

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB

Sònia Luque Pardos

Hospital del Mar

Parc de Salut Mar

ORGANIZA



Indice

- Definiciones e índices PK/PD
- Clasificación de los antimicrobianos
- Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones
- Limitaciones del uso de índices PK/PD
- Aspectos prácticos: TDM

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Índice

- Definiciones e índices PK/PD
- Clasificación de los antimicrobianos
- Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones
- Limitaciones del uso de índices PK/PD
- Aspectos prácticos: TDM

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Definiciones

FARMACOCINÉTICA: PK

Estudia la evolución temporal de las concentraciones de antimicrobianos y sus metabolitos en diferentes fluidos y tejidos del organismo



PARÁMETROS PK:

Dependen del atb y del propio

FARMACODINAMIA: PD

Estudia la relación entre la exposición al antimicrobiano y los efectos clínicos o microbiológicos (respuesta, toxicidad)



PARÁMETROS PD:

En antimicrobianos:
dependen del patógeno
causal: CMI

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Parámetros PK

- Biodisponibilidad (F)
- **Concentración máxima o pico** (C_{max})
- **Concentración mínima o valle** (C_{min})
- Aclaramiento de un fármaco (CL)
- Volumen de distribución (V_d)
- **Área bajo la curva de niveles plasmáticos durante 24h** (AUC_{24h})

Conc. total = conc. unida PP + conc. libre (unbound o free)

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**

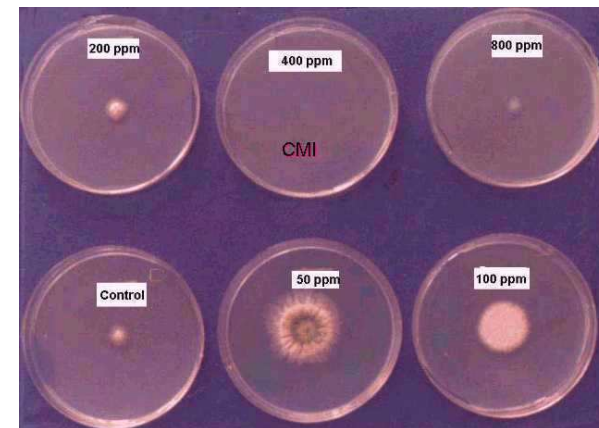


Parámetro PD

Concentración mínima inhibitoria: CMI

“Lowest concentration that completely inhibits visible growth of the organism as detected by the unaided eye after a 18 to 24h incubation period with a standard inoculum of approximately 10^5 CFU/ml”

Parámetro PD *in vitro* estático.



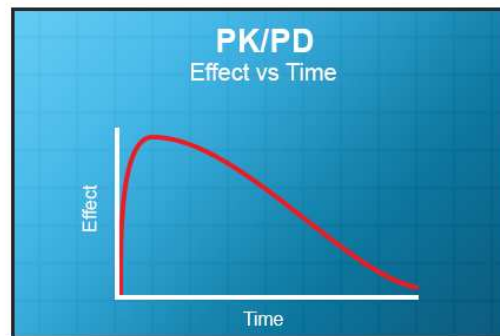
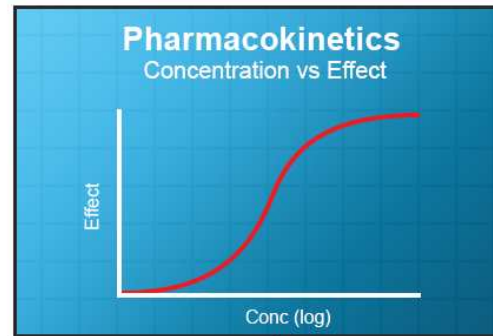
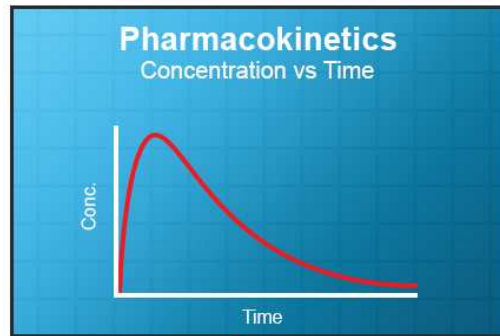
ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



PK/PD



Objetivo final:

- Mejorar eficacia clínica
- Mejorar eficacia microb.
- Reducir toxicidad
- Prevenir resistencias bact.

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



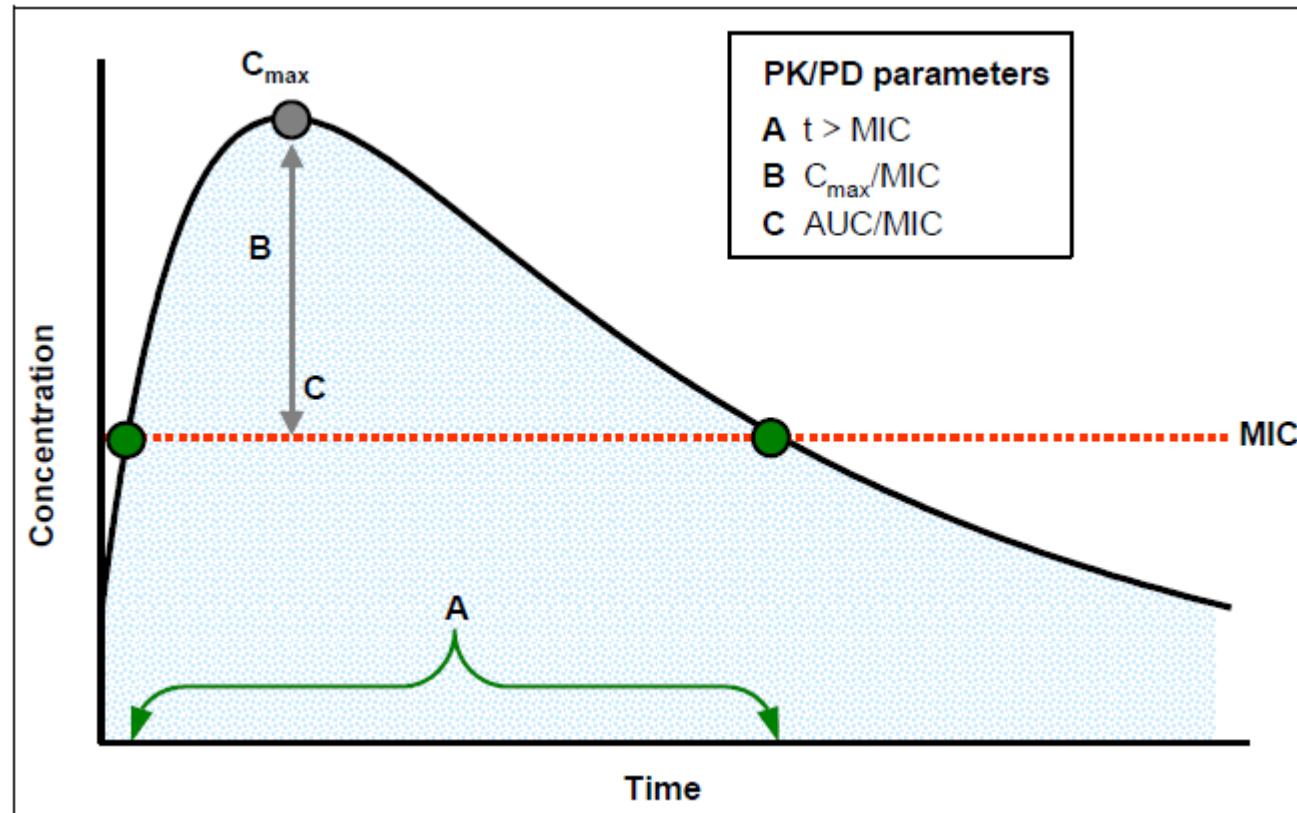
Indices PK/PD

Relacionan distintos parámetros PK del antibiótico con la potencia o capacidad que tiene de matar o reducir el crecimiento bacteriano (PD)

- C_{max} o pico/CMI
- AUC_{0-24h}/CMI
- % Tiempo entre dos dosis en el que la concentración de fármaco se encuentra por encima CMI ($t > CMI$)

Craig WA. Infect Dis Clin North Am 2003
Roberts JA. Crit Care Med 2009

Indices PK/PD



Craig WA. *Infect Dis Clin North Am* 2003
Roberts JA. *Crit Care Med* 2009

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Indice

- Definiciones e índices PK/PD
- Clasificación de los antimicrobianos
- Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones
- Limitaciones del uso de índices PK/PD
- Aspectos prácticos: TDM

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Patrones de actividad bacteriana

1. Concentración-dependiente y efecto postantibiótico prolongado (EPA)
2. Tiempo-dependiente y EPA moderado o mínimo
3. Concentración-dependiente con dependencia del tiempo

Craig WA. Infect Dis Clin North Am 2003

Pea F. Clin Infect Dis 2006

Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

Patrones de actividad bacteriana

1. Concentración-dependiente y efecto postantibiótico prolongado (EPA)
2. Tiempo-dependiente y EPA moderado o mínimo
3. Concentración-dependiente con dependencia del tiempo

Craig WA. Infect Dis Clin North Am 2003

Pea F. Clin Infect Dis 2006

Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Actividad concentración-dependiente y EPA prolongado

Mejores índice PK/PD predictores de eficacia:

- **C_{max}/C_{MI}**
 - Aminoglicósidos
- **AUC_{0-24h}/C_{MI}**
 - Fluoroquinolonas
 - Metronidazol
 - Telitromicina
 - Daptomicina

Scaglione F. Int J Antimicrob Ag 2008
Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Patrones de actividad bacteriana

1. Concentración-dependiente y efecto postantibiótico prolongado (EPA)
2. Tiempo-dependiente y EPA moderado o mínimo
3. Concentración-dependiente con dependencia del tiempo

Craig WA. Infect Dis Clin North Am 2003

Pea F. Clin Infect Dis 2006

Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Actividad antibacteriana tiempo-dependiente y EPA moderado o mínimo

Mejor índice PK/PD predictor de eficacia:

-Free T > CMI: % tiempo en el que las concentraciones libres de antibiótico se hallan por encima de la CMI durante el intervalo de dosificación

Beta-lactámicos
Carbapenémicos

Scaglione F. Int J Antimicrob Ag 2008
Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

Patrones de actividad bacteriana

1. Concentración-dependiente y efecto postantibiótico prolongado (EPA)
2. Tiempo-dependiente y EPA moderado o mínimo
3. Concentración-dependiente con dependencia del tiempo

Craig WA. Infect Dis Clin North Am 2003

Pea F. Clin Infect Dis 2006

Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Actividad antibacteriana concentración-dependiente con dependencia del tiempo

Mejor índice PK/PD predictor de eficacia:
 AUC_{0-24h}/CMI : área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante 24h /CMI

Glucopéptidos (tiempo-dependiente)

Linezolid (tiempo-dependiente)

Tigeciclina

Clindamicina

Azitromicina

Scaglione F. Int J Antimicrob Ag 2008
Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Patrones de actividad bacteriana

Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β -lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	$T > MIC$	$C_{max}:MIC$	$AUC_{0-24}:MIC$

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max} , maximum concentration.

Roberts JA. Crit Care Med 2009

Índices PK/PD: Valor óptimo

Magnitud o **valor óptimo** del índice PK/PD



Eficacia clínica o microbiológica
Prevención aparición de resistencias.

Drusano GL. Clin Infect Dis 2003
Tam VH. J Infect Dis 2005

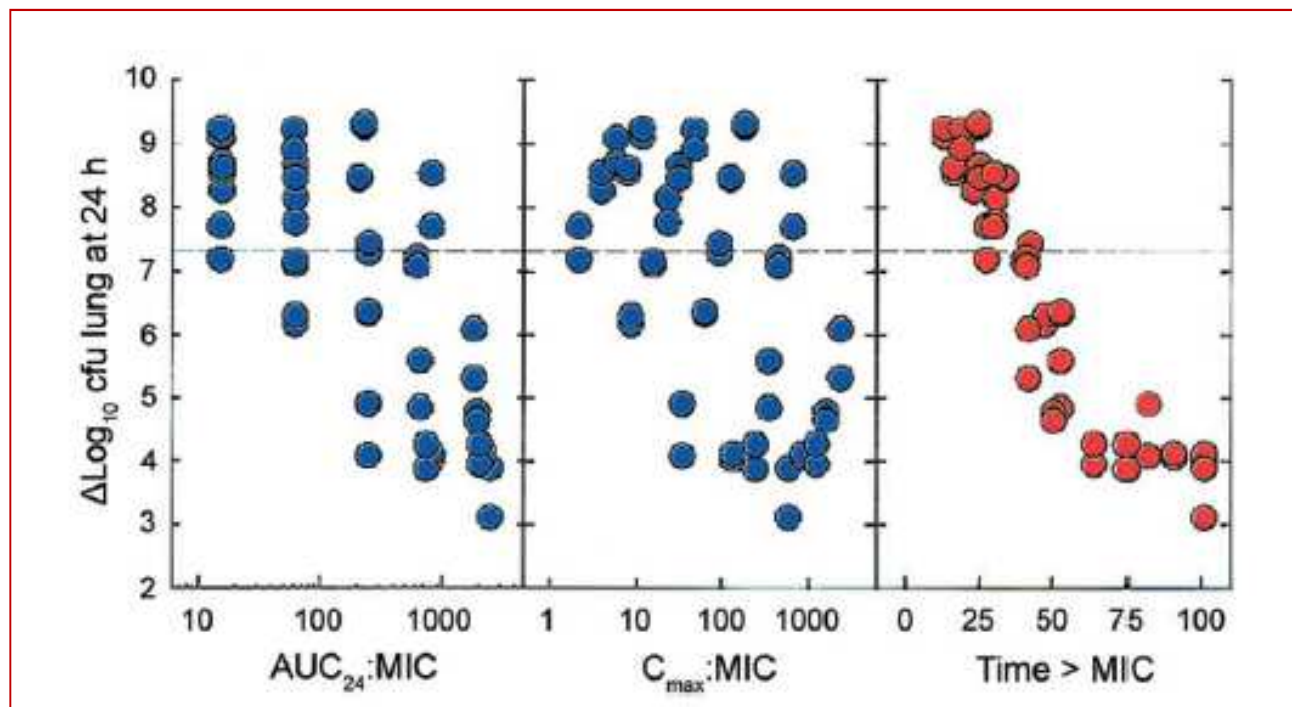
ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Índice PK/PD ceftazidima: eficacia clínica



Modelo in vivo de neumonía en ratón por *K. pneumoniae* tratado con ceftazidima

Craig WA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995

ORGANIZA

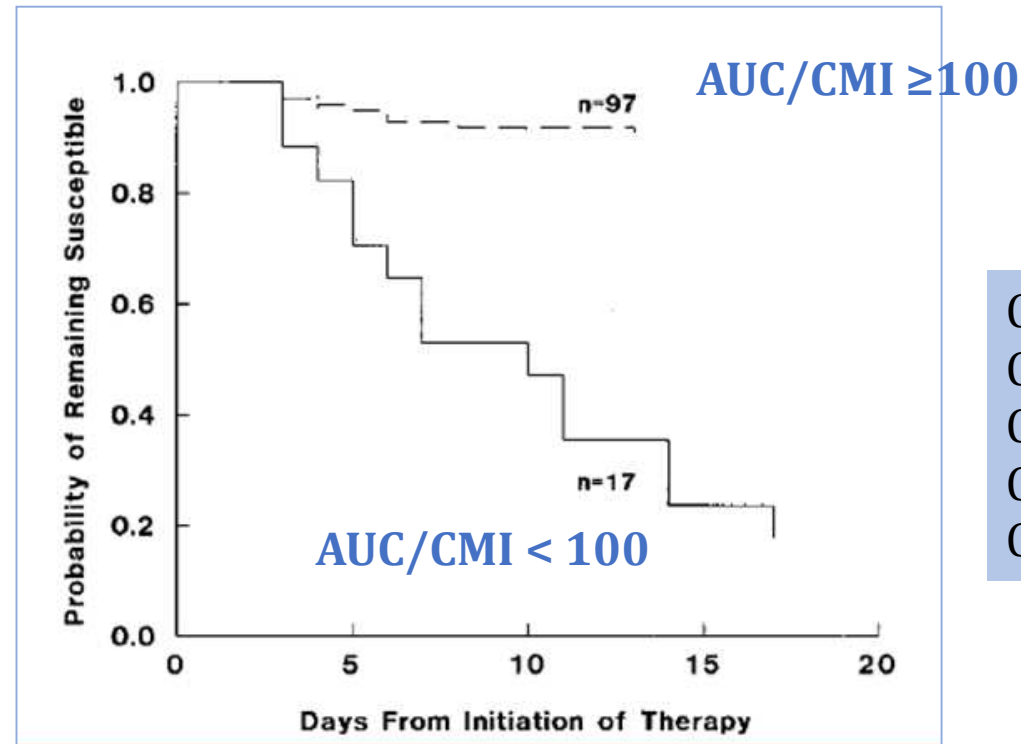


**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Índice PK/PD y aparición de resistencias

Probabilidad de mantener la sensibilidad



Ciprofloxacin
Cefmenoxime
Ceftazidime
Cipro+piperacilin
Cipro+tobra

Estudio PKPD en **pacientes críticos** con infecciones del tracto respiratorio inferior

Thomas JK. Antimicrob Agents Chemother 1998

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Patrones de actividad bacteriana

Table 1 Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices and the magnitudes associated with antibacterial clinical efficacy and toxicity

Antibacterial class	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Aminoglycosides				
Amikacin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC: 80-100$	$C_{max}/MIC \geq 8-10$	$C_{min} > 5 \text{ mg/L}^a$
Gentamicin/tobramycin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC: 80-100$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 110$ $C_{max}/MIC \geq 8-10$	$C_{min} > 1 \text{ mg/L}^a$
Beta-lactams				
Carbapenems	$\% fT_{>MIC}$	$40\% fT_{>MIC}$	$50-100\% fT_{>MIC}$	$C_{min} > 44.5 \text{ mg/L}^b$
Cephalosporins	$\% fT_{>MIC}$	$60-70\% fT_{>MIC}$	$45-100\% fT_{>MIC}$	$C_{min} > 20 \text{ mg/L}^c$
Penicillins	$\% fT_{>MIC}$	$50\% fT_{>MIC}$	$50-100\% fT_{>MIC}$	$C_{min} > 361 \text{ mg/L}^d$
Co-trimoxazole	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 517$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 666 \text{ mg/L}$	$C_{min} > 24 \text{ mg/L}^e$
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 100$ $C_{max}/MIC \geq 8$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 125-250$ $C_{max}/MIC \geq 12$	Unclear
Glycopeptides				
Teicoplanin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 610$	$C_{min} \geq 10 \text{ mg/L}$	Unclear
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC: 86-460$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ $C_{min} > 10-20 \text{ mg/L}$	$AUC_{0-24} > 700 \text{ mg h/L}^f$ $C_{min} > 20 \text{ mg/L}^f$
Linezolid	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 100$	$AUC_{0-24}/MIC: 80-120$ $\geq 85\% T_{>MIC}$	$AUC_{0-24} > 300^g$ $C_{min} > 7^g$
Polymyxins				
Colistin	AUC_{0-24}/MIC	$FAUC_{0-24}/MIC: 6.6-13.7^h$ $fAUC_{0-24}/MIC: 3.5-17.6^i$	No data	$C_{min} > 2.4 \text{ mg/L}^f$
Polymyxin B	AUC_{0-24}/MIC	$FAUC_{0-24}/MIC: 3.7-28.0$	No data	$AUC_{0-24} > 100^f$

Abdul-Aziz. Intensive Care Med 2020



Indice

- Definiciones e índices PK/PD
- Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones
- Limitaciones del uso de índices PK/PD
- Aspectos prácticos: TDM

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones

Patrón de actividad	Índice PK/PD	Objetivo
Concentración-dependiente y EPA prolongado	C_{max}/CMI AUC_{0-24h}/CMI	Maximizar la concentración máxima (y exposición global)
Tiempo-dependiente y EPA mínimo	$T > MIC$	Maximizar la duración de la exposición
Concentración-dependiente y con tiempo-dependencia	AUC_{0-24h}/CMI	Maximizar la exposición global de fármaco

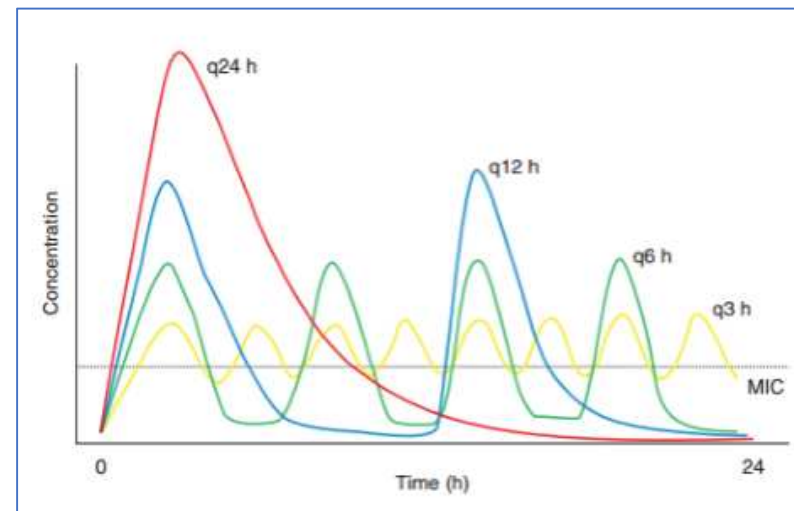
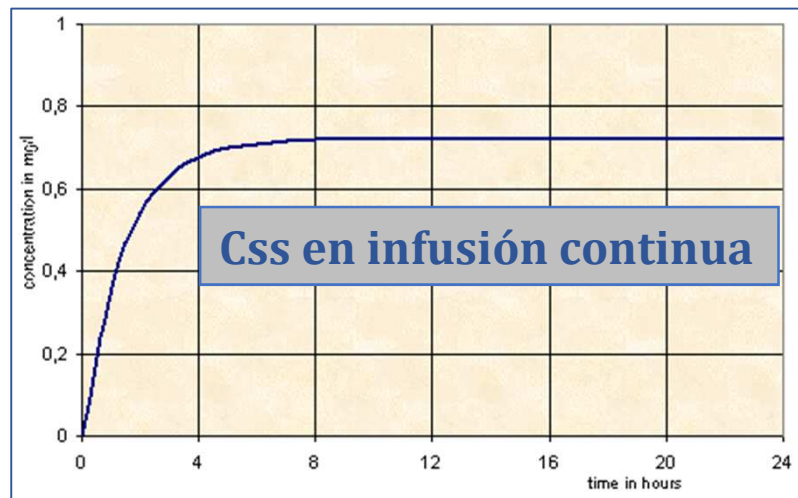


Estrategias para atb conc-dependientes y EPA prolongado

- Administrar D más altas: $\uparrow C_{\max}/C_{MI}$ y AUC/C_{MI} y se prolonga el EPA
- Misma dosis/día pero ampliar el intervalo de administración (DUD en aminoglicósidos):
 $\uparrow C_{\max}/C_{MI}$

Estrategias para atb tiempo-dependientes y EPA corto

- Aumentar la dosis diaria: $\uparrow T > \text{CMI}$
- Reducir el intervalo de dosificación: $\uparrow T > \text{CMI}$
- Prolongar la infusión:
 - Uso de infusión **extendida** ($>2\text{h}$) o **continua** (24h): $\uparrow T > \text{CMI}$



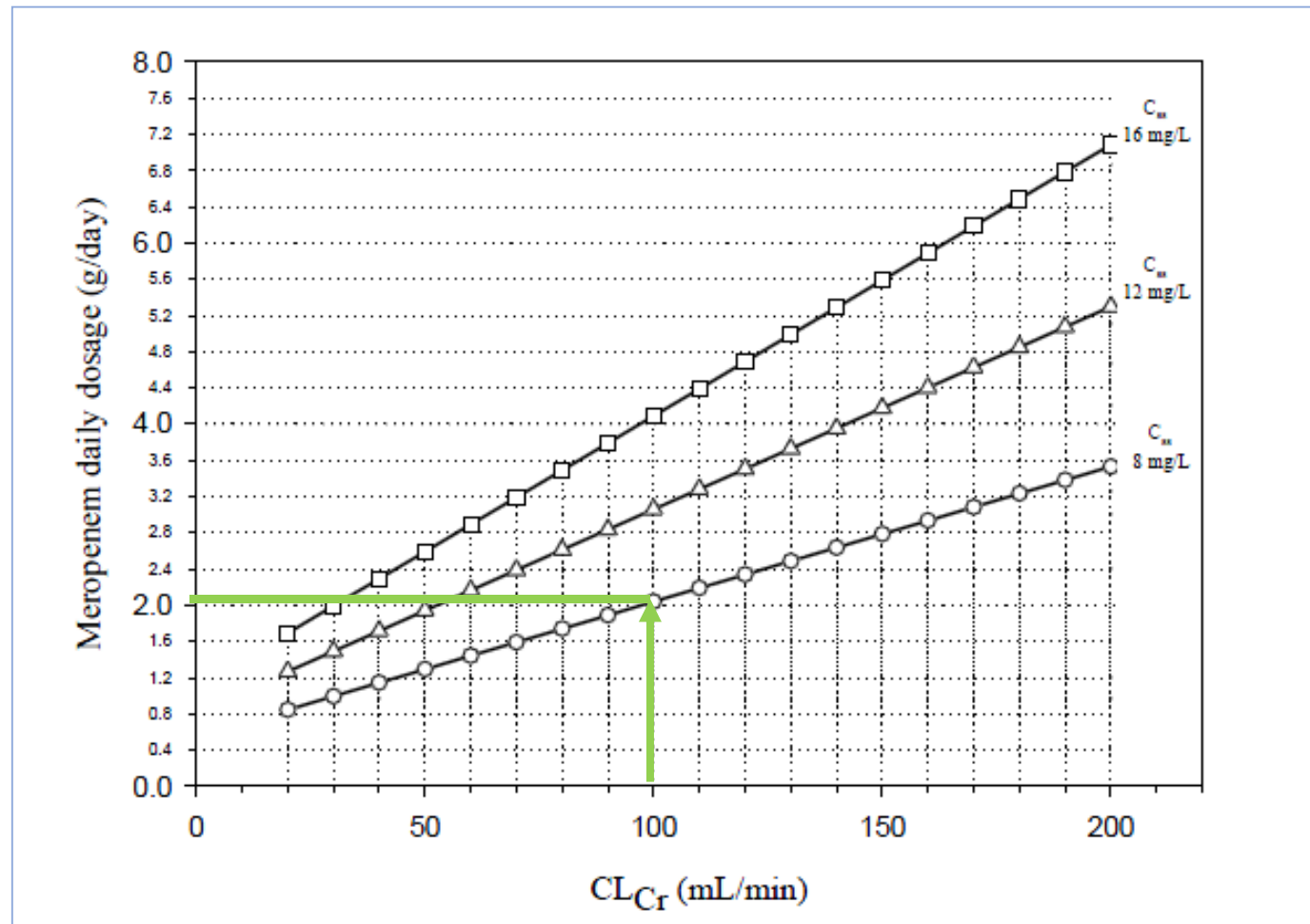
ORGANIZA



FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES



Nomograma de meropenem en IC



Pea F. Antimicrob Agents
Chemother 2012

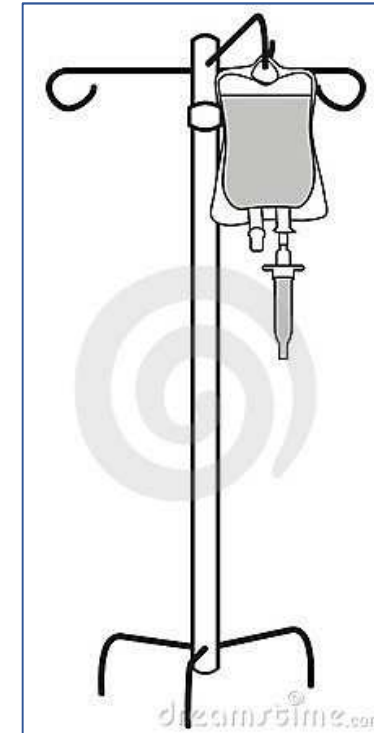
ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Evidencia de los beneficios de la infusión extendida o continua de atb tiempo-dependientes



ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Beneficios de la infusión continua/extendida

La mayoría de estudios se han desarrollado con cefepime, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, meropenem o vancomicina .

La administración extendida o continua permite:

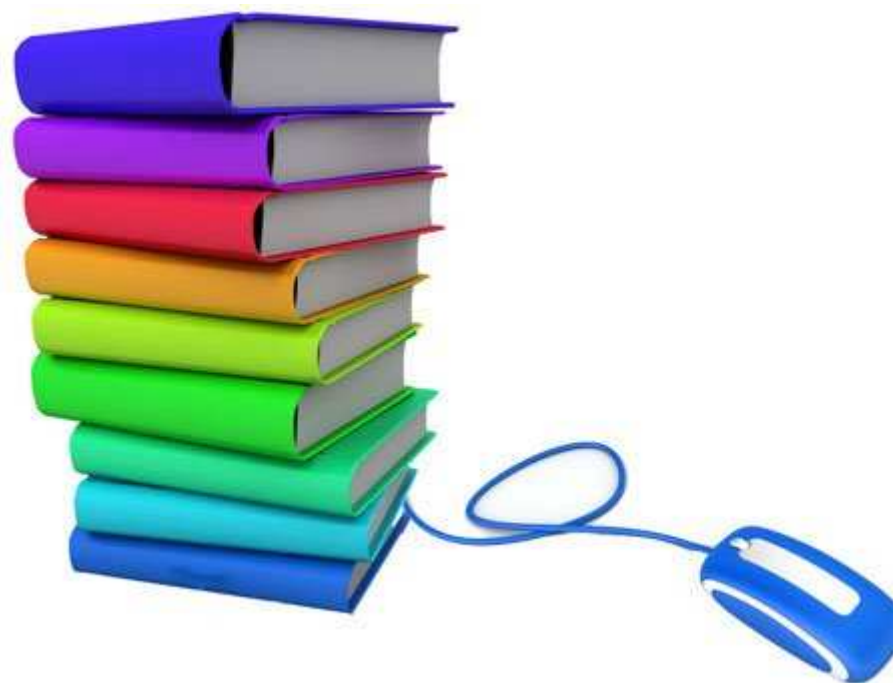
- **Reducir la dosis diaria** de atb
- Reducción de **costes**
- Minimizar las fluctuaciones de concentración: **optimizar los índices PK/PD.**

¿Mejorar la eficacia clínica o microbiológica?

Angus BJ. Br J Clin Pharmacol 2000
Nicolau DP. Int J Antimicrob Agents 200
Frei CR. Clin Microbiol Infect 2005



Evidencia a nivel de resultados clínicos: METAANÁLISIS



ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Evidencia a nivel de resultados clínicos:



Falagas ME. Clin Infect Dis 2013
Teo J. Int J Antimicrob Agents 2014
Yang H. Plos One 2015
Lal A. Infect Chemother 2016
Roberts JA. Am J Respir Crit Care 2016
Lee YR, et al. Eur J Drug Metab PK 2017
Vardakas KZ, et al. Lancet Infect Dis 2018
(septic patients , mortality)
Yu Z. et al. Plos One 2018

Kasiakou SK. Lancet Infect Dis 2005

Roberts JA. Crit Care Med 2009
Tamma. BMC Infect Dis 2011
Shiu JR. Cochrane Reviews 2012
Burgess SV. BMC Infect Dis 2015

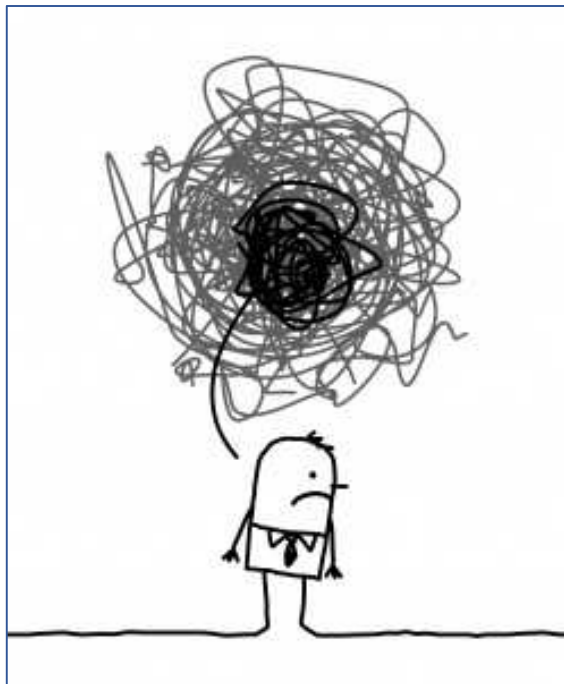
ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Evidencia a nivel de resultados clínicos:



ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Evidencia ACTUAL a nivel de resultados clínicos:

- Mejoría y optimización de los índices PK/PD
- Evidencia de mejores resultados clínicos **limitada** a pacientes graves, sépticos, infecciones respiratorias.
- Definir el perfil de paciente que se puede beneficiar.
NO estrategia universal.

NUEVA evidencia



ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Evidencia a nivel de resultados clínicos:

A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III

Jeffrey Lipman¹, Stephen J Brett², Jan J De Waele³, Menino O Cotta⁴, Joshua S Davis⁵, Simon Finfer⁶, Parisa Glass⁷, Serena Knowles⁷, Shay McGuinness⁸, John Myburgh⁷, David L Paterson⁴, Sandra Peake⁹, Dorrilyn Rajbhandari⁷, Andrew Rhodes¹⁰, Jason A Roberts⁴, Charudatt Shirwadkar¹¹, Therese Starr⁴, Colman Taylor⁷, Laurent Billot⁷, Joel M Dulhunty⁴

Ensayo clínico multicéntrico randomizado que comparará la mortalidad a los 90 días en **7000 pacientes críticos con sepsis** tratados con beta-lactámicos administrados en perfusión intermitente vs continua.

Lipman J, et al. Crit Care Resusc 2019

Limitaciones de la infusión continua

- Considerar **estabilidad** de la solución durante 24h
- Incompatibilidades con otros fármacos coadministrados
- Mayor riesgo de tromboflebitis
- Mayor riesgo de infección de la vía
- Movilidad reducida del paciente



Baririan N. J Antimicrob Chemother 2003

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Dosing Recommendations for Extended / Continuous Infusion Beta-lactams

	Type of Infusion	Dose / Freq (normal renal function)	Stability	Pharmacy / Nursing Instructions and Renal Dose Adjustment
Cefazolin	Continuous over 24 hours	6 g IV q24h	Change infusion q12h	Give 2 g IV bolus loading dose over 30 minutes, followed by 6 g IV as continuous infusion over 24 hours (2 g IV over 8 hours, every 8 hours) CrCl ≥ 60 mL/min: 2 g IV q8h infused over 8 hours CrCl 30-60 mL/min: 2 g IV q12h infused over 12 hours CrCl < 30 mL/min or HD/CVVHD: Use renally adjusted dose with intermittent infusion
	Continuous over 24 hours	6 g IV q24h	Change infusion q8h	Give 2 g IV bolus loading dose over 30 minutes, followed by 6 g IV as continuous infusion over 24 hours (2 g IV over 8 hours, every 8 hours) CrCl ≥ 30 mL/min: 2 g IV q8h infused over 8 hours CrCl 30-50 mL/min: 2 g IV q12h infused over 8 hours CrCl < 30 mL/min or HD/CVVHD: Use renally adjusted dose with intermittent infusion
Piperacillin	Continuous over 24 hours	24 g IV q24h	Stable for up to 24 hours	Give 4 g IV bolus loading dose over 30 minutes, followed by 24 g IV as continuous infusion over 24 hours (4 g IV over 4 hours, every 4 hours) CrCl ≥ 40 mL/min: 4 g IV q4h infused over 4 hours CrCl 20-40 mL/min: 4 g IV q6h infused over 6 hours CrCl < 20 mL/min or HD/CVVHD: Use renally adjusted dose with intermittent infusion
Piperacillin / tazobactam	Extended over 4 hours	4.5 g IV q6h	Stable for up to 24 hours	Give 4.5 g IV dose, and infuse over 4 hours as opposed to 30 minutes. CrCl ≥ 40 mL/min: 4.5 g IV q6h infused over 4 hours CrCl 20-40 mL/min: 3.375 g IV q6h infused over 4 hours CrCl < 20 mL/min or HD/CVVHD: Use renally adjusted dose with intermittent infusion
	Continuous over 24 hours	20.25 g IV q24h	Stable for up to 24 hours	Give 3.375 g IV bolus loading dose over 30 minutes, followed by 20.25 g IV as continuous infusion over 24 hours (3.375 g IV over 4 hours, every 4 hours) CrCl ≥ 40 mL/min: 3.375 g IV q4h infused over 4 hours CrCl 20-40 mL/min: 3.375 g IV q6h infused over 6 hours CrCl < 20 mL/min or HD/CVVHD: Use renally adjusted dose with intermittent infusion
Meropenem	Extended over 3 hours	2 g IV q8h	Stable for up to 4 hours	Give standard 2 g IV dose, and infuse over 3 hours as opposed to 30 minutes. CrCl ≥ 31 mL/min: 2 g IV q8h infused over 3 hours CrCl 26-30 mL/min: 1 g IV q8h infused over 3 hours CrCl < 26 mL/min or HD/CVVHD: Use renally adjusted dose with intermittent infusion

The John Hopkins Antimicrobials Stewardship Program

ORGANIZA



FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES



Índice

- Definiciones e índices PK/PD
- Clasificación de los antimicrobianos
- Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones
- **Limitaciones del uso de índices PK/PD**
- Aspectos prácticos: TDM

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Limitaciones a nivel PK

- Los índices PK/PD se calculan a partir de las concentraciones plasmáticas o séricas de atb (**ideal del lugar de la infección**).
- Sólo la **fracción libre** o no unida de atb presenta actividad antimicrobiana. Lo ideal sería calcular:
 - Free Cmax/CMI: **fCmax/CMI**
 - **fAUC/CMI**
 - **f T > CMI**
- **Dificultad de disponer del valor de AUC** en la práctica clínica rutinaria (mínimo 5-6 puntos de concentración/paciente)

Merrikin DJ. J Antimicrob Chemother 1983
Mueller M. Antimicrob Agents Chemother 2004

Limitaciones a nivel PD

- Conocer valor de **CMI exacto** (no punto de corte).
- Parámetro PD in vitro estático (conc. constante de atb).
- Se determina en condiciones muy controladas (T^a , tamaño del inóculo, medio, pH) que pueden diferir mucho de las reales en las infecciones clínicas.
- Variabilidad en la determinación de CMIs (una dilución)

Martinez MN. Antimicrob Agents Chemother 2012
Mueller M. Antimicrob Agents Chemother 2004

Índice

- Definiciones e índices PK/PD
- Clasificación de los antimicrobianos
- Estrategias para optimizar los índices PK/PD y sus limitaciones
- Limitaciones del uso de índices PK/PD
- Aspectos prácticos: TDM

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**





ORGANIZA



FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES



Therapeutic Drug Monitoring

The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs

An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units

The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France

- Pocos hospitales realizaban TDM de manera rutinaria
- Elevada variabilidad en selección de candidatos, métodos de análisis, índices PK/PD utilizados o ajustes de dosis.
- Falta de “Guidelines”

Tabah A. J Antimicrob Chemother 2015
Wong G, JAC 2014
Charmillon A, Clin Microb Infec 2016



ORGANIZA



FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES



CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper[#]



Documento de posicionamiento de European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC).

- Evidencia sobre TDM
- TDM en la práctica clínica

Abdul-Aziz. Intens Care Med 2020

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



The OPTIMAL TDM Study: Determining Optimal Beta-lactam Plasma Concentrations Through Therapeutic Drug Monitoring

- Evaluar la incidencia de **toxicidad clínica** a los 30 días y su asociación con los niveles plasmáticos de varios betalactámicos: imipenem, meropenem, amoxicillin, flucloxacillin, piperacillin, ceftazidime and cefepime.
- Definir valores de niveles seguros, eficientes y no tóxicos

OPTIMAL TDM Study (Clinicaltrials.gov identifier, NCT03790631)

The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial



A. Abdulla^{1*}, T. M. J. Ewoldt², N. G. M. Hunfeld^{1,2}, A. E. Muller^{3,4}, W. J. R. Rietdijk², S. Polinder⁵, T. van Gelder^{1,6}, H. Endeman² and B. C. P. Koch¹

- **DOLPHIN trial:** ECR prospective, multicéntrico (450 pacientes de 8 UCIs) que pretende evaluar si TDM precoz de betalactámicos y FQ mejora la eficacia clínica de los pacientes críticos (curación, mortalidad, toxicidad, coste-efectividad)
 - Grupo control: estándar
 - Grupo tto: TDM de cefotaxima, ceftazidime, ceftriaxona, cefuroxima, amoxicilina, amoxicilina-calvulánico, flucloxacilina, piperacilina-tazobactam, meropenem y ciprofloxacina.

Abdulla et al. BMC Infectious Diseases (2020)

ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**



Puntos clave



- ✓ Los antimicrobianos se clasifican según su patrón de actividad antimicrobiana en concentración-dependientes (**C_{max}/C_{MI}**), tiempo-dependientes (**ft >C_{MI}**) o patrón mixto (**AUC/C_{MI}**)
- ✓ La estrategia para optimizar la eficacia en los atb concentración-dependientes (**aminoglicósidos**) es administrarlos en una **única dosis diaria**.
- ✓ La estrategia para optimizar la eficacia en los atb tiempo-dependientes (**beta-lactámicos**) es administrarlos en **perfusión extendida o continua**.
- ✓ La administración en perfusión extendida o continua ha demostrado beneficios a nivel clínico en pacientes **críticos, sépticos y con infecciones respiratorias**.
- ✓ El **TDM** a nivel de práctica clínica habitual está poco extendido y es necesario estandarizar la metodología en **GPC**.

MUCHAS GRACIAS!

¿Dudas y preguntas?



ORGANIZA



**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ATB
Y DOSIFICACIÓN EN ATB EN SITUACIONES ESPECIALES**

