



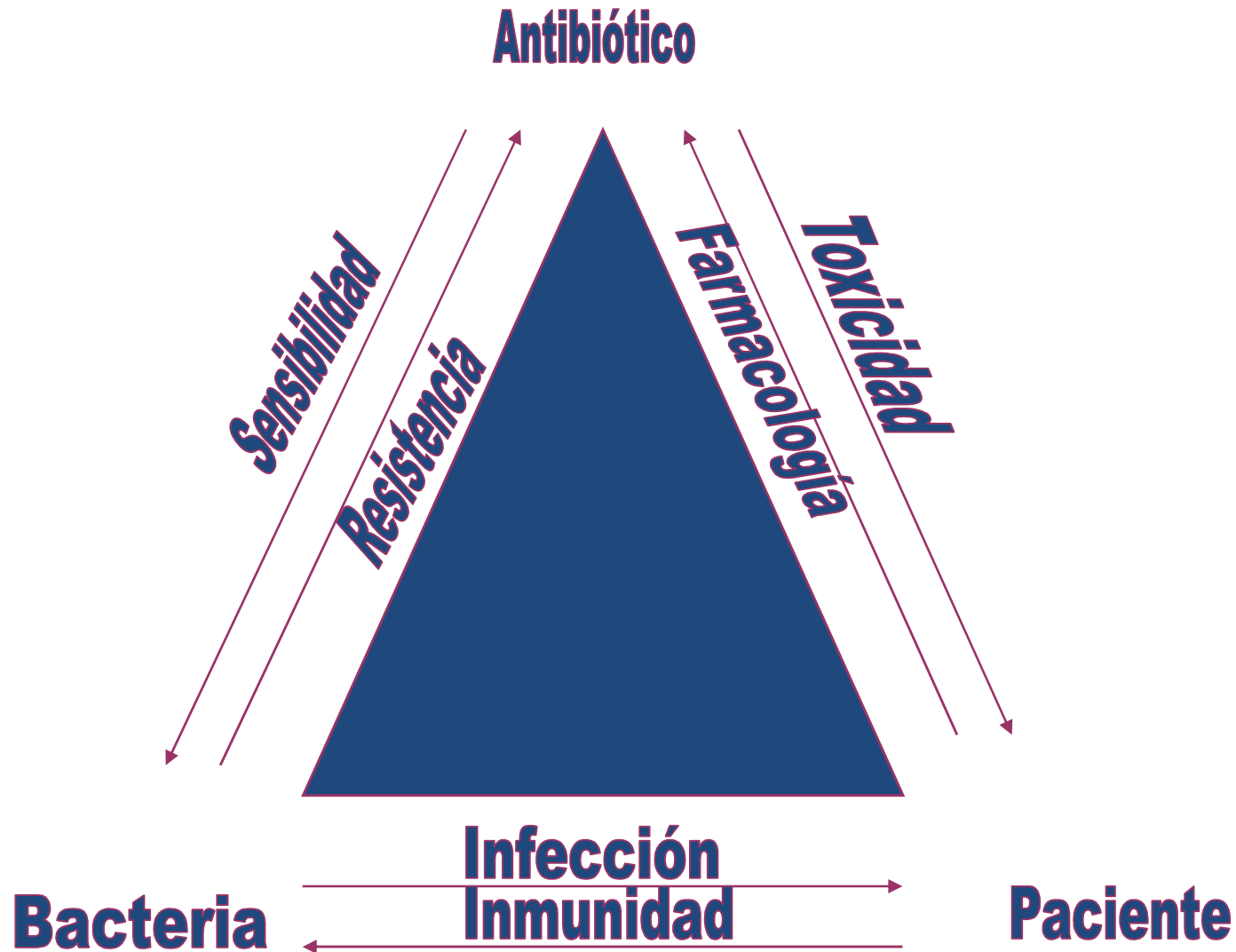
Índices de Farmacocinética y Farmacodinamia (pK/pD) aplicados al tratamiento antimicrobiano

Marina Bottiglieri

7° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica 2014



TRIANGULO DE DAVIS





EL ANTIBIOGRAMA: difusión y CIM

Limitaciones y fracasos

- **Advenimiento de cepas multirresistentes (MDR, XDR, PDR).**
- **Alternativas terapéuticas diferentes**
- **Requerimiento de nuevas formas de evaluar los ATB.**
- **Definición cada vez más compleja sobre si una bacteria es S o R a un ATB.**



FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE UNA INFECCIÓN

“Lograr un acercamiento más íntimo a la interrelación bacteria –atb relacionando concentraciones de dicho atb alcanzadas en el ser humano (pK) con la acción sobre la bacteria (pD)” (Casellas J.M)

- ◆ **Surgimiento de índices farmacocinéticos-farmacodinámicos (pK-pD)**



Surgimiento de índices farmacocinéticos- farmacodinámicos (pK-pD)

Farmacocinética (pK)

Es la ciencia que estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

Farmacodinamia (pD)

Es la ciencia que estudia el efecto de los ATB sobre los microorganismos, la posibilidad de seleccionar resistencias y la posible toxicidad relacionada.



Las estrategias de tratamiento antimicrobiano basadas en los índices pK/pD están diseñadas para mantener una concentración útil y durante un tiempo adecuado en el foco infeccioso, maximizando de esa manera la acción bactericida.



FARMACODINAMIA (PD)

- Mecanismo de acción
- Bacteriostático-Bactericida
- EPA
- La bactericidia de los ATM puede depender de:
 - **Concentración-Dependiente**
 - **Tiempo-Dependiente**



Actividad de los ATB según su efecto

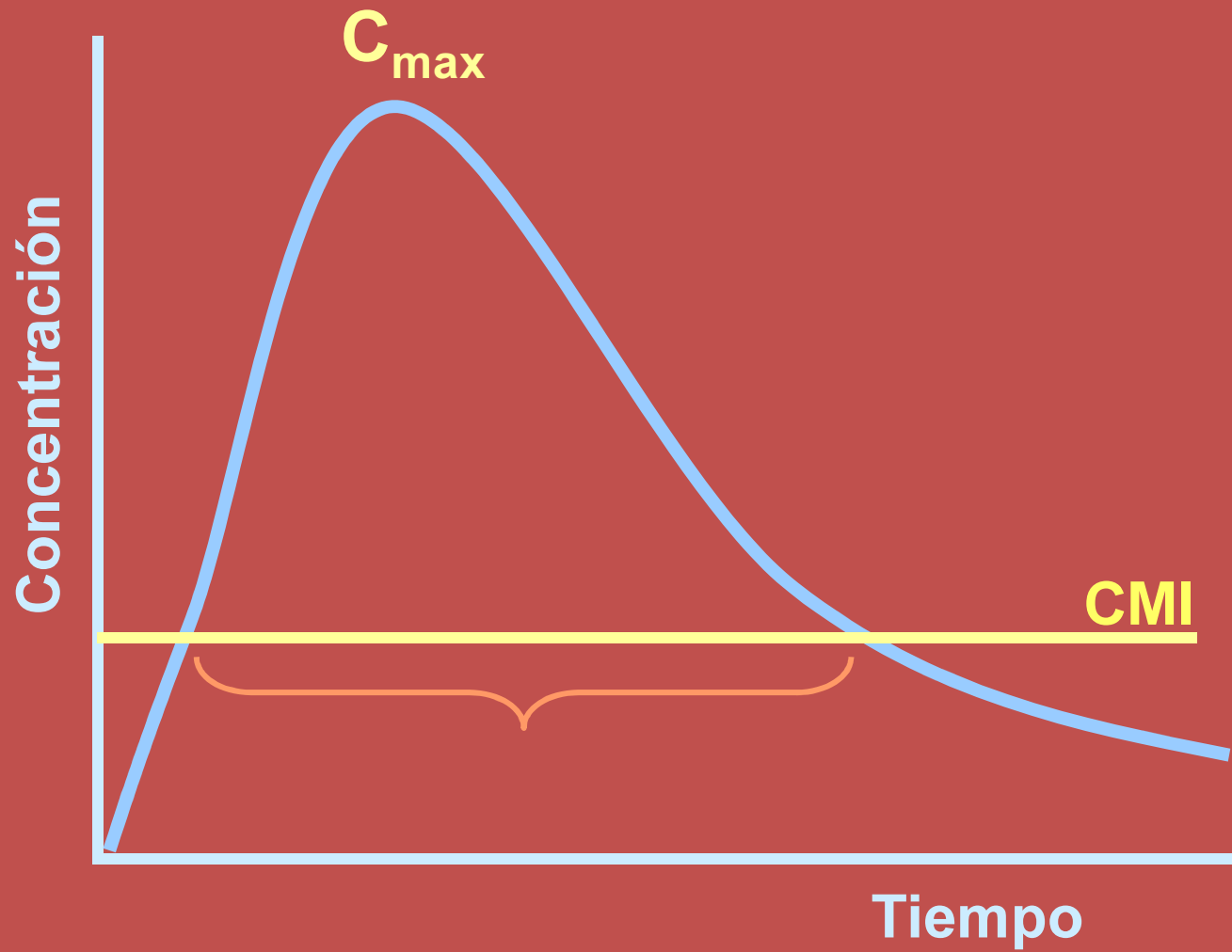
Efecto concentración dependientes

- Aminoglucósidos
- Fluorquinolonas
- Metronidazol
- Daptomicina
- Vancomicina
- Quetólidos
- **Clave: Alcanzar la máxima concentración posible en el sitio de la infección**

Efecto tiempo dependiente

- Betalactámicos
- Eritromicina
- Claritromicina
- Clindamicina
- Linezolid
- Glucopéptidos
- Tetraciclinas
- Quinupristina/Dalfopristina
- Telitromicina
- **Clave: optimizar la duración de la exposición de la bacteria al ATM.**

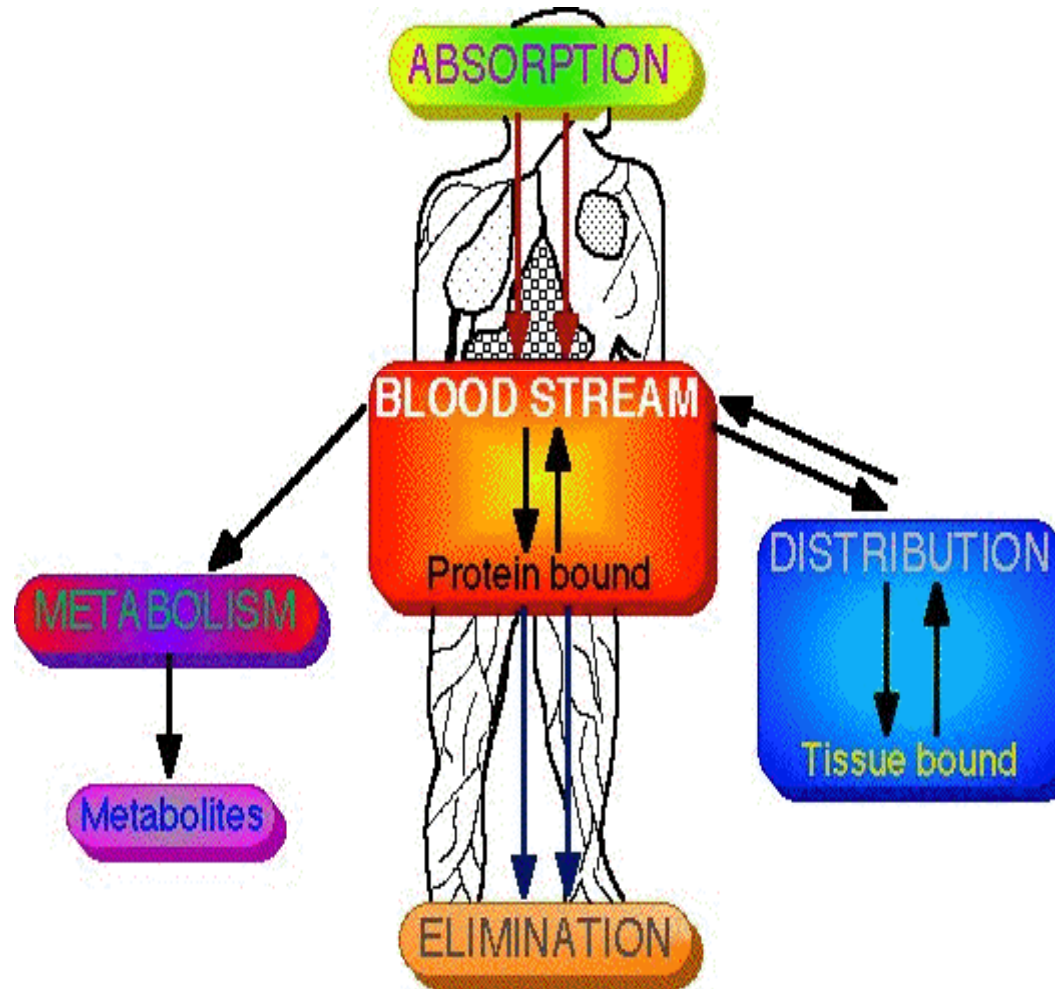
Indices PK/PD: predicción de eficacia





FARMACOCINÉTICA

A-D-M-E





EL ANTIMICROBIANO

FARMACOCINÉTICA. Parámetros

ABSORCIÓN:

Biodisponibilidad

DISTRIBUCIÓN:

Volumen distribución (Vd)

Fijación a proteínas

METABOLISMO:

% Dosis

Metabolitos

ELIMINACIÓN:

% Dosis y vías

Semivida eliminación

DEFINICIONES DE LA FARMACOCINETICA

- **Biodisponibilidad:** la cantidad de droga que alcanza la circulación con respecto a la administrada.
- **Efecto primer paso:** afecta a aquellos ATB que pasan por el hígado y disminuye su biodisponibilidad.
- **Distribución:** proceso donde interviene el transporte del fármaco desde el lugar de absorción hasta el órgano blanco.

Volumen de distribución (Vd)

- **Concentración total en el organismo/concentración plasmática**
- **Vd: da idea de la cantidad de ATB distribuido a los tejidos.**
- **Se expresa en l/kg y sirve para determinar la dosis a administrar.**
- **Es útil para calcular la dosis de carga cuyo objetivo es alcanzar el estado estable lo más rápido posible.**

Clasificación de los ATB en base a su capacidad de atravesar membranas

- **HIDROFÍLICOS**

- Limitados al espacio extracelular (plasma) y su eliminación principal es renal.

- Betalactámicos
- Aminoglucósidos
- Glucopéptidos
- Colistina

- **LIPOFÍLICOS**

- Tienen grandes vd, penetran tejidos y su eliminación principal es hepática

- Fluorquinolonas
- Rifampicina
- Glicilciclinas
- Macrólidos
- Tetraciclinas
- Oxazolidinonas
- Cloranfenicol

Metabolización y eliminación de la droga

- **Metabolismo: ocurre generalmente en el hígado. Vancomicina y AG se eliminan casi inalterados por riñón.**
- **La vida media plasmática o vida media de eliminación: indica el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco del organismo .**
- **La eliminación se da por vías renal, hepática, biliar e intestinal y es prácticamente completa a las 4 vidas medias luego de una administración única.**

INDICES FARMACOCINETICOS-FARMACODINAMICOS MAS UT

C_{max}/CIM	Relaciona la concentración máxima que logra el antibiótico en el suero con la CIM de la bacteria infectante	Se lo considera un buen índice para antibióticos concentración dependientes	C _{max} /CIM > 8-10 predice éxito terapéutico con aminoglucósidos
AUC_{ct}/CIM	Es la relación entre el área bajo la curva de concentración del antibiótico en el tiempo (24 hs) y la CIM de la bacteria	A este parámetro se lo considera útil tanto para antibióticos concentración dependientes como para aquellos con propiedades intermedias entre tiempo y concentración-dependientes (ej: azitromicina)	AUC _{ct} -t/CIM > 125 predice éxito terapéutico con Quinolonas, gluco péptidos, azitromicina, linezolid, tetraciclinas, telitromicina y Q-D.
% T > CIM	Es el porcentaje del tiempo entre dosis en que la concentración sérica del antibiótico es superior a la CIM del microorganismo	Parámetro más útil para aquellos antibióticos considerados tiempo dependientes	%T>CIM > 40% predice éxito terapéutico para penicilinas frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Indices PK/PD: predicción de eficacia

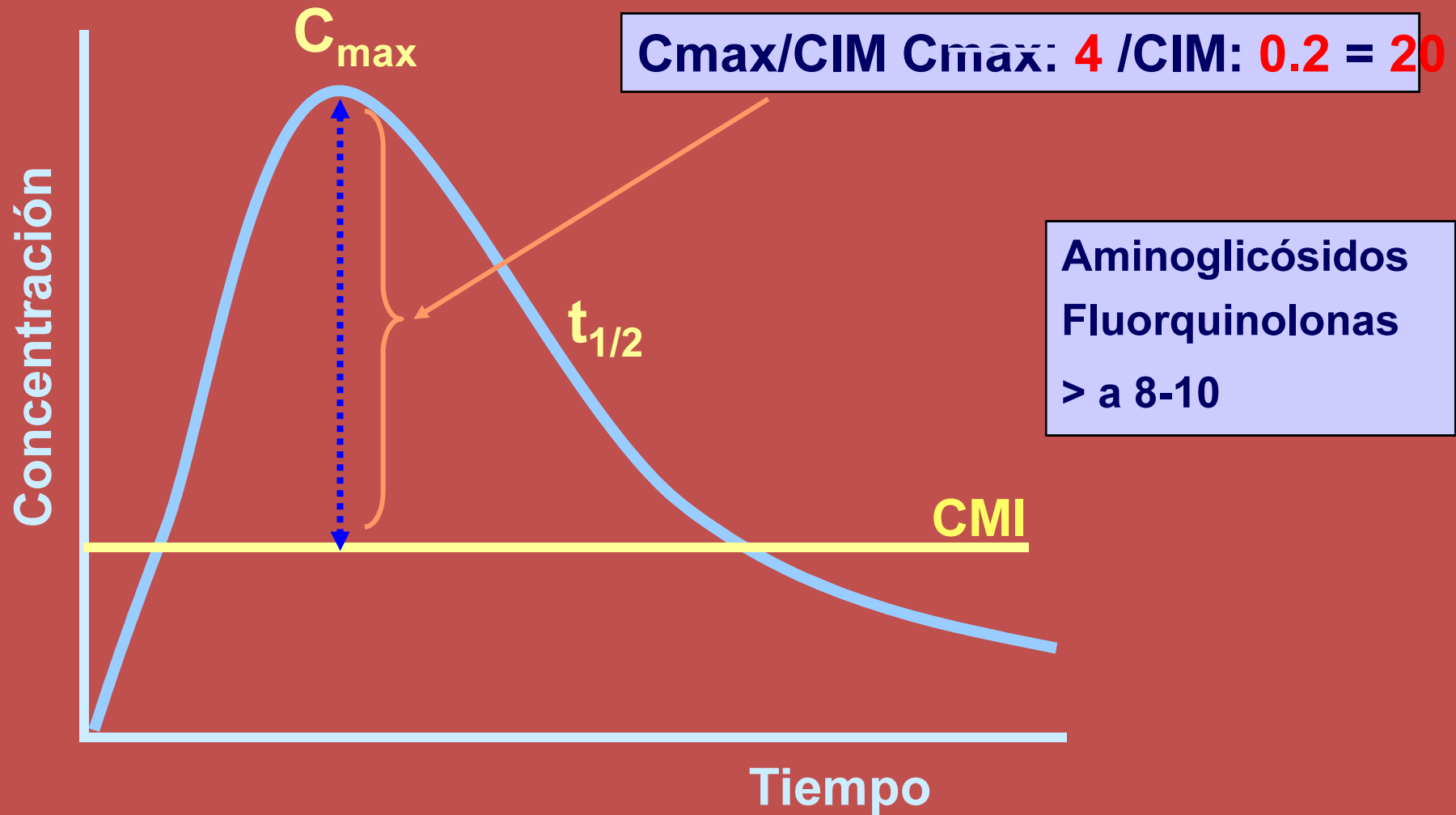
1. C_{max}/CIM : Cociente Inhibitorio

C_{max}/CIM	Relaciona la concentración máxima que logra el antibiótico en el suero con la CIM de la bacteria infectante	Se lo considera un buen índice para antibióticos concentración Dependientes: AG,FQ
> 10		

Objetivo terapéutico: Alta concentración máxima

Eficacia: concentraciones séricas superiores a 10 veces la CIM del microorganismo

Indices PK/PD: predicción de eficacia





CATEGORIAS CLINICAS

Ejemplo: Paciente febril y con estado confusional.

Cultivo de orina: *Escherichia coli* con CIM a gentamicina de 3 mg/L

Concentración	cociente	CATEGORIA (Cmax./CIM)	
Orina	80-90mg/l	$90/3 = 30$	Sensible (S)
Sangre	5-8 mg/l	$6/3 = 2$	Intermedia(MS)
L.C.R.	0.2 mg/l	$0.2/3 = 0.06$	Resistente (R)



Indices PK/PD: predicción de eficacia

2. AUC_{ct}/CIM

**AUC_{ct}/
CIM
> 125**

Es la relación entre el área bajo la curva de concentración del antibiótico en el tiempo (24 hs) y la CIM de la bacteria

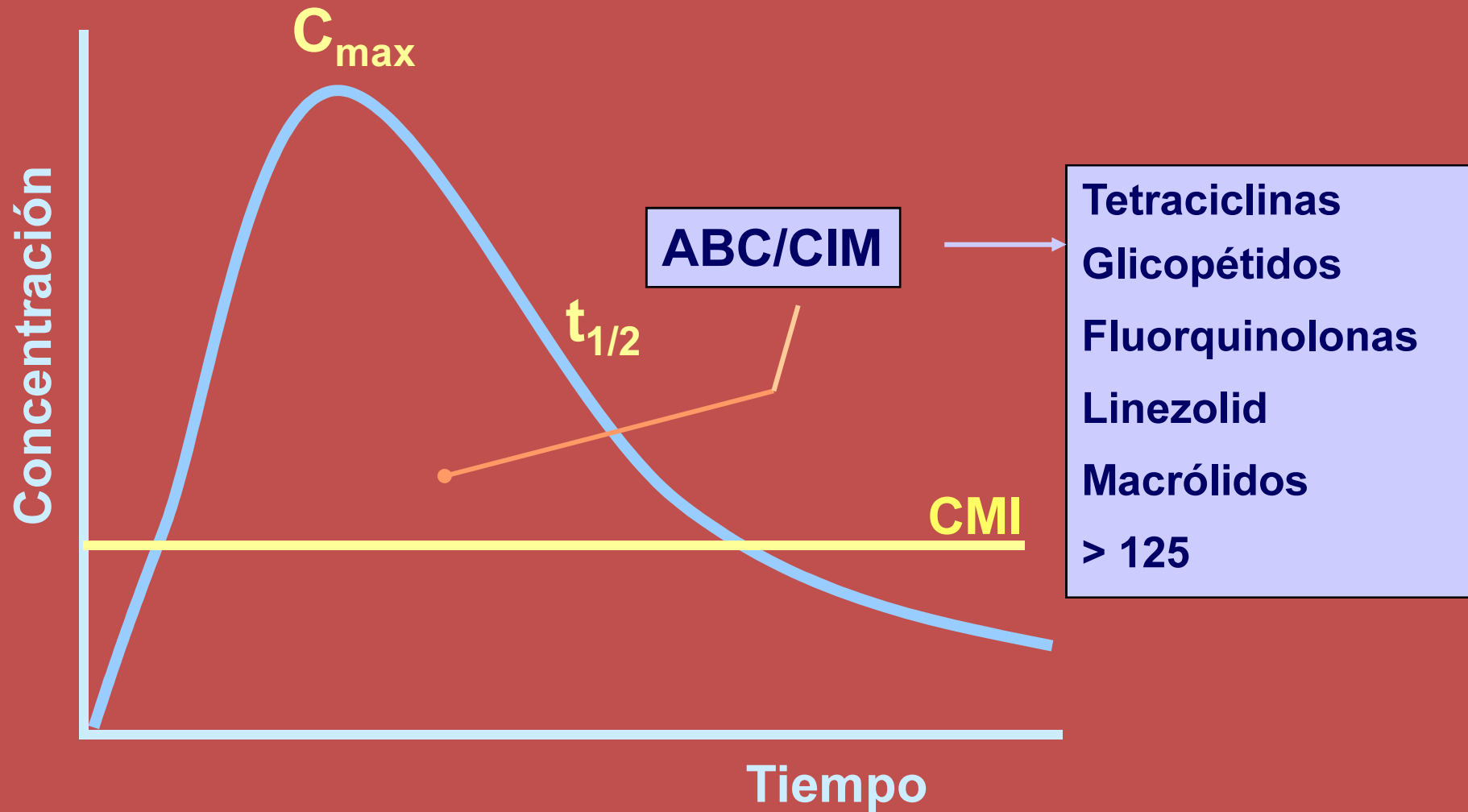
A este parámetro se lo considera útil tanto para antibióticos concentración dependientes como para aquellos con propiedades intermedias entre tiempo y concentración-dependientes (FQ, GP, Azitro)



AREA BAJO LA CURVA (ABC)

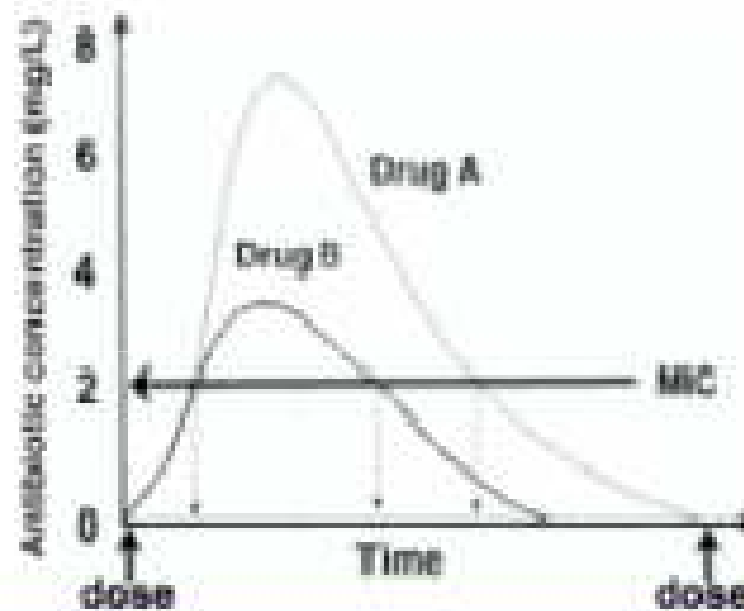
- **Son las concentraciones séricas del fármaco libre (no unido a proteínas) en función del tiempo.**
- **Se expresa en mgxh/l .**
- **Depende de la dosis, vía de administración y biodisponibilidad.**

Indices PK/PD: predicción de eficacia





COMPARACIÓN DE DOS DROGAS CONTRA UN MICROORGANISMO CON UNA CIM DE 2 ug/ml



La droga A muestra niveles por encima de la CIM durante 50% del inter
Mientras que la droga B lo hace en un 30% del mismo.

Indices PK/PD: predicción de eficacia

3. % T/CIM

% T > CIM

40-50%

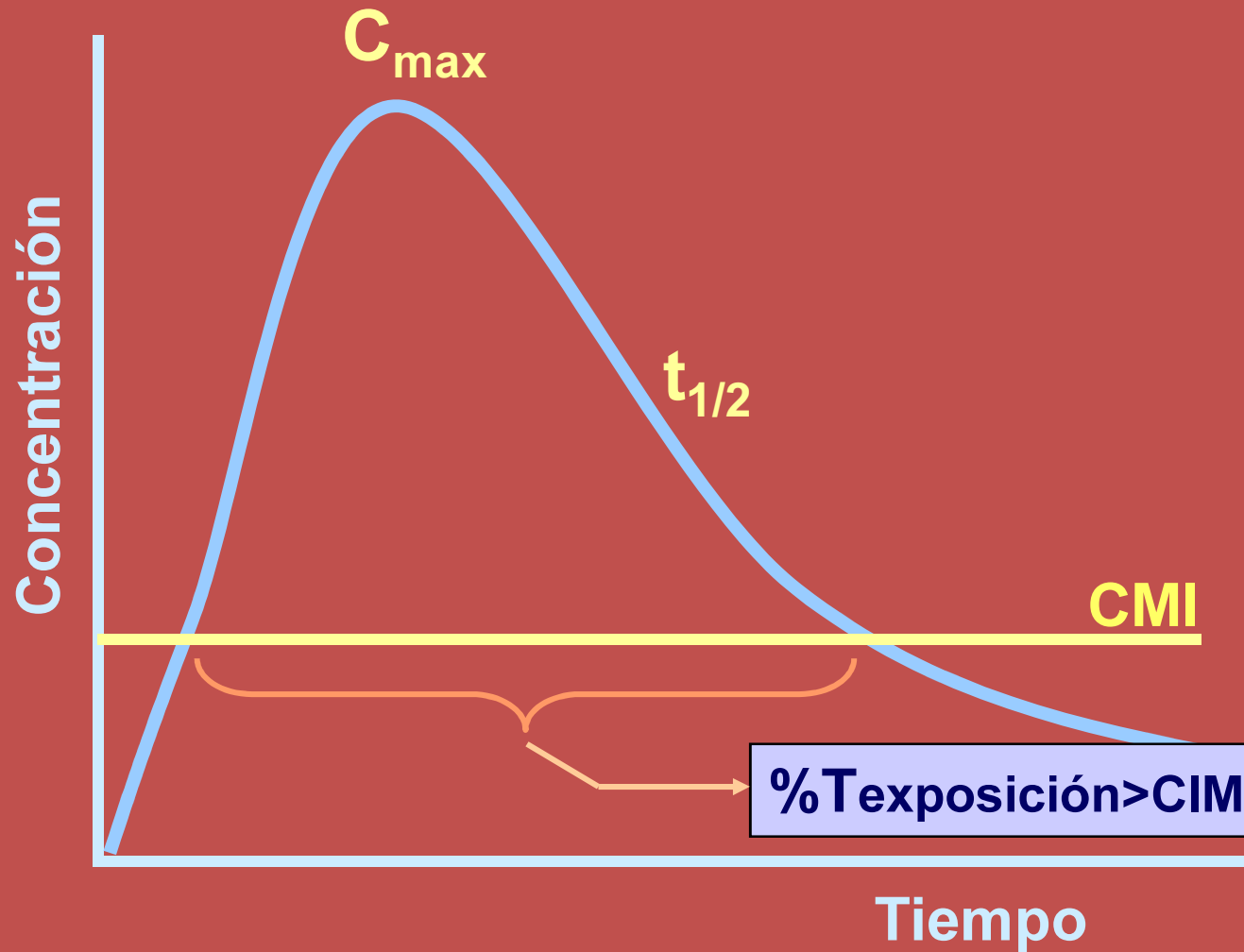
Es el porcentaje del tiempo entre dosis en que la concentración sérica del antibiótico es superior a la CIM del microorganismo

Parámetro más útil para aquellos antibióticos considerados tiempo dependientes

Valores recomendados para bacteriostasis y bactericidia:

- ✓ 40% y 60-70% para cefalosporinas
- ✓ 30% y 50% para penicilinas
- ✓ 20% y 40% para carbapenemes

Indices PK/PD: predicción de eficacia



Beta-lactámicos
➤ 40-50%
➤ Sirve también
para macrólidos y
clindamicina



Ejemplo de definición del punto de corte de sensibilidad por parámetros pk/pd

- **ATB: CEFEPIMA**
- **Esquema terapéutico: 1g/8 hs**
- **Parámetro pK/pD que predice éxito terapéutico: % T>CIM > 35-40%**
- **Tiempo equivalente al 37.5% del intervalo entre dosis: 3 hs**
- **Concentración media de cefepima a las 3 hs: 4 mg/l**
- **Punto de corte de sensibilidad para FEP: $S \leq 4$ mg/l**
- **SENSIBLE: EFICACIA CLÍNICA**

Ejemplo de definición del punto de corte de sensibilidad por parámetros pk/pd

- **ATB: CEFEPIMA**
- **Esquema terapéutico: 1g/12 hs**
- **Parámetro pK/pD que predice éxito terapéutico: % T>CIM > 35-40%**
- **Tiempo equivalente al 37.5% del intervalo entre dosis: 4.5 hs**
- **Concentración media de cefepima a las 4.5 hs: 1mg/l**
- **Punto de corte de sensibilidad para FEP: $S \leq 4 \text{ mg/l}$**
- **RESISTENTE: FRACASO TERAPÉUTICO**

Informe CLSI según pk/pd

S S

B	Doxipenem	10 µg	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4	(25) Interpretive criteria are based on a dosage regimen of 500 mg every 8 h.
B	Ertapenem	10 µg	≥22	19-21	≤18	≤0.5	1	≥2	(26) Interpretive criteria are based on a dosage regimen of 1 g every 24 h.
B	Imipenem	10 µg	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4	(27) Interpretive criteria are based on a dosage regimen of 500 mg every 6 h or 1 g every 8 h.
B	Meropenem	10 µg	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4	(28) Interpretive criteria are based on a dosage regimen of 1 g every 8 h.



ATB con ACTIVIDAD TIEMPO-DEPENDIENTE

La muerte bacteriana NO se incrementa con la concentración del antimicrobiano sino con el tiempo en que actúa.

Objetivo terapéutico. Aumentar el tiempo en que las concentraciones del ATB superan la CIM de la bacteria.

Eficacia. Cuando en el 45-50% del intervalo entre dosis las concentraciones superan la CIM

Ejem. Penicilinas, Cefalosporinas, Eritromicina



Probability of Target Attainment (PTA)

- Esta propiedad expresa el porcentaje de individuos que alcanzarían el éxito terapéutico con un esquema antibiótico en particular.
- Está considerado que debería ser superior al 90% para que este esquema sea aceptable.



CATEGORIAS CLINICAS:

En función del grado de respuesta del paciente al tratamiento

- **Sensible:** Respuesta favorable en más del 95% de los pacientes infectados
- **Intermedia:** Respuesta favorable en el 90-95% de los pacientes
- **Resistente:** Respuesta favorable en menos del 90% de los pacientes



Ventajas de aplicar criterios pK/pD para el tratamiento de una infección

- **Erradicación bacteriana completa**
- **Minimizar el riesgo de selección de resistencia**
- **Evaluar esquemas terapéuticos en pacientes individuales.**
- **Ayudan a seleccionar mejor la droga e identificar la posología más idónea.**
- **Avalar cambios en formas de dosificación, posibilidad de infusión continua.**



Muchas gracias