

# Optimización PK/PD de la terapéutica antipseudomónica

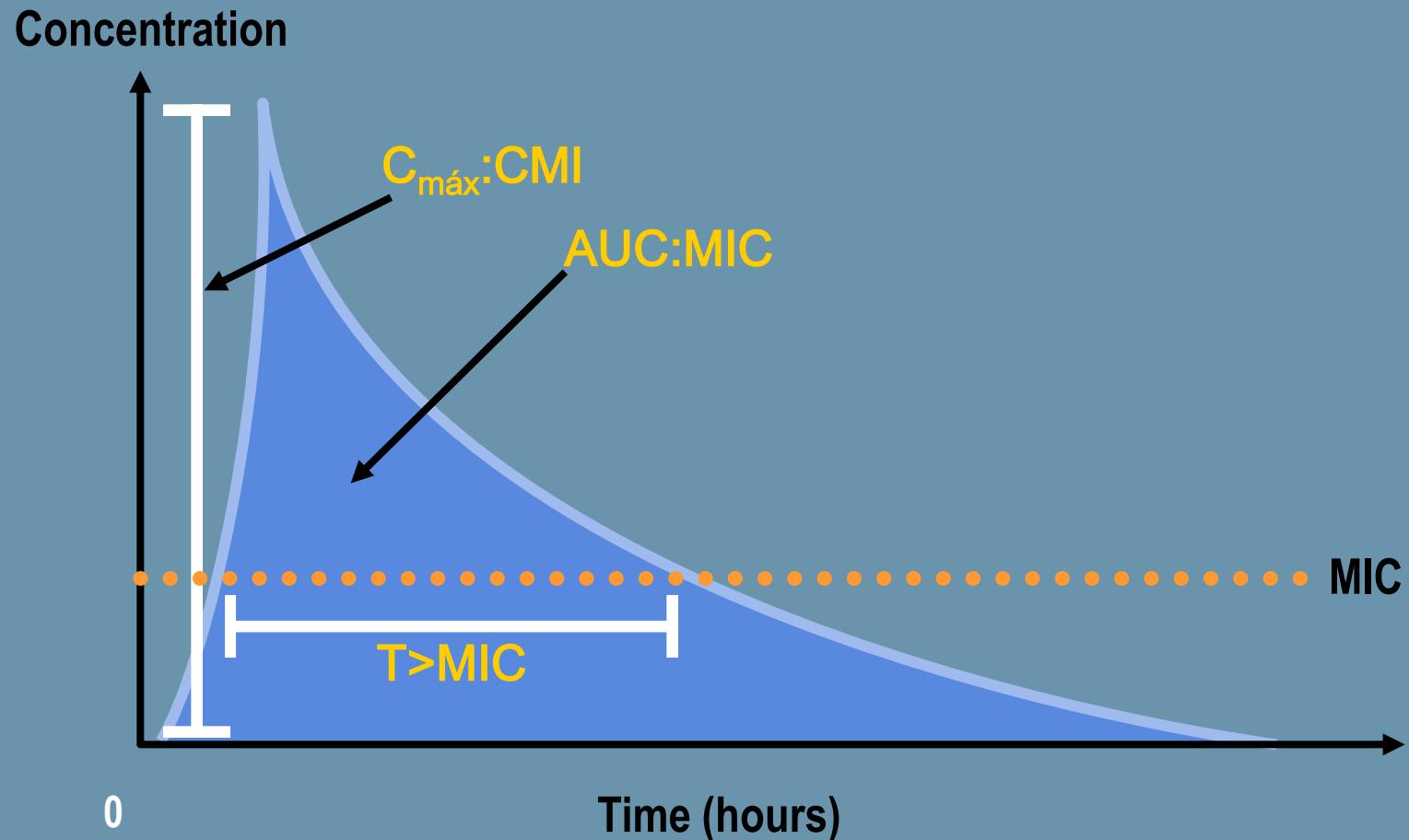
Olga Delgado

Hospital Universitario Son Dureta

Martes 4 de marzo de 2008

# Parámetros PK/PD

Modelos matemáticos que describen la relación entre la concentración del fármaco y el efecto farmacológico /tóxico.



ABC = Área Bajo la Curva

$C_{\text{máx}}$  = Concentración máxima plasmática

# PK/PD

Hay evidencia que apoya el uso de la relación PK/PD para establecer la dosis e intervalo más eficaz

Tradicionalmente:

- CMI, CMB y las concentraciones en sangre
- Dosis: mantener niveles >CMI la mayor parte
- Intervalo de dosificación: vida media
- Efecto postantibiótico

90s: parámetros PK/PD no son iguales en todos los medicamentos para conseguir la curación y erradicación microbiológica.

## Investigación

CMI

CMB

Concentraciones  
plasmáticas



## Clínica

Aplicación modelo  
PK/PD

# Antimicrobianos para *Pseudomonas aeruginosa*

## Betalactámicos

- Penicilinas antipseudomónicas
- Cefalosporinas
  - Ceftazidima
  - Cefepima
- Imipenem, Meropenem
- Aztreonam
- Betalactámicos/inb betalact
  - Piperacilina/tazobactam
  - Ticarcilina/clavulanato

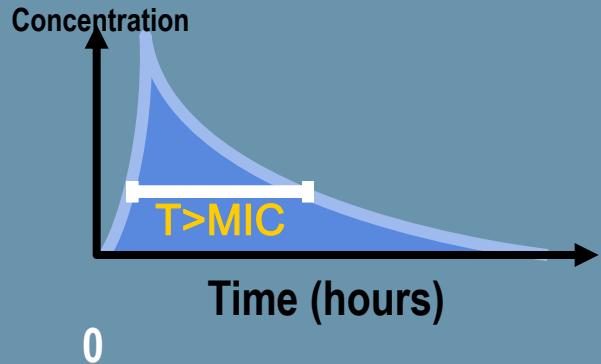
## Aminoglucósidos

- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina

## Quinolonas

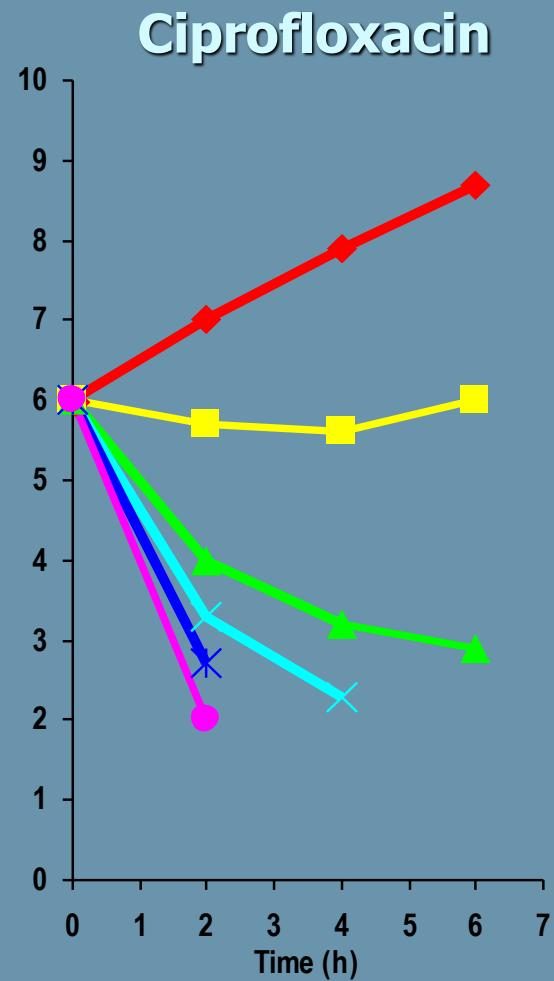
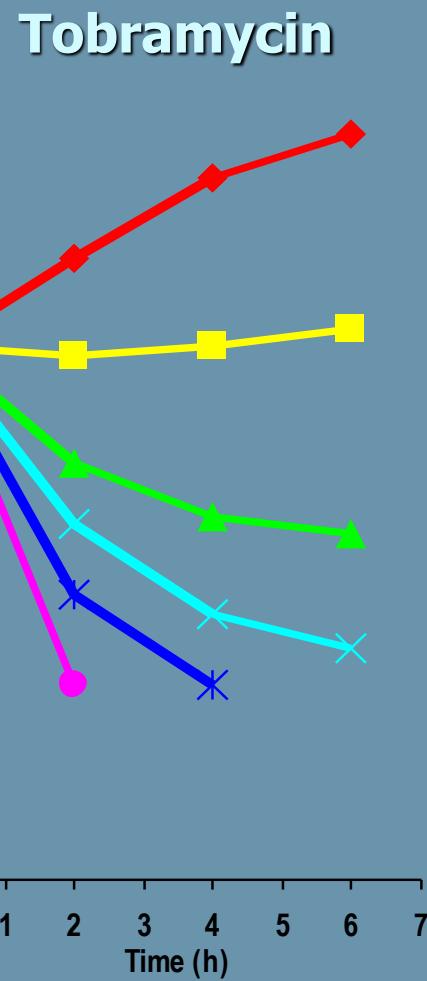
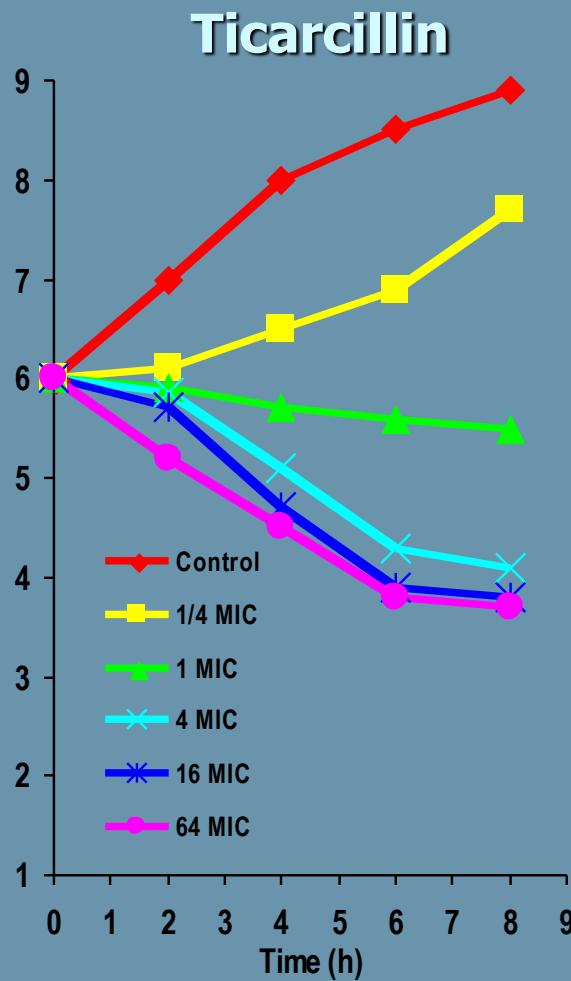
- Ciprofloxacino
- Levofloxacino

# Betalactámicos



- El efecto bactericida no depende de la concentración
- El Efecto Post-Antibiótico es variable
  - *Staphylococcus*: si
  - *Streptococcus* spp y Gram negativos: no
- Tiempo >CMI mejor predictor eficacia

# Curvas bactericidas de *P. aeruginosa*



Craig & Ebert; Scand J Infect Dis 1990; Suppl 74:63-70.

# PK/ PD betalactámicos en *P.aeruginosa*

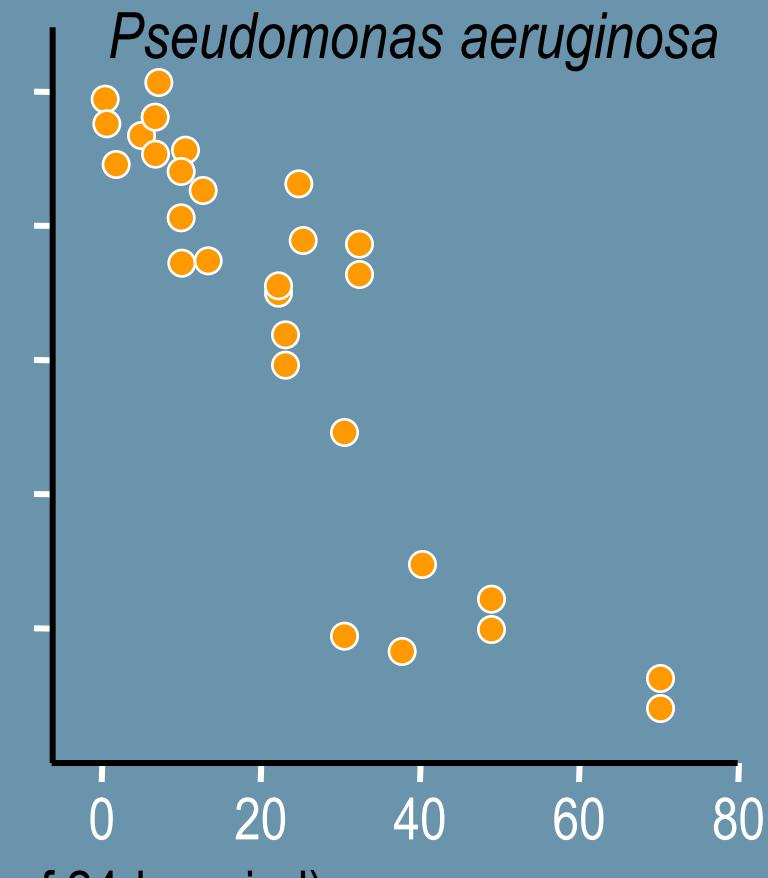
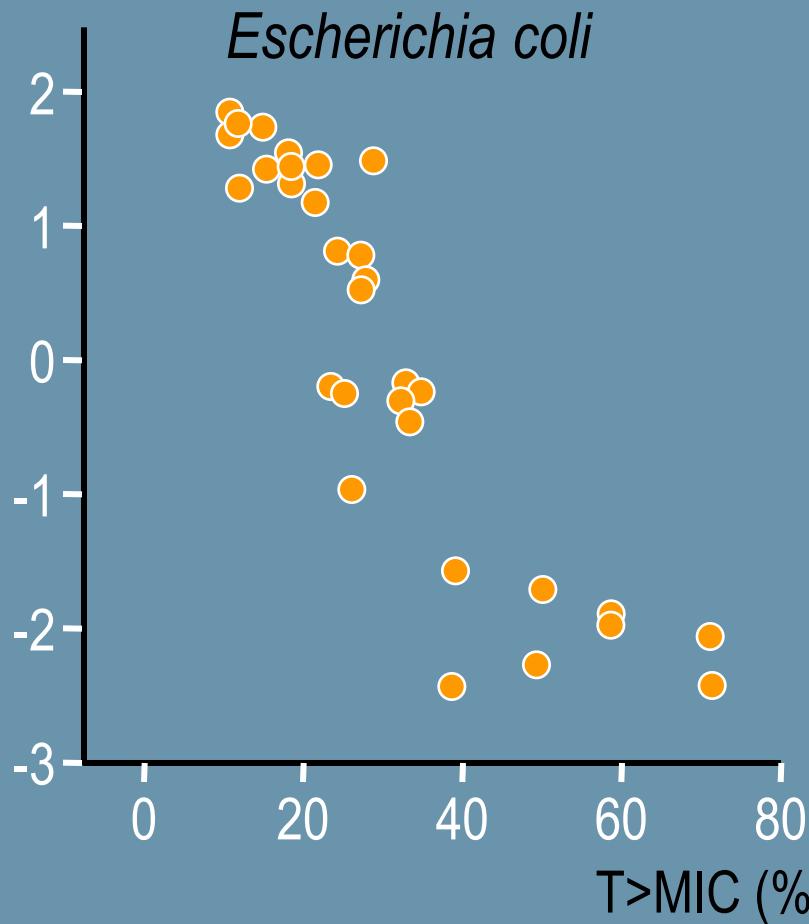
Autor, año Fármaco	Valor PD	Modelo
Vogelman, 1988 Ticarcilina	%t>CMI 100%	Infección muslo ratón neutropénico
Craig, 1995 Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, and cefpiroma	Bacteriostático %t>CMI 35-40% Bactericida %t>CMI 60-70%	Infección pulmonar y en muslo en ratón neutropénico
Manduru, 1997 Ceftazidime	Concentración 6.6>CMI	Análisis curvas in vitro tiempo-muerte
Tam VH, 2002 Cefepime	Concentración 4.3> CMI (83% tiempo)	Pacientes

Betalactámicos	T>CMI
Cefalosporinas	60-70%
Penicilinas	50%
Carbapenemas	40%

# Farmacodinamia de carbapenemas:

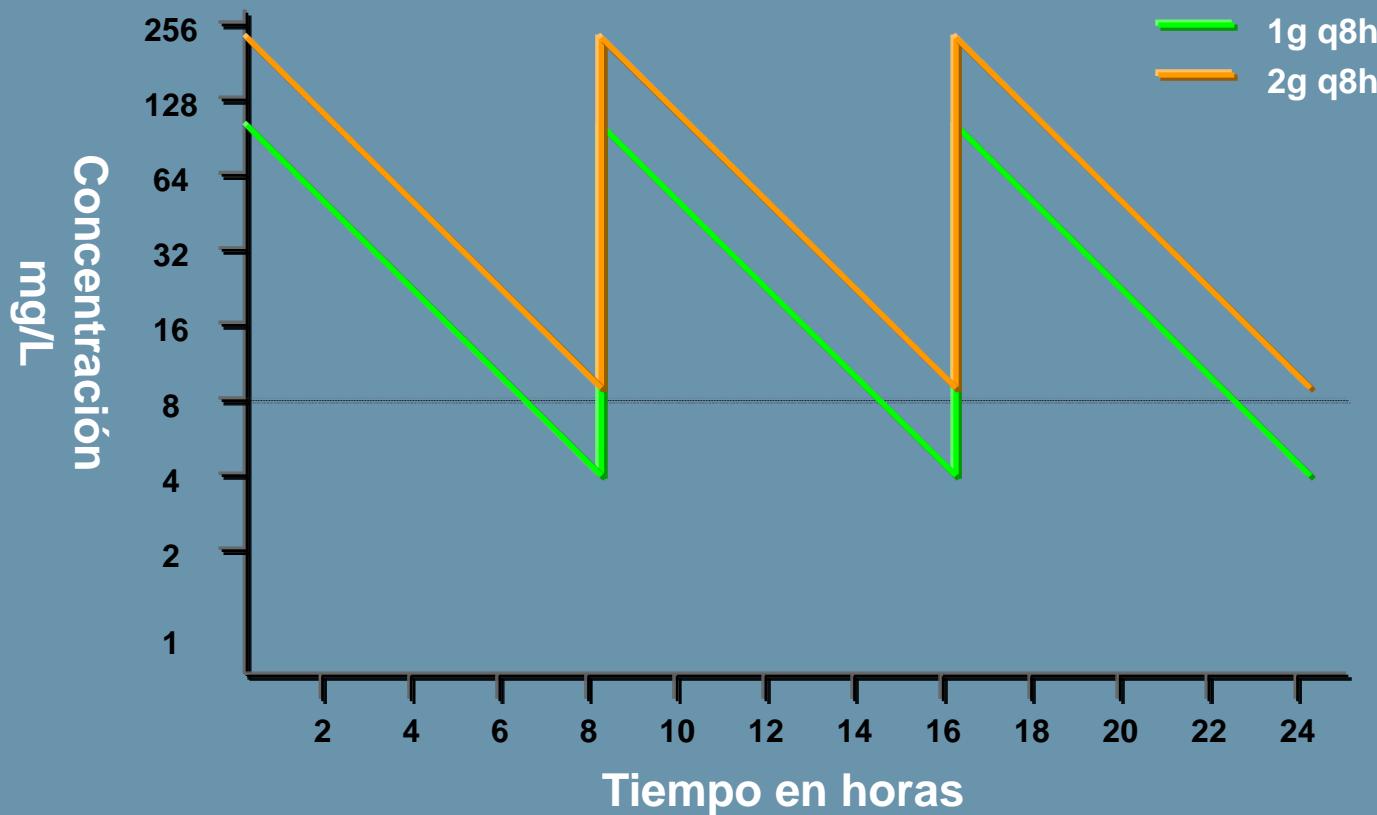
## Relación T>CMI y eficacia

Change in  $\log_{10}$  CFU/thigh over 24 h



# Optimización PD betalactámicos en *P.aeruginosa*

- Dosis más altas
- Dosis más frecuentes
- Infusión continua
- Prolongar el tiempo de infusión



## Maximum 'Recommended' Total Daily Doses

Agent	Max CI Dose*	MIC reached§
Penicillin G	18g	9
Ampicillin	12g	28
Oxacillin	12g	1
Piperacillin-tazobactam	18g	60
Cefazolin	6g	11
Cefotaxime	12g	20
Ceftriaxone	4g	5
Ceftazidime	6g	35
Cefepime	4g	27
Imipenem	4g	9
Meropenem	12g	16
Ertapenem	1g	1
Aztreonam	8g	22

\*Sandford Guide 2007

§PK from Drug Data Handbook 1998

Estándar de interpretación de diámetro y puntos corte de CMI para  
*Pseudomonas aeruginosa* : dilución

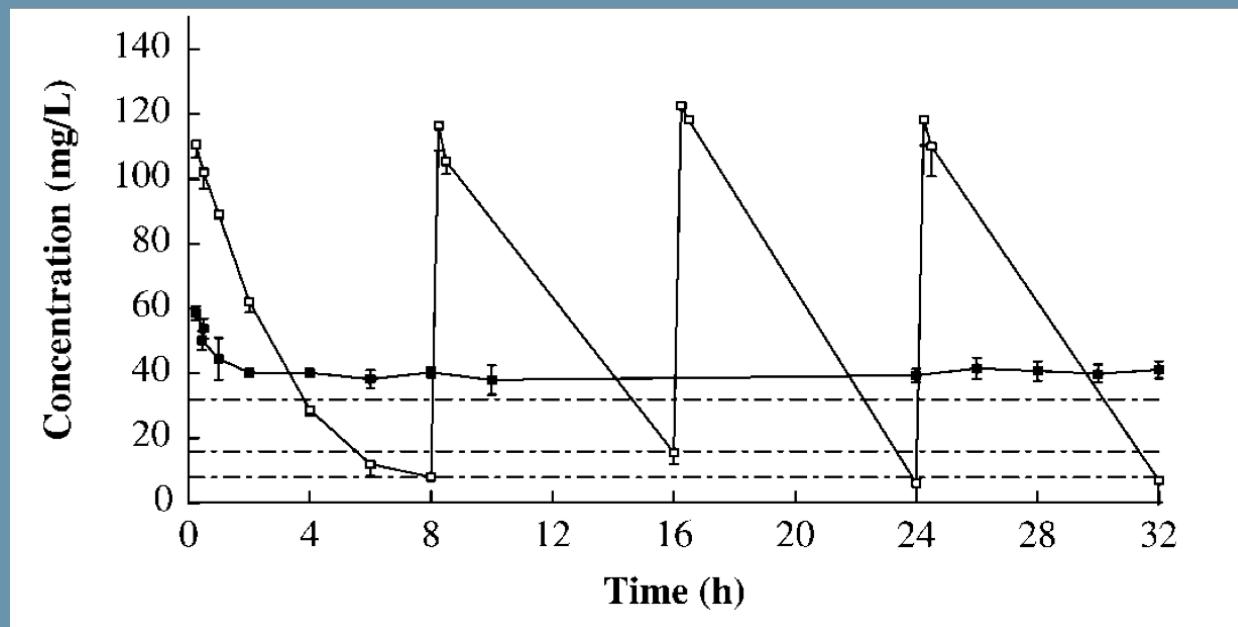
Fármaco	CMI (mcg/mL)		
	S	I	R
Piperacilina-tazobactam	≤64/4		≥128/4
Ceftazidima, cefepime	≤8	16	≥32
Imipenem, meropenem	≤4	8	≥16
Aztreonam	≤8	16	≥32
Gentamicina, tobramicina	≤4	8	≥16
Amikacina	≤16	32	≥64
Ciprofloxacino	≤1	2	≥4
Levofloxacino	≤2	4	≥8

Estándar de interpretación de diámetro y puntos corte de CMI para  
*Pseudomonas aeruginosa* : dilución

Fármaco	CMI (mcg/mL)							
	1	2	4	8	16	32	64	128
Piperacilina-tazobactam								
Ceftazidima, cefepime								
Imipenem, meropenem								
Aztreonam								
Gentamicina, tobramicina								
Amikacina								
Ciprofloxacino								
Levofloxacino								

# Optimización PD betalactámicos en *P.aeruginosa*

- Dosis más altas
- Dosis más frecuentes
- Infusión continua
- Prolongar el tiempo de infusión



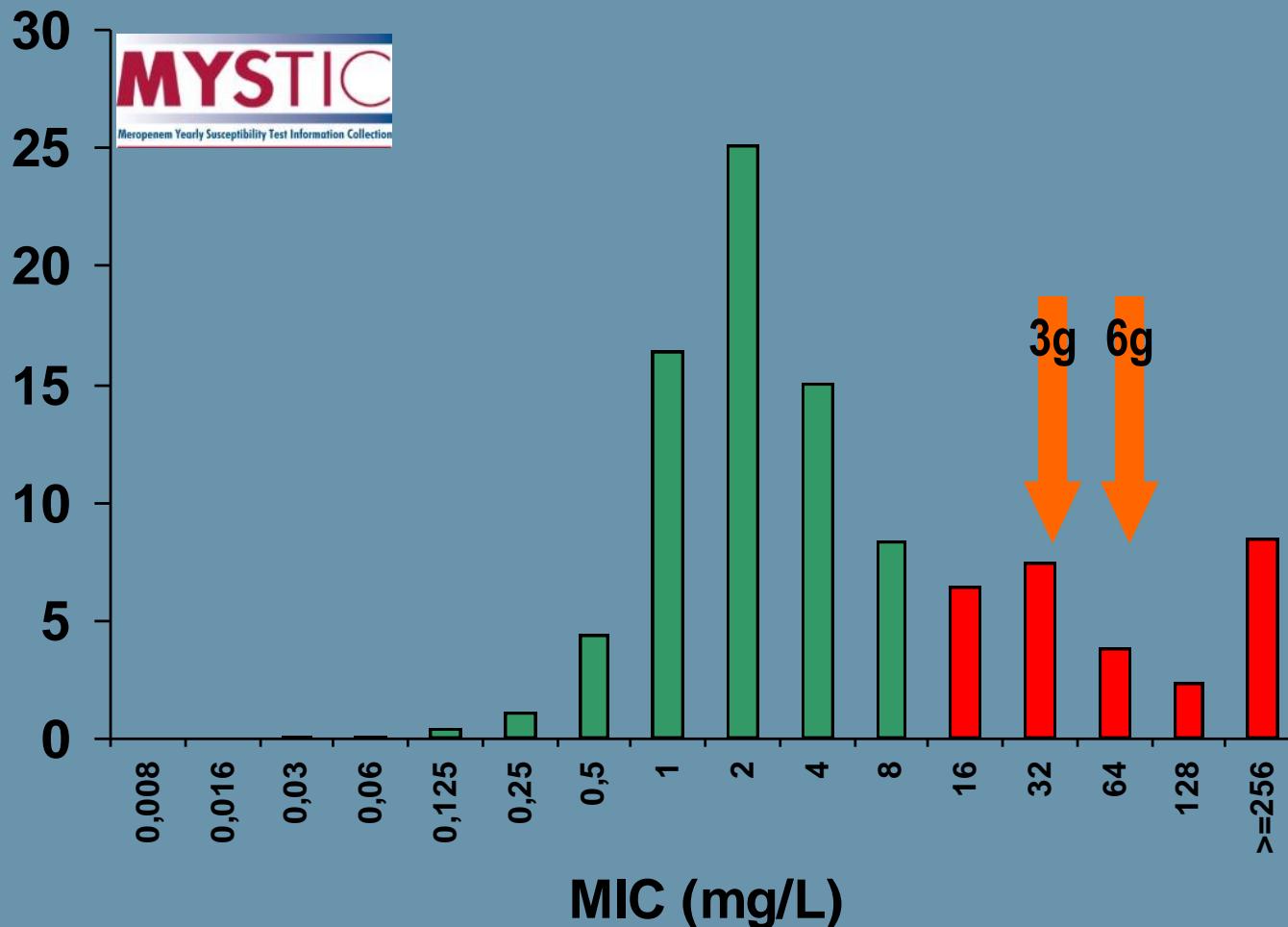
Ceftazidima 2g/8h EV vs 6g/24h infusión continua en modelo experimental *in vitro*  
frente a *P.aeruginosa* CMI 8, 16 y 32 mg/L  
Alou L et al. JAC 2005; 55: 209-213.

# Farmacocinética ceftazidima en Infusión Continua- No fibrosis quística

Referencia	Medio	Dosis	n	Media	C <sub>ss</sub>	SD
Mouton 1990	Healthy vols.	60mg/kg	8	21.3		2.3
Nicolau 1996	Healthy vols.	2g	12	12.8		3.0
"	"	3g	12	18.2		4.5
Couldry 1998	Healthy vols.	3g	12	15.3		2.8
Daenen 1988	Invasive Pseud	6g	2	28.0		–
Benko 1996	ICU	3g	14	29.7		17.4
Angus 2000	Melioidosis	100mg/kg	10	75.5		–
Boselli 2004	ICU	4g	20	39.6		15.2
Pea 2005	AML	6g	20	38.5		10.8
Dailly 2006	Haem. malig.	4-6g	30	37.2		15.5
Mariat 2006	ICU	3g	7	33.5		2.4

## Ceftazidima infusión continua (IC)

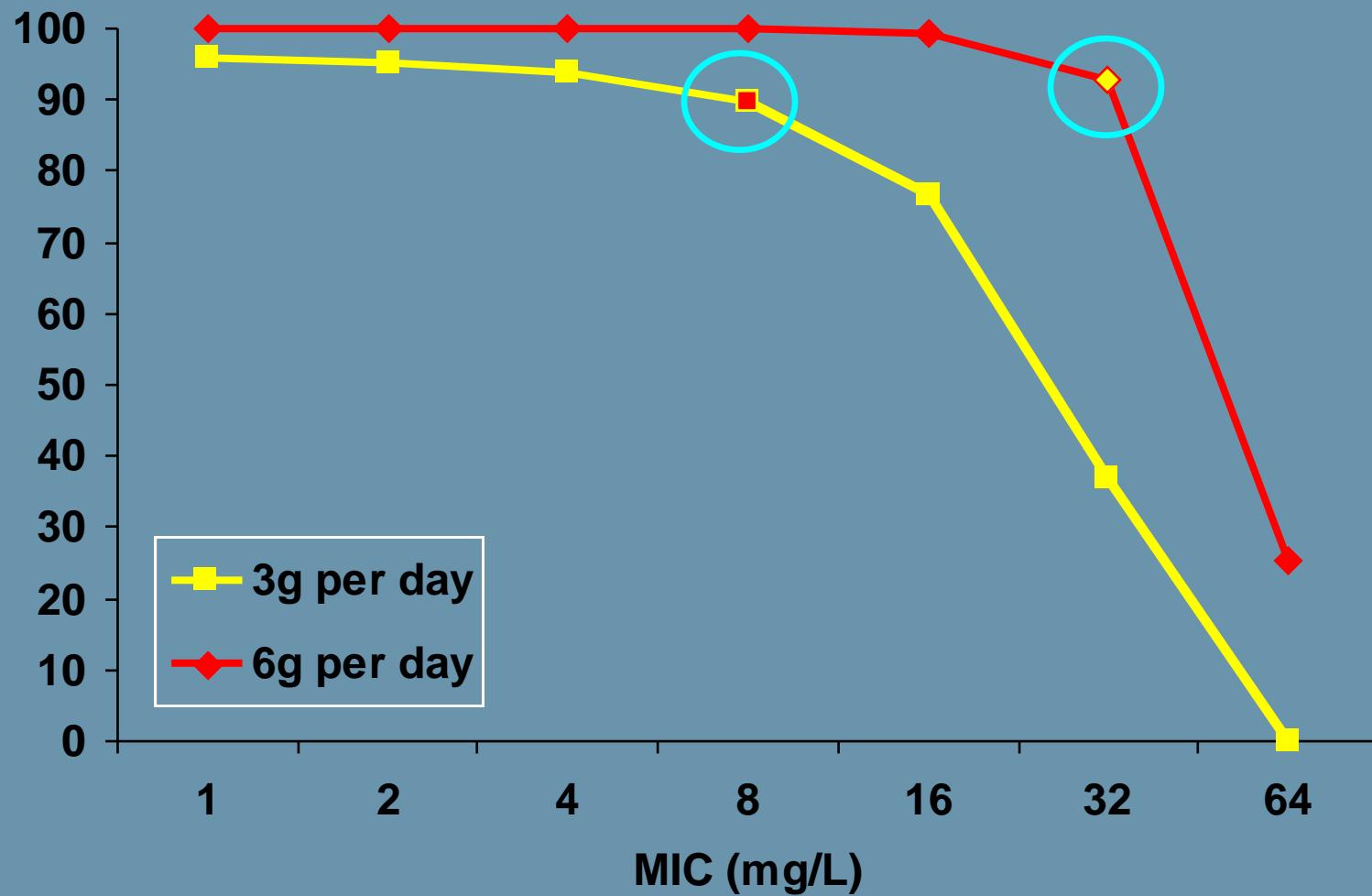
Pauta	Media	DS	Unión proteínas
3g/24h IC	30mg/L	15mg/L	10%
6g/24h IC	60mg/L	15mg/L	10%



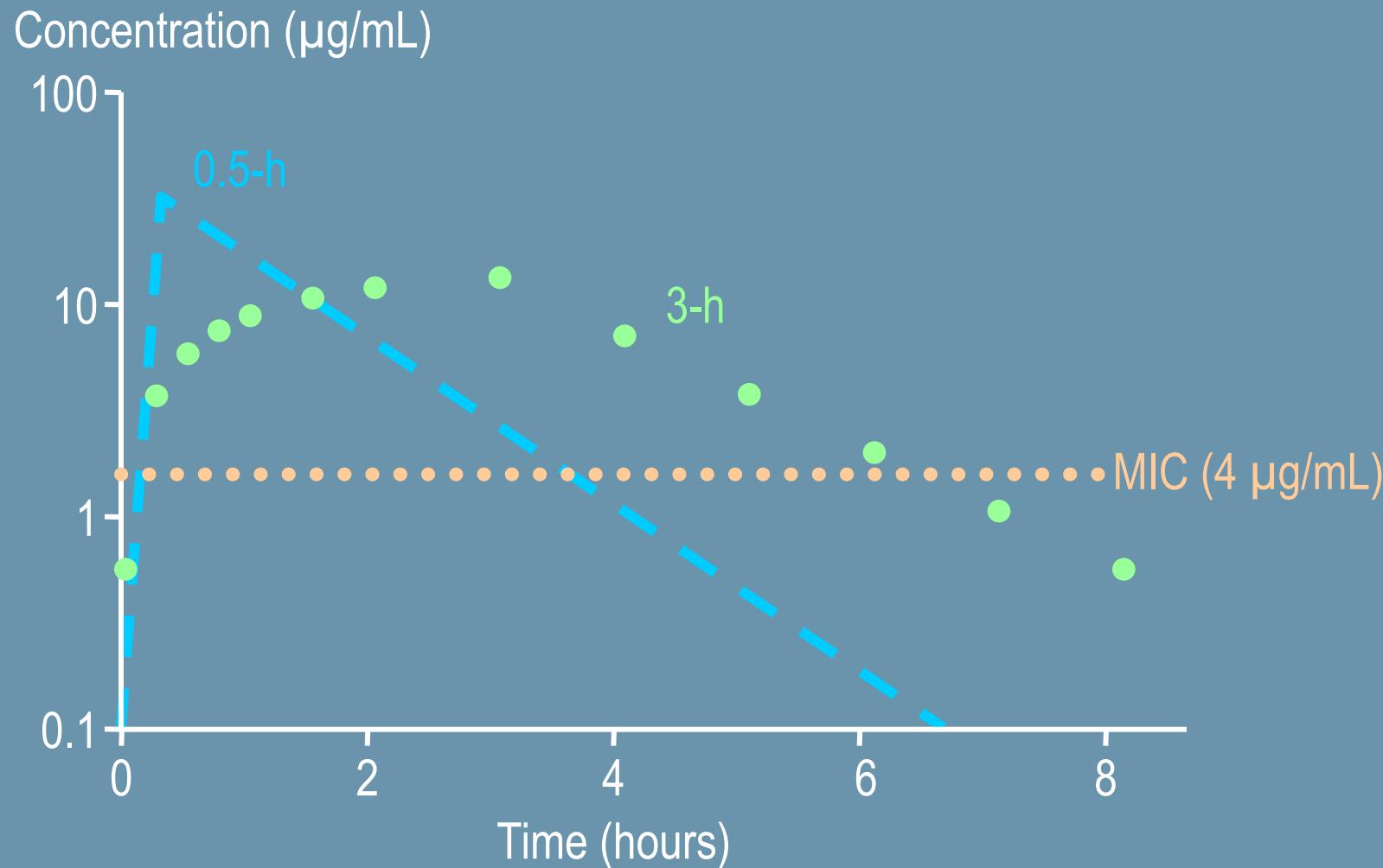
Ceftazidime MIC distributions *Pseudomonas aeruginosa* audio

# Concentraciones de Ceftazidima $C_{\text{libre}}$

## Monte Carlo Simulation



# Meropenem 500 mg administrado en infusión 0.5 h o 3h



# Inconvenientes infusión continua betalactámicos

- Necesidad acceso permanente y exclusivo
- Variabilidad farmacocinética
- Mantener niveles 4-8 veces CMI
- Toxicidad

SNC, Toxicidad hematológica

Específico: barro biliar ceftriaxona

- Estabilidad: carbapenemas, penicilina
- Productos degradación: ceftazidima

# Antimicrobianos para *Pseudomonas aeruginosa*

## Betalactámicos

- Penicilinas antipseudomónicas
- Cefalosporinas
  - Ceftazidima
  - Cefepima
- Imipenem, Meropenem
- Aztreonam
- Betalactámicos/inb betalact
  - Piperacilina/tazobactam
  - Ticarcilina/clavulanato

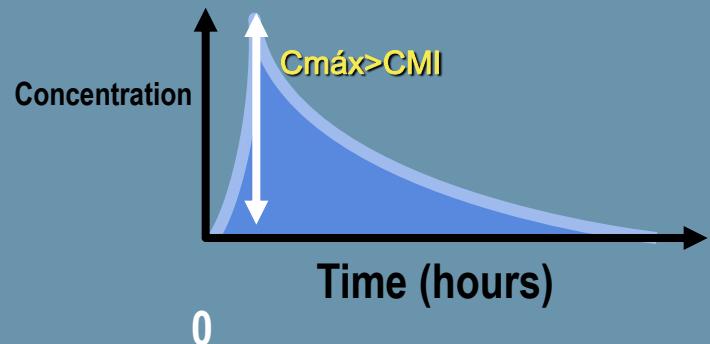
## Aminoglucósidos

- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina

## Quinolonas

- Ciprofloxacino
- Levofloxacino  
(750mg)

# Aminoglucósidos



Bactericidas amplio espectro

Inhibiendo síntesis proteínas unión ribosoma bacteriano

Toxicidad: ototoxicidad (2-25%) y nefrotoxicidad

PK/PD: nuevas formas de dosificación

menor toxicidad

Concentración dependiente: C<sub>máx</sub>:CIM

Efecto Post-Antibiótico

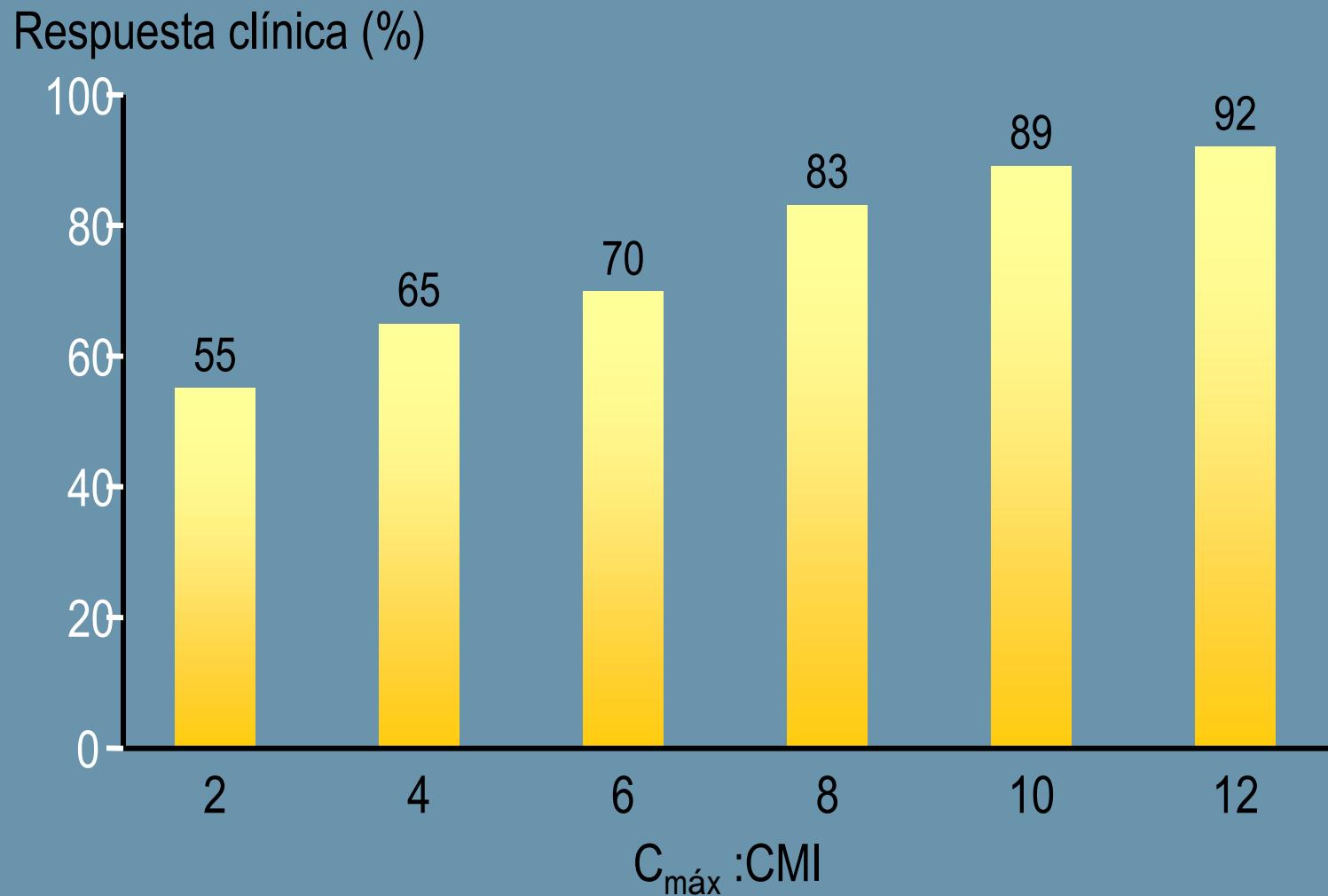
## Efecto Post-Antibiótico In Vitro

	Staphylococci	Streptococci	Coliforms	Pseudomonas
Penicillins	++	±	-	-
Cephalosporins	++	±	-	-
Carbapenems	+		+	+
Vancomycin	++			
Tetracyclines	++	++	++	
Chloramphenicol	++		++	
Rifampicin	+++		+++	
Macrolides	+++	+++		
Trimethoprim	+		±	
Aminoglycosides	+		++	++
Quinolones	+		+	+

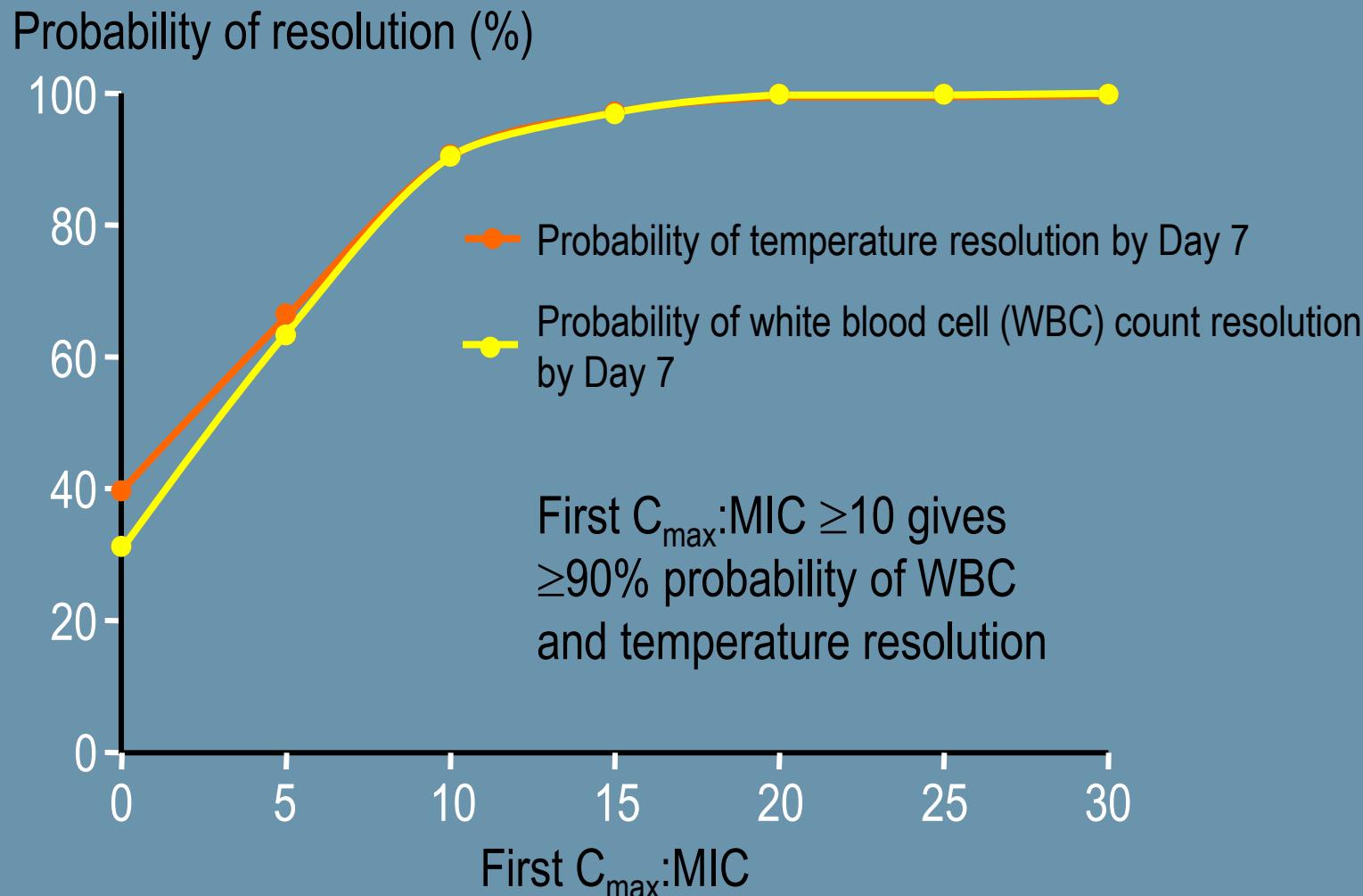
# Objetivo PD aminoglucósidos en *P.aeruginosa*

Antibiótico	Valor PD	Modelo
Blaser J. 1987 <b>Netilmicina</b>	Cmáx:MIC>8	Infección muslo ratón neutropénico
Vogelman B. 1988 <b>Tobramicina</b>	ABC>30	Infección muslo ratón neutropénico
Moore RD. 1984 <b>Gentamicina, tobramicina, amikacina</b>	Cmáx≥6 mcg/ml genta y tobra Cmáx≥24 mcg/ml amikacina	Pacientes, infecciones Gram -
Moore RD, 1985 <b>Gentamicina, tobramicina, amikacina</b>	Cmáx:MIC≥8	Pacientes, infecciones Gram -
Moore RD, 1987 <b>Gentamicina, tobramicina, amikacina</b>	Cmáx 8,5 CMI Cmedia 6,6 CMI	4 EC randomizados, ciego
Keating 1979, Williams 1986, ...Kashuba 1998		

## Aminoglucósidos Cmáx:MIC y respuesta clínica



# Optimización del tratamiento con aminoglucósidos en neumonía nosocomial



# Aminoglucósidos

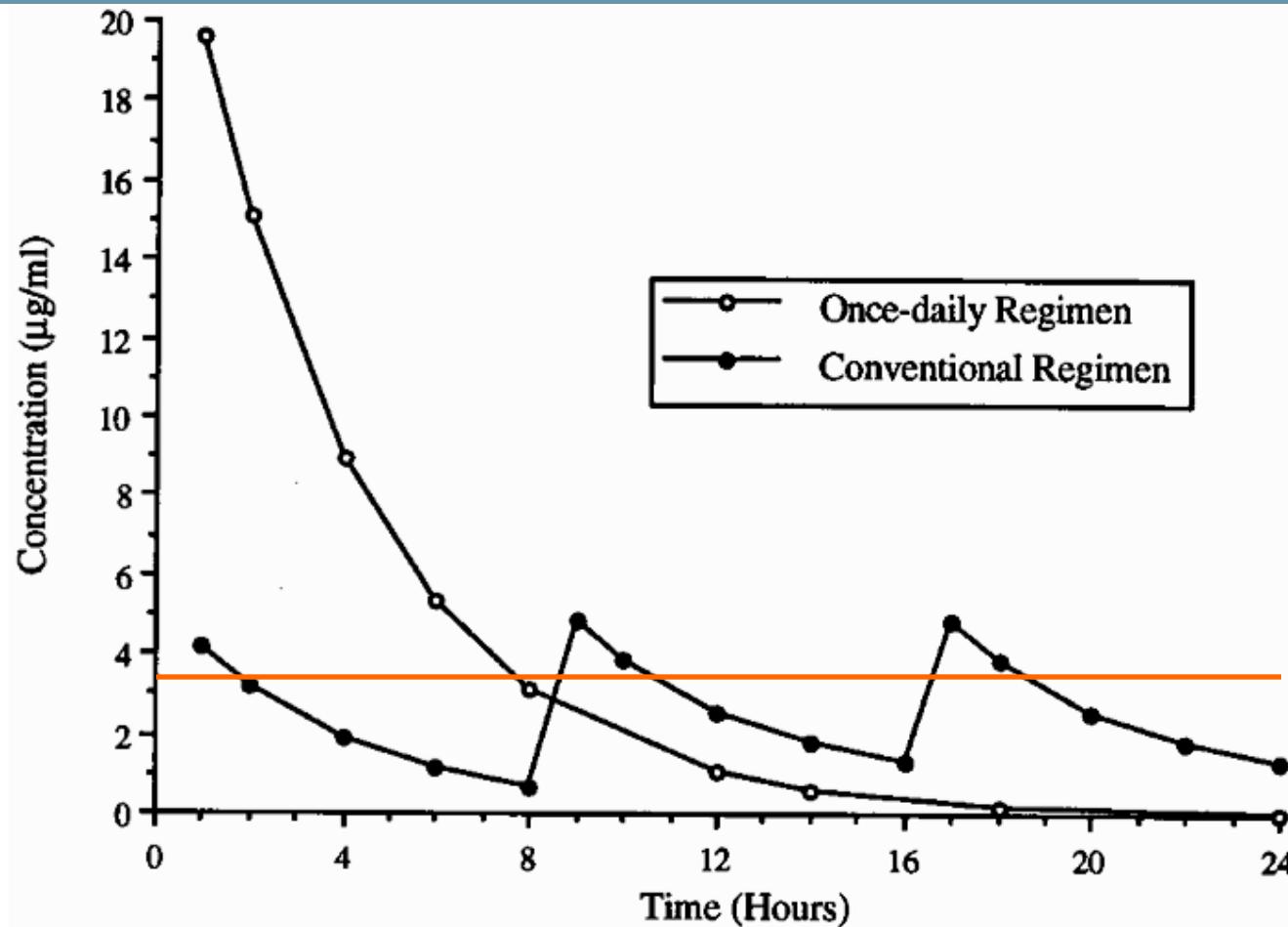


FIG. 2. Simulated concentration-versus-time profile of once-daily (7 mg/kg q24h) and conventional (1.5 mg/kg q8h) regimens for patients with normal renal function.

Nicolau D et al. AAC 1995; 39: 650-655.

# Toxicodinamia aminoglucósidos

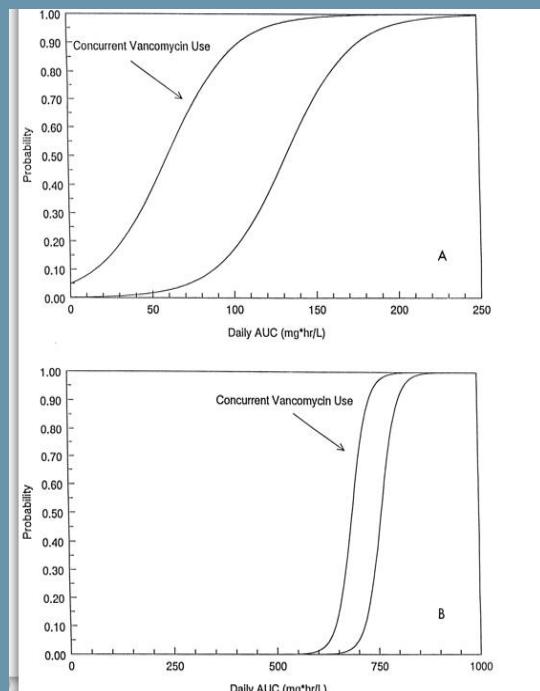
Acumulación del fármaco, no con la concentración (saturable).

Dosis más altas no son más tóxicas Beaubien AR et al, AAC 1991;35:1070-1074.

Las dosis únicas diarias pueden minimizar la ototoxicidad

Proctor L. Laryngoscope 1987;97:1443-1449. Rybac MJ et al AAC 1999;43:1549-1555(\*)

Disminución nefrotoxicidad Rougier F. AAC 2003;89:612-618.



Nefrotoxicidad causada por Aminoglucósidos en relación al ABC según se administre el fármaco cada 12 h (A) o cada 24 h (B)

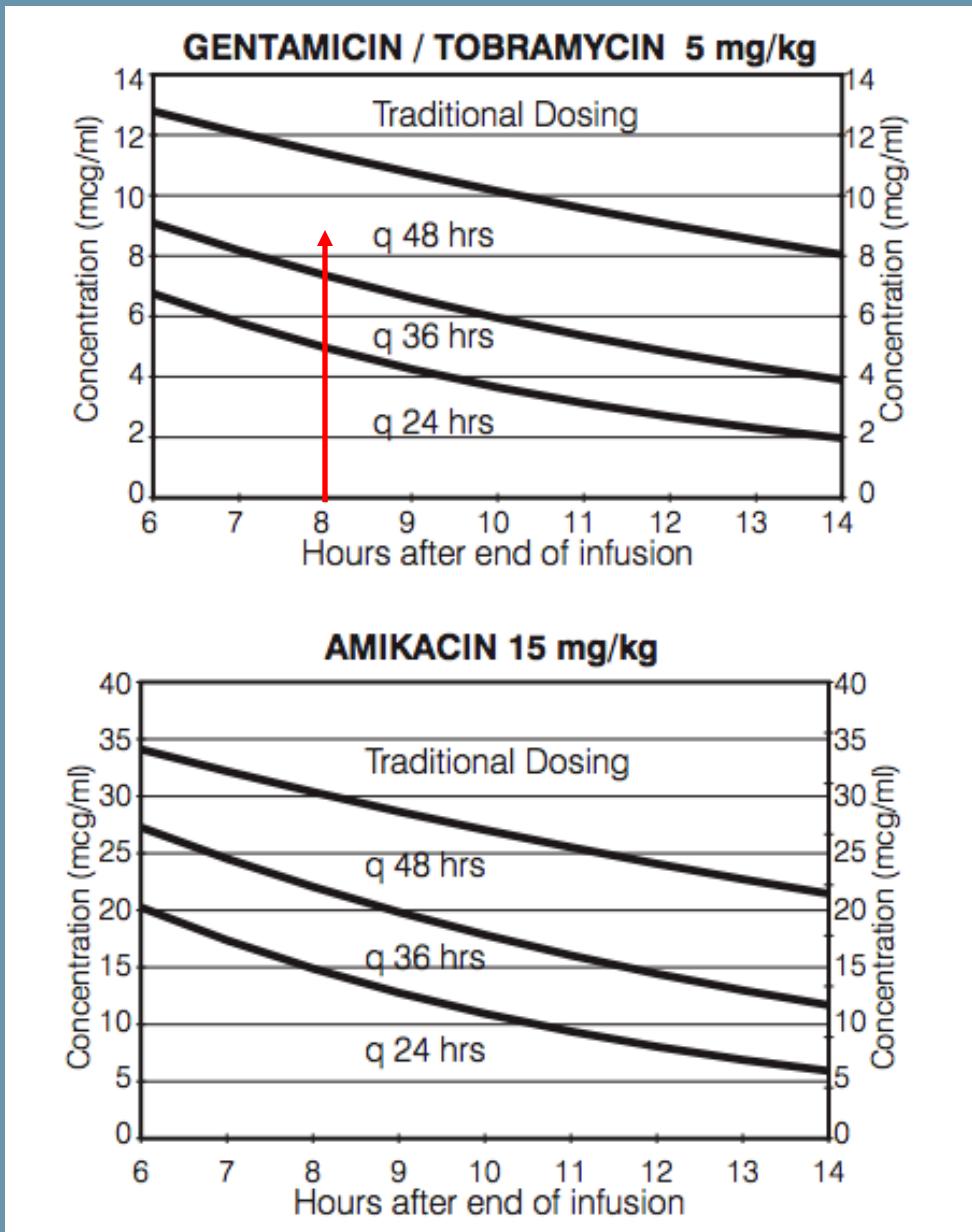
# Aminoglucósidos

- Dosificación por peso, no dosis comerciales
- Calcular la dosis en base al peso ajustado del paciente
- Administrar dosis intervalo extendido
  - Mejor parámetros PK/PD
  - Menor toxicidad
  - Aprovechar EPA
- Niveles de 8-12h después de la dosis (desde la primera dosis)
- Valorar intervalo en base a nomograma (no utilizar si ClCr <20)

## Exclusión:

embarazo, anasarca, diálisis, endocarditis, ClCr>20, fibrosis quística, infecciones micobacterias, niños, quemados >20%.

# Aminoglucósidos intervalo extendido Nomograma Hartford



# Antimicrobianos para *Pseudomonas aeruginosa*

## Betalactámicos

- Penicilinas antipseudomónicas
- Cefalosporinas
  - Ceftazidima
  - Cefepima
- Imipenem, Meropenem
- Aztreonam
- Betalactámicos/inb betalact
  - Piperacilina/tazobactam
  - Ticarcilina/clavulanato

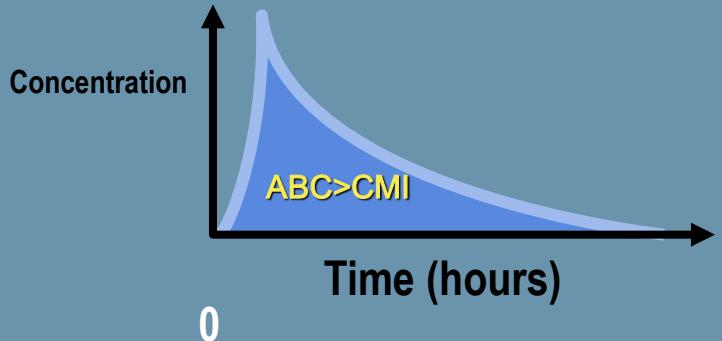
## Aminoglucósidos

- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina

## Quinolonas

- Ciprofloxacino
- Levofloxacino

# Quinolonas



Bactericidas

Primeros fármacos usar PD en su desarrollo

Cmáx:CMI >10 bactericida y prevención subpoblaciones resistentes

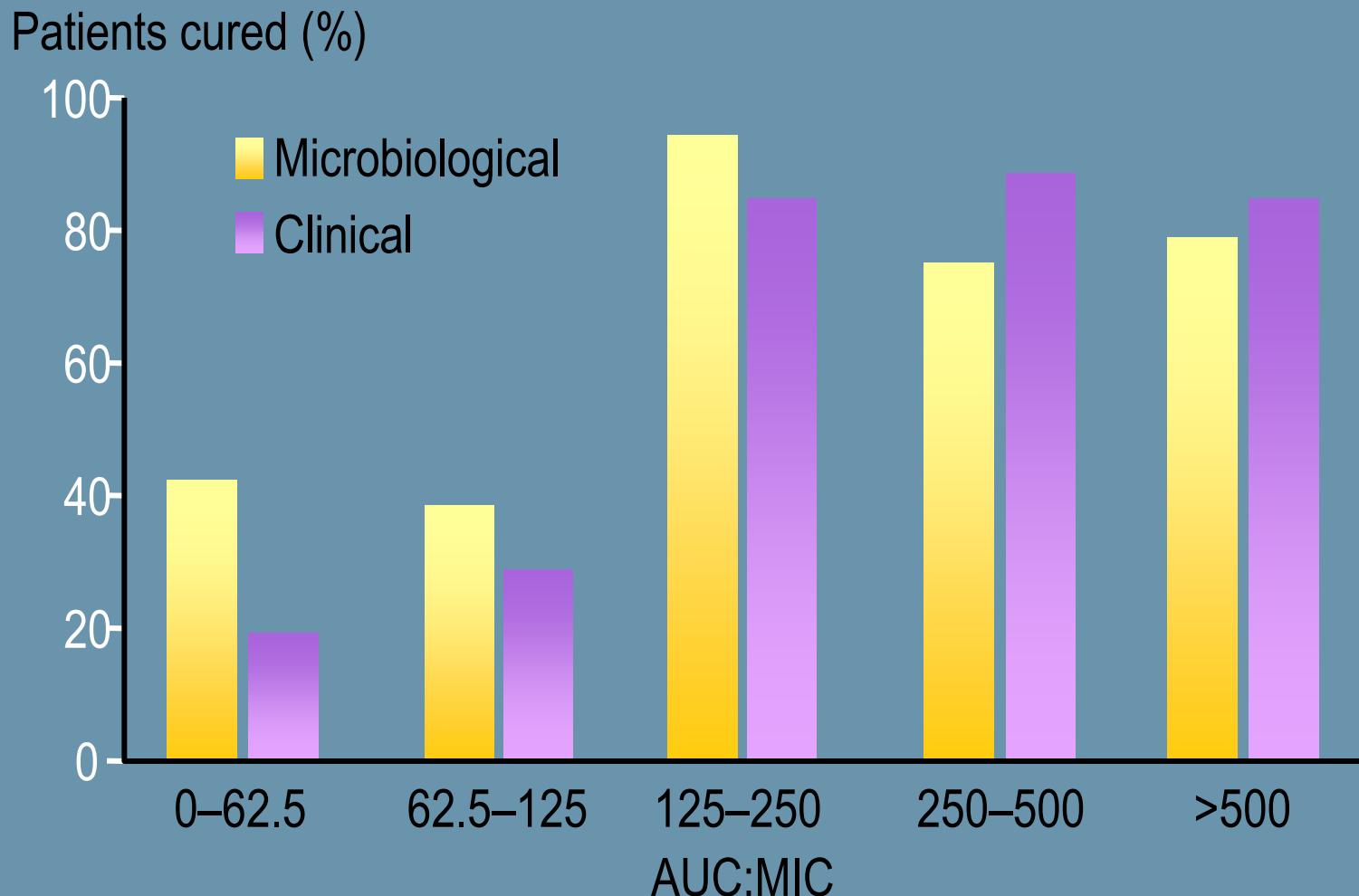
ABC:CMI 100-125 Gram -

ABC:CMI 30-40 Gram +

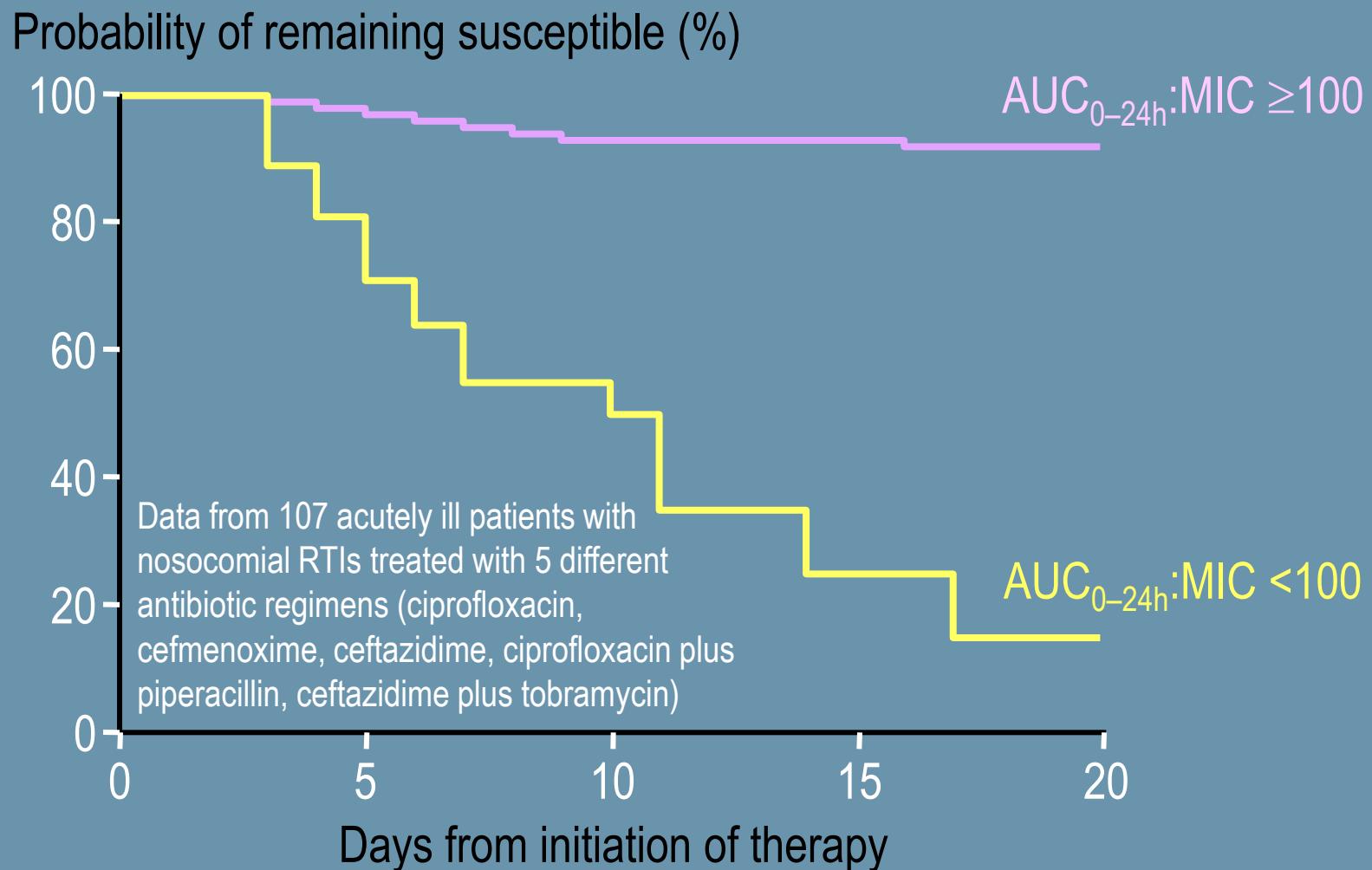
# Objetivo PD fluoroquinolonas en *P.aeruginosa*

Fármaco	Objetivo PD	Modelo
Blaser. AAC 1987 Enoxacino	Cmáx:MIC>8	IVPM (Modelo FK in vitro)
Madaras-Kelly. JAC 1996 Ciprofloxacino y ofloxacino	AUC:CMI>100	IVPM (Modelo FK in vitro)
Drusano. AAC 1993 Lomefloxacino	Cmáx≥CMI>10	Modelo rata neutropénica
Thomas. AAC 1998. Ciprofloxacino	AUC:CMI>100	Humano, retrospectivo
Jumbe. J Clin Invest 2003 Levofloxacino y ciprofloxacino	AUC:CMI>157	Ratón, modelo matemático
McGowan. J Antimicrob Chemother 1999 Levofloxacino y ciprofloxacino	AUC:CMI≥125	Curvas mortalidad in vitro

# Fluoroquinolonas en neumonía nosocomial: relación entre exposición y respuesta clínica



# PK/PD y selección de resistencias



# Dosis altas fluoroquinolonas

- Ciprofloxacino

Dosis	ABC	Cmáx
400 mg/12h EV	12.7 mcg/h/mL	4,56 mcg/mL
400 mg/8h EV	32,9 mcg/h/mL	4,07 mcg/mL

- Levofloxacino

Dosis	ABC	Cmáx
500 mg/24h EV	54 mcg/h/mL	6,4 mcg/mL
750 mg/24h EV	108 mcg/h/mL	12,1 mcg/mL

# Antimicrobianos para *Pseudomonas aeruginosa*

## Betalactámicos

- Penicilinas antipseudomónicas
- Cefalosporinas
  - Ceftazidima
  - Cefepima
- Imipenem, Meropenem
- Aztreonam
- Betalactámicos/inb betalact
  - Piperacilina/tazobactam
  - Ticarcilina/clavulanato

## Aminoglucósidos

- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina

## Quinolonas

- Ciprofloxacino
- Levofloxacino  
(750mg)

## Polimixinas

- Colistin metanosulfonato

# Colistin metanosulfonato

- Su utilización ha resurgido por gérmenes resistentes
- Ejerce un efecto bactericida muy rápido
- Altas concentraciones EPA 2.3 h *P aeruginosa* (no *Acinetobacter*)
- Se ha estudiado modelo animal con la misma dosis y diferentes formas de administración (no diferencias)
- ABC:CMI

# Consideraciones finales

- Dosificar en función peso del paciente
- Conocer PK/PD y aplicarlos en la clínica
- Monitorizar niveles plasmáticos
- Tratar de forma cuantitativa según CMI germen

## Ejemplo 1

Encontradas [ última búsqueda ]: 1

Con Ayuda en Dosificación

**?** Datos Petición

Petición  
05022167

F. Entrada  
30.09.2007 17:54

F. Impresión  
30.09.2007

## Ceftazidoma

>256

Erla

## **Sexo**

# Imipenem

>32

Remitente

### Ciprofloxacin

2

Comentários

### Diagnóstico

Tipo de Muestra: **ESPLATO**

Nombre	P	Resultado	Valido
Cultivo cuantitativo (3)	-	Se aíslan $>10^5$ ufc de: MRSA	jgs
	-	Se aíslan $>10^6$ ufc de: P. aeruginosa.	jgs
<i>MRSA-Staphylococcus aureus R-meticilina</i>	-		jgs
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-		jgs
Antibiótico	<i>MRSA-Staphylococcus aureus R-meticilina</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Penicilina	Resistente		
Oxacilina	Resistente		
Amoxicilin/clav	Resistente		
Cefazolina	Resistente		
Cefoxitina	Resistente		
Ceftazidima		Resistente	
Imipenem		Resistente	
Meropenem		Resistente	
Eritromicina	SENSIBLE		
Gentamicina	SENSIBLE		
Tobramicina		SENSIBLE	
Vancomicina	SENSIBLE		
Teicoplanina	SENSIBLE		
Rifampicina	SENSIBLE		
Clindamicina	SENSIBLE		
Ciprofloxacino	Resistente	Resistente	
Cotrimoxazol	SENSIBLE		
Colistina		SENSIBLE	

## PrescriWin - [Prescripción Farmacéutica]

Archivo Mantenimientos Prescripción Informes Procesos Especiales Conexión Admisión Ventana Ayuda



C\xAd 15/10/2007 11:53:01[F]

## Prescripción Farmacéutica: Datos del Paciente

160533

68 años OK:

No Confirmado

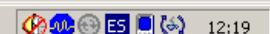
Observaciones Prescripción H. Clínica Nutrición Oncología Alergias Intervenciones Farmacéuticas Mensajes H. Prescripción H. Observaciones

Especialidad ( Nemónico )	Dosis	Tipo Dosis	Frec.	Vía Admin.	Desay.	Com.	Merien.	Cena	Acost.	Tipo Dosis	Días	Fecha Inicio	Fecha Fin	PRN	Ca
METOCLOPRAMIDA 10 MG AMP (Primeran)	10,00 mg	C8SP		Intravenosa	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	mg	3	12/10/07 16	23/10/07 00:00	<input checked="" type="checkbox"/>	C
725531 METOCLOPRAMIDA	aqomez 12/10/2007 10:34:14 [TP]				#										
PARAFINA 4 G/5 ML SOL (Hodernal)	15,00 ml	DAC		Oral	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	ml	13	02/10/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
769893 PARAFINA	apalou 02/10/2007 15:34:28 [FT]														
MICRALAX enema	1,00 Enema	SP		Rectal	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	Enema	13	02/10/07 16	23/10/07 00:00	<input checked="" type="checkbox"/>	C
998625 LAURILSULFATO SODICO	moresp1 02/10/2007 17:53:23 [TP]				#										
INSULINA ACTRAPID (RELOJ) INNOLET 100 UI,	1,00 UI	SBMT		Subcutánea	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	UI	14	01/10/07 16	23/10/07 00:00	<input checked="" type="checkbox"/>	C
775536 INSULINA RÁPIDA	odelgado 01/10/2007 12:44:30 [TP]														
BEMIPARINA 2500 UI ijer (Hibor)	2500,00 UI	20H		Subcutánea	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	UI	16	29/09/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
600098 BEMIPARINA, SODIO	akersul 29/09/2007 13:22:52 [+]				#										
FUROSEMIDA 40 mg comp (Seguril)	40,00 mg	D		Oral	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	mg	5	10/10/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
691220 FUROSEMIDA	apalou 10/10/2007 13:12:02 [+]														
ACIDO FUSIDICO 2% CREMA/ Fucidine	1,00 Aplicación	C8		Tópica	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	Aplicación	6	09/10/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
999793 ACIDO FUSIDICO	apalou 09/10/2007 12:45:21 [+]														
METILPREDNISOLONA 40MG VIAL Urbason Solur	30,00 mg	C24M		Intravenosa	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	mg	16	29/09/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
608521 METILPREDNISOLONA	esala 05/10/2007 11:23:54 [DT]														
TOBRAMICINA 100 MG VIAL (Tobra-Gobens)	300,00 mg	C24		Intravenosa dili.	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	mg	11	04/10/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
625129 TOBRAMICINA	apalou 04/10/2007 12:11:16 [+]														
VANCOMICINA 1 g vial	1,00 g	C12		Intravenosa dili.	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	g	16	29/09/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
618686 VANCOMICINA	akersul 29/09/2007 13:22:09 [+]														
VFEND 200 mg vial	200,00 mg	C12		Intravenosa	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	mg	6	09/10/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
881714 VORICONAZOL	apalou 09/10/2007 12:43:56 [+]														
CIPROFLOXACINO IV 400 MG / 200 ML	400,00 mg	C8		Intravenosa dili.	0 - 0	- 0	- 0	- 0	- 0	mg	6	09/10/07 16	23/10/07 00:00	<input type="checkbox"/>	C
600497 CIPROFLOXACINO	apalou 09/10/2007 12:44:29 [+]														

Encontradas ( última búsqueda ): 1

Con Ayuda en Dosisificación

Ready



## Ejemplo 2

PETICIÓN - Microsoft Internet Explorer proporcionado por Hospital Son Dureta

http://10.215.162.208/servolab/content/HpetMicroHisto2.asp?auftrnr=01077706%20%20%20%20%20%20%20&eindat=25.02

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Página Herramientas Live Search

Cama	Piperazilina-tazobactam	=64 (límite)	
	Ceftazidima	=16 (límite)	
Tipo de muestra	Ciprofloxacino	>2 (R)	
Urocultivo	Amikacina	<8	
			Valid
Pseudomonas aeruginosa		Se aislan >100.000 ufc/ml de:	pac
			pac
Antibiótico	Pseudomonas aeruginosa		
Ampicilina		Intermedio	
Ticarcilina		Intermedio	
Piperacilina		Intermedio	
Amoxicilin/clav		Intermedio	
Piperacilina/tazob		Intermedio	
Cefalotina			
Cefazolina			
Cefuroxima			
Cefoxitina			
Cefotaxima		Resistente	
Ceftazidima		Intermedio	
Cefepima		Intermedio	
Aztreonam		Intermedio	
Imipenem		Resistente	
Meropenem		Intermedio	
Ertapenem			
Gentamicina		Resistente	
Tobramicina		Resistente	
Amikacina		SENSIBLE	
Ciprofloxacino		Resistente	
Cotrimoxazol			

Lista

Inicio Band... Prescri... Micros... http://... PETIC... C:\Do... charla ... David... Ejempl... 14:12