

**+HCP**

HOSPITAL CENTRAL DE PILAR

# Estrategias pK/pD Dosificación ATB

Servicio de Farmacia HCP

Comité de Calidad & Seguridad del Paciente

Farm. Mariana Valerio





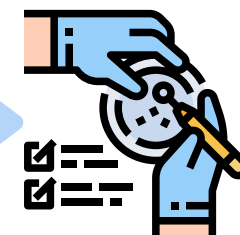
## Uso adecuado de antibióticos: una obligación



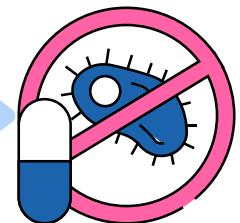
## Optimización del tratamiento antibiotico



**Tratamiento  
adecuado**



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



Selección del esquema en función del antibiograma y foco de infección

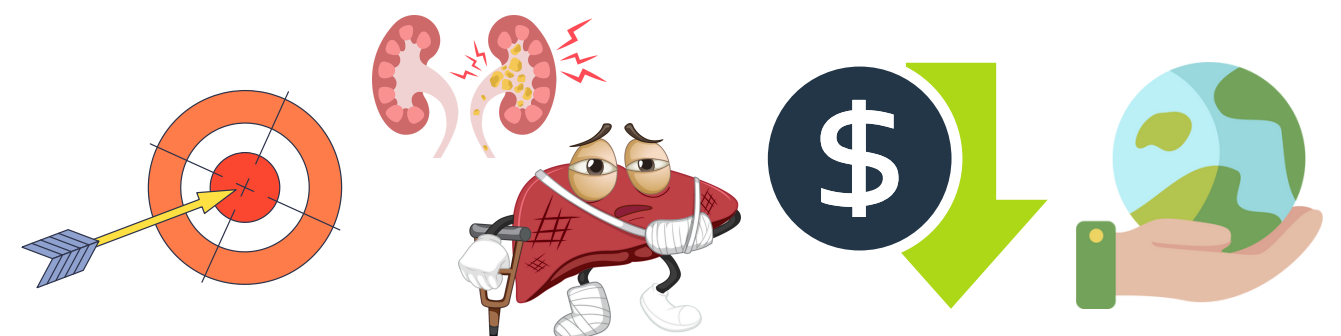
**Tratamiento  
óptimo**



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



Adherencia al tratamiento



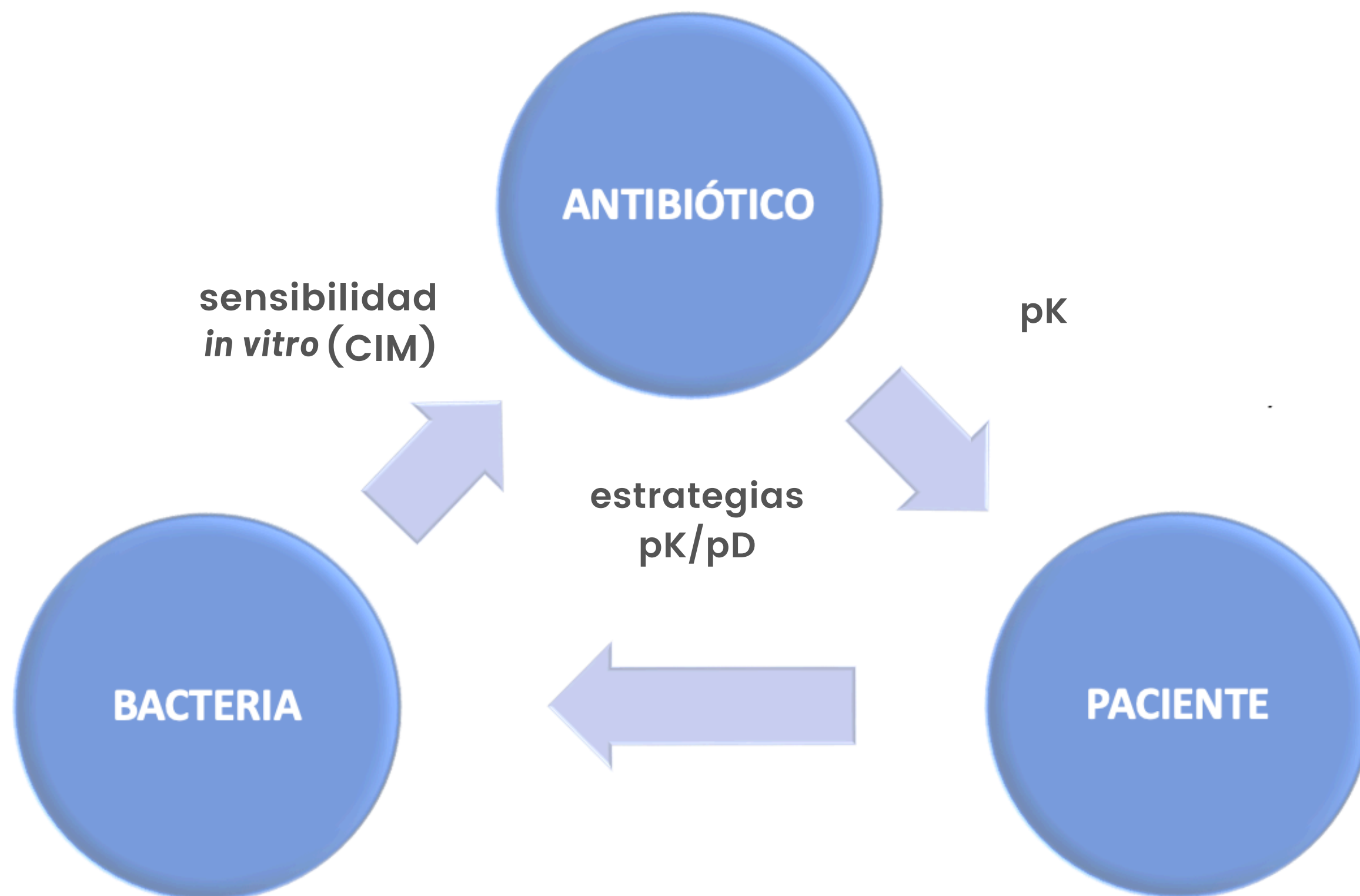


**“Nuestra dosificación de antibióticos está basada  
mucho más en el hábito que en la ciencia”**

**Richard Quintiliani – 2004**



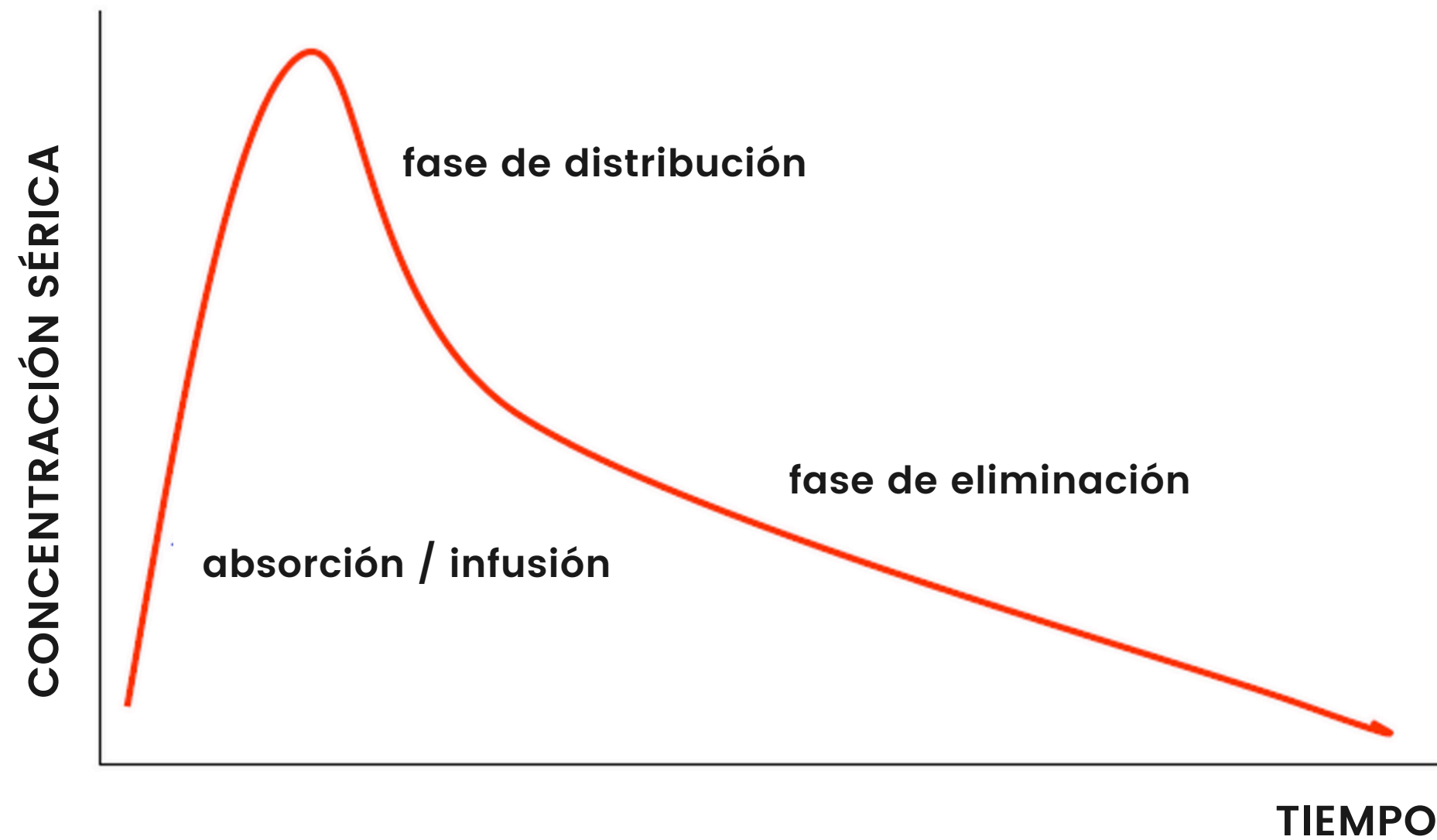
## Optimización del tratamiento antibiotico



aprovechar  
racionalmente las  
características de  
la droga

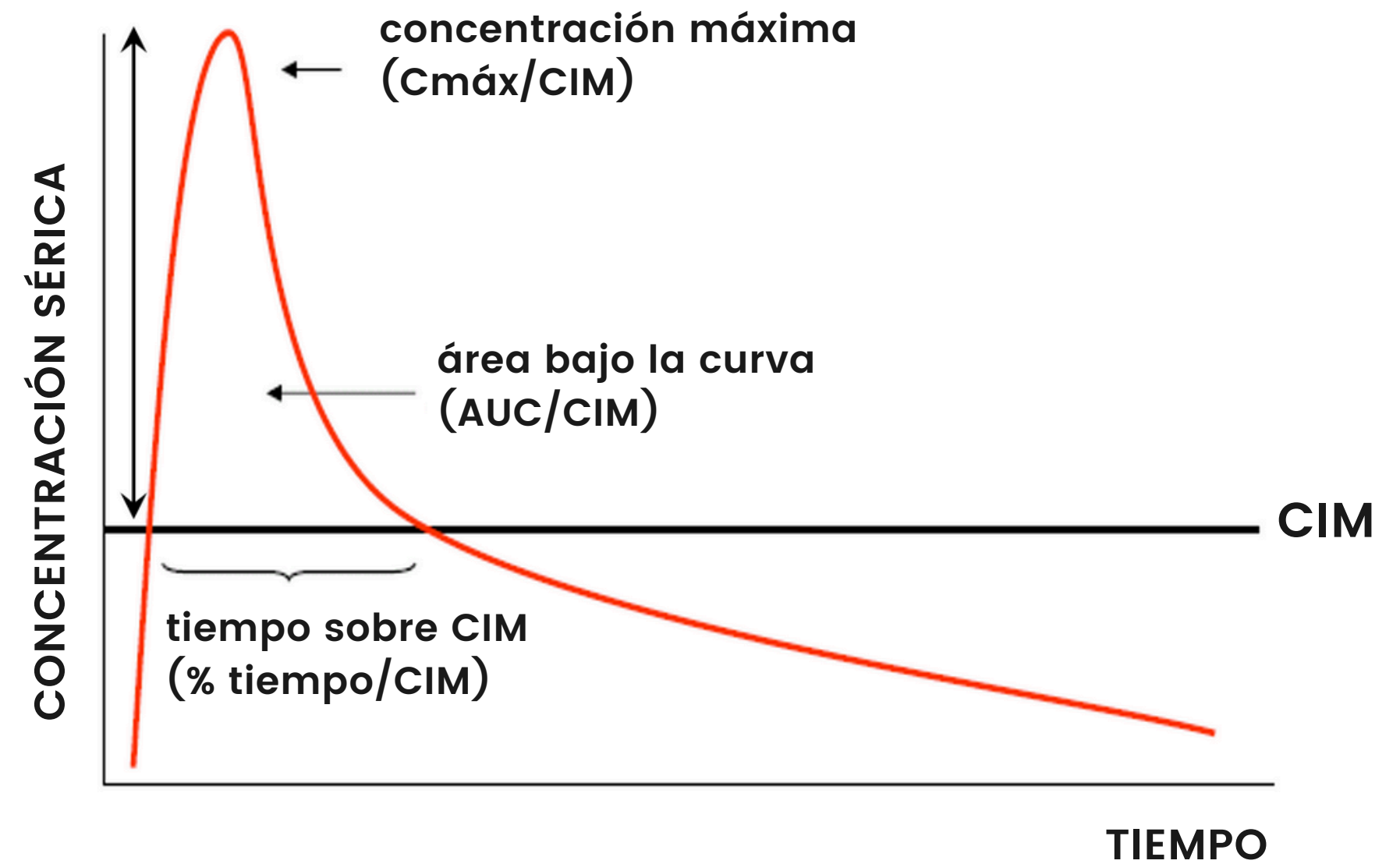


# Farmacocinética Vs Farmacodinamia



## 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

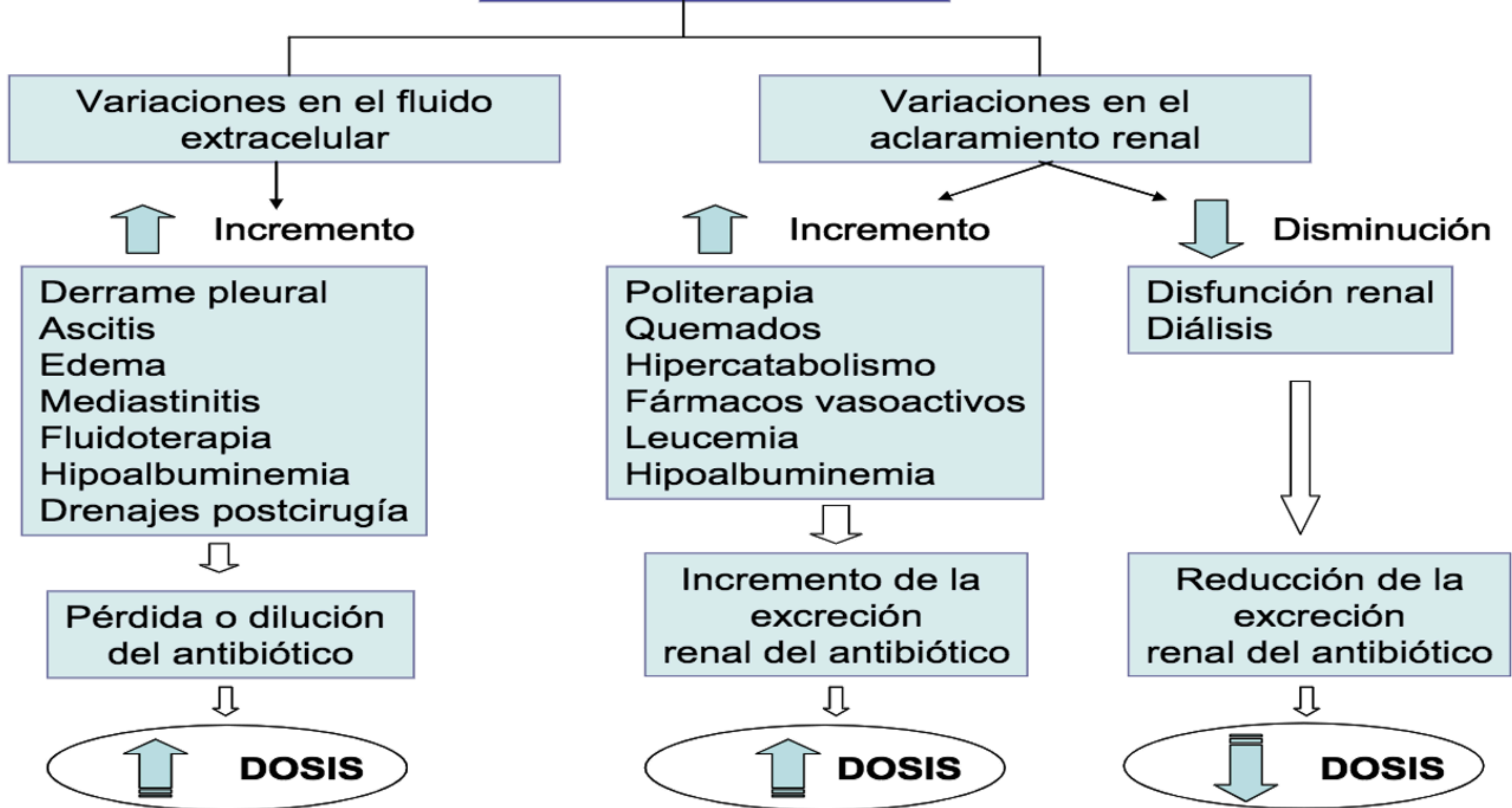
### LIPÓFILOS

MACRÓLIDOS  
FLUOROQUINOLONAS  
TETRACICLINAS  
CLORANFENICOL  
RIFAMPICINA



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

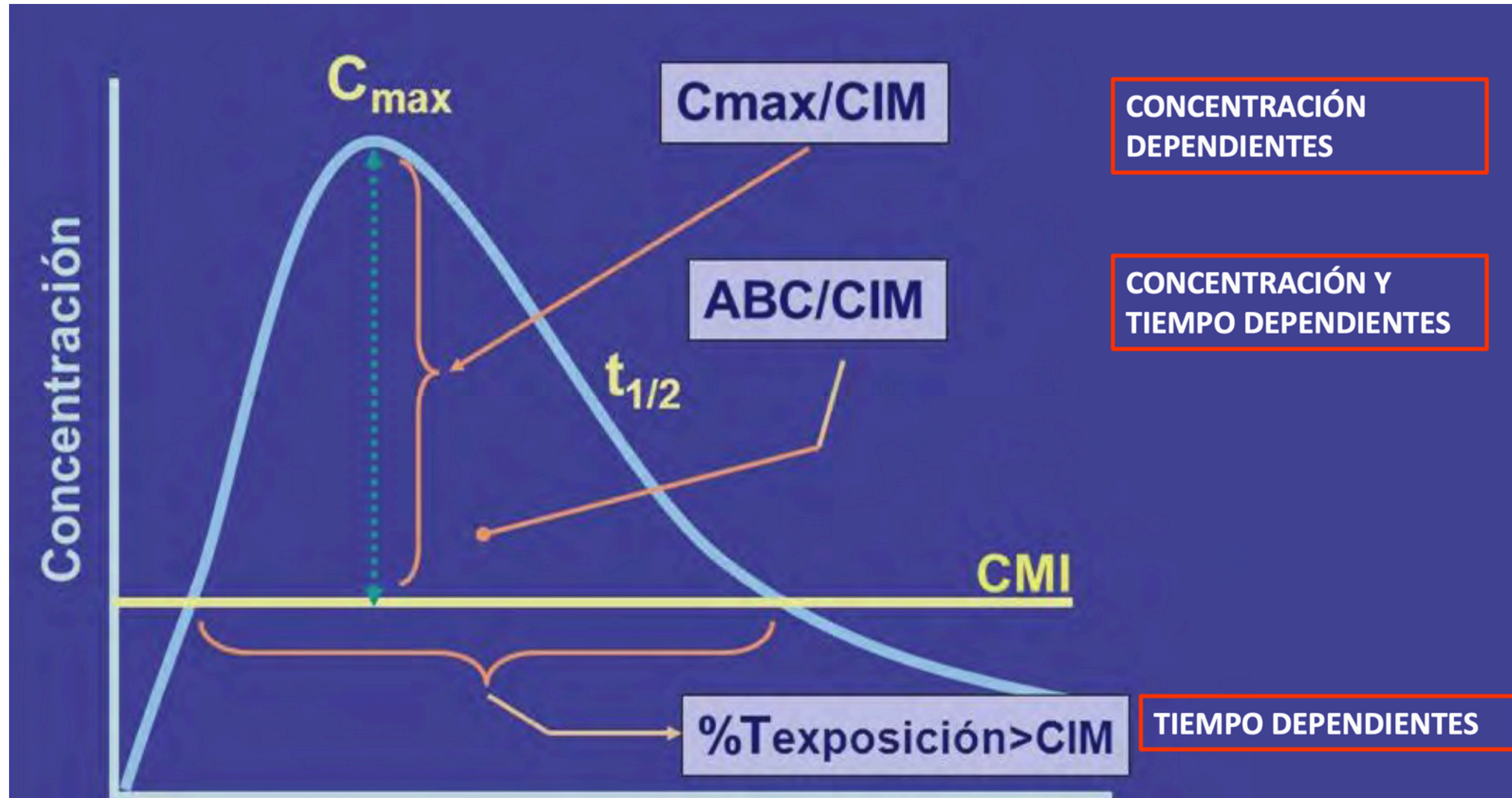


**PACIENTES CRITICOS**



# modelos pK/pD

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



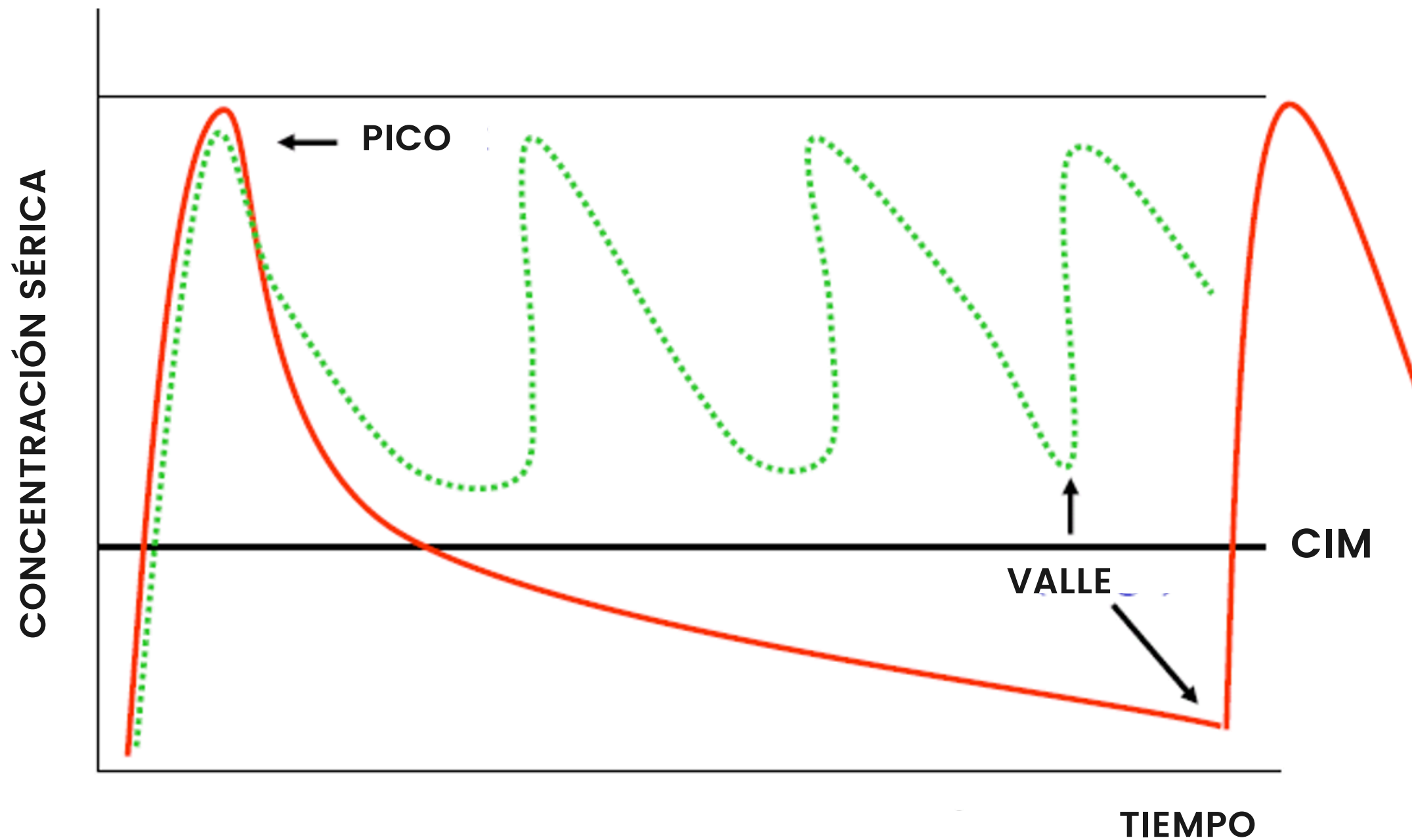
predictores de éxito terapéutico

# modelos pK/pD



ANTIBIÓTICOS  
TIPO

1



RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN IDEAL:  
(C<sub>máx</sub> / 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 <u>mcg/ml</u>	21%	79%
> 5 <u>mcg/ml</u>	2%	98%

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

**TASA DE RESPUESTA:** aumenta al aumentar la C<sub>p</sub> (pico)  
A mayor C<sub>máx</sub>, más extenso y más rápido el poder microbicida



# modelos pK/pD

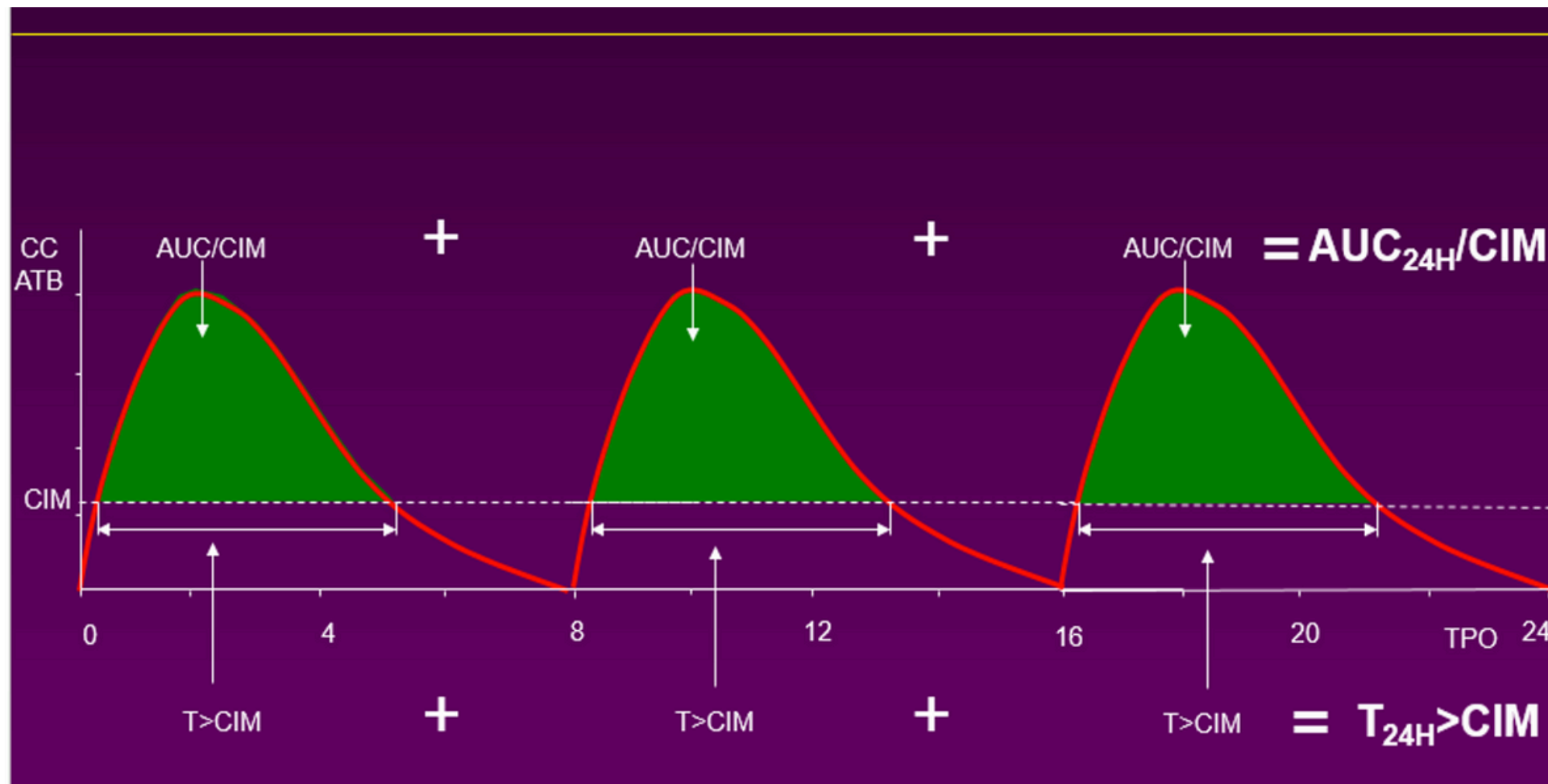


ANTIBIÓTICOS  
TIPO

2

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)

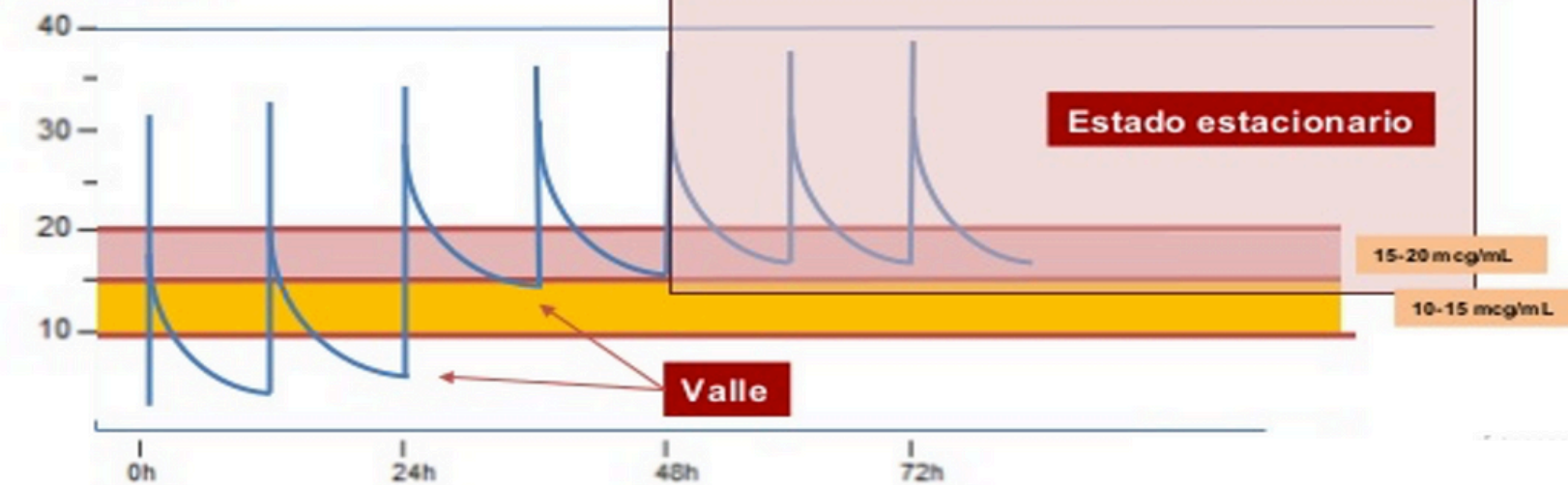
**VANCOMICINA:**

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

**FLUOROQUINOLONAS:**

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

Concentración  
vancomicina

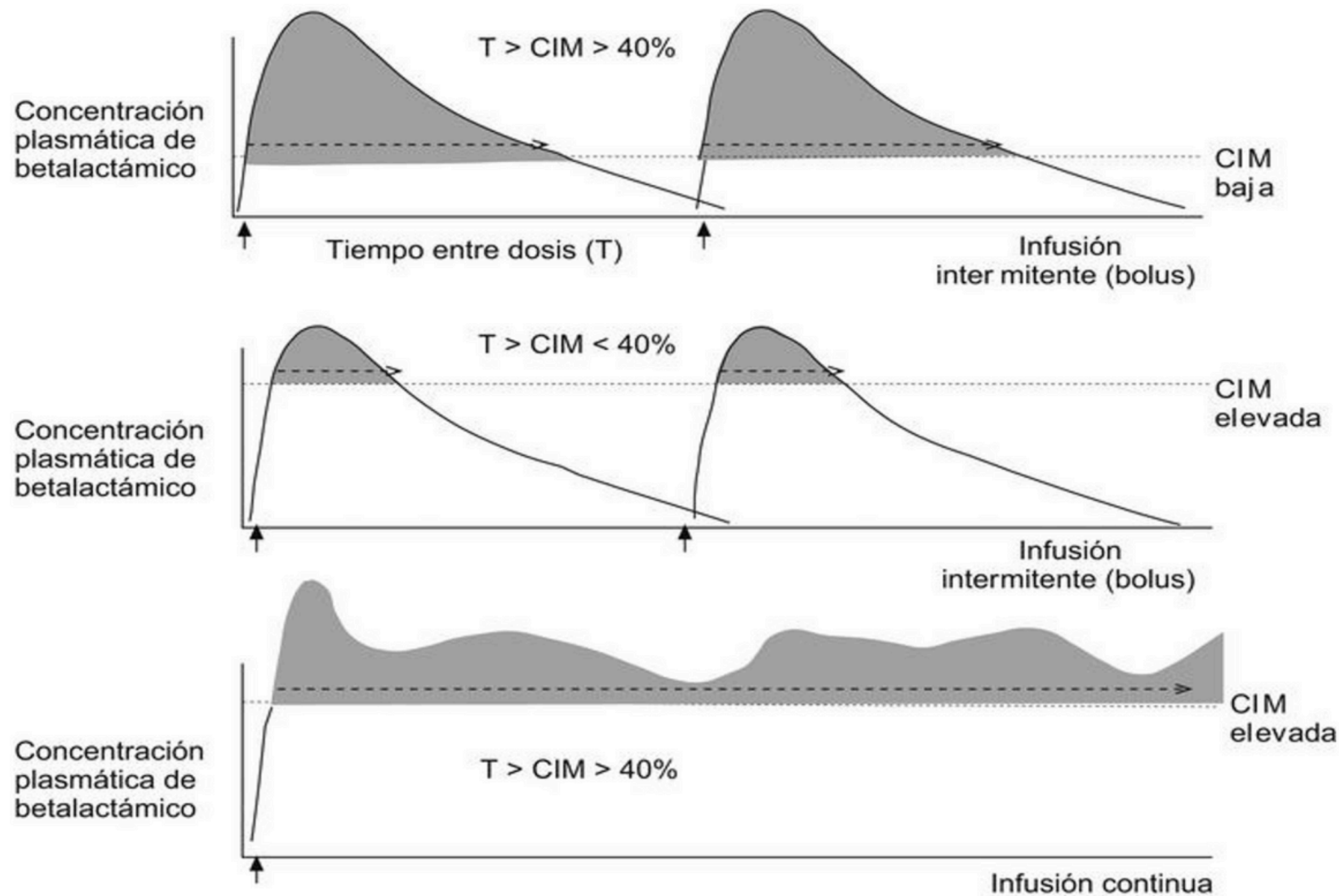


# modelos pK/pD



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

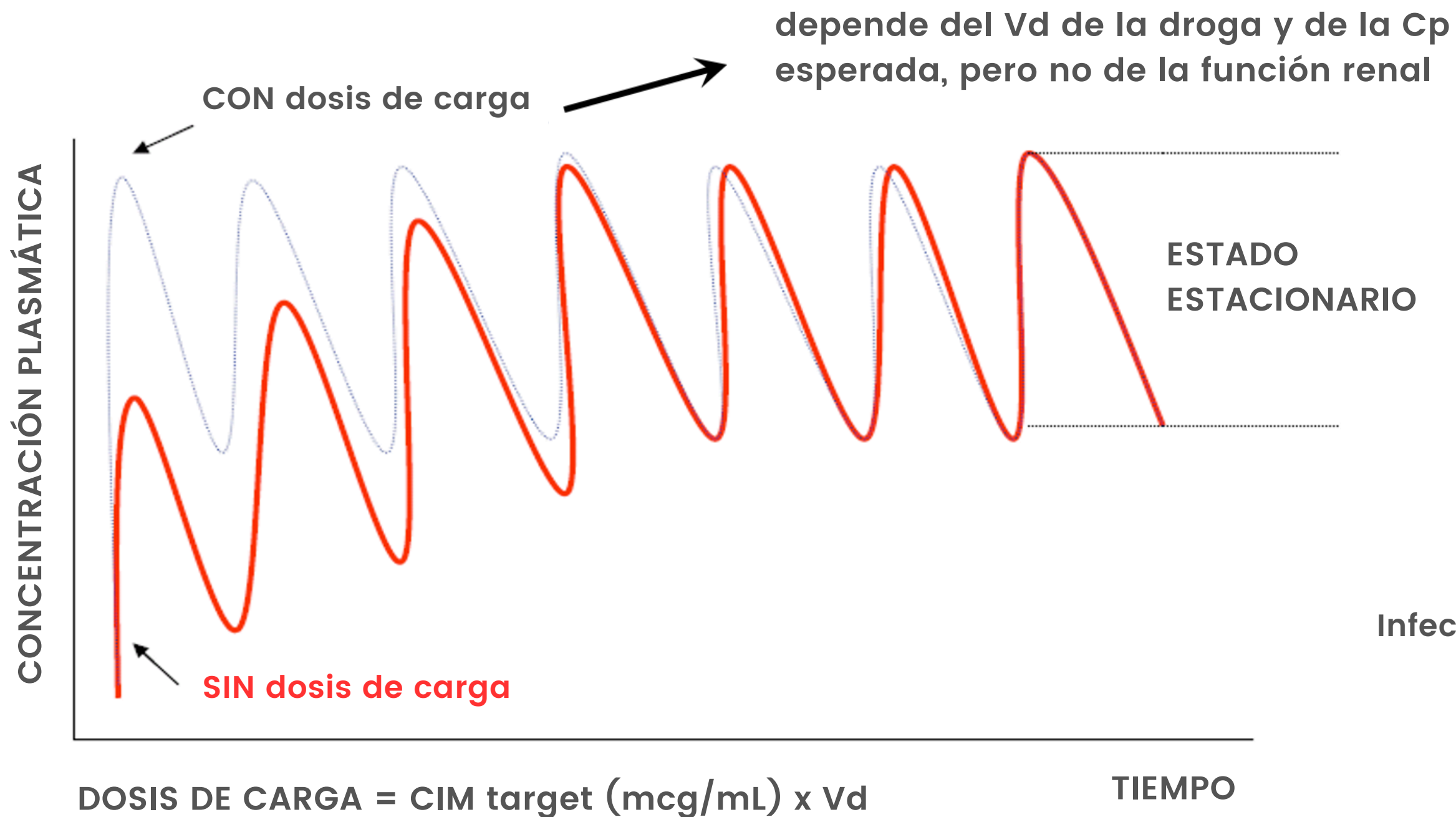
**TASA DE RESPUESTA:**  
**mejora con infusión prolongada o continua**

Roberts, J Clin Pharmacother 2006

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



# dosis de carga



## 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.



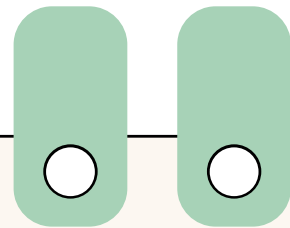
# monitoreo terapéutico de ATB



## VANCOMICINA

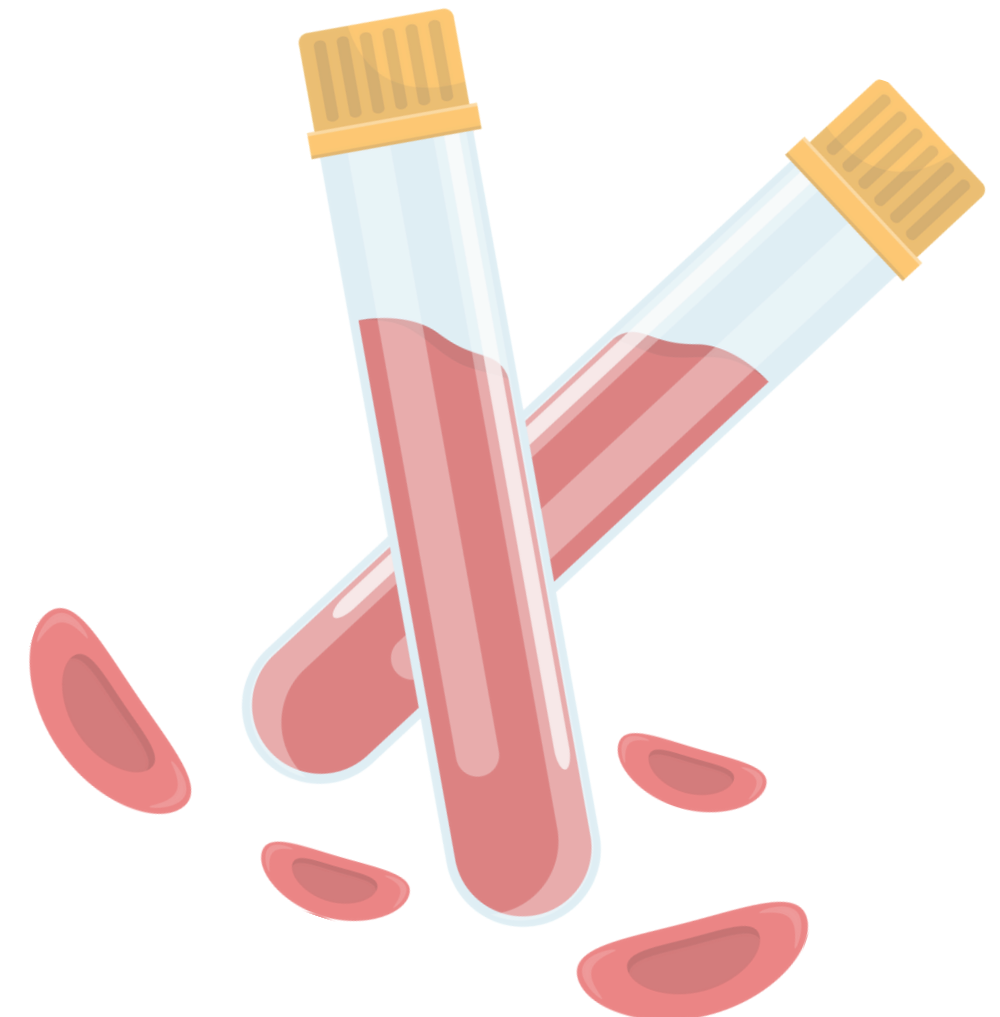
(muestra en valle)

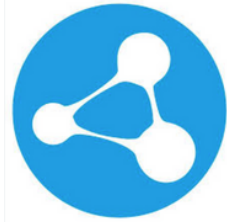
- Infecciones leves - moderadas:  $C_p = 10 - 15 \text{ mcg/mL}$
- infecciones severas:  $C_p = 15 \text{ a } 20 \text{ mcg/mL}$
- toxicidad:  $C_p > 40 \text{ mcg/mL}$



### 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. ½ comp es 0.5

1

AMPOLLA

12

hs



Dosis VANCOMICINA 500 MG FCO. AMP.

Al prescribir, la dosis debe ser numérica, se permiten decimales, ej. ½ comp es 0.5

1

GRAMO

12

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 sepsis 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**

---

