



**Osakidetza**

eman ta zabal zazu



**Universidad  
del País Vasco**

**Euskal Herriko  
Unibertsitatea**

---

---

**Evaluación de la eficacia de tigeciclina y vancomicina frente a aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MRSA) de Bélgica, Reino Unido y España mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico y simulación de Monte Carlo**

A. Isla<sup>1</sup>, E. Asín<sup>1</sup>, A. Canut<sup>2</sup>, M.A. Solinís<sup>1</sup>, A. Labora<sup>2</sup>, J.L. Pedraz<sup>1</sup>, A.R. Gascón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Santiago Apóstol, Vitoria-Gasteiz.

**III JORNADAS DE MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN EN BIOMEDICINA  
Barcelona 26-27 de Noviembre 2009**

# INTRODUCCIÓN

---

---

*S. aureus*: causa importante de infección



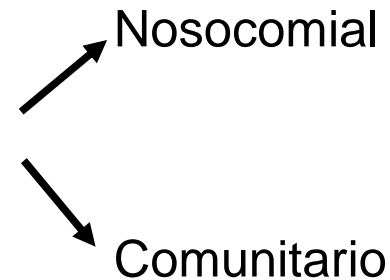
Resistencias:

MRSA ⇒ 1961 Inglaterra, 2 años después de la introducción de meticilina

⇒ 30% MRSA en España,

⇒ 40% MRSA en Bélgica, Irlanda y Reino Unido

Resistencias a otros agentes: quinolonas, macrólidos, aminoglucósidos



# INTRODUCCIÓN

---

---

MRSA



Vancomicina

Tratamiento de primera elección en  
infecciones graves por MRSA



Raros casos de resistencia

Incremento en la incidencia de aislados con sensibilidad intermedia

Se han descrito fracasos terapéuticos en el tratamiento de infecciones causadas por aislamientos de MRSA con CMI = 1 - 2 mg/mL, aunque dentro del rango de sensibilidad

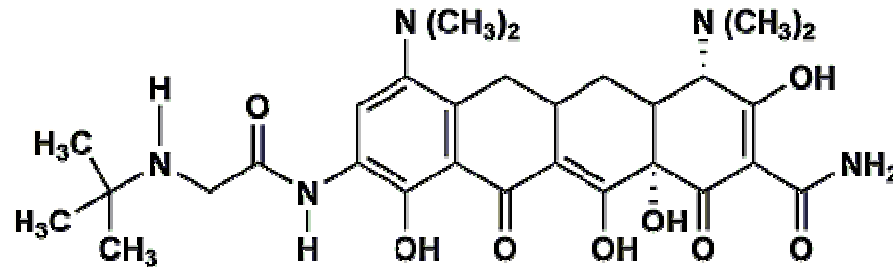
# INTRODUCCIÓN

Necesaria la búsqueda de nuevos compuestos con actividad frente a estos microorganismos multirresistentes

**Tigeciclina**

**Tigecycline**

**C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>**



Grupo: glicilglicinas

Punto de corte CMI *Staphiloccoccus* spp.

S ≤ 0,5 mg/L

R > 0,5 mg/L

# INTRODUCCIÓN

---

---

Necesario valorar la eficacia de estas nuevas alternativas terapéuticas



Análisis PK/PD  
Simulación de Monte Carlo

Características farmacocinéticas  
Patrones de sensibilidad específicos de cada zona geográfica

# OBJETIVO

---

---

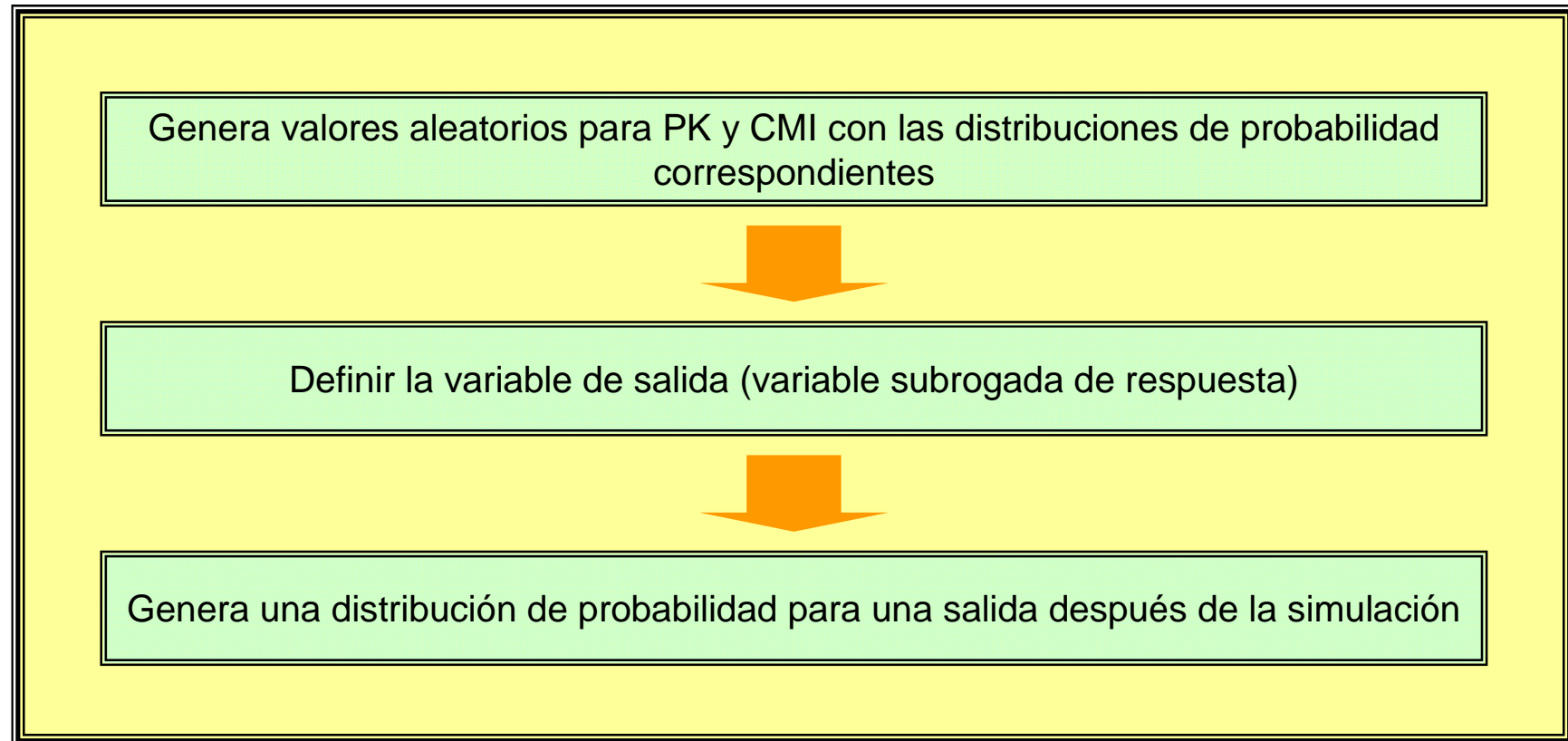
Comparar mediante análisis PK/PD y simulación de Monte Carlo la eficacia de tigeciclina frente a vancomicina en el tratamiento de infecciones por MRSA en función de la sensibilidad de aislados clínicos recogidos en Bélgica, Reino Unido y España.

# METODOLOGÍA

---

---

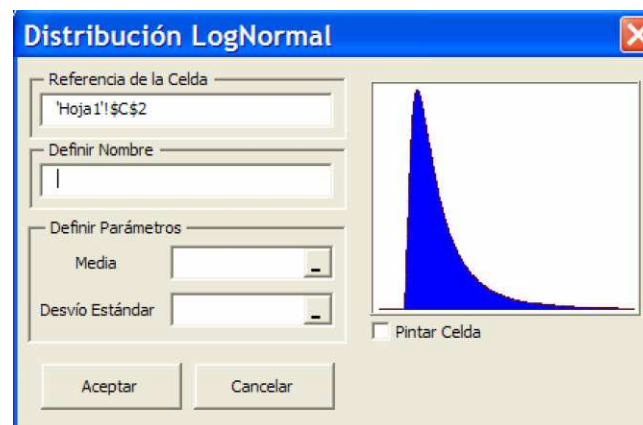
MC: proceso de simulación que utiliza números aleatorios para derivar una salida.



# Distribución de las variables de entrada

## PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

	CL (ml/min)	AUC <sub>24</sub> (mg·h/mL)
Vancomicina	79,5 ± 33,3	
Tigeciclina		6,14±0,76



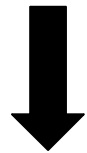
Rushing TA, Ambrose PJ (2001). Clinical application and evaluation of vancomycin doping in adults. J Pharm Technol 17:33-38  
Muraldhiaran G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Jan 2005; 49:220-9

# Distribución de las variables de entrada

## DATOS MICROBIOLÓGICOS

Variable de entrada de valor constante

CMI



PTA

**Distribución Discreta**

Referencia de la Celda  
'Hoja1'!\$C\$2

Definir Nombre  
[ ]

Definir Parámetros

Valor	Prob. Ocurrencia
[ ]	[ ]
[ ]	[ ]
[ ]	[ ]
[ ]	[ ]
[ ]	[ ]
[ ]	[ ]

Pintar Celda

Aceptar Cancelar



CFR

# Distribución de las variables de entrada

## DATOS MICROBIOLÓGICOS

**Bélgica** (n=511)

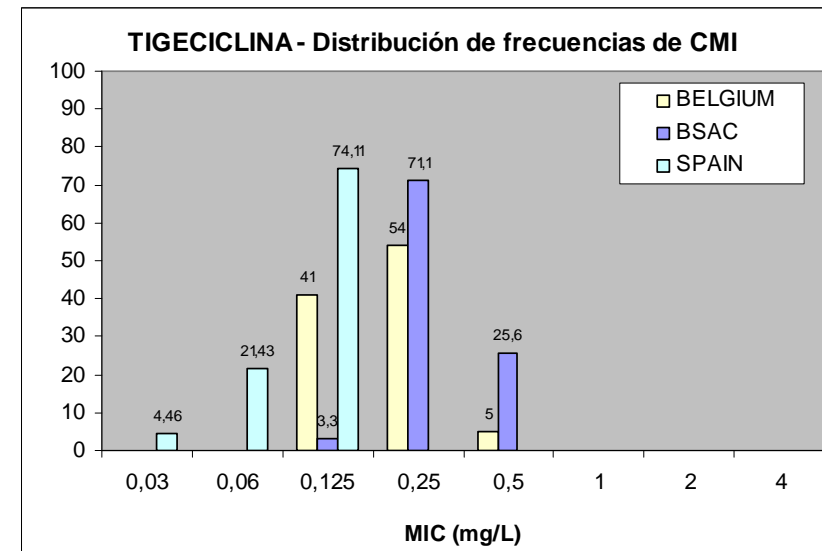
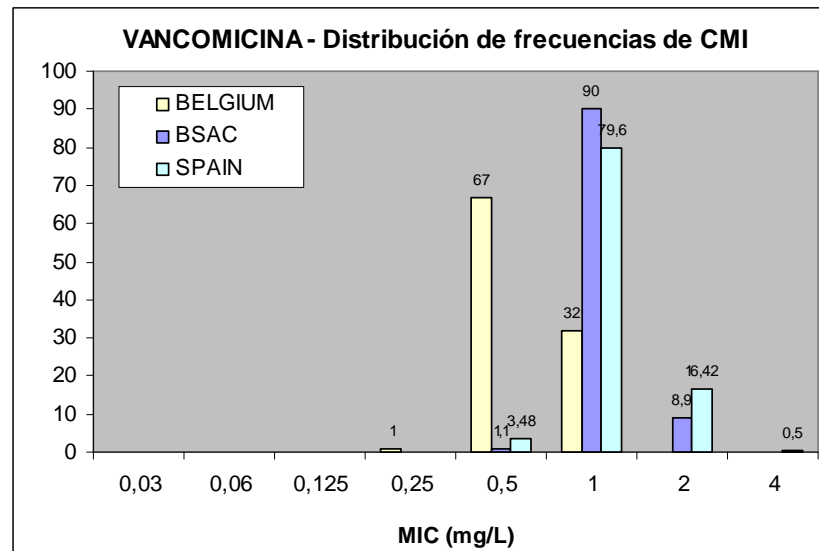
Denis O, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2680-5

**Reino Unido** (n=90)

BSAC Resistance Surveillance Project. <http://www.bsacsurv.org/>

**España** (n=112)

Betriu C, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2006: 437-444



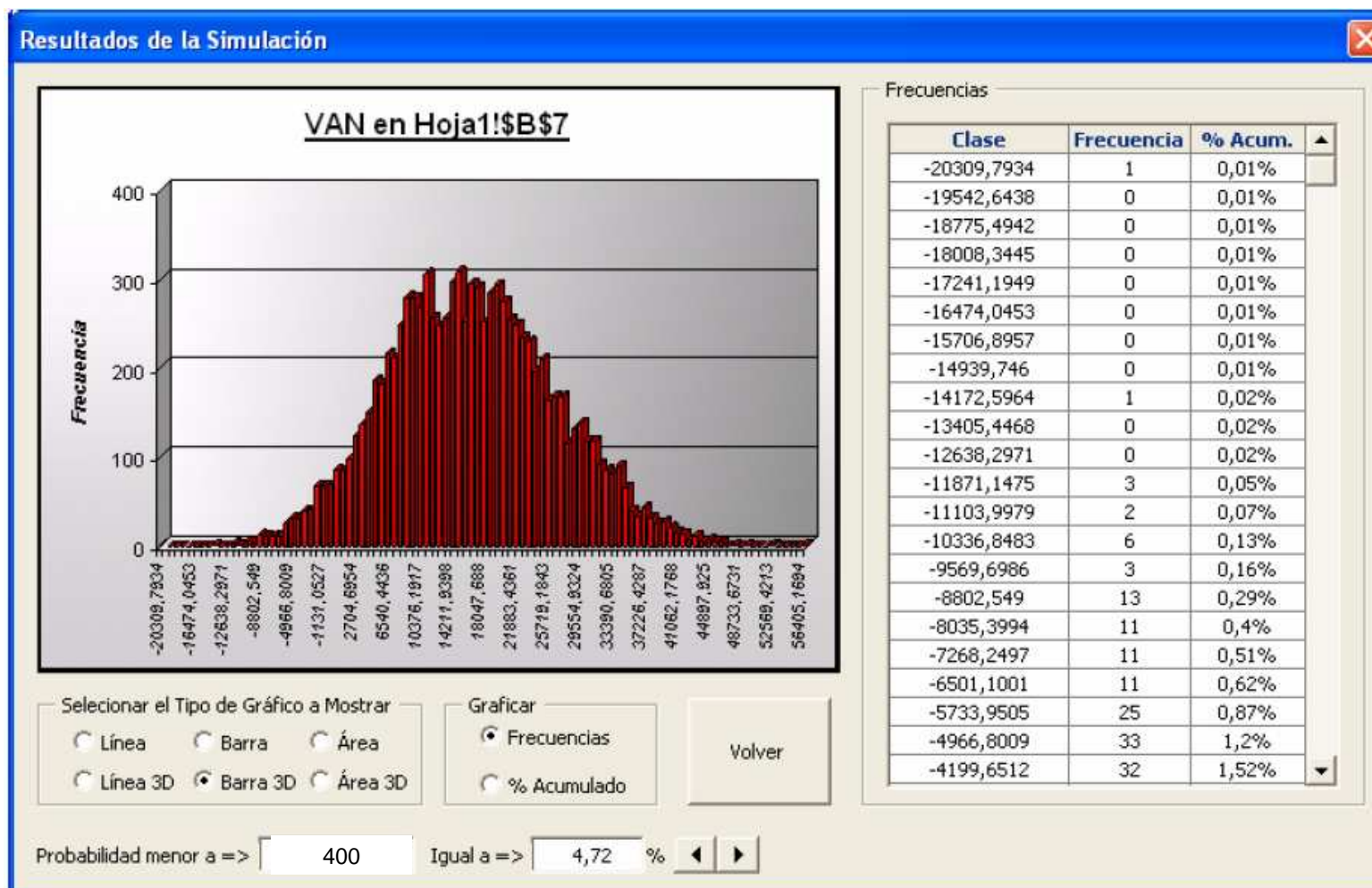
## Dosis y variable de salida

	Regímenes de dosificación	Variable	Punto de corte
Vancomicina	1000 mg / 24 h 1000 mg / 12 h 1000 mg / 8 h 1500 mg / 8 h 1500 mg / 6 h 2000 mg / 12 h	$ABC_{24h}/CMI$	400 <sup>a</sup>
Tigeciclina	50 mg / 12 h	$ABC_{24h}/CMI$	18 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rybak M, et al. Am J Health Syst Pharm 2009;66(1):82-98

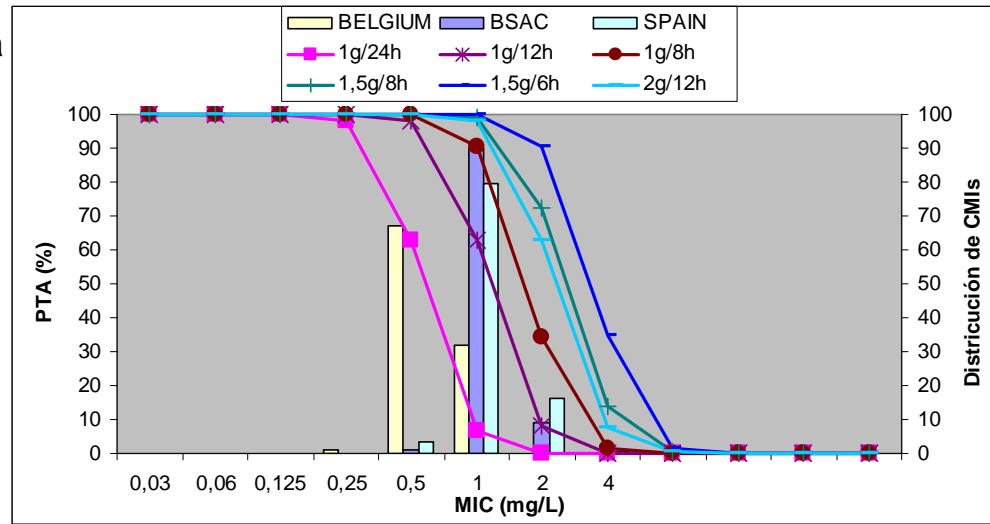
<sup>b</sup> Ambrose et al. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009; 63

# Resultados de la simulación

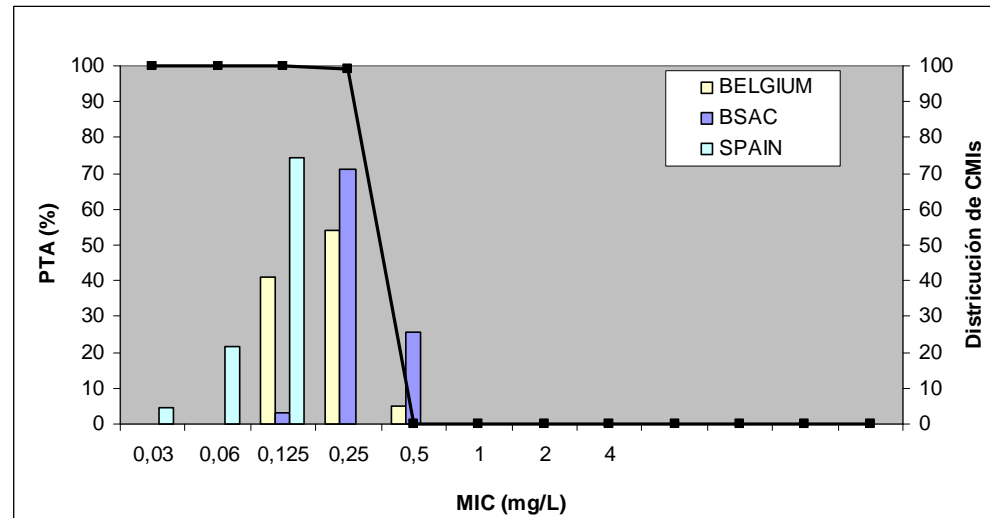


# RESULTADOS

Vancomicina



Tigeciclina



# RESULTADOS

	Punto de Corte	Dosis	CFR Bélgica	CFR Reino Unido	CFR España
Vancomicina	ABC <sub>24</sub> /CMI>400	1000 mg / 24 h	45	7	8
		1000 mg / 12 h	87	59	55
		1000 mg / 8 h (3g)	97	86	81
		1500 mg / 8 h (4,5g)	100	97	94
		1500 mg / 6 h (6g)	100	99	98
		2000 mg / 12 h (4g)	99	95	92
Tigeciclina	ABC <sub>24</sub> /CMI>18	50mg/12h	95	74	100

# CONCLUSIONES

---

---

## **Vancomicina:**

Bélgica  $\Rightarrow$  necesario administrar por lo menos 3 g/día (1g/8h) para obtener una alta probabilidad de éxito,

Reino Unido y España  $\Rightarrow$  sólo se puede garantizar una FRA>90% con pautas que suponen la administración de al menos 4g diarios de vancomicina.

## **Tigeciclina:**

Con dosis de 50 mg/12h se obtienen altas probabilidades de éxito frente a las cepas clínicas aisladas en Bélgica (95%) y España (100%), pero la probabilidad de éxito es más baja en el Reino Unido (74%).