



# **Proyecto Farmacocinética Poblacional Piperacilina en Unidades de Cuidado Intensivo**

**Daniel S. Parra González**

**Bogotá, agosto de 2018**

# Farmacocinética en pacientes de UCI

En pacientes internados en unidades de cuidado intensivo (UCI) existen cambios fisiopatológicos que alteran el comportamiento PK.

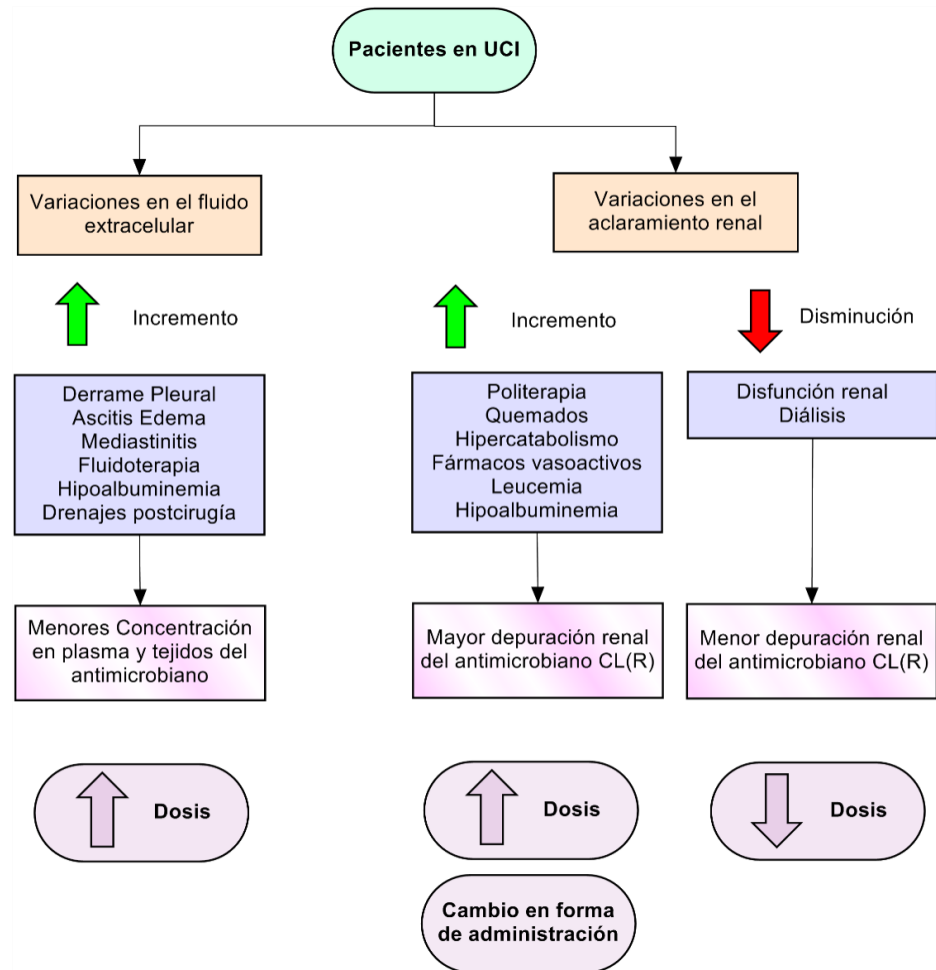
Por tal, la extrapolación de estudios de voluntarios sanos es inapropiada para maximizar el beneficio terapéutico.

Las manifestaciones de la enfermedad pueden alterar  $V_D$  y  $Cl_T$  que puede causar sobre- o subexposición de un antibiótico.

Para conocer el efecto de un estado fisiopatológico en la disposición es importante hacer una clasificación de los antibióticos por propiedades FQ:

**-Hidrofílicos:** aminoglicósidos,  $\beta$ -lactámicos, polimixinas, glicopéptidos, lipopéptidos, lipoglicopéptidos, y fosfomicina.

**-Lipofílicos:** fluoroquinolonas, glicilciclinas, lincosamidas, macrólidos, metronidazol, oxazolidinonas, rifampicina.



# Aumento en Volumen de Distribución

*Sólo en antibióticos hidrofílicos*

En paciente crítico el  $V_D$  se puede alterar con cambios en ECF. Este es ~15-20 L en pacientes sanos, y cambios de 5-10L son sustanciales.

## Sepsis y choque séptico:

Respuesta fuera de regulación del hospedero a la infección. Hay ruptura capilar que permite transferencia de albumina a los tejidos lo que  $\uparrow V_D$ .

Las  $D_L$  deben ser mayores para tener efectividad (relevante en el caso de aminoglicósidos por tener índice  $C_{max}/MIC$ ).

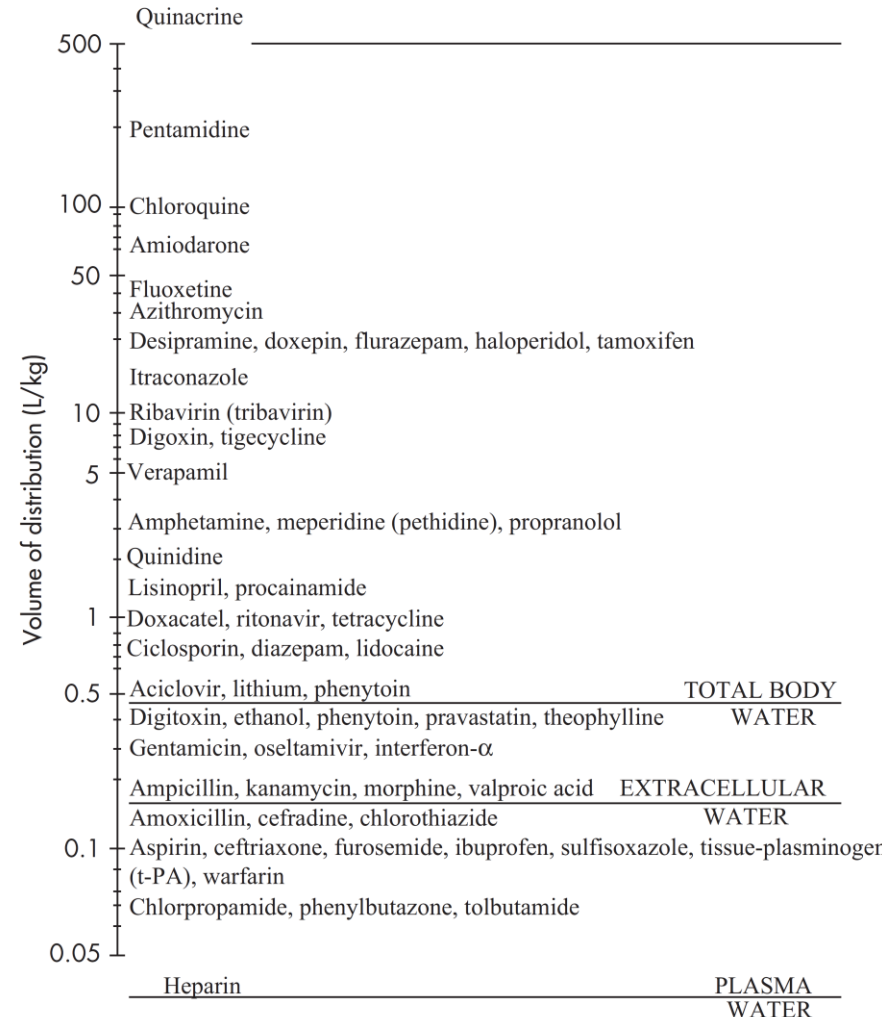
## Hipoalbuminemia:

Puede ser causada por sepsis, por  $\downarrow$  producción (envejecimiento, cáncer, malnutrición, enf. Hepática), o por  $\uparrow$  eliminación (quemaduras extensas, o síndrome nefrótico).

Causa  $\uparrow V_D$  (10-624%) en fármacos con  $f_U = 15-20\%$  por el aumento de la fracción libre. Se ha reportado con CFT, DPT, ETP, flucoxacilina y teicoplanina. Se altera también  $CL_R$  por lo que se debe vigilar  $D_M$

## Efusiones pleurales, pericárdicas, y peritoneales:

Se da el fenómeno del 'tercer espacio', se da un  $\uparrow V_D$  consistente. Se han reportado casos de efus. pleurales con  $\uparrow V_D$  para AG y MEP. En pacientes terminales con ascitis en AG y  $\beta$ -lactámicos. También se puede dar en drenajes quirúrgicos con PIP y MEP.



# Aumento en Eliminación Renal

## *Sólo en antibióticos hidrofílicos*

El mecanismo común podría ser un  $\uparrow$  Flujo Sanguíneo Renal que lleva a  $\uparrow$  TFG y  $\uparrow$  secreción tubular. Se ha definido el clearance renal aumentado (ARC) cuando se tiene  $\text{CrCL} > 130 \text{ mL/min}$

### **Circulación hiperdinámica:**

En la fase temprana de sepsis se puede dar  $\text{GC}(\uparrow) \rightarrow \text{RBF}(\uparrow) \rightarrow$  hiperfiltración glomerular y ARC. La consecuencia es  $\text{CL}_R(\uparrow)$  de antibióticos frente a voluntarios sanos. Se ha observado en DPT, VAN y MEP. Es un factor que puede causar falla de la terapia con  $\beta$ -lactámicos.

### **Daño cerebral traumático o no traumático:**

Hasta 85-100% de pacientes con traumatismos tienen ARC durante la primera semana en la UCI. Podría estar causado por cambios CV o  $\text{ANP}(\uparrow)$ . Se ha observado su efecto en VAN con necesidad de incremento del doble  $D_M$ .

### **Leucemia aguda / Neutropenia Febril:**

El ARC es común en paciente con neoplasias hematológica, se cree estar causado en el periodo post-quimioterapia por lisis celular  $\rightarrow$  carga proteínica alta  $\rightarrow$  hiperfiltración glomerular.

En el caso de NF puede estar dado por  $\text{GC}(\uparrow)$  e hiperfiltración causados por SIRS. Se ha observado con VAN y PIP. Es común, la presencia de hipoalbuminemia en estos pacientes por lo cual se debería hacer TDM.

### **Quemaduras severas:**

Las quemaduras con compromiso  $> 30\%$  TBSA pueden afectar mucho la PK. Se puede dar por el daño térmico y la respuesta sistémica (cambios hemodinámicos).

En la fase aguda ( $< 48 \text{ hrs}$ ) se puede dar cambios de albumina, con hipovolemia,  $\text{RBG}(\downarrow)$ ,  $\text{TFG}(\downarrow)$ . No se deben hacer cambios en dosificación por que bajo  $\text{CL}_T$  se ve compensado por eliminación por la herida.

En la fase hipermetabólica, se tiene una respuesta sistémica, con  $\text{GC}(\uparrow)$ ,  $\text{RVP}(\uparrow)$ ,  $\text{TFG}(\uparrow)$ . En esta fase el ARC hace que  $\text{CL}_T(\downarrow)$ , el efecto es dramático en  $\beta$ -lactámicos.

# Disminución en Eliminación Renal

*Sólo en antibióticos hidrofílicos*

## Falla Renal Aguda:

Es un factor que puede complicar la sepsis, es causada por la respuesta inflamatoria y disfunción microcirculatoria.

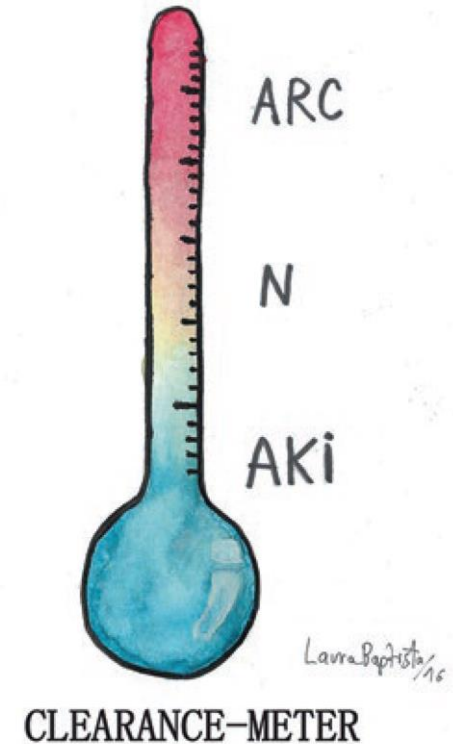
Este fenómeno puede alterar la disposición en fármacos con eliminación renal (en donde,  $CL_T \propto CrCL$ ).

La función renal varía mucho día a día por lo cual debe evaluarse cada 24 hrs y preferiblemente con la eliminación urinaria de Cr por 24 horas.

Se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con  $CrCL < 50 \text{ mL/min}$  en casos con IT bajos.

El ajuste se hace manteniendo  $D_M$  aumentando  $\tau$  en agentes concentración dependientes (para  $\uparrow C_{max}/MIC$ ) como vancomicina.

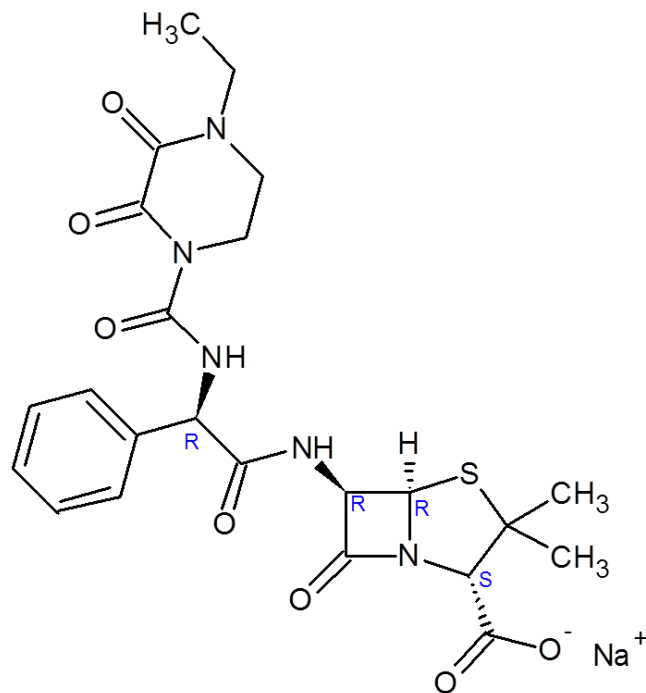
En el caso de agentes tiempo-dependientes ( $\beta$ -lactámicos) se  $\downarrow D_M$  conservando  $\tau$ .



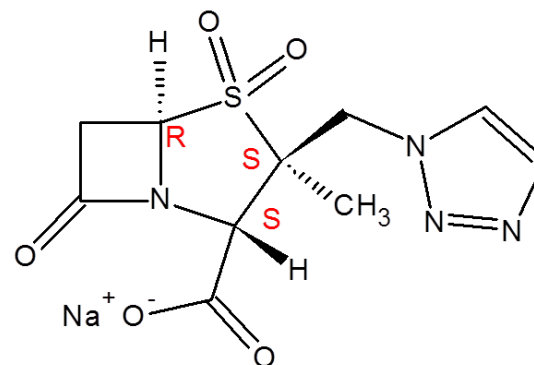
# Piperacilina y Tazobactam



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



**1** Piperacilina

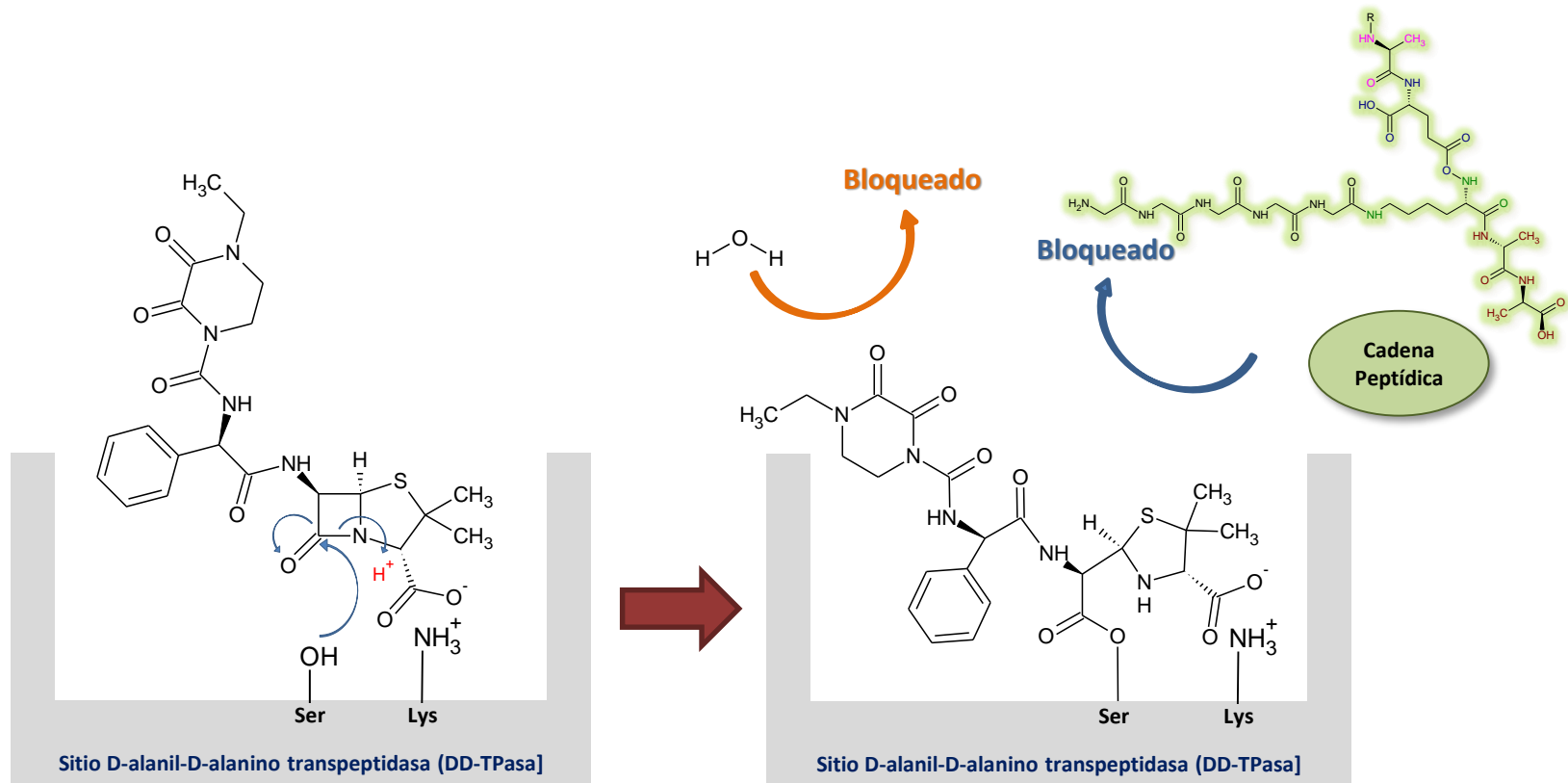


**2** Tazobactam

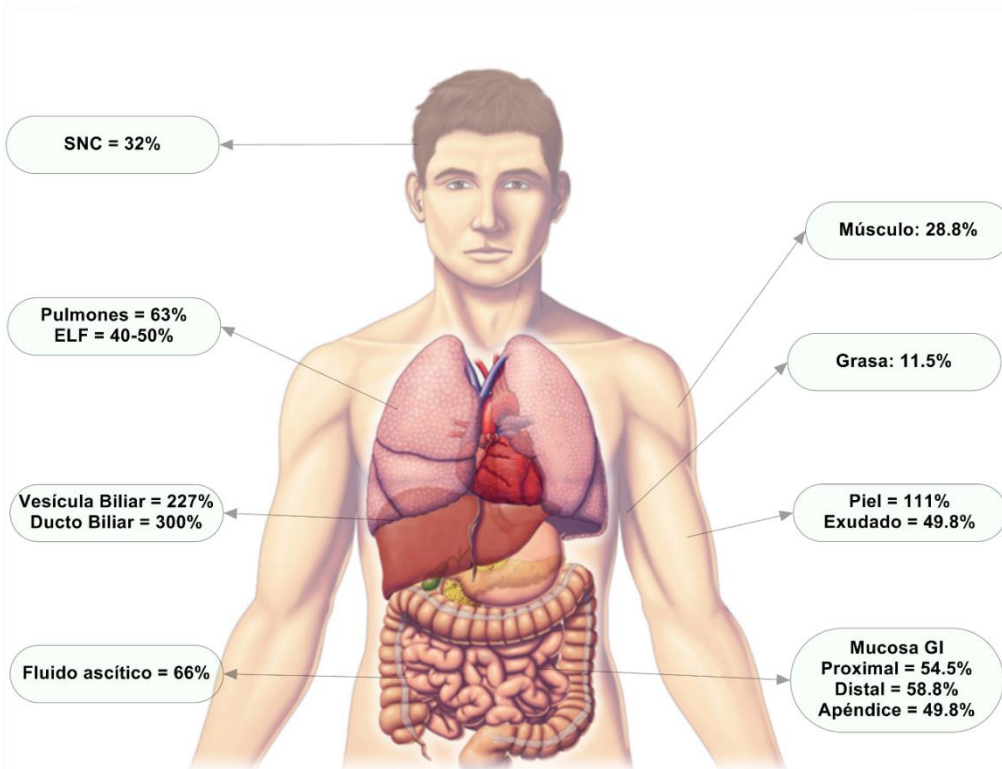
# Mecanismo de acción de antibióticos beta-lactámicos



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



# Distribución de Piperacilina



- **Absorción:** nula por vía oral; 75% por vía IM

- **Distribución:**

- $V_D = 11.9-15.8L \rightarrow 16-21\%$  Masa corporal

- $f_u = 75\%$

- Buena penetración en tejidos.

- **Metabolismo:** hepático sólo 6-9%

- **Excreción:**

- Renal: 50-60%, mecanismos de filtración y secreción

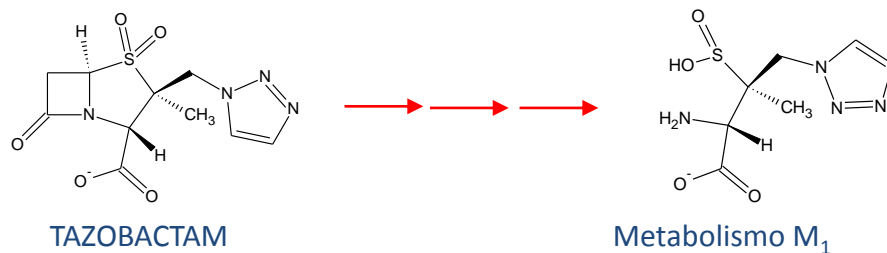
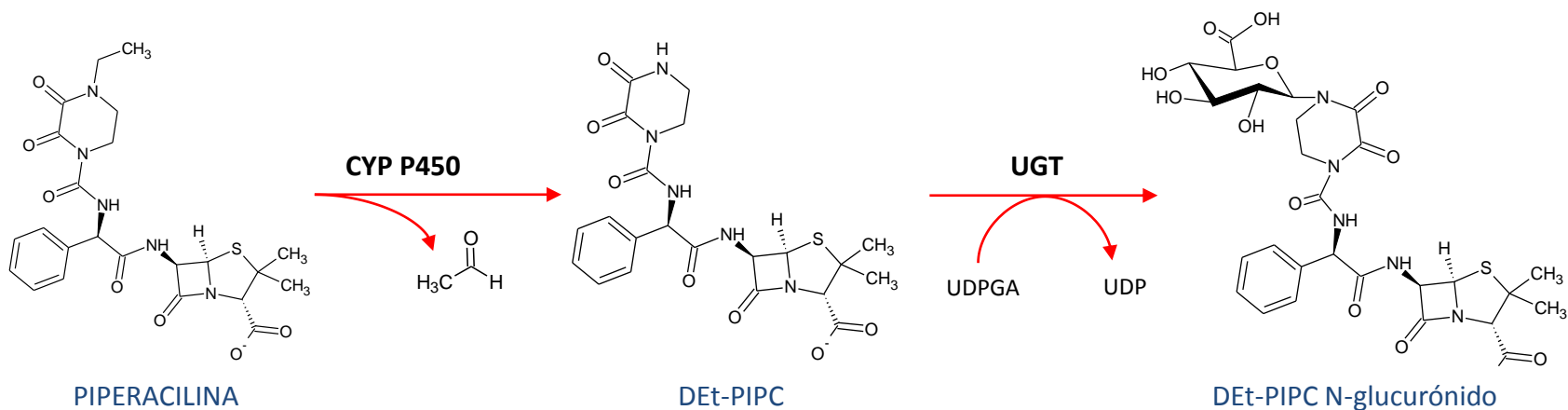
- Biliar: 2%



# Metabolismo de Piperacilina



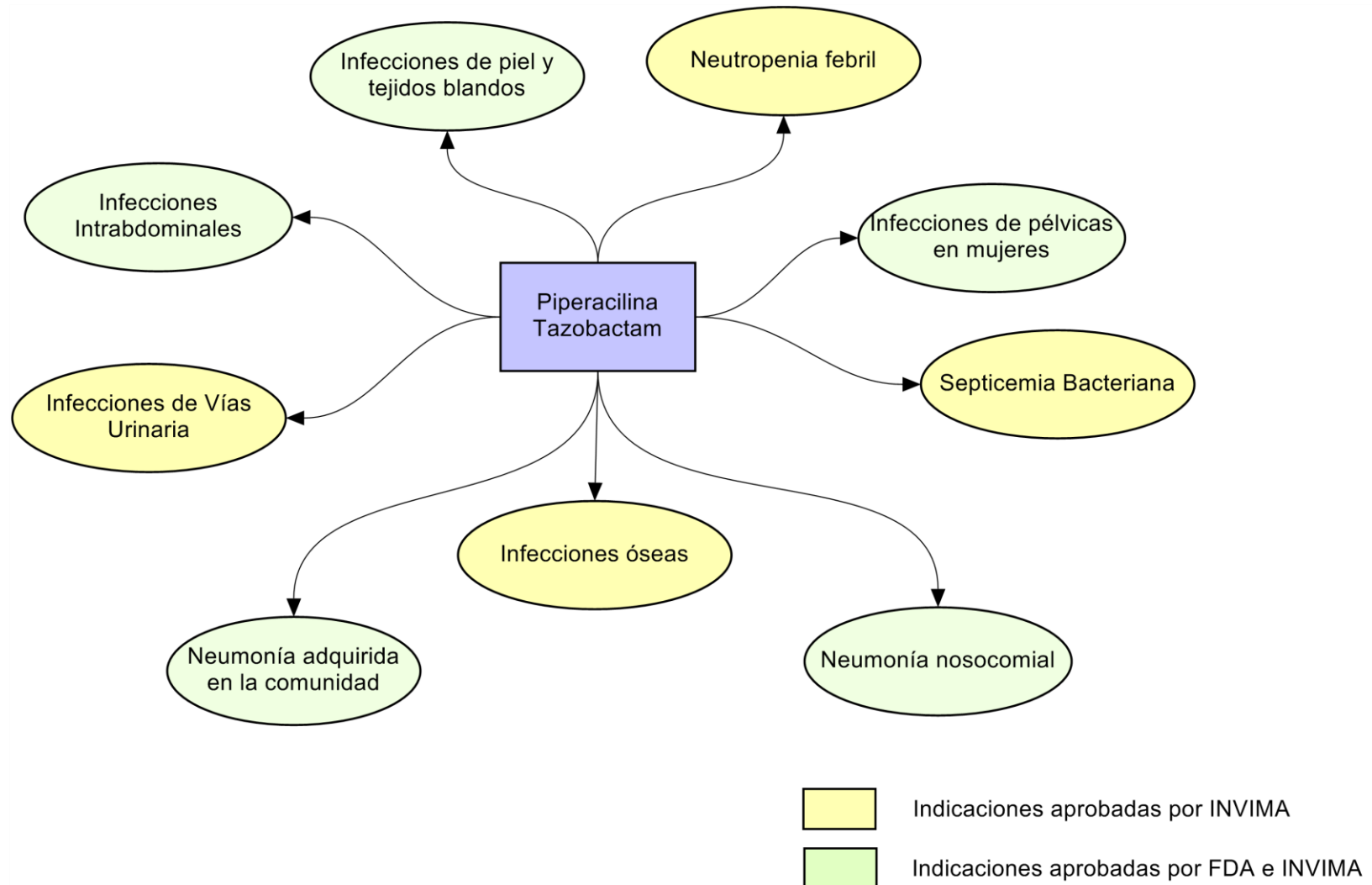
UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



# Indicaciones Aprobadas



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



# Modelos Farmacocinéticos Convencionales (2)



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

	Tipo	Nº Pacientes	Dosis (PIP/TAZ]	Tiempo de Infusión	Vd	CL	t <sub>1/2</sub>
					<u>L</u>	mL/min	<u>Horas</u>
Evans MAL, et al. (1]	Voluntarios Sanos	4	15 mg/kg	3 min	30.5 (7]	NR	1.37 (0.4]
		4	30 mg/kg	3 min	27.5 (6]	NR	1.50 (0.7]
		4	60 mg/kg	3 min	21.2 (3]	NR	1.30 (0.2]
Tjandramaga TB, et al. (2]	Voluntarios Sanos	5	1000mg	3 min	Vc = 14.5 (1.3]	408.6 (16.8]	β = 0.60 (0.05]
		5	2000mg	3 min	Vc = 10.9 (1.3]	301.8 (32.3]	β = 0.90 (0.08]
		5	4g	3 min	Vc = 11.2 (1.9]	254.2 (19.3]	β = 1.02 (0.05]
		5	6000mg	3 min	Vc = 11.9 (1.6]	209.6 (8.30]	β = 1.05 (0.07]
Sörgel F, Kinzig M. (3]	Voluntarios Sanos	6	4g	30 min	11.9 (12]	240 (17]	0.87 (9]
		6	4.5mg	30 min	12.3 (7]	242 (8]	0.83 (14]
		6	4.5mg	5 min	15.8 (16]	229 (8]	1.14 (20]
Richerson MA, et al. (4]	Voluntarios Sanos	11	4.5mg	30 min	NR	NR	0.81 (0.22]
Auclair B, Ducharme MP. (5]	Voluntarios Sanos	NR	(8000/1000]mg	5 min	Vc = 8.4 (37] g	273.3	NR
		NR	(12000/1500]mg	30 min	Vc = 7.7 (13] g	228.3	NR
		NR	(16000/2000]mg	5 min	Vc = 9.1 (12] g	243.3	NR
		NR	(18000/2500]mg	30 min	Vc = 8.4 (5] g	253.3	NR

# Modelos Farmacocinéticos Dos Etapas (3)



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

Población	No Pacientes	Dosis (PIP/TAZ]	Vd	CL	Ref
			L	mL/min	
No obeso	11	4.5 a 6.75g q8h T. Inf = 4 horas	24.5 [17.1-37.7]	166.3 [48.3]	(6)
Obeso	16	4.5 a 6.75g q8h T. Inf = 4 horas	32.5 [19.8-69.8]	220 [70]	
Fibrosis quística	8	4.5g q8h T. Inf = 5 min	$V_1 = 6.6$ (5.6-7.7)	190 [175-205]	(7)
Sano	26	4.5g q8h T. Inf = 5 min	$V_1 = 7.1$ (6.4-8.0)	188.3 [182-195]	
Neutropenia febril	9	75mg/kg q6h T. Inf = 15 min	$V_1 = 7.7$ (5.6)	138.5 [56.5]	(8)
Neutropenia febril	9	75 mg/kg q6h T. Inf = 30 min	$V_1 = 6.3$ (2.8)	101.7 [42.3]	(9)
Neutropenia febril	16	4.5g q8h NC	23.8 (12.6)	165.5 [115.8]	(10)
Intrabdominal	8	4.5g q8h T. Inf = 30 min	21 (4.18)	245.8 [65.5]	(11)
Intrabdominal (Intermitente]	26	13.5 mg/día T. Inf = 24 hrs	22.3 (4.5)	266 [95.2]	(12)
Intrabdominal (Infusión]	30	3.4mg q6h T. Inf = 30 min	22.4 (6.2)	228.7 [71.8]	

# Modelos Farmacocinéticos Dos Etapas (4)



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

Población	No Pacientes	Dosis (PIP/TAZ]	Vd	CL	Ref
			L	mL/min	
Sano	7	4g q8h T. Inf = 15 min	31.5 (6.3]	457 [137]	(13]
Cirrosis	8	4g q8h T. Inf = 15 min	35 (4.2]	291 [41]	
Cirrosis y ascitis	11	4g q8h T. Inf = 15 min	39.9 (3.5]	243 [29]	
Infecciones nosocomiales	11	4.2mg q8h T. Inf = 4 hrs	$V_1 = 18.9 (9.19]$	290 [101.5]	(14]
Sano	6	4.5mg q8h T. Inf = 10 min	NR	NR	(15]
Post-cirugía cardiaca	6	4.5mg q8h T. Inf = 10 min	NR	NR	
Críticamente enfermos	7	4.5mg q8h T. Inf = 15 min	34.6 (6.8]	197 [72]	(16]
Críticamente enfermos, anúricos, CVVHD	8	A necesidad T. Inf = 15 min	21.7 (4.9]	47 [26-220]	(17]
Choque séptico	15	A necesidad T. Inf = 15 min	7.3 {11.8} h	60 [261.7]	(18]

## Fase I - Modelo de Observaciones y Sistema PK/PD (variación intra-individual).

$$Y = f(x; t; \beta) + \epsilon, \quad j = 1, \dots, m$$

$$\epsilon \sim N(0, G(\beta, \Phi))$$

## Fase II – Modelo de Parámetros (variación inter-individual).

$$\beta_i \sim_{\text{iid}} (h(z; \theta), \omega_{\beta_i}^2), \quad i = 1, \dots, n$$

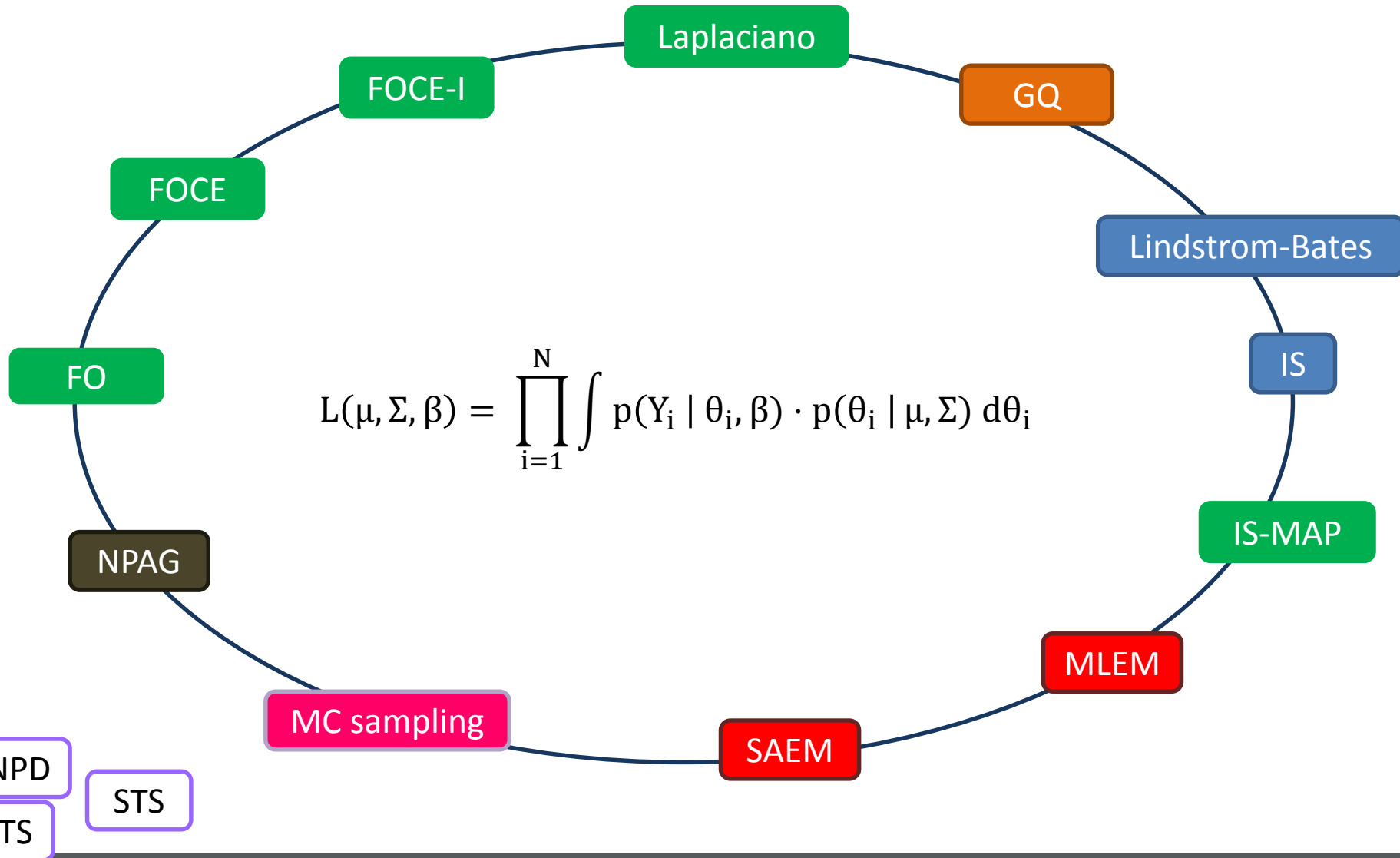
El modelo completo es:  $Y = f(\beta, \theta, x, z, \epsilon) + \epsilon, \quad j = 1, \dots, m, i = 1, \dots, n$

El problema de la estimación poblacional involucra la estimación de todos los parámetros

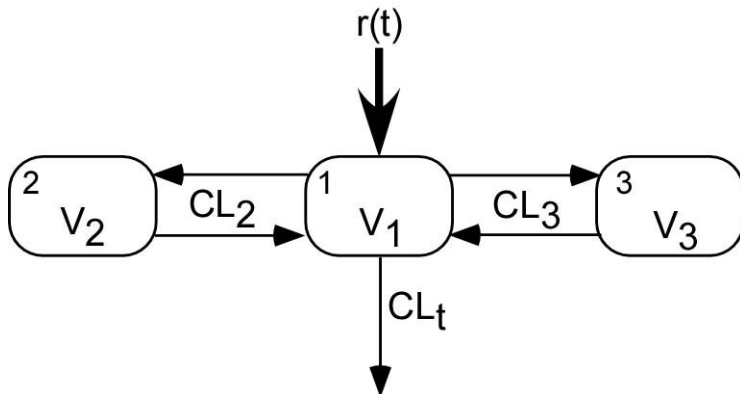
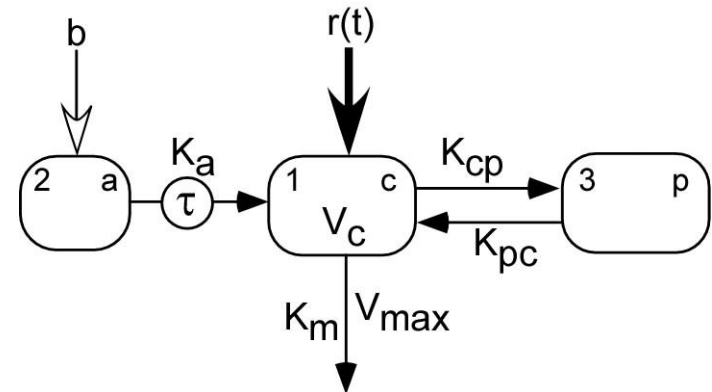
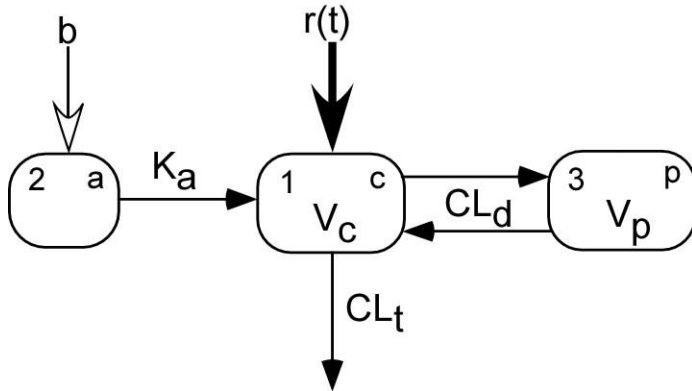
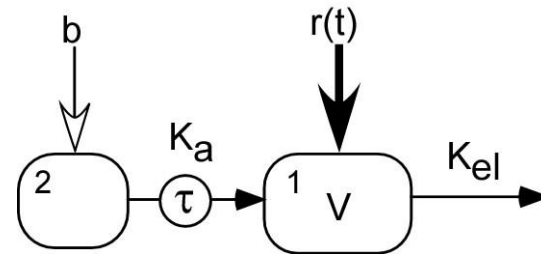
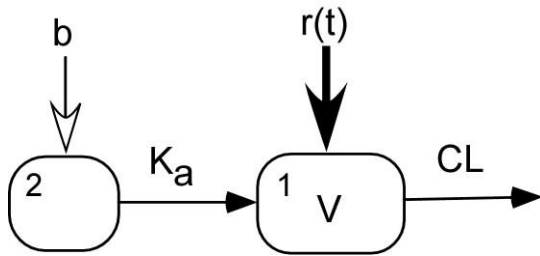
$$p(Y_i, \eta_i | \theta, \Omega, \Sigma) = L_i(\theta, \Omega, \Sigma | Y_i, \eta_i) = p(Y_i | \theta, \Sigma, \eta_i) \cdot p(\eta_i | \theta, \Omega)$$

$$p(Y_i | \theta, \Sigma, \eta_i) = \int p(Y_i | \theta, \Sigma, \eta_i) \cdot p(\eta_i | \Omega) d\eta$$

$$L(\theta, \Omega, \Sigma) = \prod_{i=1}^n p(Y_i | \theta, \Omega, \Sigma)$$



# Modelo Base





# Estructura del Error

Simple

$$\begin{matrix} \sigma^2 & 0 & 0 \\ & \sigma^2 & 0 \\ & & \sigma^2 \end{matrix}$$

No estructurada

$$\begin{matrix} \sigma_{11}^2 & \sigma_{12}^2 & \sigma_{13}^2 \\ & \sigma_{21}^2 & \sigma_{23}^2 \\ & & \sigma_{33}^2 \end{matrix}$$

Simetría compuesta

$$\begin{matrix} \sigma_1^2 + \sigma^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ & \sigma_1^2 + \sigma^2 & \sigma_1^2 \\ & & \sigma_1^2 + \sigma^2 \end{matrix}$$

AR (1)

$$\begin{matrix} \sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho^2\sigma^2 \\ & \sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ & & \sigma^2 \end{matrix}$$

Toepliz

$$\begin{matrix} \sigma^2 & \sigma_{12}^2 & \sigma_{13}^2 \\ & \sigma^2 & \sigma_{23}^2 \\ & & \sigma^2 \end{matrix}$$

Spatial power

$$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \rho^{d_{12}} & \rho^{d_{13}} \\ & 1 & \rho^{d_{23}} \\ & & 1 \end{bmatrix}$$

Spatial exponential

$$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \exp\left(-\frac{d_{12}}{\rho}\right) & \exp\left(-\frac{d_{13}}{\rho}\right) \\ & 1 & \exp\left(-\frac{d_{23}}{\rho}\right) \\ & & 1 \end{bmatrix}$$

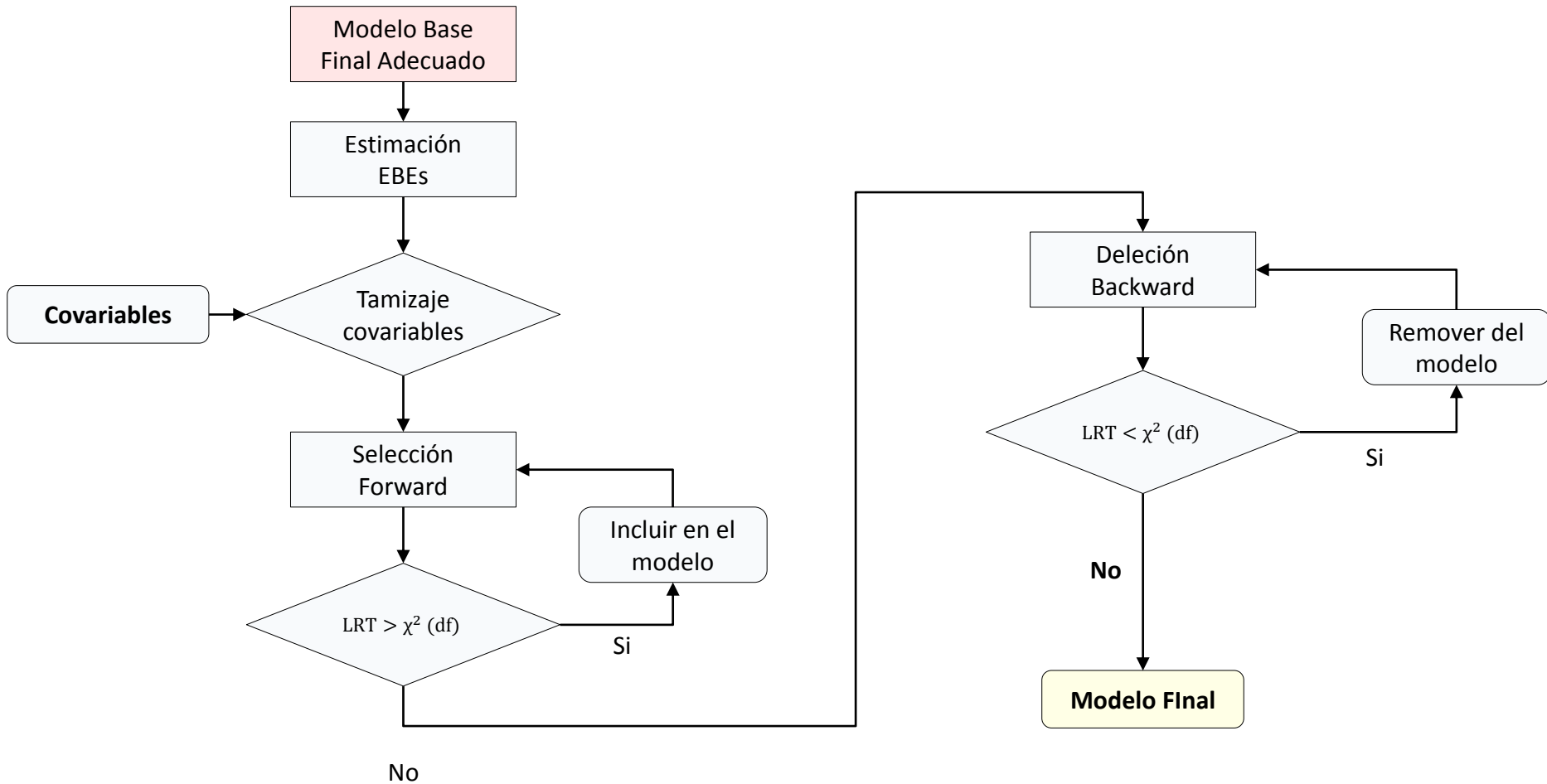
Spatial Gaussian

$$\sigma^2 \begin{bmatrix} 1 & \exp\left(-\frac{d_{12}^2}{\rho^2}\right) & \exp\left(-\frac{d_{13}^2}{\rho^2}\right) \\ & 1 & \exp\left(-\frac{d_{23}^2}{\rho^2}\right) \\ & & 1 \end{bmatrix}$$

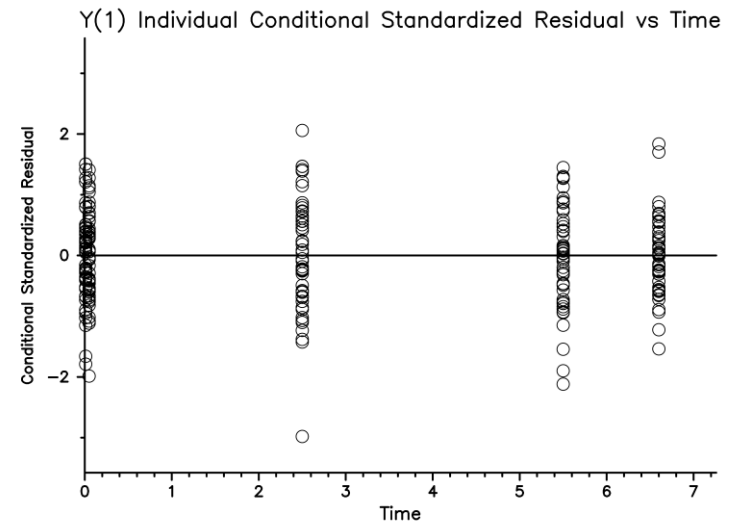
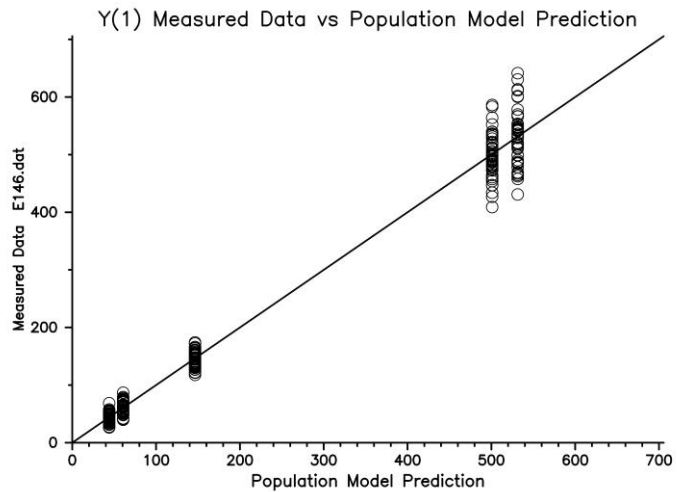
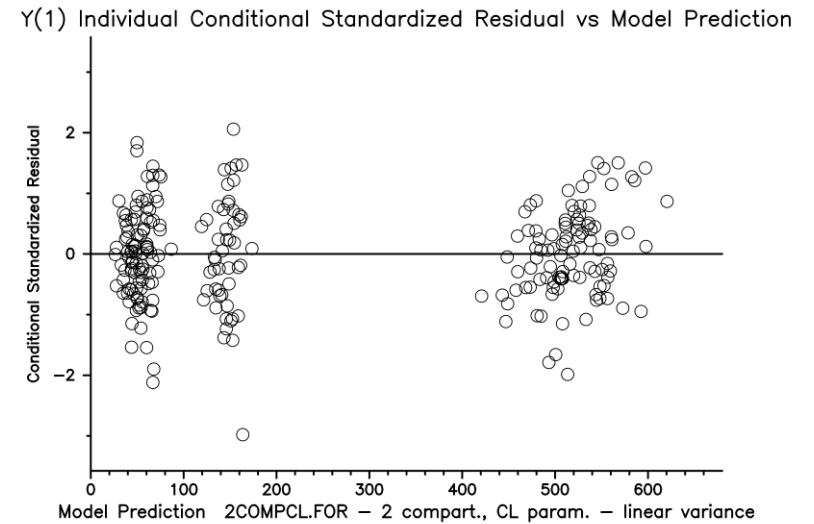
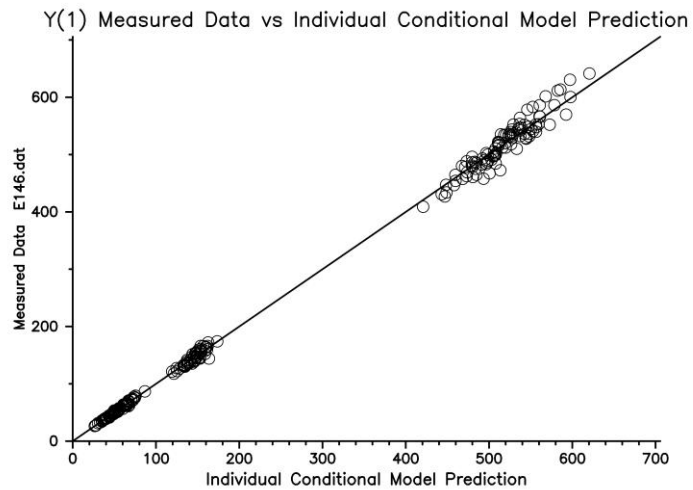
# Selección de covariables



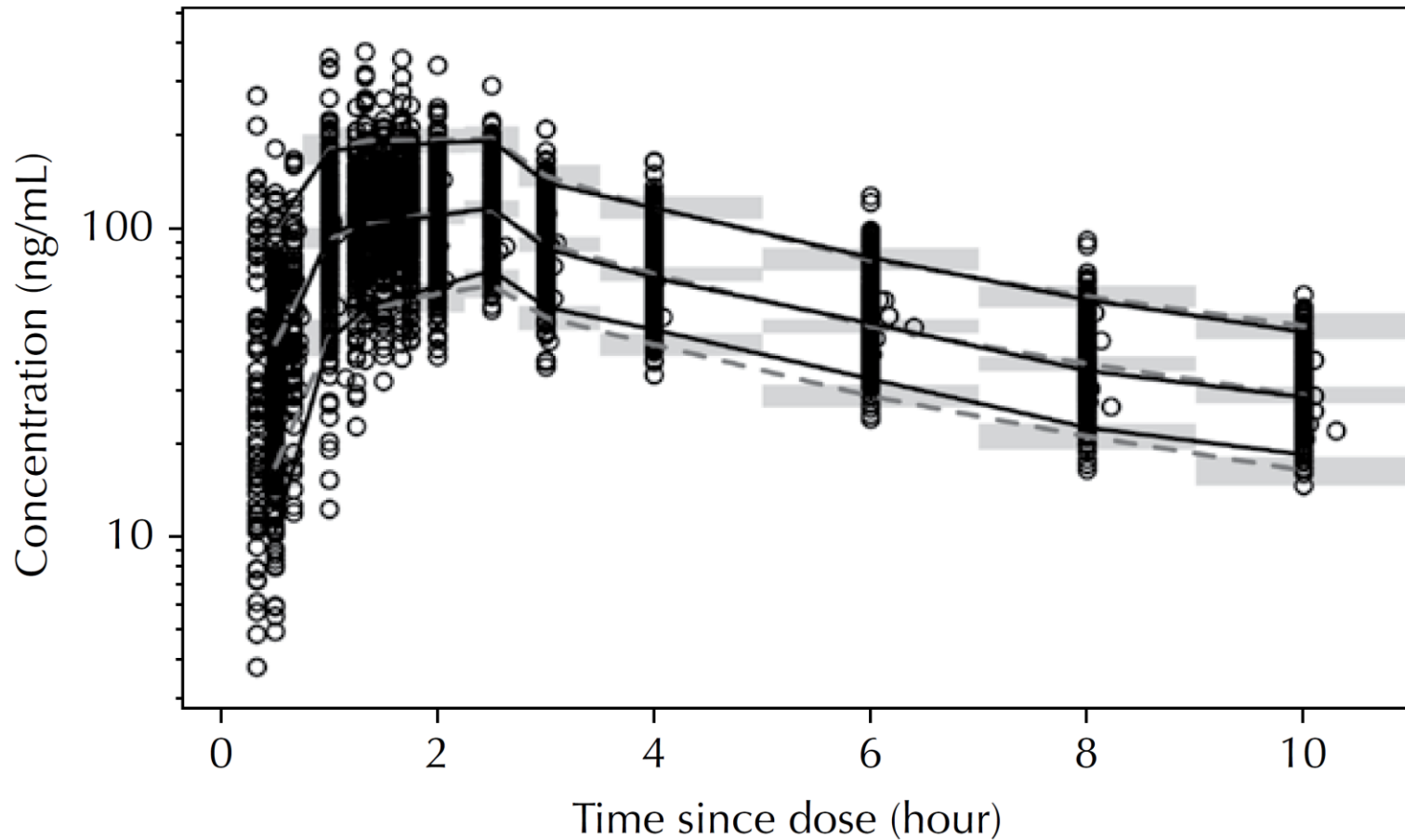
UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



# Evaluación interna de modelos



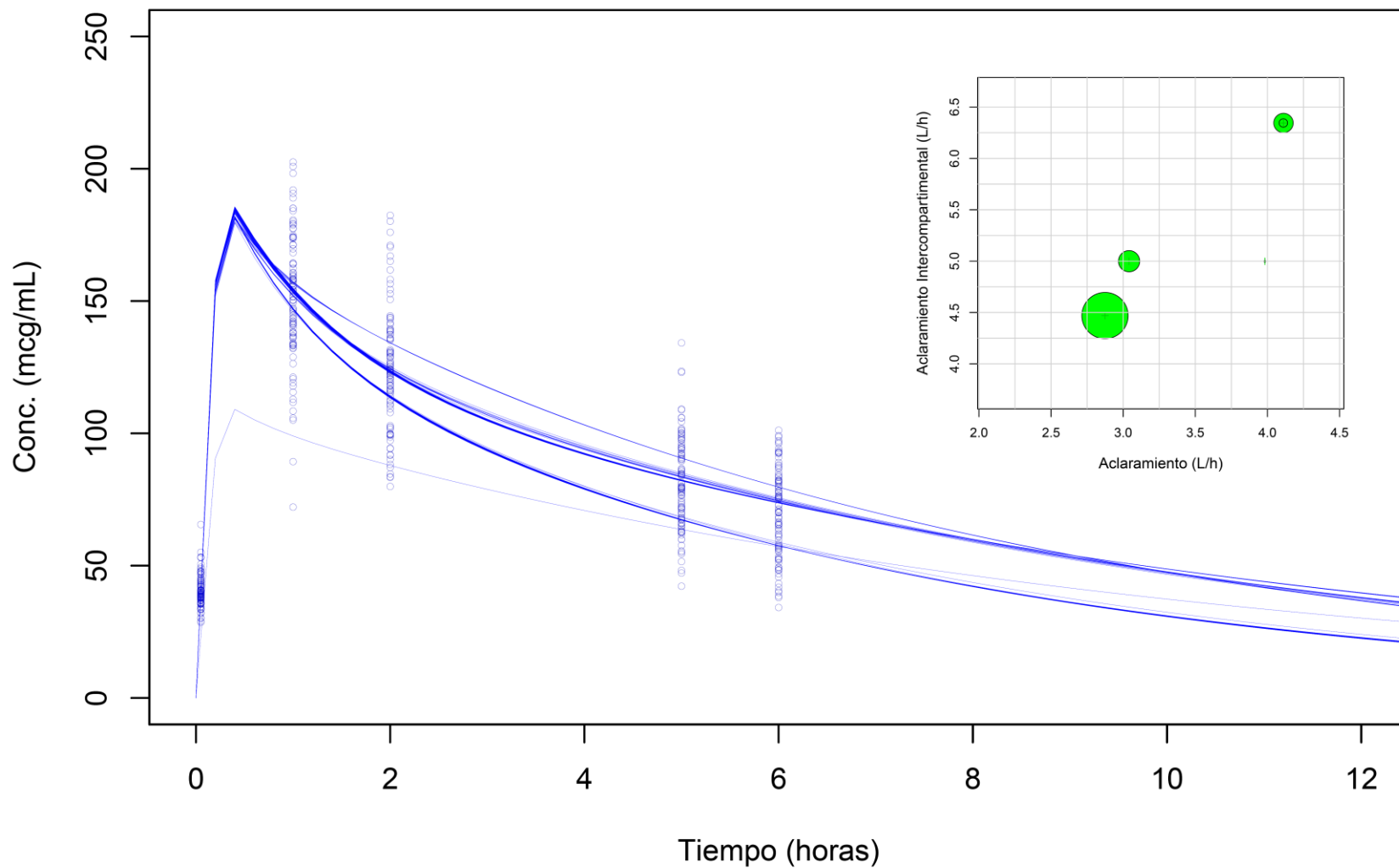
# Evaluación interna de modelos



Data: ○ Observations  
— 5th, median, and 95th percentiles  
Predictions: - - - 5th, median, and 95th percentiles  
■ 95% CI of prediction percentiles

# Evaluación interna de modelos

Gráfico de Spaghetti SIM ADAPT 180819



# Modelos de farmacocinética poblacional (1)



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

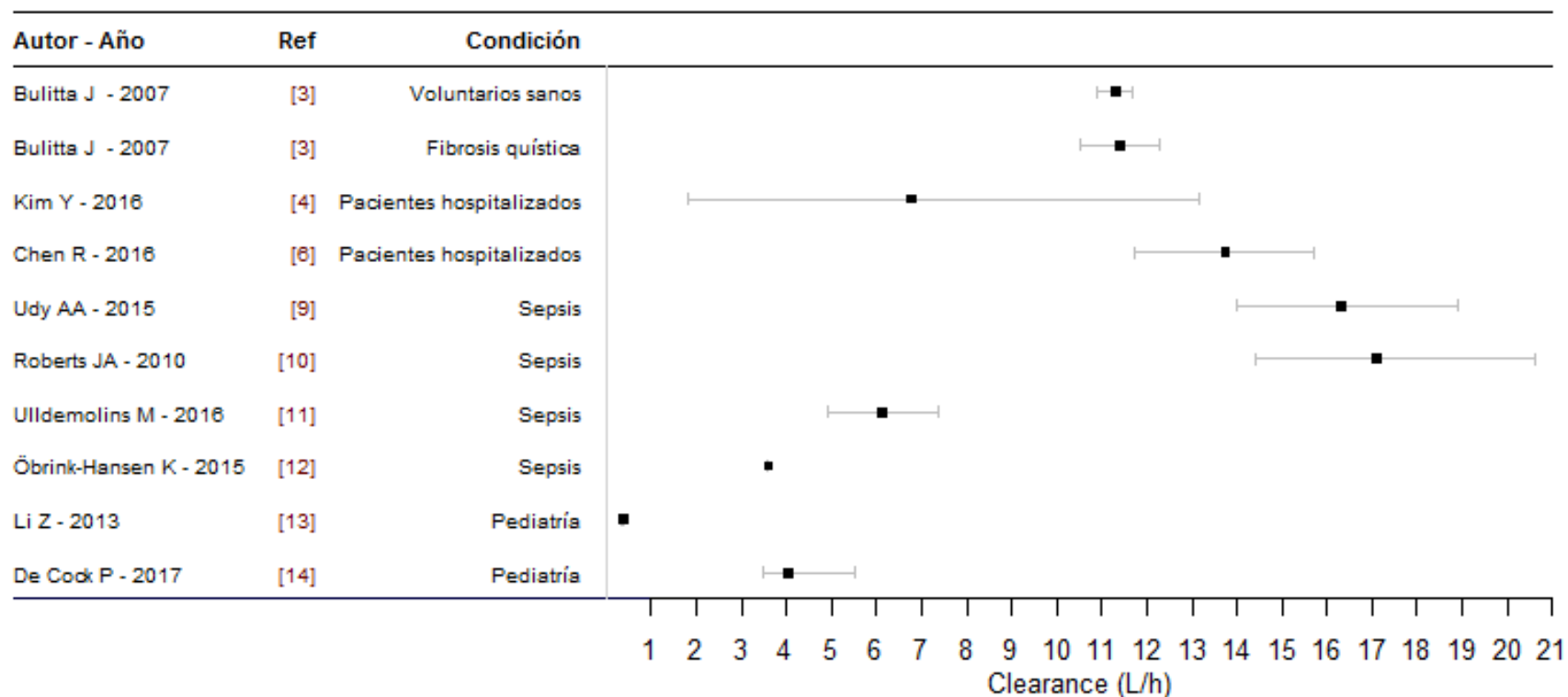
Condición	Efectos Fijos		Efectos Aleatorios	Error Residual	Ref.
	CL	$V_i, Q_{ij}, ALAG$			
Voluntarios sanos 3 compartm. (n = 4)	$CL_R = 4.40 \text{ L/h}$ $CL_{NR} = 5.70 \text{ L/h}$ $V_{max,R} = 170 \text{ mg/h}$ $Km_R = 49.7 \text{ mg/L}$	$V_1 = 7.00 \text{ L}$ $V_2 = 2.95 \text{ L}$ $V_3 = 2.71 \text{ L}$ $Q_{12} = 12.7 \text{ L/h}$ $Q_{23} = 1.28 \text{ L/h}$	$\omega(CL_R) = 9.62\%$ $\omega(V_{max,R}) = 50.4\%$ $\omega(Km_R) = 150\%$ $\omega(V_{ss}) = 13.5\%$	Proporcional = 12.5% Aditivo = 0.447 mg/L	(1)
Voluntarios sanos <sup>1</sup> 3 compartm. (n = 10)	$CL_R = 8.46 \text{ L/h}$ $CL_{NR} = 3.40 \text{ L/h}$	$V_1 = 6.42 \text{ L}$ $Q_{12} = 14 \text{ L/h}$ $V_2 = 3.63 \text{ L}$ $Q_{23} = 0.62 \text{ L/h}$ $V_3 = 1.92 \text{ L}$ $ALAG = 5 \text{ min}$	$\omega(CL_R) = 39\%$ $\omega(CL_{NR}) = 30\%$ $\omega(V_1) = 18\%$ $\omega(V_2) = 40\%$ $\omega(V_3) = 31\%$	Proporcional = 13.1% Aditivo = 0.31 mg/L	(2)
Voluntarios sanos y pacientes con fibrosis quística 2 compartm. (n = 34)	$\theta_1 = 11.3 \text{ L/h}$ $\theta_2 = 0.75$ $CL = \theta_1 \left(\frac{LBM}{53}\right)^{\theta_2}$ $V_1 = \theta_3 \cdot FCYF \cdot \frac{LBM}{53}$ $V_1 = \theta_4 \cdot FCYF \cdot \frac{LBM}{53}$	$\theta_3 = 7.01 \text{ L}$ $\theta_4 = 3.37 \text{ L}$ $Q_{12} = 12.8 \text{ L/h}$ $ALAG = 5 \text{ min}$  Si individuo tiene fibrosis quística: $FCYF = 0.926$ Si individuo no tiene fibrosis quística: $FCYF = 1.000$	$\omega(CL) = 74\%$ $\omega(V_1) = 87\%$ $\omega(V_2) = 95\%$	Proporcional = 13.2% Aditivo = 1.88 mg/L	(3)
Hospitalizados 1 compartm. (n = 52)	$\theta_1 = 5.05$ $\theta_2 = 9.60$ $CL = \theta_1 + \theta_2 \cdot \frac{CLCR}{47}$	$\theta_3 = 22.3$ $V_D = \theta_3 \cdot \frac{PESO}{81.8}$	$\omega(CL) 27.7\%$ $\omega(V) 25.2\%$	Proporcional = 18.5% Aditivo = 1.77 mg/L	(4)
Hospitalizados 2 compartm. (n = 33)	$\theta_1 = 2.90$ $\theta_5 = 4.03$  $CL = \theta_1 + \theta_5 \cdot \frac{CLCR}{47}$	$\theta_2 = 19.50$ $Q_{12} = 2.29$ $V_2 = 3.76$  $V_1 = \theta_2 \cdot \frac{PESO}{60}$	$\omega(CL) = 24.73\%$ $\omega(V) = 84.36\%$	Proporcional = 10.8 %	(5)
Hospitalizados 1 compartm. (n = 50)	$\theta_1 = 9.14$ $\theta_2 = 4.60$  $CL = \theta_1 + \theta_2 \cdot \frac{CLCR}{68.7}$	$\theta_3 = 12.2$ $\theta_4 = 9.49$  $V_D = \theta_3 + \theta_4 \cdot \frac{PESO}{61.1}$	$\omega(CL) = 31.1\%$ $\omega(V) = 38\%$	Proporcional = 9.33%	(6)
Obesos y no obesos 1 compartm. (n = 27)	$\theta_1 = 11.3$ $\theta_3 = 0.0646$ $\theta_5 = 0.0579$ $CL = \theta_1 + \theta_3 (CLCR - 105) + \theta_5 (IMC - 35)$ $V_D = \theta_2 + \theta_4 (PESO - 120)$	$\theta_2 = 31.3$ $\theta_4 = 0.132$	$\omega(CL) 14.8\%$ $\omega(V)=31.4\%$	Proporcional = 15.5% Aditivo = 5.27 mg/L	(7)
Quemados 2 compartm. (n = 50)	$\theta_1 = 16.6 \text{ L/h}$ $\theta_5 = -0.087 \text{ L/h}$  $CL = \theta_1 \cdot \frac{CLCR}{132} + (DAI \cdot \theta_5)$	$\theta_2 = 25.3 \text{ L}$ $\theta_6 = 14.8 \text{ L}$ $Q_{12} = 0.64 \text{ L/h}$ $V_2 = 16.1 \text{ L}$	$\omega(CL) = 35.4\%$ $\omega(V_1) = 42.4\%$ $\omega(Q_{12}) = 90.3\%$  $V_1 = \theta_2 + SEPSIS \cdot \theta_6$	Proporcional = 18.5% Aditivo = 0.539 mg/L	(8)



# Modelos farmacocinética poblacional (2)

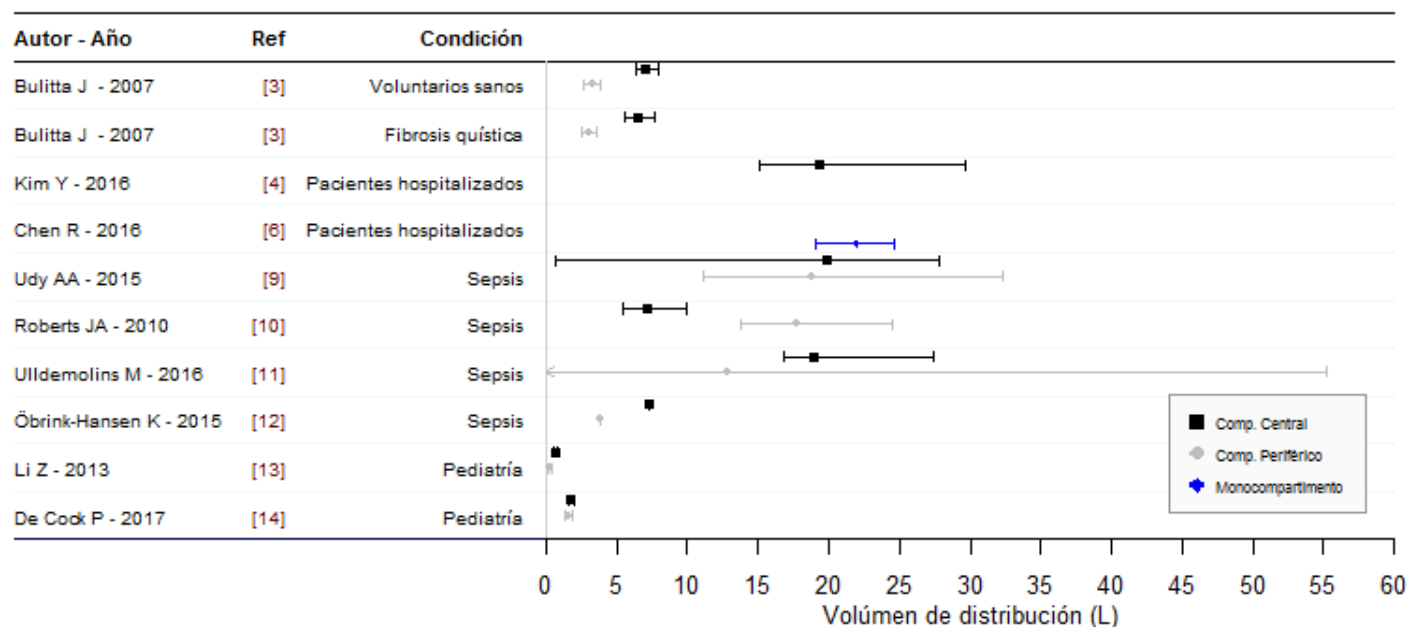
Condición	Efectos Fijos		Efectos Aleatorios	Error Residual	Ref.
	CL	$V_i, Q_{ij}, ALAG$			
Sepsis 2 compartm. (n = 16)	$\theta_1 = 17.1 \text{ L/h}$  $CL = \theta_1 \cdot \frac{\text{PESO}}{70}$	$V_1 = 7.2 \text{ L}$ $Q_{12} = 52.0 \text{ L/h}$ $V_2 = 17.8 \text{ L}$ $ALAG = 0.07 \text{ h}$	$\omega(CL) = 29.8\%$ $\omega(V_1) = 26.4\%$ $\omega(V_2) = 50.2\%$ $\omega(Q_{12}) = 73.2\%$ $\omega(ALAG) = 43.7\%$ $\omega_{BOV}(CL) = 46.2\%$ $\omega_{BOV}(V_1) = 24.4\%$	Proporcional = 25.3%	(9)
Sepsis 2 compartm. (n = 15)	$\theta_1 = 3.60 \text{ L/h}$ $\theta_2 = 1.39 \text{ L/h}$  $CL = \theta_1 + \theta_2(S_{CR} - 170)$	$V_1 = 7.3 \text{ L}$ $Q_{12} = 6.6 \text{ L/h}$ $V_2 = 3.9 \text{ L}$	$\omega(CL) = 71.2\%$ $\omega(V_1) = 57.8\%$	Proporcional = 14.7%	(10)
Sepsis 2 compartm. (n = 48)	$\theta_1 = 16.3 \text{ L/h}$  $CL = \theta_1 \cdot \frac{CLCR}{100}$	$V_1 = 19.9 \text{ L}$ $Q_{12} = 37.3 \text{ L/h}$ $V_2 = 18.8 \text{ L}$ $ALAG = 0.8 \text{ h}$	$\omega(CL) = 56.0\%$ $\omega(V_1) = 29.6\%$ $\omega(V_2) = 67.6\%$ $\omega(ALAG) = 0.3\%$	Proporcional = 1.0%	(11)
Sepsis y SDMO 2 compartm. (n = 19)	$\theta_1 = 6.11 \text{ L/h}$ $\theta_2 = 1.39$  $CL = \theta_1 \cdot \left(\frac{\text{PESO}}{80}\right)^{\theta_2} \cdot \theta_3$	$V_1 = 19.4 \text{ L}$ $Q_{12} = 9.5 \text{ L/h}$ $V_2 = 12.9 \text{ L}$ Si la membrana usada fue AN69ST 1.5m <sup>2</sup> : $\theta_3 = 1.00$ Si la membrana usada fue AN69 0.9m <sup>2</sup> : $\theta_3 = 0.51$	$\omega(CL) = 17.54\%$ $\omega(V_1) = 52.2\%$	Proporcional = 46% Aditivo = 13.3 mg/L	(12)
Pediatría 2 compartm. (n = 71)	$\theta_1 = 0.369 \text{ L/h}$ $\theta_5 = 1.440$ $\theta_6 = 0.271$  $CL = \theta_1 \left(\frac{\text{PESO}}{2.76}\right)^{\theta_5} \left(\frac{\text{PNA}}{6}\right)^{\theta_6}$	$\theta_2 = 0.742$ $Q_{12} = 1.119$ $V_2 = 0.269$	$\omega(CL_R) = 17.9\%$ $\omega(V_1) = 20.8\%$  $V_1 = \theta_2 \cdot \left(\frac{\text{PESO}}{2.76}\right)$	Proporcional = 26.9%	(13)
Pediatría Críticos 2 compartm. (n = 47)	$\theta_1 = 4.00 \text{ L/h}$ $\theta_5 = 0.74$ $\theta_6 = 1.62$ $\theta_7 = 62.5 \text{ semanas}$  $CL = \theta_1 \left(\frac{\text{PESO}}{14}\right)^{\theta_5} \frac{\text{PMA}^{\theta_6}}{\theta_7^{\theta_6} + \text{PMA}^{\theta_6}}$ $V_1 = \theta_3 \cdot \left(\frac{\text{PESO}}{14}\right)^1$	$\theta_3 = 1.80 \text{ L}$ $\theta_4 = 1.59 \text{ L}$ $\theta_5 = 2.72 \text{ L/h}$ $\theta_8 = 0.75$	$\omega(CL) = 26.7\%$ $\omega(V_2) = 22.6\%$  $V_2 = \theta_4 \cdot \left(\frac{\text{PESO}}{14}\right)^1$ $Q = \theta_5 \cdot \left(\frac{\text{PESO}}{14}\right)^{\theta_8}$	Proporcional = 31.0%	(14)

### Comparación Clearance de PIPC en estudios

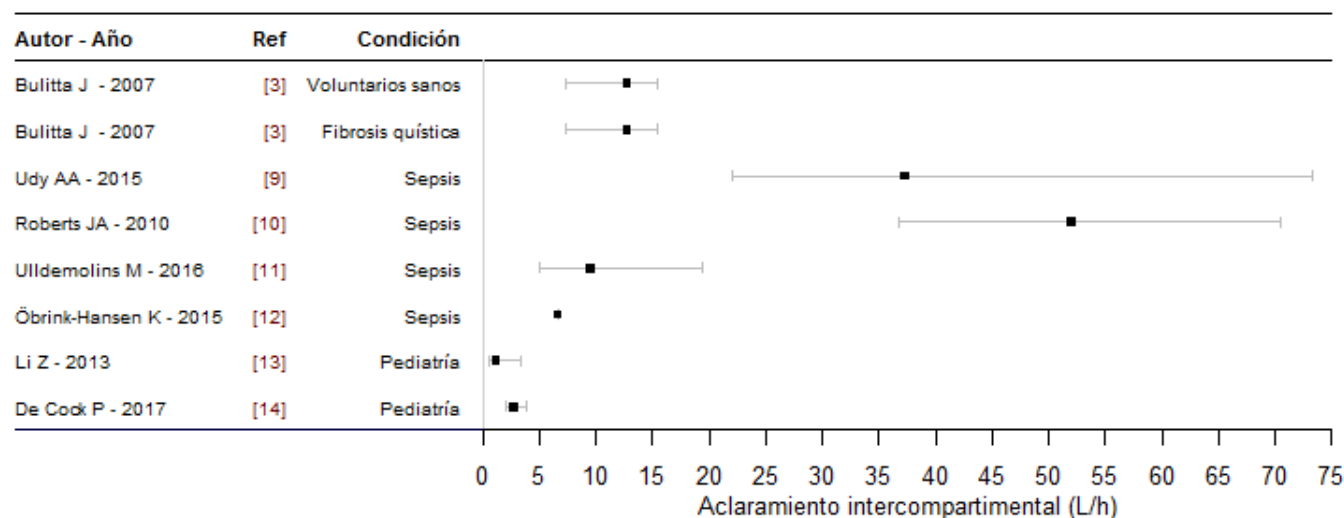




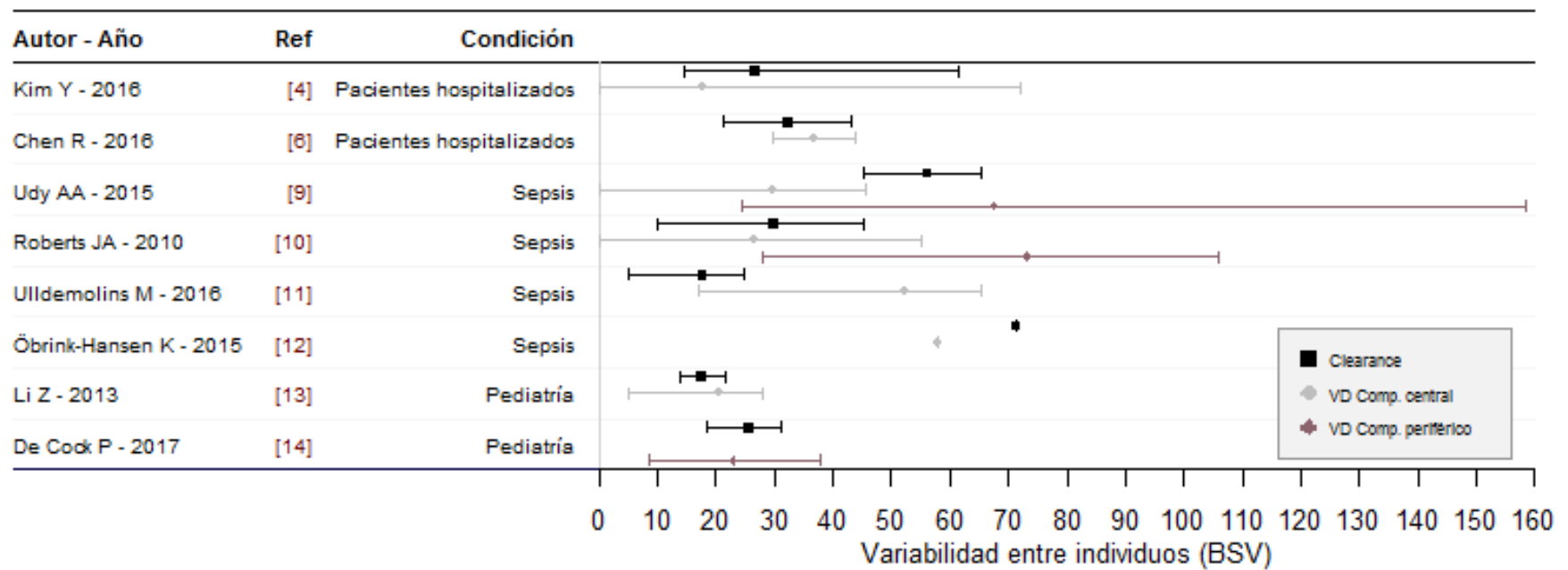
### Comparación Volúmen de Distribución de PIPC en estudios



### Comparación Clearance Intercompartmental de PIPC en estudios



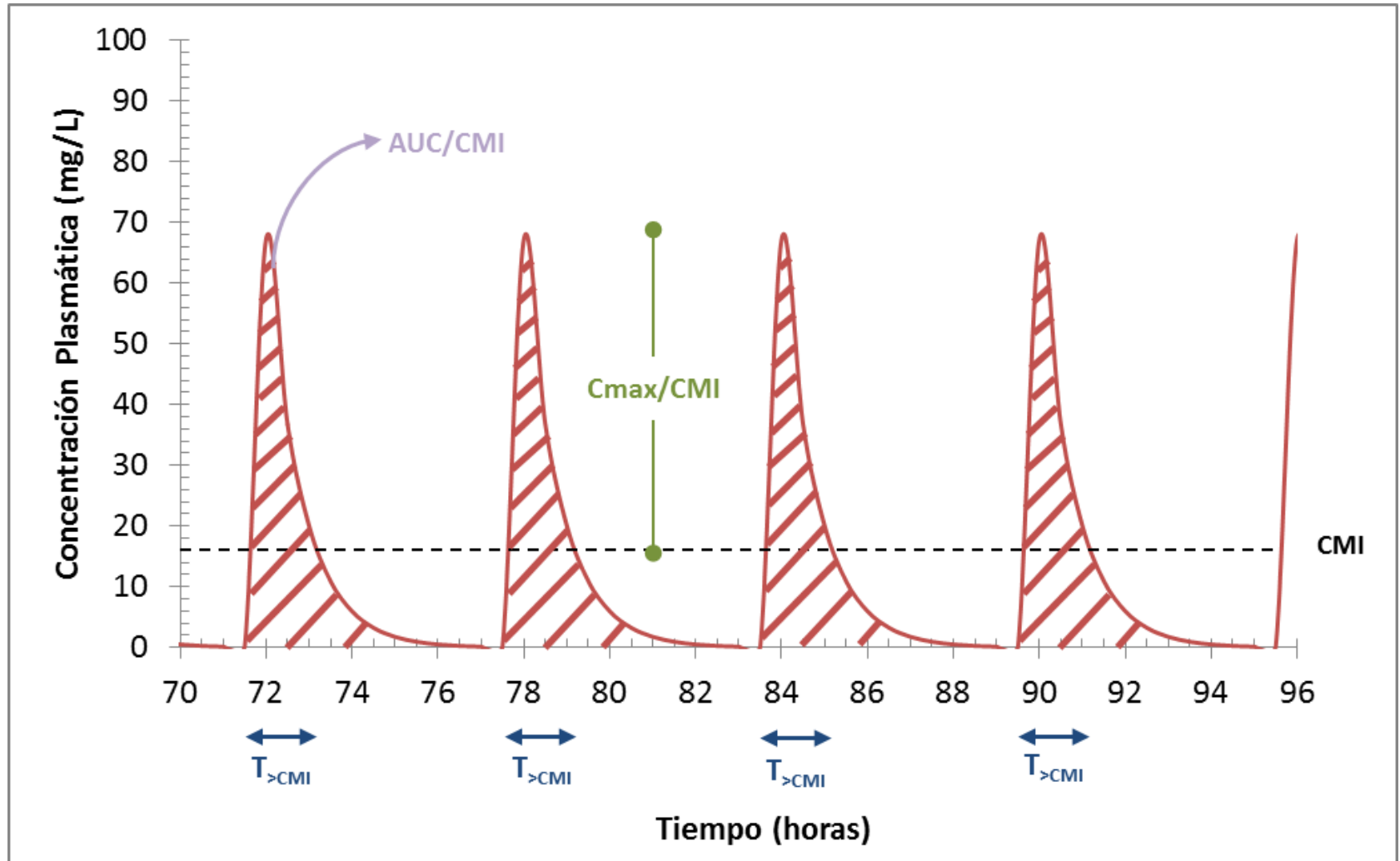
### Comparación Variabilidad Interindividual de PIPC en estudios



# Índices PK-PD



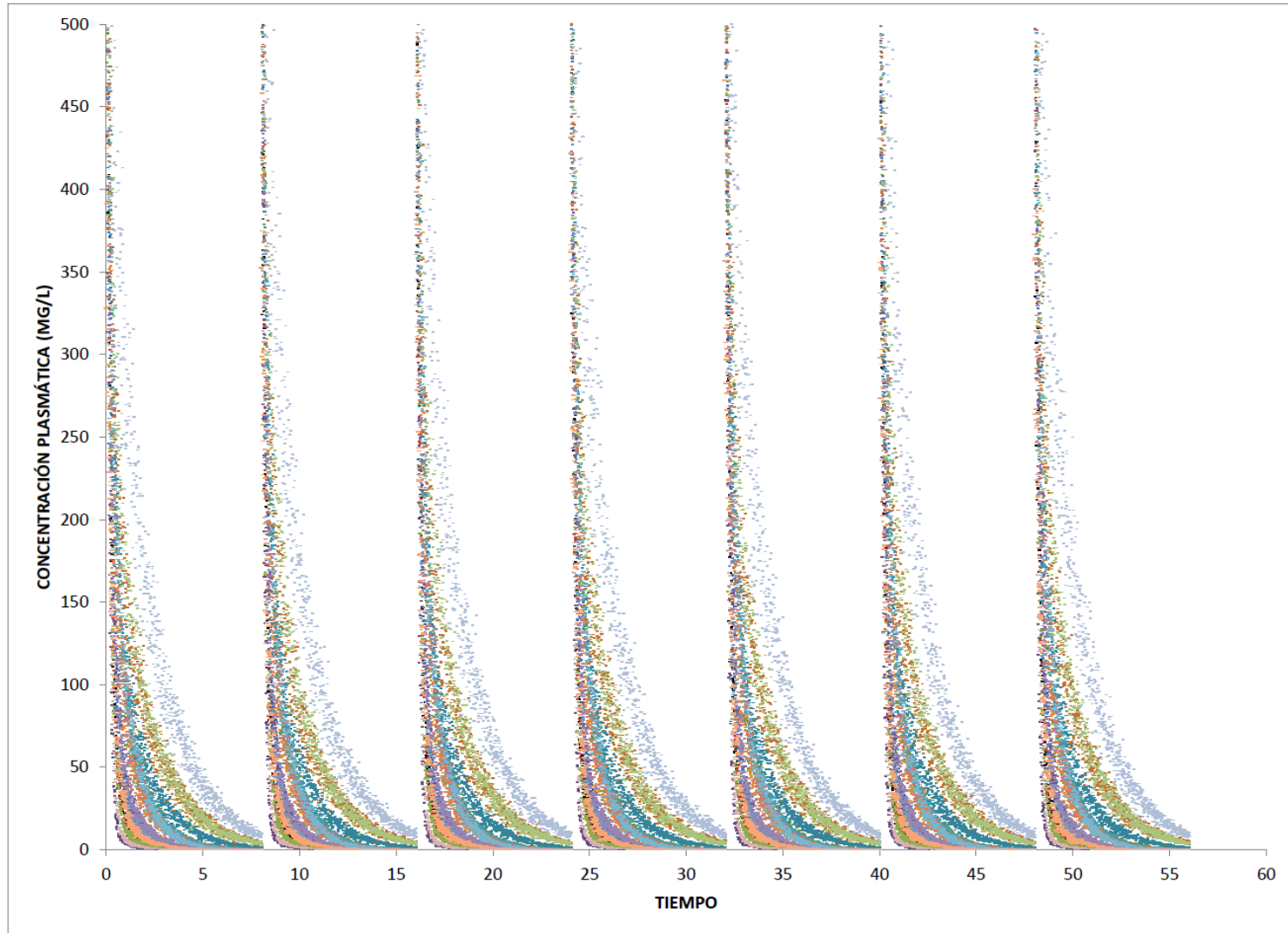
UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA



# Simulación de Montecarlo



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA



# Ejemplo de Simulación (1)

$$\theta_1 = 3.6 \text{ L/h} ; \theta_2 = -0.011 \text{ L/h}$$

$$CL = \theta_1 + \theta_2(S_{CR} - 170) ; \omega(CL) = 71.2\%$$

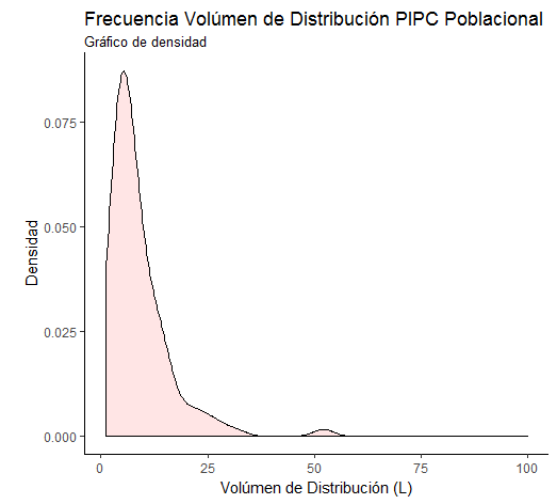
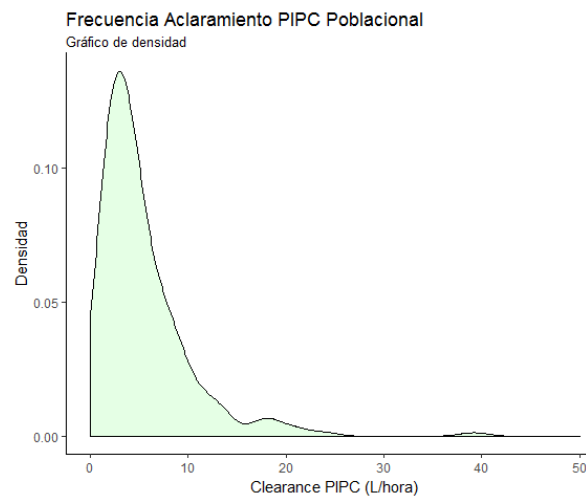
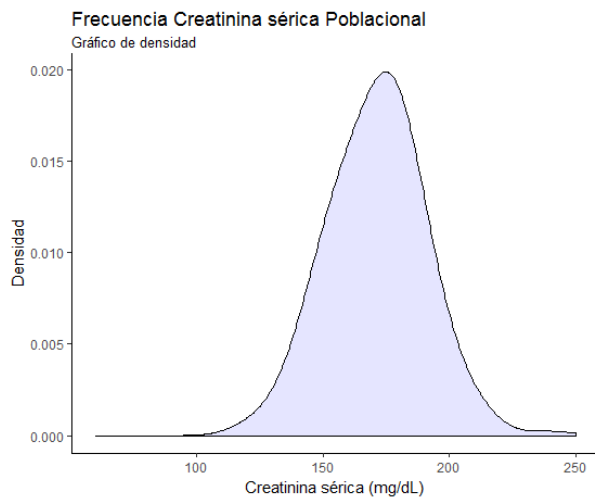
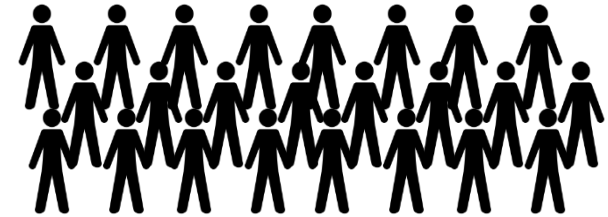
$$CL_j = CL \cdot e^{\eta_{1j}} ; \eta_1 \sim \mathcal{N}(0, \omega(CL)^2)$$

$$V_1 = 7.3 \text{ L} ; \omega(V_1) = 57.8\%$$

$$V_{1j} = V_1 \cdot e^{\eta_{2j}} ; \eta_2 \sim \mathcal{N}(0, \omega(V_1)^2)$$

$$Q_{12} = 6.6 \text{ L/h}$$

$$V_2 = 3.9 \text{ L}$$



## Ejemplo de Simulación (2)



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

$$A = D_0 \cdot \frac{\alpha - k_{21}}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B = D_0 \cdot \frac{k_{21} - \beta}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$k_{12} = Q/V_1$$

$$k_{21} = Q/V_2$$

$$k_{10} = CL/V_1$$

$$\alpha = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot (k_{21} \cdot k_{10})}}{2}$$

$$\beta = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot (k_{21} \cdot k_{10})}}{2}$$

$$C_P(i, j) = Ae^{-\alpha t_i} + Be^{-\beta t_i}$$

$$C_P(i, j) = A \left( \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \right) e^{-\alpha t_i} + B \left( \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \right) e^{-\beta t_i}$$

$$C_{P,R}(i, j) = \left[ A \left( \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \right) e^{-\alpha t_i} + B \left( \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \right) e^{-\beta t_i} \right] \cdot (1 + \epsilon)$$

## Ejemplo de Simulación (2)



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

$$A = R_0 \cdot \frac{\alpha - k_{21}}{V_c(\alpha - \beta) \cdot \alpha}$$

$$B = R_0 \cdot \frac{k_{21} - \beta}{V_c(\alpha - \beta) \cdot \beta}$$

$$k_{12} = Q/V_1$$

$$k_{21} = Q/V_2$$

$$k_{10} = CL/V_1$$

$$\alpha = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot (k_{21} \cdot k_{10})}}{2}$$

$$\beta = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot (k_{21} \cdot k_{10})}}{2}$$

$$C_P(i, j) = \frac{R_0 \cdot k_{21}}{\alpha \cdot \beta \cdot V_c} - A e^{-\alpha t_i} - B e^{-\beta t_i}$$

$$C_{P,R}(i, j) = \left[ \frac{R_0 \cdot k_{21}}{\alpha \cdot \beta \cdot V_c} - A e^{-\alpha t_i} - B e^{-\beta t_i} \right] \cdot (1 + \epsilon)$$

## Ejemplo de Simulación (2)



$$A = R_0 \cdot \frac{\alpha - k_{21}}{V_c(\alpha - \beta) \cdot \alpha}$$

$$B = R_0 \cdot \frac{k_{21} - \beta}{V_c(\alpha - \beta) \cdot \beta}$$

$$k_{12} = Q/V_1$$

$$k_{21} = Q/V_2$$

$$k_{10} = CL/V_1$$

$$\alpha = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot (k_{21} \cdot k_{10})}}{2}$$

$$\beta = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{10}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4 \cdot (k_{21} \cdot k_{10})}}{2}$$

$$C_P(i, j) = \frac{R_0 \cdot k_{21}}{\alpha \cdot \beta \cdot V_c} - A e^{-\alpha t_i} - B e^{-\beta t_i}$$

$$C_1 = \frac{R_0}{V_1} \left[ \frac{k_{21}}{\alpha \beta} - \frac{(\alpha - k_{21})}{\alpha(\alpha - \beta)} \frac{(1 - e^{-N\alpha\tau})}{(1 - e^{-\alpha\tau})} e^{-\alpha(t-(N-1)\tau)} - \frac{(k_{21} - \beta)}{\beta(\alpha - \beta)} \frac{(1 - e^{-N\beta\tau})}{(1 - e^{-\beta\tau})} e^{-\beta(t-(N-1)\tau)} \right]$$

$$C_1 = \frac{R_0}{V_1} \left[ \frac{(\alpha - k_{21})(e^{\alpha b} - 1)}{\alpha(\alpha - \beta)} \frac{(1 - e^{-N\alpha\tau})}{(1 - e^{-\alpha\tau})} e^{-\alpha(t-(N-1)\tau)} + \frac{(k_{21} - \beta)(e^{\beta b} - 1)}{\beta(\alpha - \beta)} \frac{(1 - e^{-N\beta\tau})}{(1 - e^{-\beta\tau})} e^{-\beta(t-(N-1)\tau)} \right]$$



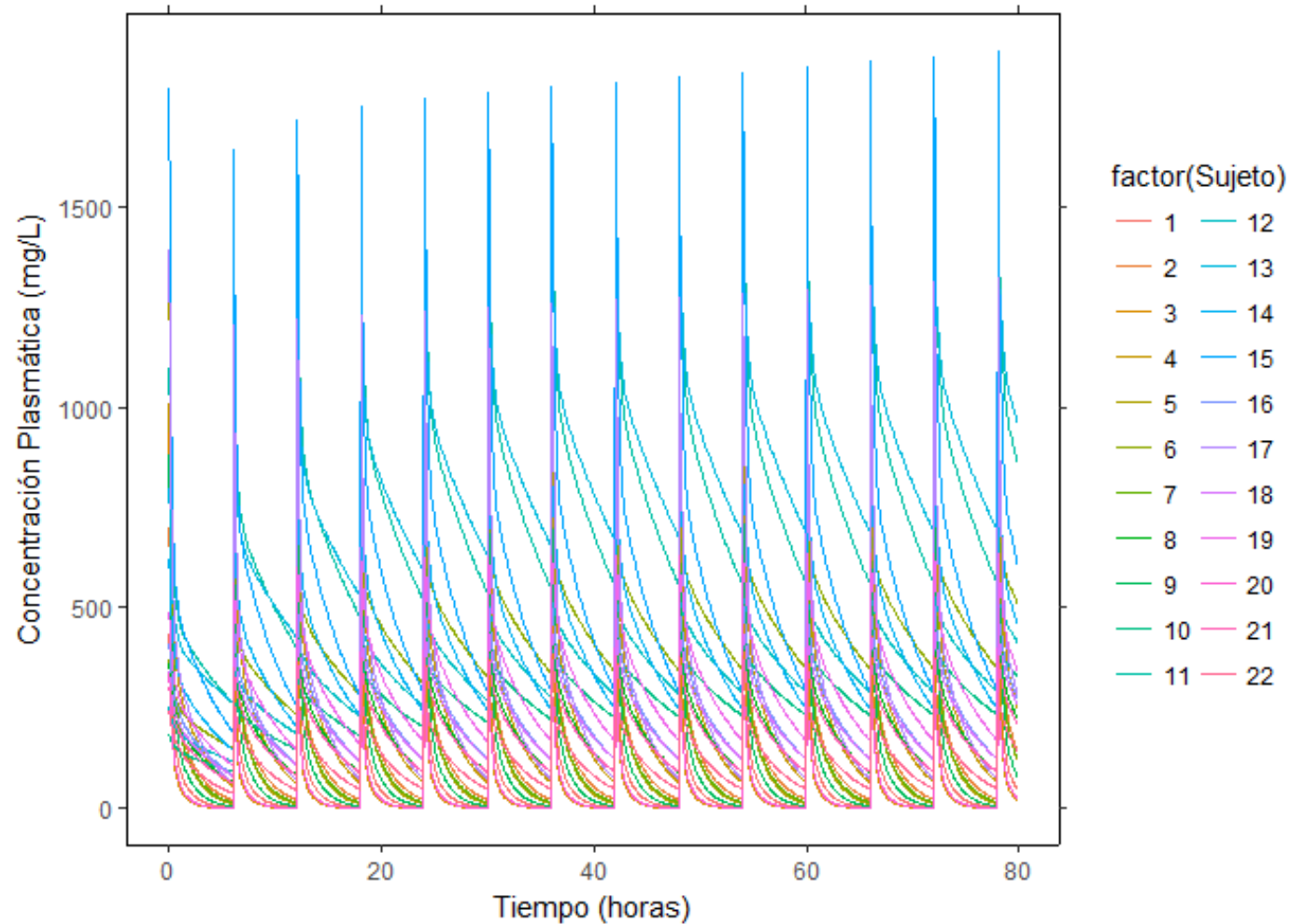
# Simulación de Montecarlo



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE COLOMBIA

Farmacocinética - Set de datos Öbrink-Hansen K. AAC - 2015

Modelo Poblacional de Piperacilina en Bolos



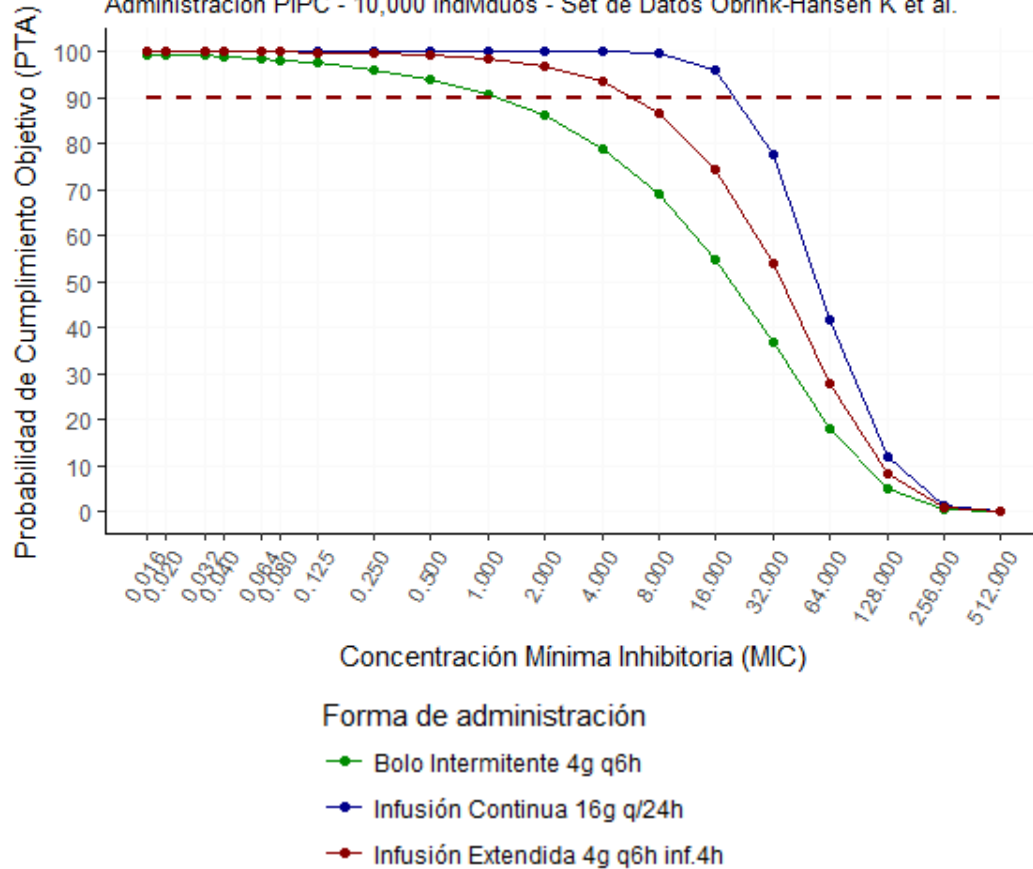
# Modelo PK-PD



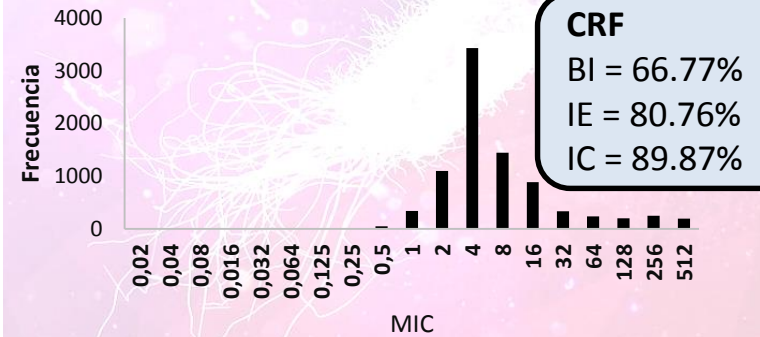
UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

## Modelo PK-PD 100% $f T > MIC$

Administración PIPC - 10,000 individuos - Set de Datos Öbrink-Hansen K et al.



## Datos EUCAST - *P. aeruginosa*



## Datos EUCAST - *E. coli*

