

monitoreo terapéutico de ATB



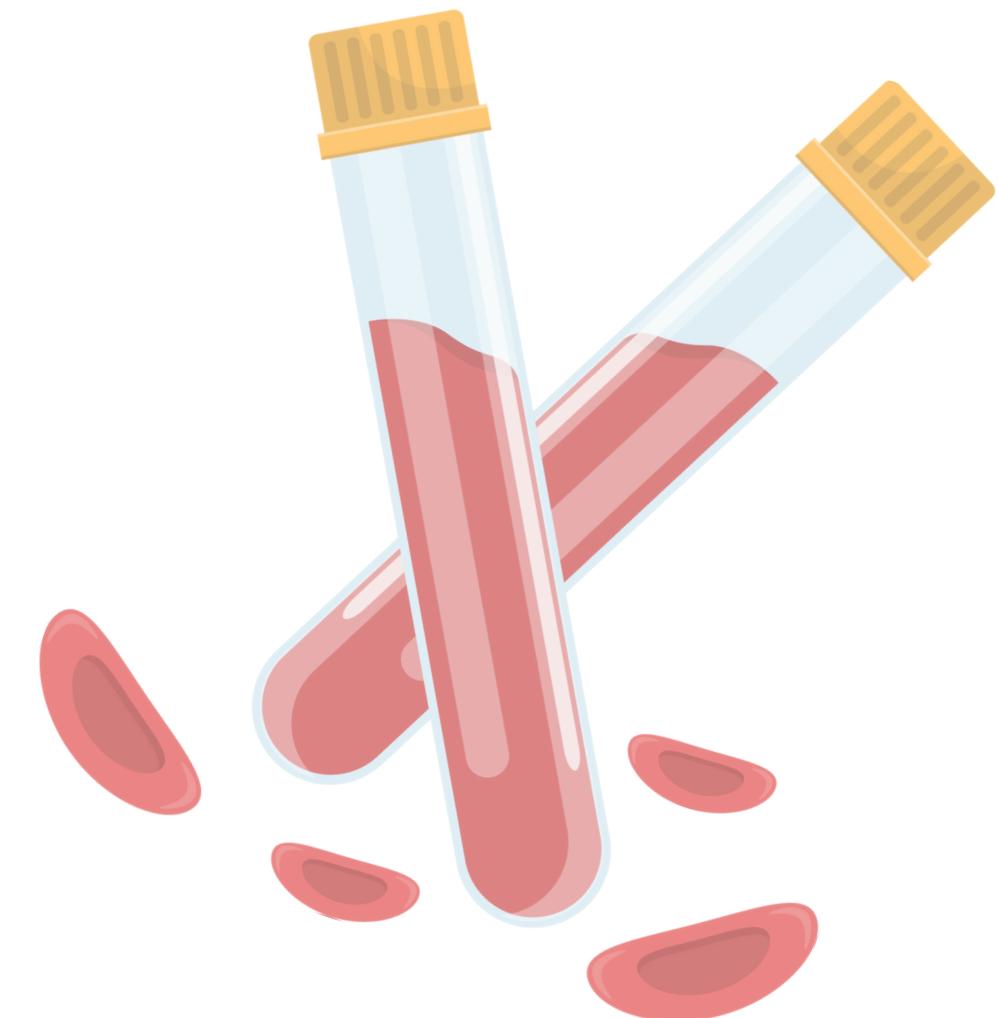
VANCOMICINA (muestra en valle)

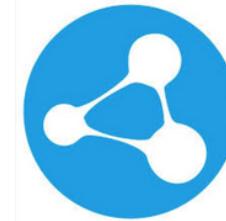
- Infecciones leves – moderadas: $C_p = 10 - 15 \text{ mcg/mL}$
- infecciones severas: $C_p = 15 \text{ a } 20 \text{ mcg/mL}$
- toxicidad: $C_p > 40 \text{ mcg/mL}$



CRITERIOS DE MONITOREO

- Infección documentada por SAMR
- Sospecha de fracaso terapéutico
- Función renal alterada
- Sospecha de toxicidad





prescripción de antibióticos

Dosis VANCOMICINA 1 G FCO. AMP.

Al prescribir, la dosis debe ser numérica, se permiten decimales, ej. 1/2 comp es 0.5

AMPOLLA



hs



Dosis VANCOMICINA 500 MG FCO. AMP.

Al prescribir, la dosis debe ser numérica, se permiten decimales, ej. 1/2 comp es 0.5

GRAMO



hs



BCR, 26 años

Dosis plena de
vancomicina en
paciente en
diálisis

INTRAVENOSA

VANCOMICINA 500 MG FCO. AMP. - 2 AMPOLLA CADA 12 HS

INTRAVENOSA

AZTREONAM 1 G FCO. AMP. - 2 AMPOLLA CADA 24 HS

INTRAVENOSA

CEFTAZIDIMA 2 G + AVIBACTAM 0,5 G FCO. AMP. - 0.5 AMPOLLA
CADA 24 HS



CONCLUSIONES

...

- Prescribir los antibióticos en forma clara, especificando forma de administración
- Garantizar la administración según indicación médica y documentar en HCE
- Aumentar la dosis de agentes hidrofílicos en sepiis temprana
- Aumentar la dosis de agentes lipofílicos en pacientes obesos
- Ajustar la dosis en adultos mayores (Clearance renal y metabolismo hepático alterados)
- Administrar dosis de carga de vancomicina / betalactámicos / colistina / tigeciclina
- Aumentar la dosis de betalactámicos, acortar el intervalo posológico y prolongar el tiempo de infusión en los siguientes casos:
 - pacientes críticos
 - CIM alta
 - neutropénicos

Muchas
gracias

