

Actualización del tratamiento antibiótico del *S. aureus*. Microbiología. PK/PD

Jorge Parra Ruiz

H. Clínico Granada

Generalidades sobre farmacocinética

Implicaciones PK/PD en el tratamiento antibiótico

Farmacocinética

Evolución del fármaco en el interior del organismo

Farmacodinámica

Relación entre el fármaco y el efecto

Dosis



Concentración
del fármaco en
sangre



Concentración del
fármaco en el
foco de infección

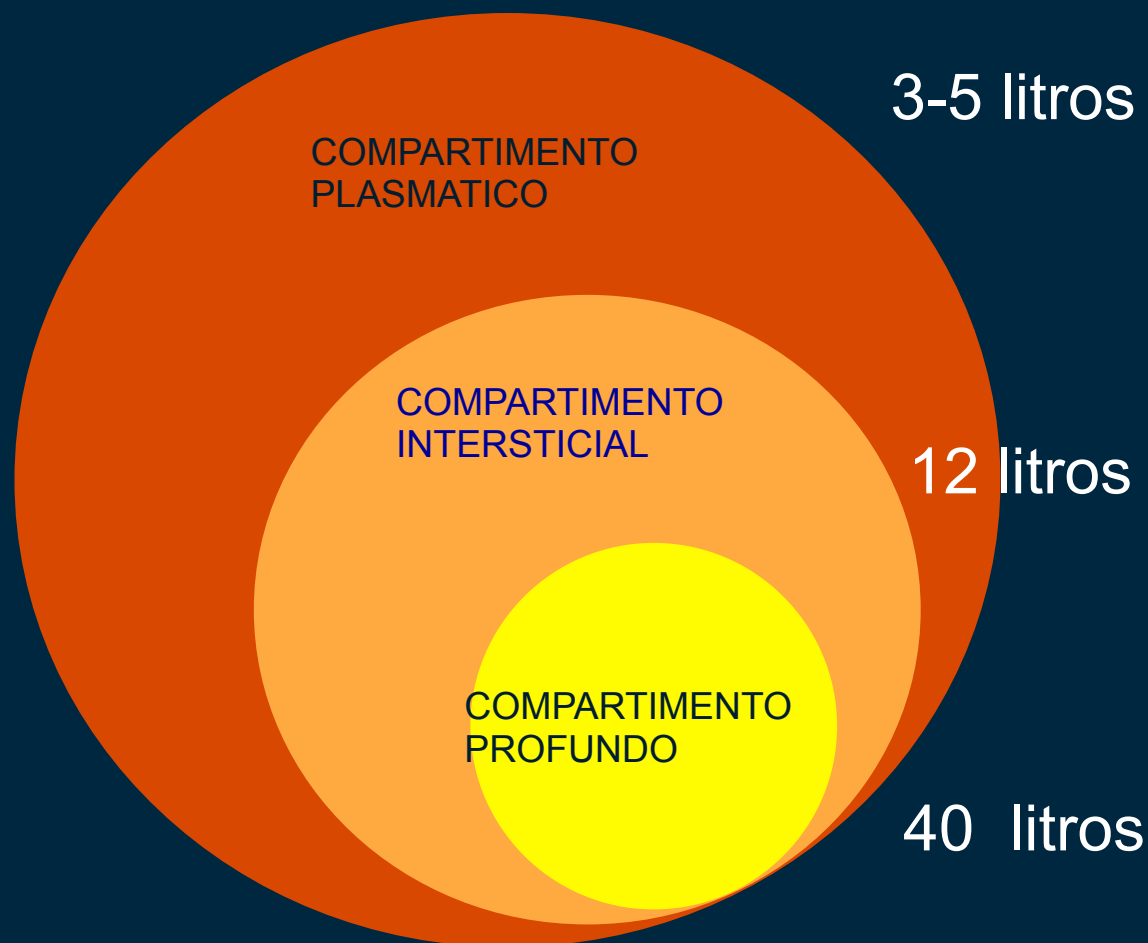


Efecto
clínico

Farmacocinética/Farmacodinámica

Relación entre dosis y efecto

Volumen de distribución



- Agua plasmática
- Agua intersticial
- Agua intracelular de fácil acceso (corazón, hígado, riñón, glándulas endocrinas, SNC si atraviesa BHE...)

- Agua intracelular poco accesible (piel, grasa, músculo, médula ósea...)
- Depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que el fármaco se une laxamente

- Depósitos celulares a los que el fármaco se une fuertemente y de los que se libera lentamente

Importancia del volumen de distribución

	Vd	Bacteriemia	IPPBc	Meningitis
Daptomicina	10 L			
Vancomicina	25-30 L			
Linezolid	40-45 L			
Tigeciclina	> 400 L			

Implicaciones PK/PD en el tratamiento de los pacientes



Dosis: 1000 mg
Vd: 34 litros
Css: 29,41 mg/mL

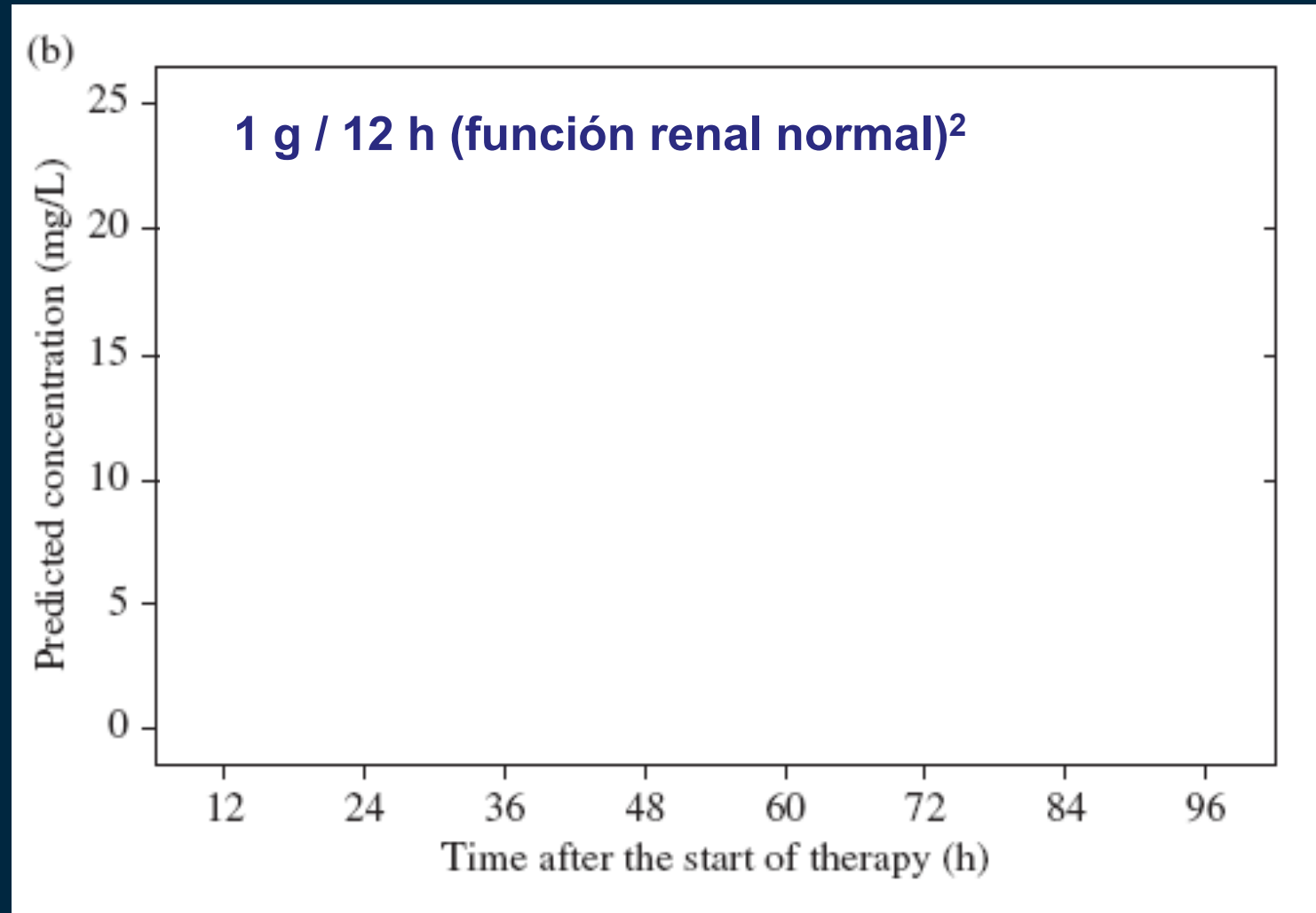
Variación 11%



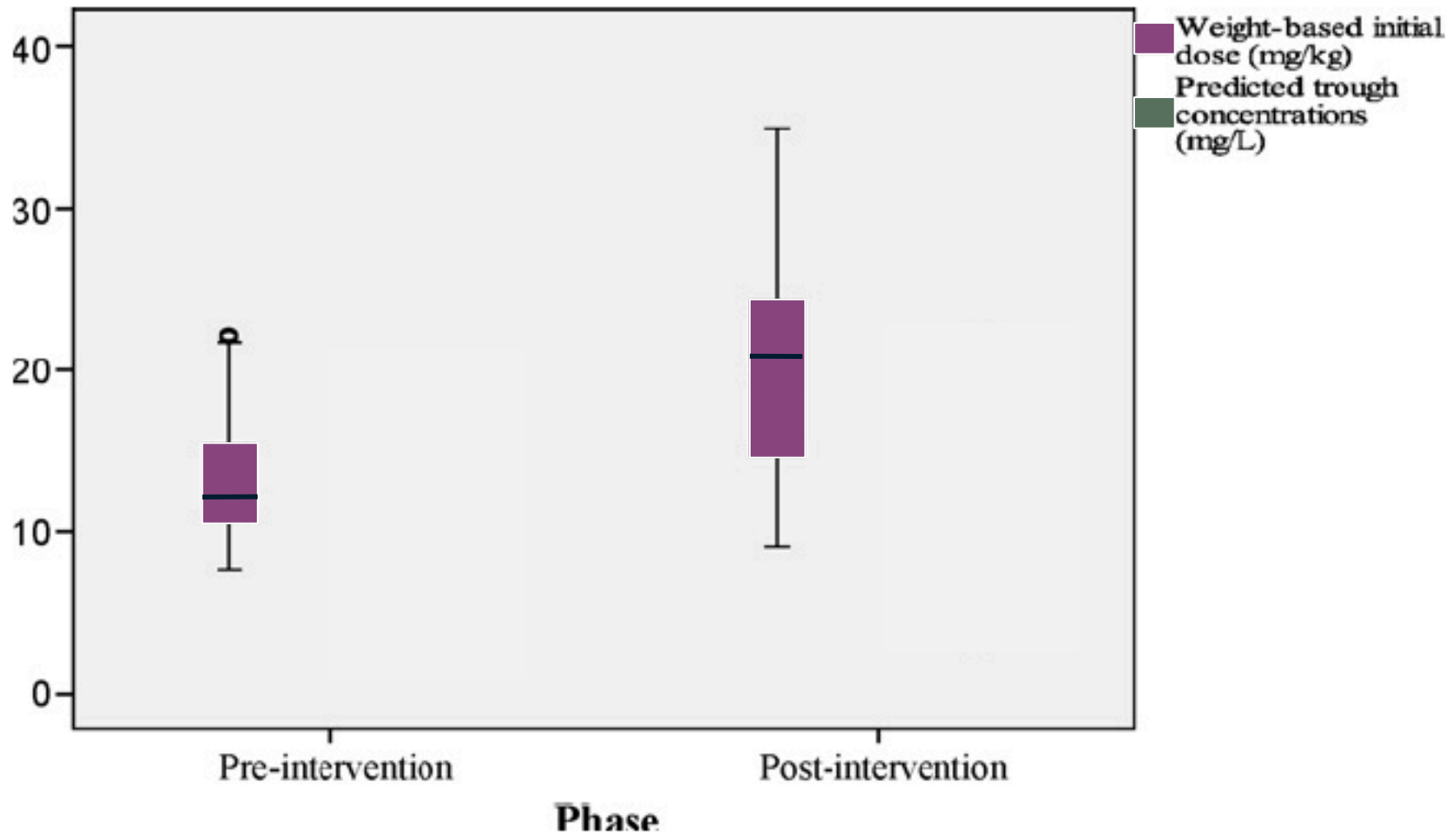
Dosis: 1000 mg
Vd: 14 litros
Css: 71,4 mg/L

Variación 29%

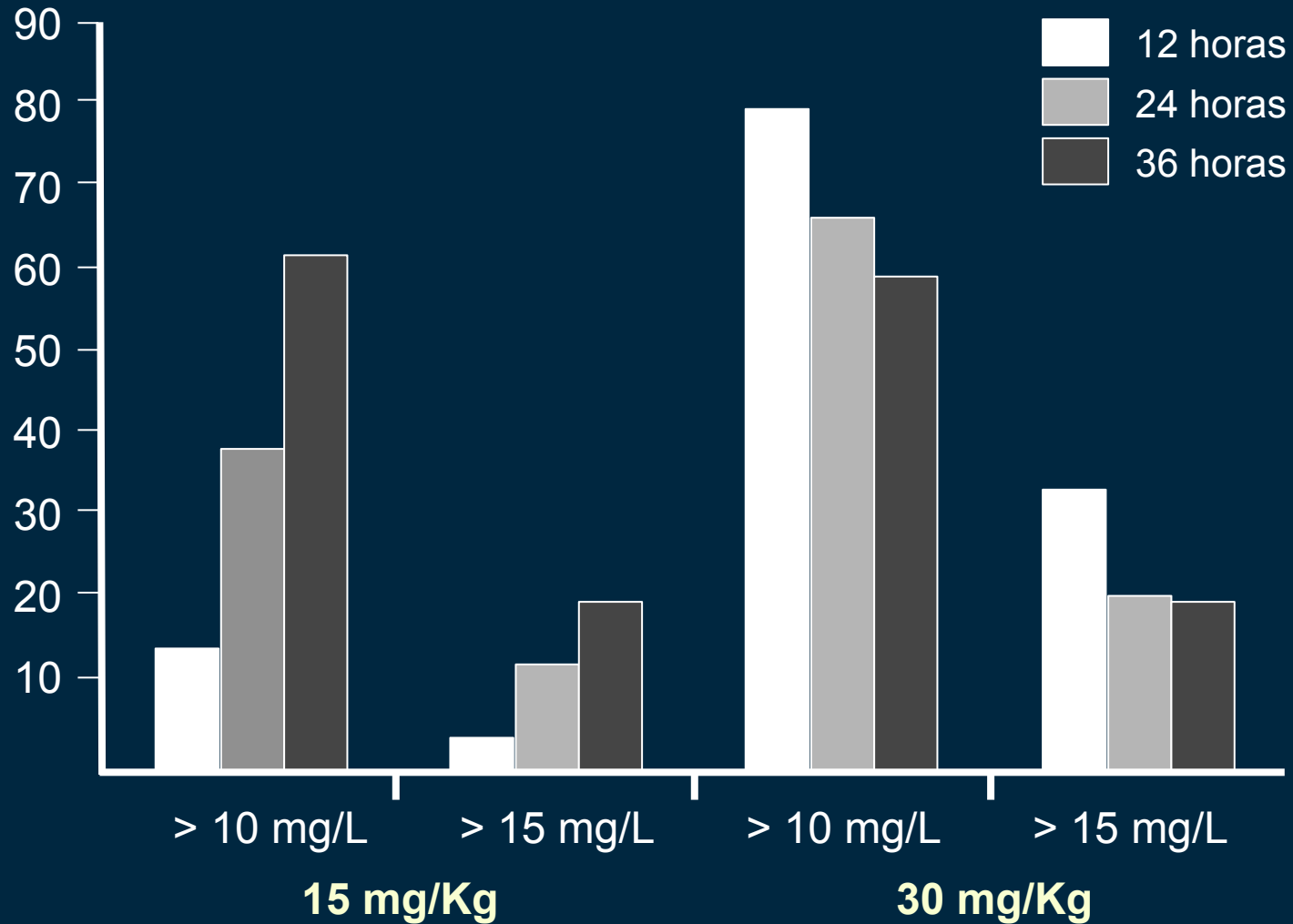
Concentraciones inadecuadas de Vancomicina con las dosis habituales¹



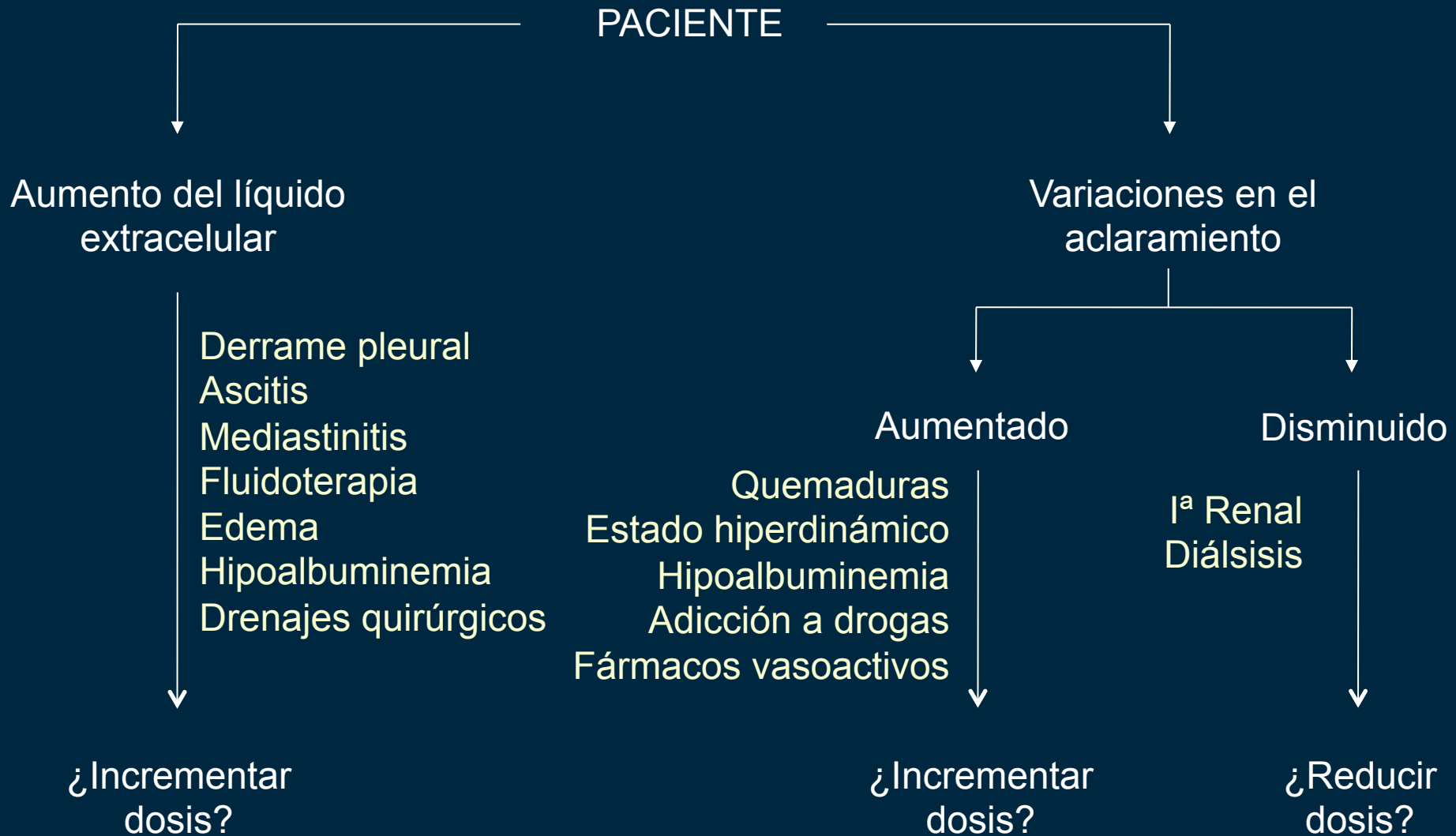
Niveles valle de vancomicina inadecuados en las primeras 24 h



Es imposible mejorar el PK de la vancomicina

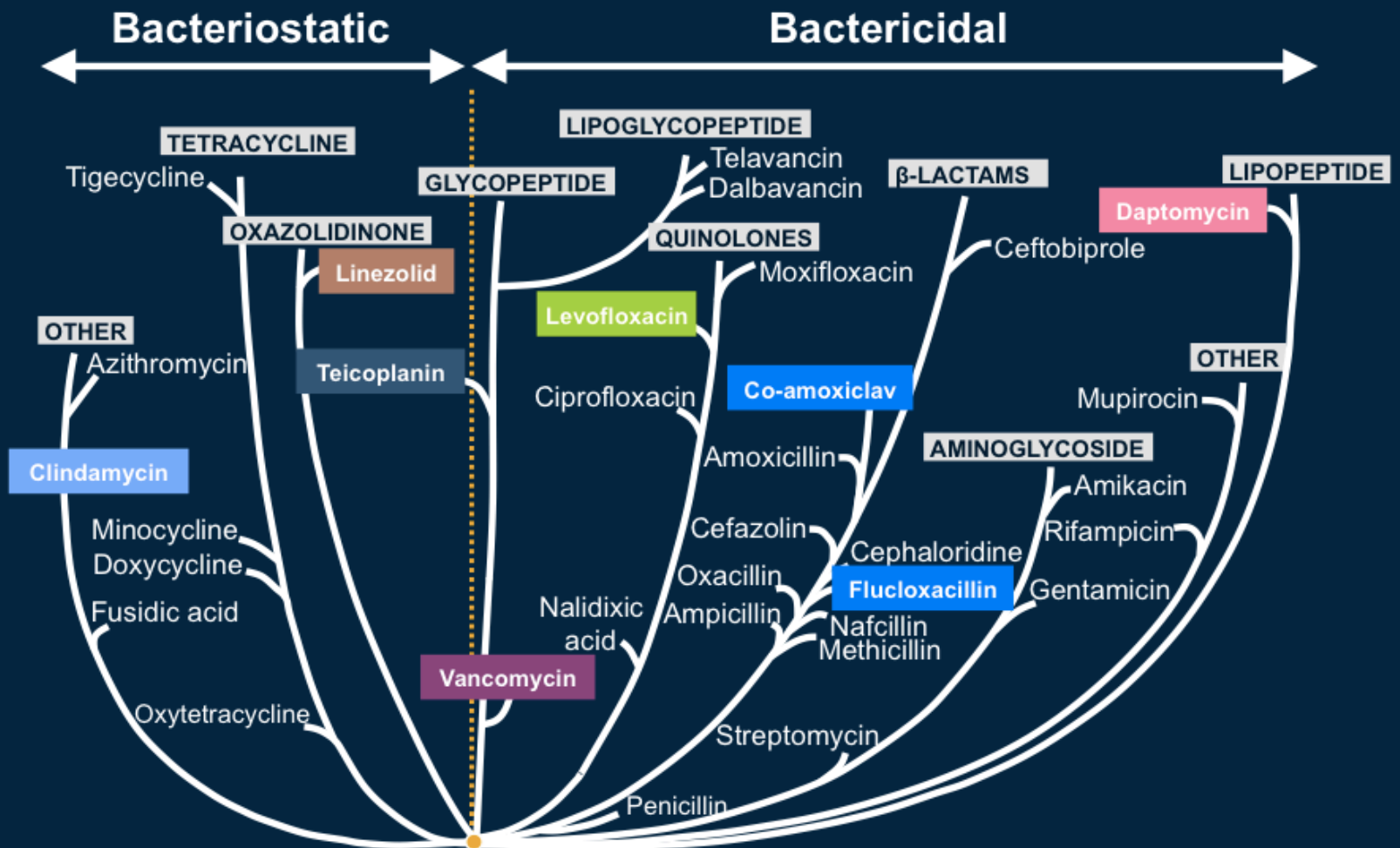


Implicaciones de la PK en el tratamiento de los pacientes

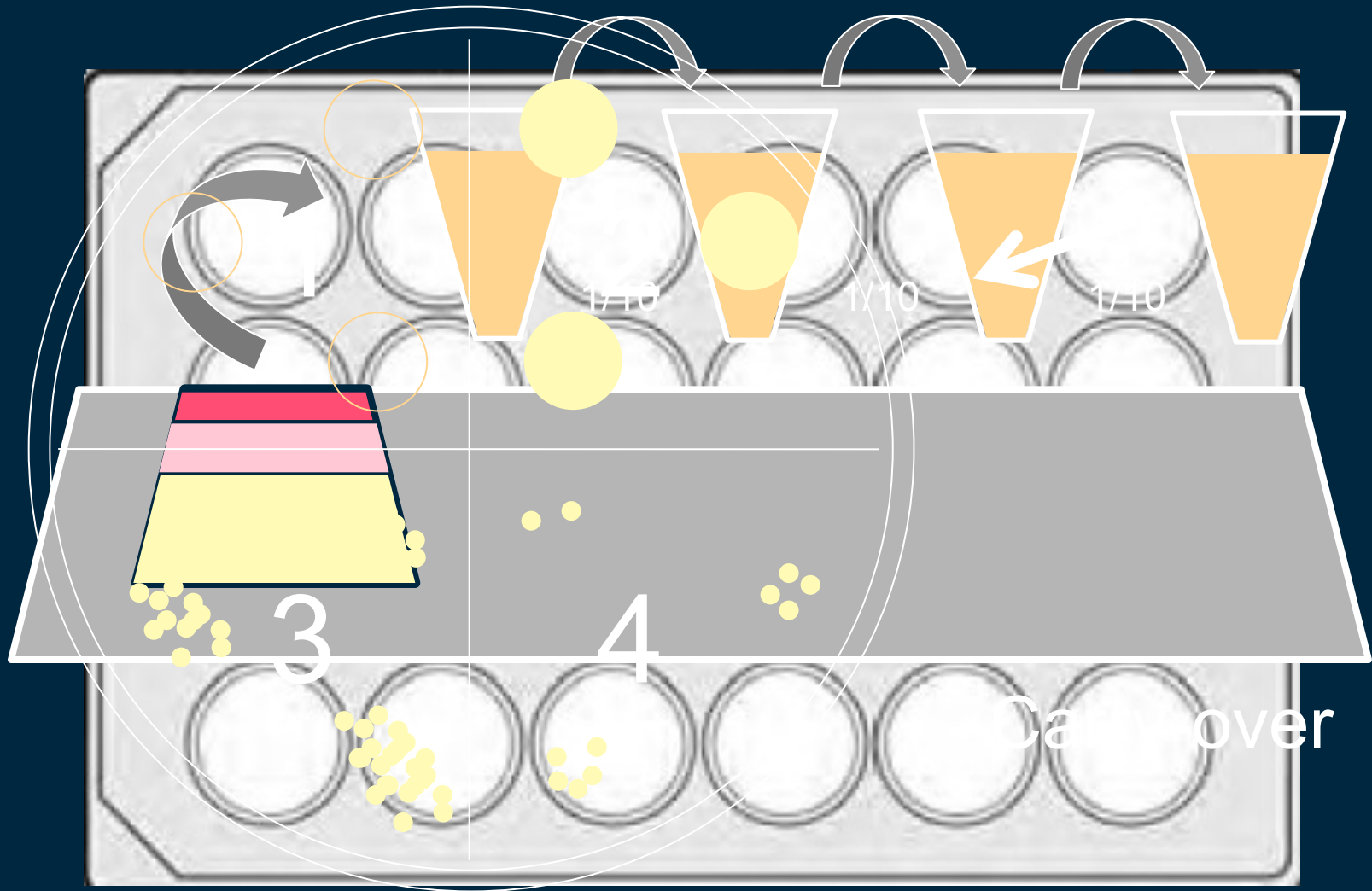


Generalidades sobre farmacocinética

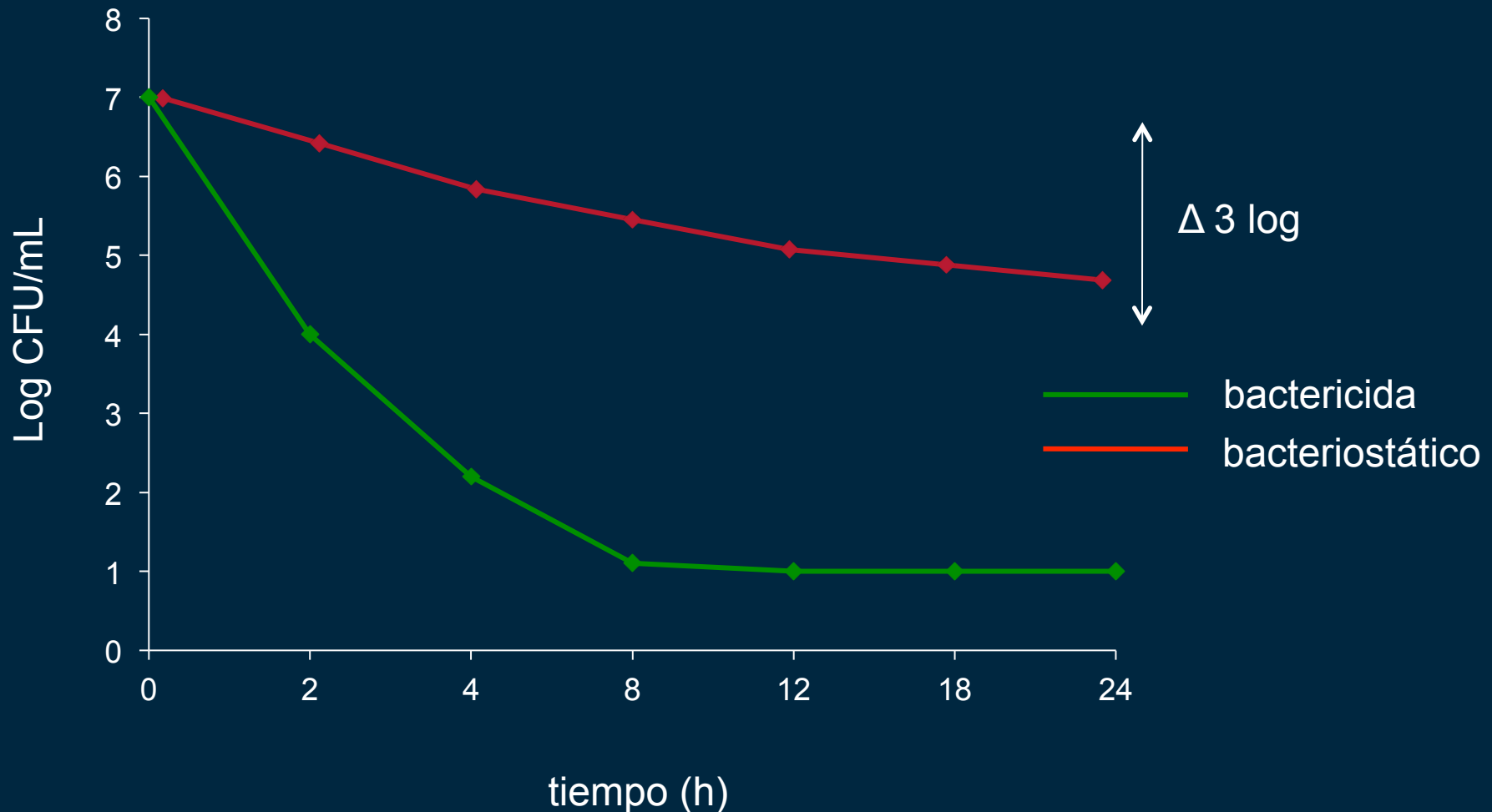
Actividad relativa bactericida y bacteriostática de los antibacterianos



Efecto bactericida vs bacteriostático de los antibacterianos



Efecto bactericida vs bacteriostático de los antibacterianos



Efecto bactericida vs bacteriostático de los antibacterianos

The greater the ignorance, the greater the dogmatism.

Attributed to William Osler, 1902

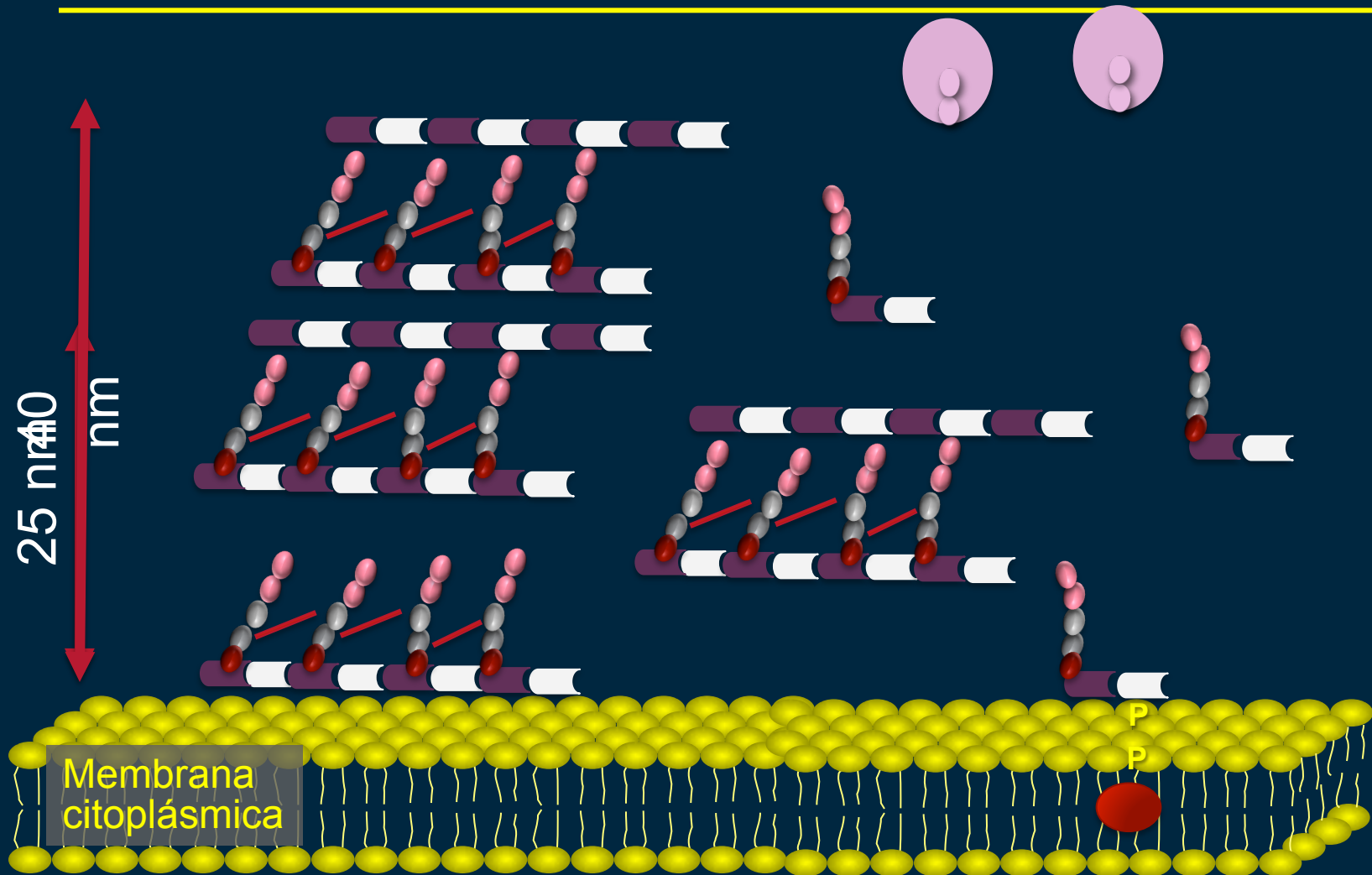
“The presumption of the superiority of in vitro bactericidal over bacteriostatic action in the treatment of gram-positive bacterial infections is intuitive rather than based on rigorous scientific research”

The categorization of antibiotics into bacteriostatic and bactericidal is unlikely to be relevant in clinical practice.

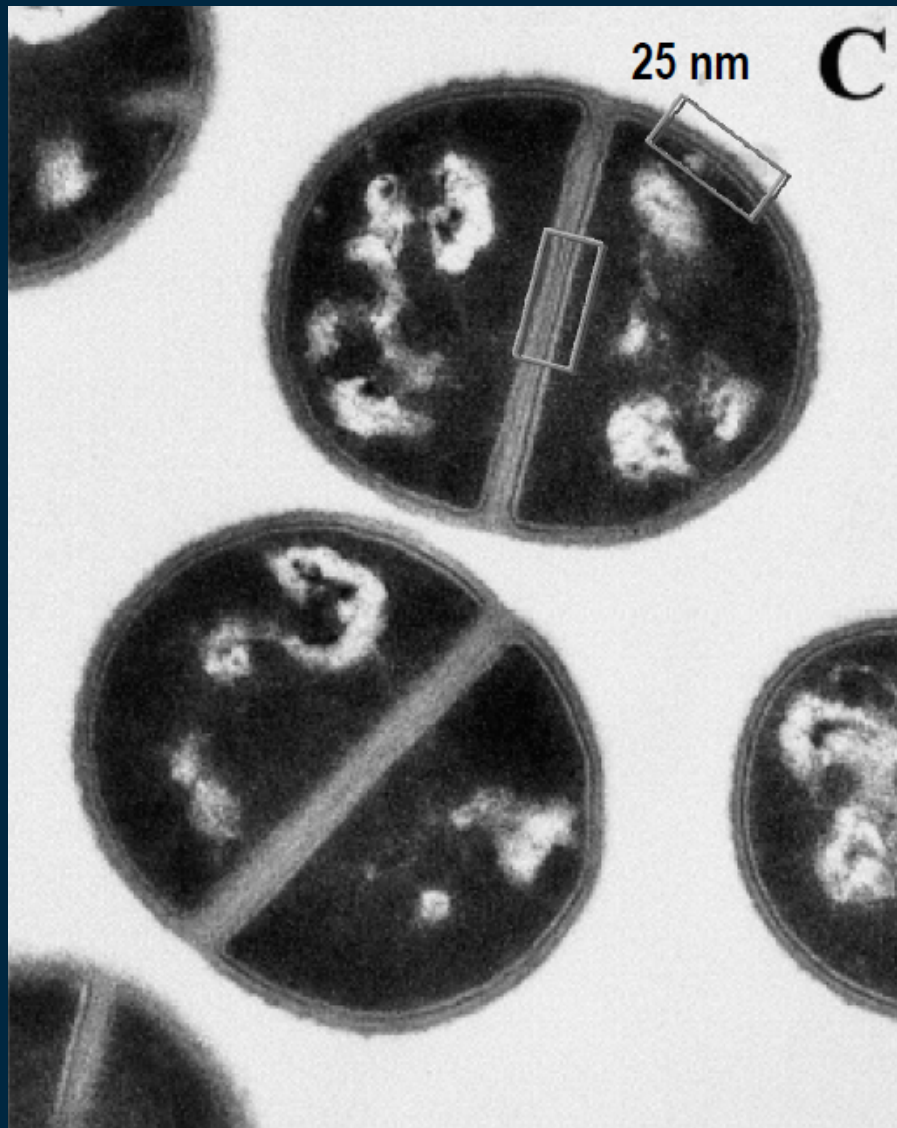
Nemeth J. J Antimicrob Chemother. 2014. Epub Ahead of Print

Etapas en la formación del peptidoglicano

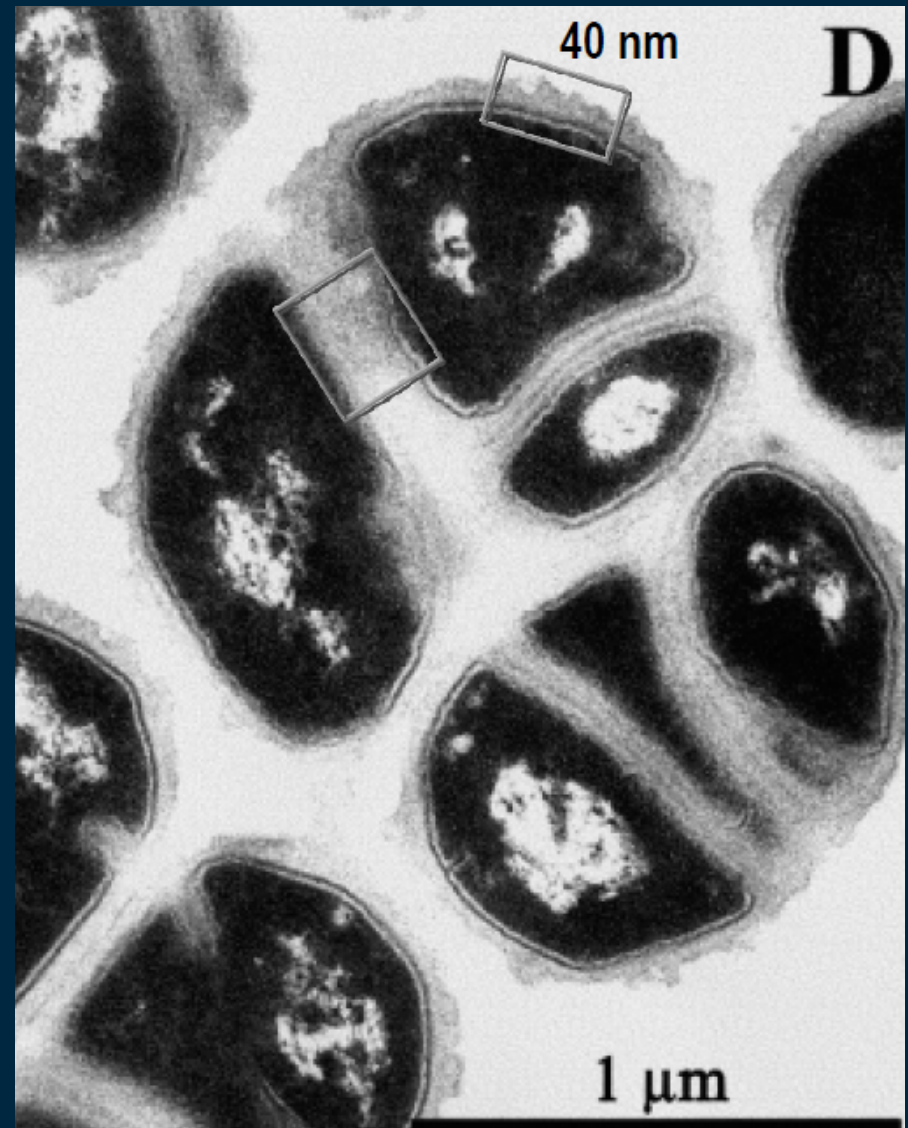
Respuesta del *S aureus* a la vancomicina



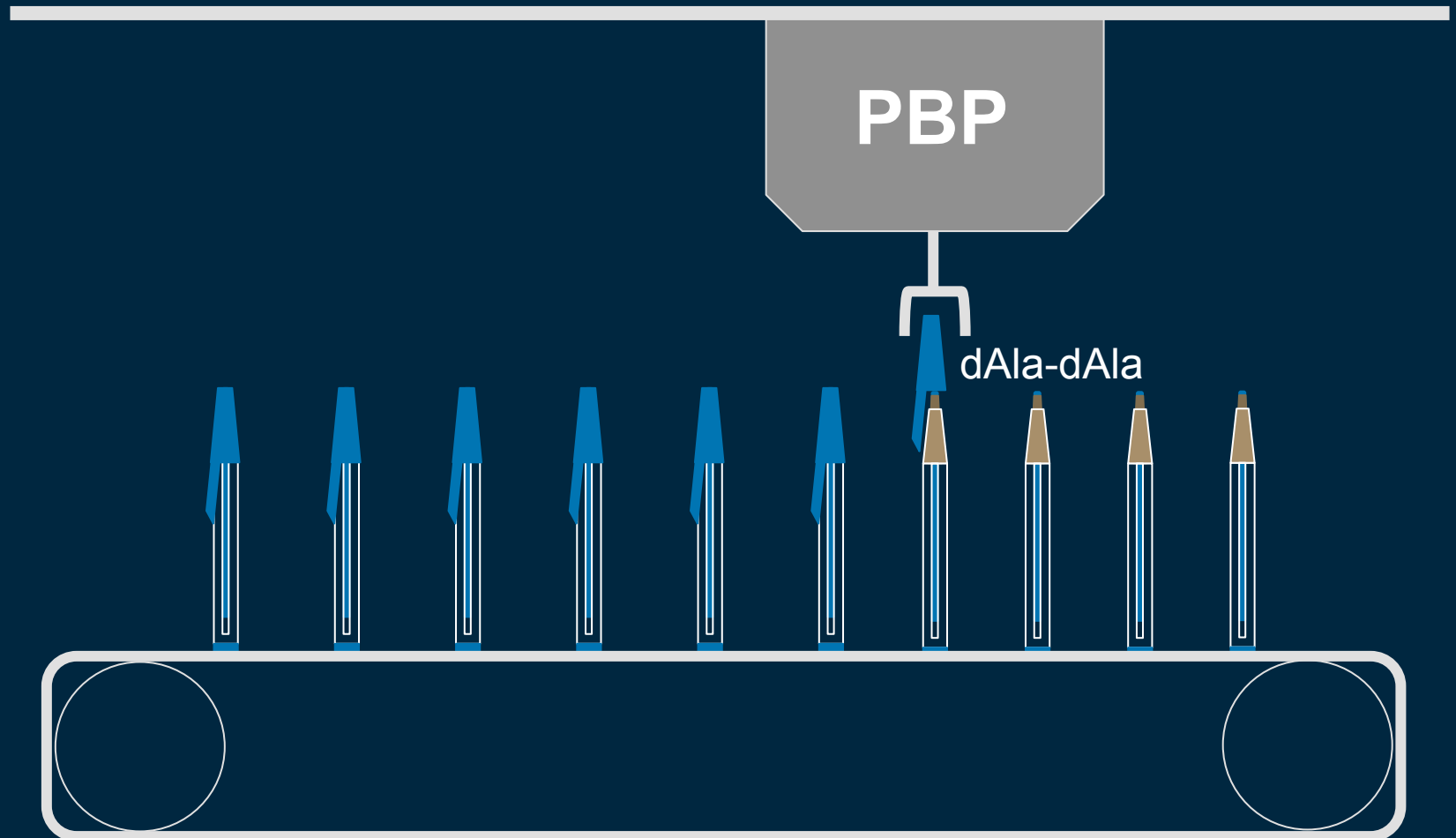
$\text{CMI} \leq 1$



$\text{CMI} \geq 2$



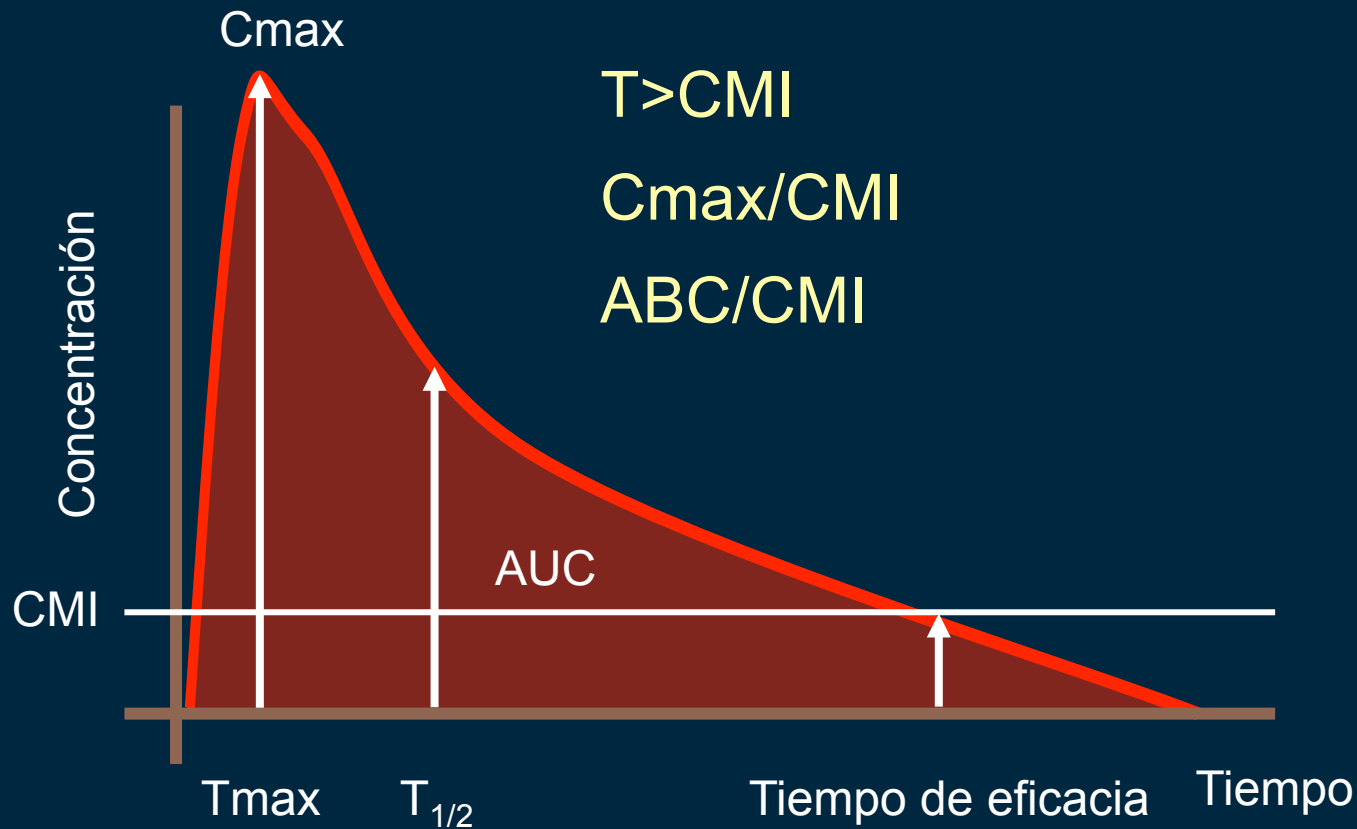
Diferencias PD betalactámicos y glucopéptidos



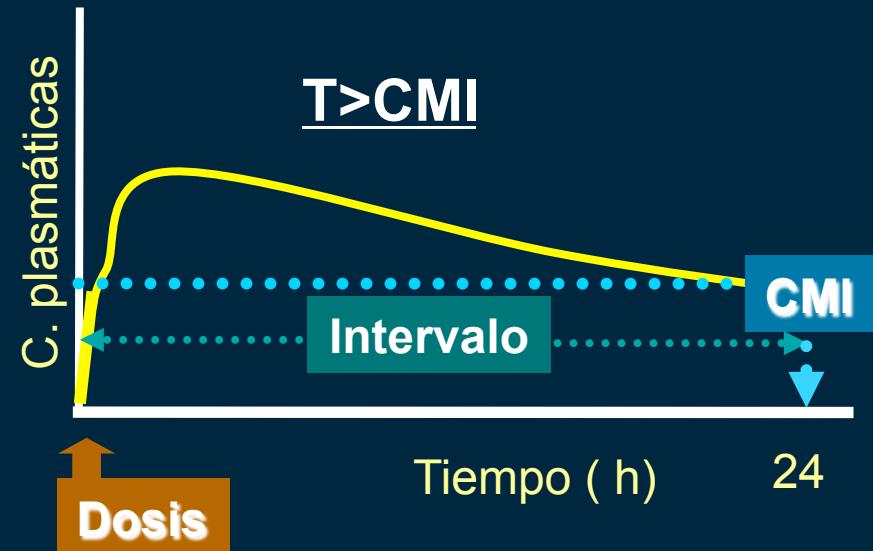
Generalidades sobre farmacocinética

Importancia de la farmacodinamia

Curva de las concentraciones plasmáticas



Parámetros PK/PD

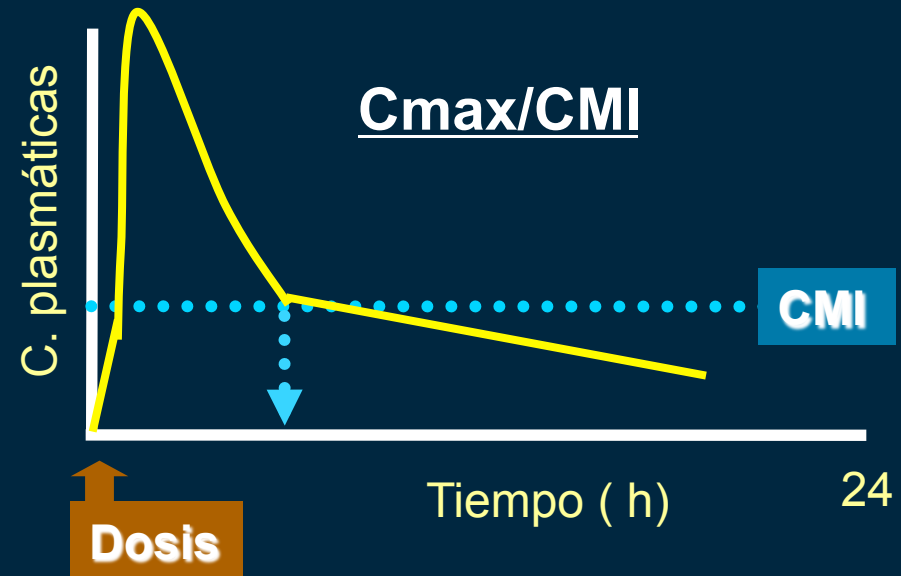


Betalactamicos

Parámetros PK/PD

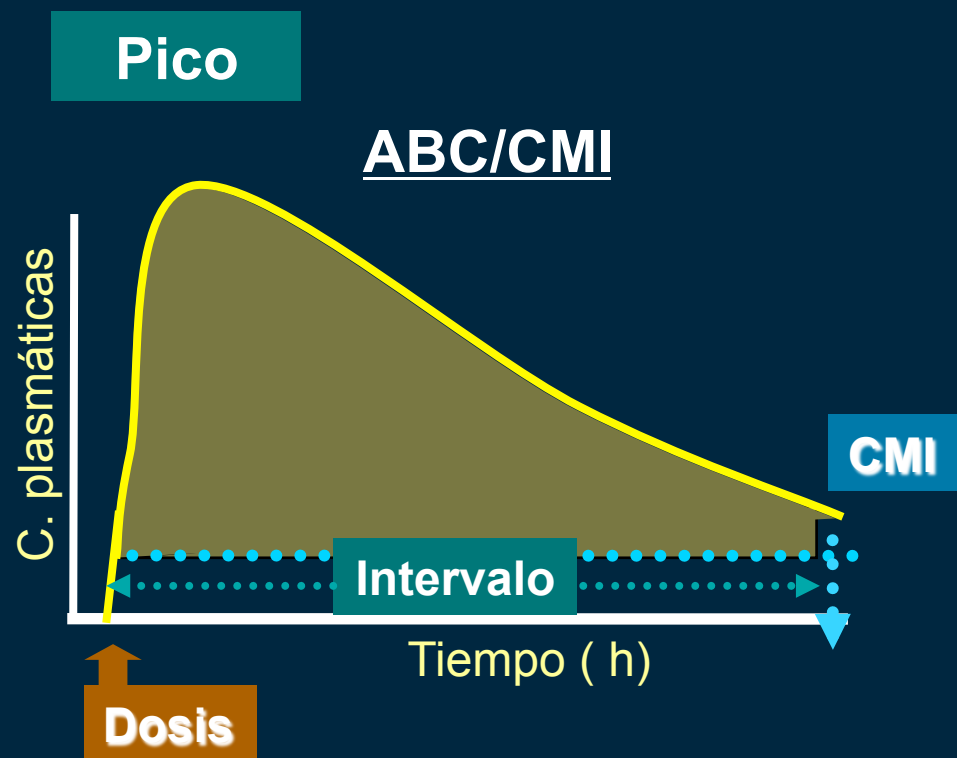


Pico



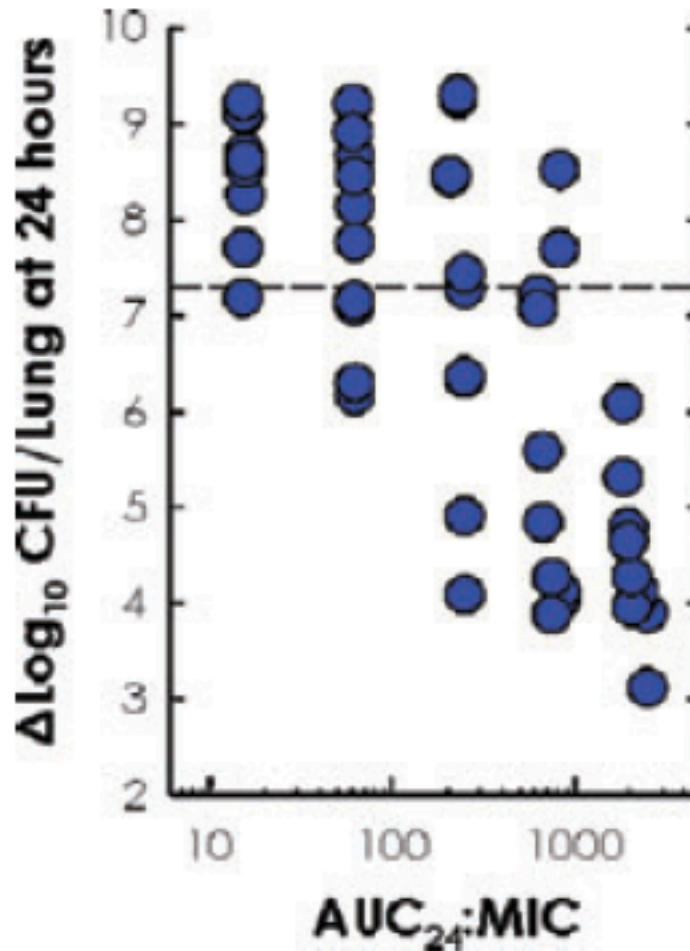
Aminoglucósidos

Parámetros PK/PD

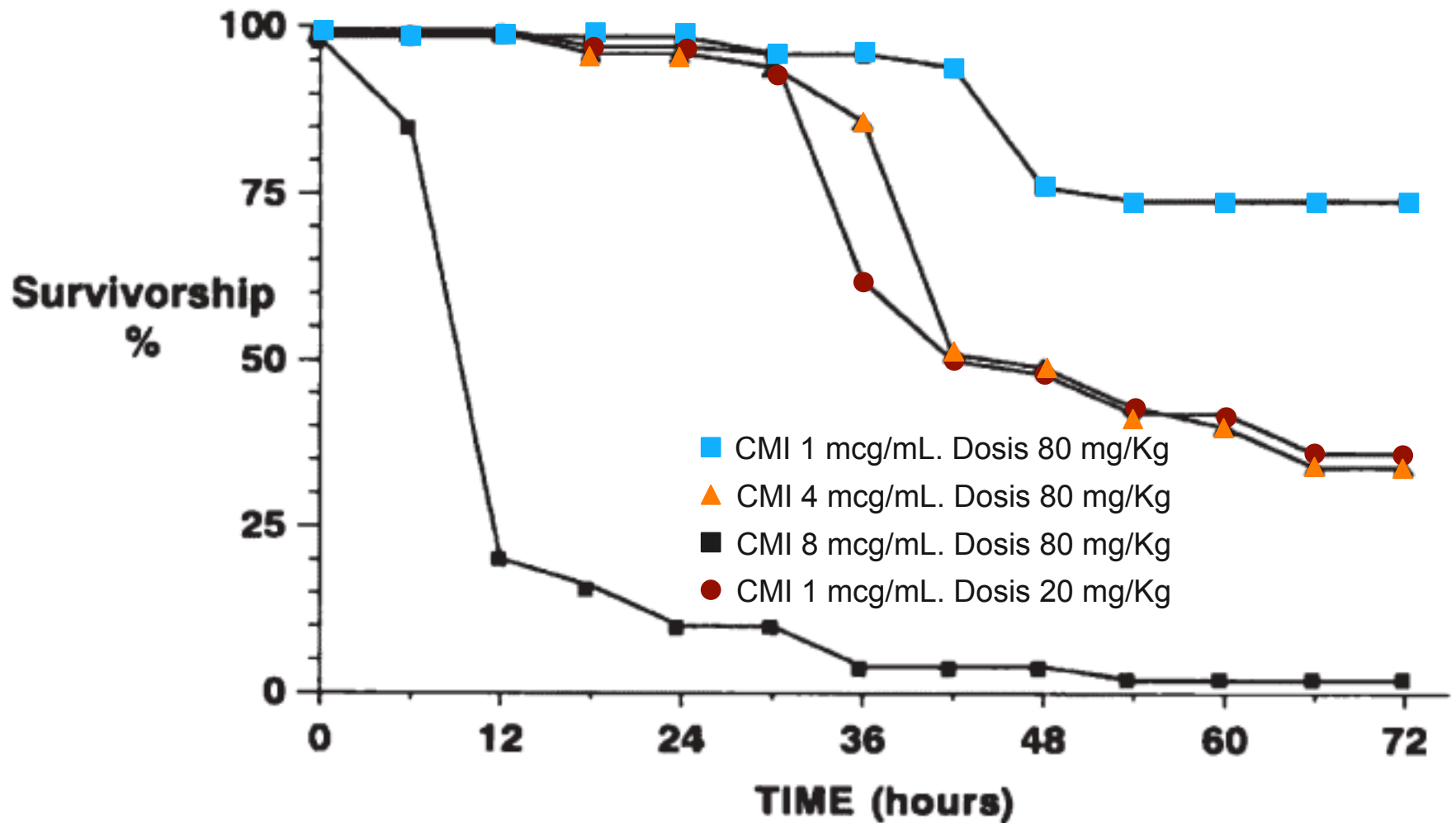


Resto de antibióticos

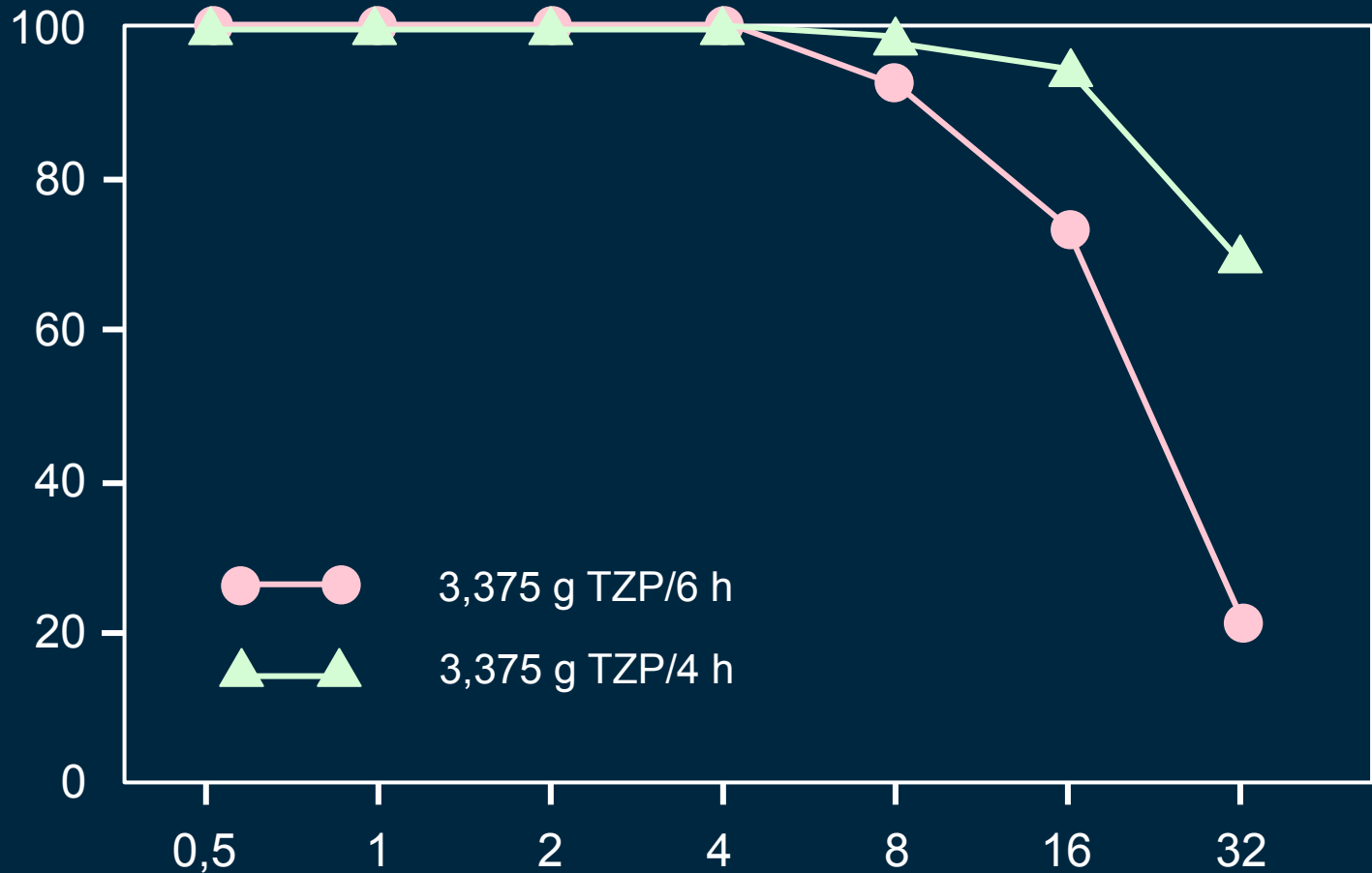
Importancia de los parámetros PK/PD en el tratamiento antimicrobiano



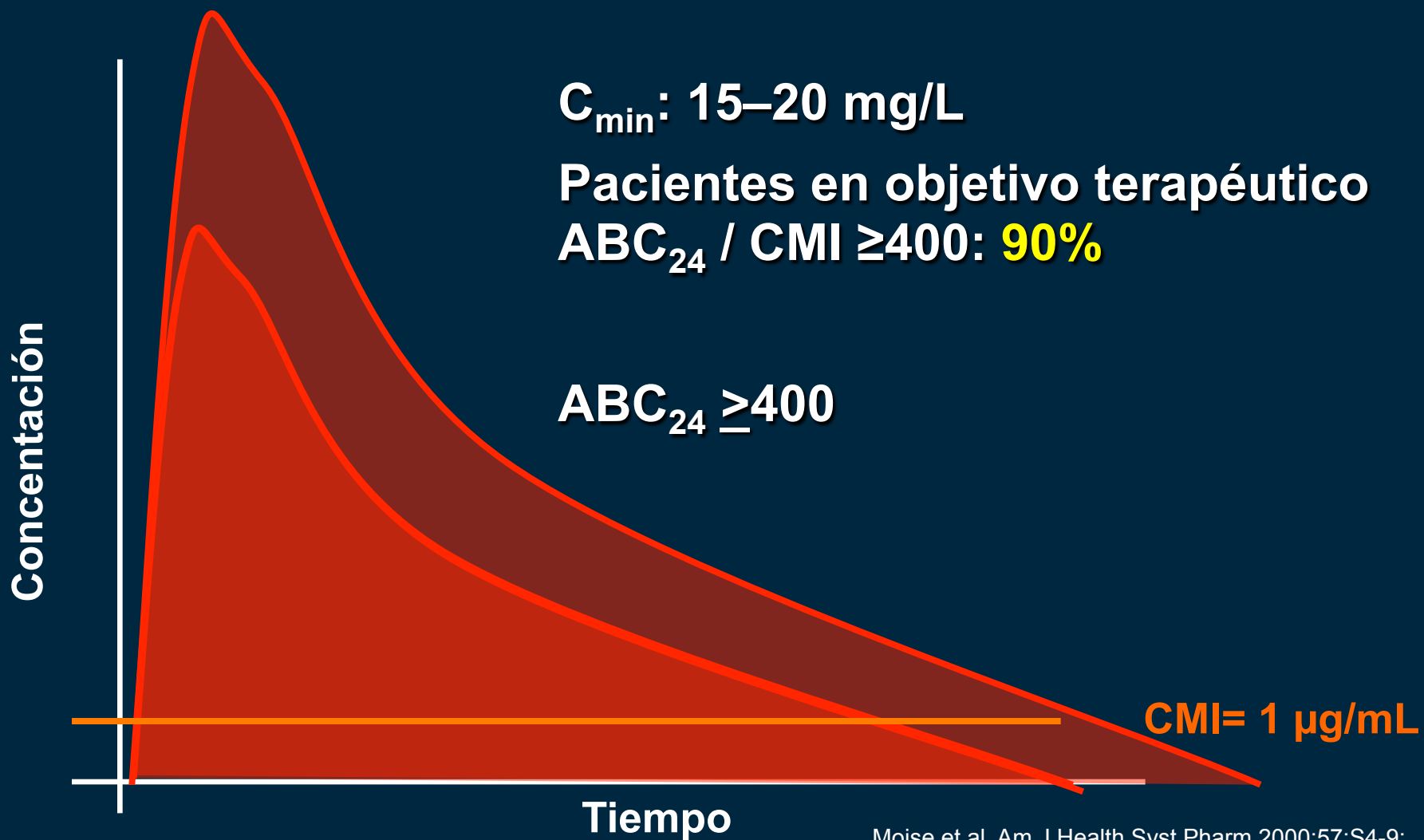
Importancia de los parámetros PK/PD en el tratamiento antimicrobiano



Importancia de los parámetros PK/PD en el tratamiento antimicrobiano



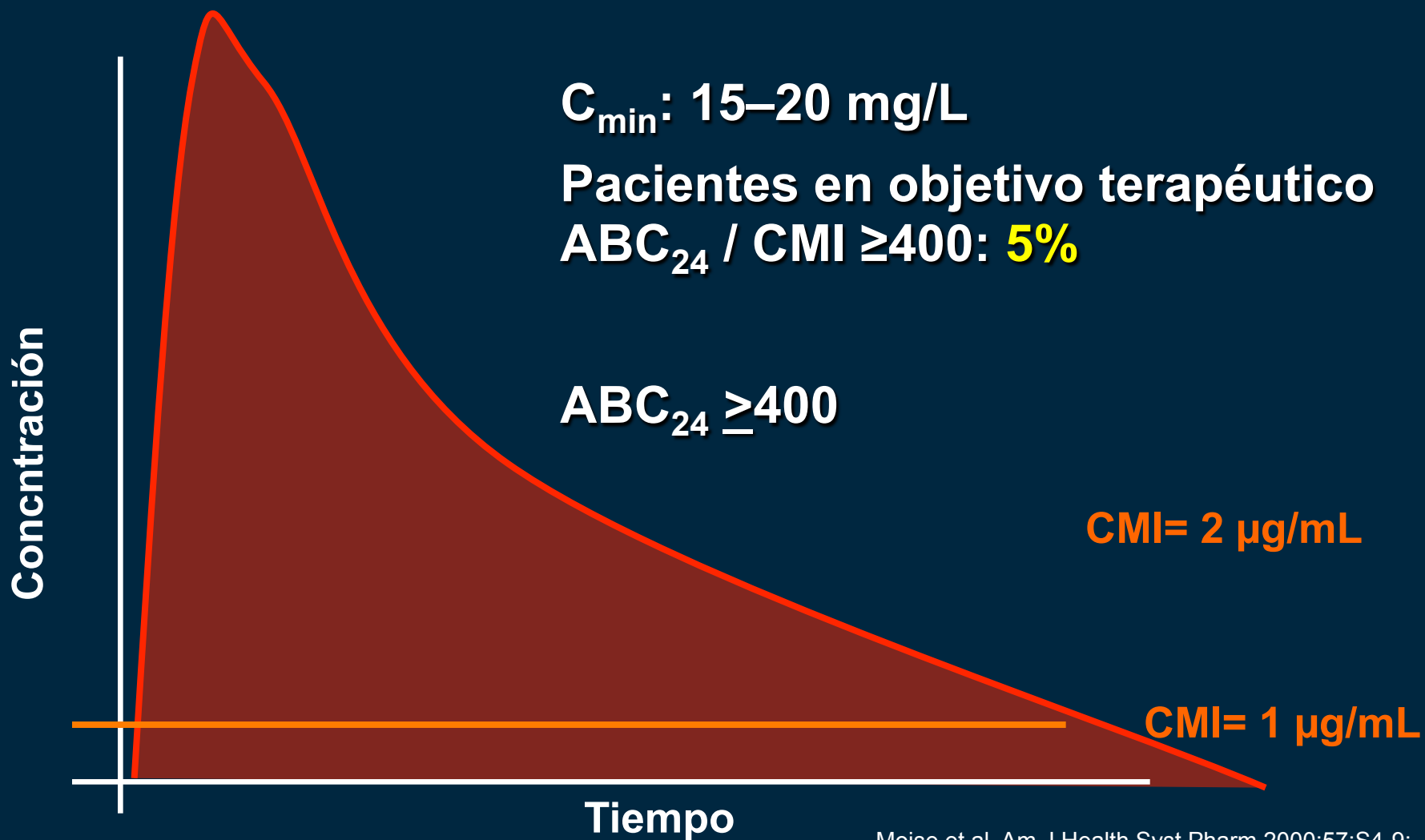
PK / PD Vancomicina



Recomendaciones para la monitorización de la Vancomicina

- La concentración sérica en el valle ($C_{\min}$) es el parámetro más útil para monitorizar la eficacia clínica de la vancomicina
- La $C_{\min}$ óptima es de **15-20 mg/L**. Esta concentración garantiza un cociente $ABC_{24}/CMI \geq 400$ cuando la **CMI es $\leq 1 \mu\text{g/mL}$**
- La dosis necesaria para alcanzar estos niveles es de **15-20 mg/Kg cada 8-12 horas** (en pacientes con función renal normal)
- En pacientes graves se aconseja una dosis de carga de **25-30 mg/Kg** a pasar en 2 horas.

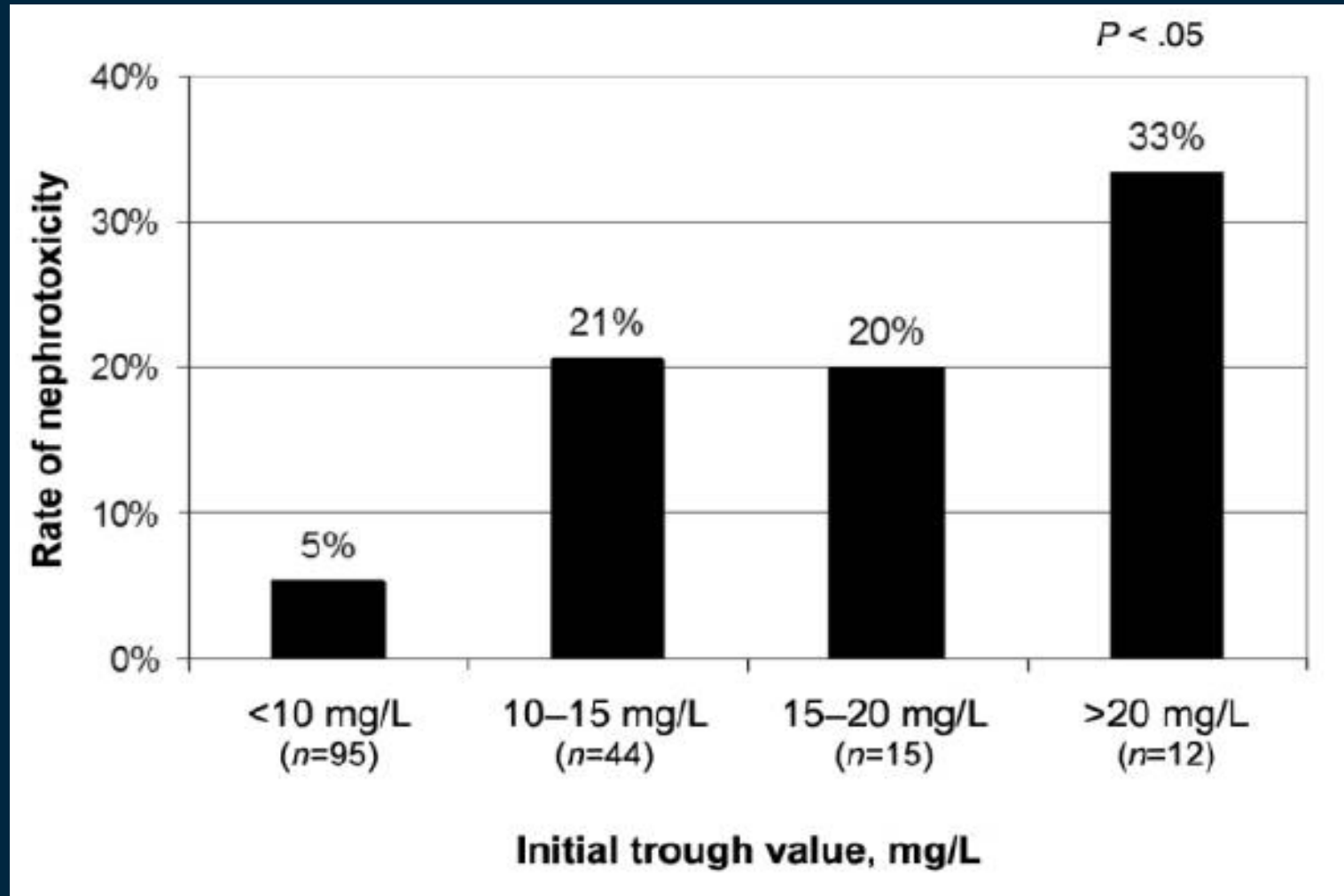
PK / PD Vancomicina



Recomendaciones para la monitorización de la Vancomicina

- La concentración sérica en el valle ($C_{\min}$) es el parámetro más útil para monitorizar la eficacia clínica de la vancomicina
- La $C_{\min}$ óptima es de **15-20 mg/L**. Esta concentración garantiza un cociente $ABC_{24}/CMI \geq 400$ cuando la **CMI es $\leq 1 \mu\text{g/mL}$**
- La dosis necesaria para alcanzar estos niveles es de **15-20 mg/Kg cada 8-12 horas** (en pacientes con función renal normal)
- **En pacientes con función renal normal NO ES POSIBLE alcanzar un cociente $ABC_{24}/CMI \geq 400$ con esta dosificación si la CMI es $\geq 2 \mu\text{g/mL}$.**

Increasing vancomycin trough values are associated with nephrotoxicity



mg/L

40

30

20

10

ABC 840 / 2 = 420

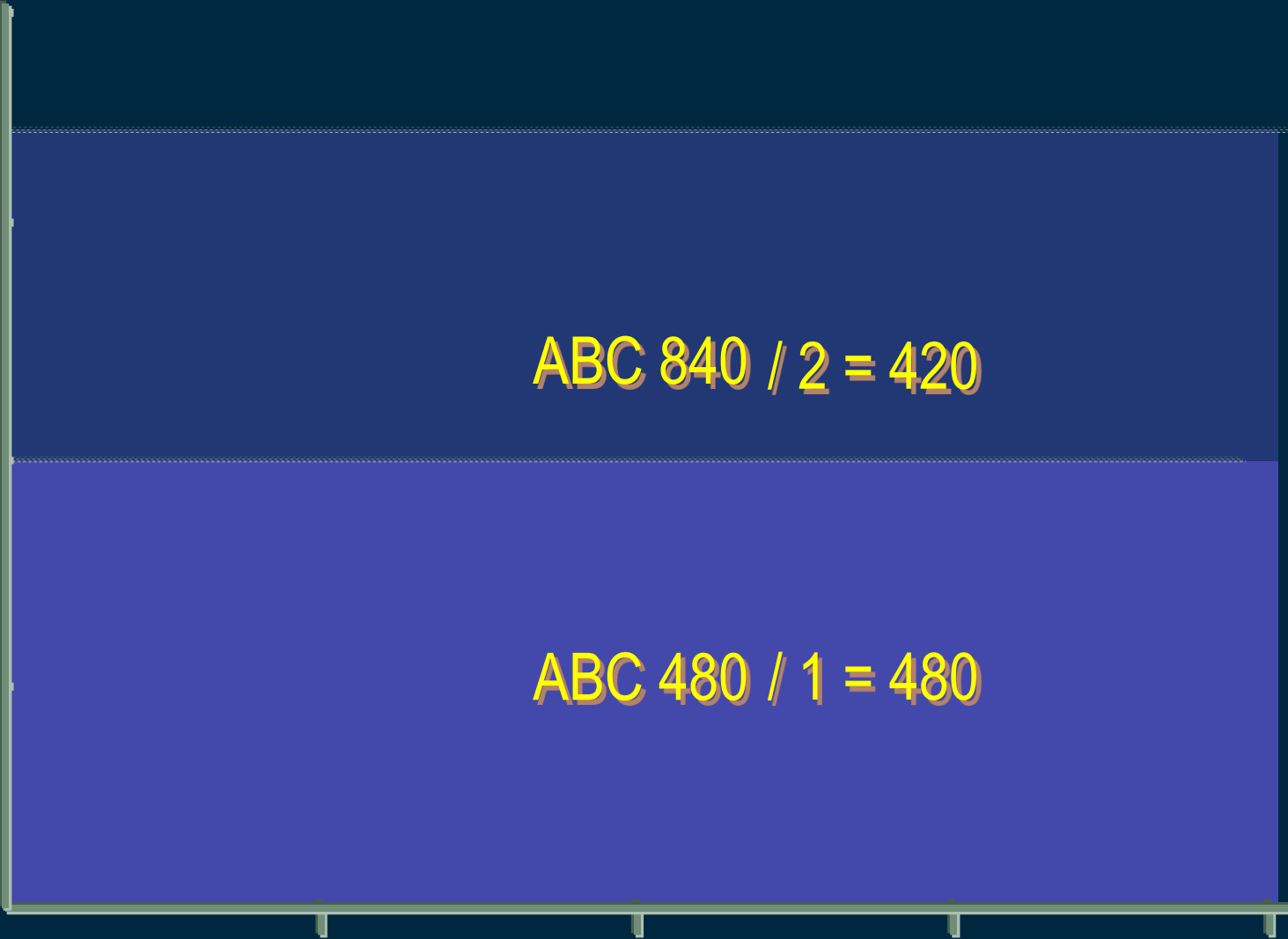
ABC 480 / 1 = 480

6

12

18

24 horas



Mayores niveles séricos de VAN se asocian con... mayor nefrotoxicidad

	AKI n= 157	no AKI n= 50	p
Conc. VAN en día 1	18,7±7	22.5±9,6	<0,05
Estancia en UCI	12 (8-21)	10 (5-18)	<0,05
Mortalidad UCI (%)	20 (40)	28 (18)	<0,05

De donde no hay... no se puede sacar

¡Take home message!

Consideren el paciente concreto... el “coffe for everybody” no es bueno

Existen consideraciones farmacodinámicas mucho más importantes que el efecto bactericida bacteriostático.

De donde no hay... no se puede sacar.