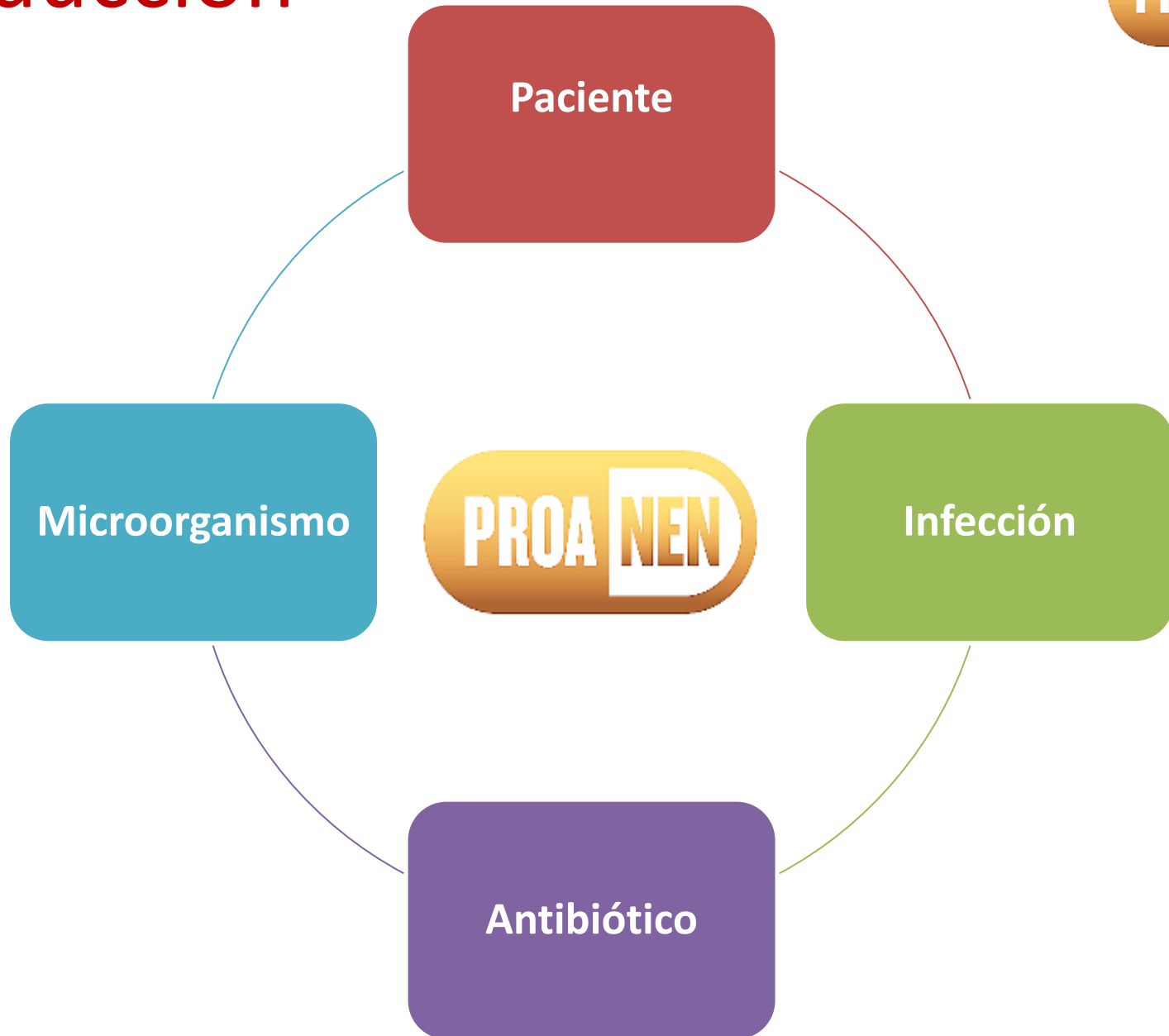


Quin antibiòtic i quan? CURS PROA 2018

Susana Melendo Pérez
Unitat Infectologia Pediàtrica. Servei Pediatria
Hospital Vall d'Hebron
PROGRAMA PROA NEN

Introducción



Apropiado:
Empírico / Dirigido



Adecuado:
Dosis adecuadas, penetración tejidos, inóculo



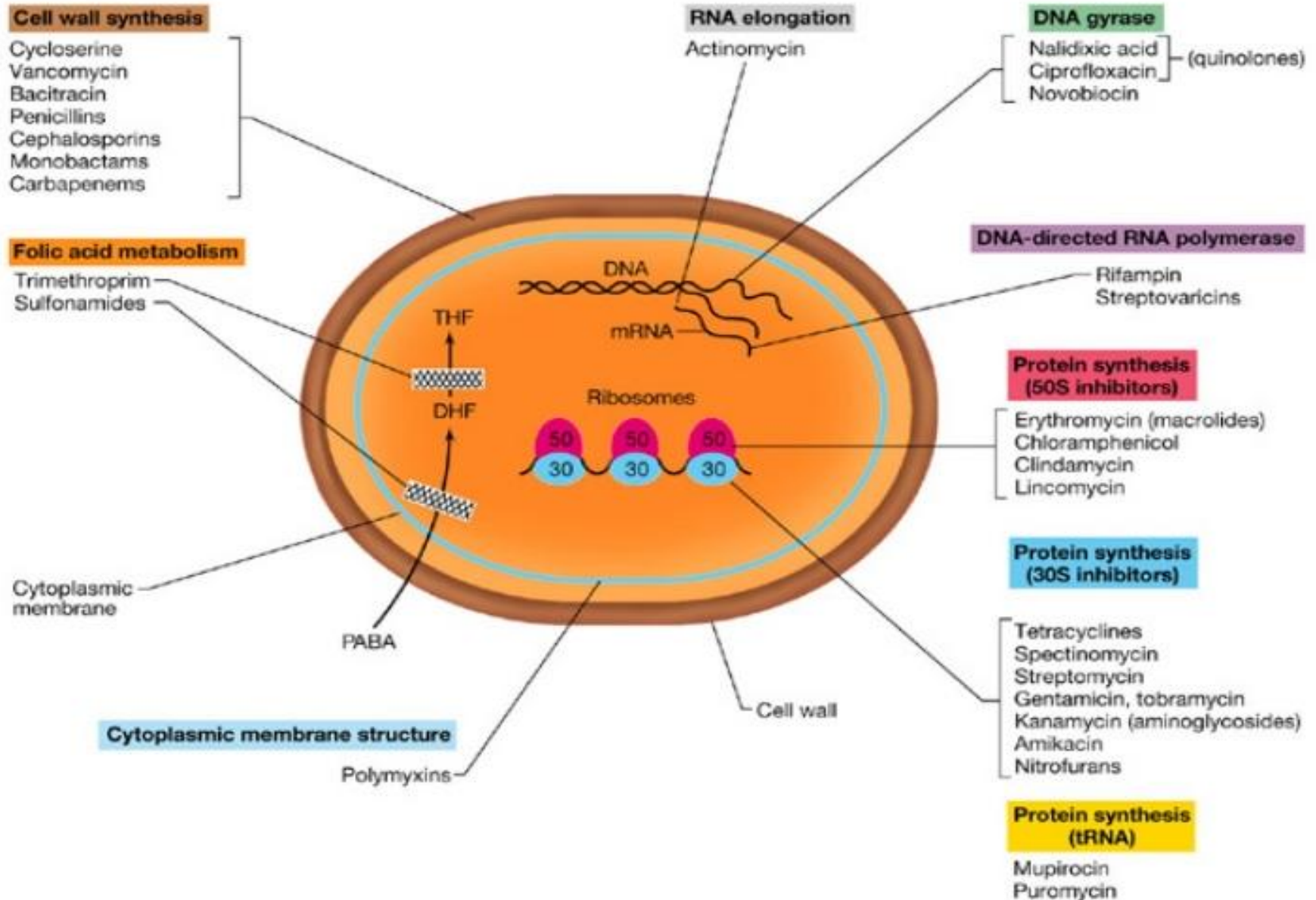
Óptimo:
Características paciente

¿Qué debo saber antes de elegir?

1. Mecanismo acción y Susceptibilidad microbiana
2. Capacidad bactericida
3. Interacción con mi paciente
4. Interacción ecológica



1. Mecanismo acción



1. Mecanismo acción

Familia	Antibiótico	Acción
β-lactámicos	Penicilina	Unión a PBP y enzimas responsables de la síntesis de peptidoglucanos
	Cefalosporina	
	Cefamicina	
	Carbapenémicos	
	Monobactam	
Glucopéptidos	Vancomicina	Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos
Polipéptidos	Bacitracina	Inhibe la membrana citoplasmática bacteriana y transporta precursores de peptidoglucanos
	Polimixina	Inhibe la membrana bacteriana
	Isoniacida	Inhiben la síntesis de ácido micólico
	Etionamida	
	Etambutol	Inhibe la síntesis de arabinogalactano
	Cicloserina	Inhibe la síntesis de arabinogalactano

INHIBICIÓN SÍNTESIS PARED CELULAR

INHIBICIÓN SÍNTESIS PROTEICA

Antibiótico		Acción
Aminoglucósido	Estreptomina	Provoca la liberación prematura de cadenas de péptidos aberrantes en el ribosoma 30S
	Trobamicina	
	Amikacina	
	gentamicina	
Tetraciclina	Tetraciclina	Bloquea la elongación polipeptídica en el ribosoma 30S
	Dixociclina	
Oxazolidona	Linezolid	Bloquea el inicio de la síntesis proteica en el ribosoma 50S
Macrólidos	Eritromicina	Bloquean la elongación polipeptídica en el ribosoma 50S
	Acitromicina	
	Claritromicina	
Lincosamidas	Clindamicina	

1. Mecanismo acción

INHIBICIÓN SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

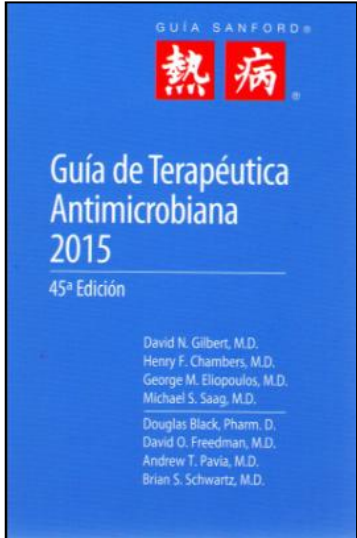
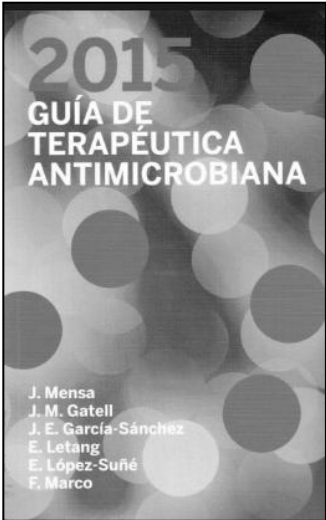
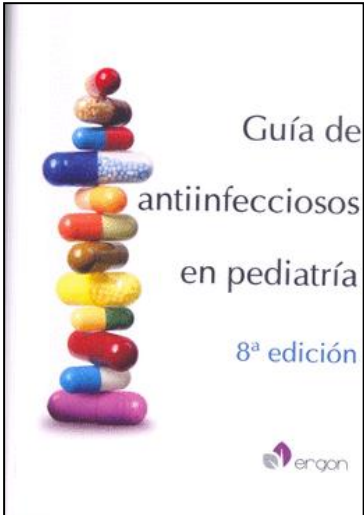
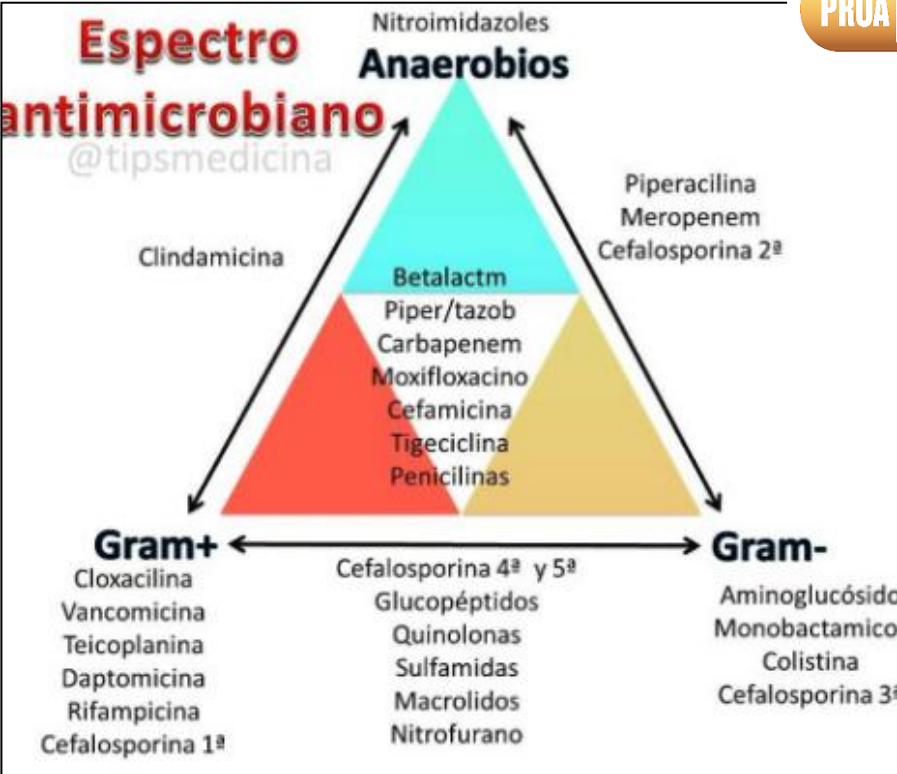
Antibiótico	Acción
Sulfonamidas	Inhibe la dihidropteroato sintetasa y bloquea la síntesis de ácido fólico
Dapsona	Inhibe la dihidropteroato sintetasa
Trimetoprim	Inhibe la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de ácido fólico

ANTIMETABOLITOS

Antibiótico	Acción
Quinolona (ac. Nalidixico, ciprofloxacino, levofloxacino)	Unión a la subunidad β de la ADN girasa
Rifampicina Rifabutina	Bloquean la transcripción uniéndose a la ARN-polimerasa ADN-dependiente
Metronidazol	Rotura del ADN bacteriano (su metabolito citotóxico)

1. Susceptibilidad

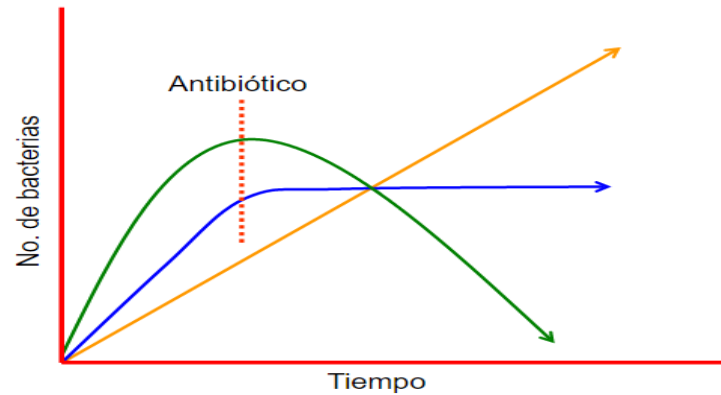
- Importante para tratamiento empírico
- Tratamiento dirigido, valoraremos e interpretaremos antibiograma



2. Actividad bactericida

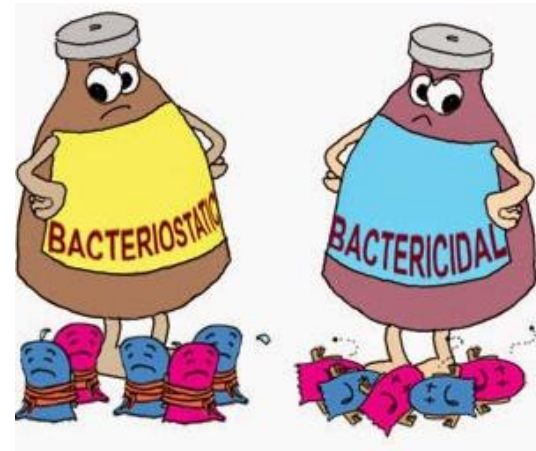
BACTERICIDA: Producen la muerte de los microorganismos responsables de proceso infeccioso

BACTERIOSTÁTICO: Inhiben el crecimiento bacteriano, aunque el microorganismo permanece viable, de modo que cuando se suspende el tratamiento, podría volver a recuperarse y multiplicarse



- Sin antibiótico
- Antibiótico bacteriostático
- Antibiótico bactericida

BACTERICIDAS	BACTERIOSTÁTICOS
<ul style="list-style-type: none"> – Aminoglucósidos – Bacitracina – Carbapenemos – Cefalosporinas – Fosfomicina – Monobactámicos – Penicilinas y demás betalactámicos – Polimixina B y demás antibióticos polipeptídicos – Quinolonas – Rifampicina – Vancomicina 	<ul style="list-style-type: none"> – Cloranfenicol – Clindamicina – Eritromicina – Lincomicina – Nitrofurantoína – Sulfonamidas – Tetraciclinas – Trimetoprim



2. Actividad bactericida

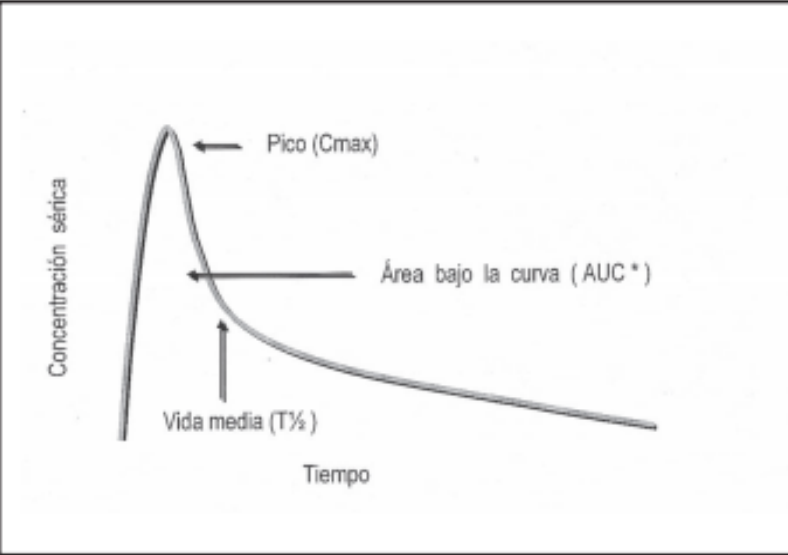
- Depende del mecanismo de acción
- Acción bactericida:
 - Concentración-dependiente
 - Tiempo-dependiente
- TAMBIÉN otros factores contribuyen:
 - Tipo de germen y fase crecimiento
 - Concentración alcanzada en lugar infección
 - Tamaño inóculo
 - Tiempo de acción (Efecto postantibiótico)

BACTERICIDAS



BACTERIOSTÁTICOS

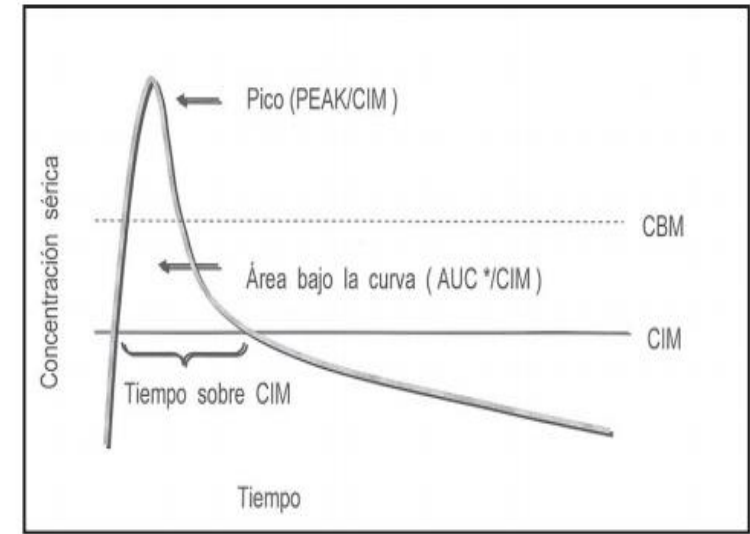
2. Actividad bactericida



Cmax: Concentración máxima. concentración plasmática máxima alcanzada tras administración de un fármaco

Vida media (t1/2): el tiempo que tarda un F en reducir su concentración en plasma a la mitad.

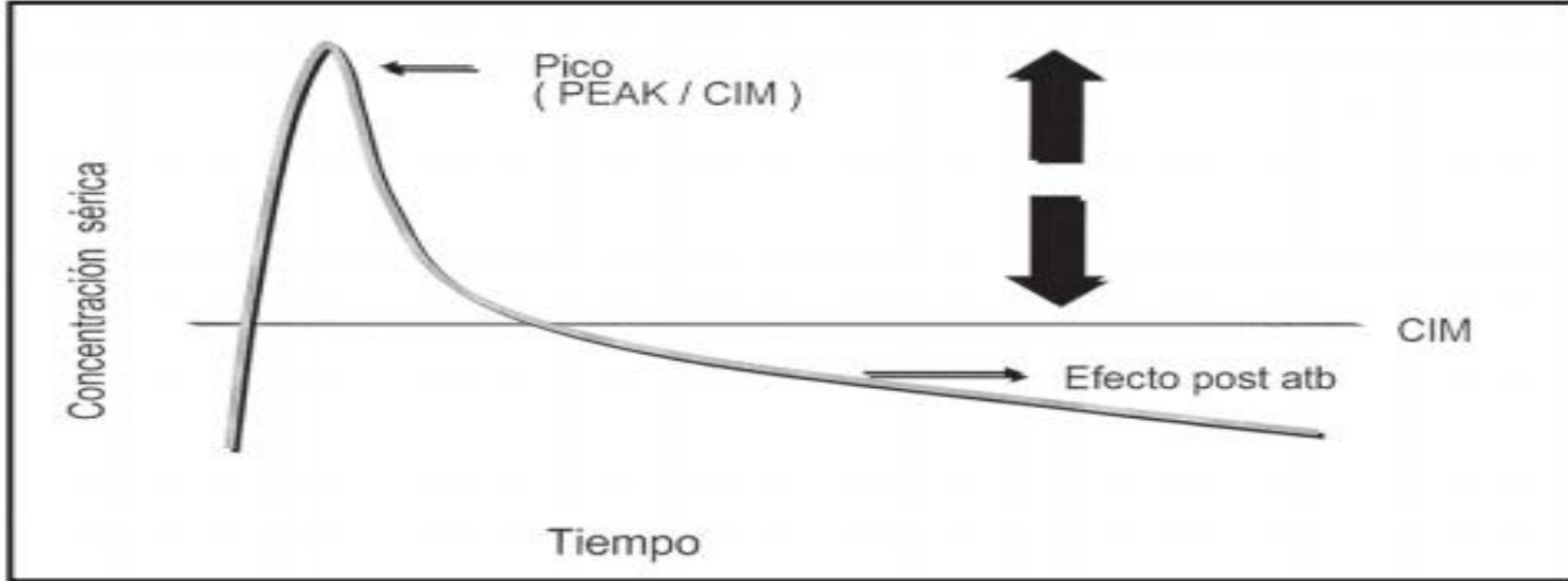
Área bajo Curva: cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Constituye la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo.



CMI: concentración mínima inhibitoria. Menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1ml de medio cultivo, tras 18/24horas incubación

CMB: concentración mínima bactericida. Menor concentración antibiótico capaz de destruir o matar inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1ml de medio cultivo, tras 18/24horas incubación

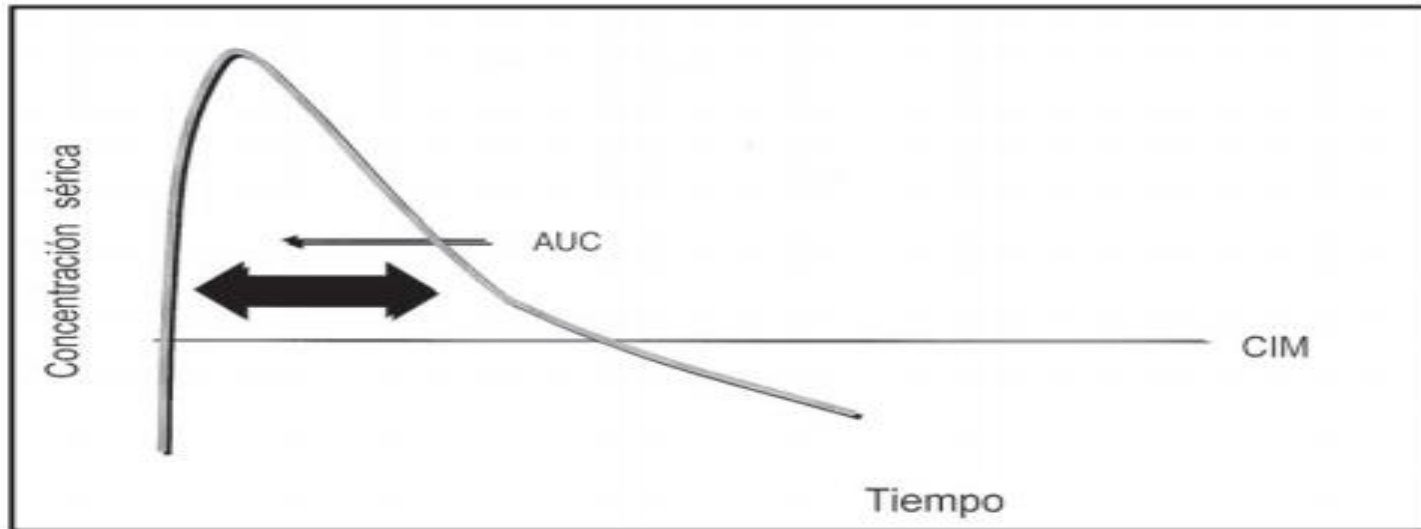
2. Actividad bactericida



Acción bactericida concentración-dependiente:

- Acción bactericida es más rápida con $C_{m\acute{a}x}$ más alta
- Pico obtenido y secundariamente el AUC tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM
- Amplio efecto post-antibiótico
- **Objetivo farmacodinámico: $C_{m\acute{a}x}/CIM$ o bien AUC/CIM muy altas**
- Práctica clínica: dosis altas y baja frecuencia
- *Ej: Aminoglucósidos*

2. Actividad bactericida



Acción bactericida tiempo-dependiente

- actividad bactericida es máxima con $C_{máx}$ 4 veces sobre la CIM y no aumenta con concentraciones mayores, con lo que la
- máxima eficacia = obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano 4 veces sobre la CIM
- **objetivo farmacodinámico = tiempos prolongados sobre la CIM ($T > CIM$)**
- dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano
- a **inóculos altos la $C_{máx}$ adquiere importancia!!!!!!**
- *Ej: β -lactámicos y vancomicina*

2. Actividad bactericida

- **Efecto postantibiótico:**

- tiempo que se mantiene la inhibición tras la exposición del microorganismo al antibiótico.
- Mayor en inhibidores síntesis proteica que en inhibidores de síntesis de pared celular
- Relacionado con concentración antibiótico y tiempo de exposición

Tabla 63-1. Duración del efecto postantibiótico *in vitro*

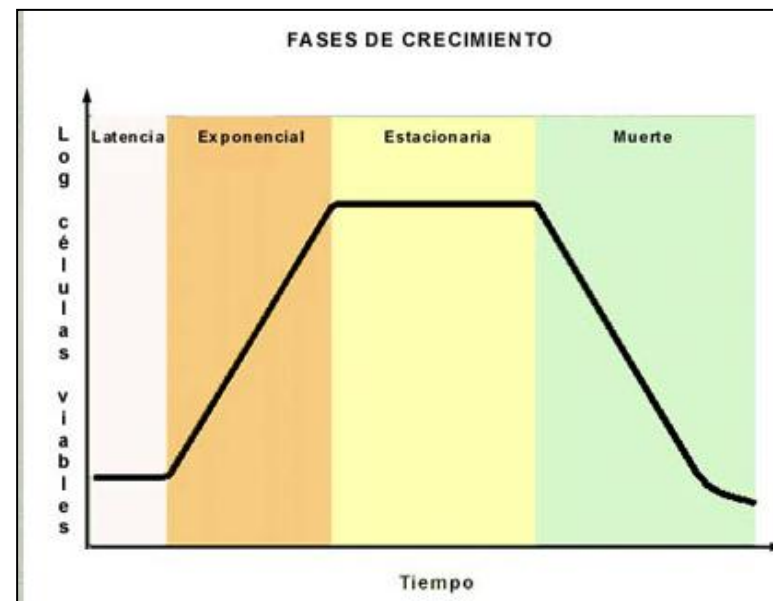
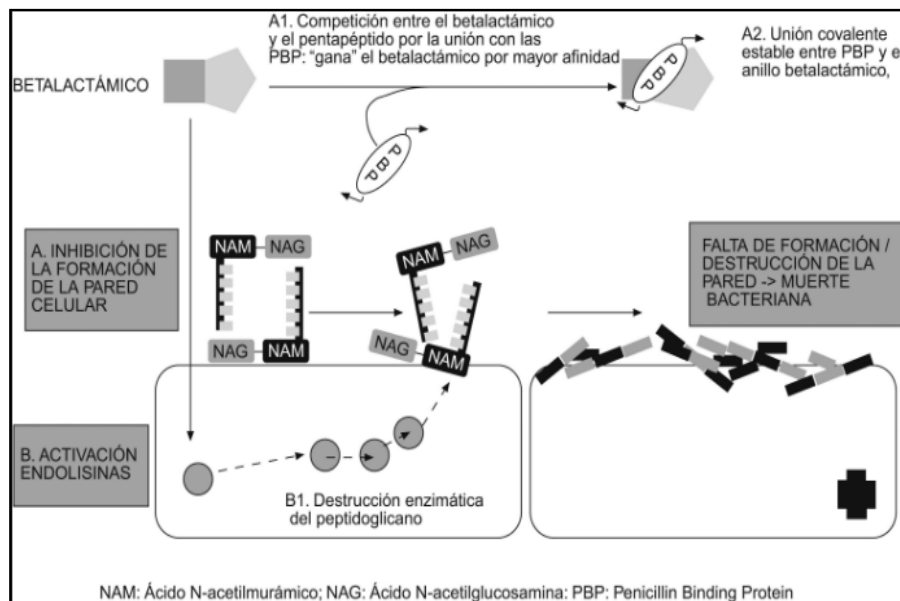
Antibiótico	Estafilococos	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>
1. Inhibidores de la síntesis de la pared								
Aztreonam	-	-	-	-	-	+	+	-
Cefalosporinas	+ / +++	++	-	-	0 / +	+ / +++	+ / +++	+ / +++
Glucopéptidos	++	-	++	-	-	-	-	-
Imipenem	+++	+++	++	-	+++	+++	+++ / ++++	+++
Penicilinas	++ / ++++	++ / ++++	+ / ++	++	-	-	-	-
2. Inhibidores de la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos								
Aminoglucósidos	++ / ++++	-	-	-	+++	+++	++	++
Fluorquinolonas	++ / ++++	-	+ / ++	-	+++	+++	+++	+++ / ++++
Macrólidos	+++	+++	-	+++	-	-	-	-
Rifampicina	+++	-	-	-	++ / ++++	+++	+++ / ++++	-
Sulfamidas	++	-	-	-	-	- / +	- / +	-
Tetraciclinas	++	-	++	-	-	++ / ++++	-	-
Trimetoprima	++	-	-	-	-	- / +	- / +	-

- < 0,5 h; +: 0,5-1,5 h; ++: 1,5-3,0 h; +++: > 3 h.
Modificado de Zhanel, 1994.

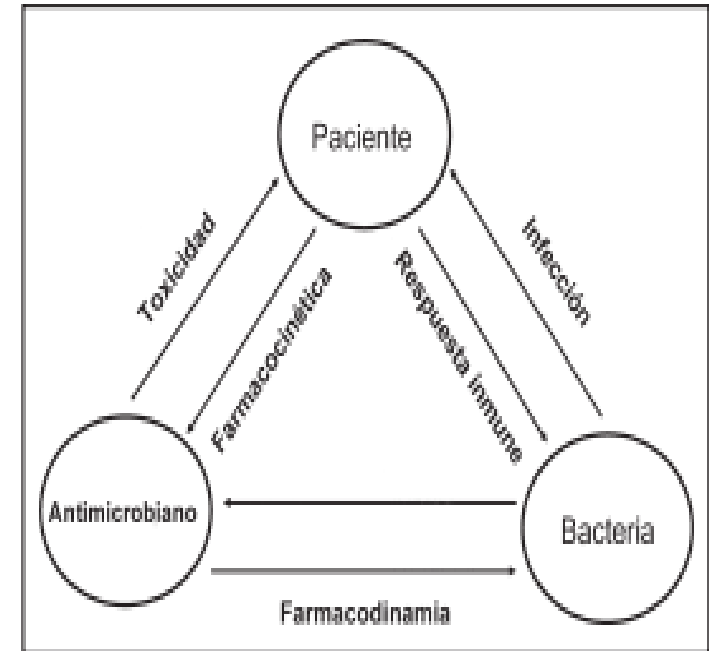
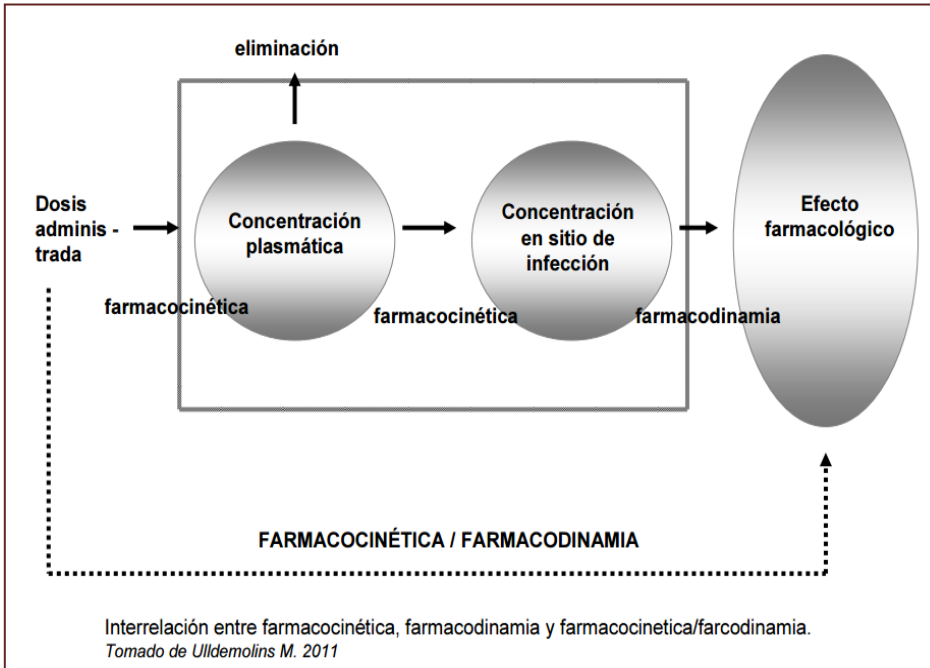
2. Actividad bactericida

- **Efecto inóculo:**

- Betalactámicos
- Son bactericidas. Inhiben la síntesis de pared celular y necesitan bacterias en crecimiento
- Infecciones con inóculo alto (abscesos) hay bacterias en fase estacionaria y por tanto acción bactericida disminuye



3. Interacción con el paciente

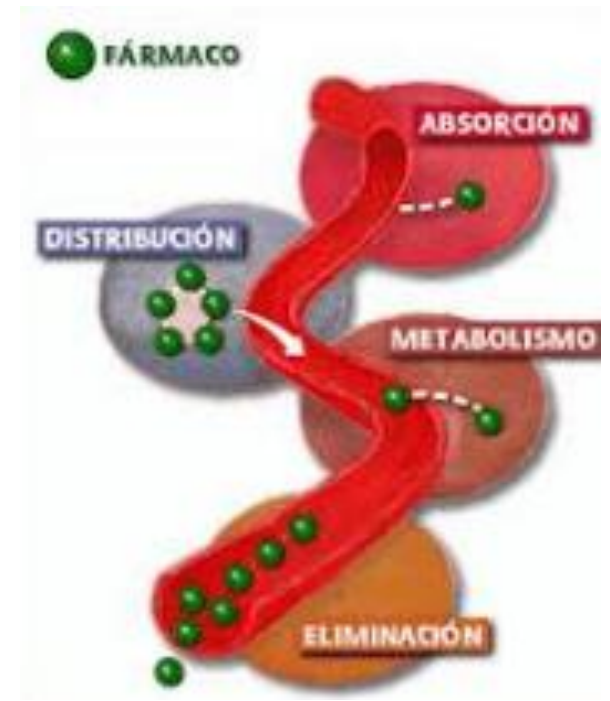


Farmacocinética: es la relación que se establece entre el **antimicrobiano y el paciente** e incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que, en su conjunto, determinan una curva concentración-tiempo.

Farmacodinamia: describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad in vitro de la bacteria.

3. Interacción con el paciente

- Absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME)
- Penetración tisular
 - SNC
 - Penetración ósea
- Efectos secundarios



3. Interacción con el paciente

Tabla 4: FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD QUE ALTERAN LA FARMACOCINETICA DE FÁRMACOS EN NIÑOS:

1. ABSORCIÓN

Gastrointestinal:

- pH gástrico
- Tiempo de vaciamiento gástrico
- Tránsito intestinal
- Tipo de alimentación
- Superficie de absorción
- Microflora GI

Intramuscular:

- Flujo sanguíneo local
- Masa muscular y contracciones musculares

Percutánea:

- Estructura de la capa córnea
- Hidratación cutánea

2. DISTRIBUCIÓN

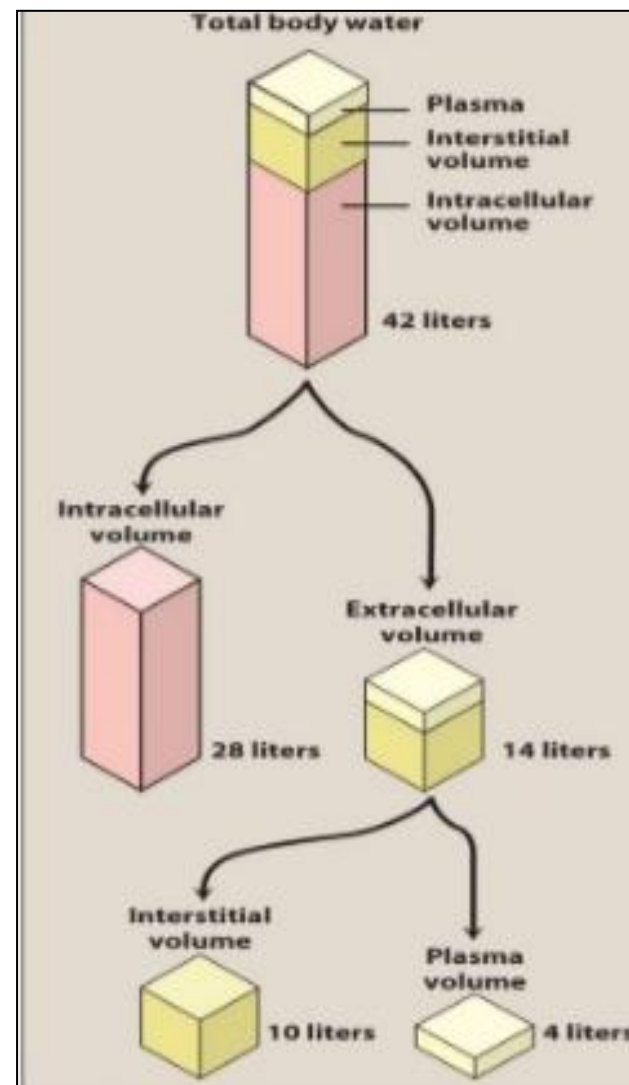
- Flujo sanguíneo de órganos y tejidos
- Volumen y composición de compartimientos hídricos
- Unión a proteínas plasmáticas
- Afinidad tisular

3. METABOLISMO

- Concentración de enzimas metabolizadoras de drogas.
- Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático

4. EXCRECIÓN RENAL

- Flujo sanguíneo renal
- Filtración glomerular
- Secreción tubular
- Reabsorción tubular



3. Interacción con el paciente

	Parámetro Fc	Paciente Crítico	Neonato
Biodisponibilidad	Porcentaje de la dosis que es capaz de alcanzar la sangre tras absorberse en el lugar de administración del medicamento	Alterada. Menor por capacidad absorción disminuye	Variable. Capacidad absorción gástrica, vaciamiento, peristaltismo...)
Unión a proteínas plasmáticas	Porcentaje de fármaco que está unido a proteínas, como albúmina	Disminuye. Frecuente reducción de proteínas con aumento de fracción fármaco libre	Disminuye. Menor alfa2 globulina, lipoproteína. Competencia con bilirrubina
Volumen de distribución	Volumen donde se encuentra la cantidad de fármaco total administrado	Aumento. Mayor permeabilidad capilar y mayor aporte de fluidos que generan 3r espacio de distribución de fármacos	Aumentado. Mayor cantidad agua extracelular
Metabolismo	Proceso del ADME que tiene por finalidad, hacer excretables los fármacos administrados	Disminuido. Respuesta variable según metabolitos que se formen.	Disminuido. Menor enzimas metabolizadoras
Vía media de eliminación ($t_{1/2}$)	Tiempo en que la concentración plasmática de un fármaco se reduce a la mitad	Aumentada. Relaciona inversamente con Cl	Aumentada. Relaciona inversamente con Cl
Clearance renal (Cl)	Parámetro que da cuenta de la capacidad de eliminación del fármaco desde la sangre. Volumen de sangre que es depurada por minuto	Variable. Primeras etapas de trauma o sepsis estará aumentado. Posteriormente puede disminuir si fallo renal	Disminuida. Cl menor en la primera semana de vida, que va corrigiéndose a medida que se desarrolla la función renal

3. Interacción con el paciente: Neonatos

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2016 Aug 29. pii: AAC.01045-16. [Epub ahead of print]

Evaluation and optimization of cefotaxime dosing regimen in neonates and young infants: a population and developmental pharmacokinetic analysis.

[Leroux S](#)¹, [Roué JM](#)², [Gouyon JB](#)³, [Biran V](#)⁴, [Zheng H](#)⁵, [Zhao W](#)⁶, [Jacqz-Aigrain E](#)⁷.

⊕ **Author information**

[Arch Pediatr.](#) 2016 Sep;23(9):966-73. doi: 10.1016/j.arcped.2016.06.002. Epub 2016 Jul 19.

[Dosing regimens of antibiotics in neonates: Variations in clinical practice and what should be done?].

[Article in French]

[Leroux S](#)¹, [Zhao W](#)², [Biran V](#)³, [Jacqz-Aigrain E](#)⁴.

⊕ **Author information**

[Rev Chilena Infectol.](#) 2016 Feb;33(1):7-11. doi: 10.4067/S0716-10182016000100001.

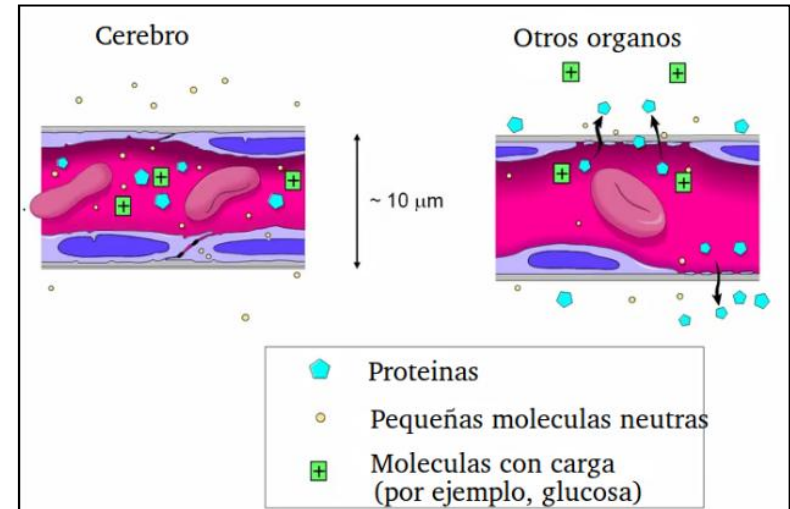
[Gentamicin pharmacokinetics in term newborn: ¿Is it necessary to systematically monitor plasmatic levels?].

[Article in Spanish]

[Telechea H](#), [Gesuele J](#), [Grosso P](#), [Galarraga E](#), [Guzzo F](#), [Speranza N](#), [Antúnez F](#), [Nanni L](#), [Giachetto G](#).

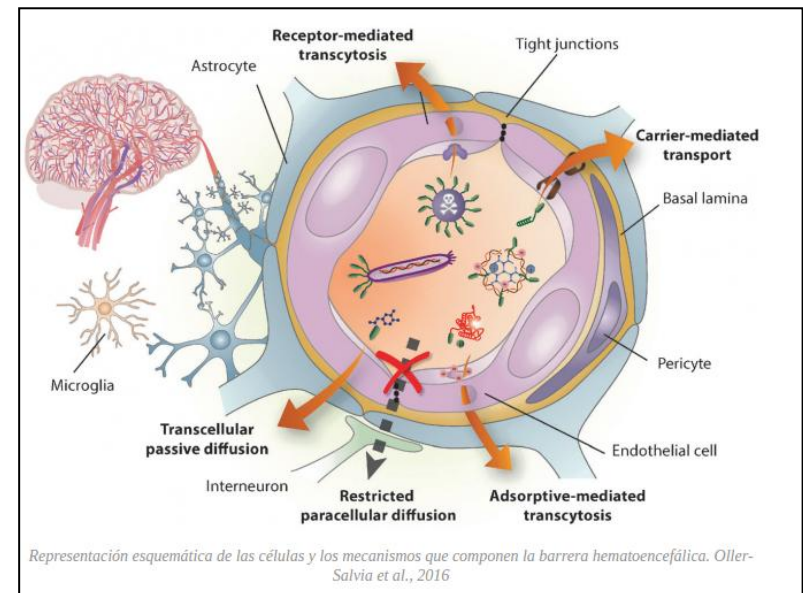
3. Interacción con el paciente: SNC

- Permeabilidad restringida endotelio vascular
- Paso agua, O₂/CO₂.
- Moléculas liposolubles muy pequeñas
- Moléculas orgánicas no pueden atravesar libremente dicho endotelio, sino que deben hacerlo a través de sistemas de transporte específicos y finamente regulados



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^a y 2^a generación
 - Aminoglucósidos
 - Macrólidos

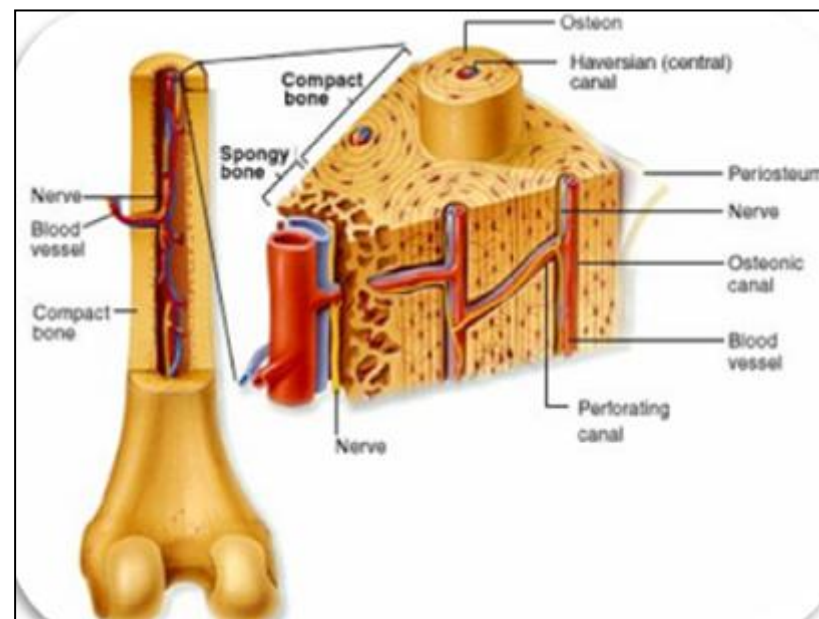


3. Interacción con el paciente: hueso

- La penetración ósea de un antibiótico es un factor de extrema importancia en la eficacia clínica.
- Además de la concentración adecuada, es necesaria actividad adecuada de antibiótico en relación al patógeno responsable, así como alcanzar los parámetros Pk/Pd óseos.

Antibióticos que tienen la razón de concentración ósea/sérica elevada

- Quinolonas tienen relación entre 0,3 a 1,2,
- linezolid entre 0,3 a 0,4,
- los glicopeptídeos entre 0,2 a 0,4,
- la clindamicina entre 0,21 a 0,45 y
- los betalactámicos en general tienen relación $< 0,5$.



3. Interacción con el paciente: monitorización



Fármacos	Justificación	Indicación	Monitorización
Amikacina	Prevención nefrotoxicidad	Obligatoria	Primera a las 24 h de haber iniciado y posteriormente cada ¾ días o a las 24 horas tras cambio dosis
Gentamicina	Prevención nefrotoxicidad	Obligatoria	Primera a las 24 h de haber iniciado y posteriormente cada ¾ días o a las 24 horas tras cambio dosis
Tobramicina	Prevención nefrotoxicidad	Obligatoria	Primera a las 24 h de haber iniciado y posteriormente cada ¾ días o a las 24 horas tras cambio dosis
Teicoplanina	<ul style="list-style-type: none"> .- Optimización terapéutica (relación eficacia y concentraciones correctas). - Falta evidencia relación clara entre las Cp y aparición efectos secundarios. 	<ul style="list-style-type: none"> .-Infección grave (endocarditis, infección osteoarticular). .-Disfunción renal. .- Tto largo (osteomielitis). 	<p>Primera el 3er día de tto. Si se modifica dosis, no repetir antes de 48 h. –</p> <p>Una vez estabilizada la dosis, no repetir estudio de Cp periódicamente, a no ser que la función renal esté alterada.</p>
Vancomicina	<p>Prevención de los efectos secundarios. Posible aparición de resistencias en tto a dosis infraterapéuticas.</p> <p>- Prevención de fracaso terapéutico en casos de microorganismos con CMI elevada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> .- Ttos largos (≥5 d). .-Elevado riesgo de nefrotoxicidad o disfunción renal. .- administración concomitante de F nefrotóxicos. -Neonatos y pacientes pediátricos. -Gestants. -Obesidad/bajo peso - Cambio de dosi. -- CMI S. aureus a vancomicina ≥2mg/L. - La determinación de Cp no está indicada en caso administrar vancomicina per VO. 	<p>Primera determinación: a la 4a-5a dosis (antes en caso de disfunción renal).</p> <p>Posteriormente control cada 3-5 días (si no hay cambio de dosis). –</p> <p>En cas de cambio de dosis, 4a-5a día (antes en caso de disfunción renal).</p>

4. Interacción ecológica

ERA POSTANTIBIÓTICA:

- Pacientes más complejos (trasplantes, UCI, RNPT...) = Necesidad de elevada efectividad de antimicrobianos.
- Potenciales efectos ecológicos
- Aumento de resistencias
- Falta de desarrollo de nuevos antibióticos (principalmente BGN)



APARICIÓN NUEVAS RESISTENCIAS
APARICIÓN DE DIFICULTADES TERAPÉUTICAS
PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

**GRAN IMPORTANCIA LA OPTIMIZACIÓN DE USO
ANTIMICROBIANOS**

4. Interacción ecológica



- Para optimizar uso dels fàrmacos antiinfecciosos es ESENCIAL:
 - Conocer las resistencias.
 - Hacer seguimiento periódico del consumo de antimicrobianos.
 - Evaluar la calidad de la prescripción.
- Entre otras actividades, para hacer frente a las resistencias, es NECESARIO:
 - La definición del grupo de antibióticos que al hospital se quiere reservar (**antibióticos de reserva**) para tratar infecciones por microorganismos resistentes, infecciones graves o refractarias
- **Subcomisión de antibióticos y otros antiinfecciosos, Comisión de infecciosas, comisión farmacoterapéutica redactaron:**
documento de política de antiinfecciosos de nuestro hospital 2015
http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Pol%C3%ADtica%20antiinfecciosos%20-%20gener%202015%20V_2.0.pdf

4. Interacción ecológica

I. Antiinfecciosos uso restringido (reserva):

Fármacos de los que se dispongan pocas alternativas terapéuticas, con coste elevado, impacto ecológico, efectos indeseados graves o experiencia de uso e información limitadas

la) control de seguimiento a las **48 horas** per facultativos especialistas en enfermedades infecciosas.

lb) Se hará control de su consumo. Si se detecta aumento en su dispensación, brote infección nosocomial por microorganismos resistentes, se realizarán intervenciones sobre su prescripción

II. Antiinfecciosos con posible impacto ecológico o coste elevado

III. Antiinfecciosos uso libre

4. Interacció ecològica

I – ANTIINFECCIOSOS D'ÚS RESTRINGIT (RESERVA)

Ia – Seguiment obligat a les 48 h

cloramfenicol
daptomicina
ertapenem
fidaxomicina
linezolid
tigeciclina
ceftarolina (pendent d'avaluació)

Ib- Seguiment periòdic del consum

cefepima
colistina (parenteral)
doxiciclina
imipenem
meropenem

II – ANTIINFECCIOSOS AMB POSSIBLE IMPACTE ECOLÒGIC, TOXICITAT O COST ELEVAT

amikacina (parenteral)
aztreonam
cefotaxima
ceftazidima
ceftriaxona
ciprofloxacina

gentamicina (parenteral)
levofloxacina
piperacil·lina-tazobactam
teicoplanina
tobramicina (parenteral)
vancomicina

III – ANTIINFECCIOSOS D'ÚS LLIURE

Antibiòtics β -lactàmics

Penicil·lines d'espectre reduït
penicil·lina G benzatina (parent.)
penicil·lina G procaina (parent.)
penicil·lina G sòdica (parent.)
penicil·lina V (oral)

Penicil·lines d'ampli espectre
amoxicil·lina (oral)
ampicil·lina (parent.)
amoxicil·lina i àc. clavulànic (oral i parent.)
sulbactam (parent.)

Penicil·lines antiestafilocòcciques
cloxacil·lina (oral i parent.)

Cefalosporines 1a gen.
cefalexina (oral)
cefazolina (parent.)
Cefalosporines 2a gen.
cefuroxima (parent.)
cefuroxima-axetil (oral)
cefoxitina (parent.)

Aminoglicòsids

neomicina (oral)
paromomicina (oral)

Macròlids

azitromicina (oral i parent.)
claritromicina (oral)
eritromicina (oral i parent.)

Anaerobicides

clindamicina (oral i parent.)
metronidazol (oral i parent.)

Altres antiinfecciosos

fosfomicina-trometamol (oral)
norfloxacina
rifampicina (oral i parent.)
sulfadiazina (oral)
sulfasalazina (oral)
trimetoprim-sulfametox. (oral i parent.)

4. Interacción ecológica

Streptococcus pneumoniae

- 1. penicil-lina, amoxicil-lina
- 2. cefuroxima
- 3. cefotaxima o ceftriaxona
- 4. levofloxacina
- 5. azitromicina
- 6. teicoplanina, vancomicina
- 7. linezolid

Acción antiinfecciosa

Linezolid

Interacción paciente

SNC:
Cefuroxima
Azitromicina ...

Interacción ambiente

Ia: linezolid
II: Teico,
vanco, levo,
cefotaxima...

4. Interacción ecológica

Pseudomonas aeruginosa

- 1. aztreonam (*)
- 2. ceftazidima

- 3. ciprofloxacina
- 4. cefepima
- 5. piperacil·lina+tazobactam
- 6. imipenem/meropenem
- 7. aminoglicòsids
- 8. colistina

Acción antiinfecciosa

Colisitna ; no monoterapia

Interacción paciente

Cefepime: cuidado IR
piperacilina-tazobactam: SNC

Interacción ambiente

Gràcies

Susana Melendo Pérez
Unitat Infectologia Pediàtrica. Servei Pediatria
Hospital Vall d'Hebron
PROGRAMA PROA NEN

