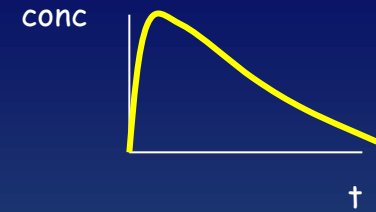


Aplicación práctica de la Farmacocinética/Farmacodinamia en antimicrobianos

Dra. Dolors Soy.
Servicio Farmacia.
Hospital Clínic Barcelona

Farmacocinética

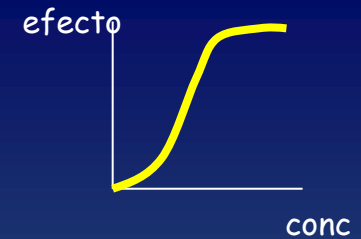


Habitualmente la respuesta farmacocinética (FC) - medida de la concentración de fármaco a distintos tiempos - se analiza mediante modelos de regresión no lineal: **el modelo FC**; que se caracteriza por un conjunto de parámetros denominados **Parámetros FC**.

Estos parámetros FC cuantifican la FC del fármaco:
aclaramiento plasmático de fármaco (**CL**)
volumen de distribución (**Vd**)
área bajo la curva - tiempo (**ABC**)
biodisponibilidad (**F**).

Otras medidas FC habitualmente empleadas son:
concentración máxima / mínima ($C_{m\acute{a}x} / C_{m\acute{i}n}$)
tiempo al que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$)

Farmacodinamia



“ La Farmacodinamia (FD) es el estudio de los efectos biológicos resultantes de la interacción entre fármacos y sistemas biológicos”.

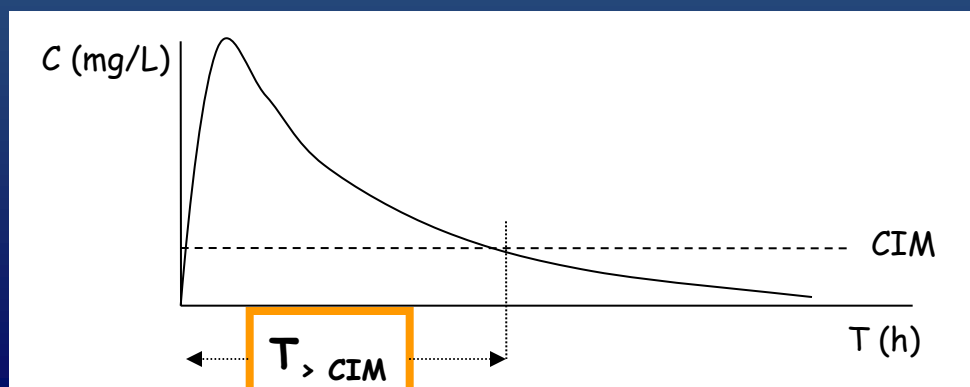
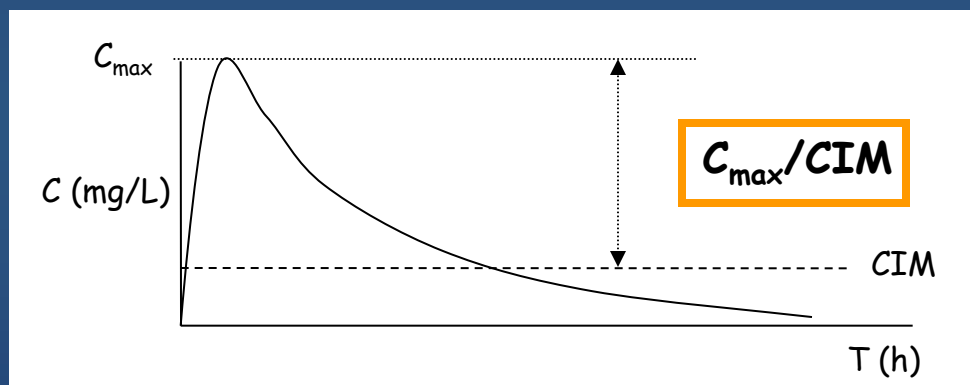
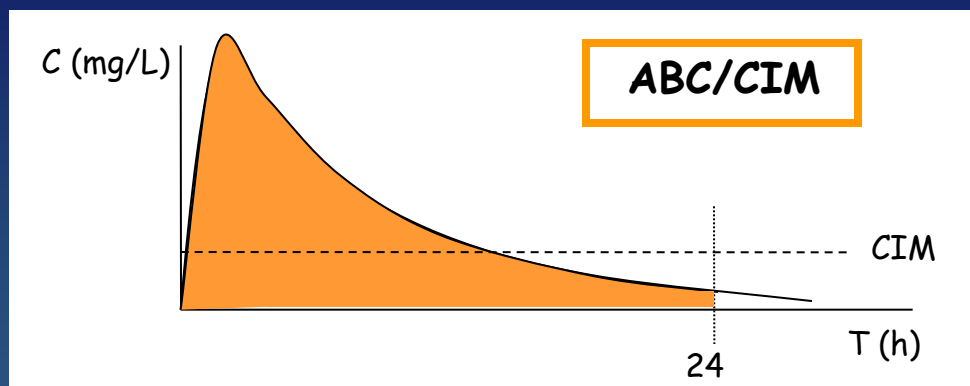
Holford N, Sheiner L. *CRC Crit Rev Bioeng* 1981; 5:273-322.

En el caso de los antimicrobianos, los parámetros FD relacionan la capacidad de los fármacos para matar o inhibir el crecimiento del microorganismo causante de la infección.

Uno de estos parámetros FD es:
la Concentración Inhibitoria Mínima (**CIM**)

Parámetros o índices
Farmacocinéticos/Farmacodinámicos
(FC/FD)

INDICES FARMACOCINETICOS/FARMACODINAMICOS



Mouton et al. J
Antimicrob Chemother
2005; 55: 601-607.

ANTIBIOTICOS SEGUN SU PATRON DE ACTIVIDAD

Concentración-dependiente y
efecto post-antibiótico (EPA) largo

La eficacia depende de la
concentración de fármaco
en el lugar de la infección.

aminoglucósidos

quinolonas

metronidazol

azitromicina

telitromicina

INDICE FC/FD

ABC/C_{IM}

$C_{m\acute{a}x}/C_{IM}$

ANTIBIOTICOS SEGUN SU PATRON DE ACTIVIDAD

Tiempo - dependiente y escaso efecto post-antibiótico (EPA)

Eficacia depende de la duración de la exposición

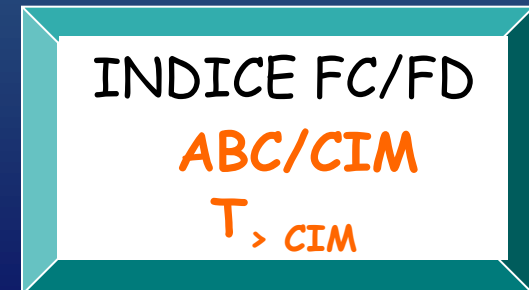
EPA mínimo:

β -lactámicos
macrólidos
clindamicina



EPA moderado:

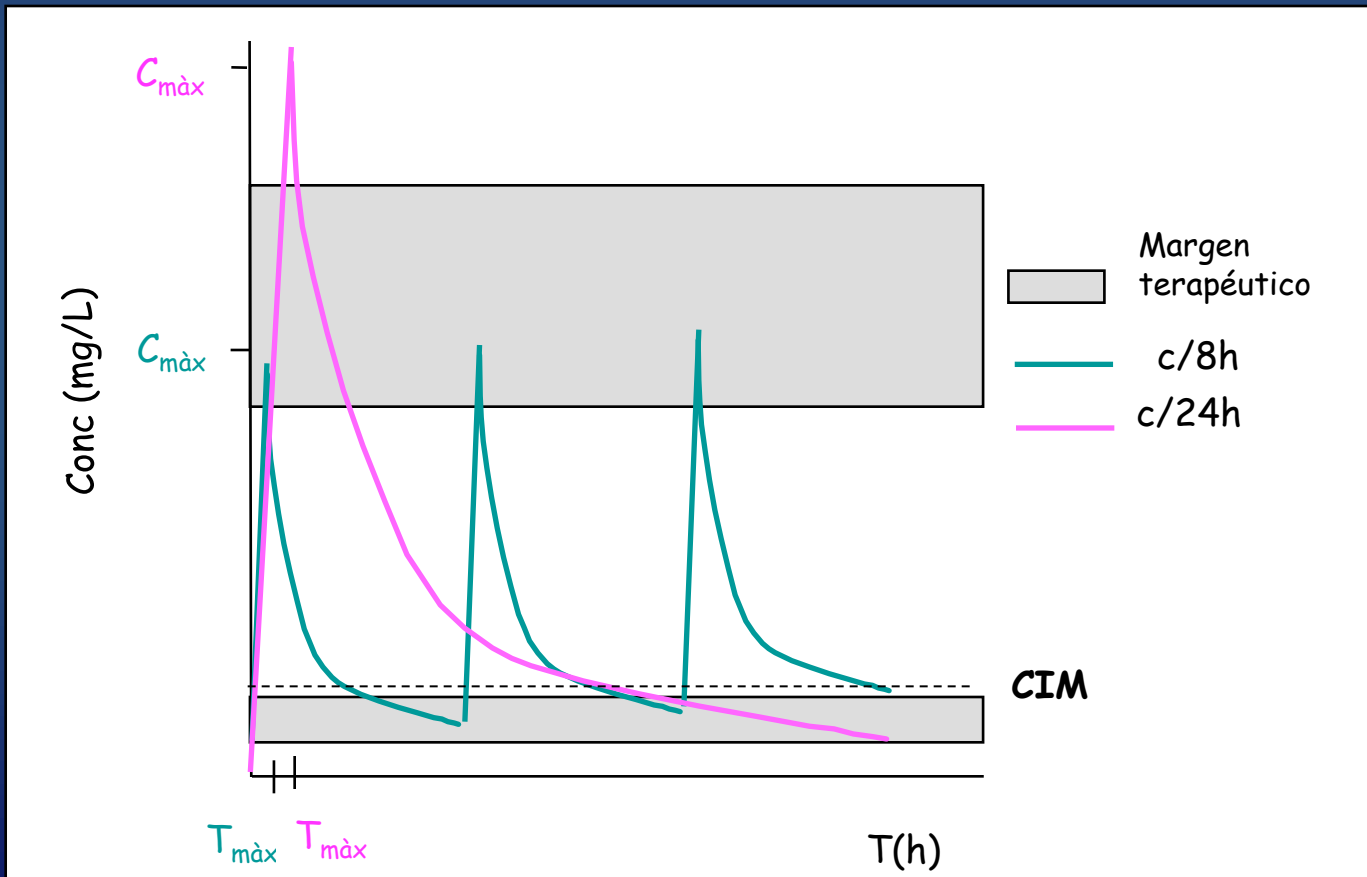
vancomicina
synercid
telavancina



AMINOGLUCOSIDOS

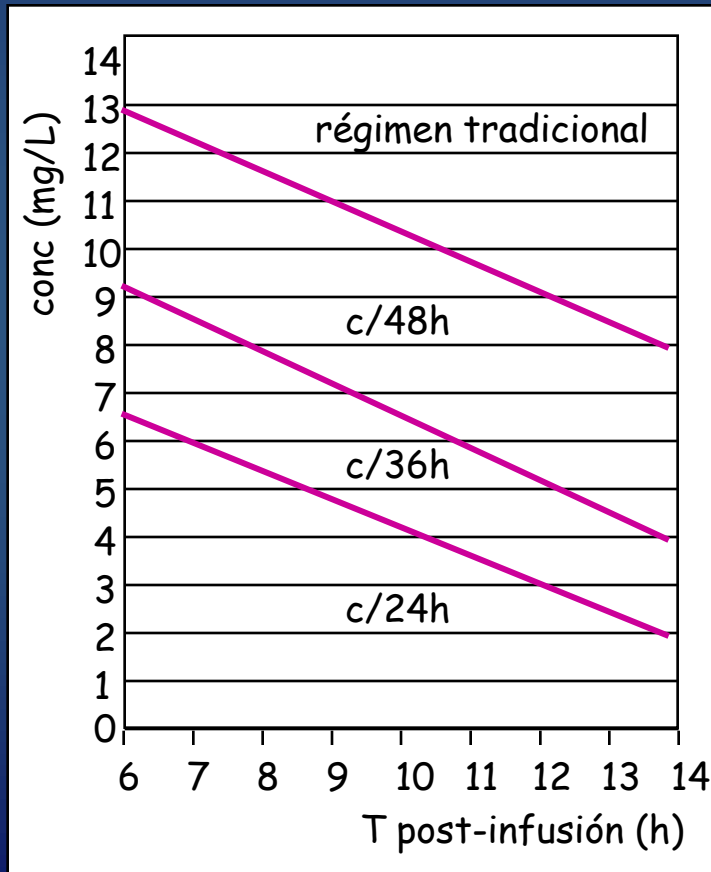
Moore et al. J Infect Dis 1987; 155: 93-9.

INDICE FC/FD
 $C_{\text{m}\ddot{a}\text{x}}/CIM > 10-12$

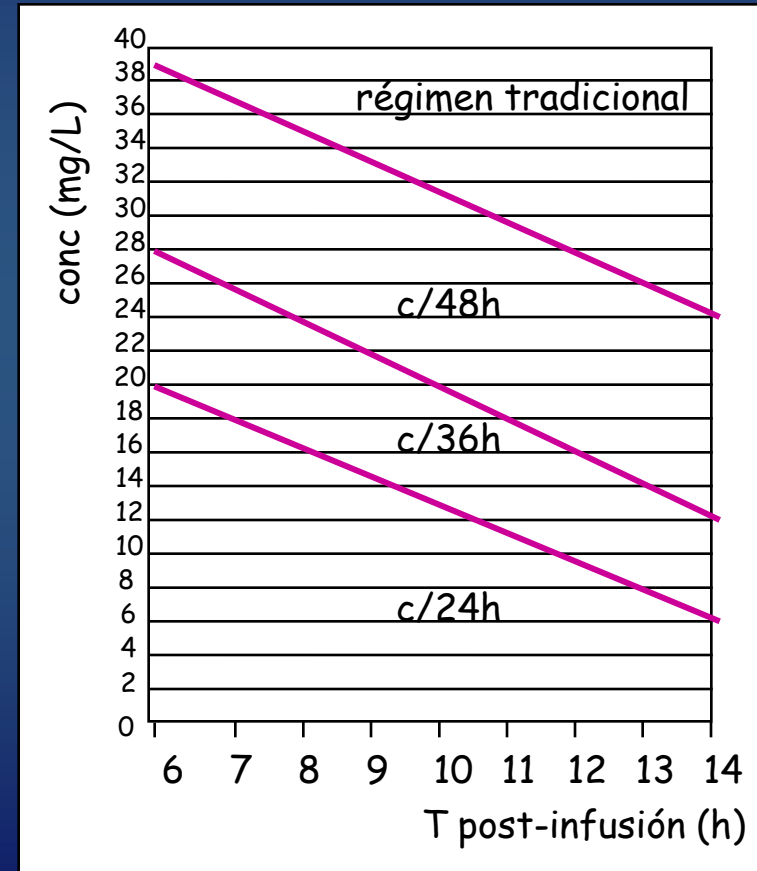


Aminoglucósidos en régimen de ampliación de intervalo

Gentamicina/Tobramicina
5-7 mg/kg



Amikacina 15-20 mg/kg



Aminoglucósidos en régimen de ampliación de intervalo

VENTAJAS

- (i) Mayor probabilidad de optimización del índice FC/FD relacionado con eficacia terapéutica.
- (ii) Menor riesgo de aparición de efectos adversos (nefrotoxicidad, ototoxicidad).
- (iii) Ahorro económico por gastos indirectos.

INCONVENIENTES

- (i) Tiempos óptimos de monitorización farmacocinética.

QUINOLONAS

Forrest et al. AAC 1993; 37: 1073-1081

INDICE FC/FD
ABC/CIM

Ciprofloxacino en neumonía nosocomial por microorganismos Gram-negativos (*P. aeruginosa*)

$T_{\text{Tot}}ABC_{24}^{\text{ss}}/CIM$	Eficacia clínica	Eficacia microbiológica
< 125	42%	26%
> 125	80%	82%

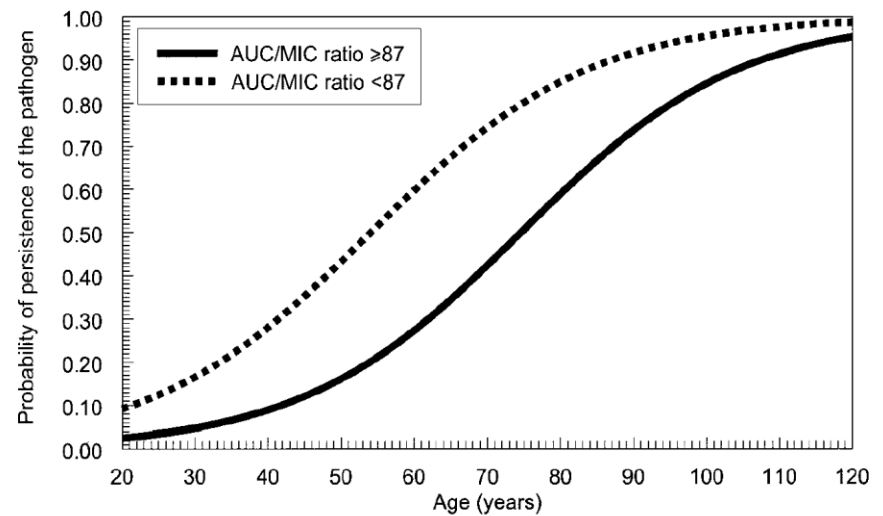
Relationship between fluoroquinolones AUC/MIC ratio and the probability of eradication of the infected pathogen, in patients with nosocomial pneumonia.

Drusano et al. J Infect Dis 2004; 189: 1590-97.

N = 47 pacientes con neumonia nosocomial en tratamiento con levofloxacin 750 mg/24h IV → análisis FC poblacional

Parameter/Constant	OR (95% CI)
AUC:MIC ratio ≥ 87	
-2.197	
1.374	3.952 (1.1596–1.347)
Age	
0.067	1.069 (1.138–1.004)

Figure 2. Final model for microbiological outcome, for patients with nosocomial pneumonia receiving levofloxacin (750 mg intravenous once daily). $P = .001$; McFadden's $\rho^2 = 0.31$. CI, confidence interval; OR, odds ratio.



Edad y $\text{TOT}ABC/CMI \geq 87$ son los dos factores con impacto significativo sobre la erradicación bacteriana ($p < 0.001$)

Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *S. pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections.

Ambrose et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(10): 2793-7.

TABLE 3. Clinical and microbiological responses stratified by free-drug AUC₂₄/MIC ratios

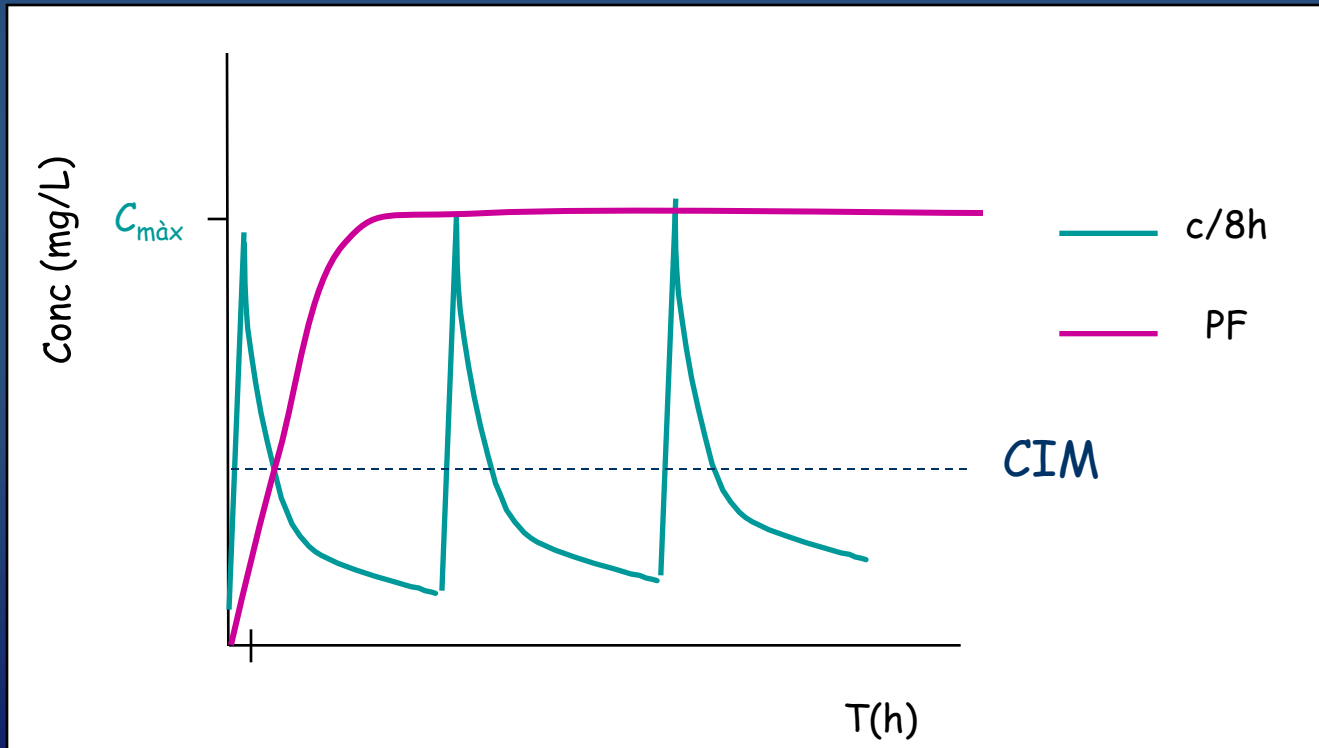
AUC/MIC ratio range	No. of patients	Clinical cure		Microbiological cure	
		No. of patients	%	No. of patients	%
21–30	8	6	75	6	75
31–40	6	4	66	4	66
41–100	13	13	100	13	100
101–150	9	8	89	9	100
151–200	4	4	100	4	100
201–250	4	3	75	4	100
251–300	4	4	100	4	100
301–350	3	3	100	3	100
>350	7	6	86	7	100

β -LACTAMICOS

Craig et al. Clin Infect Dis 1998; 26(1): 1-10.

INDICE FC/FD

$T_{> CIM}$: 60-70%



Antibióticos β -lactámicos

Cefepime - *Pseudomonas aeruginosa*

TABLE 2. Trough cefepime levels and creatinine clearance measured after multiple 2-g doses of cefepime over 12 h (profile B), and trough plasma cefepime concentrations at 48 h predicted by simulated dosing regimens

Patient	CL _{CR} (ml/min)	C _{0h} (μ g/ml)	C _{12h} (μ g/ml)	C _{48h trough} ^a (μ g/ml)	
				6 g/day ^b	1 g/4 h ^c
2	128.4	2.6	2.1	29.8	9.6
3	87.6	5.4	4.0	52.9	29.5
5	127.2	<1.0	<1.0	28.2	7.4
6	195.6	1.4	<1.0	24.9	10.0
7	137.4	3.0	2.8	30.1	13.5
9	146.4	<1.0	<1.0	32.1	13.0
10	115.8	2.0	2.2	35.7	13.2
11	118.8	<1.0	<1.0	42.2	24.1
12	150.6	1.4	1.4	24.3	10.9
13	74.4	6.2	7.7	53.0	33.6

Antibióticos β -lactámicos en Perfusión Continua

VENTAJAS

- (i) Mayor probabilidad de optimización del índice FC/FD relacionado con eficacia terapéutica.
- (ii) Disminución de la estancia hospitalaria.
- (iii) Menor dosis total diaria.
- (iv) Ahorro económico.

INCONVENIENTES

- (i) Estabilidad físico - química

VANCOMICINA

INDICE FC/FD

ABC/CIM

$T > CIM$



Referencia	Estudio	FC/FD	Gérmén
Moise et al. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2000; 57 (Suppl 2):54-59.	<i>In vivo</i>	ABC/CIM	MRSA vías respiratorias bajas
Larsson et al. <i>JAC</i> 1996; 38(4):589-97.	<i>In vitro</i>	$T > CIM$	<i>S. aureus</i>
Duffull et al. <i>AAC</i> 1994; 38:2480-2.	<i>In vitro</i>	$T > CIM$ ABC/CIM	<i>S. aureus</i>
Knudsen et al. <i>AAC</i> 2000; 33:1247-54.	<i>In vivo</i> (mouse)	ABC/CIM	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>
Wysocki et al. <i>AAC</i> 2001; 45(9):2460-7.	<i>In vivo</i>	$T > CIM$ ABC/CIM	Sospecha o infección MRSA
Fernández de Gatta et al. <i>Intensive Care Med</i> 2007;33:279-285	<i>In vivo</i>	ABC/CIM	Pacientes UCI Gérmenes Gram(+)

VANCOMICINA

Moise et al. Am J Health Syst Pharm 2000; 57(Suppl 2):S4-S9

INDICE FC/FD

ABC/CIM

???

Vancomicina en infección del tracto respiratorio inferior por *Staphylococcus aureus* Meticilin Resistente (MRSA)

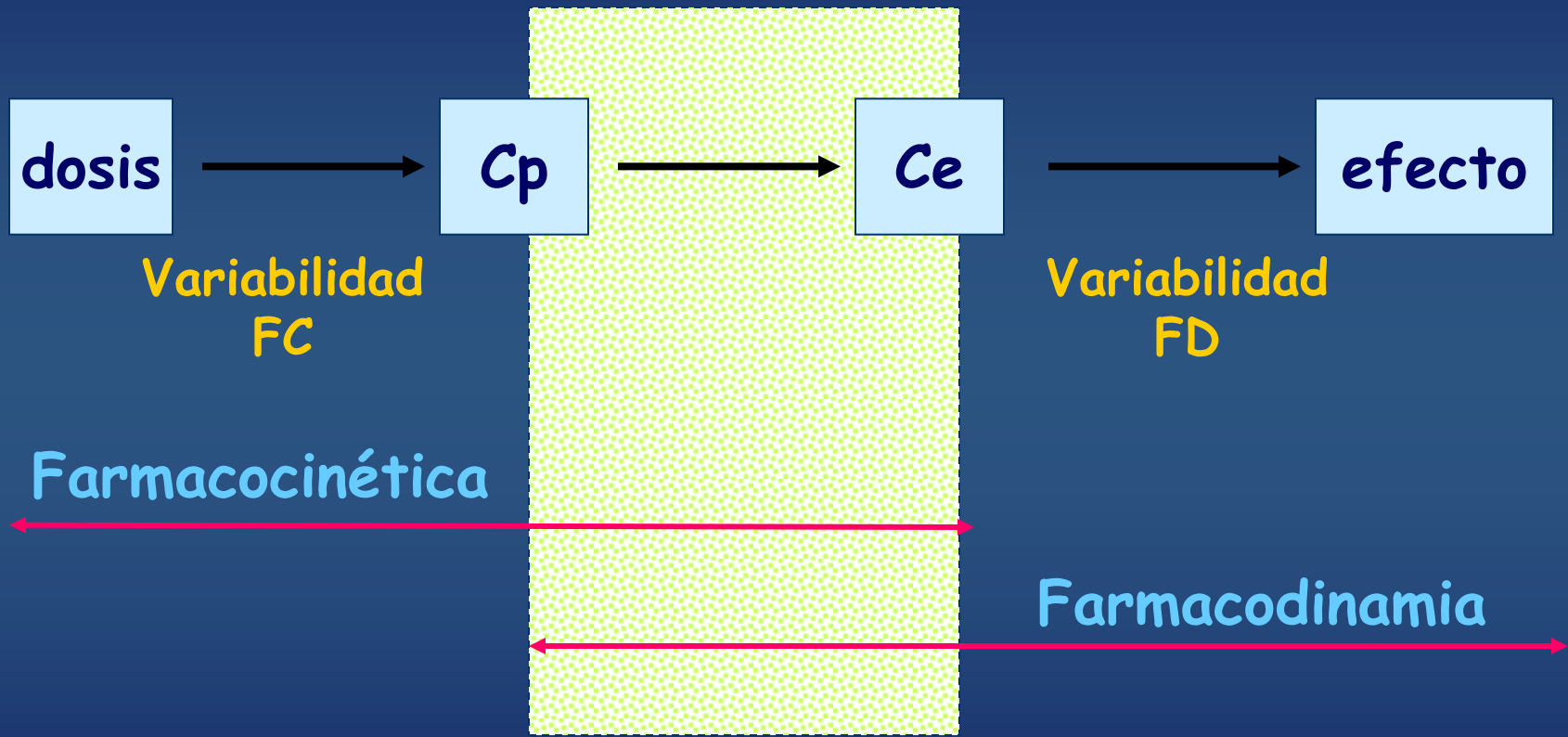
ABC/CIM	Eficacia clínica
≤ 345	23%
> 345	78%

ABC/CIM ~ 350-400

¿Podemos calcular y aplicar los índices FC/FD en la práctica clínica?



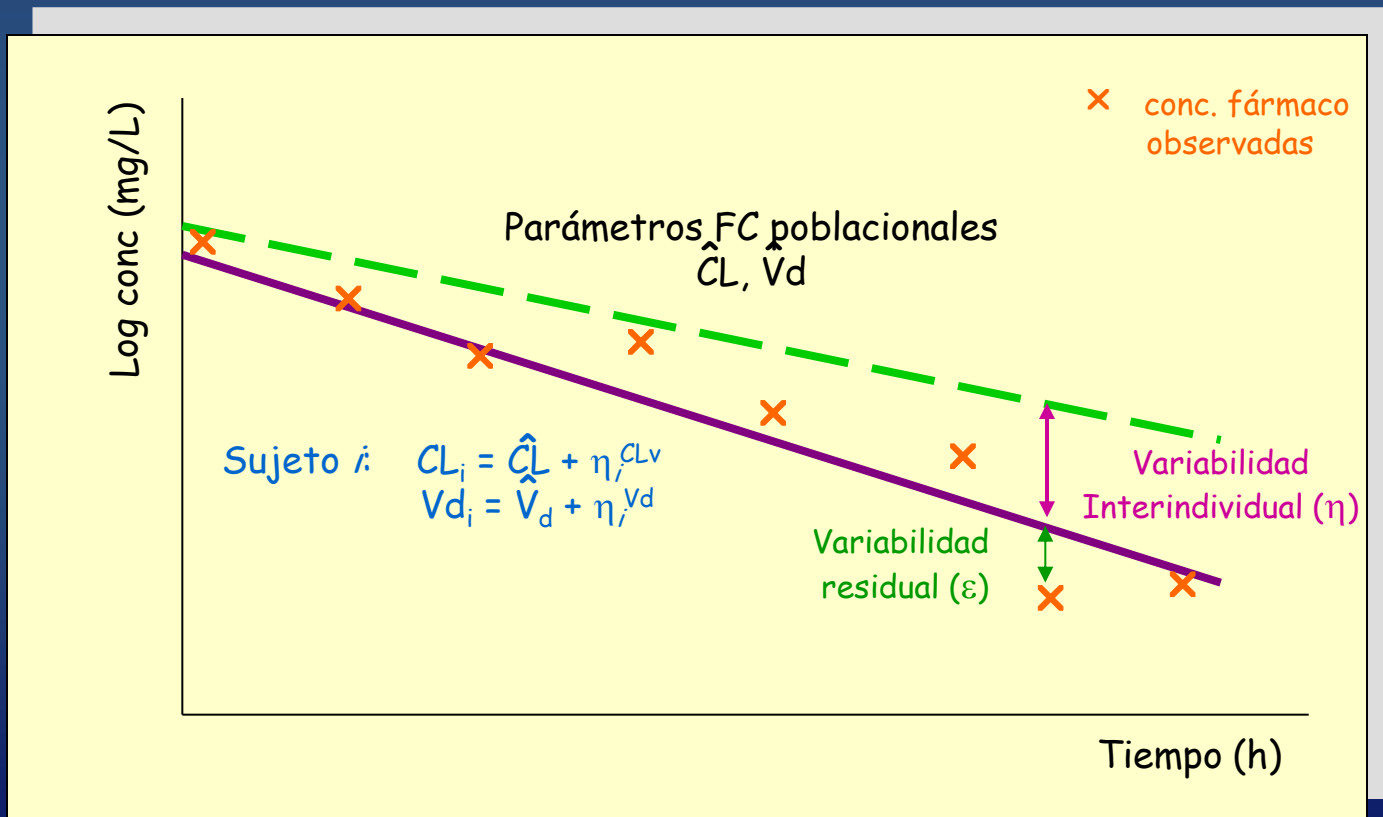
Modelos FC poblacionales



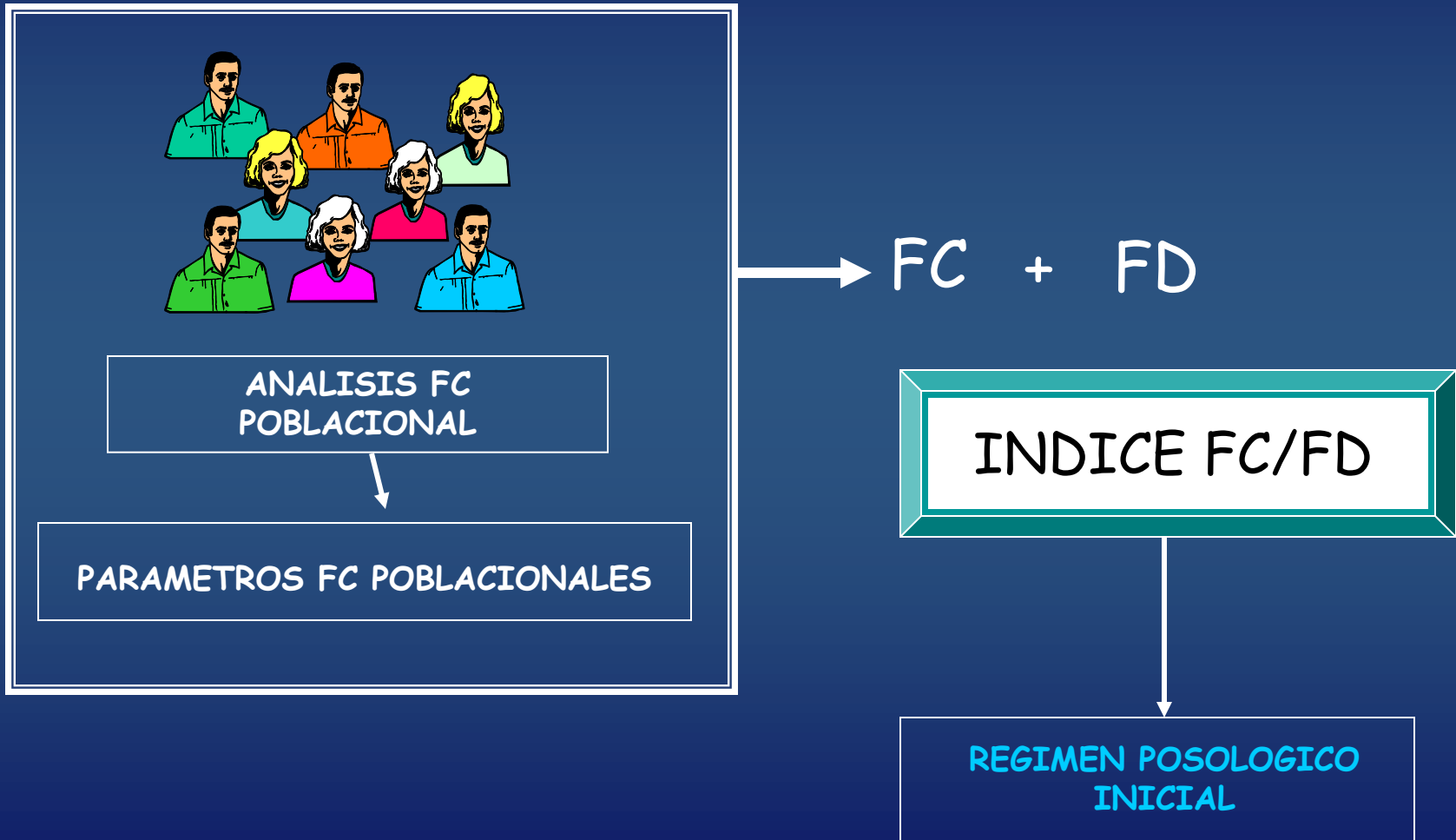
FARMACOCINETICA POBLACIONAL

MODELOS POBLACIONALES

$$\text{OBS}_{i,j} = f(D_i, t_j, FC, x_i) + \varepsilon_{i,j}$$



Aplicación de los modelos FC poblacionales en la práctica clínica



Modelos poblacionales β -LACTAMICOS ---- Poblaciones especiales

Mouton et al. A retrospective analysis using Monte Carlo simulations to evaluate recommended **ceftazidime** dosing regimens in healthy volunteers, patients with cystic fibrosis, and patients in the Intensive Care Unit. *Clin Ther* 2005;27: 762-772.

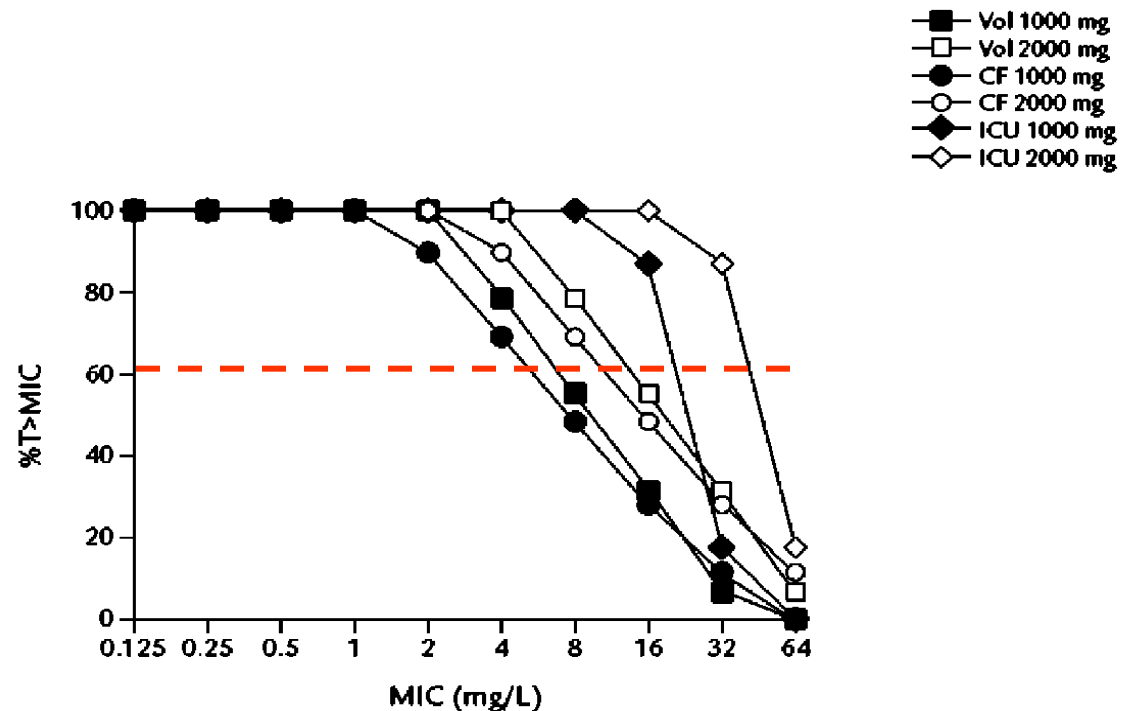


Figure 2. Percent of time the unbound fraction of ceftazidime remained above the MIC (%T>MIC), based on the population pharmacokinetic parameter estimates, as a function of the MIC for 2 regimens (1000 and 2000 mg q8h) in healthy volunteers (Vol), patients with cystic fibrosis (CF), and patients in the intensive care unit (ICU).

Modelos poblacionales FLUOROQUINOLAS ---- Poblaciones especiales

Zelenitsky et al Evaluating **ciprofloxacin** dosing for *Pseudomonas aeruginosa* infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4009-14.

Pacientes críticos.

N = 1000 perfiles de concentración de fármaco - tiempo para cada régimen posológico

(i) 400 mg/12h IV

(ii) 400 mg/8h IV

(iii) "PD-targeted"

(max. 2400 mg/dia o 800 mg/dia si $Cl_{cr} \leq 30$ mL/min)

$$f_{ABC/CIM} > 86$$

$$(T_{Tot} ABC/CIM > 125)$$

Ciprofloxacin regimen	Mean PTA with MIC of:			
	0.125	0.25	0.5	1.0
Standard dose *	0.99	0.69	0.11	0
High dose *	0.99	0.77	0.38	0
PD targeted *	0.98	0.96	0.76	0.40

Modelos poblacionales FLUOROQUINOLAS ---- Poblaciones especiales

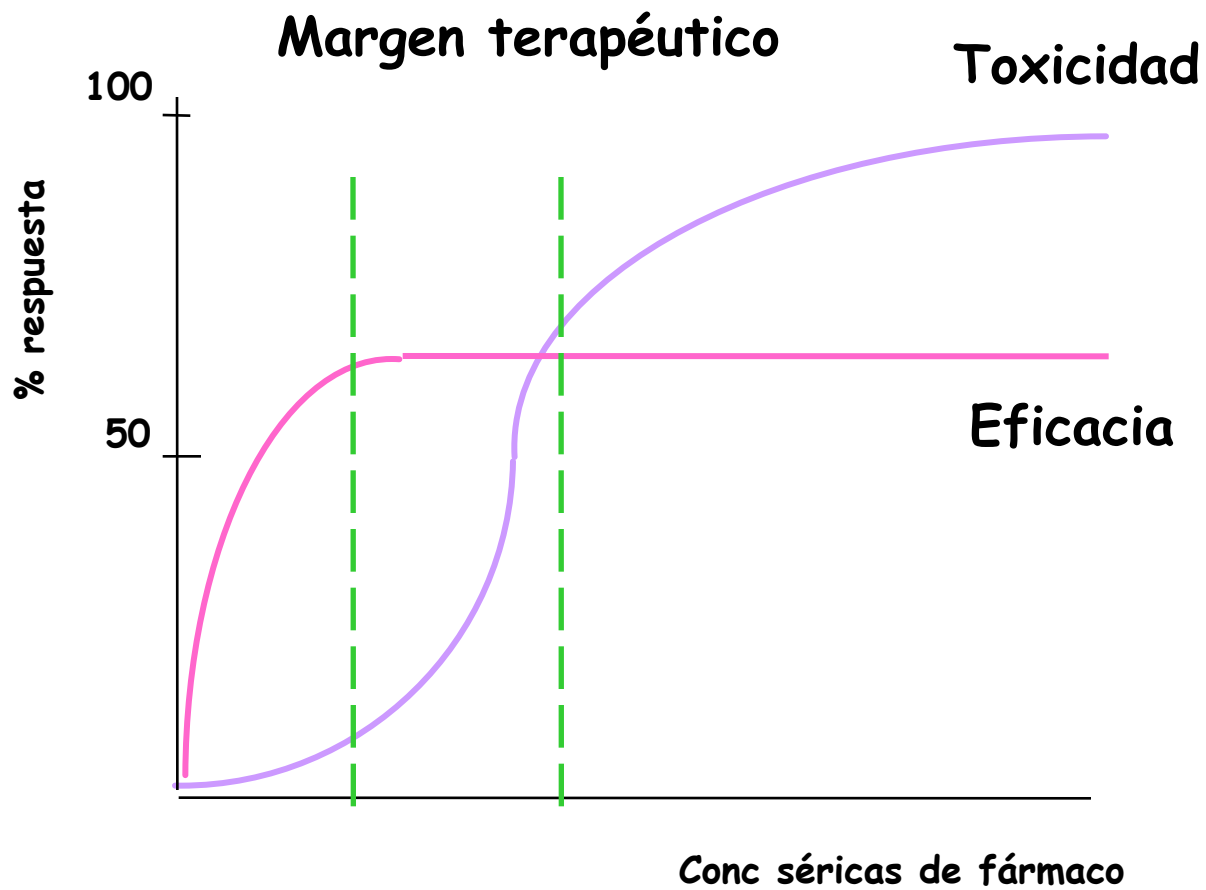
Noreddin et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *S. pneumoniae* using levofloxacin once daily in plasma and ELF of hospitalized patients with CAP. Antimicrob Agents Chemother 2004; 24: 479-84.

Simulaciones de Monte Carlo

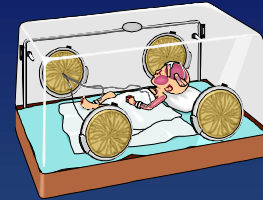
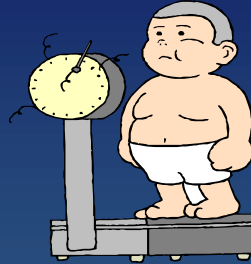
Levofloxacin pharmacodynamics in plasma and epithelial lining fluid (ELF) of CAP patients simulated after 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily dosing

Dose	Variable	Study patients		
		All patients	Elderly patients	Younger patients
500 mg OD	Free*** AUC ₀₋₂₄ /MIC _{all} ^a serum	46.1	49.9	34.8
750 mg OD		69.2	74.8	52.3
1000 mg OD		92.2	99.7	69.7
500 mg OD	Free*** AUC ₀₋₂₄ /all ELF ^b	53.5	57.8	40.4
750 mg OD		80.2	86.7	60.7
1000 mg OD		107	115.7	80.9

^a Levofloxacin MIC_{all} for *S. pneumoniae* = 1 mg/L.



Obesos



Pediatría
neonatos
prematuros extremos

Embarazo



VARIABILIDAD FARMACOCINETICA

Pacientes críticos
politraumáticos
ventilación mecánica



Geriatría



Variabilidad farmacocinética

Aminoglucósidos en régimen de ampliación de intervalo en pacientes críticos

Buijk et al. Intensive Care Med 2002; 28: 936-42.

	Shock	No shock	<i>p</i>
Dosis (mg/kg)	6.3 (0.8)	6.1 (1.1)	0.2
CL _{cr} (mL/min)	79 (19)	83 (24)	0.3
C _{máx} (mg/L)	18.5 (5.6)	21.3 (7.2)	0.03
CL (mL/min)	80 (35)	85 (43)	0.5
V (L/kg)	0.35 (0.13)	0.29 (0.10)	0.004
K _e (h ⁻¹)	0.19 (0.07)	0.24 (0.11)	0.01
t _{1/2} (h)	4.3 (2)	3.7 (1.9)	0.01

INDICE FC/FD
C_{máx}/CIM

Buijk et al. Intensive Care Med 2002; 28: 936-42.

“The Hartford Hospital nomogram on our dataset was tested and the recommended dosing interval based on it and one serum concentration at 6h was correct in only 62% of all cases”.

“ The PK profile of ICU patients is apparently too variable to fit within this nomogram”.

Variabilidad farmacocinética

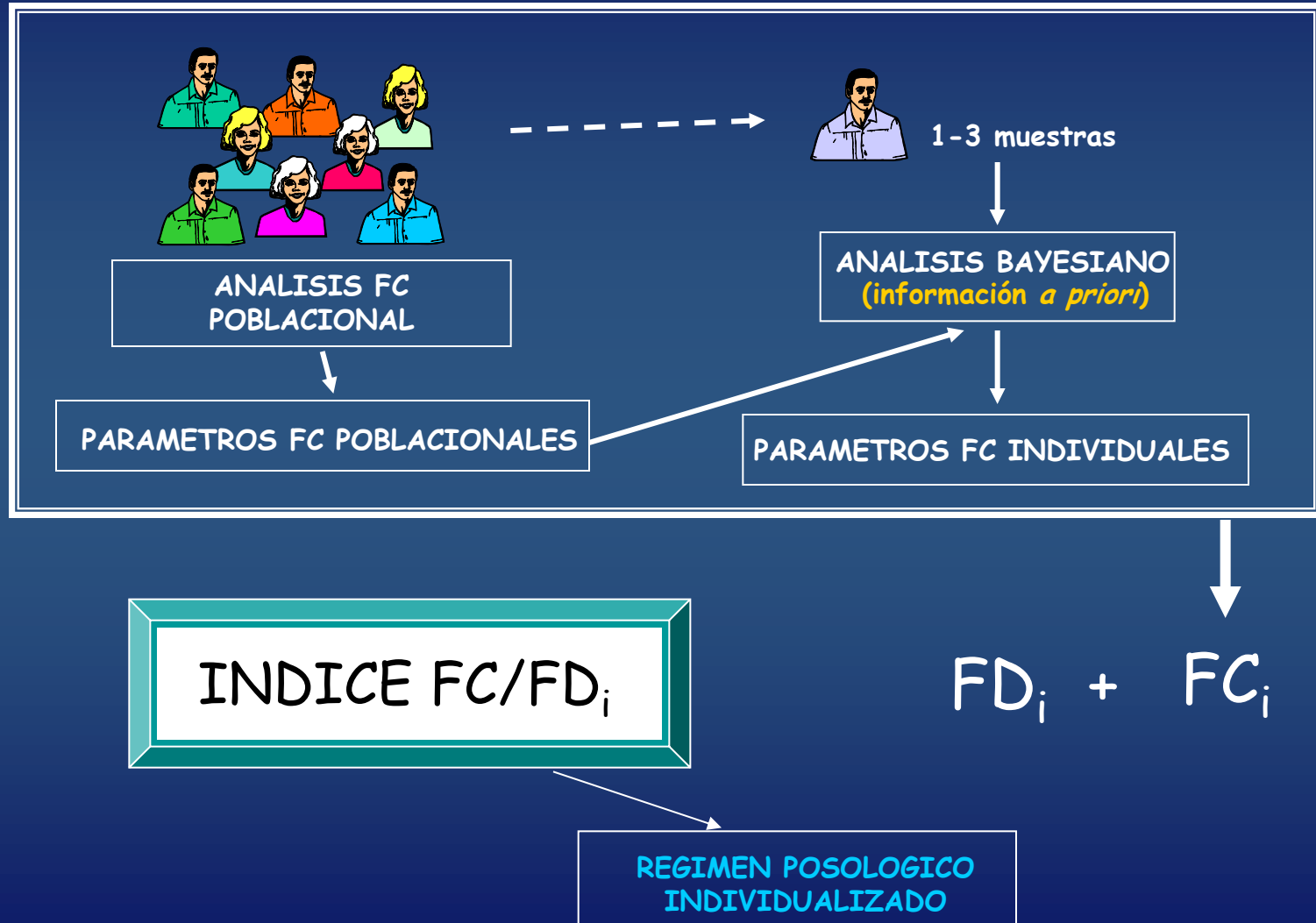
Vancomicina en pacientes con drenaje ventriculo-peritoneal

Pujal et al. Pharm World & Sci 2006; 28:215-221.

	Drenaje	Controles	<i>p</i>
Edad (años)	45 ± 17	47 ± 14	> 0.05
Peso (kg)	74.1 ± 10.9	66.1 ± 10.8	> 0.05
CL _{cr} (mL/min)	107.3 ± 34.8	95.2 ± 19.3	> 0.05
CL (L/h/kg)	0.114 ± 0.03	0.079 ± 0.02	< 0.0005 ←
V _{ss} (L/kg)	0.79 ± 0.07	0.79 ± 0.08	> 0.25
Dosis (mg/kg/día)	49.25 ± 12.3	31.74 ± 6.7	< 0.0005 ←
ABC/CIM	356	383	CIM = 1

INDICE FC/FD
ABC/CIM

Aplicación de los modelos FC poblacionales en la práctica clínica



Modelos poblacionales AMINOGLUCÓSIDOS ---- Poblaciones especiales

Fármaco	Población	Parámetros FC	Referencia
Tobramicina	Adultos UCI	V_d (L/kg) = 0.40 Peso ; cv: 37% CL (L/h) = 0.066 CLC_r ; cv: 28.5%	Xuan et al. Intern J Antimicrob Agents 2000; 15:185-191.
Amikacina	Adultos UCI	V_d (L/kg) = 0.52 ± 0.21 CL (mL/min/kg) = $0.13 \pm 0.86 CLC_r$	Fernández de Gatta et al. J Clin Pharm Ther 1996; 21(6):417-21.
Amikacina	Adultos Quemados	V_d (L/kg) = 0.43 ± 0.1 CL (mL/min) = 146.9 ± 60.1	Conil et al. Intern J Antimicrob Agents 2006; 28:226-30.
Amikacina	Adultos Hematológicos	V_d (L/kg) = $0.37 * \text{Peso}(1 + 0.30 \text{ HipAlb})$ CL (L/h) = $1.11 * CLC_r(1 + 0.20 \text{ LMA})$	Romano et al. J Antimicrob Chemother 1999; 44:235-42.
Gentamicina	Neonatos	V_d (L) = $1.23 * (\text{PA}/2.1)$ CL (L/h) = $0.097 * (\text{PN}/2.1) * (CLC_r / 18.8)$	Mangues et al. Farm Hosp 2001; 25:284-92.
Tobramicina	Fibrosis quística	V_d (L/kg) = 0.27 ± 0.05 K_e (h ⁻¹) = $0.01 + 0.0028 CLC_r$	Touw et al. Pharm World Sci 1997; 19:142-51.

Modelos poblacionales VANCOMICINA ---- Poblaciones especiales

Fármaco	Población	Parámetros FC	Referencia
Vancomicina	Adultos Hematológicos	V_d (L/kg) = 0.98 Peso ; cv: 37% CL (L/h) = 1.08 CLC _r ; cv: 28.%	Santos et al. AAC 2005; 49 (12): 4934-41.
Vancomicina	Neonatos	V_d (L/kg) = 0.43 ± 0.013 ; cv: 31% CL (L/h/kg) = 0.05 ± 0.0018 ; cv: 25%	De Hoog et al. CPT 2000; 67: 360-7.
Vancomicina	Pediatría	V_d (L) = 0.522 Peso ; cv: 40% CL (L/h) = [0.12+0.0051(1-edad)] Peso ; cv: 19%	Ohnishi et al. Drug Metab Pharmacokinet 2005; 20(6): 415-22.
Vancomicina	Adultos Quemados	V_d (L/kg) = 0.59 ± 0.17 CL (mL/min) = 142.8 ± 34.5	Ryback et al. AAC 1990; 34 (5): 292-95.

Aplicación de los modelos FC poblacionales en la práctica clínica

