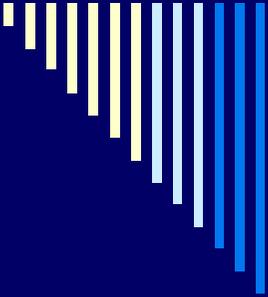


Aplicaciones Clínicas de conceptos PK/PD

Dr. Alejandro Cané
Medico Pediatra Infectologo
Departamento Materno Infantil
Hospital Universitario Austral

VII Congreso Argentino de Infectología Pediátrica
Sociedad Argentina de Pediatría
3-5 de Abril, Córdoba
Argentina

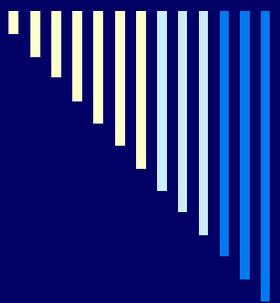




TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA

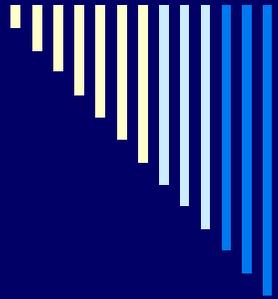
El objetivo del tratamiento es conseguir concentrar en el lugar de la infección suficiente cantidad de Antibiotico para inhibir ó destruir a los microorganismos

Eagle 1948



FINALIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO

- Curación clínica del paciente
 - Erradicación del patógeno (curación microbiológica)
 - No producir efectos indeseables
 - No seleccionar bacterias resistentes
 - No alterar el medio ambiente
-

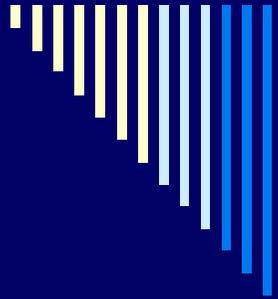


REGLAS DE JAWETZ (1952)

Bacteriostático + Bacteriostático = Sumación

Bacteriostático + Bactericida = **Puede ser** antagónico

Bactericida + Bactericida = **Puede ser** sinérgico



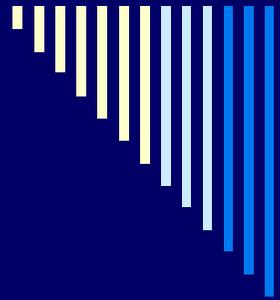
EFEECTO DE LAS ASOCIACIONES DE ANTIMICROBIANOS

Sinergismo $A + B > 2A \text{ ó } 2B$

Antagonismo $A + B < A \text{ ó } B$

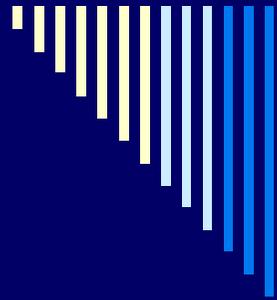
Indiferencia $A + B = A \text{ ó } B$

Sumación $A + B = 2A \text{ ó } 2B$

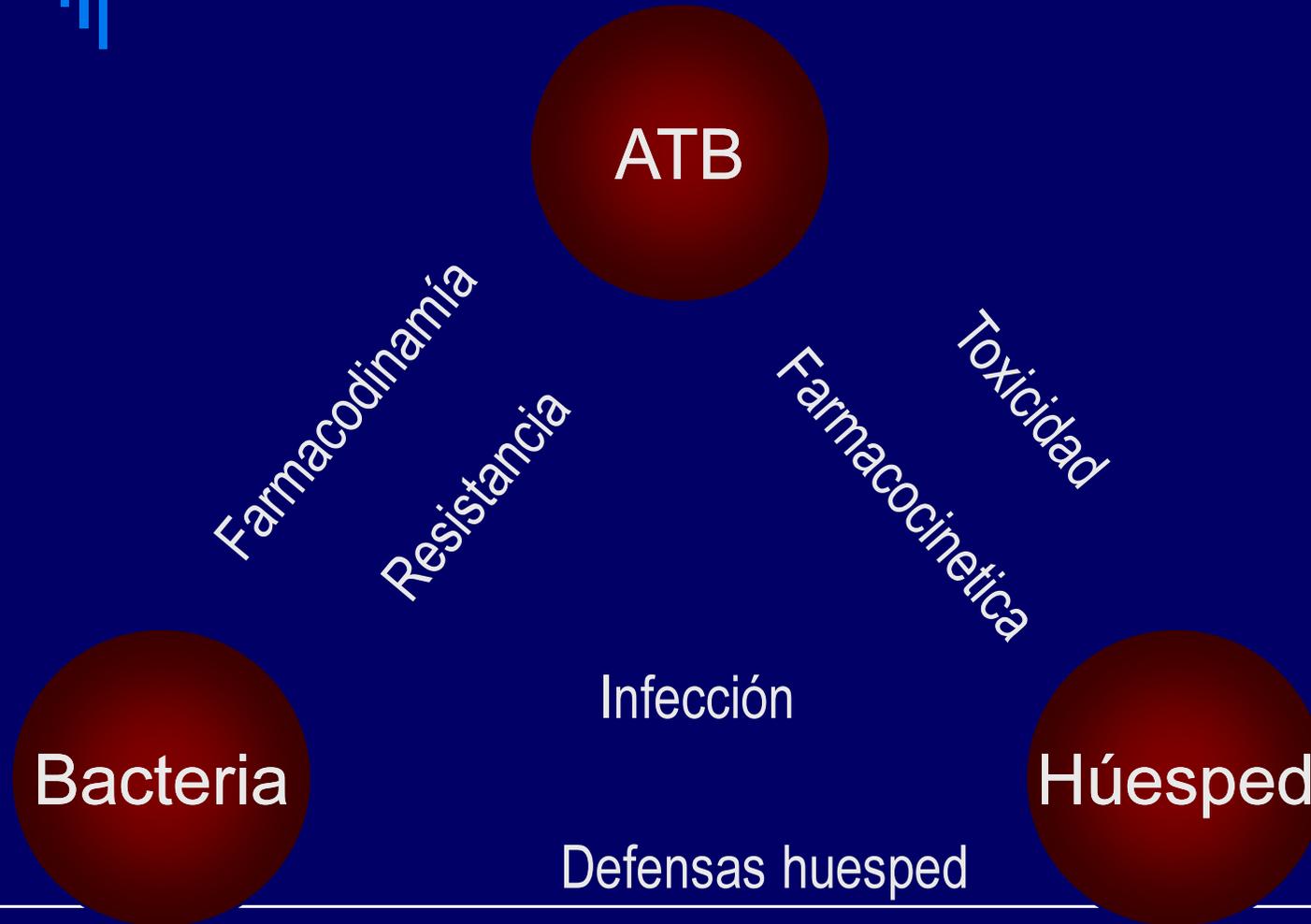


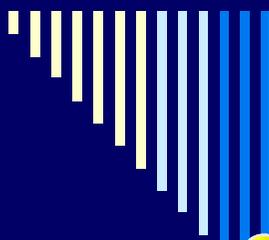
INDICACIONES DE LAS ASOCIACIONES

- 1.- En espera de resultados en infecciones graves
- 2.- Infecciones mixtas no cubiertas por un solo antimicrobiano
- 3.- Reducir la dosis de un antimicrobiano tóxico
- 4.- Prevenir la aparición de resistencias
- 5.- Conseguir sinergias con bacterias multirresistentes



Mejorando la Probabilidad de Exito clínico





C_{max}/C_{min}

Pico/CIM

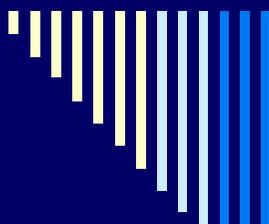
M - C / C_A

AUIC

T > MIC

AUC > MIC

PAE



Parámetros PD predictivos

Parametro
correlaciona
con eficacia

T>CIM

AUC: CIM

C_{max}: CIM

Ejemplos

Penicilina
Cefalosporinas
Carbapenems
Macrolidos

Azitromicina
Fluoroquinolonas
Ketolidos

Fluoroquinolonas
Aminoglicosidos

Muerte
bacteriana

T-dependiente

Concentración-
dependiente

Concentración-
dependiente

Objetivo
Terapeutico

Optimizar duracion
de exposicion

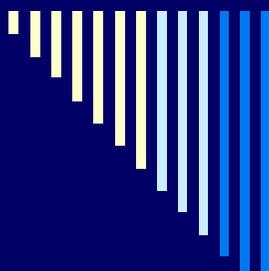
Maximizar
exposicion

Maximizar
exposicion

Drusano & Craig. J Chemother 1997;9:38-44

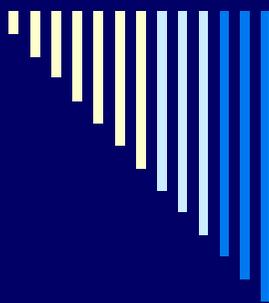
Drusano et al. Clin Microbiol Infect 1998;4 (Suppl. 2):S27-41

Vesga et al. 37th ICAAC 1997



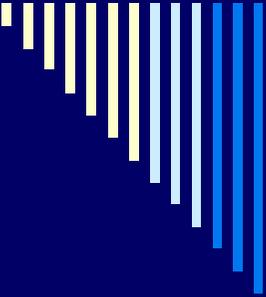
CUÁL ES EL VALOR CLÍNICO DE LOS PARÁMETROS PK/PD





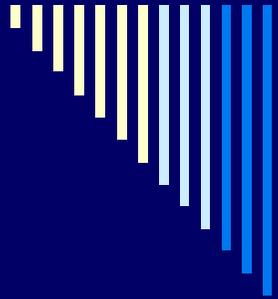
Caso Clínico 1

- Una niña de 14 años de edad consulto a una clínica con fiebre recurrente; su temperatura había alcanzado los 39,5 c hasta 3 veces por semana en los últimos meses. Ella padecía enfermedad pulmonar obstructiva crónica y había sido sometida a cirugía de injerto de bypass aortoiliaca luego de accidente a los 10 años de vida. Refería un absceso de la pierna derecha de etiología desconocida años atrás
 - Evaluación diagnóstica inicial ambulatoria no reveló hallazgos significativos, pero 1 de 8 conjuntos de cultivos de sangre obtenidos durante un período de 5 días de observación fue positivo para *Streptococcus anginosus*.
-



Caso Clínico 1

- El tratamiento antimicrobiano se inició con penicilina G administrada por vía intravenosa 4 veces al día durante 4 semanas, lo que dio lugar a una aparente recuperación completa y sin resultados de cultivo de sangre positivo adicional.
 - La paciente fue hospitalizada y se realizó un laboratorio clínico, exhaustivo y evaluación de imágenes, incluyendo la ecografía abdominal y Ecocardiografía, los hallazgos de los cuales fueron todos negativos. Durante la estadía en el hospital , todos los resultados de seguimiento de hemocultivos realizados fueron negativos hasta el día antes en que la paciente egresaría, cuando tuvo otro cultivo positivo para *S. anginosus*
-



SELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO

Fundamento microbiológico

Farmacocinética/Farmacodinamia (PK/PD)

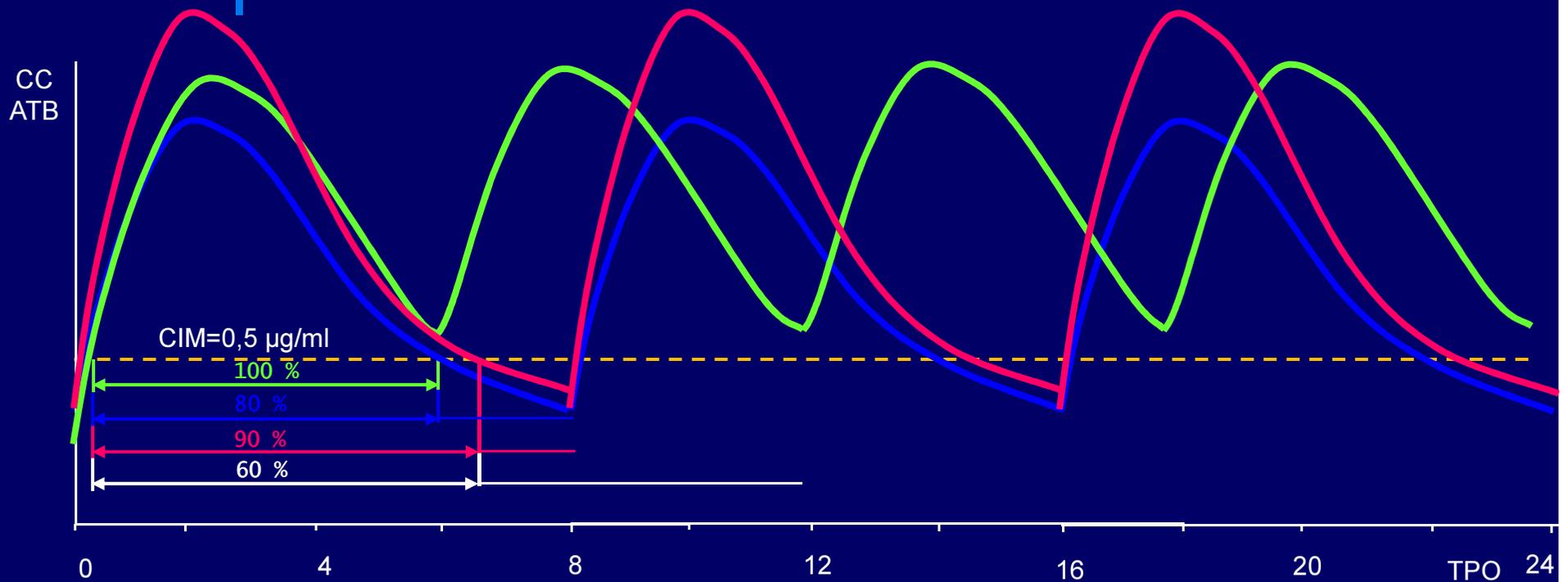
Pocos efectos indeseables

Efectos beneficiosos no antibióticos

Eficacia clínica y microbiológica

Aceptación y cumplimiento

Cambio del T>CIM para distintas dosificaciones de Penicilina

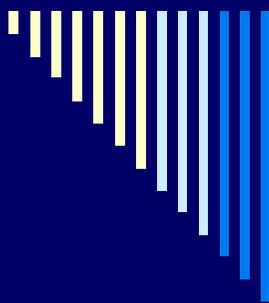


500 mg cada 6 horas

500 mg cada 8 horas

1000 mg cada 8 horas

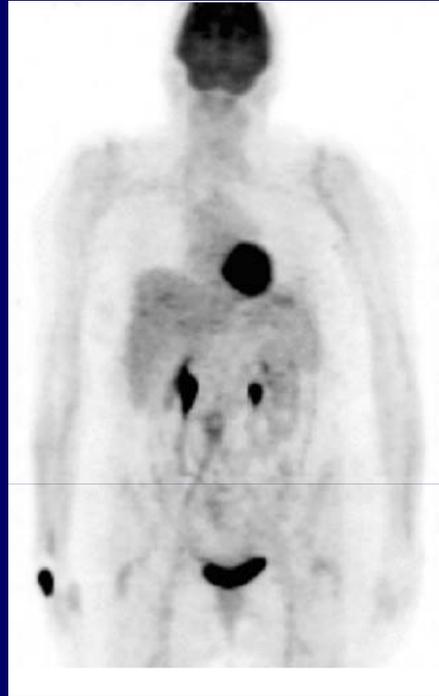
Dosificaciones



Caso Clínico 1

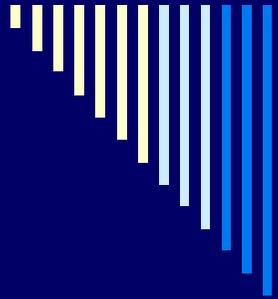
- Se intensificaron los estudios de imágenes para encontrar un foco primario de infección. Resultados de la Ecocardiografía fueron repetidamente negativos,
 - Hallazgos de la gammagrafía ósea y la resonancia de la resonancia magnética de la columna vertebral también fueron negativos, sin evidencia de osteomielitis vertebral.
 - TAC de cuerpo entero y un análisis de leucocitos no revelan hallazgos anormales que sugieran la presencia de un absceso oculto.
 - Finalmente, la exploración de tomografía por emisión de positrones reveló injerto de bypass de signos sugerentes de una infección crónica asociada a injerto aortoiliaco del paciente.
-

Caso Clínico 1



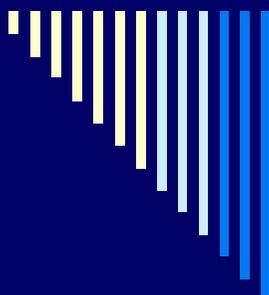
- Cirugía vascular reveló un bypass infectado
- La prótesis vascular fue removida y reemplazada y sin complicaciones adicionales.

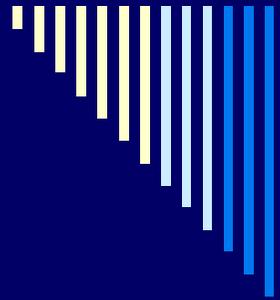




PRINCIPALES PATÓGENOS NOSOCOMIALES MULTIRRESISTENTES

- ❑ *Staphylococcus aureus* Resistente Meticilina
- ❑ *Enterococcus* Resistentes a Glucopéptidos
- ❑ Enterobacterias B.L.E.E.
- ❑ Enterobacterias hiperproductoras de AmpC
- ❑ *Pseudomonas aeruginosa* Multi-R
- ❑ *Acinetobacter baumannii* Multi-R

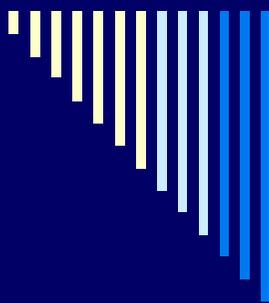




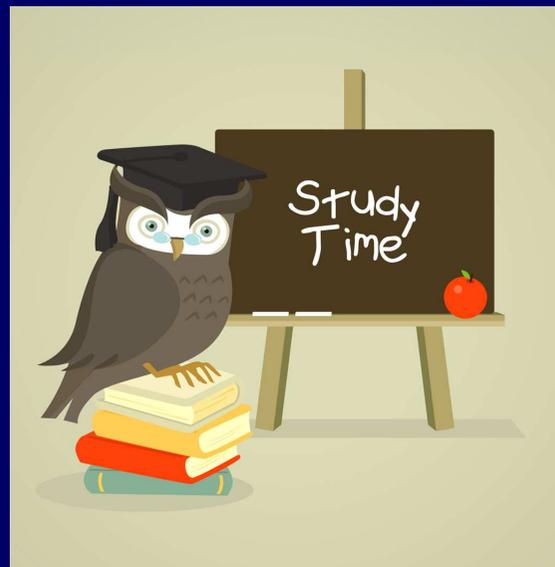
Manejo del paciente individual

- **Calculo del parámetro PK/PD correspondiente**
- **Elección de la droga ideal**
- **Elección de la dosificación más apropiada**

Muy útil para gérmenes multi R
De los males el mejor!!!!

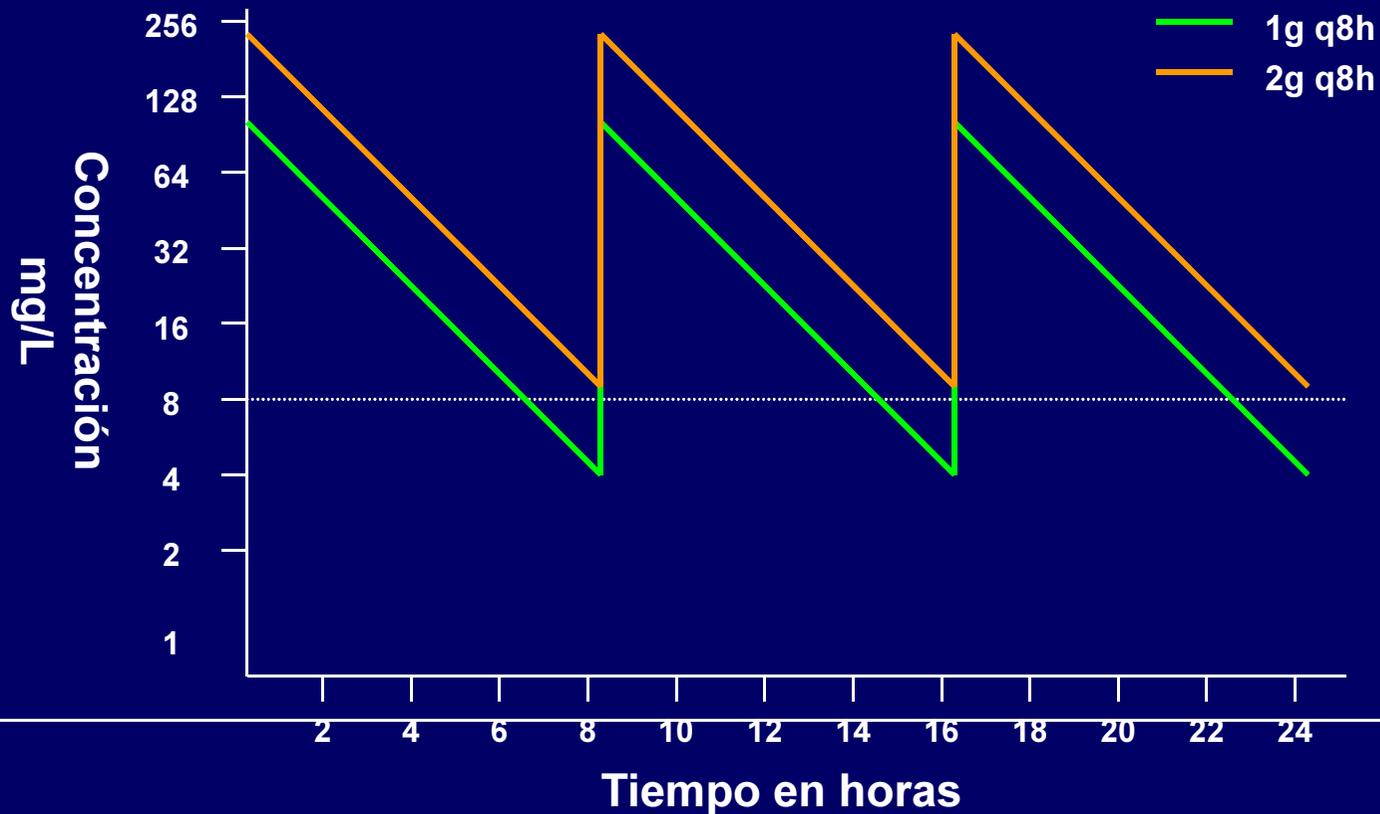


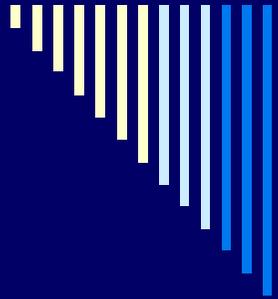
Optimización PK/PD de la terapéutica antipseudomónica



Optimización PD betalactámicos en *P.aeruginosa*

- Dosis más altas
- Dosis más frecuentes
- Infusión continua
- Prolongar el tiempo de infusión

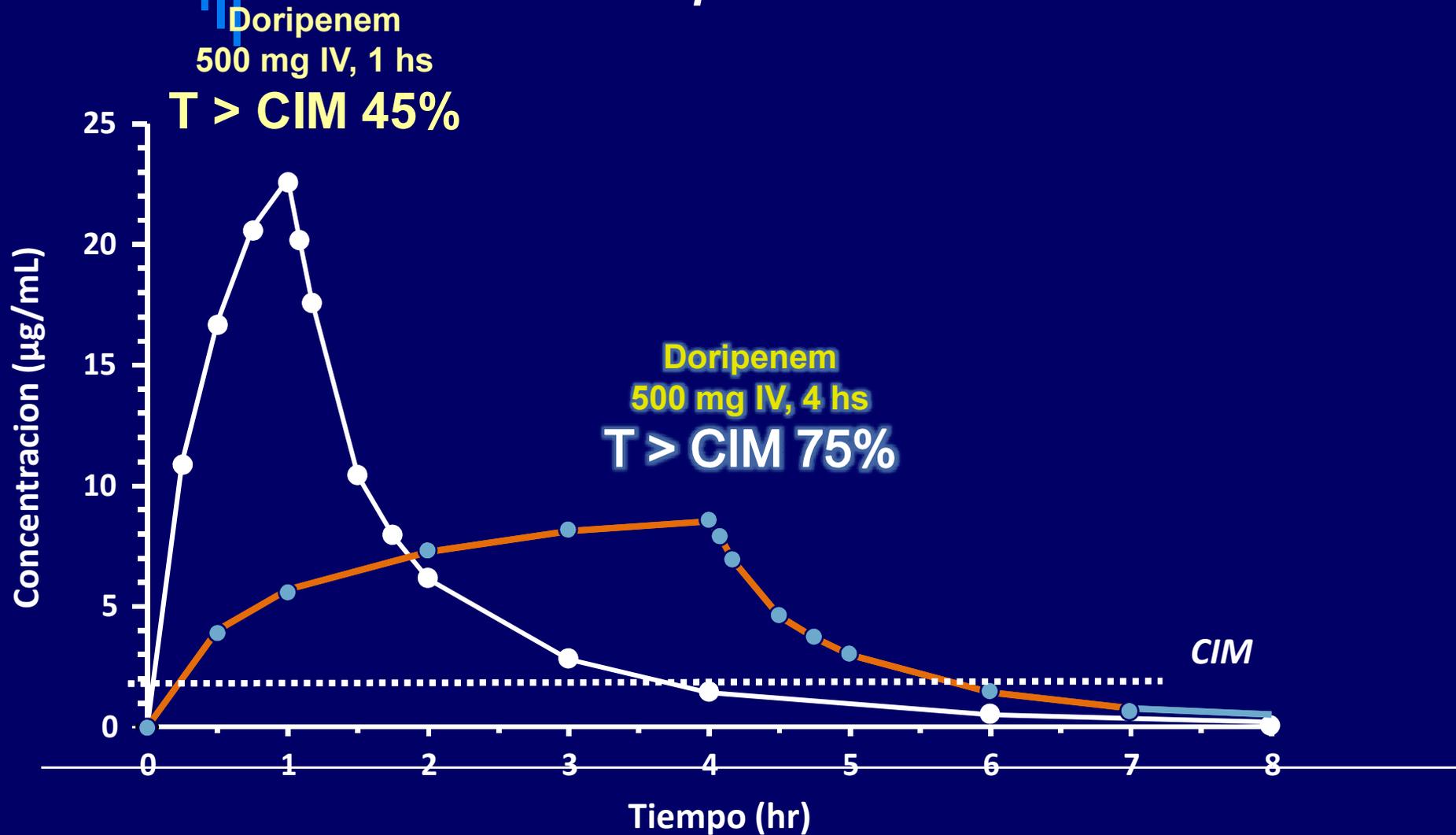


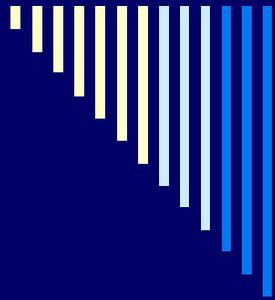


Inconvenientes infusión continua betalactámicos

- Necesidad acceso permanente y exclusivo
- Variabilidad farmacocinética
- Mantener niveles 4-8 veces CMI
- Toxicidad
 - SNC, Toxicidad hematológica
 - Específico: barro biliar ceftriaxona
- Estabilidad: carbapenemes, penicilina
- Productos degradación: ceftazidima

Doripenem y actividad antipseudomona





Beneficios farmacodinámicos de los carbapenems

- La actividad bacteriostática y bactericida de los beta lactámicos depende del tiempo en que los niveles de droga libre superan los de la CIM¹
- Los carbapenems tienen el menor % de tiempo > CIM requerido comparado con penicilinas y cefalosporinas¹

% T > MIC

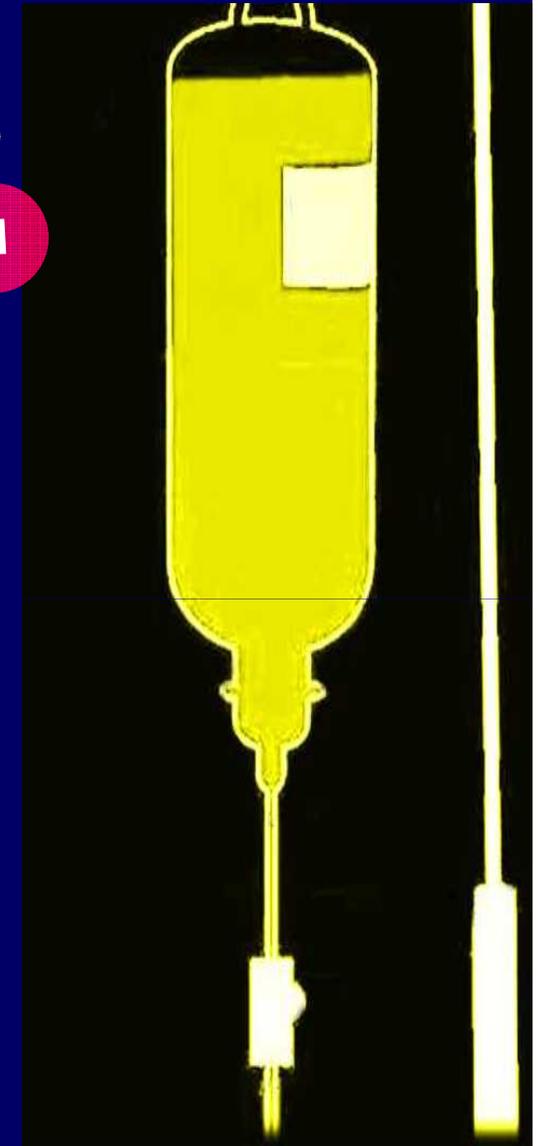
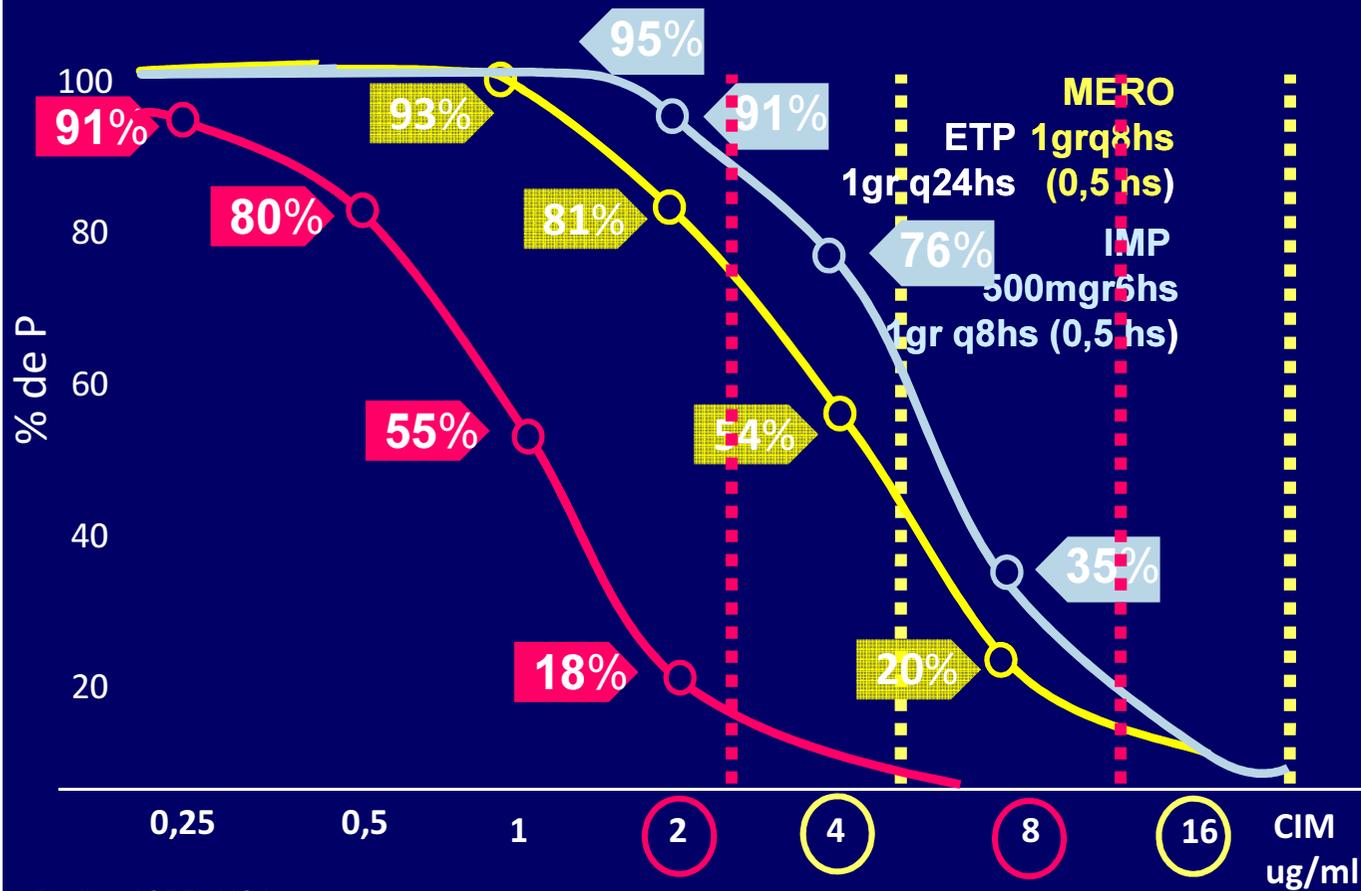
	Bacteriostático (%)	Bactericida* (%)
Cefalosporinas	35 - 40	60 - 70
Penicilinas	30	50
Carbapenems	20	40

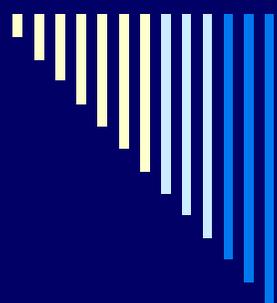
Monte carlo SIM.

Probabilidad de alcanzar $T > CIM$ de $\geq 35\%$

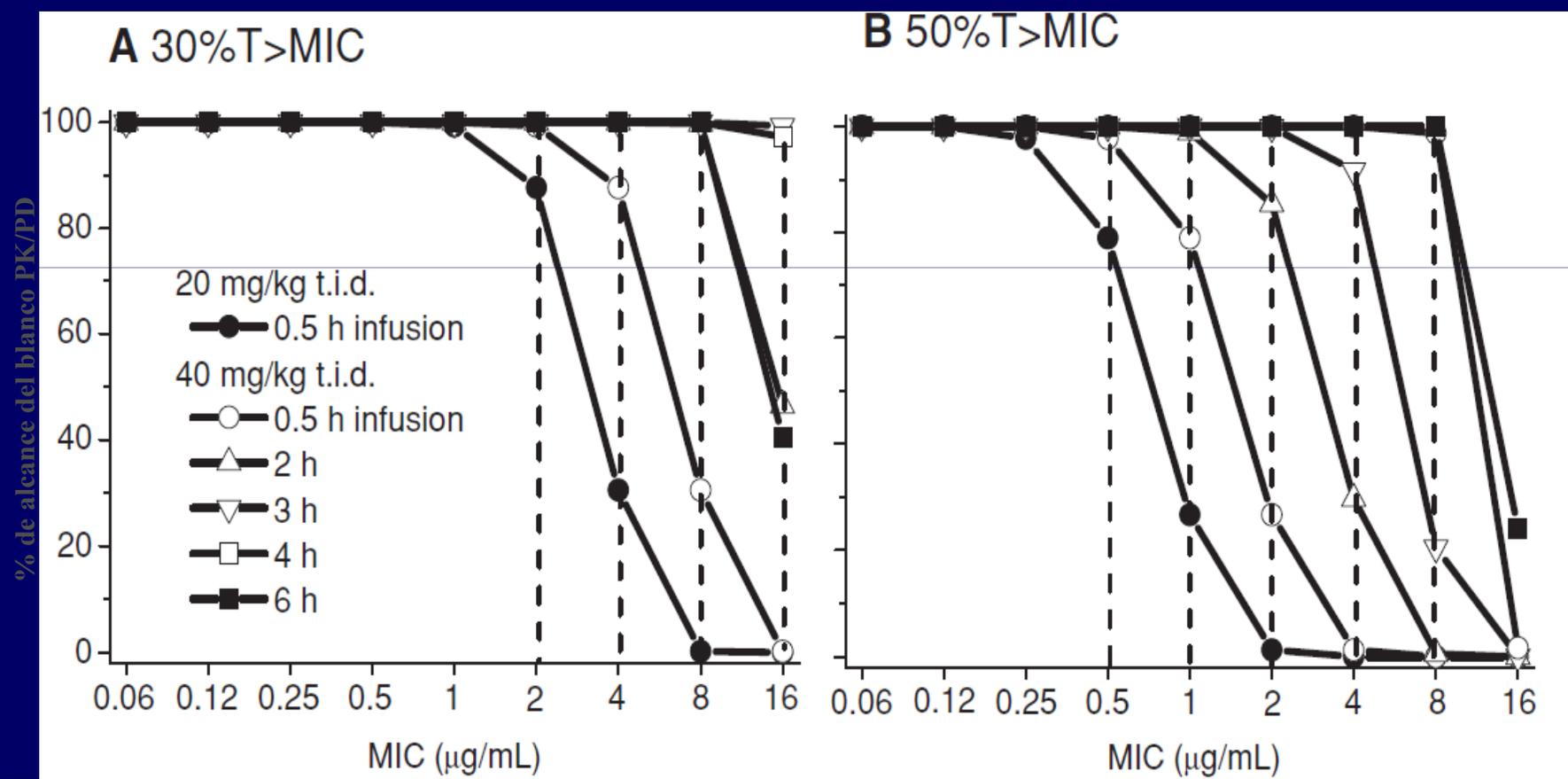
IMP, MER Y DOR $S \leq 1$ $R \geq 4$; $S \geq 23\text{mm}$ $R \leq 19\text{mm}$

ETP $S \leq 0.25$ $R \geq 1$





Probabilidad de alcanzar el blanco PK/PD para \neq dosific de MER en Pacientes PEDIATRICOS



Actividad *In vitro* de tigeciclina y polimixinas frente a Gram-negativos carbapenem-R

Tigeciclina + Colistin/Polimixina B

KPC-EB¹

Pournaras et al.¹
Elemam et al.²

Carb-R-AB²

Sopirala et al.³
Dizbay et al.⁴
Lim et al.⁵
Principe et al.⁶

¹Int J Antimicrob Agents. 2011;37:244-7.

²J Clin Microbiol. 2010;48:3558-62.

³Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:4678-83.

⁴J Antibiot (Tokyo). 2010;63:51-3.

⁵J Antibiot (Tokyo). 2009;62:675-9.

⁶Ann Clin Microbiol Antimicrob.2009;8:18.

Tratamiento empirico para Kpn R a carbapenem

(posible o probable CBPasa en base a factores de riesgo del paciente y epidemiología local)

AGENTES
CORE

SANGRE:
AD MEROPENEM
COLISTIN

PULMON:
AD MEROPENEM
COLISTIN

TGI/biliar:
AD MEROPENEM
TIGECICLINA
COLISTIN

ORINA:
AD MEROPENEM
FOSFOMICINA i.v.

Considerar incluir:
AD TIGECICLINA
GENTAMICINA
FOSFOMICINA i.v.
RIFAMPICINA

**Sinergias con
implicancias clinicas**

Considerar incluir:
RIFAMPICINA
GENTAMICINA
HD TIGECICLINA

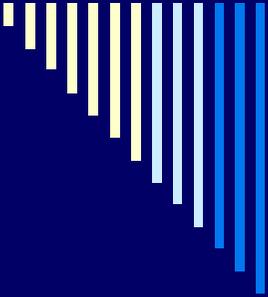
DISCONTINUAR la droga indicada y REEMPLAZAR por otra/s opcion/es SI:
MERO \geq 32 ug/L (Arg. 25%)* PC interino \leq 11mm. (sujeito a revision prox.)
COLISTIN \geq 4 ug/L (Arg. 15%)*
TIGE \geq 8 ug/L (Arg. <5%)* PC interino \leq 16 mm [CA 80%, VME 1%, MAE 19%. JIDC,2012]

MODIFICACIONES
DIRIGIDAS
segun ATB

El algoritmo seria apropiado para Instituciones donde > 50%
de los aislamientos exhiben CIM a meropenem < 32 ug/L (rango tratable con AD)

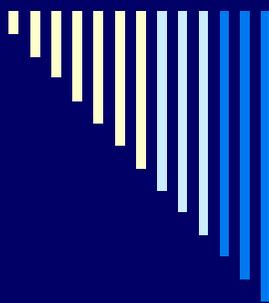
**DOSIS DE CARGA para COLISTIN y TIGECICLINA
(MEROPENEM?)**

Petrosillo N. et al
Expert Rev. Anti.
Infect. Ther.,
2013



Acinetobacter baumannii

- Causa común de infección nosocomial especialmente en UCI
 - Ajuste el fármaco de elección
 - ampicilina/sulbactam o Cefoperazona/sulbactam (sulbactam muy activo frente a *Acinetobacter*)
 - fluoroquinolona agregado de gentamicina para evitar resistencia y sinergia.
 - Imipenem, meropenem puede utilizarse
-



Asociaciones Antibióticas Sinérgicas

- Polimixina B con:

Imipenem, Meropenem, Azitromicina, Rifampicina,
SMX-TMP, Ampic/Sulbactam

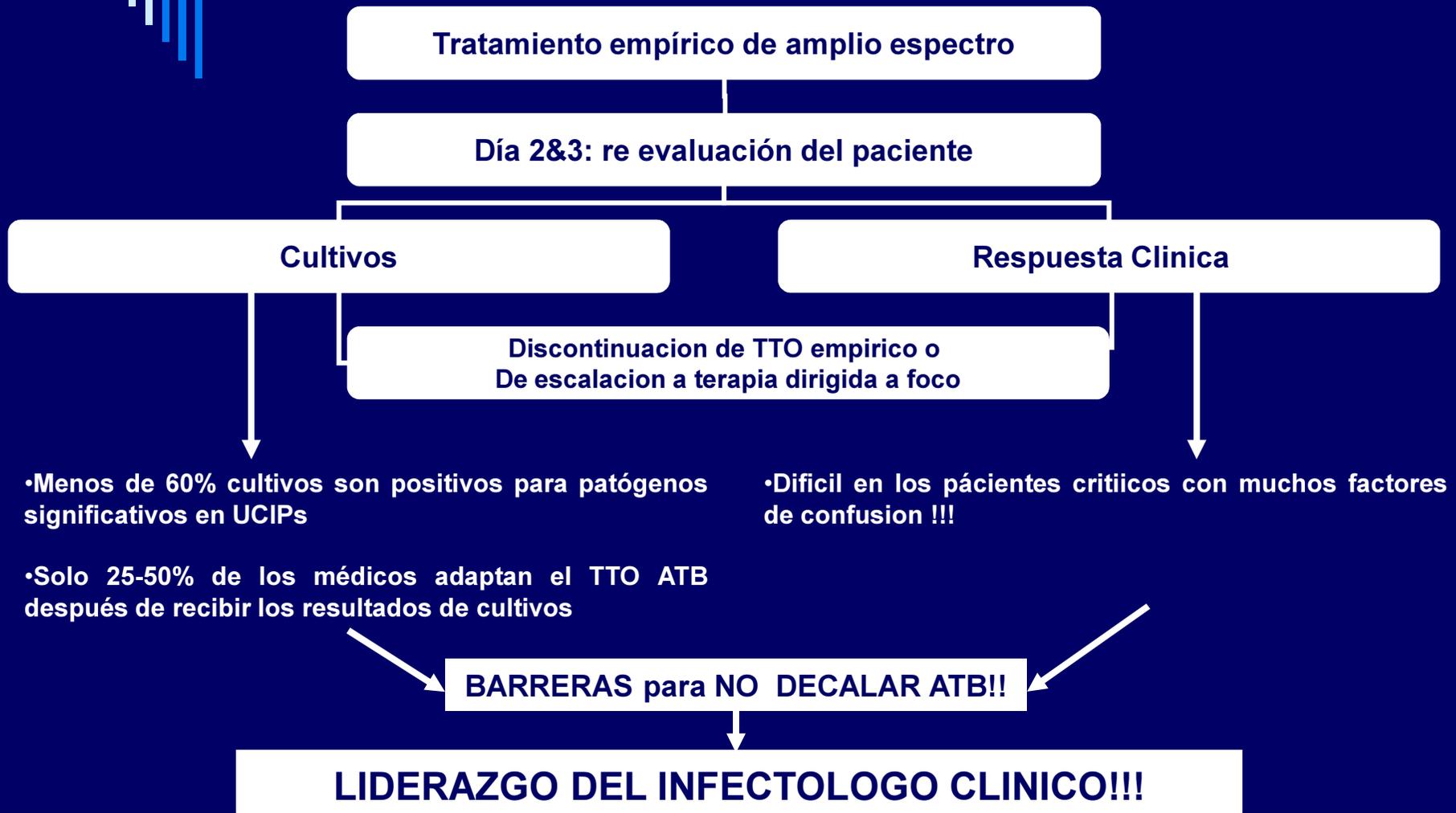
(In Vitro)

- Rifampicina con:

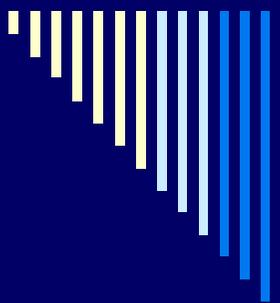
Imipenem o Ticarcilina-clavulanato

(Estudio en roedores)

Estrategia de “descalation”

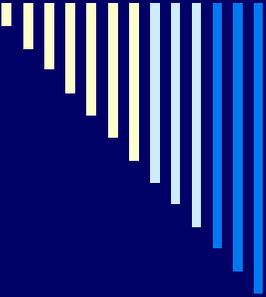






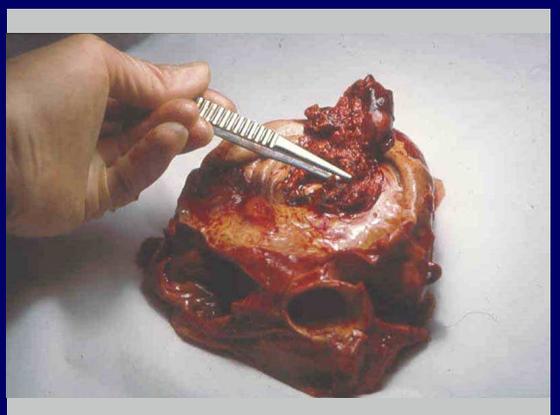
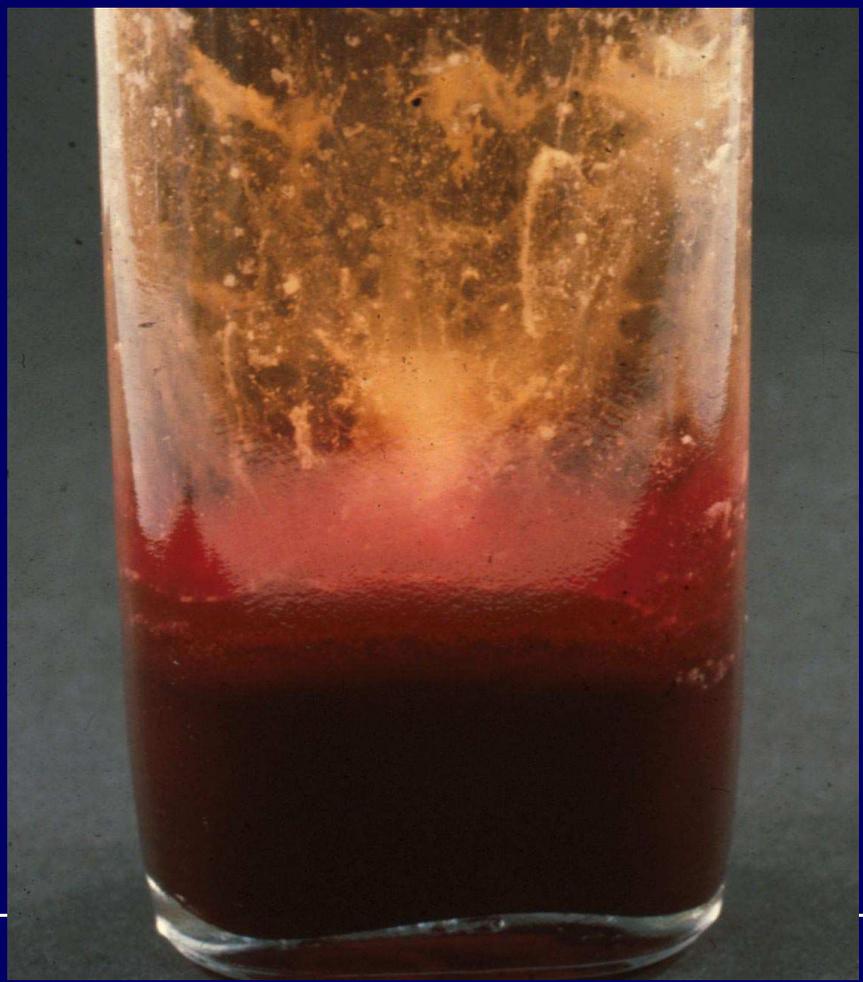
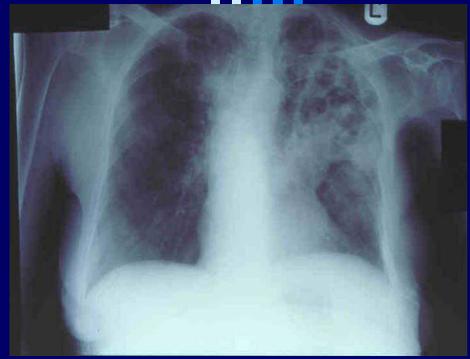
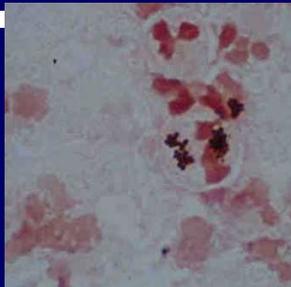
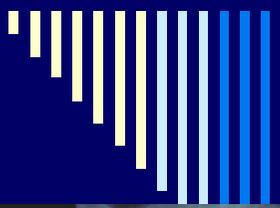
Caso Clínico 2

- Varón de 1 año sin antecedentes patológicos que ingresó por distress respiratorio secundario a bronquiolitis por VSR. Al séptimo día se detectó colonización nasal y bacteriemia, asociada a catéter insertado en vena yugular interna, por *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (SARM). Se retiró el catéter y se inició vancomicina.
- A las 72 h, por persistencia de la bacteriemia, se añadió rifampicina. Persistió la bacteriemia por SARM y se documentó resistencia a rifampicina. La CIM a vancomicina fue de 2 g/ml. Se aumentó la dosis de vancomicina. Mediante eco-Doppler de vasos de cuello se diagnosticó trombosis suboclusiva de la vena yugular derecha



Caso Clínico 2

- Con diagnóstico de tromboflebitis séptica, se combinó vancomicina y linezolid mas terapia trombolitica. Después de 7 días, se negativizaron los hemocultivos.
- La asociación de vancomicina en dosis altas y linezolid se mantuvo 19 días sin deterioro de la función renal. Continuó tratamiento con linezolid oral hasta completar 4 semanas desde los hemocultivos negativos.
- A las 8 semanas de finalizado el tratamiento, reingresó por bacteriemia por SAMR secundaria a espondilodiscitis en L5 y absceso epidural anterior. La bacteriemia persistió 6 días, a pesar de altas dosis de vancomicina y concentraciones séricas adecuadas. Se descartó endocarditis. El perfil de resistencia antibiótica de la cepa era idéntico al episodio previo. Se mantuvo igual tratamiento.
- Al mes se objetivó mejoría de la lesión mediante resonancia magnética y al sexto mes persistió buena evolución clínica.



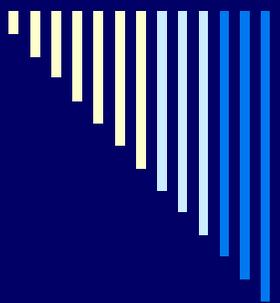
Reviews

Fifteen Years' Experience with Staphylococcus Septicemia in a Large City Hospital*

*Analysis of Fifty-five Cases in the Cincinnati General
Hospital 1940 to 1954*

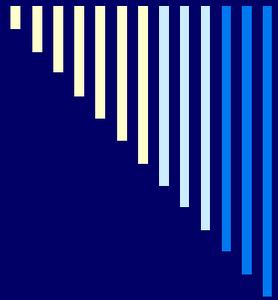
RODMAN WILSON, M.D. and MORTON HAMBURGER, M.D.
Cincinnati, Ohio

- 55 casos (64% endocarditis)
- Mortalidad 71%
- “Ningún regimen con un solo ATB puede ser recomendado con seguridad.....pero varias combinaciones, de penicilínicos, tetraciclinas, cloranfenicol y eritromicina sugieren éxito Y deberian ser administrados por al menos 6 semanas.”



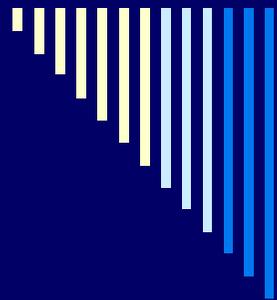
Que sabemos en 2014?

1. Rapida identificación y remoción del foco (pus) mejora la evolución.
 2. Tratamientos antimicrobianos prolongados son necesarios para lograr curación.
 3. Los glicopeptidos no son tan buenos como los antibioticos beta-lactamicos
-



Que no sabemos?

- Son algunos beta-lactamicos mejores que otros?
- Dosis ideal?
- Mejor forma de administración?
- Duracion optima de tratamiento?
- Combinaciones o solo un ATB?
- Cuál es el rol de los nuevos agentes:linezolid, daptomicina, tigeciclina ?



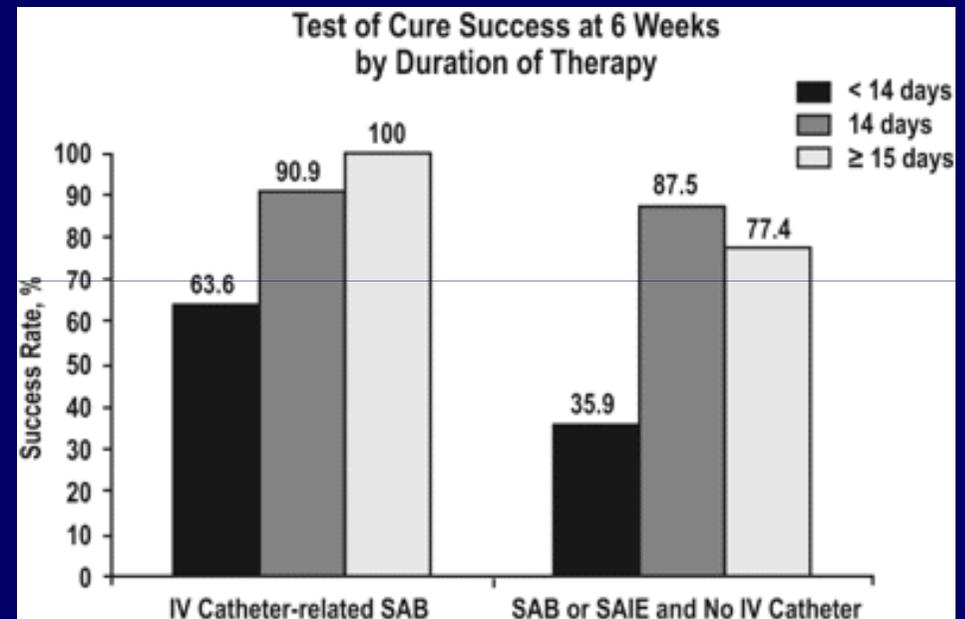
Tratamientos antimicrobianos prolongados son necesarios para lograr curación

1 RCT. 11 adultos with SAB. 2 vs 4 semanas de TTO

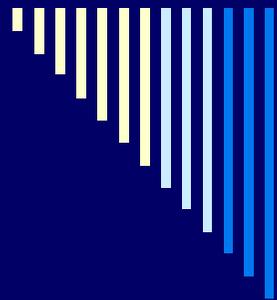
- Resto de evidencia es observacional (>20 estudios)

Thomas and Morris, *Int Med J.* 2005.

- 276 casos de IRC SA
- 9% mortalidad; 4% enfermedad metastatica
- 33% <10 días de antibioticos
- No relación entre evolucion y duración de TTO



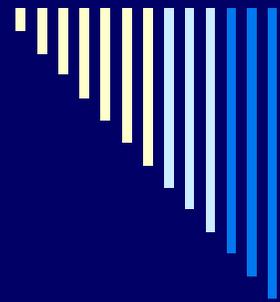
235 pacientes: 46 relacionadas CVC



Infusión continua vs intermitente

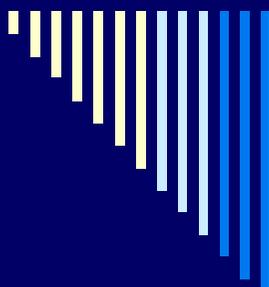
- IIV 15mg/kg c/12h. Di 15mg/kg C_{ss} 10-15mcg/ml
- CIV 30mg/kg Di 15mg/kg
C_{ss} 20-25mcg/ml

	Conc mcg/ml	T C _{ss} (h)	Costo det. \$/pte	Costo VCN \$/pte
IIV	15±9	51±39	301±100	152±76
CIV	24±8	36±31	193±56	127±60



Infusión continua vs intermitente

- En pacientes con neumonía, demuestra una mayor supervivencia de los tratados con perfusión continua



Infusión Continua de ATB

Tiempo-Dependiente en infecciones por Gram-Positivos.

- Concentraciones alcanzadas con regímenes aprobados de provee adecuado %T>CIM para Gram-positivos susceptibles ...
- ...pero hay que tener cuidado con no usar dosis inferiores a las recomendadas:
 - Recordar la variabilidad de PK entre pacientes
 - Usar esquemas y dosis “agresivas”.
- Se puede considerar para el tratamiento de infecciones por Gram-positivos en pacientes que:
 - No han tenido adecuada respuesta clínica o microbiológica a los regímenes convencionales
 - Tienen infecciones donde la penetración del ATB juega un rol en la falla terapéutica. (ej endocarditis)
- Situaciones clínicas en las cuales puede usarse infusión continua:
 - Endocarditis por SAMR, coagulasa-negativo staphylococci, enterococcus
 - Meningitis por Gram-positivos
 - Artritis Septica, osteomielitis
 - Neumonía por Gram-positivos, abscesos pulmonares

Discontinuación apropiada de ATB

“PROLONGADO No es Necesariamente MEJOR”

IIH con adecuado control

Resolucion de signos clinicos de infeccion

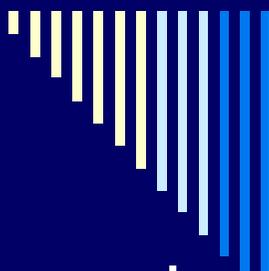
4-7d

Si

- Fiebre
- GB
- PCR
- Via Oral

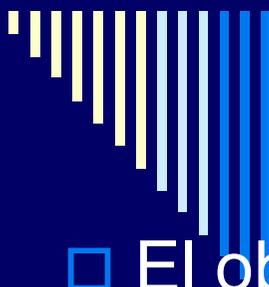
No

Investigacion Clinica



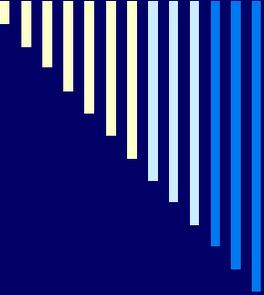
Consideraciones Finales I

- Las infecciones del torrente sanguíneo representan una dificultad terapéutica
 - La emergencia de gérmenes multiresistentes y la escasa disponibilidad de nuevos antibióticos obligan a reformular estrategias de tratamiento.
 - La terapia empírica inefectiva se asocia con mayores costos y mortalidad
-



Consideraciones Finales II

- El objetivo de la terapia antimicrobiana es alcanzar la erradicación bacteriana completa y minimizar el riesgo de resistencia de selección.
 - La dosificación de un antibiótico está condicionada por el perfil farmacocinético y por la sensibilidad del agente patógeno (**FUNDAMENTAL CONOCER CIM**).
 - Los modelos PK/PD pueden ser utilizados para predecir la eficacia clínica y bacteriológica y ayudar a identificar la posología más idónea.
-



Muchas gracias

