

PRINCIPIOS FARMACODINAMICOS

UN USO MAS RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS

MCs.DR. AMAURY NODA ALBELO
INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES

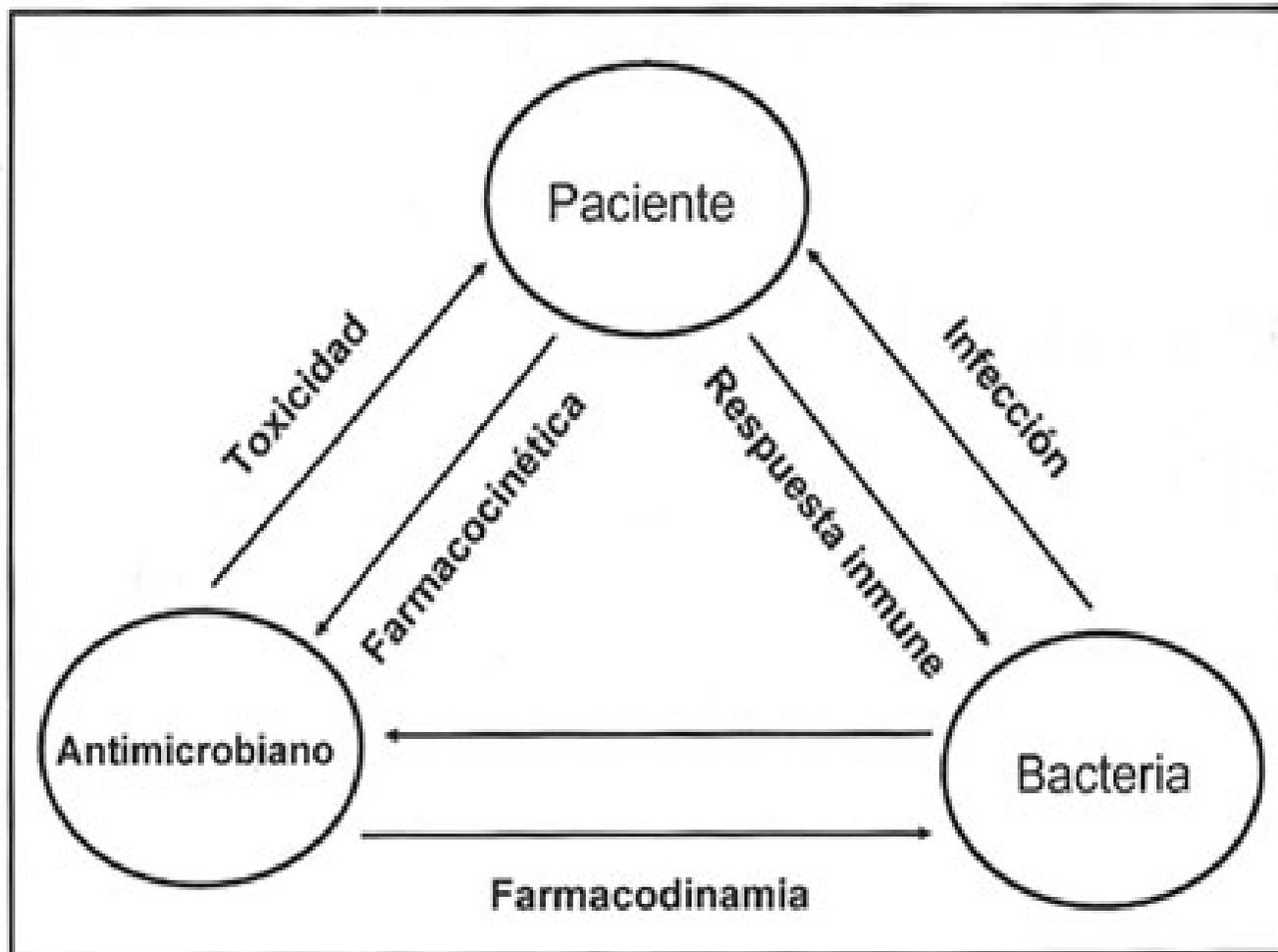
NUESTRA META

Administrar el antimicrobiano correcto, por la mejor vía, en la cantidad adecuada, con un intervalo interdosis óptimo, por un período de tiempo adecuado, con un diagnóstico preciso

El éxito de la terapia antimicrobiana depende de:

- **Factores bacterianos:** susceptibilidad *in vitro* y efecto inóculo.
- **Factores del paciente:** comorbilidad y competencia inmune

● **Factores del antimicrobiano y la interacción con el paciente y la bacteria:** absorción y volumen de distribución, metabolismo y eliminación, unión a proteínas y penetración a tejidos.



FARMACOCINÉTICA

● Define todas las vías por las cuales el organismo manipula la droga, es la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente e incluye los procesos de **absorción, distribución, metabolismo y eliminación** que, en su conjunto, determinan una **curva concentración-tiempo**.

D Andes. Infectious Disease Clinics of North America - Volume 20, Issue 3 (September 2006)

- **De la CURVA CONCENTRACIÓN-TIEMPO EN PLASMA se infiere la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado**
- **Donde, en definitiva requerimos del mismo en concentraciones adecuadas para el control de la infección.**

FARMACOCINÉTICA

- **Las concentraciones plasmáticas y tisulares no siempre se correlacionan linealmente.**
- **Ej. Los antibacterianos con menos unión a proteínas como aminoglucósidos y quinolonas, tienen generalmente una buena correlación plasma/tejidos**
- **Los β -lactámicos que se caracterizan por una elevada unión a proteínas plasmáticas presentan una correlación plasma/tejidos menor**

FARMACOCINÉTICA

- **En general el factor penetración a tejidos es relevante en infecciones que afectan órganos con baja penetración de antibacteriano como son el SNC, ojo, huesos, páncreas y pulmón**

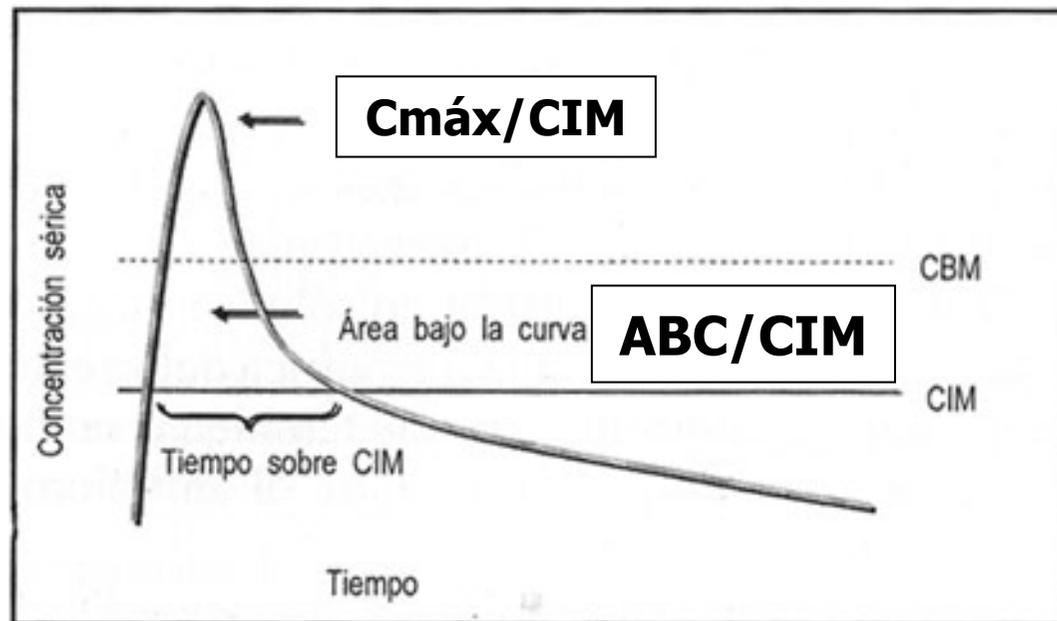
- **En términos generales, para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CIM o, dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos.**

FARMACODINAMIA

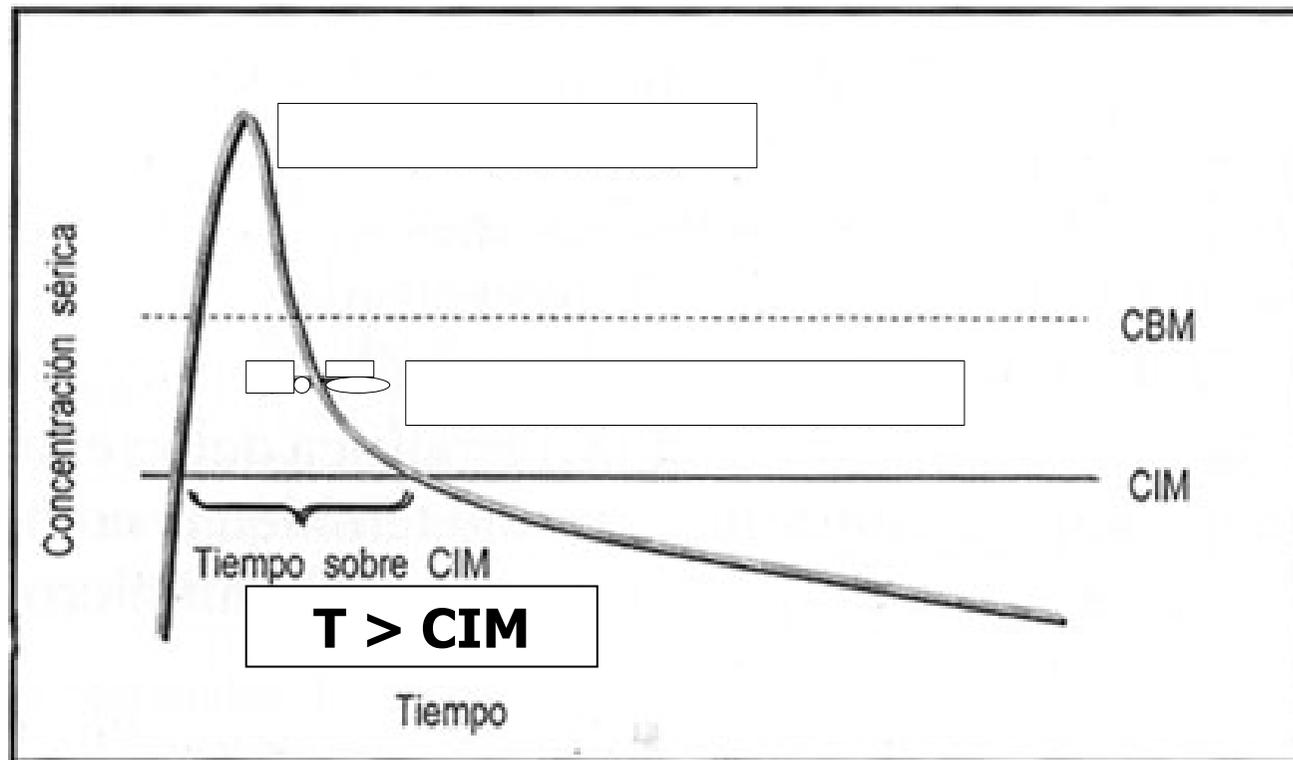
- **La farmacodinámica describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria.**
- **La curva concentración-tiempo del antibacteriano se determina en función de la CIM, o de la concentración bactericida mínima (CBM).**

Características de los antimicrobianos que determina la frecuencia de las dosis:

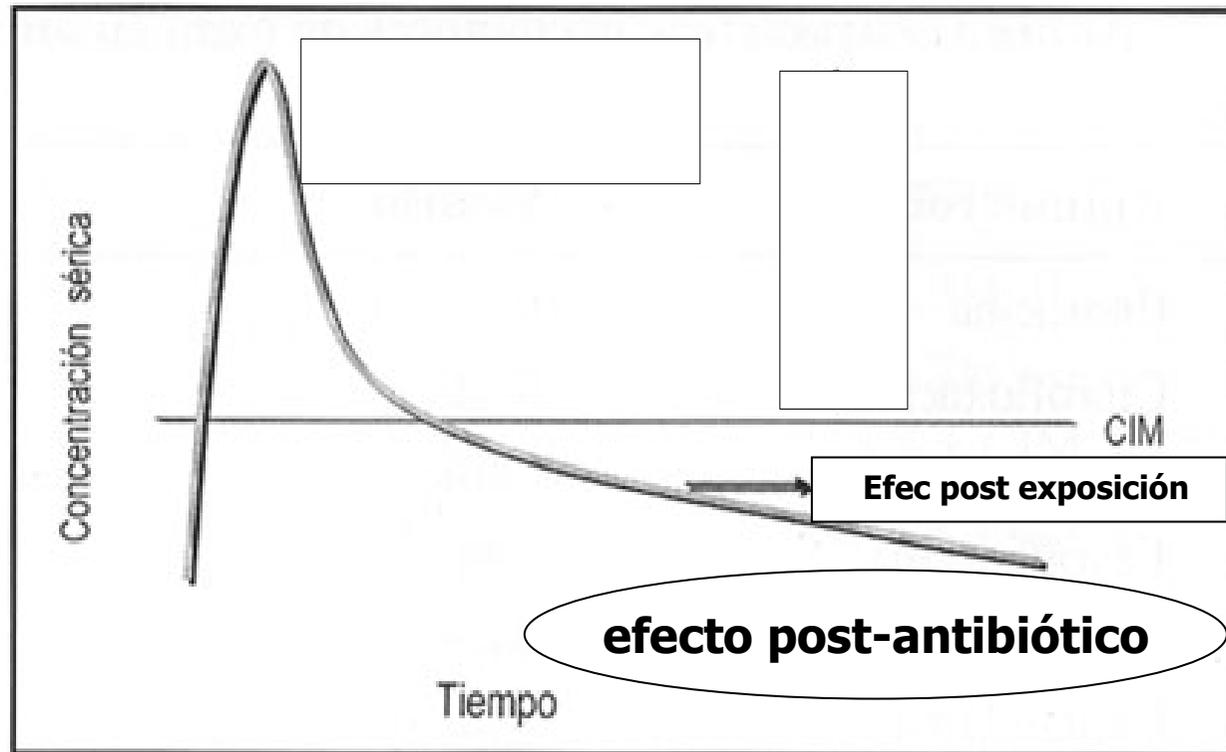
- Destruyen los microorganismos de manera concentración dependiente



- **Depende de la duración de la exposición**



- **La droga produce un efecto persistente después de la exposición**



EFECTO POSTANTIBIÓTICO

- **Durante el testage de antimicrobianos in Vitro, se comprobó que al retirar el medicamento existe una demora para que el microorganismo reentre en el período logarítmico de crecimiento, este fenómeno se denomina efecto postantibiótico (EPA). La duración del mismo, es gérmen y droga dependiente**

Michael J American Journal of Infection Control - Volume 34, Issue 5 Suppl 1 (June 2006)

EFECTO POSTANTIBIÓTICO

- **Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, eritromicina, clindamicina, y tetraciclinas producen in vivo EPA contra organismos gram-negativo**
- **β -Lactámicos (excepto carbapenémicos) no producen EPA contra organismos gram-negativos**
- **β -Lactámicos producen breve EPAs contra organismos gram-positivos**

EFEECTO POST-ANTIBIÓTICO SUB-CIM

- **Se refiere a que el microorganismo en fase de retardo de recrecimiento por el efecto post-antibiótico es más susceptible a reducir su crecimiento a concentraciones sub-CIM de antimicrobianos**

- **Ambos efectos ocurren in vivo donde la concentración de la droga declina gradualmente en el tiempo**

EFFECTO LEUCOCITARIO POST-ANTIBIÓTICO

- **Define que el microorganismo en el estado post-antibiótico de crecimiento es más susceptible a la actividad microbicida leucocitaria**

EFECTO POSTANTIBIÓTICO

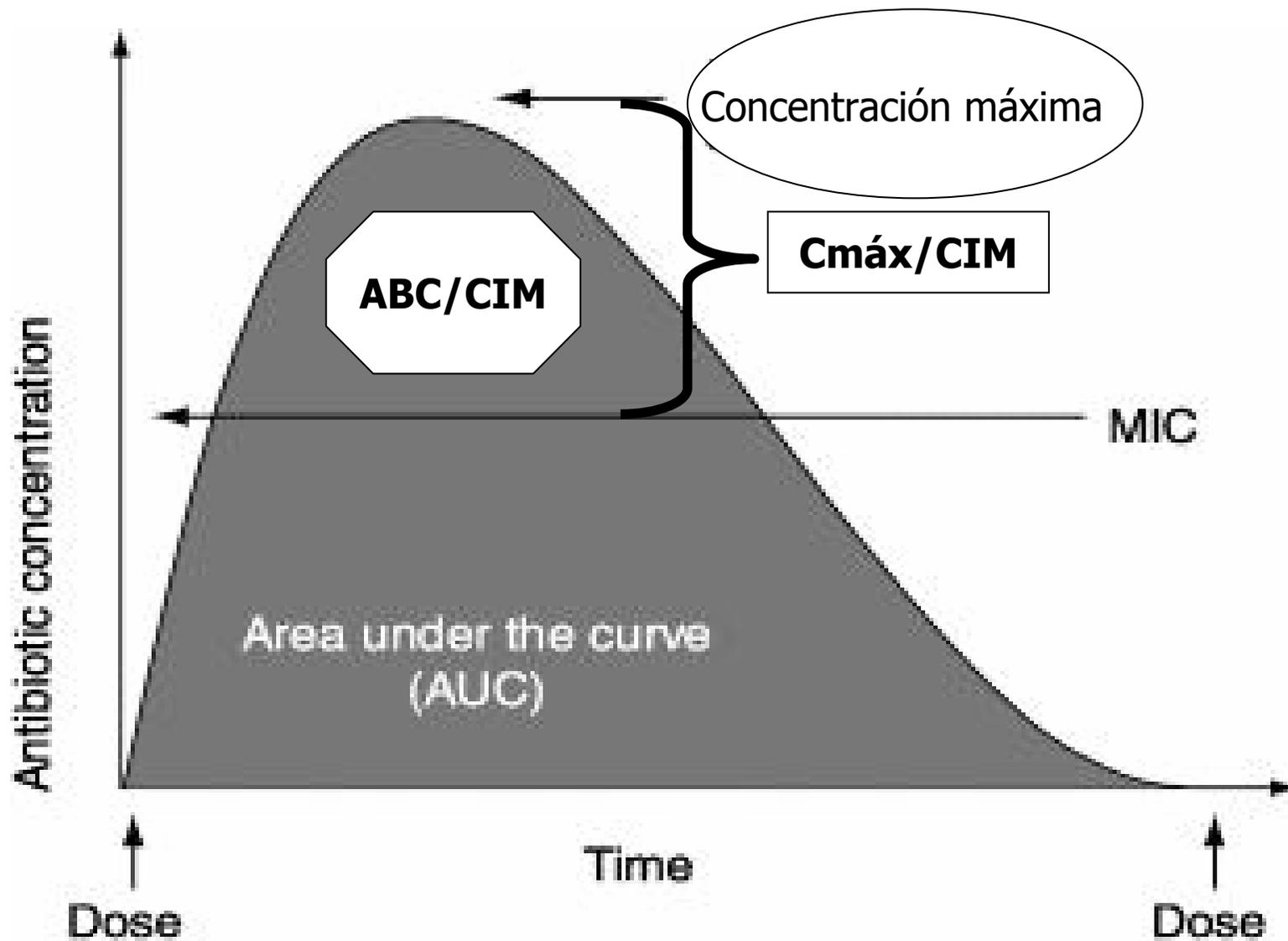
Los mecanismos del Epa son desconocidos.

- **POSIBLES EXPLICACIONES**

- ✓ **Daños no letales inducidos por el medicamento**
- ✓ **Persistencia del antimicrobiano en el sitio de acción.**
- **Nuevos microorganismos inyectados durante el período de EPA, inician un rápido crecimiento sugiriendo que el EPA no es causado por la persistencia de la droga en el tejido.**

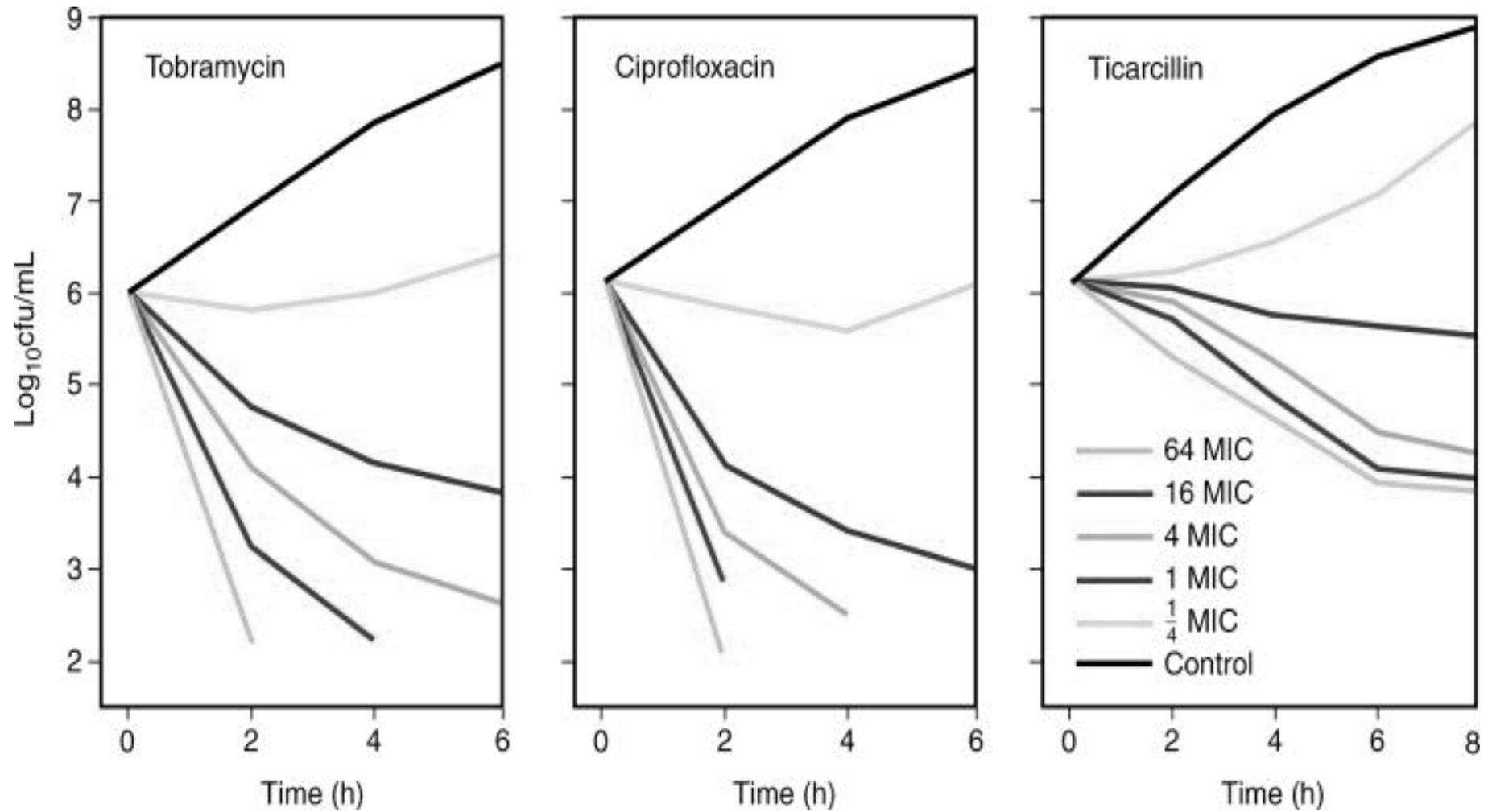
- **El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina, la cinética bactericida específica, y la presencia y duración del efecto post-antibiótico**
- **SE PUEDEN DIVIDIR LOS ANTIMICROBIANOS EN TRES GRUPOS**

- **El primer grupo induce muerte
CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE
y producen EPA moderado o
prolongado**



R. Masterton *The Journal of Hospital Infection* - Volume 55, Issue Suppl November 2003

MCs. Dr. Amaury Noda Albelo

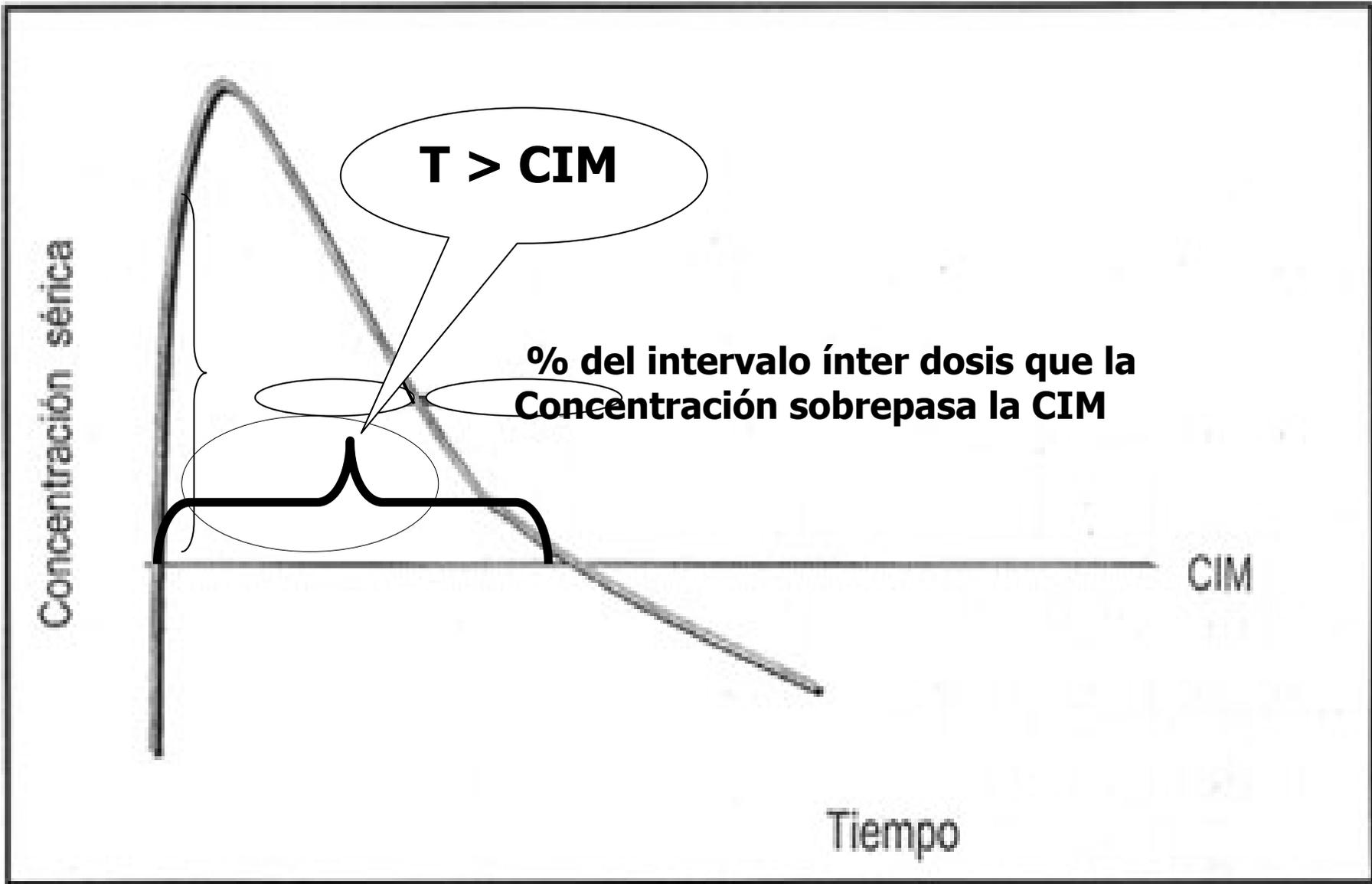


Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases

MCs. Dr. Amaury Noda Albelo

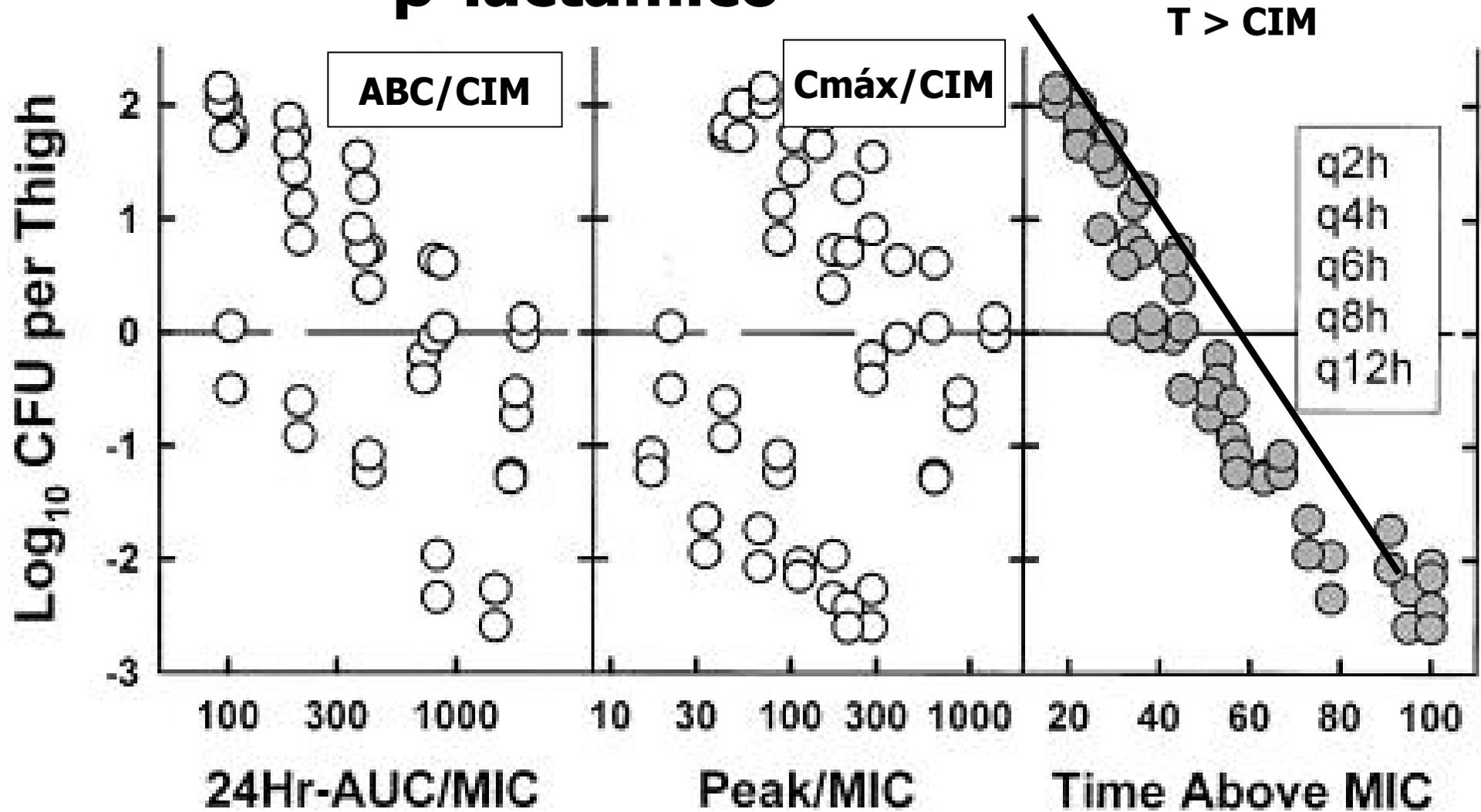
El segundo grupo es lo opuesto del primer grupo.

- **Patrón de destrucción dependiente de tiempo de exposición y no producen o tienen un mínimo EPA contra la mayoría de los microorganismos.**



Farmacodinamia de antibacterianos con acción tiempo - dependiente.

β -lactámico



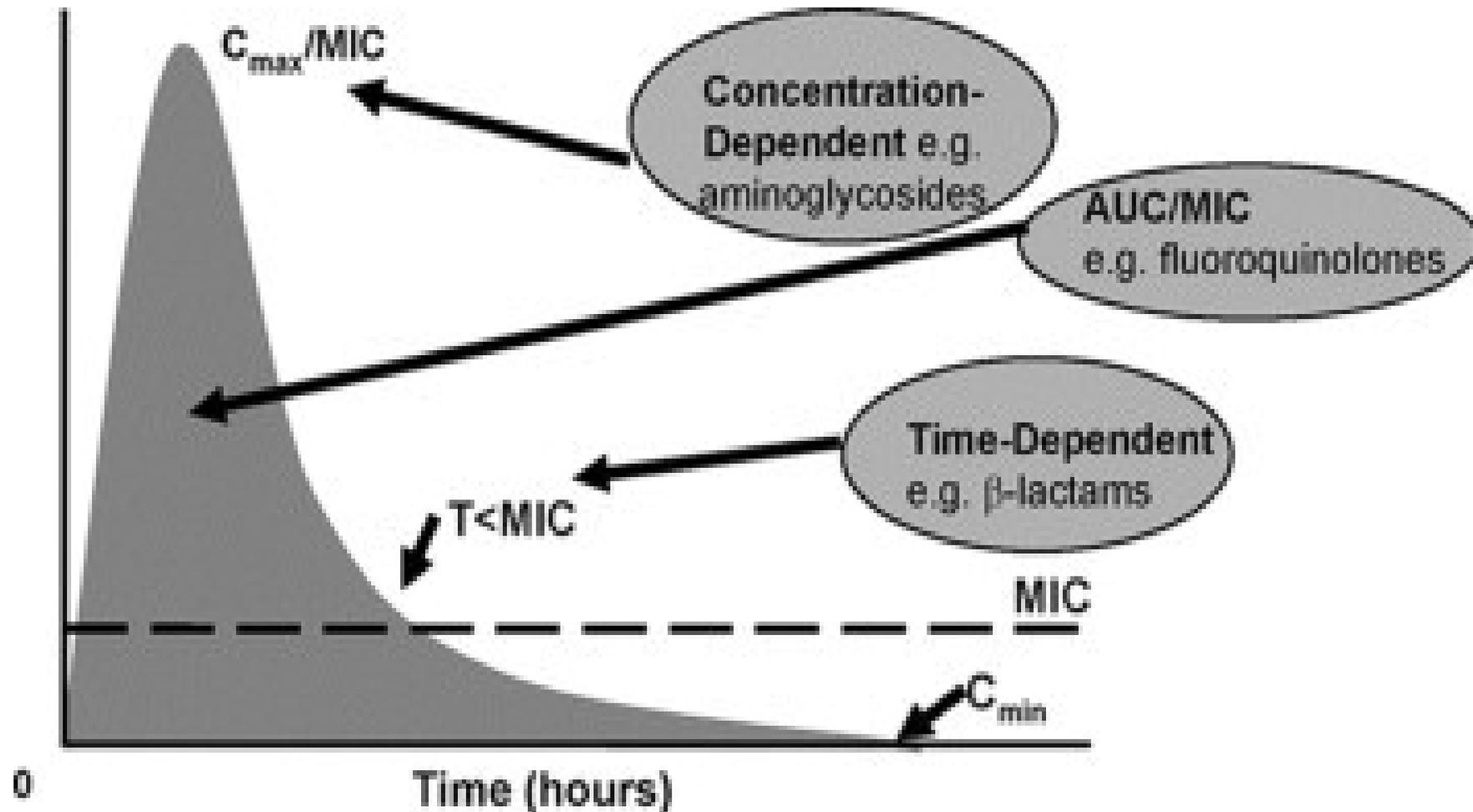
Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases 2005

- **El tercer grupo destruyen de manera tiempo dependiente pero difieren del grupo anterior en que poseen EPA moderado o prolongado. Incluye clindamicina, estreptograminias, tetraciclinas y oxazolidinonas**

- **La presencia de EPA hace que el tiempo de exposición sea menos importante la meta sería proveer la cantidad adecuada de la droga.**
- **El parámetro que mejor predice la eficacia de la droga es ABC/CMI**

El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria.

Objetivos farmacodinámicos en el tratamiento antiinfeccioso lograr parámetros relevantes



Roberts J A., *Crit Care Med* 2008; 36:2433–2440
R Quintiliani *Critical Care Clinics* - Volume 24, Issue 2 (April 2008)
Michael J J I C - Volume 34, Issue 5 Suppl 1 (June 2006)

MCs. Dr. Amaury Noda Albelo

CONCENTRACIÓN DE PREVENCIÓN DE MUTANTES

- **Concentración de prevención de mutantes (CPM), se refiere a la concentración del antimicrobiano que previene la aparición de mutaciones que conducen a resistencia.**
- **Esta varía para diferentes organismos y para diferentes drogas**

A Epstein B.J Ann Pharmacother (2004) 38 : pp 1675-1682 .

Roberts J A., Crit Care Med 2008; 36:2433–2440

VENTANA DE SELECCIÓN DE MUTANTES

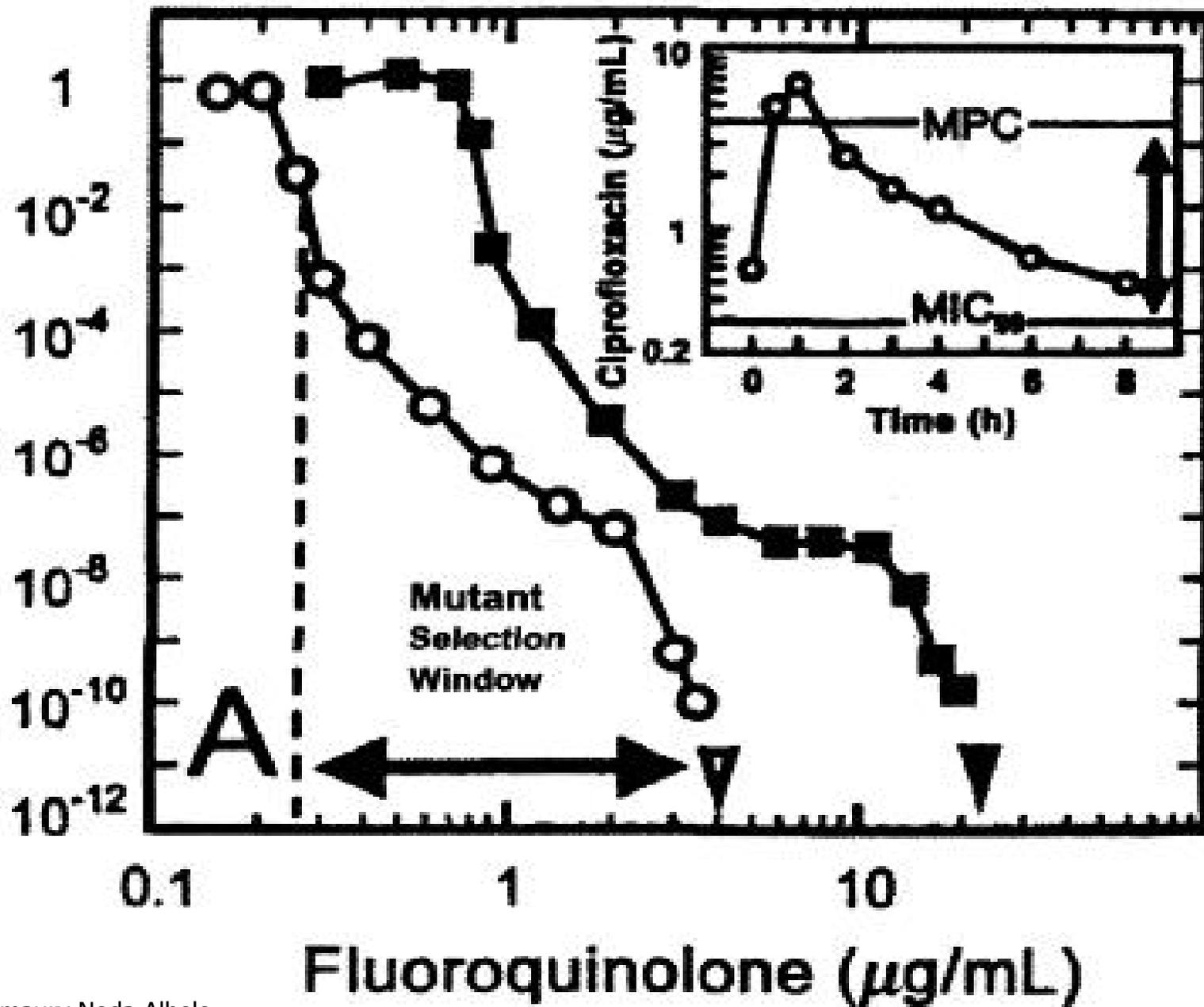
- **Es el período de exposición del germen al antimicrobiano que se caracteriza por una concentración por debajo de CPM pero por encima de la CIM.**
- **Teóricamente en este período pueden aparecer gérmenes resistentes al antimicrobiano**

Roberts J A., *Crit Care Med* 2008; 36:2433–2440

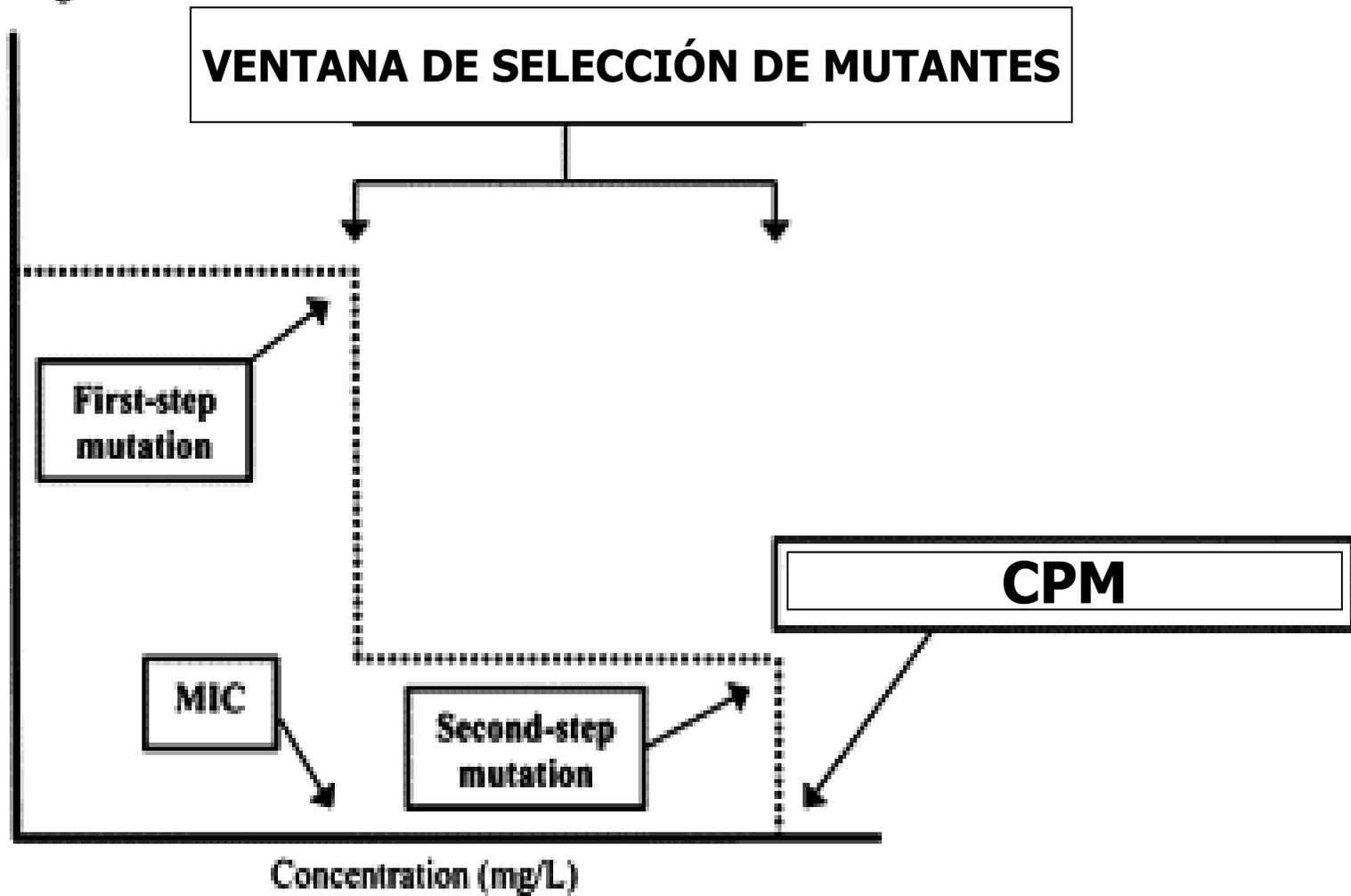
Dong Y. *Antimicrob Agents Chemother* (1999) 43 : pp 1756-1758

Zhao X., *J Infect Dis* (2002) 185 : pp 561-565

Fraction of colonies recovered



Change in log cfu/ml



Roberts J A., **Crit Care Med 2008; 36:2433–2440**

¿QUÉ RELEVANCIA CLÍNICA TIENEN ESTOS ÍNDICES Y PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS?

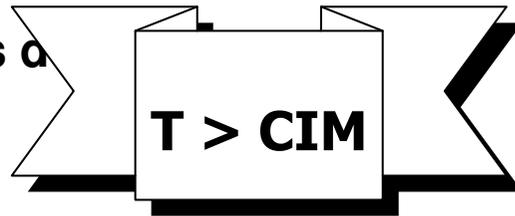
- CONSIDERAR LOS PARÁMETROS FC-FD DE LOS ANTIMICROBIANOS para:
- **Maximizar eficacia clínica (corto plazo)**
y
- **Minimizar selección y diseminación de Resistencia bacteriana (largo plazo)**

Significado de la CPM

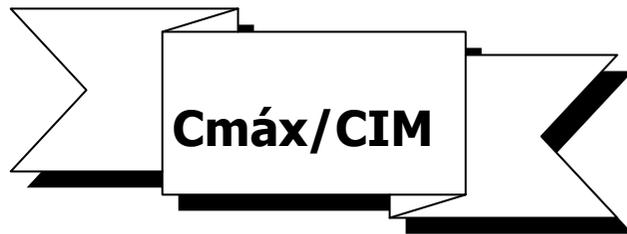
- Si el concepto de CPM es correcto y los primeros mutantes pueden aparecer in vivo durante la terapia entonces
- El no cumplir con los parámetros FC/FD óptimos para el antibiótico en cuestión puede favorecer el desarrollo de resistencia
- Por lo que se debe establecer adecuados regímenes de dosis que garanticen estos parámetros

- **Conociendo que la eficacia del antimicrobiano depende del tiempo de exposición , podemos optimizar su eficacia**
- **Administrándolo 1. En infusión continua, 2. En intervalos más cortos aunque con concentraciones más bajas, o 3. sustituyéndolo por uno de mayor T1/2**

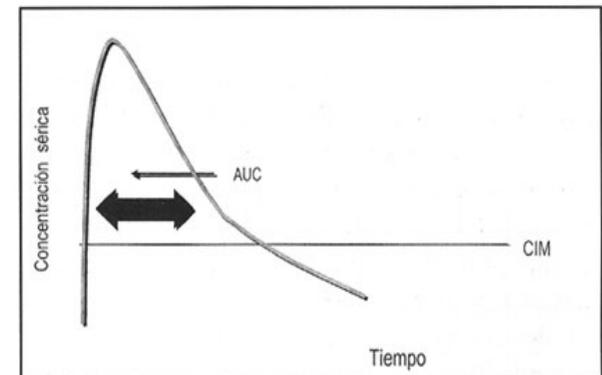
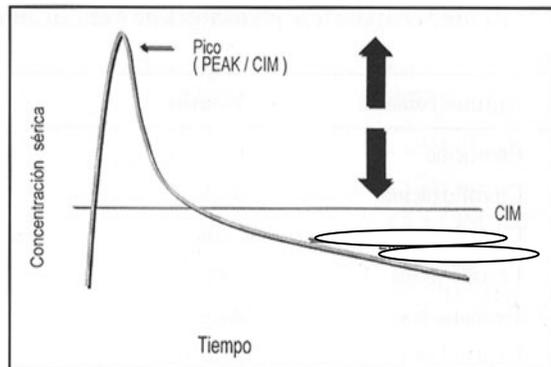
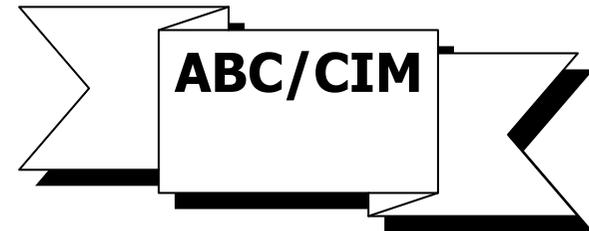
- **Logrando % elevados de**



**Si la eficacia depende de la concentración, será necesario administrar dosis más altas aunque en intervalos más largos.
Lograr altos**



y



- **Por otro lado, antimicrobianos con un EPA prolongado podrían ser administrados en intervalos aún más largos sin miedo a perder eficacia, ya que los microorganismos no recrecerían durante un lapso de tiempo aunque los niveles fueran muy bajos.**
- Todos estos valores de predicción de actividad y parámetros asociados, como el EPA, CPM tiene una aplicación clínica muy definida:
- **EL DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE LAS PAUTAS DE DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS Y A LARGO PLAZO PREVENIR LA APARICIÓN DE RESISTENCIA**

CONSIDERACIONES DE IMPORTANCIA

- **Actualmente los parámetros FC-FD para agentes antimicrobianos se sustentan en la concentración plasmática y la CIM in vitro**
 - **El uso de la concentración total plasmática y los valores in vitro de CIM no es lo ideal**
 - **El tejido no es un compartimiento homogéneo la distribución de la droga en plasma y tejido depende de sus características físico químicas**
-
- **La diferencia entre la concentración total del plasma y la concentración libre en tejido puede ser significativa en situaciones como:**
 - **Drogas de alta unión a proteínas, la penetración en los tejidos de difícil acceso**
 - **Todo esto hace que la concentración plasmática total no sea un valor de salida ideal FC para definir dosis de medicamento**

- **El parámetro FC ideal para el análisis FC-FD seria la concentración de la droga libre en el fluido intersticial**

- **LA APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS FARMACODINÁMICOS AL PACIENTE CRITICO ES COMPLICADO POR LOS CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS QUE SE OPERAN EN ESTOS PACIENTES**

Kiser T.H *Antimicrob Agents Chemother* 50. (6): 1937-1945.2006

Boselli E *Crit Care Med* 33. (7): 1529-1533.2005

- **Incremento en los Vd, decrecimiento en las concentraciones de proteínas séricas, decrecimiento en el metabolismo y aclaramiento de la droga (disfunción de órgano o hipoperfusión), incremento del metabolismo y aclaramiento por el estado hipermetabólico del paciente crítico**

SJ. Bergman Infectious Disease Clinics of North America - Volume 21, Issue 3 (September 2007)

A F. Zuppa Pediatric Clinics of North America - Volume 55, Issue 3 (June 2008)

- **A pesar de los cambios inherentes al paciente crítico**
- **La optimización de las dosis basados en la caracterización FC de éste y la apropiada aplicación de los principios FD**
- **Ofrecen un potencial indiscutible para mejorar la sobrevida del paciente y para prevenir la emergencia de resistencia**

- **Por la severidad de la infección en el paciente crítico y las variabilidades farmacocinéticas, así como las relacionadas a la penetración en tejido**
- **La recomendación general para la dosis de antimicrobianos son estrategias de dosis agresivas**
- **Bajas dosis de antimicrobianos pueden fallar para erradicar el patógeno y predisponen al desarrollo de resistencia.**
- **El uso de altas dosis compensan las alteraciones FC**
- **Incrementando la posibilidad de alcanzar las metas FD adecuadas que se correlacionan con éxito terapéutico**