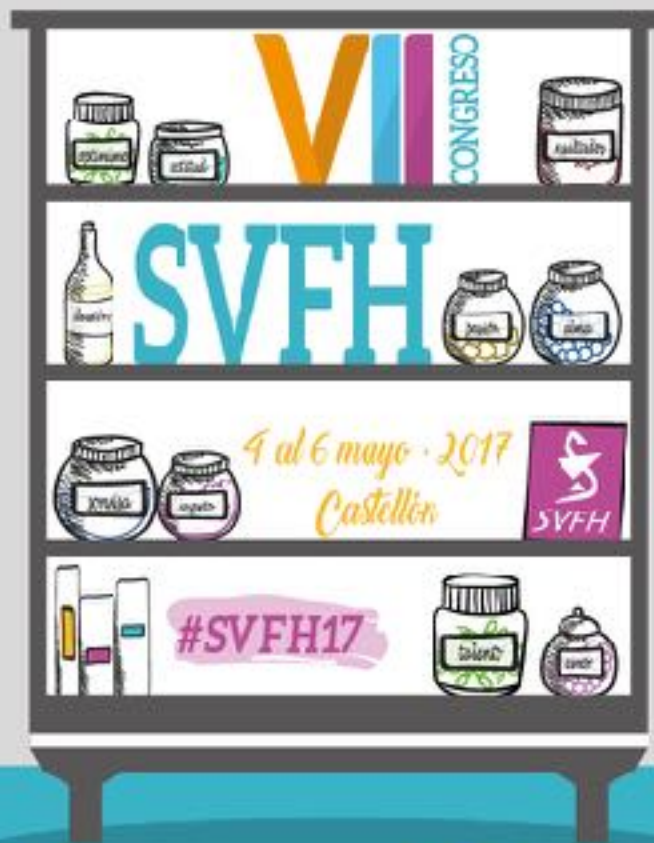


Individualización posológica del tratamiento con caspofungina en el paciente crítico

Alejandro Pérez Pitarch
Hospital Clínico Universitario de Valencia



www.svfh.es



[@SVFH_](https://twitter.com/SVFH_)

Antecedentes

Caspofungina

Indicaciones aprobadas:

Candidiasis invasivas y aspergilosis

Tratamiento empírico en pacientes **febriles neutropénicos**.

En el paciente crítico:

como **primera línea** de tratamiento en los casos de **candidiasis invasiva**.

Dosis de carga	Pauta de mantenimiento
70 mg	Peso \leq 80 kg \rightarrow 50 mg/día Peso $>$ 80 kg \rightarrow 70 mg/día



Antecedentes

Aguilar et al. *Critical Care* (2017) 21:17
DOI 10.1186/s13054-016-1584-3

Critical Care

Open Access



Optimal doses of caspofungin during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients

Gerardo Aguilar^{1*}, Rafael Ferrás², Angel Lozano³, Carlos Izquier⁴, José A. Carbonell⁵, Ana Jurado⁶, Juan Camero⁷, Ferrn Serrats⁸, Jaume Puig⁹, David Navarro¹⁰, Manuel Aza⁹ and F. Javier Belda¹⁰

Keywords: Echinocandins, Continuous renal replacement therapy, Invasive candidiasis

The aim of the present study was to describe the pharmacokinetics of caspofungin in 12 critically ill adult patients with suspected or proven invasive candidiasis who were receiving continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHD).

CVVHD was performed using a polyethersulfone hemofilter (Inventis, Germany). Caspofungin was administered at usual doses. Pre-filter and post-filter blood, ultrafiltrate, and urine samples were collected at steady state on day 1 or later, before the dose infusion started, and

adsorption to the filter hypothesized in other studies with echinocandins [2, 3].

In four patients (33%), the trough concentration of caspofungin was lower than the MIC₅₀ published for *Candida albicans* and *Aspergillus spp.*, including *Candida parapsilosis* (2 mg/L) [4]. On the other hand, among echinocandins, micafungin has been associated with 1 log kill/24 h in a murine model of disseminated candidiasis when an AUC/MIC of 865, 450, or 1185 is achieved for *Candida albicans*, *Candida glabrata*, or *C. parapsilosis*, respectively



#SVFH17

Objetivos

- Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de caspofungina para:
 - Explorar la idoneidad en el paciente crítico de la pauta posológica aprobada mediante **simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD)**.
 - Desarrollar y aplicar **software** para la individualización del tratamiento con caspofungina en el paciente crítico.

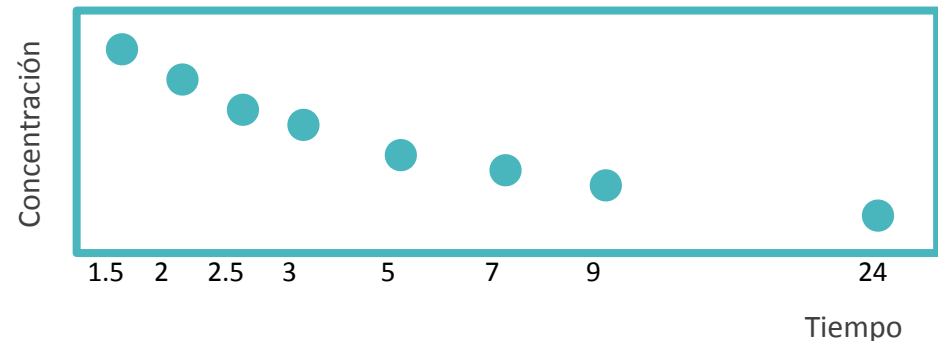


Materiales y Métodos

- Población de estudio: pacientes críticos en tratamiento con caspofungina.

- Esquema de muestreo

- Día 3 o posterior



- Determinación de concentraciones:

- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)



Materiales y Métodos

1

Modelización no
lineal de efectos
mixtos

NONMEM7™

The program for Nonlinear
Mixed Effects Modeling



**Modelo
Farmacocinético de
Caspofungina**



2

Simulación de ensayos clínicos

3

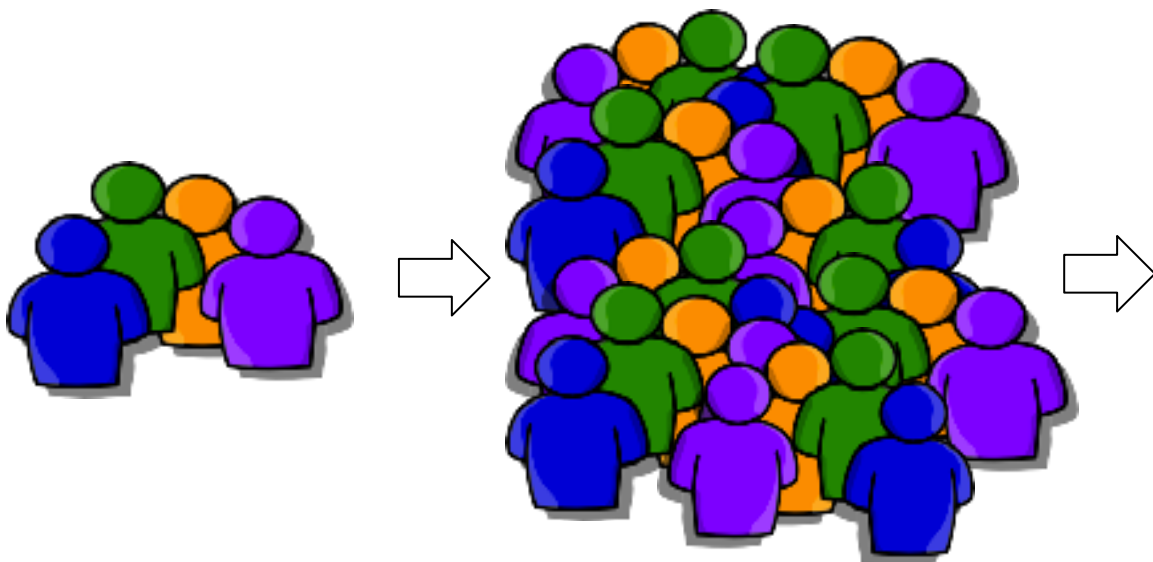
Desarrollo y aplicación de
software para la individualización
posológica



#SVFH17

Materiales y Métodos

2 Simulación de ensayos clínicos: SIMULACIONES DE MONTE CARLO



x 10.000 pacientes

Regímenes de dosificación:

70 mg → 70/50 mg/día

70 mg/día

100 mg/día

200 mg/día



Materiales y Métodos

2 Simulación de ensayos clínicos: SIMULACIONES DE MONTE CARLO

Objetivos PK/PD:

Candidiasis

C. albicans → $AUC/MIC \geq 865$
C. glabrata → $AUC/MIC \geq 450$
C. parapsilosis → $AUC/MIC \geq 865$

Aspergilosis

$10 \leq C_{max}/MEC \leq 20$

Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis. 2012;54:1110-22.

Antachopoulos C, Meletiadiis J, Sein T, Roilides E, Walsh TJ. Concentration-dependent effects of caspofungin on the metabolic activity of Aspergillus species. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:881-7



Materiales y Métodos

3 Desarrollo y aplicación de software para la individualización posológica

Muestras obtenidas en
práctica clínica

Parámetros
farmacocinéticos
individuales

Estimación Bayesiana

NONMEM7
The program for Nonlinear
Mixed Effects Modeling

Simulación de nuevas pautas
de tratamiento y
comparación de resultados

NONMEM7
The program for Nonlinear
Mixed Effects Modeling



#SVFH17

Materiales y Métodos

3 Desarrollo y aplicación de software para la individualización posológica

Muestras obtenidas en
práctica clínica



Estimación bayesiana de
parámetros farmacocinéticos
individuales

Simulación y comparación de
nuevas pautas de tratamiento



Materiales y Métodos

3 Desarrollo y aplicación de software para la individualización posológica

~~Muestras obtenidas en
práctica clínica~~



Parámetros poblacionales

Simulación y comparación de
nuevas pautas de tratamiento



Resultados

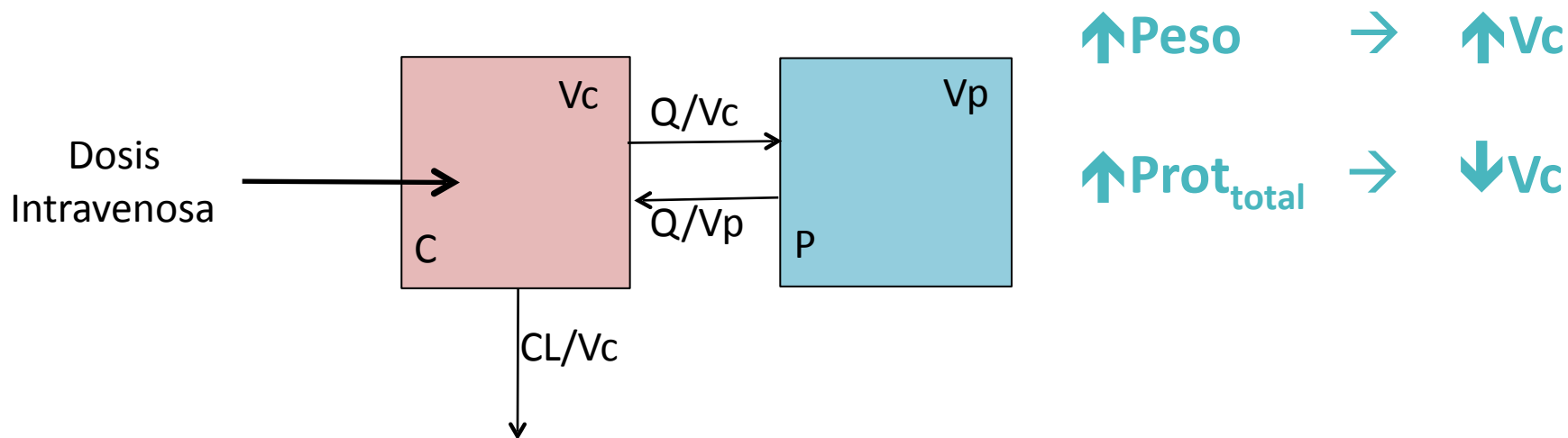
Población para desarrollo de modelo farmacocinético:

Pacientes incluidos (n)	12
Edad (años)	73 (56 – 78)
Género (H/M) (%)	50/50
Peso (kg)	75 (60 – 88))
Proteínas totales (g/dL)	5.6 (4.8 – 6.8)
Creatinina sérica (mg/dL)	0.8 (0.4 – 2.4)
Bilirrubina total (mg/dL)	0.8 (0.6 – 3.1)
Media (min-max)	



Resultados

1 Modelo farmacocinético:



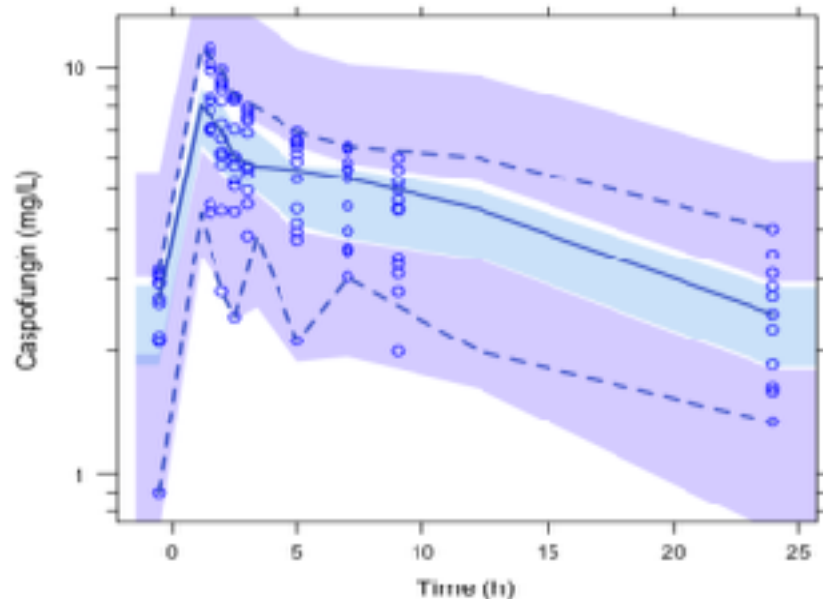
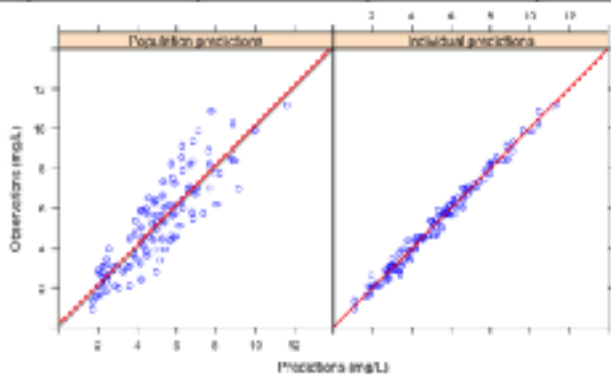
$$V_c = \theta_1 \cdot \frac{\text{Peso}}{\text{Peso}_m} \cdot (1 - \theta_2 \cdot (\text{Prot}_{\text{tot}} - \text{Prot}_{\text{tot-m}}))$$



Resultados

1 Modelo farmacocinético:

Model parameter	Estimate	RSE(%)	Bootstrap results	
			Median	95% CI
Fixed effect parameters				
$K_{el} (L^{-1})$	0.0893	6	0.0902	0.0812 - 0.103
$V_c (L)$	6.46	7	6.34	5.40 - 7.53
$K_{12} (\alpha^{-1})$	0.494	13	0.491	0.375 - 0.672
$K_{21} (\alpha^{-1})$	0.392	12	0.395	0.305 - 0.487
$Prot-V_c$	-0.233	24	-0.210	-0.543 - (-0.078)
Between subject variability				
$ETA(K_{el})$	0.0140	20	0.0125	0.0027 - 0.0267
$ETA(V_c)$	0.0460	18	0.0341	0.00729 - 0.0716
Residual error				
Additive error	0.0941	6	0.0902	0.0691 - 0.114



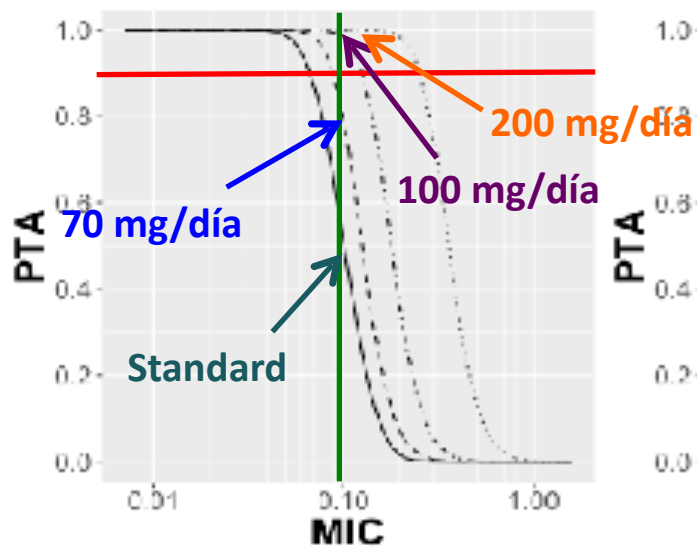
Resultados

2

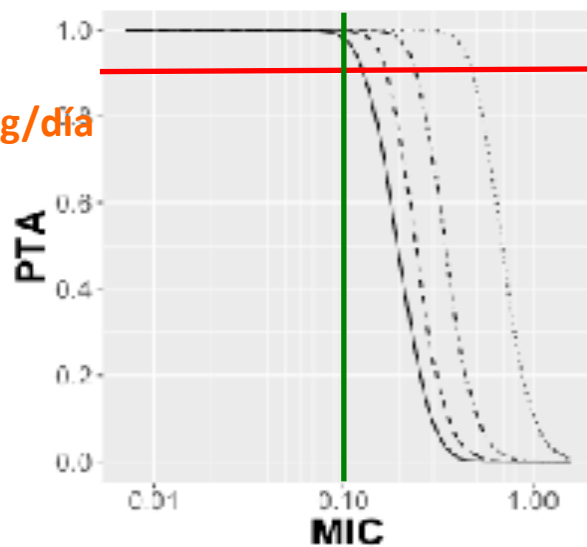
Simulación de ensayos clínicos :

PROBABILIDAD DE ALCANZAR OBJETIVOS PK/PD

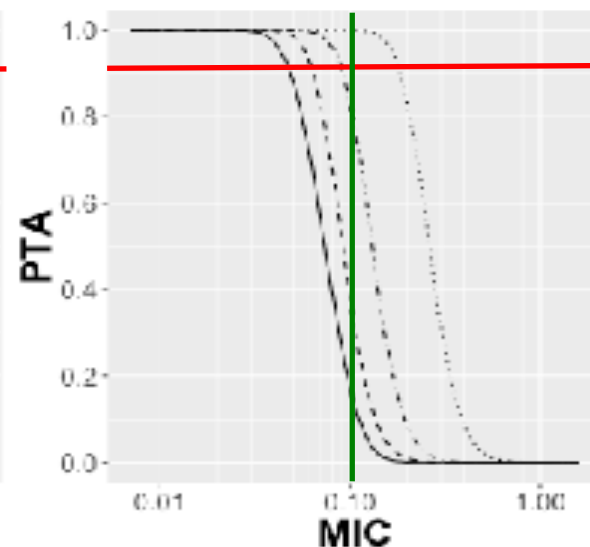
C. albicans



C. glabrata



C. parapsilosis



#SVFH17

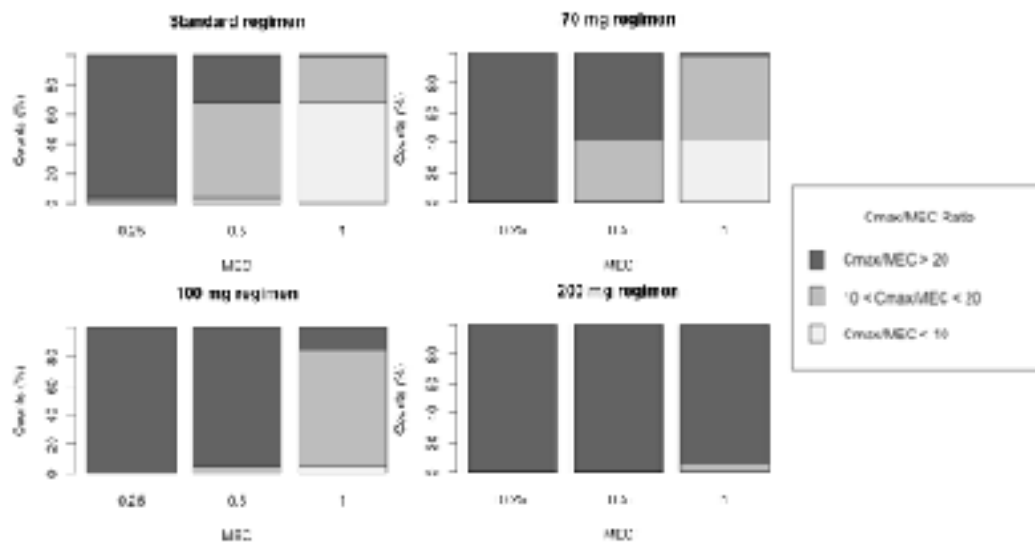
Resultados

2

Simulación de ensayos clínicos :

PROBABILIDAD DE ALCANZAR OBJETIVOS PK/PD

Aspergilosis



MEC = 0.5 → Pauta estándar

MEC = 1 → 100 mg/día



#SVFH17

Resultados

3 Desarrollo de software para la individualización posológica:

The screenshot displays a software interface for individualizing dosing schedules. On the left, a sidebar contains options like 'Insertar dosis única' and 'Eliminar líneas'. The main panel, titled 'New dosing schedule', includes the following parameters:

- New schedule starting date: 03/05/2017
- New schedule starting time (hours): 0
- Number of administrations: 20
- New Dose (mg): 400
- New inter-dose Interval (hours): 24
- Compare with alternative dosing schedule:
- Alternative dose (mg): 100

The graph on the right, titled 'Caspofungin plasma concentration with new dosing schedule', plots concentration (µg/mL) against Date (from 2017-04-20 to 2017-05-09). It shows two curves: a dotted line representing an 'alternative schedule' and a solid blue line representing the 'new schedule'. The AUC/MIC values are displayed as follows:

- AUC/MIC alternative schedule = 2025.5
- AUC/MIC new schedule = 1270.6

A 'Generate Report' button is located at the bottom left of the graph area.

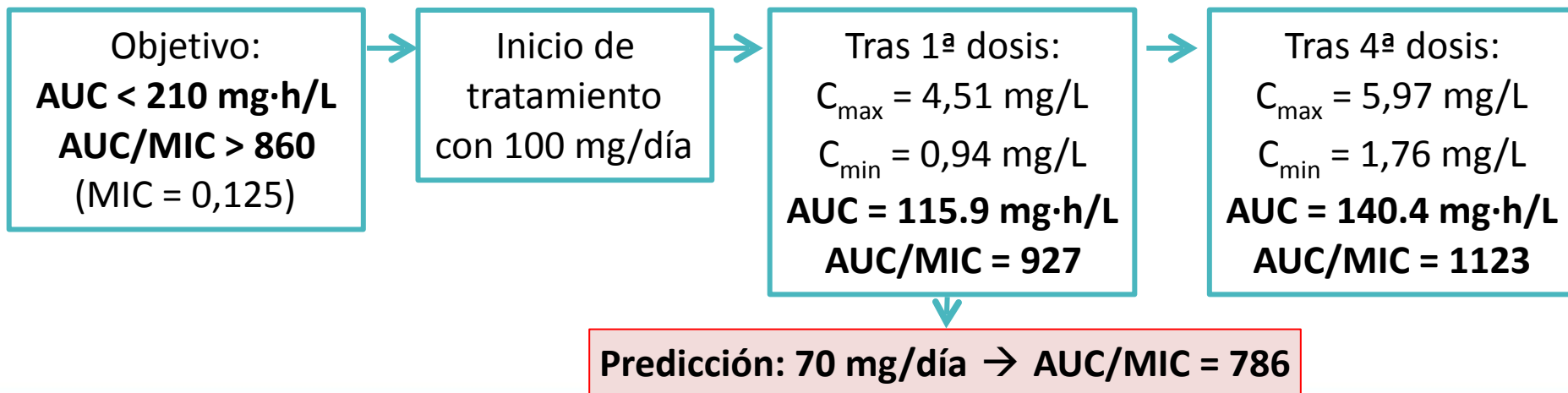


Resultados

3 Aplicación de software para la individualización posológica:

Caso clínico:

- Varón de 57 años con obesidad mórbida (160 kg, 50 kg/m²)
- Ingresado en UCI por shock séptico tras cirugía bariátrica
- Colonización por *Candida* → Riesgo de candidiasis invasiva



Resultados

Acceso libre a PK^R:

<https://perezpitarchpharma.shinyapps.io/Caspofungina/>

<https://perezpitarchpharma.shinyapps.io/Infliximab/>



#SVFH17

Conclusiones

1. Se ha desarrollado un modelo farmacocinético para caspofungina en pacientes críticos, cuya utilidad ha sido demostrada en la práctica clínica.
2. Los resultados del análisis de simulación indican que los pacientes críticos pueden requerir dosis mayores de caspofungina a las establecidas en ficha técnica.
1. Se ha desarrollado un software de manejo sencillo que permite la individualización posológica de caspofungina en el paciente crítico.



Individualización posológica del tratamiento con caspofungina en el paciente crítico

Alejandro Pérez Pitarch
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Gracias por vuestra atención

alejandroperezpitarch@gmail.com



www.svfh.es



[@SVFH_](https://twitter.com/SVFH_)