



Osakidetza

ARABA ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA ARABA



Simulación Montecarlo y gramnegativos multirresistentes

Dr. Andrés Canut Blasco
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Álava
Vitoria-Gasteiz

SEIMC 2016 BARCELONA



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Table 2: Annual percentage (%) of antimicrobial non-susceptible and resistant isolates, 2003–2014

Microorganism by antimicrobial group	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	BGN		Incremento anual (%)		IC95%		p					
Penicillin R											8	7
Penicillin RI											28	28
Macrolides R											26	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	E. coli											
Oxacillin/meticillin R											23	22
<i>Escherichia coli</i>	AMG		0,9		0,7-1		<0,001					
Aminopenicillins R											65	65
Aminoglycosides R	FQ		1,1		0,9-1,3		<0,001				15	15
Fluoroquinolones R											35	34
Third-generation cephalosporins R	CEF3		0,8		0,6-0,9		<0,001				13	12
Carbapenems R											41	41
<i>Enterococcus faecalis</i>	K. pneumoniae											
Aminopenicillins RI											4	1
HL gentamicin R											43	39
Vancomycin R	AMG		1,1		0,9-1,3		<0,001				41	41
<i>Enterococcus faecium</i>												
Aminopenicillins RI	FQ		1		0,7-1,4		<0,001				85	83
HL gentamicin R											36	35
Vancomycin R	CEF3		1,3		1-1,5		<0,001				41	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>												
Aminoglycosides R	CARBAPENEM		0,1		0,04-0,2		0,008				16	14
Fluoroquinolones R											22	19
Third-generation cephalosporins R	P. aeruginosa										20	18
Carbapenems R											2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>												
Piperacillin + tazobactam R	CARBAPENEM		0,4		0,2-0,6		0,02				9	8
Ceftazidime R											9	10
Carbapenems R	AMG		1		0,4-1,5		0,02				18	18
Aminoglycosides R											15	17
Fluoroquinolones R	FQ		0,7		0,3-1,1		0,03				23	25
<i>Acinetobacter</i> spp												
Fluoroquinolones R									Canut A ©		75	67
Aminoglycosides R											69	60
Carbapenems R											76	65

BGN: % multirresistencia en Europa 2011-2014

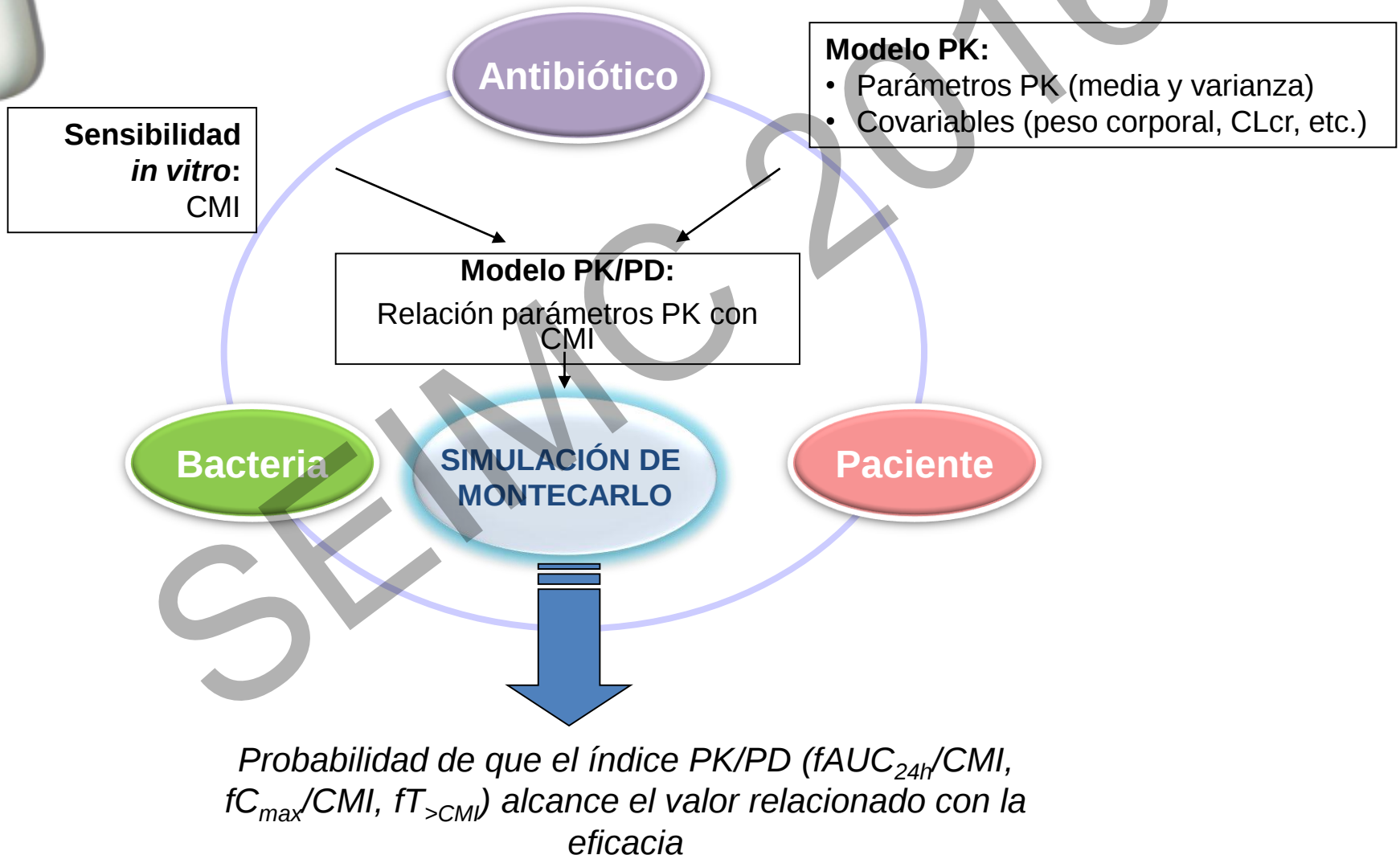
		Media Europa	España	País con peor indicador
R a AMG/FQ/CEF3	<i>E. coli</i>	3,8-4,8	4,9-5,3	10,1-19,7 (Bulgaria)
	<i>K. pneumoniae</i>	16,7-19,6	8,3-10	62,4-63,3 (Eslovaquia)
R a AMG/FQ/CEF3/CP	<i>E. coli</i>	19/52788 <0,1		
	<i>K. pneumoniae</i>	1044/18180 5,7		
R a >=3 PIP/CEFTAZ/FQ/AMG/CP	<i>P. aeruginosa</i>	14,1-13,3	12,6-12,4	60-59,6 (Rumanía)
R a los 5 grupos	<i>P. aeruginosa</i>	635/11649 5,5		
R a FQ, AMG y CP	<i>Acinetobacter</i> spp	1870/3910 47,8	70-56,4	74,5-86,9 (Grecia)



Historia del análisis PK/PD

- ✓ 1940-50. Eagle. Bactericidia tiempo-dependiente de la penicilina
- ✓ 1970. Shah et al. Clasifica antibióticos en tiempo-dependientes y concentración-dependientes
- ✓ Mediados años 70. Craig et al. relacionan índices PK/PD con resultados clínicos en modelos animales
- ✓ 1990-2000. Forrest, Drusano y Ambrose correlacionan índices PK/PD con resultados clínicos en humanos, similares a los modelos animales
- ✓ Actualmente, predicción de la probabilidad de éxito de los diferentes regímenes de dosificación mediante
 - Farmacocinética poblacional
 - Simulación de Montecarlo

Análisis PK/PD





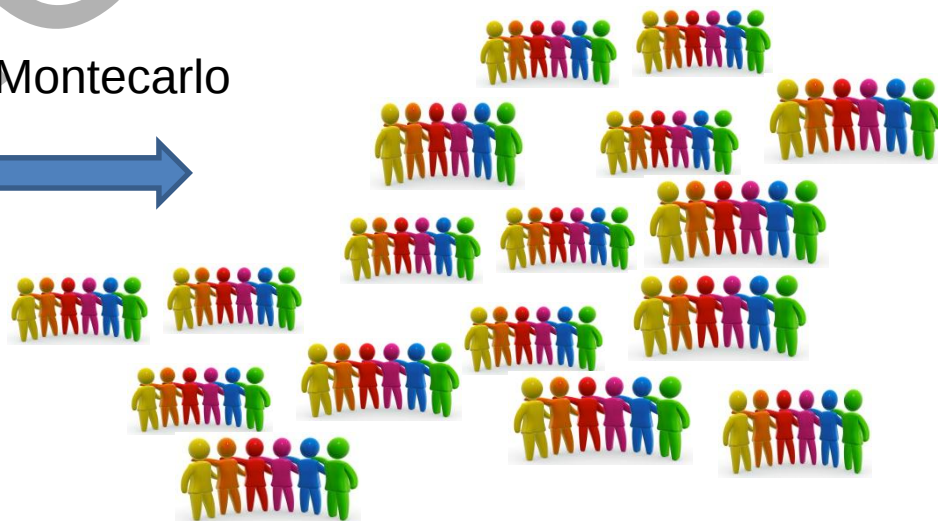
Simulación de Montecarlo

Expandir el tamaño de una muestra y calcular la probabilidad de un determinado resultado (por ejemplo, la probabilidad de éxito de un tratamiento)

Simulación de Montecarlo



Estudio farmacocinético
en pacientes



Pacientes virtuales



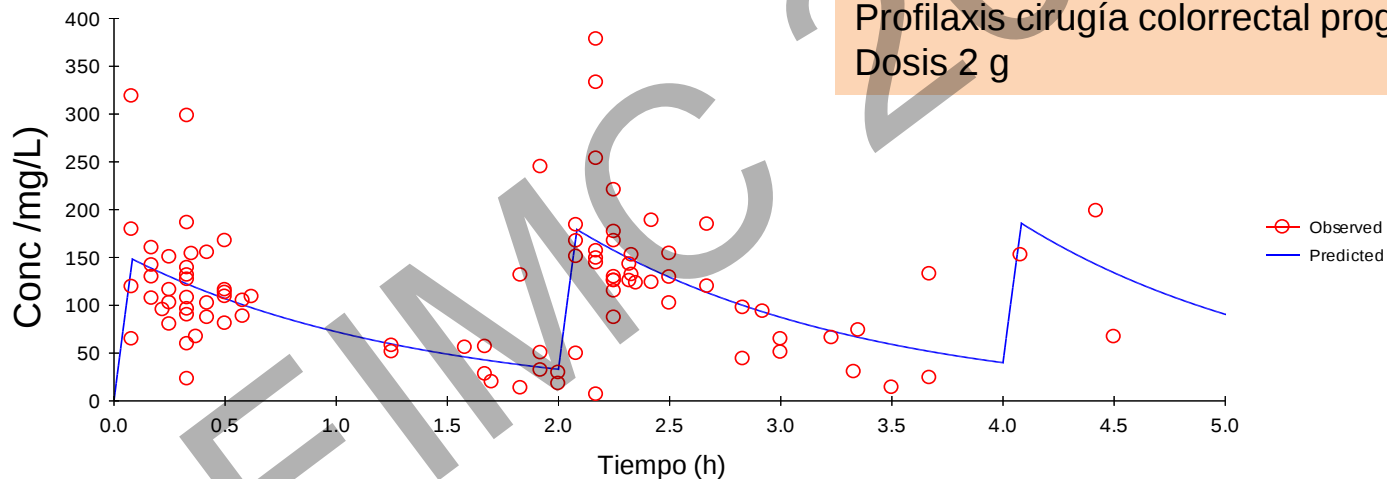
Simulación de Montecarlo

- Modelo farmacocinético (ensayo clínico):
 - Parámetros farmacocinéticos
 - Covariables (Cl_{CR} , peso corporal, edad gestacional, etc...)
- Modelo farmacodinámico (índices de eficacia: $fT_{>CMI}$, $fAUC/CMI$, C_{max}/CMI)
- Simulación (generar n individuos virtuales)
- Cálculo de probabilidad de éxito del tratamiento (probabilidad de que en los n pacientes virtuales, el índice PK/PD alcance el valor mínimo relacionado con la eficacia)



Simulación de Montecarlo

Modelo farmacocinético



Isla A et al. *Eur J Clin Pharmacol*
(2012) 68:735–745

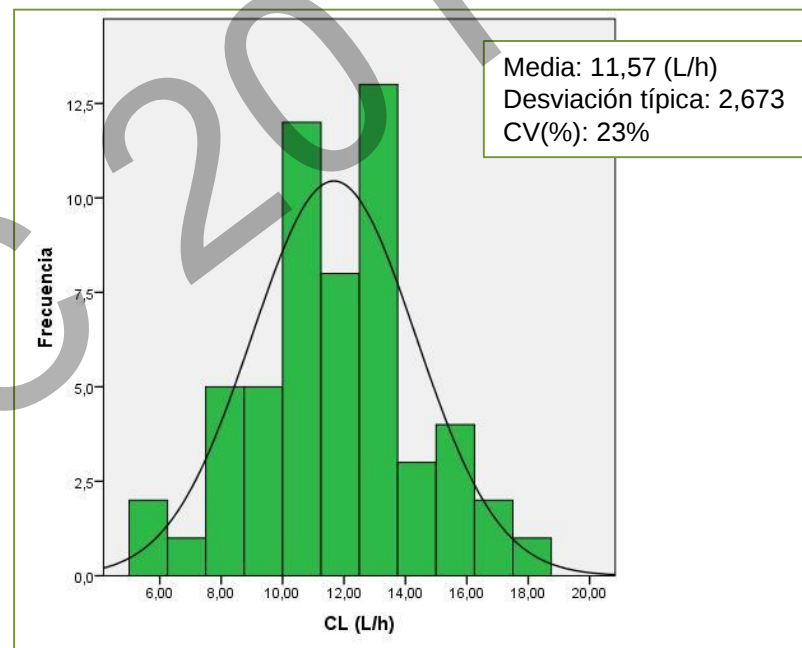
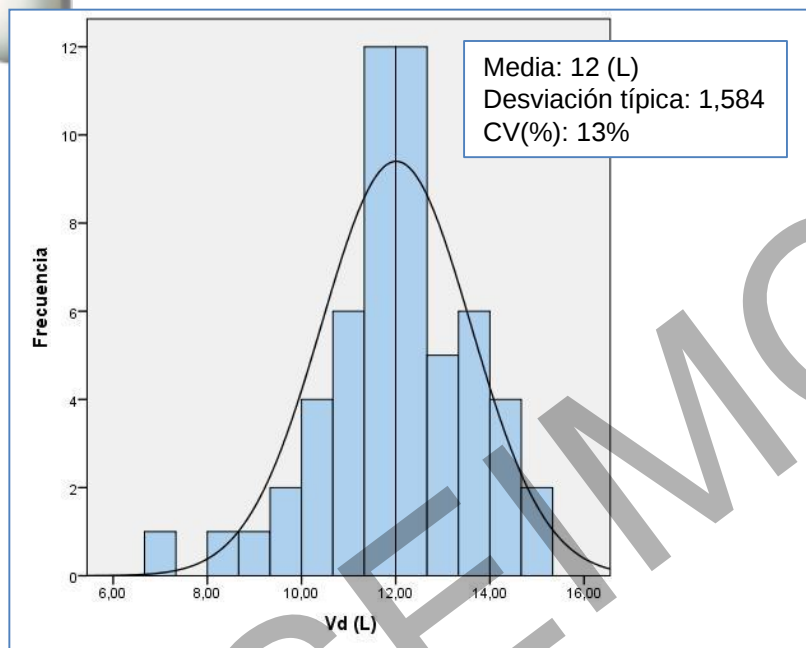


Análisis farmacocinético poblacional (NONMEN)

Simulación de Montecarlo

Modelo farmacocinético

Cefoxitina (n: 56)



Modelo de covariables

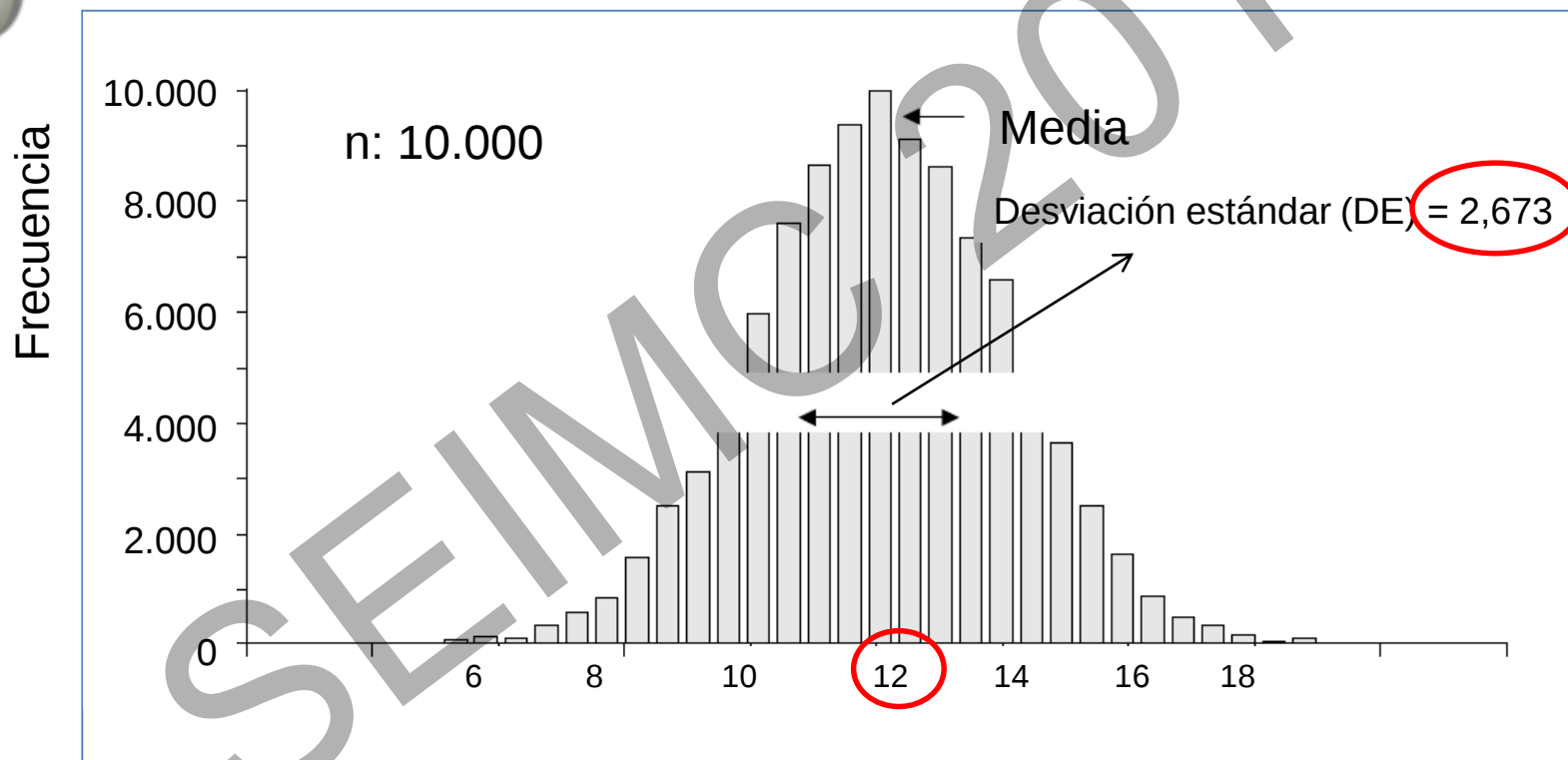


$$CL = 11.5 \times (CL_{CR}/77)^{0.52}$$



Simulación de Montecarlo

Simulación de Montecarlo



Distribución del parámetro PK (CL) en 10.000 individuos virtuales, con el mismo valor medio y la misma variabilidad (DE) que en los pacientes reales.



Simulación de Montecarlo

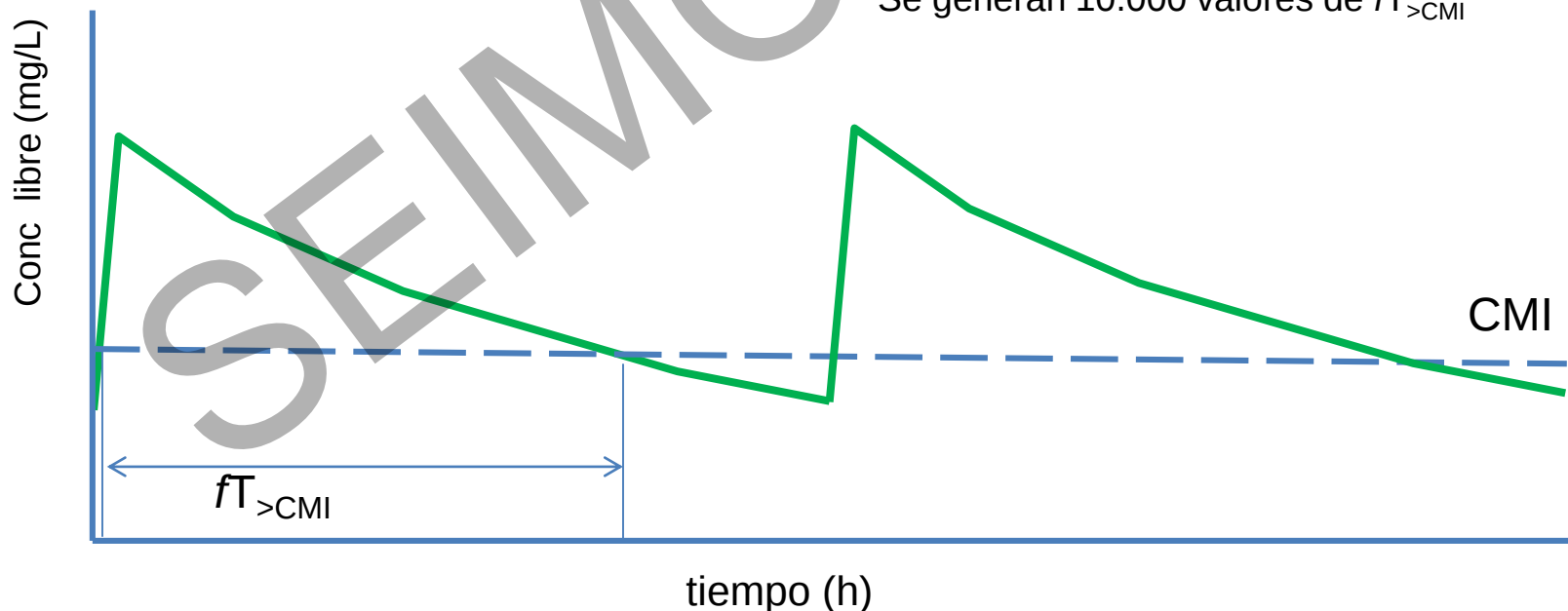
Simulación de Montecarlo

A partir de los valores de los parámetros farmacocinéticos, se generan 10.000 curvas concentración-tiempo

n: 10.000

En cada curva se calcula el índice PK/PD

Se generan 10.000 valores de $fT_{>CMI}$



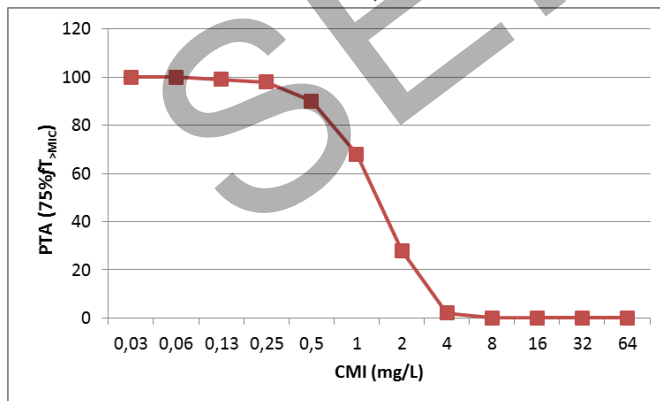
Simulación de Montecarlo

Cálculo de la probabilidad de éxito del tratamiento
(Probabilidad de que el índice PK/PD alcance el valor relacionado con la eficacia)

Tratamiento de una infección causada por un microorganismo cuyo valor de CMI es conocido



PTA
Probability of target attainment



Tratamiento empírico: no se conoce la CMI y se tiene en cuenta la distribución de CMIs



CFR
Cumulative fraction of response

> 90%



Simulación de Montecarlo

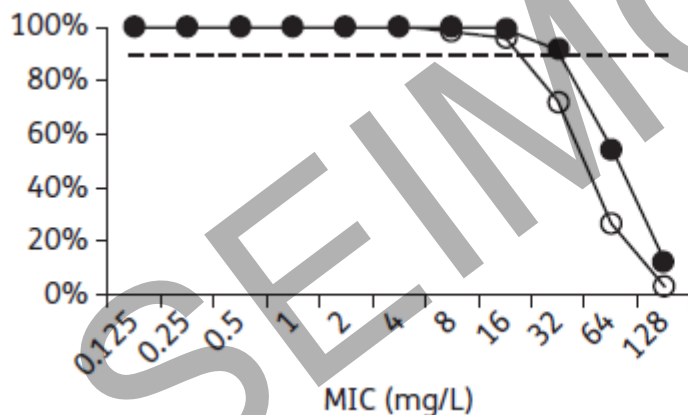
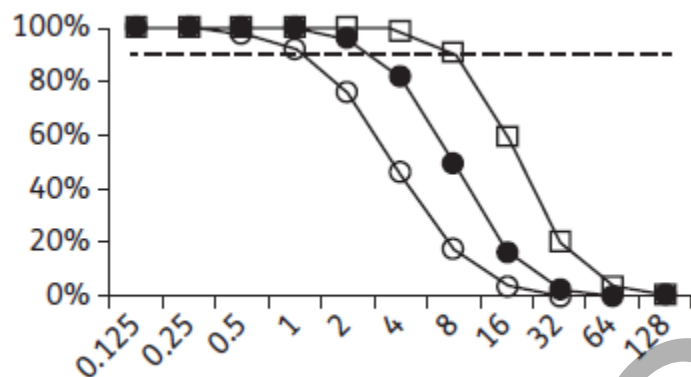
Enterobacterias productoras de BLEE

- ✓ Piperacilina-tazobactam
- ✓ Meropenem
- ✓ Ceftolozano-tazobactam
- ✓ Ceftarolina-avibactam
- ✓ Ceftazidima-avibactam
- ✓ Aztreonam-avibactam



Farmacocinética poblacional (piperacilina-tazobactam)

PTA ($fT_{>MIC}=100\%$)



PTA (%)	MIC (mg/L)				
	1	2	4	8	16
4 g q4h	100	100	99	91	60
4 g q6h	99	96	82	49	16
4 g q8h	92	76	46	17	3

Cl_{CR} 100
mL/min

PTA (%)	MIC (mg/L)				
	4	8	16	32	64
4 g q6h	100	100	100	92	55
4 g q8h	100	100	96	72	27

Cl_{CR} 10
mL/min

Retamar et al. AAC 2013
Evolución clínica favorable en bacteriemias *E. coli* BLEE de foco urinario o CMI ≤ 2 mg/L

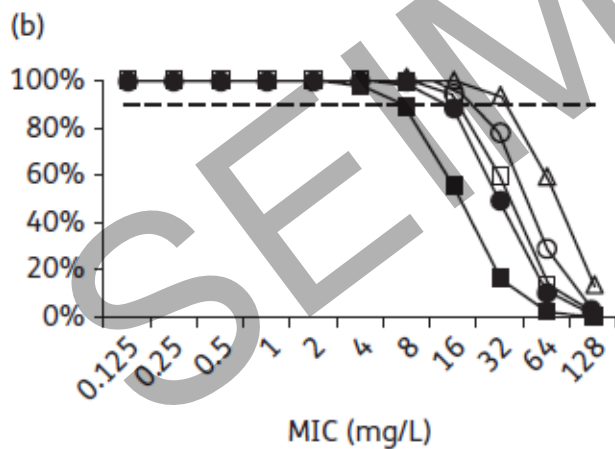
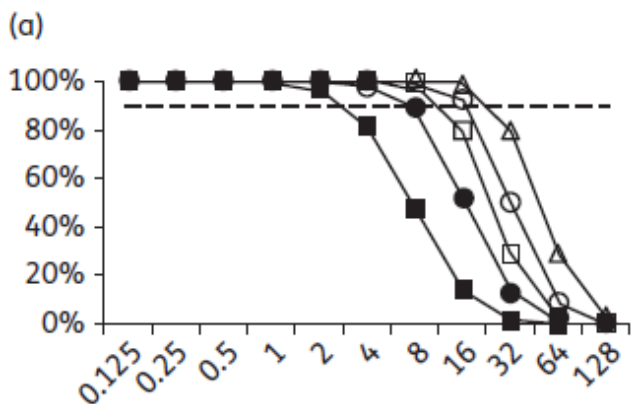
EUCAST $S \leq 8$ mg/L Enterobacterias
 $S \leq 16$ mg/L *Pseudomonas*

Asín-Prieto et al. JAC 2014



Farmacocinética poblacional (piperacilina-tazobactam)

PTA ($fT_{>MIC}=100\%$)



(c)

PTA (%)	MIC (mg/L)				
	2	4	8	16	32
CI 24g q24h	100	100	100	99	80
CI 16g q24h	100	100	100	92	51
CI 12g q24h	100	100	99	80	29
EI 4g q6h	100	99	89	52	13
EI 4g q8h	97	82	47	14	2

Cl_{CR} 100
mL/min

(d)

PTA (%)	MIC (mg/L)				
	2	4	8	16	32
CI 24g q24h	100	100	100	100	94
CI 16g q24h	100	100	100	98	78
CI 12g q24h	100	100	100	94	59
EI 4g q6h	100	100	99	89	49
EI 4g q8h	100	99	89	55	16

Cl_{CR} 50
mL/min



Simulación de Montecarlo (meropenem)

PTA
Probability of target attainment

Probabilidad de que un valor específico del índice PK/PD alcance el mínimo valor relacionado con la eficacia

Éxito: PTA > 90%

Table 4 PTA values of meropenem

PDT	T _{inf}	Dose	CL _{CR} 100 mL/min											
40% fT _{>MIC}	0.5 h	0.5 g	100	100	100	100	100	100	95	36	0	0	0	0
		1 g	100	100	100	100	100	100	100	94	34	0	0	0
		2 g	100	100	100	100	100	100	100	100	94	35	0	0
	3 h	0.5 g	100	100	100	100	100	100	100	98	1	0	0	0
		1 g	100	100	100	100	100	100	100	100	98	0	0	0
		2 g	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98	0	0
75% fT _{>MIC}	0.5 h	0.5 g	100	100	98	90	68	28	2	0	0	0	0	0
		1 g	100	100	99	98	90	68	28	2	0	0	0	0
		2 g	100	100	100	99	97	90	68	28	2	0	0	0
	3 h	0.5 g	100	100	100	100	98	82	26	0	0	0	0	0
		1 g	100	100	100	100	100	98	81	26	0	0	0	0
		2 g	100	100	100	100	100	100	98	81	26	0	0	0
100% fT _{>MIC}	0.5 h	0.5 g	95	88	70	43	15	2	0	0	0	0	0	0
		1 g	98	95	87	70	43	15	2	0	0	0	0	0
		2 g	99	98	95	87	70	42	15	2	0	0	0	0
	3 h	0.5 g	100	99	95	81	51	15	1	0	0	0	0	0
		1 g	100	100	99	95	81	50	14	1	0	0	0	0
		2 g	100	100	100	99	95	81	51	14	1	0	0	0
MIC (mg/L)			0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64

Grey shaded values when PTA ≥ 90 %

EUCAST S ≤ 2 mg/L para dosis
1 g/8h infusión 30 min

fT_{>CMI} > 40% (bactericida)
fT_{>CMI} > 75% (neutropenia febril)
**fT_{>5xCMI} > 100% (resultados clínicos
óptimos neumonía)**

Isla A. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 511-519



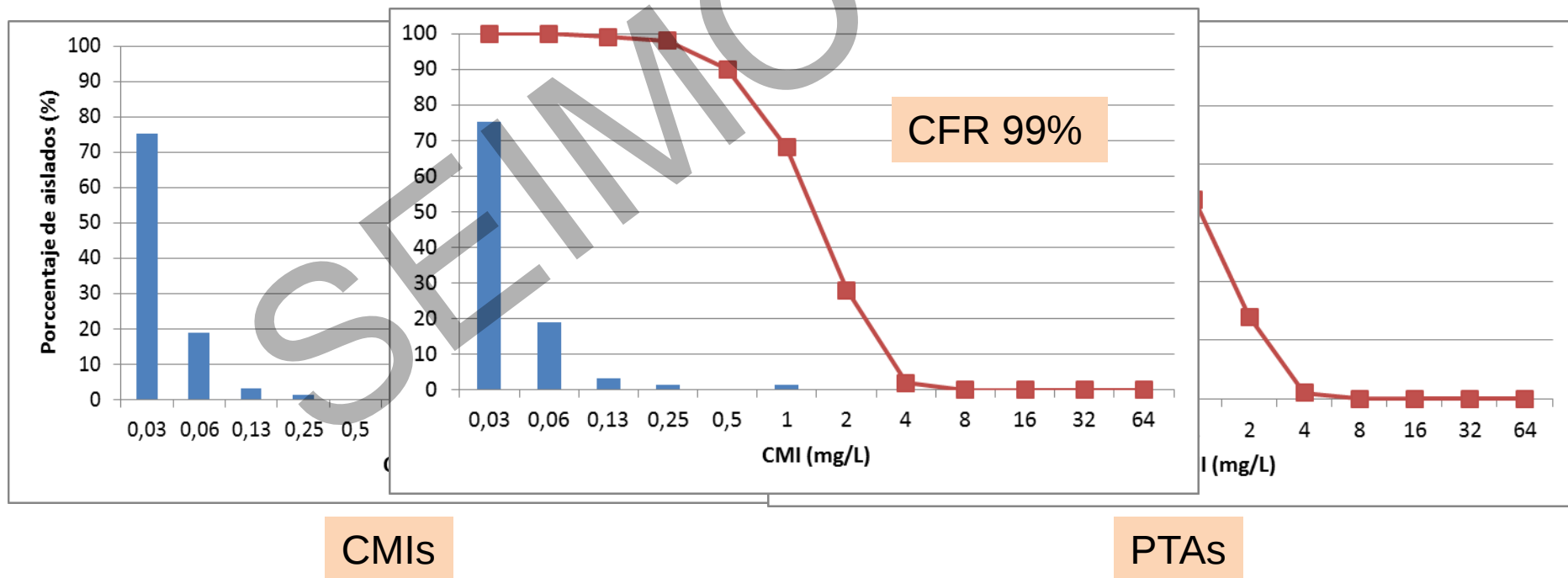
Simulación de Montecarlo (meropenem)

CFR
Cumulative fraction of response

Probabilidad de que un valor específico del índice PK/PD alcance el mínimo valor relacionado con la eficacia para una población determinada de microorganismos

Distribución de CMI's *K. pneumoniae* BLEE para España 2011-2013 Estudio TEST

Dosis 1 g/8h infusión 30 min





Simulación de Montecarlo (meropenem)

CFR
Cumulative fraction of response
Probabilidad éxito > 90%

Valores de CFR de meropenem frente a *K. pneumoniae*

	Infusión 3h					
	75% ft>CMI			100 % ft>CMI		
	0,5 g	1 g	2 g	0,5 g	1 g	2 g
Clcr 100 mL/min						
España						
BLEE +	99	100	100	96	98	99
BLEE -	99	100	100	95	98	99
EEUU						
BLEE +	84	87	90	80	83	85
BLEE -	98	98	98	96	97	98



Simulación de Montecarlo

Enterobacterias productoras de carbapenemasas

- ✓ Meropenem
- ✓ Colistina
- ✓ Tigeciclina
- ✓ Fosfomicina
- ✓ Aminoglucósidos



Simulación de Montecarlo (meropenem)

PTA (éxito $\geq 90\%$)
Probability of target attainment

EUCAST $S \leq 2$ mg/L para dosis
1 g/8h infusión 30 min

Table 4 PTA values of meropenem

PDT	T _{inf}	Dose	CL _{CR} 100 mL/min															
40% fT _{>MIC}	0.5 h	0.5 g	100	100	100	100	100	100	95	36	0	0	0	0	0	0	0	
		1 g	100	100	100	100	100	100	100	94	34	0	0	0	0	0	0	
		2 g	100	100	100	100	100	100	100	100	94	35	0	0	0	0	0	
	3 h	0.5 g	100	100	100	100	100	100	100	98	1	0	0	0	0	0	0	
		1 g	100	100	100	100	100	100	100	100	98	0	0	0	0	0	0	
		2 g	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98	0	0	0	0	0	
	75% fT _{>MIC}	0.5 h	0.5 g	100	100	98	90	68	28	2	0	0	0	0	0	0	0	0
			1 g	100	100	99	98	90	68	28	2	0	0	0	0	0	0	0
			2 g	100	100	100	99	97	90	68	28	2	0	0	0	0	0	0
3 h		0.5 g	100	100	100	100	98	82	26	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1 g	100	100	100	100	100	98	81	26	0	0	0	0	0	0	0	
		2 g	100	100	100	100	100	98	81	26	0	0	0	0	0	0	0	
100% fT _{>MIC}		0.5 h	0.5 g	95	88	70	43	15	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			1 g	98	95	87	70	43	15	2	0	0	0	0	0	0	0	0
			2 g	99	98	95	87	70	42	15	2	0	0	0	0	0	0	0
	3 h	0.5 g	100	99	95	81	51	15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1 g	100	100	99	95	81	50	14	1	0	0	0	0	0	0	0	
		2 g	100	100	100	99	95	81	51	14	1	0	0	0	0	0	0	
	MIC (mg/L)			0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			

Grey shaded values when PTA $\geq 90\%$

- ✓ Tratamiento combinado con meropenem a dosis altas 2g/8h en infusión 3h si CMI ≤ 8 mg/L
- ✓ Depende perfil CPasa y nivel de endemia local

Meropenem:

fT_{>CMI} > 40% (bactericida)

fT_{>CMI} > 75% (neutropenia febril)

fT_{>5xCMI} > 100% (resultados clínicos óptimos neumonía)

Isla A. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 511-519

ALGORITMO DE ANTIBIOTERAPIA COMBINADA ESTRATIFICADA POR SITIO DE INFECCION Y ANTIBIOGRAMA (de Petrosillo N et al Expert Rev Anti Infect Ther 2013)

Bacteriemia

Meropenem AD + colistina
+
AMG/Tigeciclina/Fosfomicina/rifampicina

Pulmón

Meropenem AD + colistina
+
Tigeciclina/AMG/Fosfomicina/rifampicina

GI/biliar

Meropenem + colistina + tigeciclina AD
+
Fosfomicina/rifampicina

Meropenem si CMI ≤ 16 mg/L

Dosis altas 6 g/día

- infusión prolongada (CMI ≤ 8 mg/L)
- perfusión continua (CMI ≤ 16 mg/L)

Colistina si CMI ≤ 2 mg/L

Dosis carga 9 MU (max 300 mg colistina base/ 720 mg CMS) y mantenimiento 4,5 MU/12h

C_{ss} 2,5 mg/L (70 kg/ CL_{cr} 80 mL/min)

4,5 MU/24h CL_{cr} 20-50 mL/min

4,5 MU/48h $CL_{cr} < 20$ mL/min

$< 20\%$ nefrotoxicidad

¿ CL_{cr} altos y CMI ≥ 1 mg/L?

Tigeciclina si CMI ≤ 1 mg/L

Dosis carga 200 mg y mantenimiento de 100 mg/12h

PTA $\geq 90\%$ si CMI ≤ 1 mg/L



Simulación de Montecarlo

Pseudomonas aeruginosa

- ✓ AB habituales con actividad frente a *Pseudomonas*
- ✓ Ceftolozano-tazobactam
- ✓ Ceftazidima-avibactam
- ✓ Aztreonam-avibactam

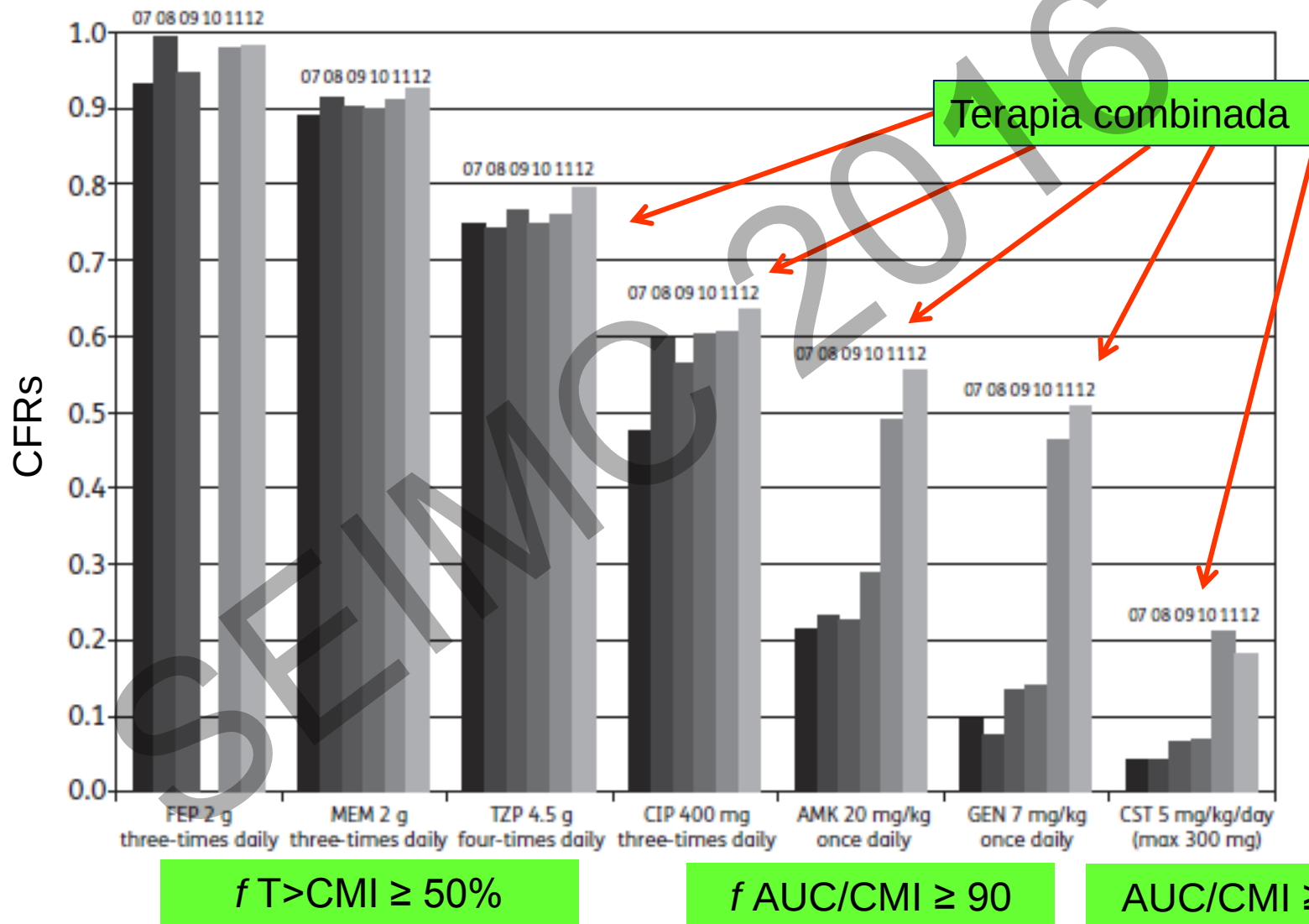
Acinetobacter baumannii

- ✓ AB habituales con actividad frente a *Acinetobacter*



Antimicrobianos habituales con actividad frente a *P. aeruginosa*

Evolución de las CFRs en hospitales Canadá (CANWARD) 2007-2012





Antimicrobianos habituales con actividad frente a *P. aeruginosa*

Evolución de las CFRs en hospitales Canadá (CANWARD) 2007-2012

Antimicrobial dosing regimen	2007	2008	2009	2010	2011	2012 ^a
Cefepime						
2 g iv twice daily	0.79	0.95	0.86	NA ^b	0.90	0.93
2 g iv twice daily (t' 3 h)	0.85	1.00	0.90	NA	0.94	0.96
2 g iv three-times daily	0.93	1.00	0.95	NA	0.98	0.98
2 g iv three-times daily (t' 3 h)	0.96	1.00	0.96	NA	0.99	0.99
Meropenem						
500 mg iv four-times daily	0.84	0.86	0.85	0.84	0.86	0.86
1 g iv three-times daily	0.83	0.86	0.85	0.84	0.86	0.86
1 g iv three-times daily (t' 3 h)	0.89	0.92	0.91	0.90	0.92	0.93
2 g iv three-times daily	0.89	0.91	0.90	0.90	0.91	0.92
2 g iv three-times daily (t' 3 h)	0.94	0.96	0.95	0.94	0.95	0.97
Piperacillin/tazobactam						
3.375 g iv four-times daily	0.69	0.69	0.72	0.70	0.71	0.74
3.375 g iv four-times daily (t' 3 h)	0.85	0.83	0.85	0.84	0.85	0.90
3.375 g iv three-times daily (t' 4 h)	0.82	0.81	0.83	0.81	0.83	0.87
4.5 g iv four-times daily	0.75	0.74	0.77	0.75	0.76	0.79
4.5 g iv four-times daily (t' 3 h)	0.92	0.91	0.90	0.93	0.92	0.94
4.5 g iv three-times daily (t' 4 h)	0.85	0.83	0.85	0.84	0.85	0.90
Ciprofloxacin						
400 mg iv twice daily	0.39	0.52	0.50	0.54	0.54	0.58
400 mg iv three-times daily	0.48	0.60	0.56	0.60	0.60	0.64

t', infusion time.

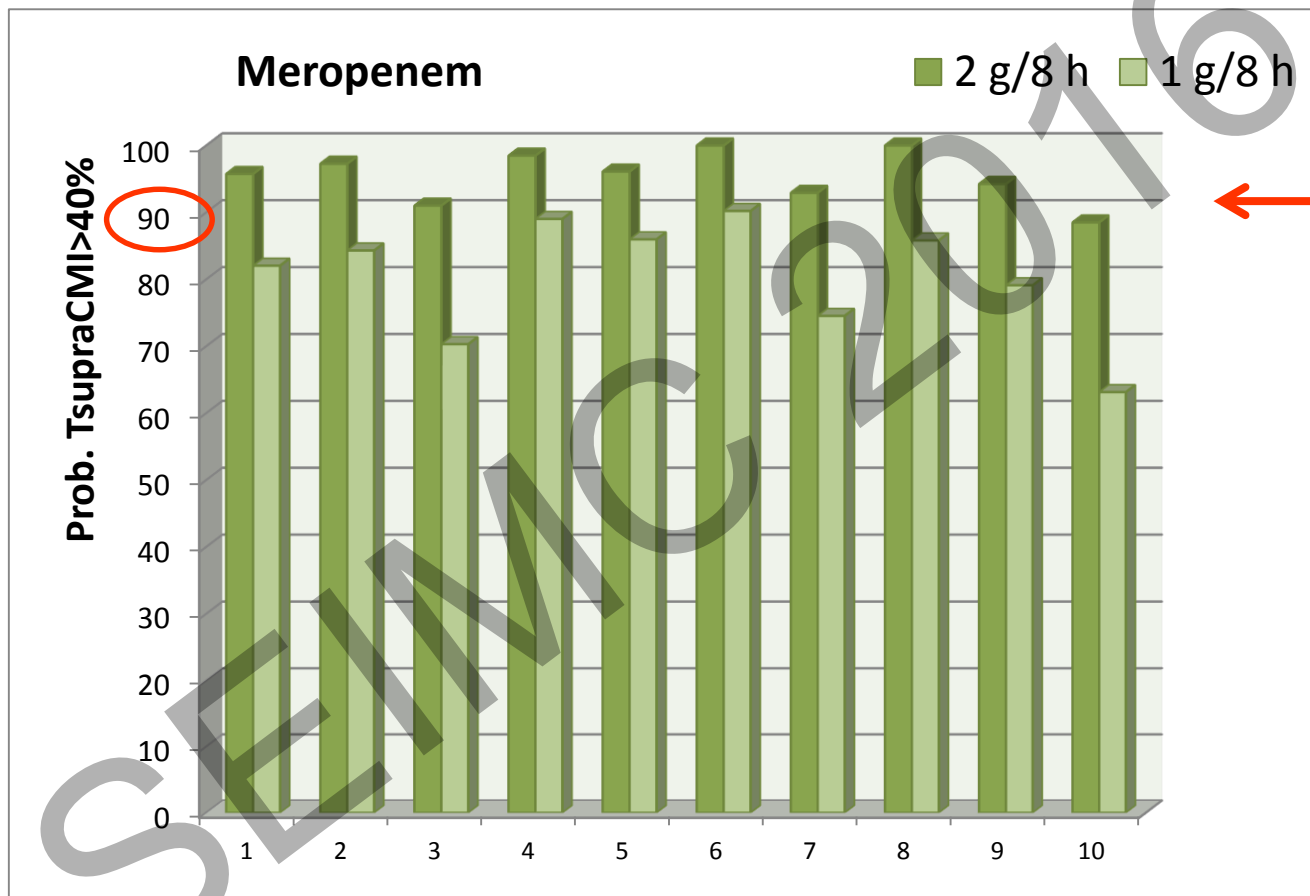
PD targets are %fT_{>MIC} ≥ 50% for cefepime, meropenem and piperacillin/tazobactam and fAUC/MIC ≥ 90 for ciprofloxacin.

Dosificaciones elevadas



Antimicrobianos habituales con actividad frente a *P. aeruginosa*

CFRs en 10 hospitales españoles (Grupo GEIPC)

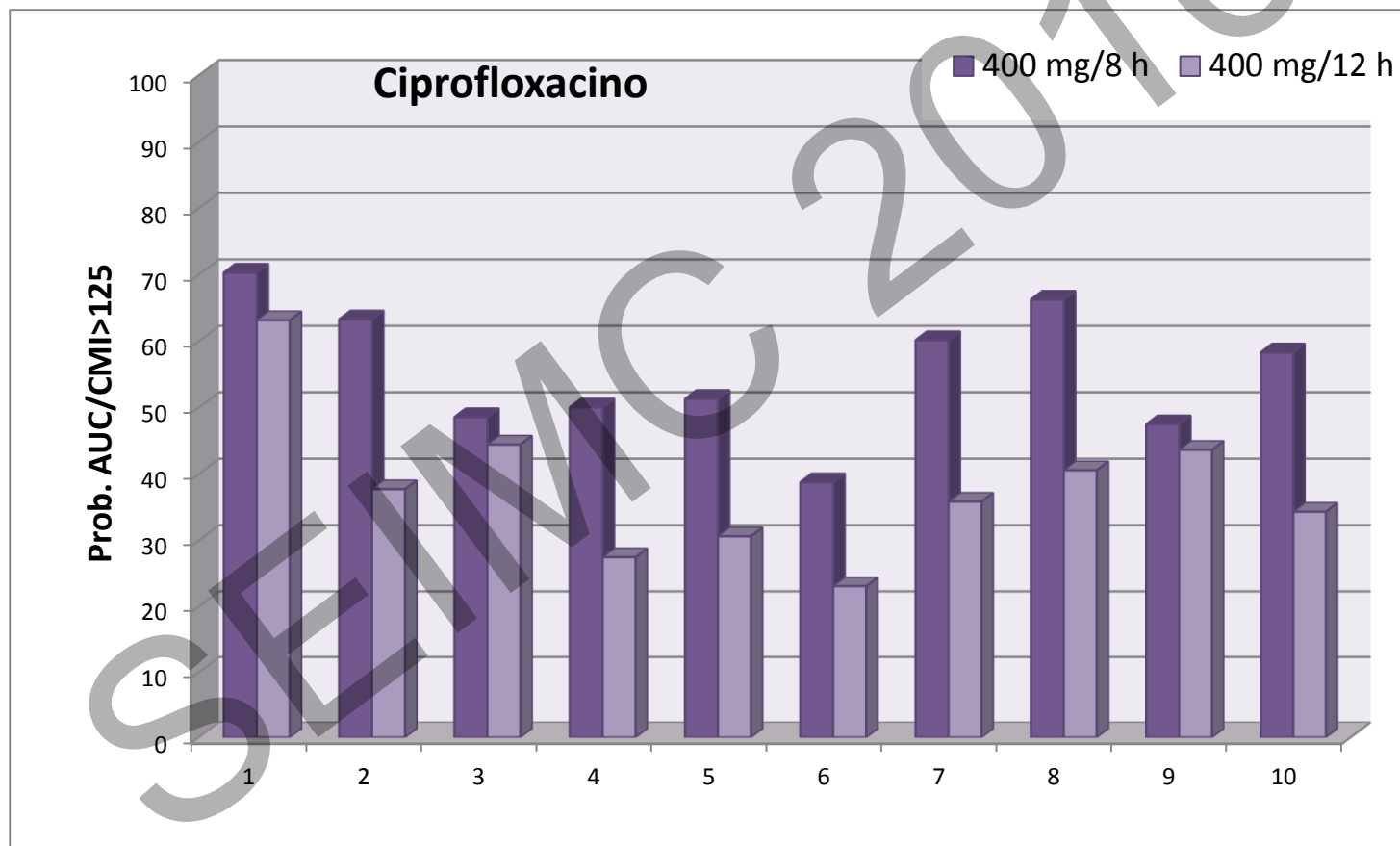


$f T > CMI \geq 40\%$



Antimicrobianos habituales con actividad frente a *P. aeruginosa*

CFRs en 10 hospitales españoles (Grupo GEIPC)



$AUC_{24}/CMI > 125$



Osakidetza

ARABA ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA ARABA

La simplicidad es complejidad
RESUELTA

Issey Miyake

Eskerrik asko
Muchas gracias



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD