

X REUNIÓN
CIENTÍFICA
GEIO 2025

Optimización del tratamiento: PK/PD en IOA

Sonia Luque Pardos, PhD, Pharm D
Hospital del Mar
Parc de Salut Mar
Barcelona

PKPD clásico



PKPD en biofilms



PK/PD “clásico” de los antimicrobianos

Índices o targets PK/PD

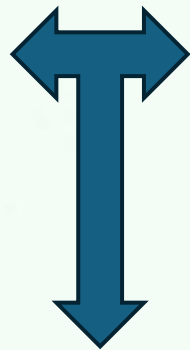
Relacionan parámetros PK (exposición) con parámetros PD (efecto)

Parámetros PK

C_{max} o pico
C_{min} o valle
AUC_{24h}

Parámetros PD

CMI



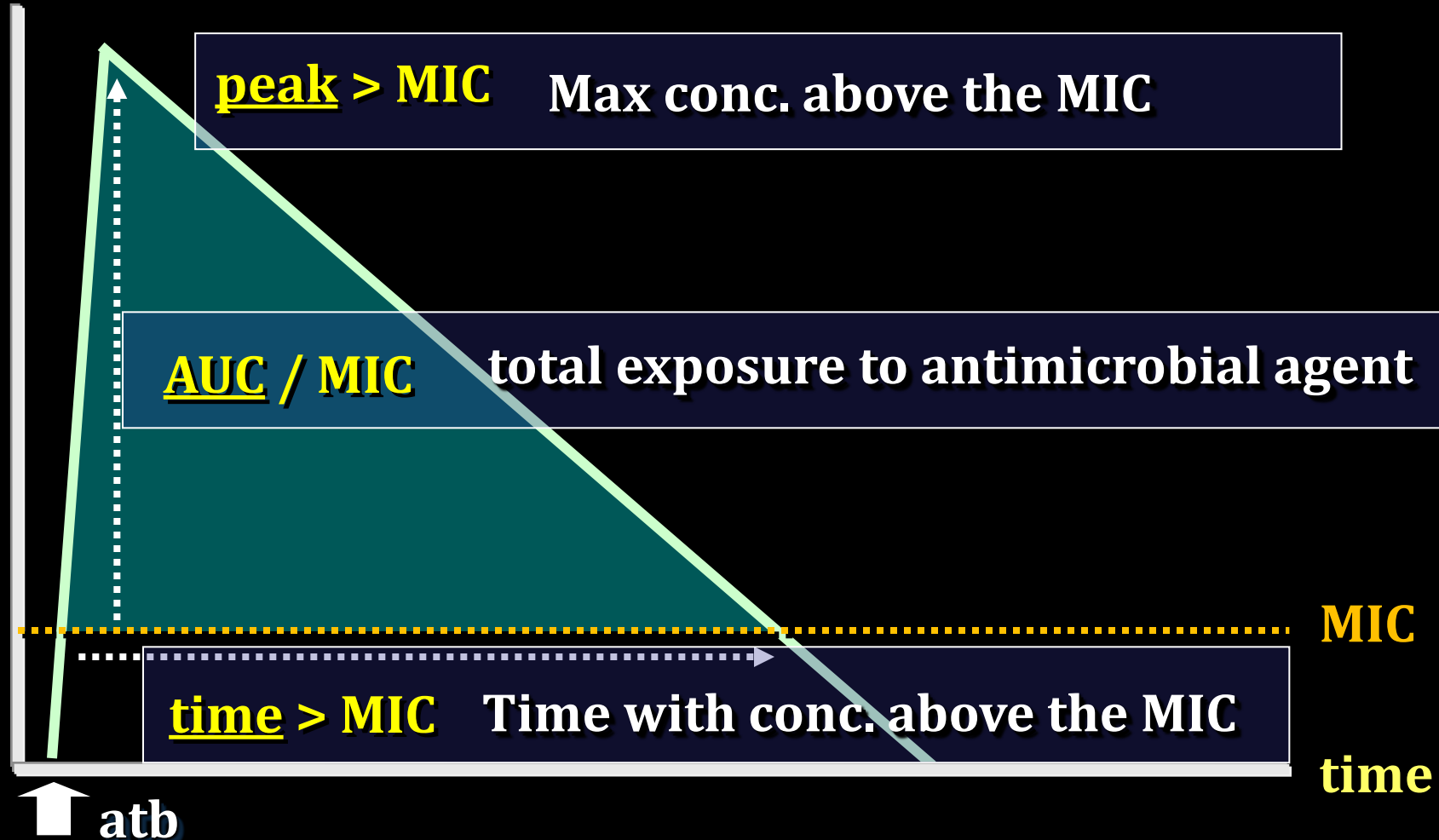
Efecto postantibiótico

Targets PK/PD

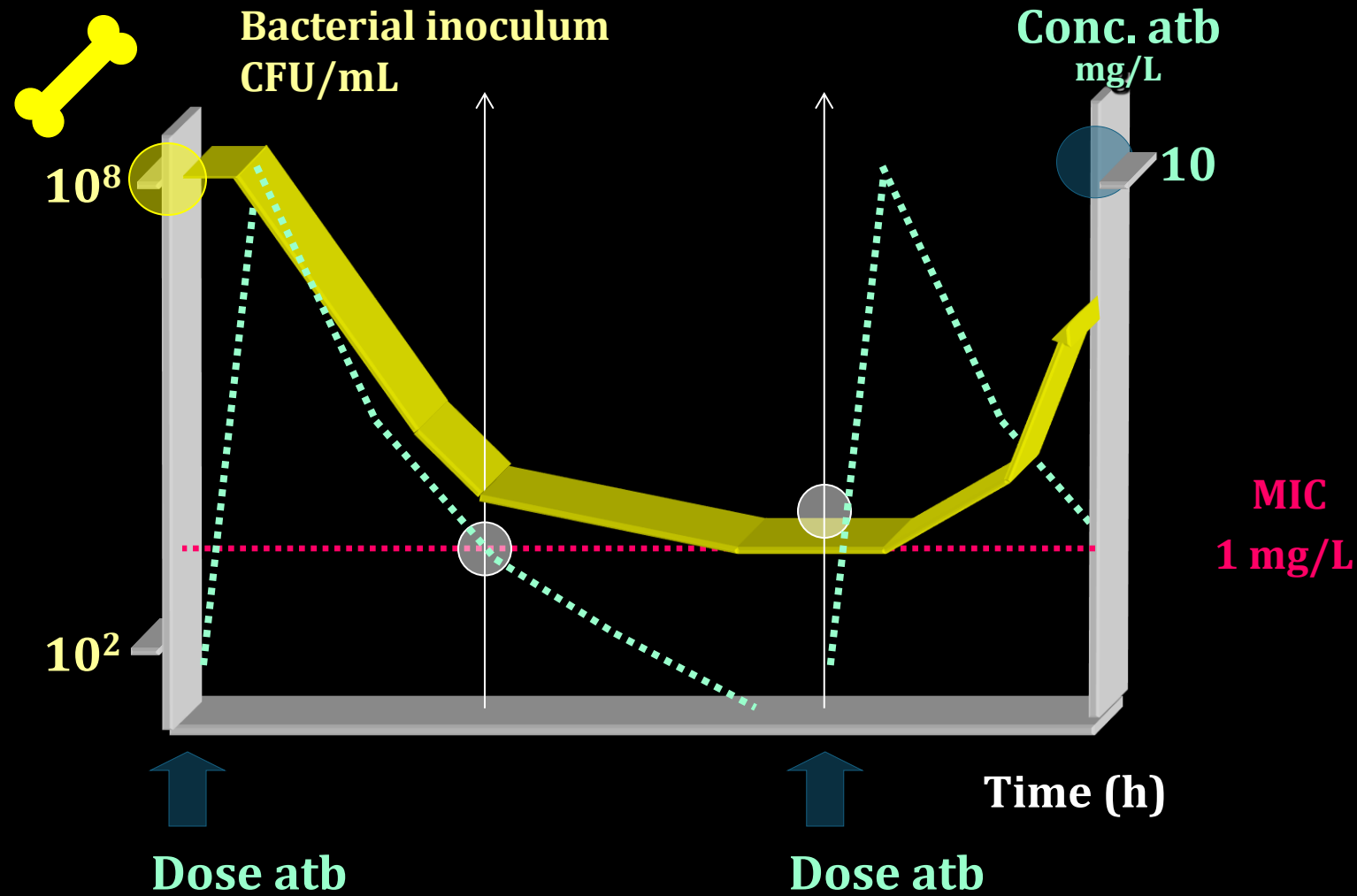
- C_{max} o pico/CMI
- % tiempo con concentraciones > CMI ⇒ valle >CMI
- AUC_{24h}/CMI

Antibacterial activity of an antimicrobial agent

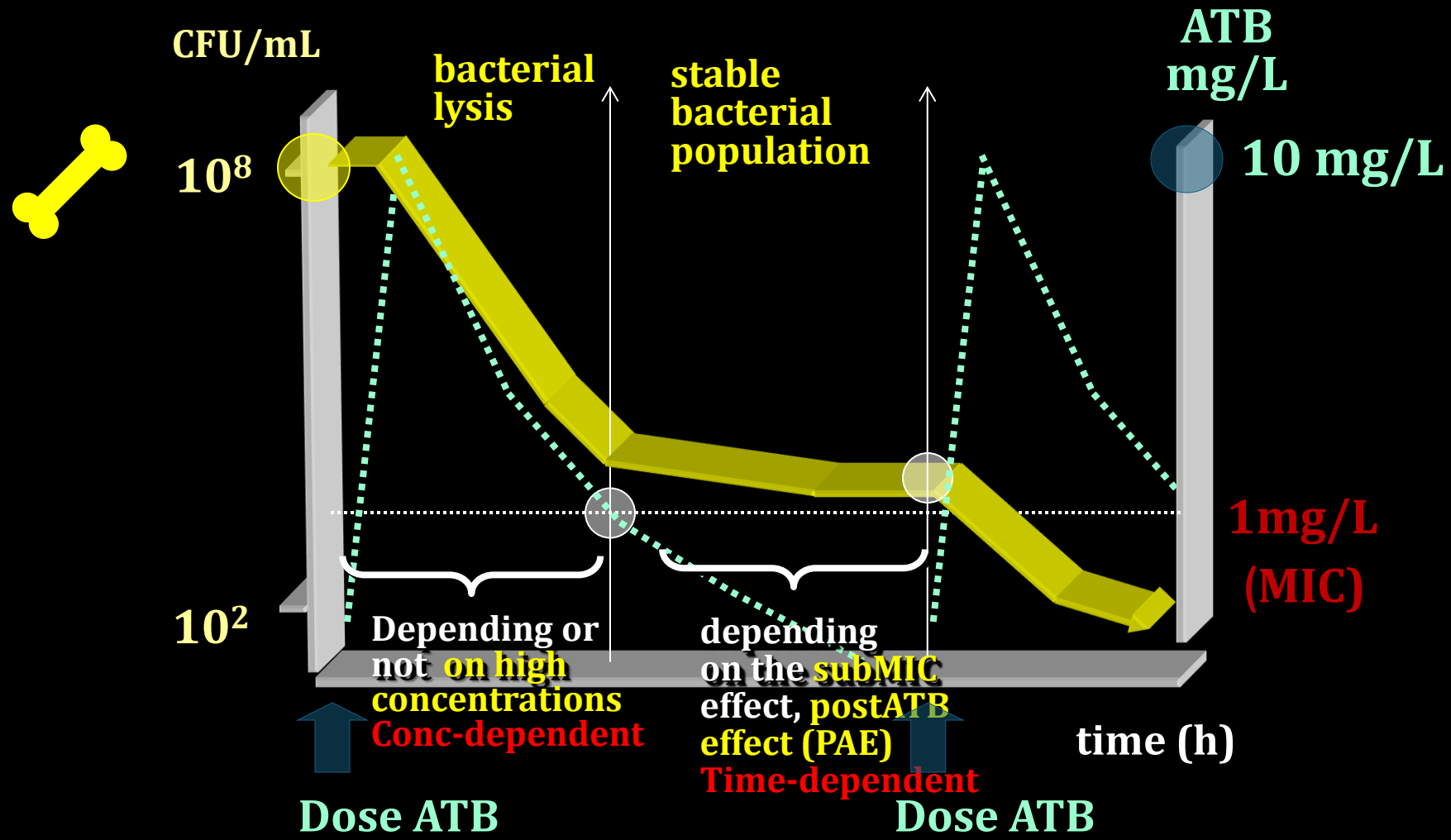
Atb concentration



Patters of antimicrobial activity based on PK/PD



Patterns of antimicrobial activity based on PK/PD



Patrones de actividad antibacteriana y targets PKPD

1. **Concentración-dependiente** y efecto postantibiótico prolongado (EPA)

C_{max}/CMI o AUC_{24h}/CMI

Aminoglicósidos
Fluoroquinolonas
Rifampicina

2. **Tiempo-dependiente** y EPA moderado o mínimo

% free time >MIC

Penicilinas
Cefalosporinas
Carbapenems

3. **Concentración-dependiente con dependencia del tiempo**

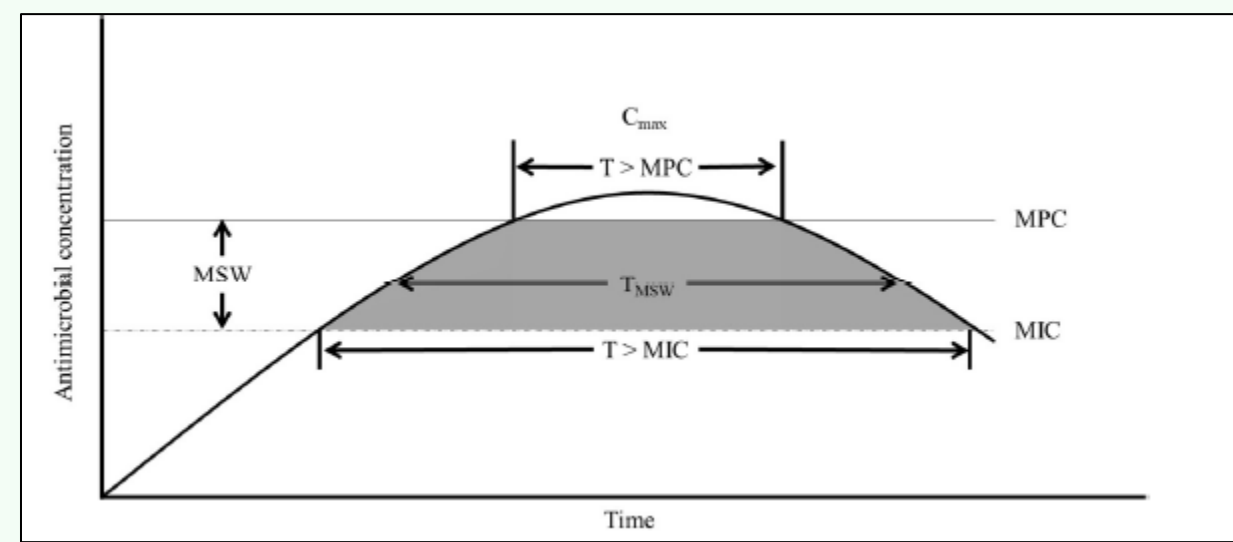
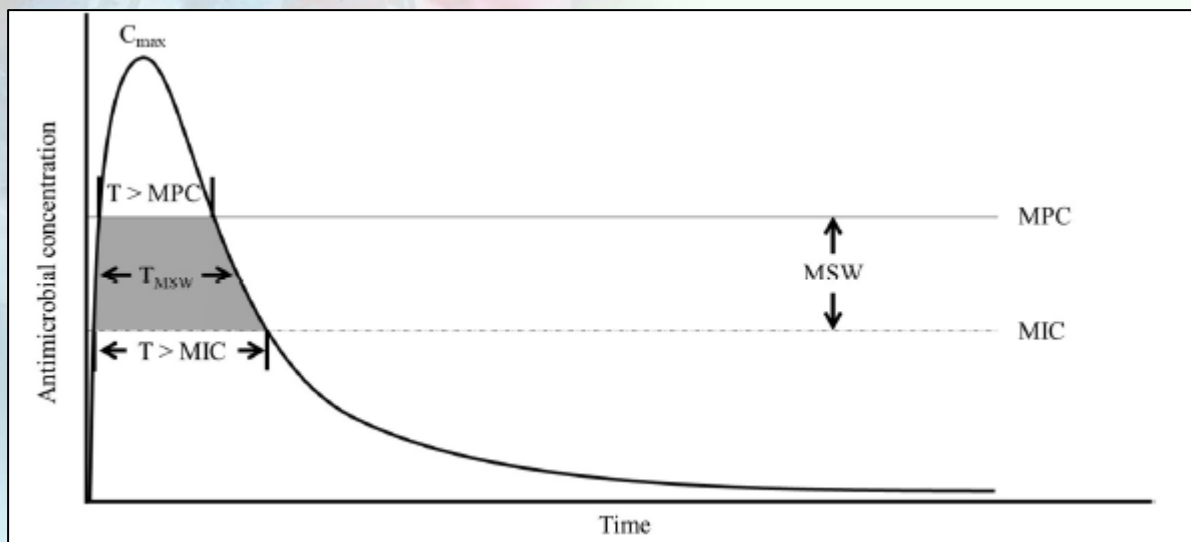
AUC_{24h}/CMI

Glucopéptidos
Linezolid
Daptomicina
Colistina
Clindamicina

Craig WA. Infect Dis Clin North Am 2003
Pea F. Clin Infect Dis 2006
Scaglione F. Exp Rev Anti Infect Ther 2006
Levison ME. Infect Dis Clin N Am 2004

Estrategias para optimizar el PK/PD

Pattern	PK/PD target	Objective	Dosing strategy
Concentration-dependent and long PAE	C_{max}/MIC AUC_{0-24h}/MIC	$\uparrow C_{max}$ and AUC	Dose increase Extended Interval (c/24h)



Antimicrobianos infecciones osteoarticulares

FÁRMACO	ÍNDICE PK/PD	VALOR ÓPTIMO	PKPD EN TDM
Vancomicina	AUC _{24h} /CMI	≥ 400 (400-600)	Valle = 15-20 mg/L Valle, pico, estimar AUC
Betalactámicos (ceftazidima, cefepime, meropenem)	Free t > CMI	100% free T > CMI 100% free T > 4 veces CMI	valle > CMI valle > 4 veces CMI
Linezolid	T > CMI AUC _{24h} /CMI	100% T > MIC ≥ 80-100	Valle > CMI (valle > 2-4) Valle < 8 mg/L
Fluoroquinolonas	Cmax/CMI AUC _{24h} /CMI	≥ 8-12 ≥ 80-120	Pico > CMI Valle, pico estimar AUC
Daptomicina	AUC _{24h} /CMI	> 666	Valle, pico, estimar AUC
Clindamicina	Free t > CMI AUC _{24h} /CMI	No establecido	-
Dalbavancina	Free AUC _{24h} /CMI Cmin	111 Cmin o valle > 8,04 mg/L	Valle > 8,04 mg/L
Colistina	AUC _{24h} /CMI	Css : 2-2,5 mg/L	Valle: 2-2,5 mg/L
Doxiciclina	AUC _{24h} /CMI	> 15-25	Valle, pico, estimar AUC
Rifampicina	Cmax/CMI	No establecido	-

TDM vancomicina en infecciones osteoarticulares

Article

Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin Concentrations for the Management of Bone and Joint Infections: An Urgent Need

- A total of **94 patients** were included
- TDM on day 2 of treatment
- PKPD target of vancomycin ($AUC_{24H}/MIC = 400-600$)
 - 22 (23.4%) infratherapeutic
 - 42 (44.7%) optimal
 - 30 (31.9%) supratherapeutic
- Nephrotoxicity rate was 22.7%.
- More than **50% of patients did not achieve** an optimal PK/PD



¿Qué sucede en las infecciones osteoarticulares?

Limitaciones del PKPD clásico

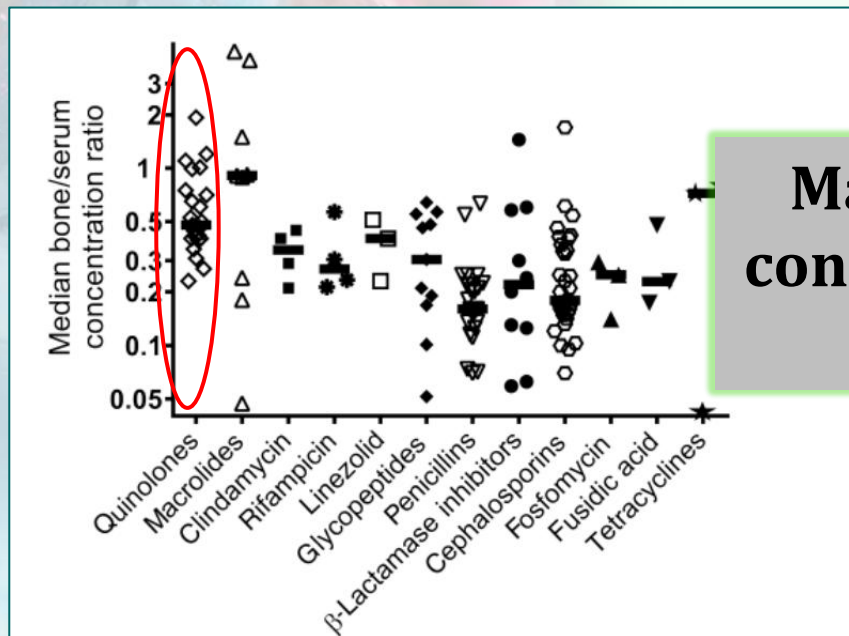
- Targets PKPD definidos **en plasma**, no en el lugar de la infección
- ¿Niveles de antimicrobianos a nivel local suficientes si $>$ CMI?
- Penetración limitada en hueso
- Datos PD establecido en base a:
 - CMI: concentración mínima inhibitoria
 - CMB: concentración mínima bactericida

Reflejan la sensibilidad de las células bacterianas planctónicas

¿Y en el biofilm?

Bone penetration

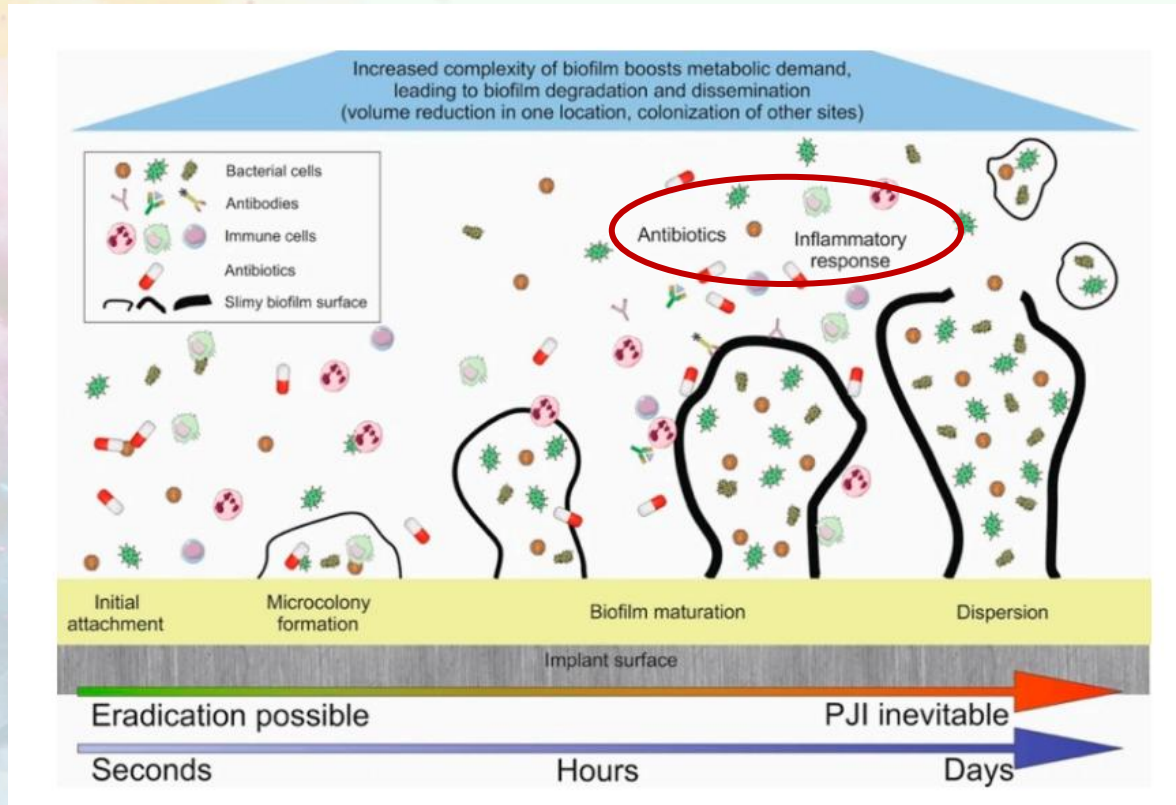
- Hueso esponjoso más vascularizado y con más fluido extracelular ⇒ mayor capacidad penetración antimicrobianos
- Hueso inflamado > hueso sano > necrosis o isquemia
- Falta de estandarización en la metodología de determinación de niveles en hueso
- Datos poco concordantes de **ratios de conc. hueso/plasma**



Mayoría de antibióticos con niveles en hueso > CMI de los patógenos

Antibiotic	Average cancellous bone concentration, µg/mL	Average cortical bone concentration, µg/mL	Average joint concentration, µg/mL
Penicillin G	Undetectable		NA
Amoxicillin/ clavulanate	27.8/2.5	37.4/3.6	NA
Oxacillin	NA	4	3.4
Cloxacillin	NA	3.8 ^b	0.5
Dicloxacillin	NA	3.8 ^b	NA
Flucloxacillin	89.5	Detectable	NA
Piperacillin/ tazobactam	40.5/detectable	35.5/detectable	69.9/7.7
Cefazolin	75.4	Detectable	112.2
Cephalexin	4.2 ^b		15.8
Cefadroxil	5.1		NA
Ceftriaxone	10.7		NA
Ceftazidime	32.1 ^b		NA
Cefepime	99.8	67.6	NA
Imipenem	NA		13.8
Meropenem	10.6 ^b		12.5
Ertapenem	9.9	6.1	19.8
Aztreonam	16 ^b		83
Amikacin	Detectable		Detectable
Gentamicin	Detectable		Detectable
Ciprofloxacin	13.8 ^b		NA
Levofloxacin	10	4.6	8.9
Moxifloxacin	2.8 ^b		3.4 ^c
Doxycycline	3 ^b		NA
Vancomycin	3.8	4.5	NA
Daptomycin	21.4 ^b		21.6
Linezolid	6.4 ^b		> 4
Clindamycin	6.9 ^b		2
TMP/SMX	6.8/35.8 ^b		Detectable
Fosfomicin	NA		NA
Rifampin	6.5	1.3	NA
Metronidazole	5.6 ^d	5.7 ^d	5.6
Dalbavancin	13.4 ^d	4.2 ^d	NA
Oritavancin	27 ^{c,d}	65.6 ^{c,d}	NA

PKPD en biofilms



Biofilms maduros \Rightarrow tolerancia a antibióticos:

- Bacterias persistentes
- Microcolonias intracelulares
- Baja tasa de multiplicación
- Estado metabólico latente o quiescente (metabolismo reducido): bacterias quiescentes
- Dificultad penetración atb dentro de la matriz extracelular o quelación
- Falta de nutrientes y oxígeno en capas profundas

↓
Condiciones anaeróbicas

Alta tasa de fracaso terapéutico

Hengzhuang W. *Microbial Biofilms* 2014

Ciofu O. *APMIS* 2017; 125: 304–319.

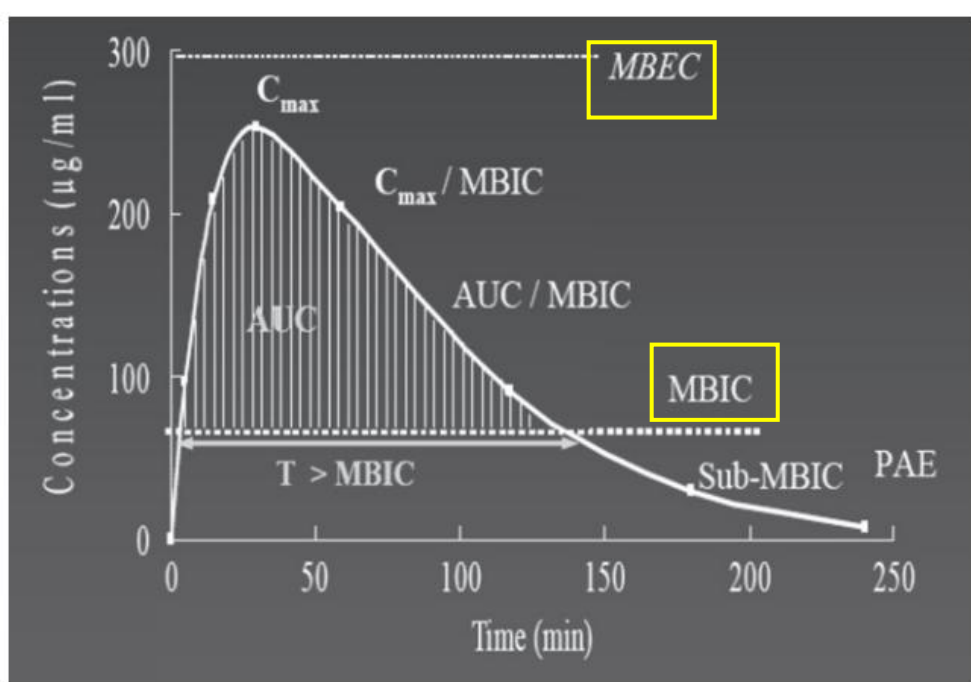
Gallo J et al. *J. Clin. Med.* 2020

Gianfranco Donelli (ed.), *Methods in Molecular Biology*, vol. 1147

Tolerancia o resistencia fenotípica de los biofilms

Causas	Tipo de antibiótico
Reducción difusión antibióticos a través de la matriz: en especial los polares o con carga	Vancomicina Daptomicina
Acción quelante (alginatos)	Tetraciclinas
Células persistentes	BL, vancomicina
Condiciones anaeróbicas	Aminoglicósidos
Mayor producción betalactamasas	BL

Targets PK/PD en biofilms



Nuevos conceptos:

Minimal biofilm inhibitory concentration (MBIC)

Minimal biofilm eradication concentration (MBEC)

$MBEC > MBIC$

Biofilm inmaduro o maduro

$MBIC \gg MIC$

No tests de rutina para la práctica clínica diaria
NO se dispone de puntos de corte de sensibilidad

PK/PD en el biofilm

PK/PD targets para antibióticos por vía sistémica

- Se han definido para bacterias planctónicas
- Se basa en la Minimum Inhibitory Concentrations (MIC)
- Ejemplo: vancomicina CMI para SARM: 2 mg/L

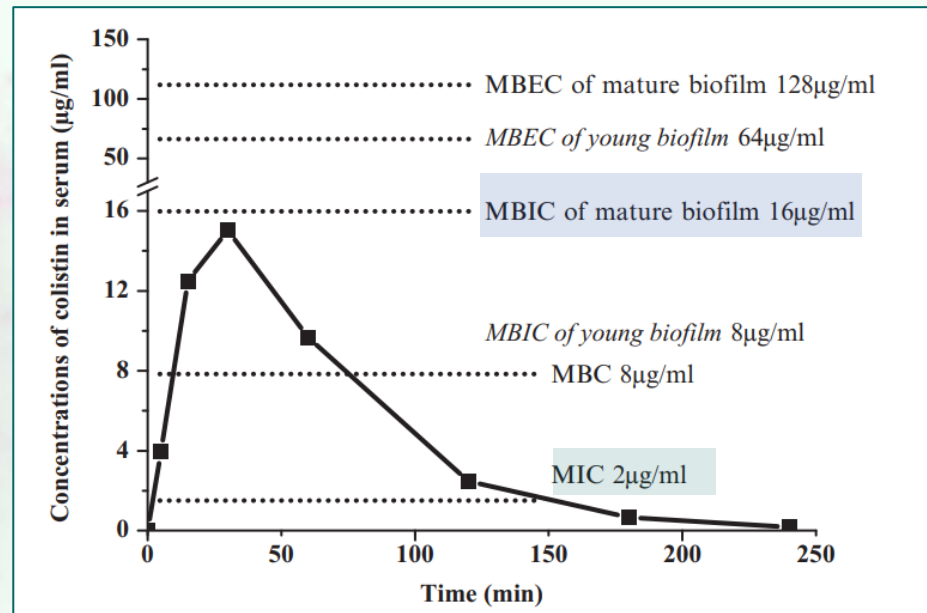
PK/PD targets para antibióticos locales para erradicar biofilms

- No bien definidos
- Se basan en la Minimum Biofilm Eradication Concentration (MBEC) >>> MIC
- Ejemplo: vancomicina MBEC of 1000 mg/L

PKPD en biofilms

Se determinan en modelos pkpd *in vitro* o *in vivo*

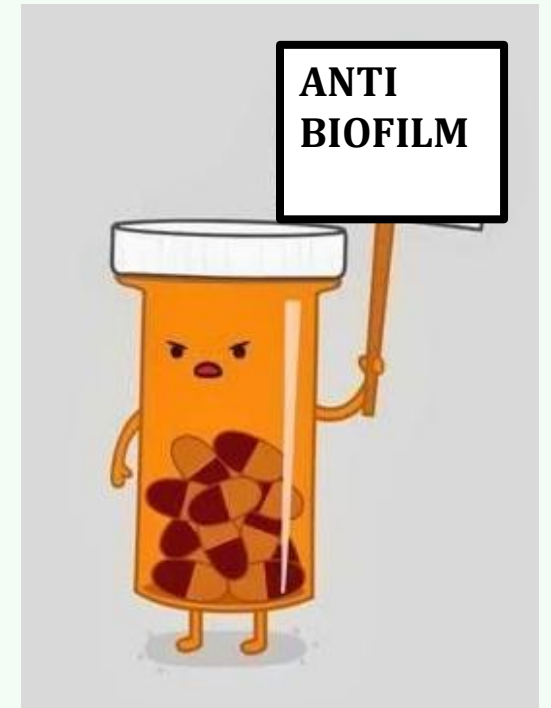
Pk de colistina y imipenem en suero en modelo *in vivo* murino de biofilm por *P. aeruginosa*



PKPD de colistina

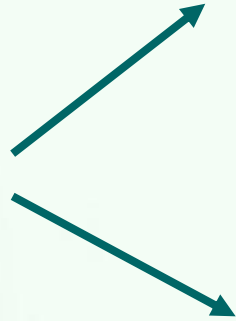
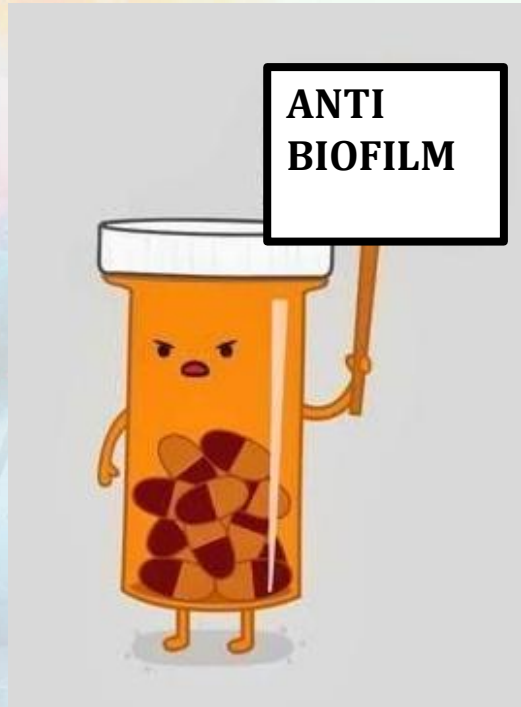
Antibióticos activos frente a biofilms

- Buena penetración ósea
- Capacidad de penetrar en las capas profundas del biofilm
- Potente actividad capaz de erradicar las bacterias del biofilm
- Buena BD oral
- Buena tolerabilidad oral



Se requieren concentraciones mucho más altas de antibióticos (x 100-1000)
NO alcanzables in vivo tras administración sistémica sin toxicidad

What are the best antibiofilm antibiotics?



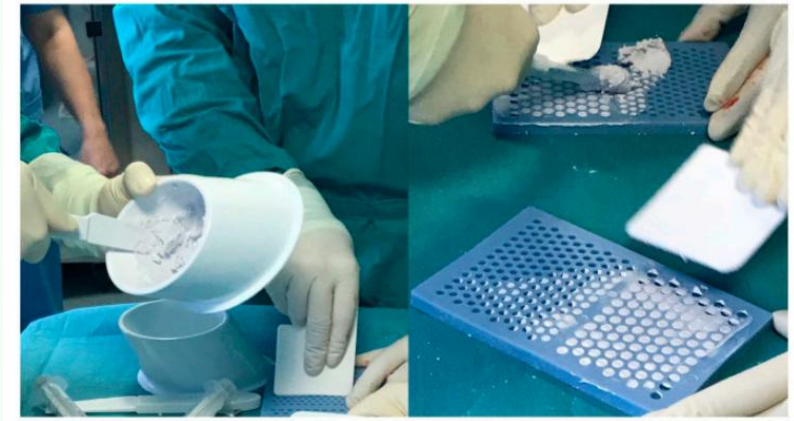
Rifampicina



Ciprofloxacino

Antibióticos locales: ventajas

- La llegada del antibiótico no se ve comprometida por necrosis o isquemia local
- Se consiguen concentraciones en tejidos infectados >>> CMI (biofilms)
- Exposición sistémica reducida:
 - ↓ efectos adversos
 - ↓ resistencias bacterianas
 - Preservación de la microbiota



Hay que considerar múltiples factores:
carriers, espectro, toxicidad,
concentración, pk, reabsorción, etc.

Nueva evidencia en PK/PD

- Development of a pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation model for osteomyelitis and usefulness of **tedizolid** as an alternative to vancomycin against MRSA osteomyelitis
- **PK/PD Analysis of High-Dose Daptomycin** Use in the Treatment of Bone and Joint Infections: Data from a Real-World Setting
- Population **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dalbavancin** and C-Reactive Protein in Patients with Staphylococcal Osteoarticular Infections

Key points

- La selección del tratamiento óptimo de las infecciones osteoarticulares debe considerar la optimización del PKPD de los antimicrobianos
- Los índices PKPD clásicos (C_{max}/CMI , $T > CMI$ y AUC/CMI) se han desarrollado en células planctónicas y no son adecuados para los biofilms
- Los targets PKPD en células del biofilm requieren de niveles muy elevados de antibióticos, solo alcanzables con uso local
- Hay pocas experiencias de monitorización terapéutica de niveles plasmáticos en infecciones osteoarticulares



Muchas gracias