



## ANTIBIOTICOS PARTE I

Conceptos generales sobre la prescripción óptima de antibióticos en el paciente crítico

The greater the ignorance,  
the greater the dogmatism

Atribuido a William Osler 1902

*Semestre Postgrado Sepsis e Infecciones graves 2016*

*Prof. Agreg. Medicina Intensiva Dra. G. Rieppi*

*Facultad de Medicina UDELAR*

PACIENTES MÁS GRAVES  
AUMENTO DE TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES  
**MENOR PRODUCCIÓN DE NUEVOS ANTIBIOTICOS**  
AUMENTO DE RESISTENCIA DE MICROORGANISMOS EN  
COMUNIDAD  
AUMENTO DE RESISTENCIA DE MICROORGANISMOS EN  
HOSPITAL

**DESAFÍO TERAPÉUTICO**

Los ATM son **solo uno** de los pilares básicos en el tratamiento adecuado de la infección

Control del foco:

- Cirugía: excéresis, debridamiento, ...
- Radiología intervencionista
- Retiro de dispositivos infectados.

Soporte hemodinámico, respiratorio, nutricional, ...

# MUCHA EVIDENCIA

## APROPIADO

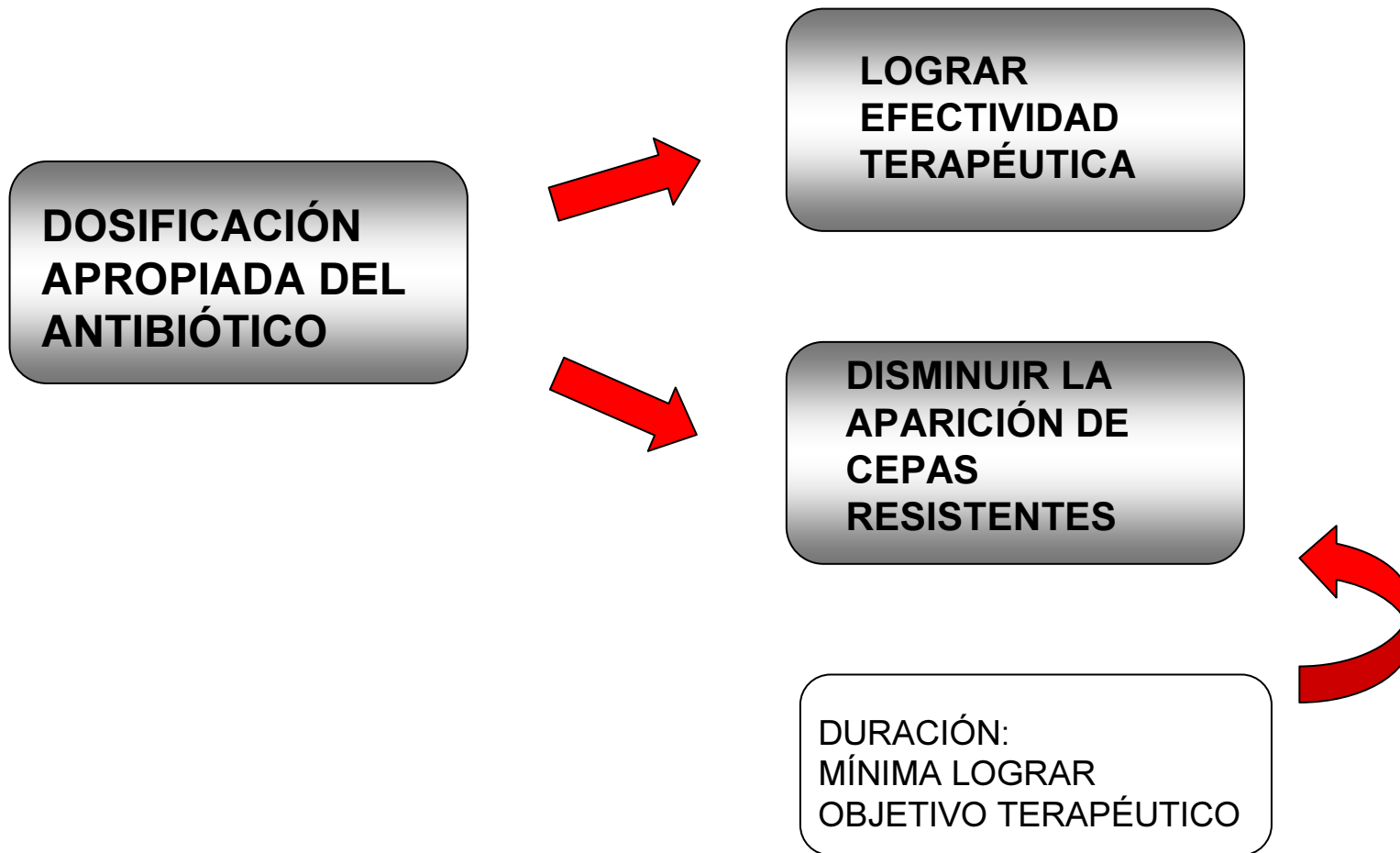
- **PRECOZ**
- **EMPÍRICO:** EFICAZ  
CONTRA MO SOSPECHADO
- **ESPECÍFICO:** LO ANTES  
POSIBLE

## ADECUADO

- DOSIS MÁXIMAS TOLERADAS
- PENETRE TEJIDO INFECTADO
- CONSIDERAR “CARGA  
BACTERIANA”

## ÓPTIMO

PRESCRIBIR DE  
ACUERDO A LAS  
PROPIEDADES PK/PD



## DURACIÓN DE UN PLAN ANTIBIÓTICO ?

Duración sugerida de ensayos clínicos:

lunar: 7, 14, 21, 28 .... días

digital: 5, 10, 15 .... Días

Larga duración no sustituye mala elección.

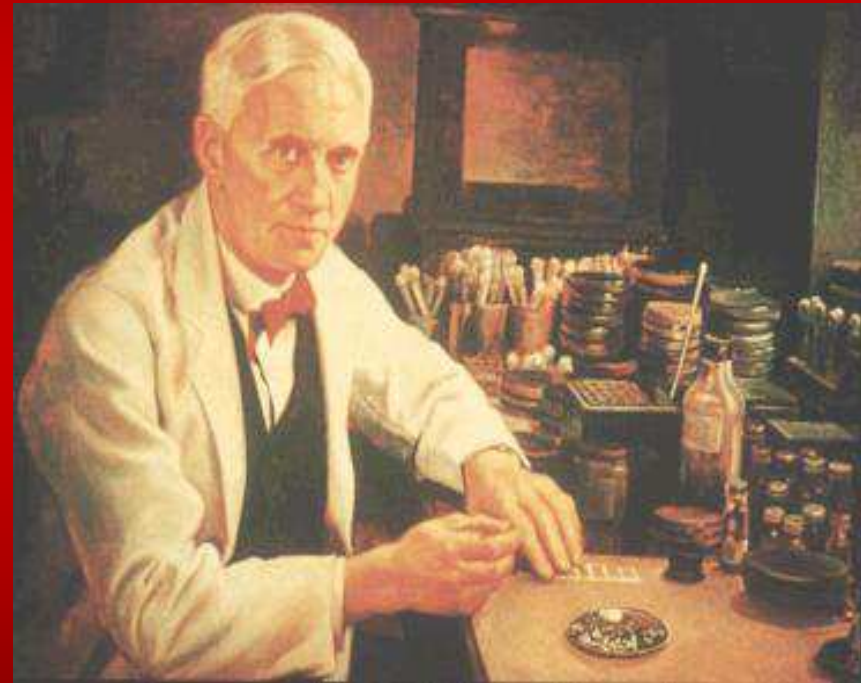
Emplear criterio clínico y marcadores de infección  
(biomarcadores)

## USO DE ANTIBIÓTICOS FRECUENTE Y A DOSIS INADECUADA INDUCE RESISTENCIA

**Dr. Alexander Fleming:**

**“ EL MAYOR PELIGRO, ES QUE LA  
GENTE CONSUMIRÁ  
ANTIBIÓTICOS MUY  
FRECUENTEMENTE, A DOSIS  
MUY BAJAS, DE MODO QUE EN  
VEZ DE ERRADICAR LOS  
MICROBIOS, DESARROLLARÁ  
UNA POBLACIÓN DE  
ORGANISMOS RESISTENTES, Y  
ENTONCES SEREMOS  
INCAPACES DE TRATAR LA  
NEUMONÍA CON PENICILINA”**

**En: New York Times, 1945 The  
antibiotic paradox por S. Levy**



PERO PORQUE DEBEMOS PRESTAR MÁS  
ATENCIÓN CUANDO PRESCRIBIMOS UN  
ATM EN UN PACIENTE GRAVE

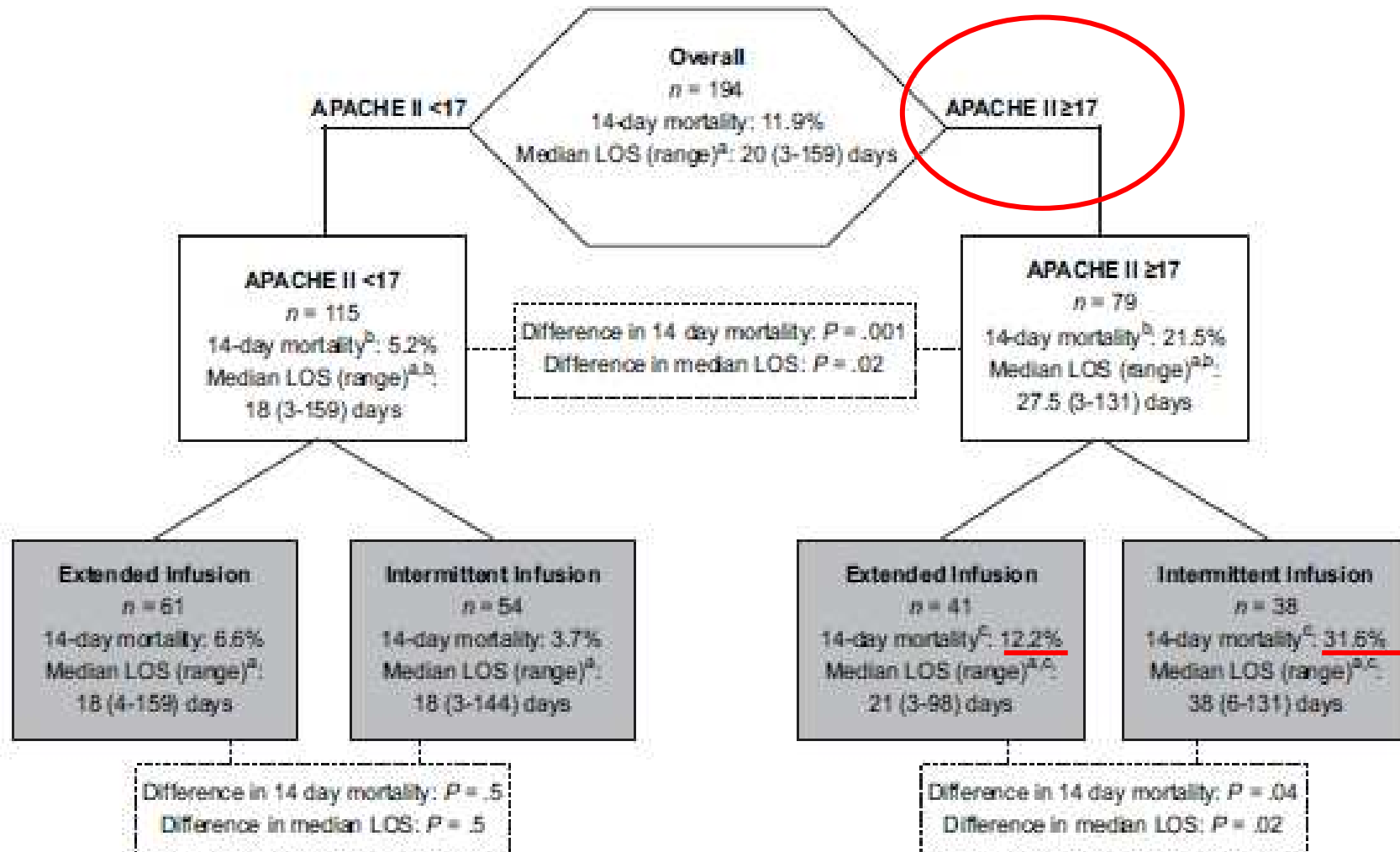


La dosificación de antibióticos en el paciente crítico no suele incluirse en las guías terapéuticas.

La información del producto está basado en estudio de dosis de pacientes no críticos (ej: como criterio de exclusión shock séptico), muchas veces de estudios donde no se aportan datos de los perfiles de sensibilidad de los MO involucrados y salvo excepciones se excluyen a los pacientes con insuficiencia renal

# LA FORMA DE ADMINISTRAR UN ANTIMICROBIANO PUEDE AFECTAR EL PRONÓSTICO

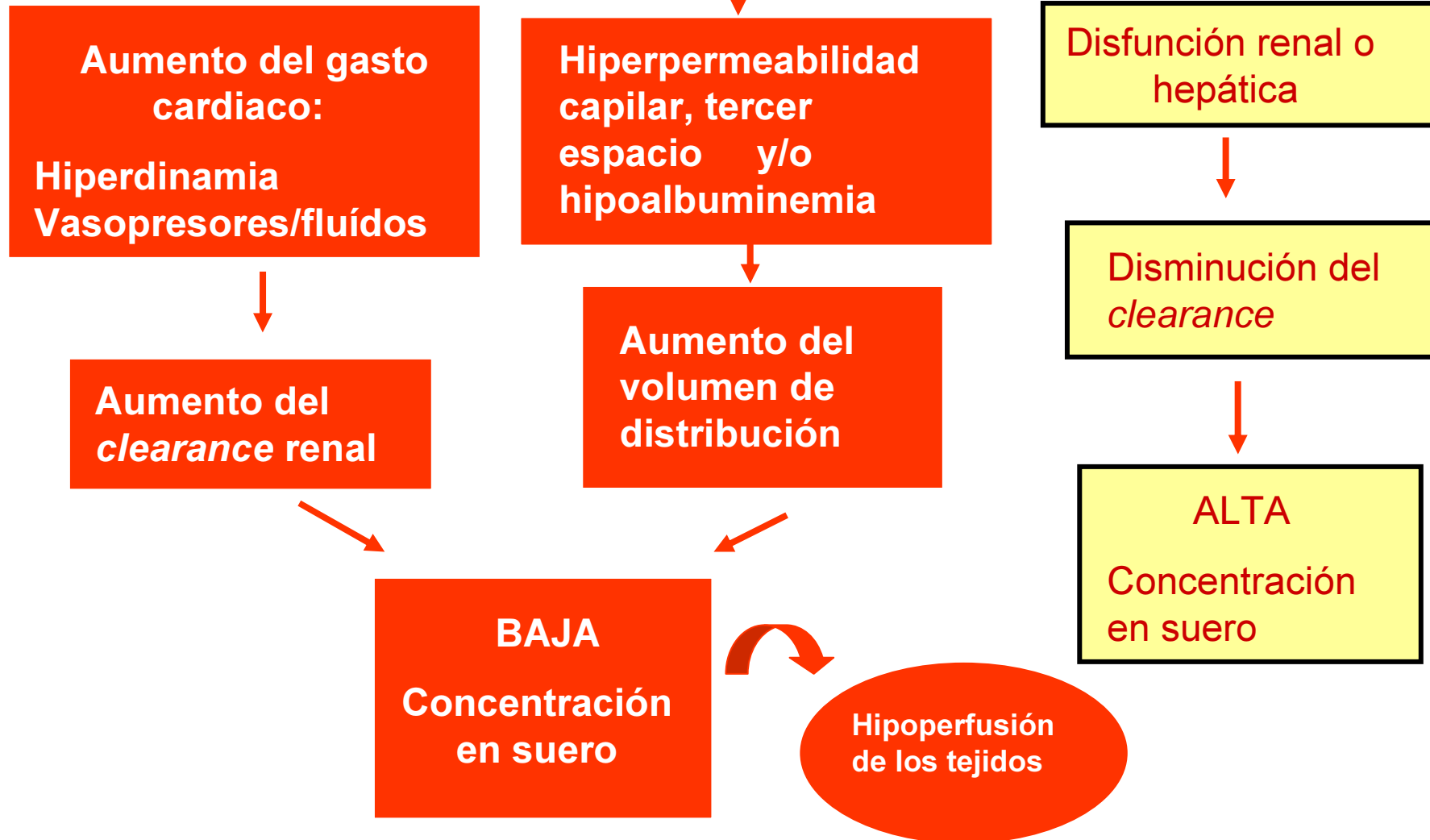
Lodice TP et al. Piperacilin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy Clin Infect Dis 2007; 44(3):357-63



Farmacocinética muy alterada y variable en el tiempo

Infección posible por MO con sensibilidad cercana a puntos de corte empleados en el laboratorio

# sepsis



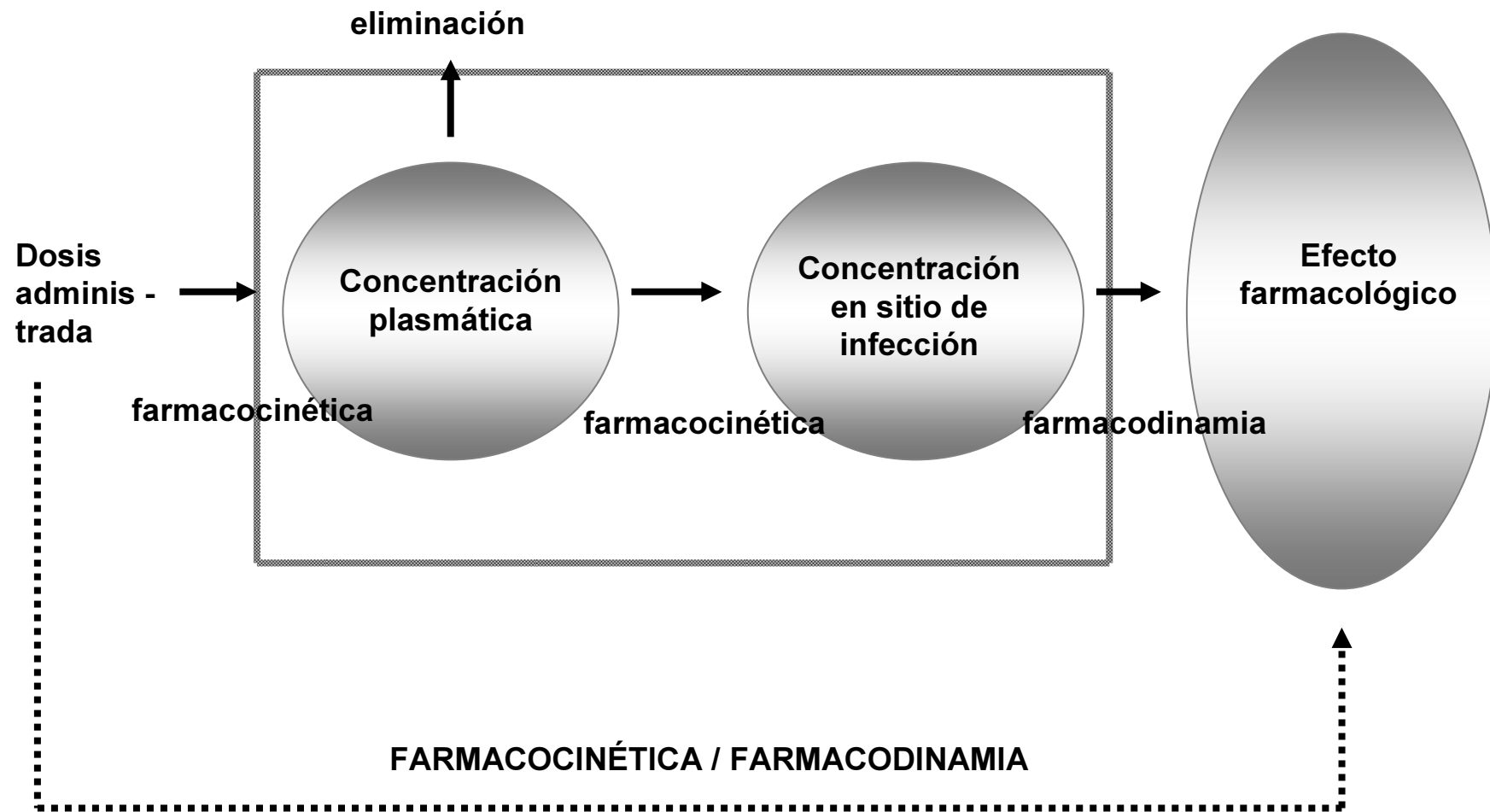
## OTROS FACTORES QUE MODIFICAN EL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

- **Sobrepeso/obeso mórbido (30% del tejido graso es agua)**
  - aumenta el Vd de los ATB hidrofílicos ↓
- **Hipoalbuminemia**
  - aumenta el Vd de ATB con alta % de unión a proteínas
- **Otras causas de aumento del Vd**
  - plasmaféresis, CEC, drenajes quirúrgicos, gran quemado

## OTRAS CONSIDERACIONES A REALIZAR AL MOMENTO DE PRESCRIBIR ANTIMICROBIANOS

- INMUNOCOMPROMETIDOS:
  - Ej: neutropenia
- INMUNODEBILITADOS:
  - Embarazo
  - Pacientes mayores de 65 años

- Posiblemente dosificación subóptima
- Posiblemente se vincule a falla terapéutica



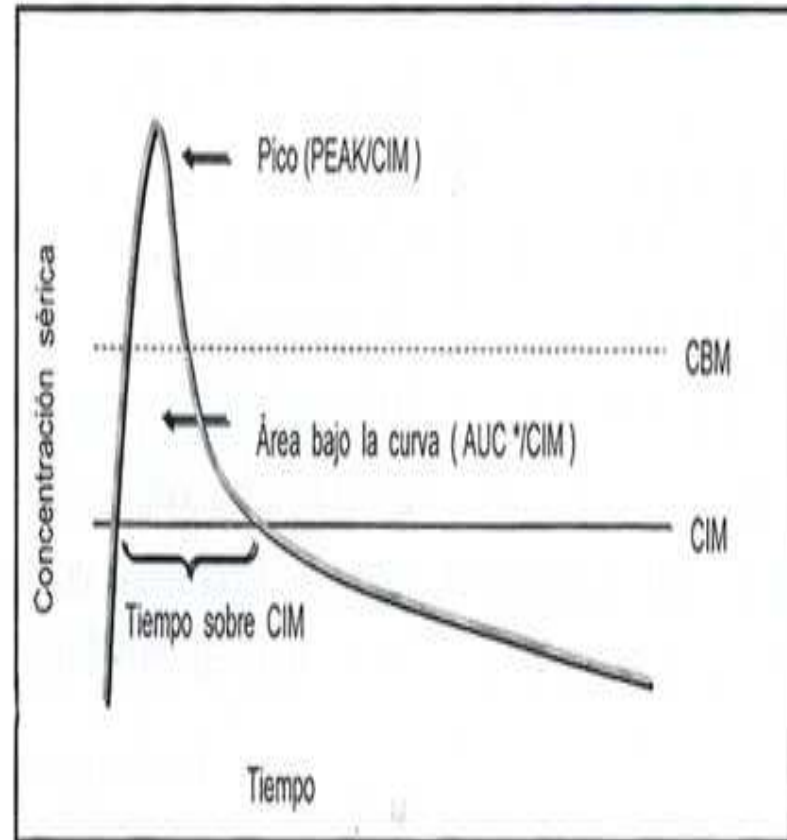
Interrelación entre farmacocinética, farmacodinamia y farmacocinética/farmacodinamia.  
*Tomado de Ulldemolins M. 2011*



## FARMACOCINÉTICA (PK): exposición del paciente a un antibiótico y cambios de concentración en el tiempo

### Parámetros PK a considerar:

- Volumen de distribución ( $V_d$ )
- *Clearance* (CL)
- Vida media ( $T_{1/2}$ ):  $V_d/CL$
- Concentración sérica pico luego de una dosis ( $C_{max}$ .)
- Concentración más baja ( $C_{min}$ .)
- Área de concentración sérica en el tiempo por encima de la CIM (AUC)
- Concentración en el sitio de infección



## FARMACODINAMIA: efecto farmacológico del antibiótico

- Concentración del fármaco en el sitio de infección
- Carga bacteriana (“efecto inóculo”)
- Fase de crecimiento de la bacteria
- Concentración inhibitoria mínima (CIM)

# PK/PD

Relaciona la concentración del ATB y el efecto farmacológico

- LAS CARACTERÍSTICAS PK/PD DE UN ATB SE ASOCIAN A SU ACTIVIDAD BACTERICIDA ÓPTIMA

- LOS ATB SE CATEGORIZAN EN 3 DIFERENTES CLASES

“Adaptación terapéutica” diseñada para mejorar la eficacia del antibiótico

## Antibiótico concentración - dependiente

Su actividad óptima se correlaciona con la Cmax alcanzada sobre la CIM de la bacteria

(C<sub>máx</sub>/CIM)

Aminoglucósidos

Metronidazol

Una dosis día

Se sugiere administrar en ~ 1 hora

Craig WA Optimizing aminoglycoside use. Crit Care Clin 2011 ; 27:107-121

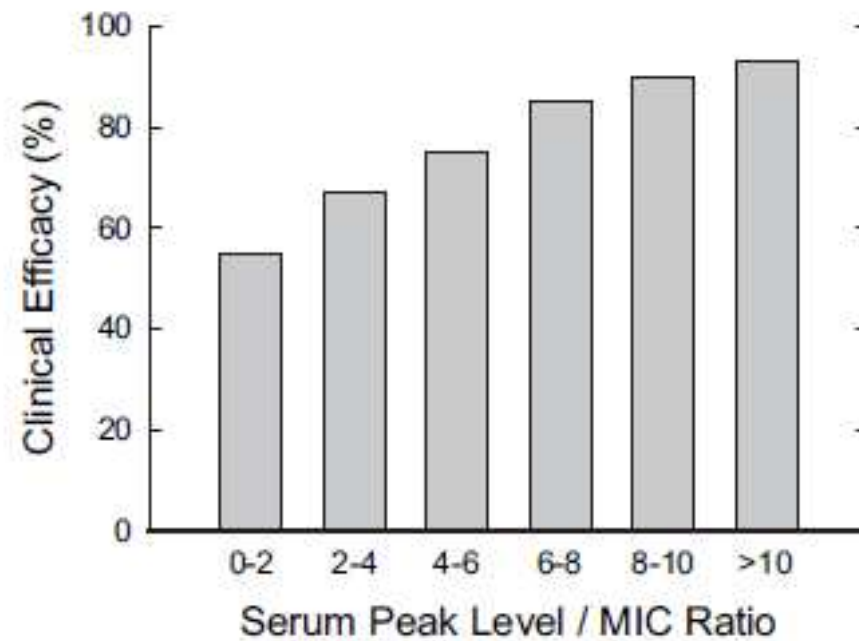


Fig. 3. The relationship between efficacy of aminoglycoside therapy in patients with gram-negative bacillary infections and the peak/MIC ratio.

## Antibiótico tiempo dependiente

Su actividad óptima se logra cuando la concentración en plasma se mantiene por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la bacteria

$$(f t > CIM)$$

durante una fracción de tiempo definida del intervalo de dosis

Cefalosporinas, Carbapenems

Perfusión extendida  
Infusión continua

En infusión continua: dosis carga para alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas.

Puede determinar el modo de administración de un antibiótico:

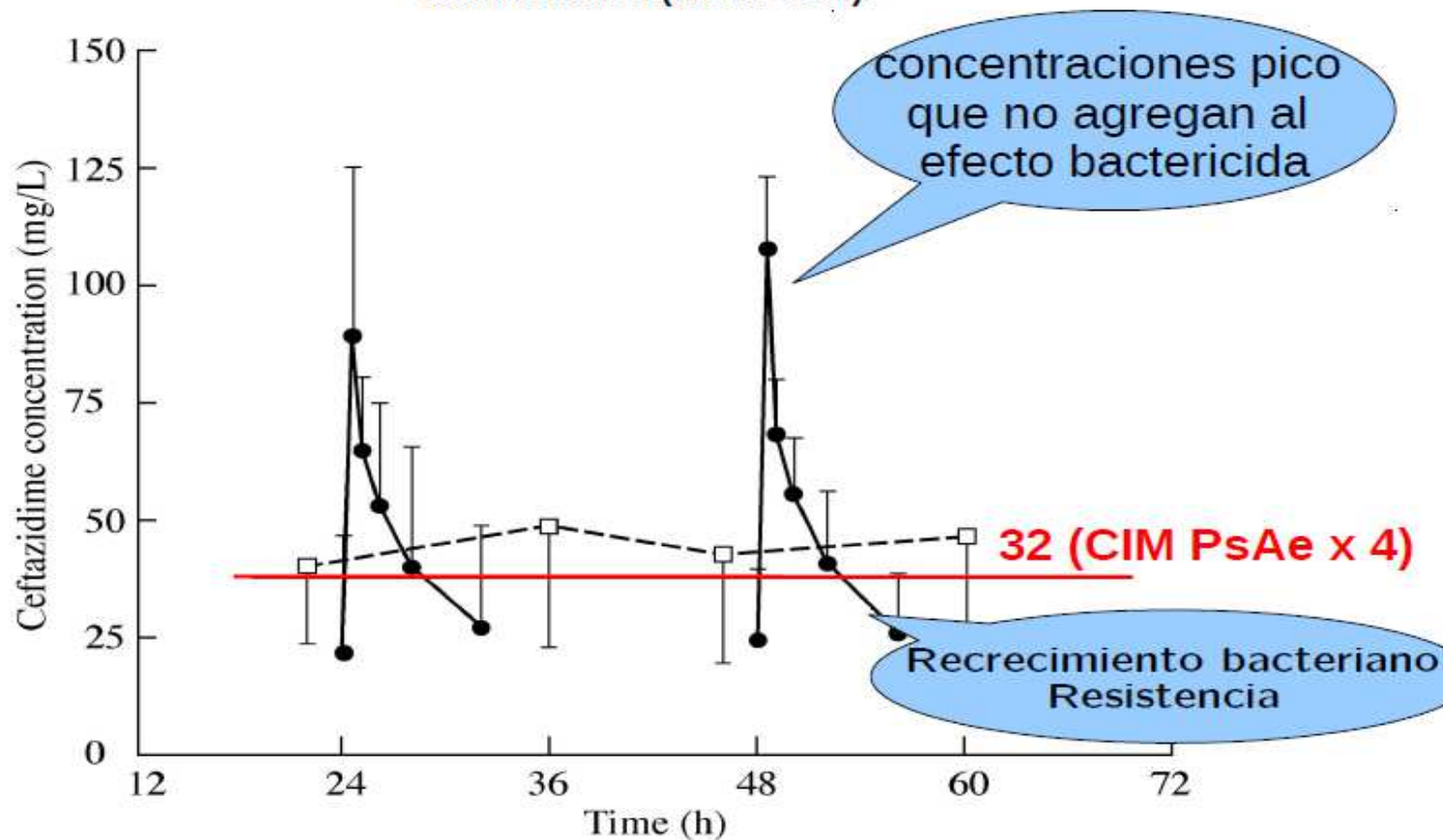
Tabla 2. Efecto de la dosificación en el porcentaje del intervalo entre dosis durante el cual la concentración sérica de ceftazidima se encuentra sobre la CIM

Dosis	% T > CIM	
	CIM: 4 µg/ml	CIM: 8 µg/ml
1gr c/12 horas	52	37
1gr c/8 horas	82	61
2gr IC/24 horas	100	100
3gr IC/24 horas	100	100

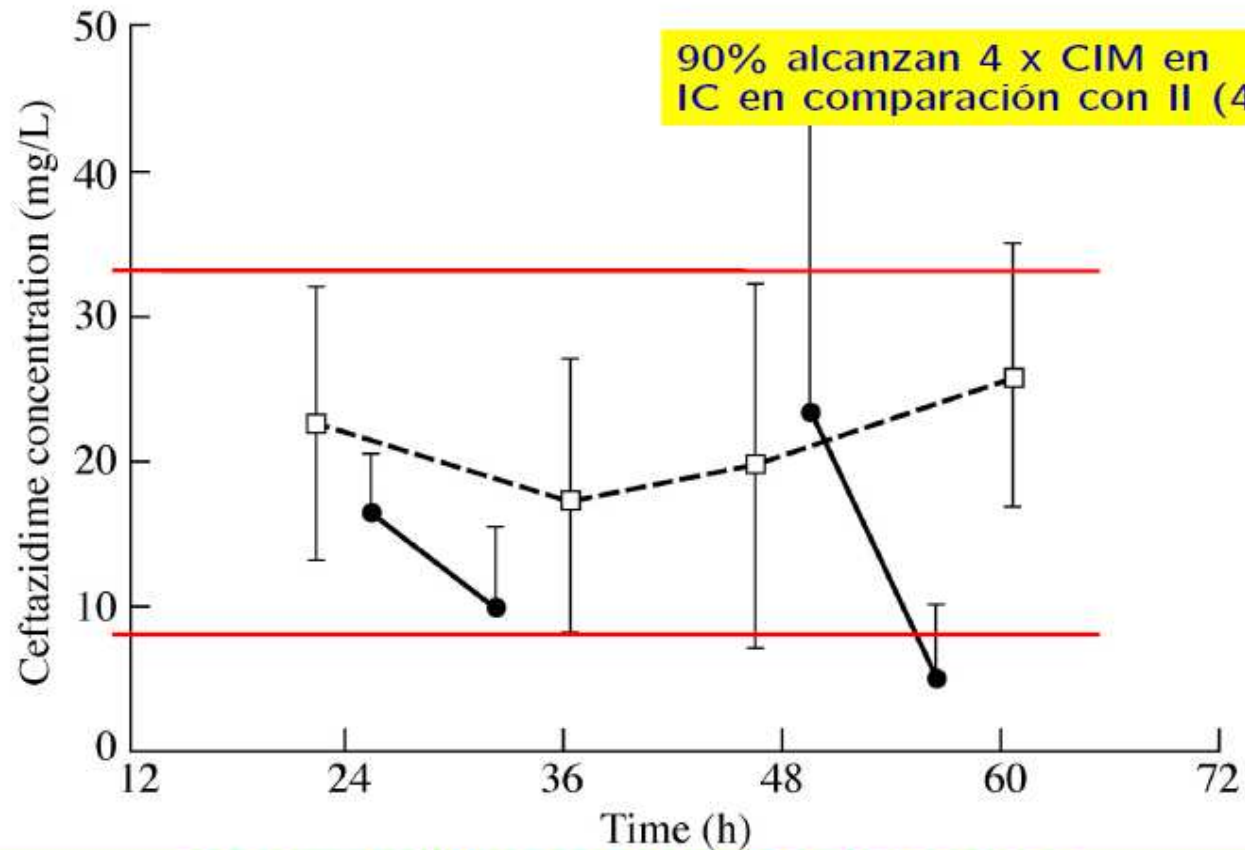
IC = infusión continua



Concentration of ceftazidime in serum after continuous (n = 12; □) and intermittent (n = 6; •) administration (mean ± s.d.).



Concentration of ceftazidime in exudate after continuous (n = 9; □) and intermittent administration (n = 4; •) (mean ± s.d.).



Desde el punto de vista PK/PD, la IC de CAZ resulta en concentraciones séricas y tisulares más favorables cuando se compara con administración en bolos.

## Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection

Sutep Jaruratanasirikul\* and Somchai Sriwiriyan

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkla 90110, Thailand

Table 1. Pharmacokinetic parameters (mean  $\pm$  S.D.) of meropenem administered by bolus injection and 3 h infusion

Parameter (units)	Bolus injection	Meropenem 3 h infusion	
		1 g	0.5 g
$C_{max}$ (mg/L)	118.62 $\pm$ 25.36	24.95 $\pm$ 6.85 <sup>a</sup>	13.66 $\pm$ 2.76 <sup>a,b</sup>
$C_{min}$ (mg/L)	0.18 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>
AUC <sub>0–8</sub> (mg/L per h)	97.57 $\pm$ 20.07	80.06 $\pm$ 21.86 <sup>a</sup>	42.90 $\pm$ 9.01 <sup>a,b</sup>
CL <sub>tot</sub> (L/h)	10.29 $\pm$ 4.99	12.97 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	12.31 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>
$t_{1/2}$ (h)	1.13 $\pm$ 0.66	0.64 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.54 $\pm$ 0.04 <sup>a,b</sup>
$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.61 $\pm$ 0.36	1.07 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	1.26 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
V (L)	16.79 $\pm$ 5.07	11.94 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	9.76 $\pm$ 0.57 <sup>a,b</sup>
% $t >$ MIC:			
4 mg/L	42.50 $\pm$ 6.20	59.27 $\pm$ 7.34 <sup>a</sup>	47.27 $\pm$ 5.34 <sup>a,b</sup>
2 mg/L	54.38 $\pm$ 7.64	71.97 $\pm$ 8.63 <sup>a</sup>	59.36 $\pm$ 6.60 <sup>a,b</sup>
1 mg/L	67.04 $\pm$ 8.47	86.07 $\pm$ 9.41 <sup>a</sup>	71.44 $\pm$ 8.45 <sup>a,b</sup>

## Antibiotico concentración dependiente con tiempo - dependencia

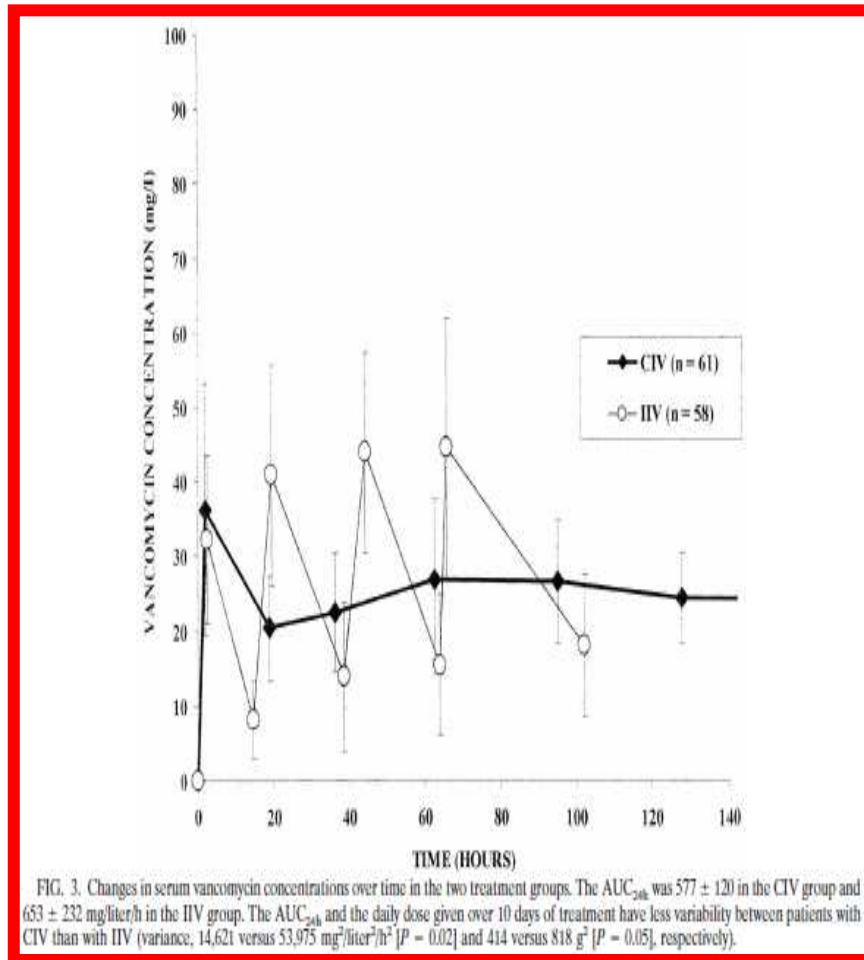
Su actividad óptima se correlaciona con la concentración  
plasmática del  $AUC_{0-24}$  y la CIM de la bacteria  
( $f AUC_{0-24} / CIM$ )

Ciprofloxacina  
Colistin  
Vancomicina

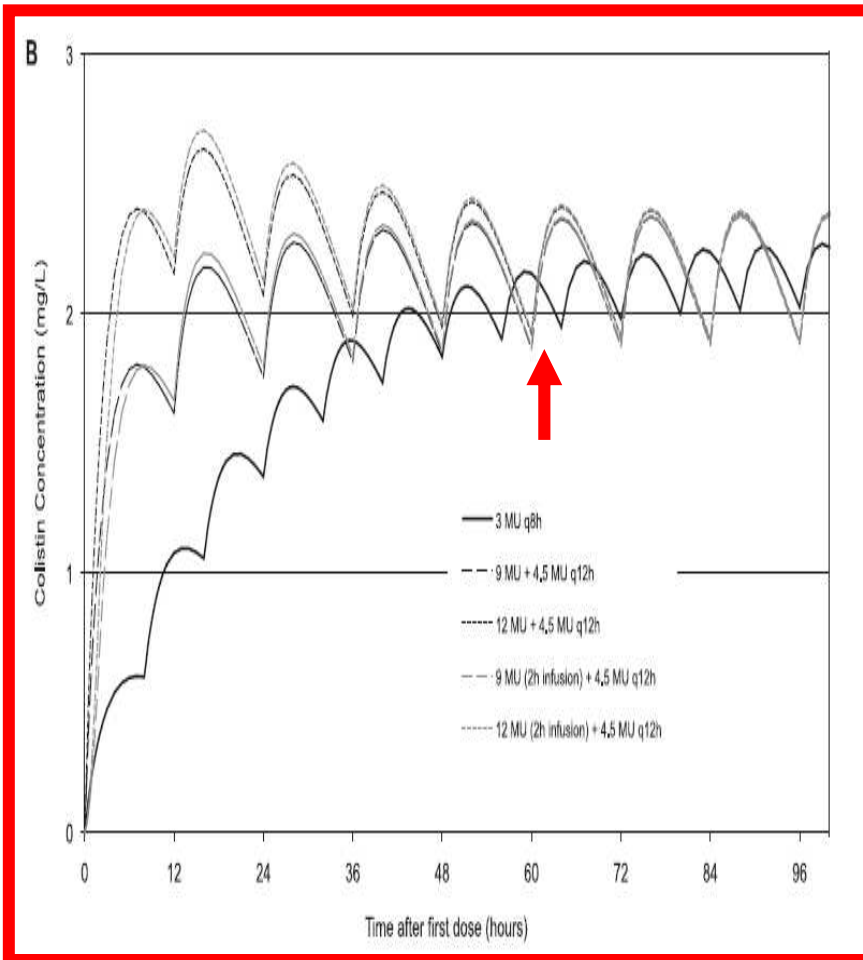
La dosis máxima tolerada: en intervalos de  
tiempo establecidos o en infusión continua

**Colistin y vancomicina: requieren dosis de carga para  
alcanzar rápido la concentración efectiva**

# PARA ANGUNOS ATB O FORMA DE ADMINISTRACIÓN ES NECESARIO REALIZAR UNA DOSIS CARGA



Wysocki M. AAC 2001 p.2460



Plachouras 2009 AAC p 3430

Esto ha llevado a un cambio del paradigma en la prescripción de antibióticos en los que se pueden medir concentración plasmática:

Ejemplo: la vancomicina en infusión continua permite medir en cualquier momento del día para optimizar la dosis frente a cambios tan importantes en la farmacocinética del ATB

# LIPOFILIDAD E HIDROFILIDAD DE UN ANTIBIÓTICO AFECTA EL V<sub>d</sub> Y EL CL

## HIDROFÍLICOS

- Beta lactámicos
  - Penicilina
  - Cefalosporinas
  - Carbapenems
- Vancomicina
- Aminoglucósidos
- Polimixinas (hidro y lipofílico)
- Fosfomicina

## LIPOFÍLICOS

- Fluorquinolonas
- Macrólidos
- Clindamicina
- Metronidazol
- Co- trimoxazole
- Rifampicina
- Tigeciclina

El grado de lipofilidad o hidrofilidad de los ATB de una misma clase varía

# LIPOFILIDAD E HIDROFILIDAD DE UN ANTIBIÓTICO AFECTA EL V<sub>d</sub> Y EL CL

S.J. Blot et al. / *Advanced Drug Delivery Reviews* 77 (2014) 3–11

5

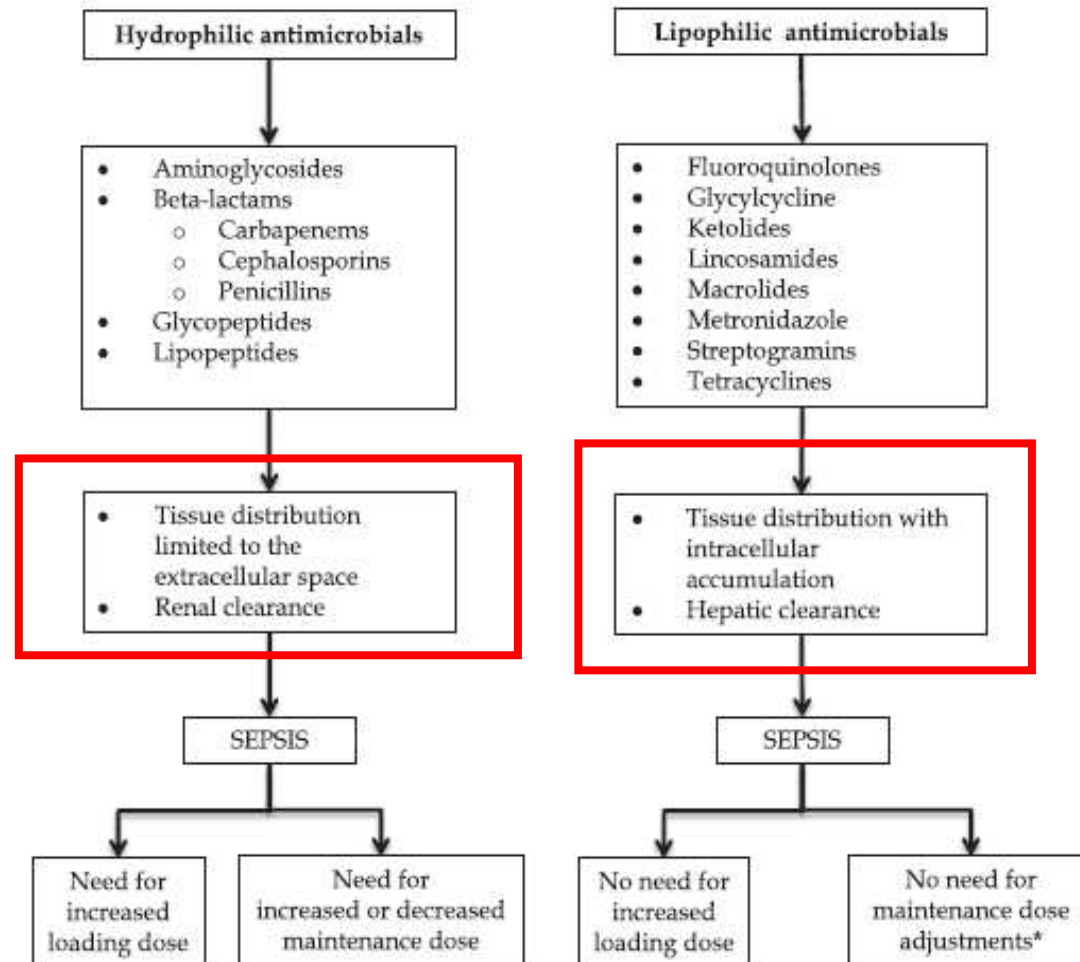


Fig. 1. Physicochemical properties of antimicrobials and dosage requirements in the presence of severe sepsis. \*Need for dose reductions only indicated in case of severe hepatic failure.



# SOBREPESO/OBESIDAD

- Hidrofílicos:
  - Mayor Vd: 30% del tejido adiposo es agua y además tienden a tener mayor peso corporal magro
- Lipofílicos:
  - Mayor Vd por unión a tejido adiposo (aunque hay excepciones).
  - Pk depende de flujo sanguíneo del tejido adiposo y su actividad metabólica.
- El tamaño de un órgano y su función se correlaciona con la masa corporal
  - CL hepático: puede aumentar en la obesidad
  - CL renal: tienen un estado de hiperfiltración glomerular

## SOBREPESO/OBESIDAD

Cálculo peso: no se conoce cuál es la medida más específica

- Aprobados para administrar según peso: ATB con estrecha ventana terapéutica (aminoglucósidos, colistin, amfotericina B) y agentes empleados en altas dosis para algunas infecciones específicas (aciclovir, STX, metronidazol).
- AMINOGLUCÓSIDOS: calcular peso corporal ajustado: peso ideal + 40 % del exceso de peso corporal (idem para los que están por debajo del peso).
- VANCOMICINA: Dosis inicial según peso corporal actual y en esta población hacer ajustes por vancocinemia.

# PENETRACIÓN TISULAR

## algunos mitos y mucho desconocimiento

Concentración óptima en plasma de un ATB, no es igual a concentración óptima en el sitio de infección.

En el paciente crítico:

- Meropenem en NAV 25% (gran variación entre pacientes)

*Lodice et al Antimicrob Agents and Chemother 2011; 55: 1606-10*

- Vancomicina: aumento de penetración cuando hay gran inflamación (meninges – pulmón)

## Cerebrospinal Fluid Penetration and Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion to Mechanically Ventilated Patients in an Intensive Care Unit

JACQUES ALBANÈSE,<sup>1</sup> MARC LÉONE,<sup>1</sup> BERNARD BRUGUEROLLE,<sup>2</sup> MARIE-LAURE AYEM,<sup>1</sup>  
BRUNO LACARELLE,<sup>2</sup> AND CLAUDE MARTIN<sup>1\*</sup>

*Intensive Care Unit and Trauma Center, Nord Hospital, Marseilles University Hospital System,<sup>1</sup>  
and Department of Pharmacokinetics,<sup>2</sup> Marseilles School of Medicine, Marseilles, France*

Received 22 February 1999/Returned for modification 1 December 1999/Accepted 10 February 2000

Cerebrospinal fluid (CSF) penetration and the pharmacokinetics of vancomycin were studied after continuous infusion (50 to 60 mg/kg of body weight/day after a loading dose of 15 mg/kg) in 13 mechanically ventilated patients hospitalized in an intensive care unit. Seven patients were treated for a sensitive bacterial meningitis and the other six patients, who had a severe concomitant neurologic disease with intracranial hypertension, were treated for various infections. Vancomycin CSF penetration was significantly higher ( $P < 0.05$ ) in the meningitis group (serum/CSF ratio, 48%) than in the other group (serum/CSF ratio, 18%). Vancomycin pharmacokinetic parameters did not differ from those obtained with conventional dosing. No adverse effect was observed, in particular with regard to renal function.

# UN ATB DEBE LLEGAR AL SITIO DE INFECCIÓN

## SNC

- Buena penetración:
  - ATB lipofílicos no ionizados: **rifampicina, metronidazol**
  - Carbapenems: **meropenem**
- Penetración limitada que puede verse favorecida por aumento de permeabilidad por infección pero requieren ser administrados en dosis máximas:
  - Mayoría de betalactámicos
  - Quinolonas
  - Vancomicina
  - Colistin
- Mínima penetración
  - Cefalosporinas de 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> generación
  - Aminoglucósidos
  - Macrólidos

# Penetración y eficacia en el sitio de la infección

- Características de la molécula: hidrofílica/hidrofóbica
- Nivel adecuado en el suero
- Capacidad para lograr concentración  $>$  CIM en sitio de infección.
  - Puede estar muy disminuida en: ojo, LCR, abscesos, próstata, hueso
- Aminoglucósidos menos efectivos en tejidos con pH bajo pH y bajo nivel de  $O_2$ .
- Diferencias entre ATB de la misma clase:  
A diferencia de levofloxacin y ciprofloxacina, la moxifloxacina no alcanza buenas concentraciones en aparato urinario.
- La presencia de material protésico y dispositivos implantados (temporales o permanentes) puede cambiar la actividad antimicrobiana, por ejemplo por la presencia de biofilms

No todos los ATB terminan matando y lisando a las bacterias (acción bactericida y bacteriolítico como la penicilina), algunos sólo impiden su crecimiento (acción bacteriostática).

Esta propiedad “in vitro” determinó que los ATB se clasificaran en dos grandes grupos:

### Bactericidas:

- Beta-lactámicos (Penicilinas y cefalosporinas)
- Glicopéptidos (Vancomicina..)
- Aminoglucósidos
- Quinolonas (norfloxacina, ácido nalidixico...)
- Polimixinas

### Bacteriostáticos:

- Macrólidos
- Tetraciclinas
- Cloranfenicol
- Clindamicina
- Sulfamidas
- Linezolid

Pero .....

## Mito: una infección grave se debe tratar siempre con antibióticos denominados bactericidas

La afirmación de que “bactericida es siempre mejor que bacteriostático” es más intuitiva que basada en rigurosa investigación científica

Bactericida vs bacteriostático **definición “*in vitro*”** sobre la acción de un ATB sobre un MO (o solo una cepa del MO).

ESTA INFORMACIÓN ES

**SOLO UNO DE LOS MÚLTIPLES FACTORES NECESARIOS PARA PREDECIR UNA EVOLUCIÓN CLÍNICA FAVORABLE.**

La posible superioridad de una actividad bactericida puede tener poca relevancia clínica: la falta de eficacia “*in vivo*” para ATB bactericidas cuando hay una alta carga bacteriana.

A altas dosis un ATB bacteriostático puede ser bactericida contra un MO sensible y ....

A la inversa

ATB “bactericidas” (“*in vitro*”) a bajas dosis tienen actividad bacteriostática



# ANTIBIOTICOS BACTERICIDAS Y BACTERIOSTÁTICOS PARA TRATAR INFECCIONES BACTERIANAS A GRAM +

**Table 1. Bactericidal versus bacteriostatic antibacterial classes for serious gram-positive bacterial infections.**

Condition	Traditional bactericidal agent class	Alternative bacteriostatic agent class
Endocarditis	$\beta$ -Lactam or glycopeptide, with or without an aminoglycoside	Lincosamide, <sup>a</sup> oxazolidinone <sup>b</sup>
Meningitis	$\beta$ -Lactam, glycopeptide	Chloramphenicol, lincosamide, <sup>a</sup> oxazolidinone, <sup>b</sup> tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole
Osteomyelitis	$\beta$ -Lactam, glycopeptide	Lincosamide <sup>a</sup>
Neutropenia	$\beta$ -Lactam, with or without an aminoglycoside	None

<sup>a</sup> Clindamycin.

<sup>b</sup> Linezolid.

**Linezolid bacteriostático “in vitro” contra enterococo, pero ha curado algunos casos de endocarditis a VRE. Agentes bacteriostáticos que penetran bien BHE. La clindamicina logra altas concentraciones en hueso.**

Bacteriostatic vs. Bactericidal Activity • CID 2004:38 (15 March) • 867

**G. A. Pankey<sup>1</sup> and L. D. Sabath<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Section of Infectious Diseases, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana, <sup>2</sup>University of Minnesota, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota

# ACTIVIDAD BACTERICIDA

EL RESULTADO FINAL DE LA ACTIVIDAD DEPENDE DE MUCHOS FACTORES:

- El fármaco antimicrobiano
- La cepa bacteriana
- El lugar donde la droga antimicrobiana debe actuar (penetración tisular)
- Inóculo bacteriano (ej. betalactámicos son más efectivos con inóculos pequeños por menos producción de betalactamasas y por fase de crecimiento)

## EFECTO POSTANTIBIÓTICO (EPA)

La supresión del crecimiento bacteriano continua por períodos variables luego que las concentraciones del fármaco cae en niveles por debajo de la CIM.

Puede cambiar cuando se altera la función inmune como en la neutropenia y en la sepsis severa (aunque esto no ha sido determinado para todos los antibióticos)

- Ej. la leucopenia reduce la eficacia de los aminoglucósidos

## EFEECTO POSTANTIBIÓTICO

- Es microorganismo y antimicrobiano dependiente
  - Los betalactámicos muestran un significativo EPA solo contra Gram + (de 2 horas) y no para BGN.
  - Pero los carbapenems (también betalact.) pueden tener un sustancial EPA para BGN aerobios.
- Los fármacos que actúan por concentración pico tienen más efecto postantibiótico
  - Los aminoglucósidos y la ciprofloxacina tiene EPA para BGN de 2 a 6 horas

## EFEECTO INÓCULO

- El tamaño del inoculo bacteriano influye sobre la actividad antimicrobiana (CIM, velocidad bactericida, duración EPA) .
- Efecto es más importante con el uso de betalactámicos que con el uso de aminoglucósidos y fluoroquinolonas.
- La CIM de las cefalosporinas aumenta dramáticamente cuando el inóculo aumenta de 10 a 100 veces. En algunas infecciones como endocarditis e infecciones intraabdominales, la carga bacteriana puede superar niveles de  $10^6$ - $10^7$  UFC/ml.

*Rev Chil Infect 2003; 20 (Supl 1): S24 - S27*

# ANTIBIOTICOS Y FUNCIÓN RENAL

- Tener en cuenta en la prescripción de los ATM:
  - Clearance renal aumentado
  - Clearance renal disminuído
- En ambos casos la dosis que suele prescribirse dosis subóptimas.
- Es posible medir el clearance de creatinina (Cl Cr) de 4 horas para guiar el tratamiento:
  - $Cl\ Cr = (\text{creatininuria} \times \text{volumen urinario de 4 horas}) / \text{creatinina plasmática} \times 240$
  - De ser posible referir el Cl Cr al área de superficie corporal
    - $Cl\ Cr \times 1.73/ASC$  (el área de superficie corporal es peso en Kg x talla en cm/3600 x 0.5)

# ANTIBIOTICOS Y FUNCIÓN RENAL

- En el paciente con insuficiencia renal: dosis aconsejadas para los pacientes sin insuficiencia renal al menos por 24 horas.
- En ATB para los que se aconseja dosis carga la misma debe administrarse independientemente del grado de disfunción renal.
- Considerar la depuración en la hemodiálisis (dosis post diálisis)

## MODIFICACIÓN DEL CL DEL ATB

Cuando ocurre disfunción del órgano principal de eliminación de un ATB otros órganos pueden aumentar el CL del mismo:

- Ciprofloxacina: en la disfunción renal, su CL transintestinal puede aumentar
- Piperacilina: en la disfunción renal habría un aumento del CL biliar



“one dose fits all”  
falla en reconocer la heterogeneidad clínica



CHEST

Original Research

CRITICAL CARE

**Subtherapeutic Initial  $\beta$ -Lactam  
Concentrations in Select Critically  
Ill Patients**

**Association Between Augmented Renal Clearance  
and Low Trough Drug Concentrations**

*Andrew A. Udy, MBChB; Julie M. Varghese, BPharm (Hons); Mahdi Altukroni, MD;  
Scott Briscoe, MSc; Brett C. McWhinney, MPhil; Jacobus P. Ungerer, MBChB;  
Jeffrey Lipman, MD; and Jason A. Roberts, PhD*

*Conclusion:* Elevated CLCR appears to be an important predictor of subtherapeutic  $\beta$ -lactam concentrations and suggests an important role in identifying such patients in the ICU.

*CHEST 2012; 142(1):30-39*

Relación entre aumento del clearance de creatinina y niveles subterapéuticos de betalactámicos en la sangre

Ceftolozane/tazobactam + metronidazol en IIA complicada (estudio fase 3) TASA DE CURA CLÍNICA

*Datos aportados por la Dra AC Gales en julio 2015*

Función renal	Ceftolozane/tazobactam + metronidazol n/N (% cura)	Meropenem n/N%
Normal o lesión renal leve Cl Creat > 50mL/min	312/366 (85.2%)	355/404 (87.9%)
Lesión renal moderada Cl Creat 30 – 50 mL/min	11/23 (47.8%)	9/13 (69.2%)

**En > 65 años: respuesta clínica inferior en ambas ramas**

## PERO QUE PASA CUANDO VAMOS A EXAMINAR LA DOSIS ADMINISTRADA:

Ceftolozane/Tazobactam plus Metronidazol for complicated intra- abdominal infections in a era of multidrug resistance: results from a randomized, double blind, phase 3 trial (ASPECT- cIAI)

- En el caso de ClCreat > 50
  - Cefto/taz 1.5 cada 8 horas + metronidazol 500 cada 8 hrs. versus meropenem 1 gr cada 8 horas
- En el caso de Cl creat 30 – 50
  - Cefto/taz **750 mg cada 8 horas** + metronidazol igual
  - Meropenem **1 gr cada 12 horas**

*Crterios de exclusión: abdomen abierto, baja probabilidad de adecuado control quirúrgico del foco, ClCr < 30 ml/min*

# ATB NEFROTÓXICOS

- Para aminoglucósidos y vancomicina: dosificar el antibiotico en sangre
- En pacientes con riesgo de insuficiencia renal monitorizar la creatininemia:
  - Aumento de creatininemia  $\geq 0.3$  mg/dL en un período  $\leq$  a 48 horas
  - Aumento de creatininemia  $\geq$  al 50% del valor basal (en período de 7 días)
- Frente a un aumento de la creatininemia
  - Evaluar administración de otros fármacos nefrotóxicos
  - Evaluar si es posible otra opción terapéutica: de no ser posible mantener antimicrobiano ajustando la dosis a la función renal

## OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO PRESCRIBIR A “MEDIDA”

- Apropriado
  - Eficaz contra el MO causal y precoz (rápida prescripción e inmediata administración)
- Adecuado:
  - Penetra en el sitio de infección
- Dosis máxima tolerada
- Según sus propiedades PK/PD.
- De acuerdo a las características biológicas del paciente.
- De acuerdo a los cambios fisiopatológicos producidos por la enfermedad.

## Cuando decidimos la posología de un antibiótico se debe considerar:

- **Toxicidad del ATB vinculado a la forma de administración**
  - ej. menor toxicidad renal de amikacina en una dosis día
- **Estabilidad de la droga en solución**
  - Puede depender también de la temperatura ambiente
- **Anulación del efecto de un antibiótico administrado en forma simultánea con otro**
  - ej: piperacilina tazobactam y amikacina
- **Posibilidad de lograr o no un efecto sinérgico**
  - Aumentar eficacia en infección a MO multirresistentes
  - Imposibilidad de lograr el efecto sinérgico que se pretende no coadministrar ampicilina y gentamicina cuando hay disminución de la sensibilidad a esta última.

## Obstáculos en la práctica clínica para implementar una prescripción “a medida”

- Requiere mayor tiempo asistencial
- Aplicar planes de ATB que requieren de cálculos
- Renuencia en administrar dosis elevadas: “miedo a los efectos tóxicos”
- Contar con la posibilidad de interconsulta con el microbiólogo clínico

## Además de las citas que están en las diapo:

- Roberts JA. Challenges and potential solutions-individualized antibiotic dosing at the bedside for critically ill patients: a structure review Lancet Infect Dis 2014; 14(6): 498 – 509 (acceso libre)
- Ulldemolins M et al. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome Chest 2011; 139 (5): 1210-1220 (acceso libre) *(aunque según mi opinión no está en relación el texto del review con la dosificación que propone en la tabla).*
- Taccone FS et al. Insufficient beta lactam concentration in the early phase of severe sepsis and septic shock Crit Care 2010; 14:R126 (acceso libre)
- Roberts JA et al Therapeutic drug monitoring of beta lactams in critically ill patients: proof of concept Intern J Antimicrob Agents 2010; 36:332-339 (acceso TIMBO)
- Al-Dorzi HM et al Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patients: dosis and delivery Current Opinion 2014; 27 (2): 165-173
- Galvez R. et al Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacology targets without associated toxicity Intern. J Antimicrob Agents 2011; 38: 146-151