

Uso racional AB en NN.

Dres.

Amir Perez.

Gustavo Tripailaf.

.....

Leonardo Maggi.

Uso racional AB en NN.

ENFOQUE DE LA PROBLEMÁTICA. LM.

Terapia Anti-microbiana.

- La terapia empírica de la sepsis bacteriana neonatal es considerada una emergencia. Si se retrasa o es ineficaz puede ser rápidamente fatal.
- Se ha demostrado variaciones considerables en los regímenes de dosificación, esto implica alto riesgo de dosis sub-terapéuticas o tóxicas.

Leroux, S. et al. Arch.Dis.Child. 2015; 100: 394-398.

Introducción

Table 1 Medications most commonly used in the NICU

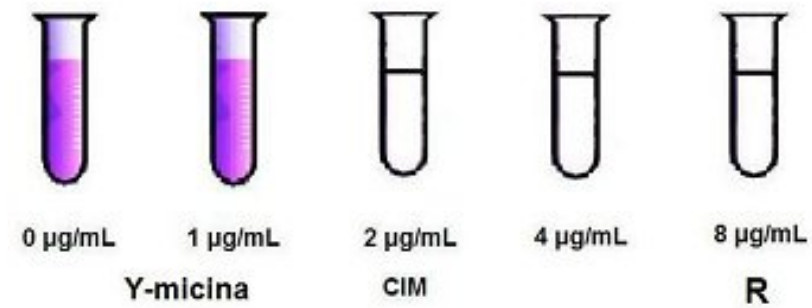
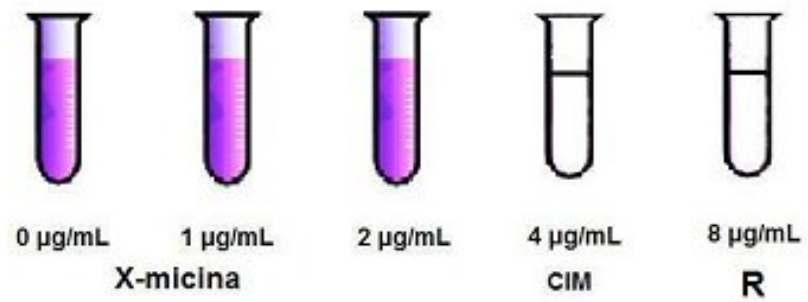
Rank	Medication	Exposure ^a	Courses ^a	Days of use ^a
1	Ampicillin	681	709	3,069
2	Gentamicin	676	785	3,521
3	Caffeine citrate	156	199	3,908
4	Vancomycin	91	150	987
5	Beractant	82	91	103
6	Furosemide	81	171	668
7	Fentanyl	70	86	677
8	Dopamine	62	77	327
9	Midazolam	61	71	679
10	Calfactant	56	66	72
11	Metoclopramide	54	63	706
12	Ranitidine	52	62	591
13	Poractant α	51	56	61
14	Morphine	51	62	527
15	Cefotaxime	43	53	316

USO RACIONAL

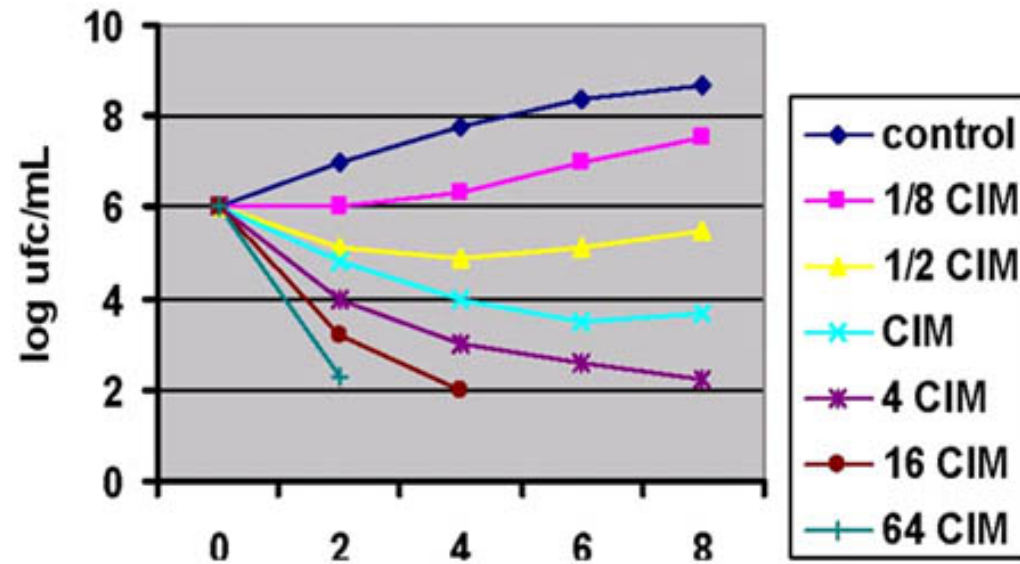
- AGENTE
 - Breakpoints / CIM
- HOSPEDERO-ANTIMICROBIANO
 - CONCENTRACION PLASMÁTICA.
 - EFECTO POST ANTIBIOTICO
 - TOXICIDAD

C I M

DETERMINACION DE CIM







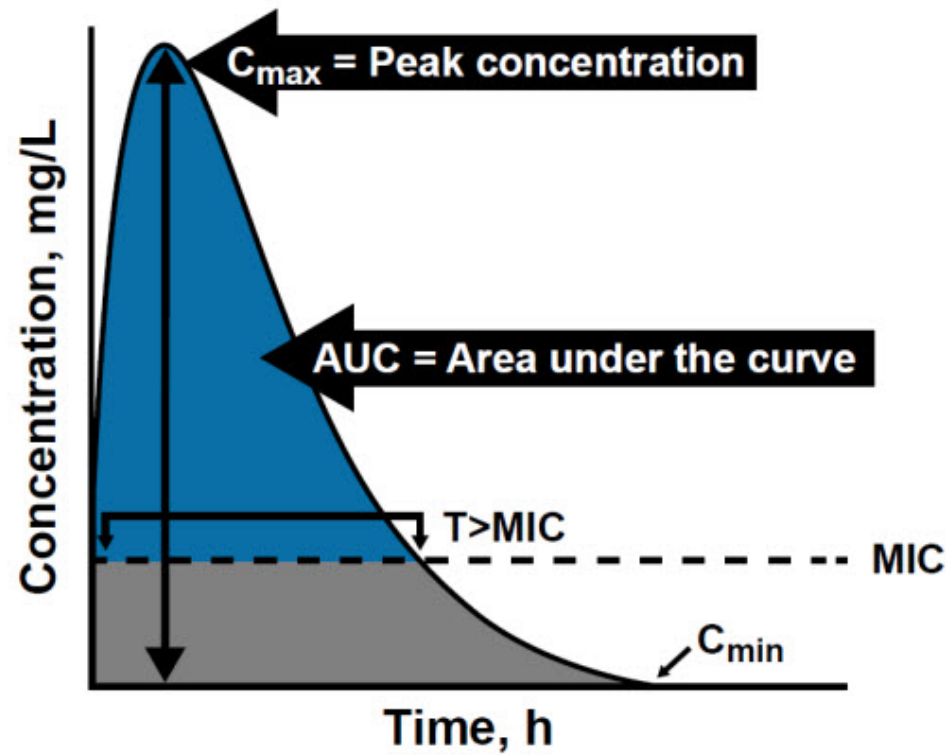
Ejemplo de curvas de muerte para una cepa bacteriana determinada en presencia de diversas concentraciones de un antibiótico al cual es susceptible.

Se puede apreciar como concentraciones por debajo de la CIM, que teóricamente es la menor concentración que inhibe el desarrollo, generan un crecimiento menor que el de la cepa en condiciones basales (produciendo, por lo tanto, algún tipo de inhibición).

Concepto de Sensibilidad-Resistencia

- Lo que se determina es la frontera (concentración) para asignarle a una bacteria la cualidad de:
 - Sensible.
 - Moderadamente sensible.
 - Resistente.
- Los puntos de quiebre o BREAKPOINTS se determinan considerando las concentraciones plasmáticas del ATB (*en mg/l o ug/ml*) alcanzadas cuando se administra el antimicrobiano a dosis e intervalos habituales.
- Así los BREAKPOINTS farmacológicos, son
 - Breakpoint 1 = $\frac{\text{Concentración plasmática habitual de ATB}}{4}$
 - Breakpoint 2 = $\frac{\text{Concentración plasmática habitual de ATB}}{8}$

RELACION FARMACOCINÉTICA ANTIMICROBIANO V/S CIM PARA DETERMINAR EFICACIA DEL ESQUEMA DE DOSIFICACION



RELACION FARMACOCINÉTICA ANTIMICROBIANO V/S CIM PARA DETERMINAR EFICACIA DEL ESQUEMA DE DOSIFICACION

Tipo de actividad **	Drogas	Persistencia	Parámetro de importancia	Referencia
Concentración dependiente	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas	Prolongada	Cmax/CIM	Craig (1998) Craig y cols (1991)
Tiempo dependiente	Beta lactámicos Macrólidos* Clindamicina Linezolid	Mínima	T>CIM	Vogelman et al (1988) Leggett et al (1989)
Tiempo dependiente	Azitromicina Tetraciclinas* Glicopéptidos Quinupristina dalfopristina	Prolongada	AUC/CIM	Craig (1997)

*EXTRACTO CURSO INFECCIONES EN NEONATOLOGÍA.
SOCHINF. SANTIAGO AGOSTO 2015*

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS DE UCIN

Dra. Marta Aravena U
Infectóloga pediátrica
HEC Maipú

Ampicilina

Dosis y administración

25 a 50 mg/kg por dosis para administración IV lenta o IM.

Algunos expertos recomiendan dosis de 100 mg/kg para tratamiento de meningitis y en infecciones graves por estreptococos del grupo B.

Cuadro de intervalo de dosis

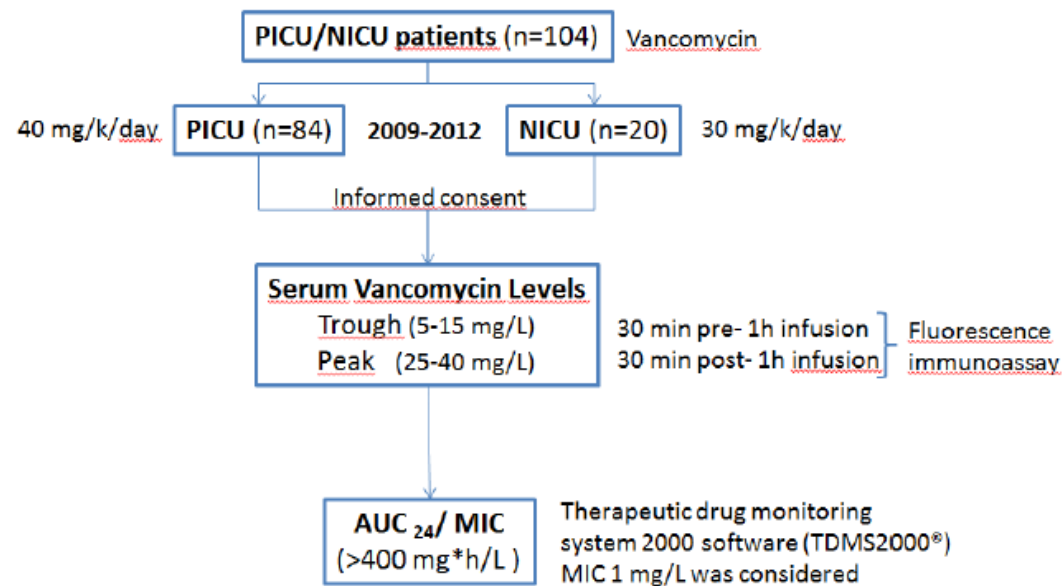
EPM (semanas)	Posnatal (días)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 a 28 > 28	12 8
30 a 36	0 a 14 > 14	12 8
37 a 44	0 a 7 > 7	12 8
≥ 45	TODOS	6

Bibliografía selecta

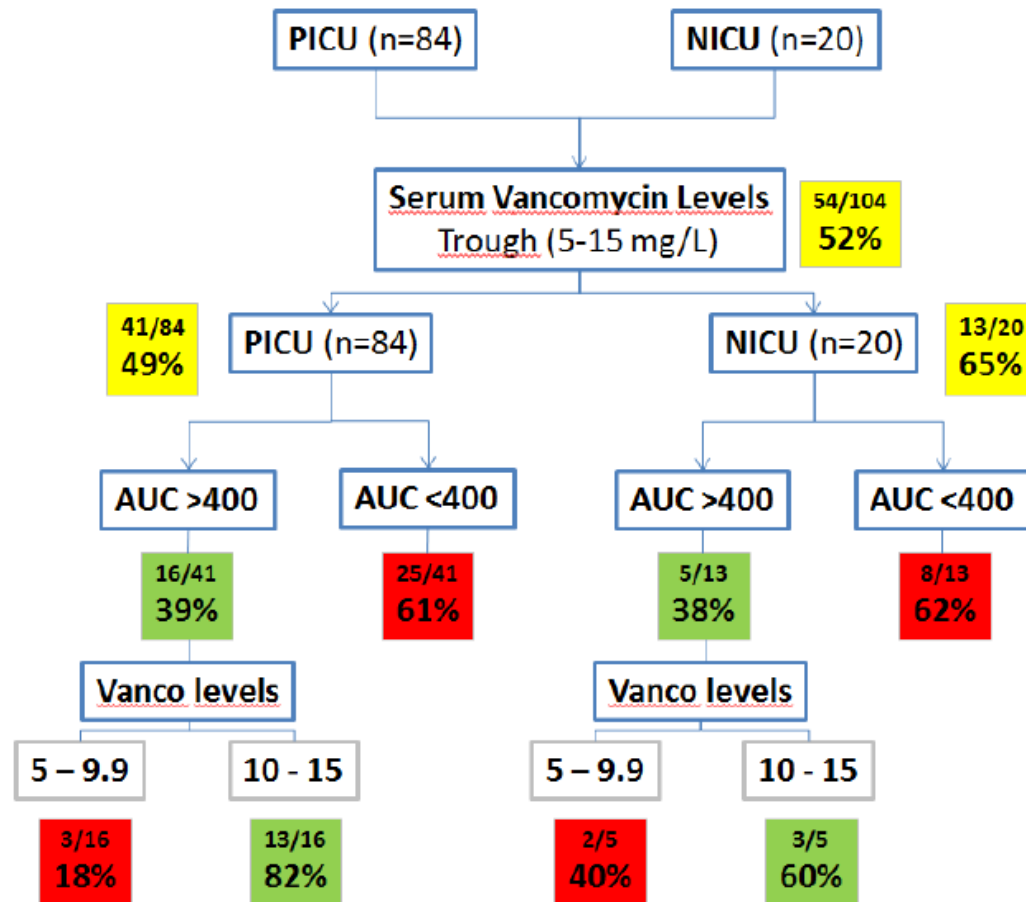
- ♦ Shaffer CL, Davey AM, Ransom JL, et al: Ampicillin-induced neurotoxicity in very-low-birth-weight neonates. *Ann Pharmacother* 1998;32:482-484.
- ♦ Prober CG, Stevenson DK, Benitz WE: The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:111.
- ♦ Kaplan JM, McCracken GH, Horton LJ, et al: Pharmacologic studies in neonates given large dosages of ampicillin. *J Pediatr* 1974;84:571.
- ♦ Boe RW, Williams CPS, Bennett JV, Oliver TK Jr: Serum levels of methicillin and ampicillin in newborn and premature infants in relation to postnatal age. *Pediatrics* 1967;39:194.

Vancomycin Pharmacokinetics in Children Admitted to the Pediatric (PICU) and Neonatal (NICU) Intensive Care Units

Patients and Methods



Results



Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment

TABLE 4 Predictive Model of Invasive Candidiasis

Effect	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P
Candida-like dermatitis	3.22 (1.68–6.20)	.0005
Central catheter	1.85 (1.08–3.16)	.0242
Vaginal vs cesarean delivery	1.84 (1.25–2.70)	.0021
Enteral feeding	1.52 (1.01–2.28)	.0429
Lower gestational age, wk	1.29 (1.12–1.49)	.0005
Lowest glucose level (50 mg/dL) ^a	1.11 (1.03–1.49)	.0003
Lower platelet count (50,000) ^b	1.17 (1.06–1.30)	.0012
Antibiotic days	1.13 (1.05–1.22)	.0013

INDICADORES EFICACIA.

- **Días cama UCI.**
 - 10 cupos x 30 días = 300 días.
- **Días uso AB.**
 - Número total de días sumando cada paciente.
- **Eficacia uso racional:**
 - Cambio en la relación Días cama/Días uso AB.
 - Evolución en la resistencia.
 - Esquemas de 1, 2 o 3 línea.
 - Evolución de la Toxicidad.

Uso racional AB en NN.

USO AB EN SERVICIO NN HPM.

VIGILANCIA DE 4 MESES.

AP.

Uso racional AB en NN.

**NUEVAS TECNICAS DE MONITOREO NN-HPM.
QF..**





INFECCION CONNATAL Y SEPSIS EN U.C.I.N. DEL HOSPITAL DE PUERTO MONTT: ANALISIS DE LA CASUISTICA.

(01 de Noviembre 2014 a 28 de febrero 2015)

Amir Oswaldo Perez Quintero (Becado Pediatría)

Leonardo Maggi (Pediatra Infectologo)

Sept/2015



Estudio descriptivo.

Recién nacidos hospitalizados en UCIN durante el periodo del 01 de noviembre de 2014 – 28 de febrero de 2015, con diagnóstico de sospecha clínica o paraclínica de infección congénita.

Método: recopilación de datos de ficha clínica (ingresos, evoluciones médicas, exámenes de laboratorios y hojas de atención de maternidad).



OBJETIVOS ESPECIFICOS

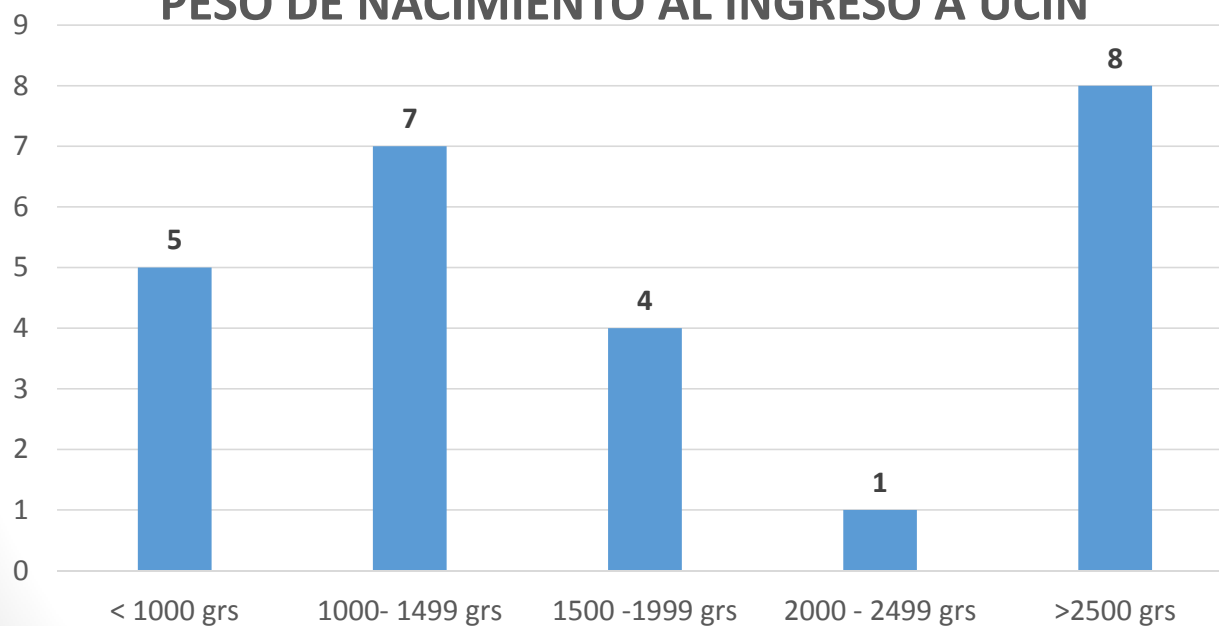
Analizar las diferentes conductas farmacológicas y no farmacológicas relacionadas con la sospecha clínica (ó de laboratorio) de infección connatal o sepsis descrita en RN hospitalizados en la UCIN del hospital puerto Montt durante el periodo ya descrito.

Identificar fortalezas y “sesgos” relacionados con la sospecha , abordaje y confirmación de la infección connatal o sepsis de los RN que fueron manejados en la UCIN del Hospital de Puerto Montt durante los 4 meses del estudio.

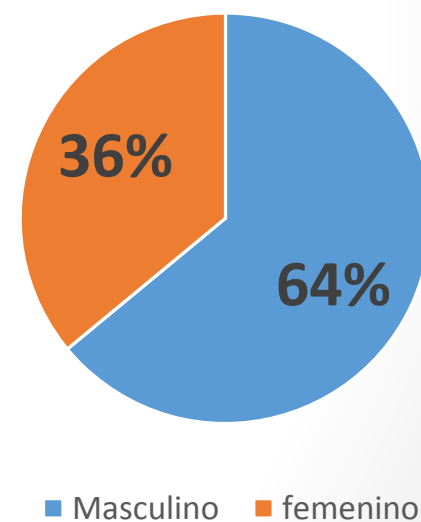


Numero de RN Ingresados UCIN en periodo de estudio: 25

PESO DE NACIMIENTO AL INGRESO A UCIN



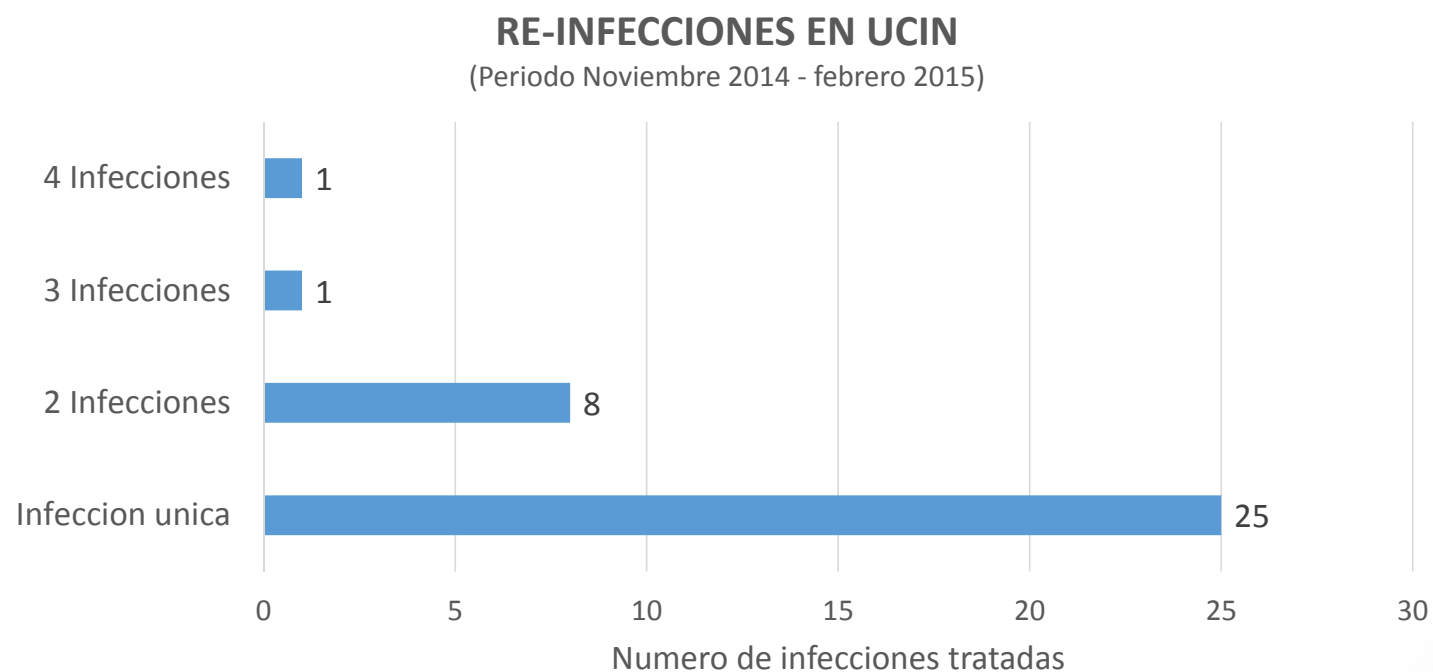
GENERO DE LOS RN





Numero de recién nacidos Ingresados UCIN: 25

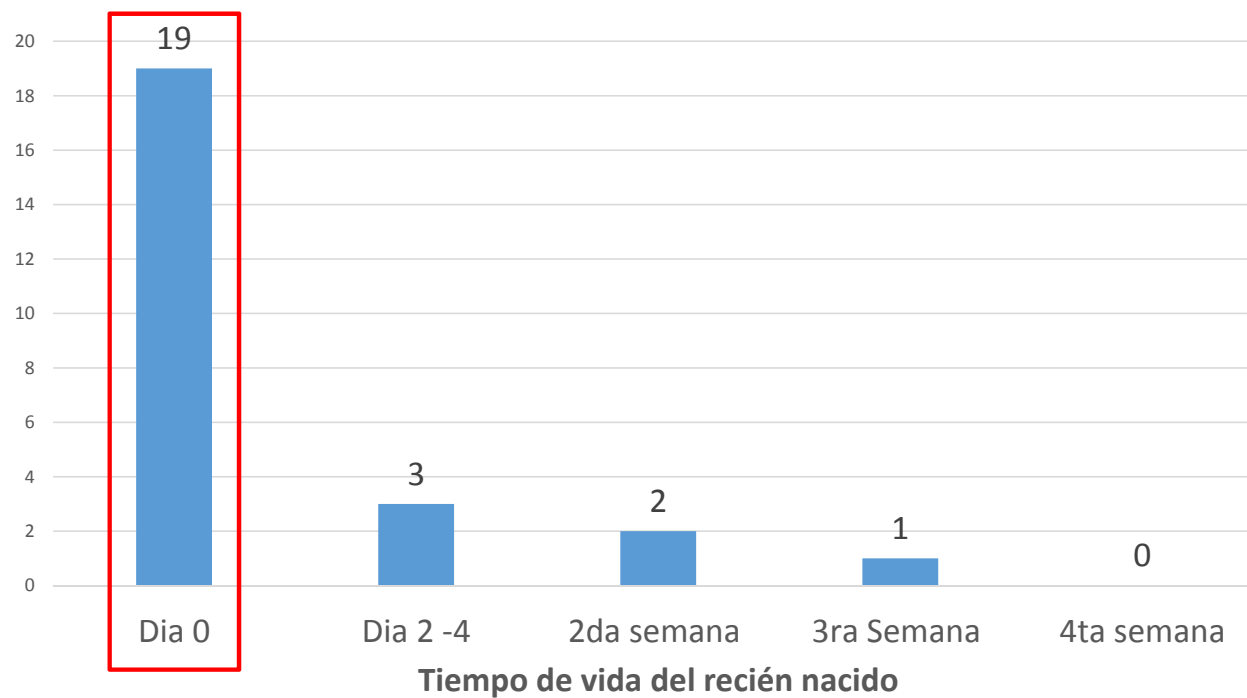
Numero de Infecciones tratadas (Noviembre 2014 – Febrero 2015) : 35





Primoinfeccion: 25 RN

INGRESO A UCIN POR “PRIMOINFECCION”





HEMOCULTIVOS POSITIVOS: Ninguno

Antecedente de RPM >18 horas	Ocho (42 %)
Leucocitos > 30.000 ó < 5.000	Ninguno
Plaquetas < 100.000	Ninguno
PCR > 1 o viraje (> 1 mg/dl)	Cinco (26 %)
Primer esquema antibiótico: Ampicilina-Gentamicina	Todos

**12 % DE LAS PRIMOINFECCIONES REQUIRIERON CAMBIO DE ESQUEMA ANTIBIOTICO
PESE A HEMOCULTIVOS NEGATIVOS
(PROMEDIO 72 HORAS DE INICIO ESQUEMA DE PRIMERA LINEA)**

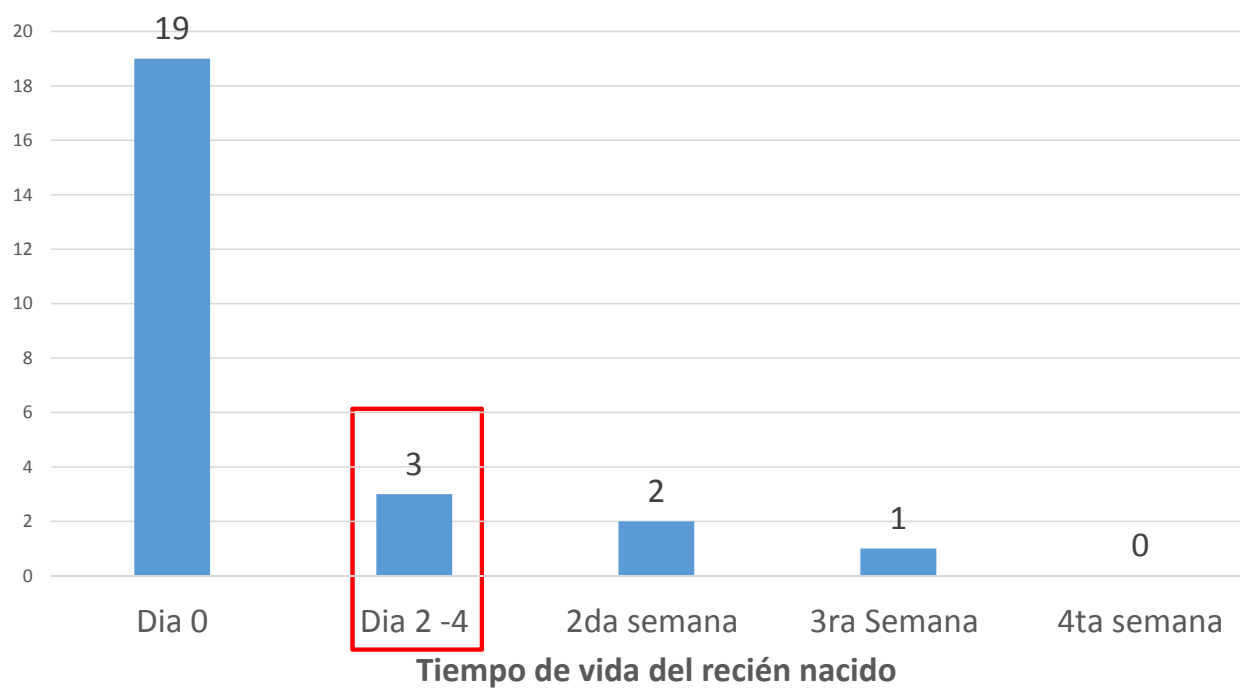
HEMOCULTIVOS NEGATIVOS:

Suspensión de antibioticoterapia antes del 5° día : 53 %
Suspensión de antibioticoterapia al 7° día : 32 %
Suspensión de antibioticoterapia al día 14 : 10 %
Suspensión de antibioticoterapia al día 21 : 5 %



Edad al momento de sospecha de Infección (Día 2 -4 de vida)
n: 3

INGRESO A UCIN POR “PRIMOINFECCION”





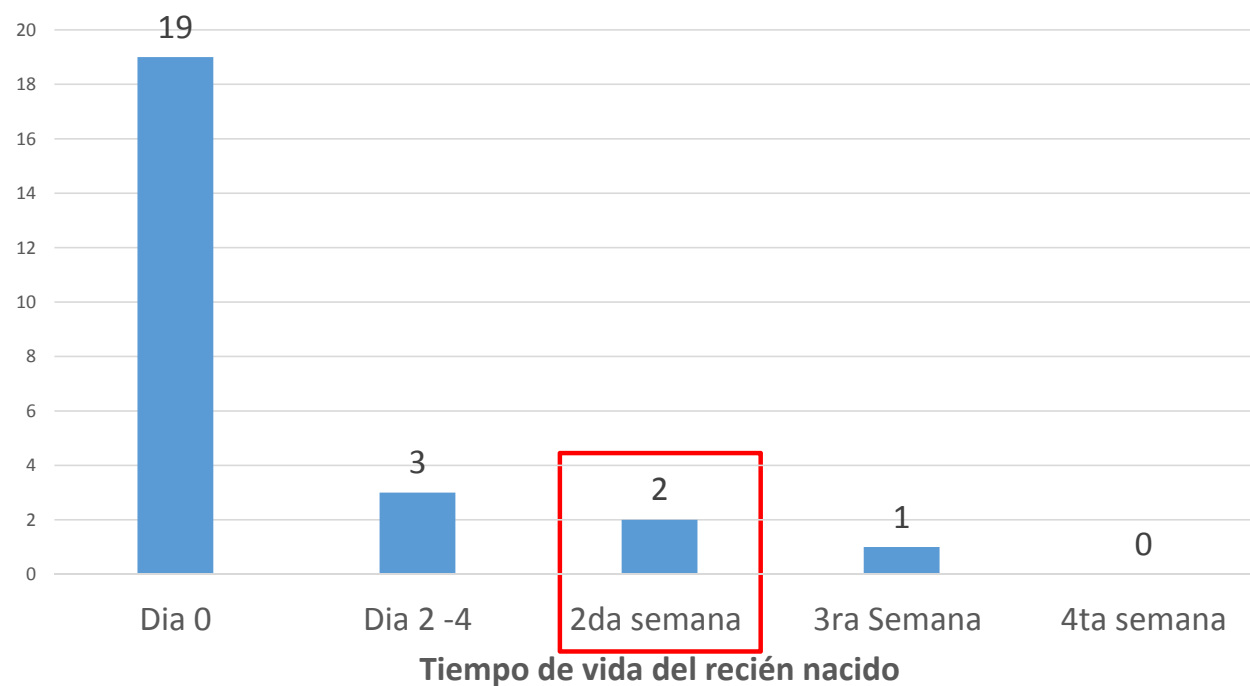
HEMOCULTIVO POSITIVO: NINGUNO

Procedencia:	UCIN (1/3)
Diagnósticos:	NEC (1) ICN (2)
Leucocitos > 30.000 ó < 5.000	Ninguno
Plaquetas < 100.000	Ninguno
PCR > 1 o viraje (> 1 mg/dl)	Todos (100 %)
Primer esquema antibiótico: Ampicilina – Gentamicina: Cefotaxima – Cloxacilina : Metronidazol - Cefotaxima – Cloxacilina : Segundo esquema Antibiótico: Metronidazol - Vancomicina– Cefotaxima	Duración: 7 días Duración : 7 días Duración: 3 días Duración: 7 días mas



Edad al momento de sospecha de Infección (2^{da} semana de vida)
n: 2

INGRESO A UCIN POR “PRIMOINFECCION”





Procedencia:	Domicilio (1/2)
Diagnósticos:	Sepsis tardía (1) IASS (PN: 700 grs)
Leucocitos > 30.000 ó < 5.000	Ambos
Plaquetas < 100.000	Ninguno
PCR > 1 o viraje (> 1 mg/dl)	Ambos (100 %)
Primer esquema antibiótico: Vancomicina-Cefotaxima	Ambos

HEMOCULTIVO NEGATIVO : UNO (50%)

Suspensión de antibioticoterapia: Día 7

HEMOCULTIVO POSITIVO: UNO (50%)

Germen aislado: **Staphilococcus coagulasa negativo**

Dx:

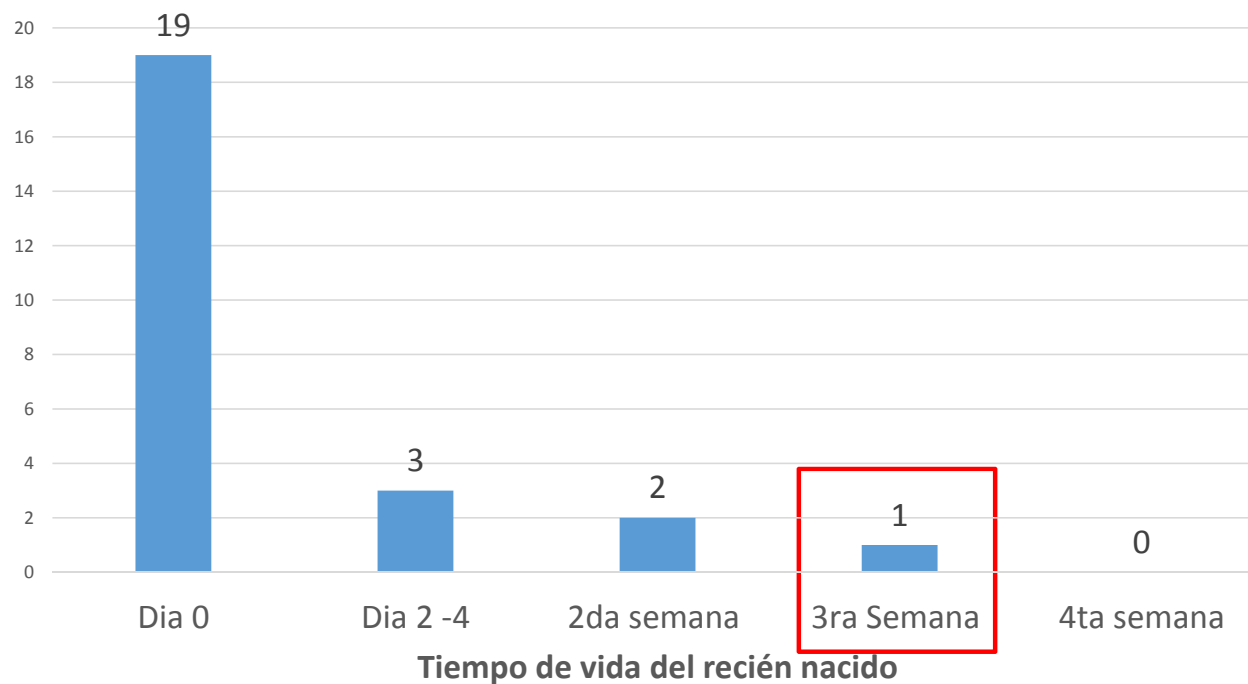
IASS asociado a uso de catéter

Total días de tratamiento A/B: 10 (Últimos 7 días Vancomicina)



Edad al momento de sospecha de Infección (3^{ra} semana de vida)
n: 1

INGRESO A UCIN POR “PRIMOINFECCION”





HEMOCULTIVOS NEGATIVOS :

Suspensión de antibioticoterapia Ev: Día 3

Procedencia:	Domicilio
Diagnostico de ingreso: SEPSIS TARDIA Diagnóstico de egreso: COQUELUCHE	
Leucocitos > 30.000 ó < 5.000	No
Plaquetas < 100.000	No
PCR > 1 o viraje (> 1 mg/dl)	No
Primer esquema antibiótico: Vancomicina-Cefotaxima	



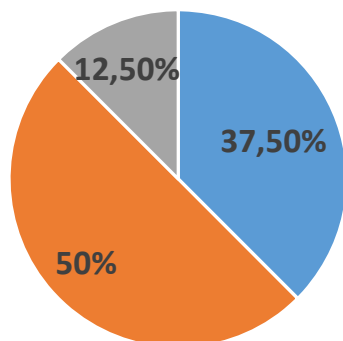
Segundo episodio infeccioso (IASS)



IASS (Segundo evento infeccioso)
n: 8 Recién nacidos
(32 % de las primoinfecciones)

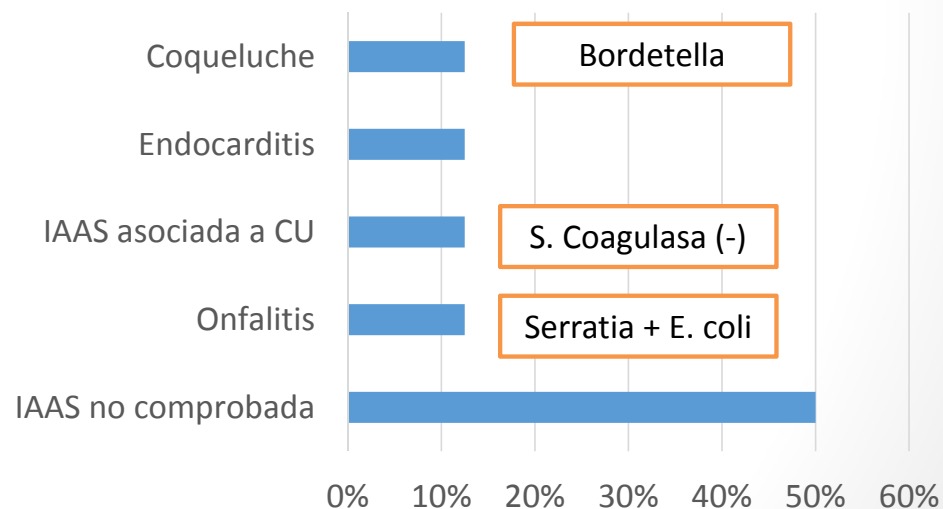
Tiempo transcurrido entre la primoinfeccion y la IASS
Promedio: 9.2 días

Peso al nacer de RN al momento de IASS
(2° evento infeccioso)



■ < 1000 grs ■ 1000 - 1499 grs ■ > 1500 grs

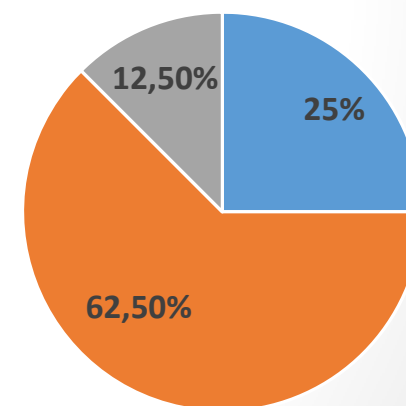
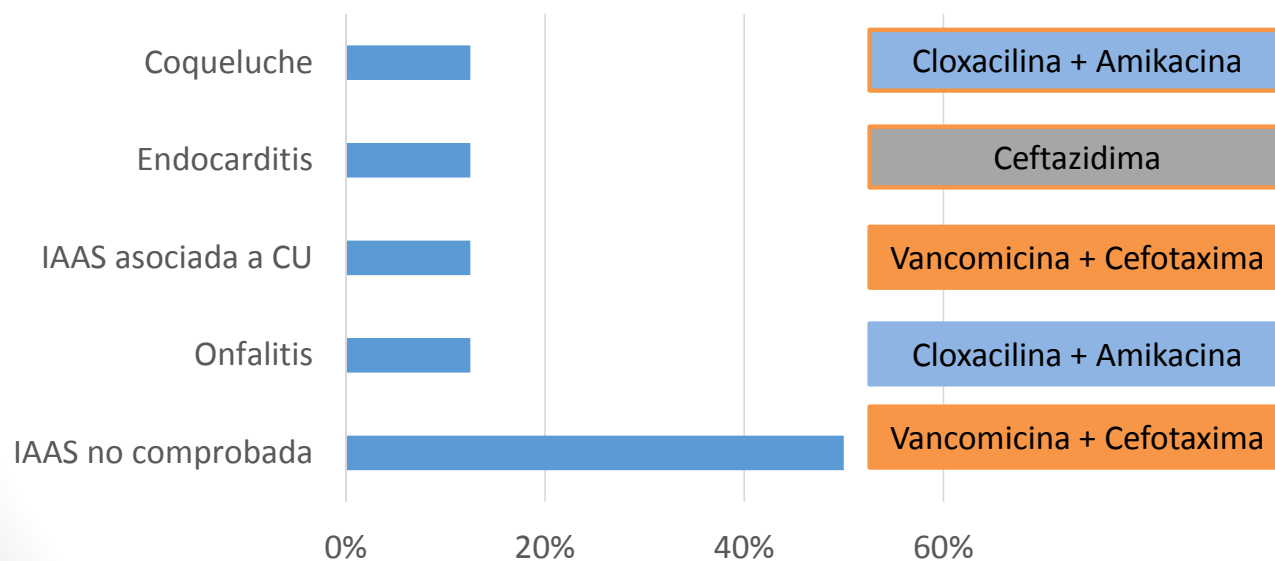
Diagnostico de egreso ó causa de Muerte





IASS (Segundo evento infeccioso) n: 8 Recién nacidos

Diagnostico de egreso ó causa de Muerte





Tercer episodio infeccioso (IASS)



RNPT 27 semanas / 965 grs

Primoinfección: (0 días de vida):

DX: ICN / Mediastinitis

Hemocultivos: Negativos

Total días de tratamiento AB: 21 días

Esquema 1: Ampicilina + Gentamicina (4 días)

Esquema 2: Pipe-tazo + Vancomicina (3 días)

Esquema 3: Vancomicina + Meropenen (14 días)

2^{da} Infección: (25 días de vida):

DX: IASS no comprobada

Hemocultivos: Negativos

Total días de tratamiento AB: 10 días

Esquema 1: Pipe-tazo + Vancomicina (3 días)

Esquema 2: Vancomicina (14 días)



RNPT 27 semanas / 965 grs

3er episodio infeccioso: (45 días de vida):

DX: IAAS: sepsis por Enterococo faecalis resistente a gentamicina
Total días de tratamiento AB: 14 días

Esquema 1:	Cloxacilina + Amikacina + Metronidazol	(2 días)
Esquema 2:	Vancomicina + Amikacina	(1 día)
Esquema 3:	Vancomicina + Meropenen + Ampicilina	(1 día)
Esquema 4:	Cefotaxima + Ampicilina	(10 días)



Cuarto episodio infeccioso (IASS)



	PRIMOINFECCION	IASS 1	IAAS 2	IAAS 3
<u>Edad (inicio A/B)</u>	<u>0 días</u>	<u>25 días</u>	<u>45 días</u>	<u>63 días</u>
<u>Esquema 1</u>	Ampi + Genta (4 días)	Pipe-tazo + vanco (2 días)	Cloxa + Amika + Metro (2 días)	Meropenen - Vanco (8)
<u>Esquema 2</u>	Pipe-tazo + vanco (3 días)	Vancomicina (8 días)	Vanco + Amika (1 día)	Meropenen -vanco - Genta (4)
<u>Esquema 3</u>	Vanco + Meropenen (14 días)		Vanco + Meropenen + Ampi (1 día)	Gentamicina (2)
<u>Esquema 4</u>			Cefotaxima + Ampicilina (10 días)	
<u>Días totales de A/B</u>	21 días (21 días de vida)	10 días (35 días de vida)	14 días (59 días de vida)	14 días (77 días de vida)
<u>Germen Aislado</u>	Ninguno	Ninguno	Enterococo faecalis resistente a gentamicina (Hemocultivos) Pseudomona a (Secrecion Gastrostomia)	- Stenotrphomona (Secrecion traqueal) - Pseudomona a (Secrecion Gastrostomia) Enterococo vancomicino resistente (Hisopado rectal)
<u>Diagnostico</u>	Sepsis clínica no demostrada Mediastinitis	IAAS no demostrada	Sepsis por Enterococo	IAAS: Traqueitis x St



CONCLUSIONES

Ocupación UCIN: 1/3 requieren antibioticoterapia.

Estrecha relación RNPT / ICN / IAAS

Indicación Antibiótica : Basada principalmente en clínica.

Esquemas Antibióticos : Primera Línea / Segunda línea / tercera línea.



Hacia donde vamos.....

Uniformidad de la conducta / Guías clínicas (Solicitud de exámenes, etc.)

Suspensión “precoz” de antibioticoterapia ante infección no demostrada y mejoría clínica y/o paraclínica evidente.

LA GRAN CLOXACILINA

Realidad bacteriológica y resistencia LOCAL

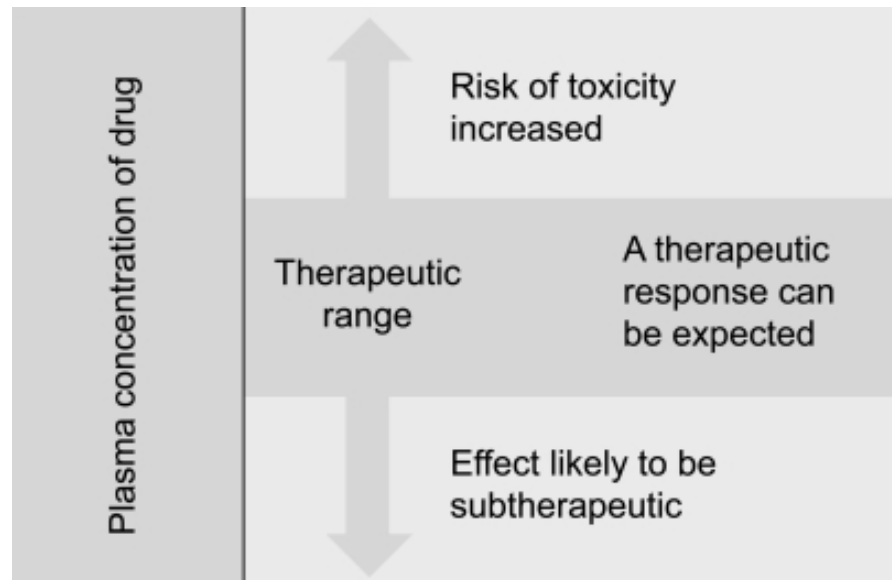


Uso racional AB en NN.

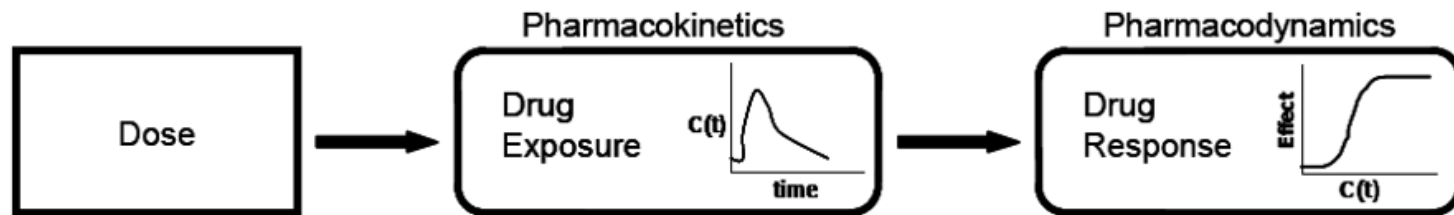
**NUEVAS TECNICAS DE MONITOREO NN-HPM.
DISCUSIÓN.
GT.CR.AP.LM.**

MONITORIZACION FARMACOCINÉTICA

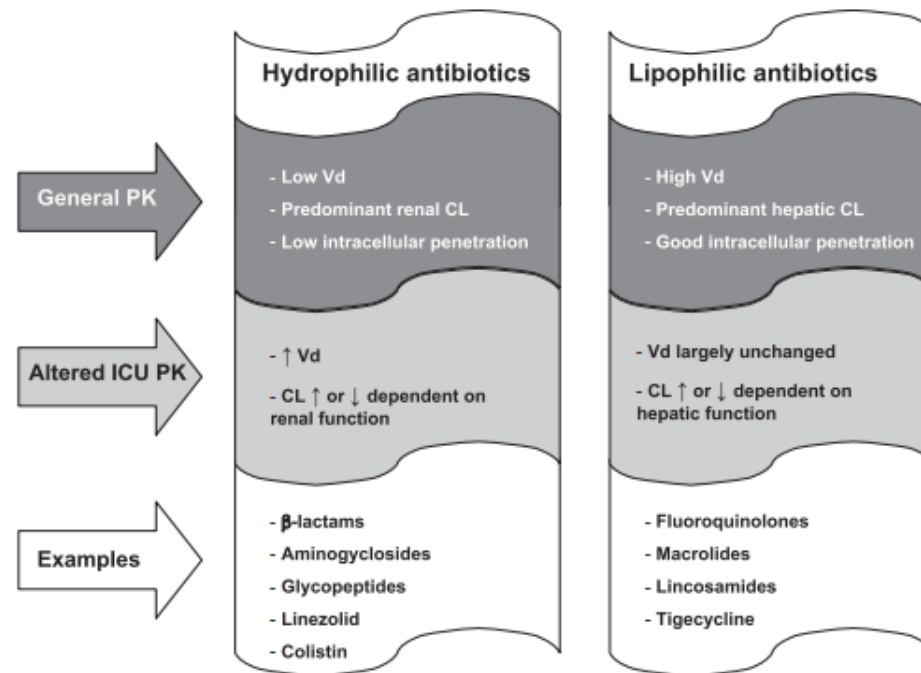
Permite individualizar la terapia de los pacientes, consiguiendo de esta forma un uso más racional de ellos y alcanzar tratamientos más eficaces y más seguros → “Optimizar la prescripción de antibióticos”



FARMACOCINETICA/FARMACODINAMIA



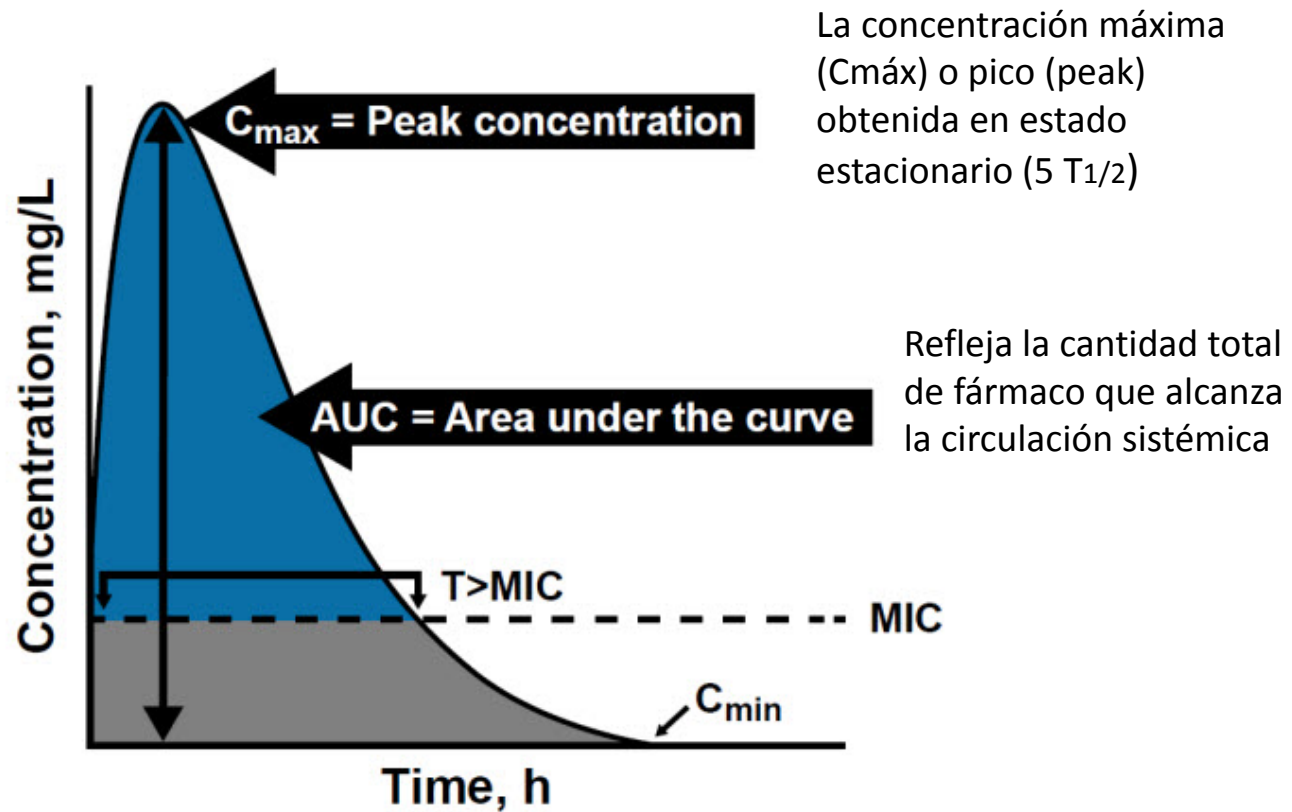
Características Farmacocinéticas asociadas a propiedades fisicoquímicas de ATM



RELACION FARMACOCINETICA DEL ANTIMICROBIANO V/S CIM PARA DETERMINAR EFICACIA DEL ESQUEMA DE DOSIFICACION

Antibiotics	PD Properties	PK/PD Parameter	Goal of Therapy
Aminoglycosides Daptomycin Fluoroquinolones Ketolides	Concentration-dependent killing, prolonged persistence	AUC ₂₄ /MIC C _{max} /MIC	Maximize drug concentration
Carbapenems Cephalosporins Erythromycin Linezolid Penicillins	Time-dependent killing, minimal persistence	T>MIC	Maximize duration of drug exposure
Azithromycin Clindamycin Oxazolidinones Tetracyclines Vancomycin	Time-dependent killing, moderate-to-prolonged persistence	AUC ₂₄ /MIC	Maximize amount of drug

PARAMETROS FARMACOCINETICOS (ADME)



FARMACODINAMICO

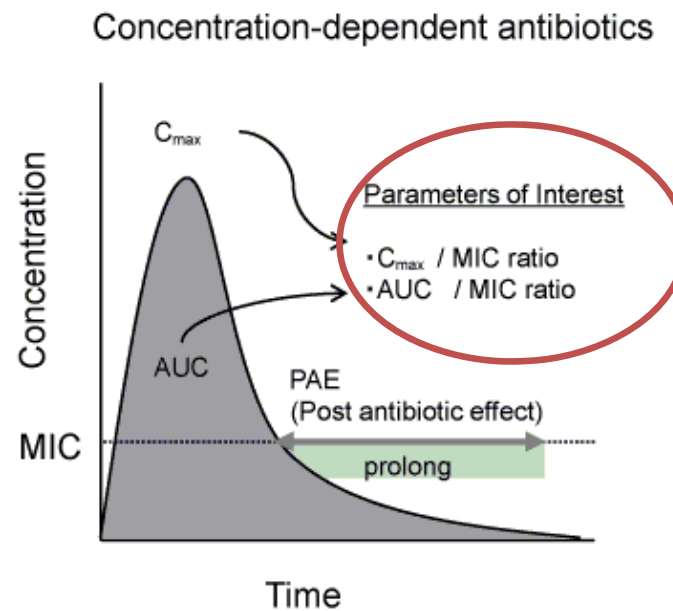
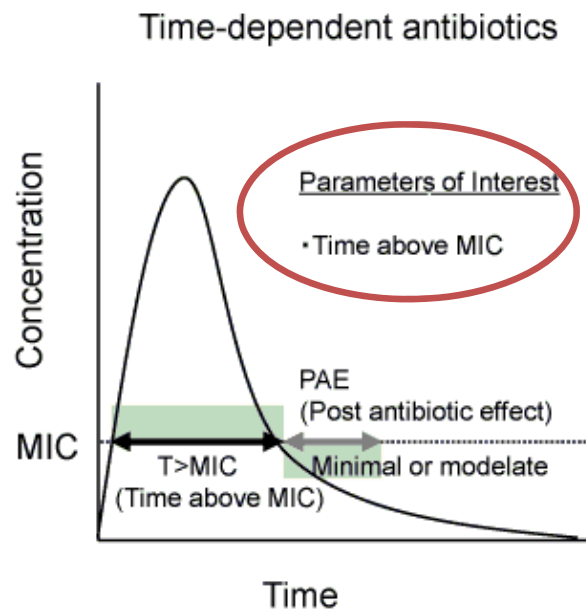
Estudia los mecanismos de acción de los fármacos y los efectos bioquímicos fisiológicos que desarrollan los fármacos. La farmacodinamia de los ATB, relaciona la habilidad Bactericida y Bacteriostática sobre los agentes patógenos que afectan al organismo.



MODELOS PK/PD EN ANTIBIOTICOS



MODELOS PK/PD EN ANTIBIOTICOS



ALTERACIONES FARMACOCINETICAS EN PACIENTE CRITICO

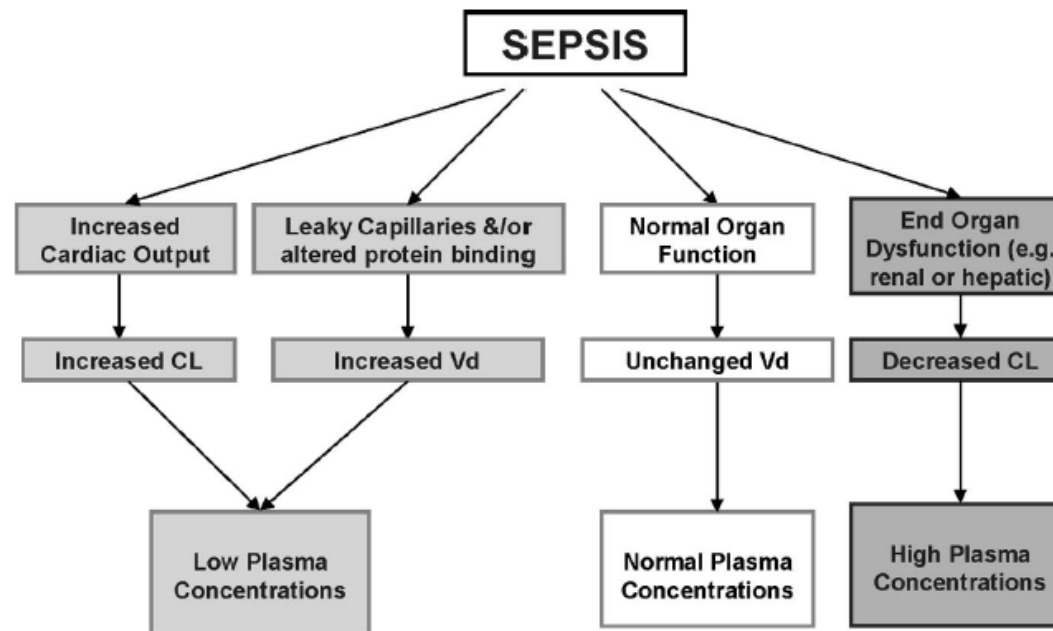
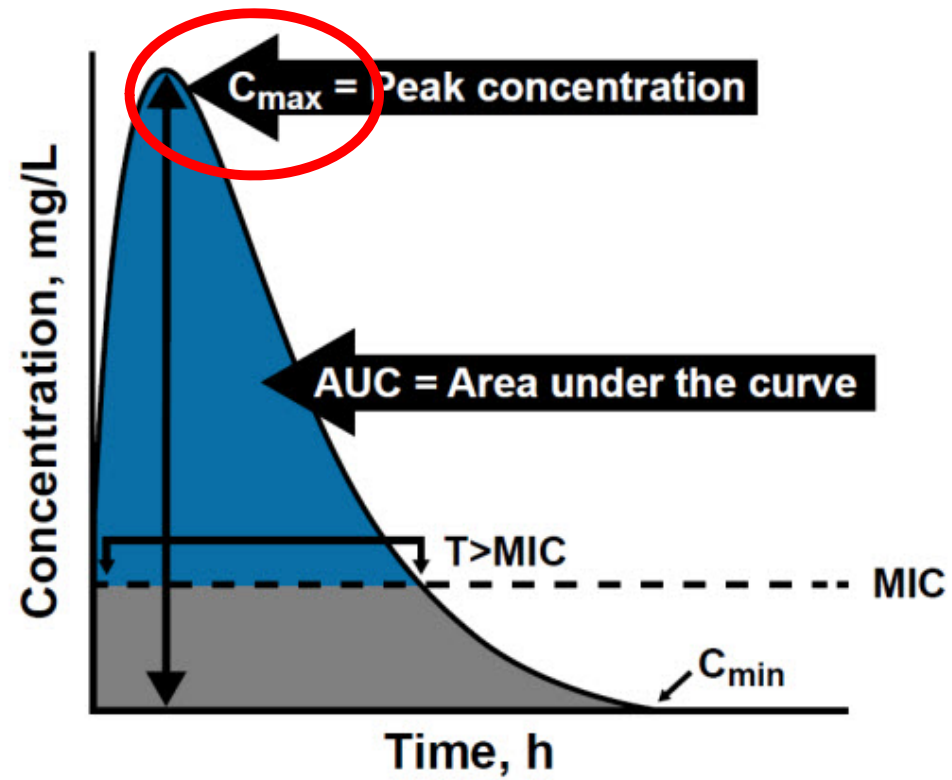


Figure 3. Schematic representation of the basic pathophysiological changes that can occur during sepsis and their subsequent pharmacokinetic effects. Note that there can be significant overlap between the groups above enabling multiple permutations for altered drug pharmacokinetics, e.g. patients with mild-to-moderate renal failure may develop increased transintestinal clearance of ciprofloxacin resulting in relatively normal plasma concentrations (39). *CL*, clearance; *Vd*, volume of distribution.

AMINOGLUCOSIDOS

Bactericidas concentración dependiente: a mayor concentración mayor efecto bactericida.



Individualised dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis

Results from the present study indicated the prime determinant of treatment failure was a peak/MIC <8.

Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987 Jan;155(1):93-9

$C_{max}/MIC > 10$

Sherwin, C., et al. Individualised dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:705–713

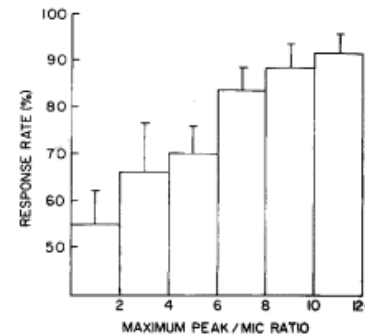


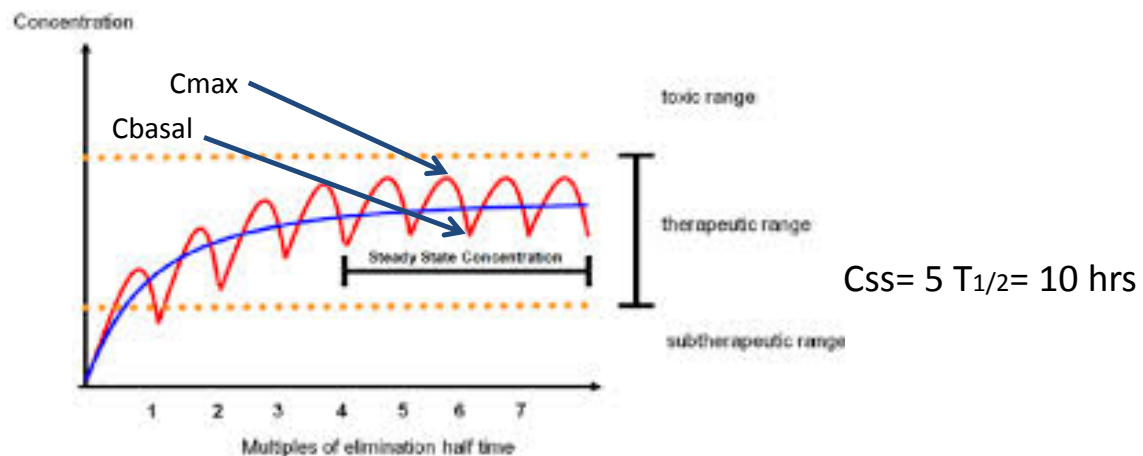
Figure 2. Relationship between the maximal peak level/MIC ratio and the rate of clinical response. Vertical bars represent SE values.

TOMA DE MUESTRA

- Se miden 2 niveles de Amikacina:

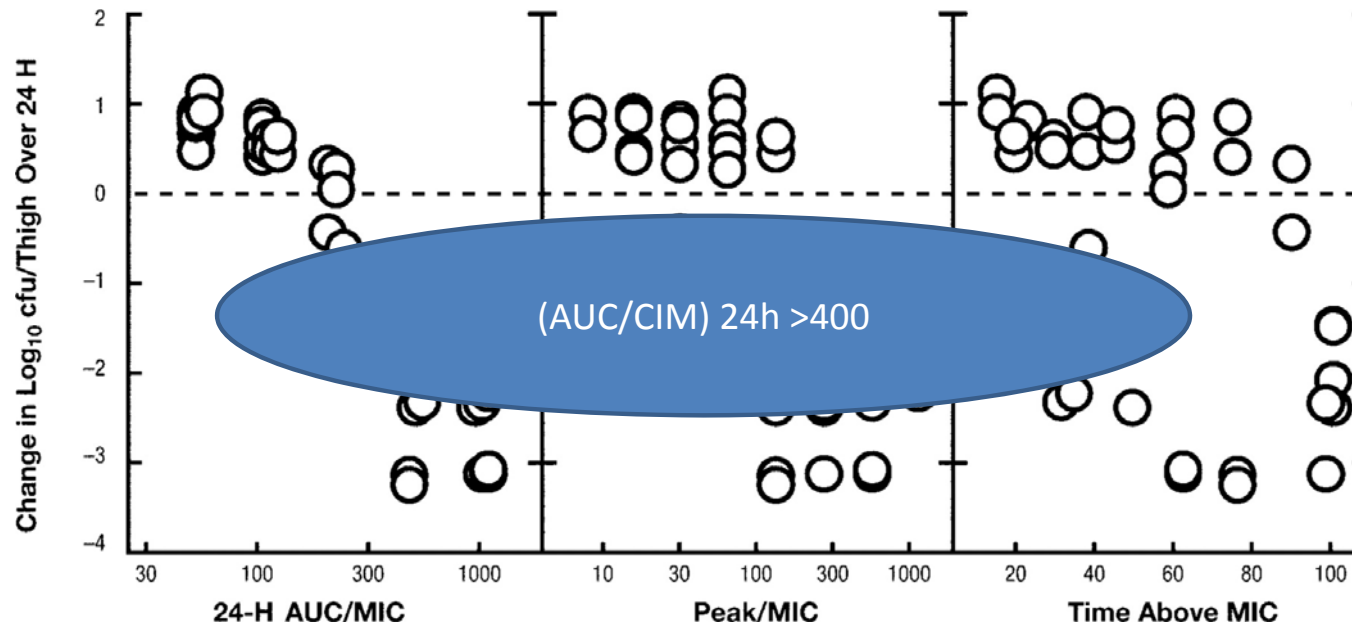
Un nivel peak: 30 minutos después del término de la infusión normal de Amikacina (Segunda dosis)

Un nivel basal: 30 minutos antes de la próxima dosis (Tercera dosis).



GLUCOPEPTIDOS: VANCOMICINA

Relationship between pharmacokinetic/pharmacodynamic indices for vancomycin and bacteriologic efficacy against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

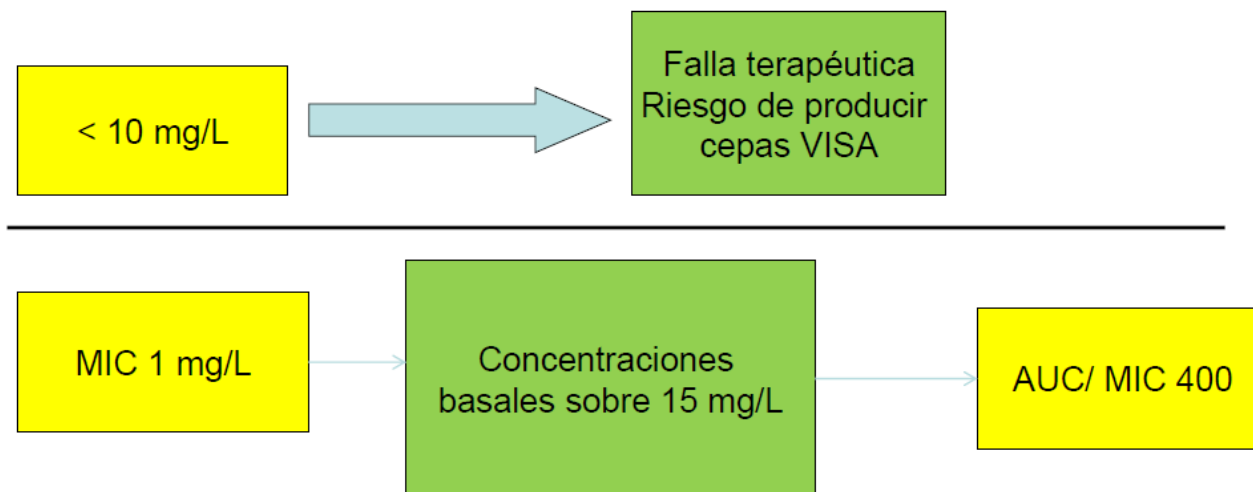


Michael J. Rybak Clin Infect Dis. 2006;42:S35-S39

Clinical Infectious Diseases

(AUC/CIM) 24h >400 ADULTOS Y PEDIATRICOS

Concentraciones basales optimas



Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:699–704.

Howden BP, Ward PB, Charles PG et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:521–8.

(AUC/CIM) 24h >400 NEONATOS?

CLINICS 2012;67(7):831-837

DOI:10.6061/clinics/2012(07)21

REVIEW

Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review

Gian Maria Pacifici,¹ Karel Allegaert^{II}

¹University of Pisa, Medical School, Department of Neurosciences, Section of Pharmacology, Pisa/IT. ^{II} Neonatal Intensive Care Unit, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium.

Todos los estudios farmacocinéticos han demostrado variabilidad, explicada en parte por peso, edad y niveles de creatinina. Las diferencias en la composición corporal y la inmadurez renal asociada con neonatos puede contribuir a la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos

REVIEW ARTICLE

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterials, Antifungals, and Antivirals Used Most Frequently in Neonates and Infants

Jessica K. Roberts • Chris Stockmann • Jonathan E. Constance •
Justin Stiers • Michael G. Spigarelli • Robert M. Ward •
Catherine M. T. Sherwin

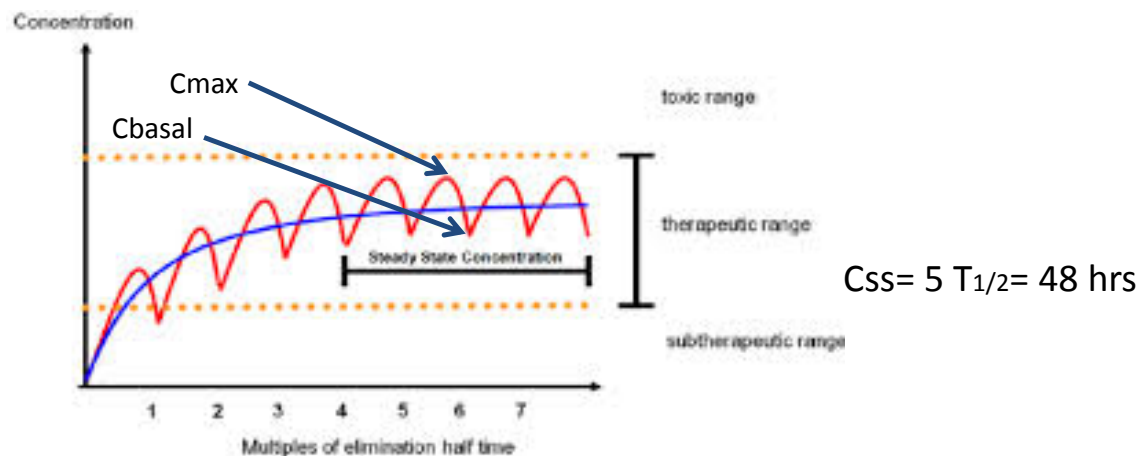
Estudios recientes, incluyendo niños a partir de 3 meses, han determinado que para alcanzar $AUC/CIM > 400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$, se requieren concentraciones séricas mínimas de aproximadamente $7\text{-}10 \mu\text{g/mL}$ y una $CIM \leq 1 \mu\text{g/mL}$ ²³; sin embargo, este resultado aún no se ha confirmado en los RN.

TOMA DE MUESTRA

- Se miden 2 niveles de vancomicina:

Un nivel peak: 30 minutos después del término de la infusión normal de vancomicina (quinta dosis)

Un nivel basal: 30 minutos antes de la próxima dosis (sexta dosis).





Uso racional AB en NN.

CONCLUSIONES

Antimicrobial stewardship

- Nuevo programa para prevenir la resistencia antibiótica en unidades críticas.
- Consta de 4 grandes conceptos:
 - Gestión oportuna de antibióticos.
 - **Apropiada selección, administración y “desescalar” en antibióticos.**
 - Monitorización y transparencia de los datos.
 - Equipo multidisciplinario.

Selección, administración y “desescalar”

- Terapia empírica según epidemiología local.
- Reducir espectro antibiótico.
 - No superposición de actividad.
- Dar dosis e intervalos correctos.
- Suspensión precoz de antibióticos (48 HR).
- Monitorización: toxicidad y ajuste.
- Acortar duración profilaxis.