



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Revisión

## Procedimiento de registro de un antibacteriano



Antonio López Navas\*, Nuria García-Escribano Ráez, Ángela Flores Juberías y María Luisa Suárez Gea

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2014  
Aceptado el 12 de enero de 2014  
On-line el 11 de agosto de 2014

#### Palabras clave:

Registro  
Antibacteriano  
Agencias reguladoras  
Guía de evaluación de antibacterianos

### R E S U M E N

El registro de un nuevo medicamento es el paso previo a la comercialización y culmina todo el proceso de investigación. El medicamento está ampliamente regulado desde su investigación hasta su utilización, con el fin de garantizar la calidad, la seguridad, la eficacia y la correcta información del mismo. Para su registro se deben presentar los resultados de todos los estudios preclínicos y clínicos junto con los datos de calidad y la descripción del proceso de fabricación. Se recopila todo el material y se presenta para su revisión por el organismo correspondiente. La *European Medicines Agency* regula el registro de los medicamentos en Europa, y las agencias nacionales en cada país miembro de la Unión Europea son las responsables de la evaluación de toda la documentación. Para facilitar el desarrollo de los programas clínicos existe un marco común para la evaluación de un antibacteriano, que incluye una guía y un anexo a la misma, en el que se detallan los requisitos específicos que deben tener los ensayos clínicos que se lleven a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad en las indicaciones que son más habituales en el registro de antibacterianos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Procedure for the marketing authorization of an antibacterial agent

#### A B S T R A C T

The marketing authorization of a new medicinal product is the first step before being placed on the market, and includes the full investigation programme. In order to ensure their quality, safety and efficacy, medicinal products are closely regulated from their initial phases of investigation to their use in clinical practice. For registration purposes, the results of all the clinical and preclinical studies, along with quality data and the description of the manufacturing process should be submitted. All information collected is presented for review by the competent authority. The European Medicines Agency regulates the registration of medicines in Europe, and national agencies in each EU member state are responsible for the assessment of the marketing authorisation application. To facilitate the development of clinical programmes, there is a common framework for the evaluation of an antibacterial, which includes guidelines and an addendum, detailing the specific requirements that must be carried out in clinical trials to assess the efficacy and safety for most of the infections.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

### Introducción

El registro de un nuevo medicamento es el paso previo a la comercialización y culmina todo el proceso de investigación llevado a cabo con un fármaco. Cuando un medicamento llega a la fase de registro para su posterior comercialización el conocimiento del mismo es ya muy amplio. En este momento las distintas fases

de la investigación clínica, incluyendo la fase preclínica y la fase clínica, habrán finalizado<sup>1</sup>.

Para el registro de un nuevo medicamento se deben presentar los resultados de todos los estudios preclínicos y clínicos junto con los datos de calidad y la descripción del proceso de fabricación. Se recopila todo el material y se presenta para su revisión por parte de los organismos correspondientes<sup>1,2</sup>.

Existen 2 grandes agencias, una europea (*European Medicines Agency* [EMA]) y otra americana (*Food and Drug Administration* [FDA]), que regulan el registro de los medicamentos en Europa y en Estados Unidos, respectivamente. La función principal de la EMA es

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alopezn@aemps.es](mailto:alopezn@aemps.es) (A. López Navas).

la promoción y protección de la salud, tanto de los seres humanos como de los animales<sup>3</sup>. A su vez, en Europa existen agencias a nivel nacional en cada Estado miembro de la UE, que son las responsables de la evaluación de la documentación presentada por los laboratorios para obtener la autorización del medicamento en cuestión. En el caso de España, la agencia reguladora en materia de medicamentos a nivel nacional y responsable de la evaluación es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Actualmente la AEMPS, como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, es responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, la seguridad, la eficacia y la correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y la promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente<sup>4</sup>.

### Procedimientos de registro de un nuevo medicamento

La evaluación de medicamentos y el procedimiento de toma de decisiones es una actividad compleja no solo por la naturaleza de los datos que normalmente se manejan, sino también porque está sujeta a una serie de normativas y procedimientos legales que, en el caso de España, tiene 2 dimensiones: la nacional y la europea. Así pues, el acceso de un nuevo medicamento al mercado puede seguir varios procedimientos de autorización. Actualmente coexisten en la Unión Europea 4 procedimientos de registro de medicamentos de uso humano. La elección de uno u otro vendrá determinada por el tipo de medicamento, el ámbito de solicitud y posterior comercialización del producto, la situación regulatoria del producto en el momento de la solicitud y la autoridad sanitaria que otorga finalmente la autorización de comercialización. Tres de estos procedimientos son comunitarios (procedimiento centralizado, procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado) y uno es puramente nacional. En todos estos procedimientos el resultado final de la autorización del medicamento es la ficha técnica, documento que resume las características del producto, entre otras, las indicaciones para las cuales ha demostrado ser eficaz y seguro<sup>5</sup>.

### Evaluación clínica de los antibióticos

El desarrollo de nuevos antibacterianos se considera una prioridad en estos momentos<sup>6</sup>. Para facilitar el desarrollo de los programas clínicos, tanto si se trata de una molécula nueva como de la variación en las condiciones de comercialización de una molécula conocida (por ejemplo, una nueva indicación o una nueva formulación), existe un marco común para la evaluación de un antibacteriano, la «Guía para la evaluación de medicamentos indicados en el tratamiento de infecciones bacterianas»<sup>7</sup>. Existe además un anexo a esta guía, considerada también como documento de referencia, en el que se detallan los requisitos específicos que deben tener los ensayos clínicos que se lleven a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad en las indicaciones que son más habituales en el registro de medicamentos<sup>8</sup>. Ambos documentos consideran todos los aspectos microbiológicos y clínicos que se requieren para justificar la indicación, dosis y duración de tratamiento de un antibacteriano así como otros aspectos, incluyendo el redactado de ciertas secciones de la ficha técnica. En general, la guía establece las indicaciones más comunes; por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad o infecciones de piel y partes blandas. Los criterios generales a considerar en estos ensayos clínicos se detallan en la guía, y los específicos para cada indicación se establecen en el anexo<sup>7,8</sup>.

### Evaluación microbiológica

Durante todo el programa de desarrollo microbiológico y clínico la compañía debe llevar a cabo una evaluación in vitro de la actividad antibacteriana con el fin de recoger suficientes datos para caracterizar el espectro antibacteriano in vitro de la nueva molécula. En este sentido, la guía recomienda específicamente que los métodos y el número de test de sensibilidad, así como la determinación de los puntos de corte, se hagan de acuerdo a las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)<sup>9</sup>. Esta caracterización se debe hacer en las especies relevantes para la indicación para la cual se pretende autorizar y deben proceder de diferentes áreas, incluyendo una representación relevante de distintas regiones de la Unión Europea.

Otros estudios in vitro pertinentes incluyen, entre otros, la evaluación de la actividad bactericida, la caracterización de la posible sinergia o antagonismo del efecto post-antibacteriano y, para algunos antibacterianos, la determinación de la tasa de selección de mutantes resistentes.

Durante los ensayos clínicos es primordial que se lleve a cabo una evaluación microbiológica. La caracterización microbiológica de la infección bacteriana debe hacerse con muestras obtenidas antes (o dentro de una ventana estricta aceptable) de la administración de la primera dosis de antibacteriano. Siempre que sea posible, deben estandarizarse los métodos para la siembra e identificación de los microorganismos y aislamiento, así como los test de sensibilidad en laboratorios centrales.

Basándose en la sensibilidad in vitro, la información que proporcionan los modelos en animales de eficacia y los datos de farmacocinética (PK) en humanos, se pueden usar los análisis de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) para justificar la selección de la dosis y posología, así como los puntos de corte. Cuando no es posible obtener un número amplio de datos, por ejemplo en microorganismos poco frecuentes o multirresistentes, los análisis PK/PD cobran aún más importancia, dado que proporcionarán información sobre la posible eficacia del antibacteriano.

Otro de los requisitos recogidos en la guía es que, en el momento en el que se autoriza un antibacteriano, el laboratorio debe tener un plan para evaluar la aparición de resistencias durante un periodo de 3 a 5 años posteriores a la autorización. Se considera que esta información proceda de redes de vigilancia bien establecidas, las cuales son capaces de detectar cambios de tendencia en el tiempo, basándose en criterios de inclusión consistentes procedentes de los centros colaboradores. Es obligatorio que cualquier cambio en los patrones de resistencia o aparición de nuevos mecanismos de resistencia al antibacteriano se notifique inmediatamente al Committee for Medicinal Products for Human Use (CHPM) para su evaluación y posterior actualización de la ficha técnica, si es necesario<sup>7</sup>.

### Evaluación de la eficacia

Con relación a la selección de pacientes en los ensayos clínicos, los criterios de inclusión y exclusión deben determinarse para restringir la selección de los pacientes para un tipo de infección bacteriana, pero presentando a la vez unas características mínimas que permitan la extrapolación de los resultados a los pacientes que se encontrarán en la práctica clínica.

La guía establece una limitación en la duración de tratamiento antibacteriano previo al inicio del estudio. Asimismo, recomienda la estratificación de los pacientes de acuerdo a otros factores como la edad, el tipo de infección, la patología de base, pudiendo demostrar así la consistencia de los resultados en los diferentes subgrupos.

El análisis principal se hará en un momento definido en el protocolo una vez finalizado el tratamiento (visita de curación). La ventana adecuada para la visita de curación se seleccionará teniendo en cuenta los distintos factores tales como la duración

máxima posible del tratamiento y la semivida de los antibacterianos que se van a comparar. En la visita de curación los resultados clínicos se definirán como cura, fallo o indeterminado. Los resultados microbiológicos se documentarán en función de la erradicación o persistencia del agente causal. Es importante mencionar que para la mayoría de las indicaciones la evaluación de la eficacia del tratamiento se basará principalmente en variables clínicas. Sin embargo, para algunas indicaciones, por ejemplo infecciones del tracto urinario, la respuesta microbiológica será la variable principal de eficacia. En cualquier caso, es de esperar que los resultados clínicos se correlacionen con los microbiológicos.

La guía recomienda que se lleven a cabo al menos 2 ensayos pivotales por cada indicación que se pretenda investigar. Preferiblemente, los estudios deben llevarse a cabo en diferentes áreas geográficas. No es obligatorio que los estudios se lleven a cabo en la Unión Europea, pero el solicitante tendrá que proporcionar una discusión de la relevancia de los resultados en los pacientes europeos. Todos los estudios deben ser doble ciego, salvo que sea imposible desde el punto de vista práctico.

En los estudios de no inferioridad, la elección del comparador es crítica. El régimen seleccionado debe ser uno de los mejores tratamientos disponibles basado en los resultados de estudios previos, en la opinión médica y en las guías de tratamiento de sociedades científicas y en la prevalencia de resistencia al comparador en los lugares donde se vaya a hacer el estudio. Preferiblemente el comparador debe ser un único antibacteriano, dado que facilita la interpretación de los análisis.

En los estudios de superioridad controlados con un comparador activo es poco probable que pueda demostrarse la superioridad en términos de tasas de curación, por lo que puede ser aceptable el uso de otras variables clínicas relevantes. En los estudios de superioridad controlados con placebo el objetivo es demostrar una ventaja no solo estadísticamente significativa sino clínicamente relevante del test frente a placebo.

En las indicaciones que son comunes a todos los grupos de edad puede ser razonable extrapolar la eficacia de los adultos a la población pediátrica siempre que se hayan obtenido datos de PK y de seguridad con el régimen propuesto, y siempre que no haya diferencias en cuanto a la enfermedad y los microorganismos responsables entre los diferentes grupos de edad<sup>7</sup>.

En objetivo del anexo de la guía europea de antibacterianos es guiar a los laboratorios en el desarrollo de antibacterianos en indicaciones o situaciones concretas, y se establecen los requisitos mínimos para obtener la autorización del antibacteriano en cada una de las indicaciones que contempla el mismo. Existen algunas indicaciones para las cuales es aceptable la demostración de no inferioridad frente a un comparador adecuado, tales como infección de la piel y tejidos blandos, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación, infección intraabdominal e infección del tracto urinario. En algunos tipos de infección o subgrupos de pacientes con situaciones específicas que podrían asociarse a una infección bacteriana no se ha demostrado que el uso de tratamiento antibacteriano sea superior a no administrar ningún tratamiento. Entre las posibles razones están la elevada tasa de curación espontánea de dichas infecciones, o a que en ciertos subgrupos de pacientes con dichas infecciones la probabilidad de que esa clínica no se deba a una infección bacteriana es elevada. Estas infecciones son, entre otras, la sinusitis maxilar bacteriana aguda, la exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica, la otitis media aguda y las infecciones de piel superficiales (tales como impétigo y heridas menores). Otro ejemplo es el uso de antibacterianos por vía inhalatoria para prevenir las exacerbaciones infecciosas en pacientes con una obstrucción crónica o con bronquiectasias, o como terapia adyuvante a tratamientos sistémicos para el tratamiento de exacerbaciones o neumonía bacteriana aguda. En estas circunstancias no se considera que la eficacia de un

nuevo antibacteriano se pueda demostrar mediante un estudio de no inferioridad frente a un antibacteriano autorizado en el pasado para esa indicación. Es preferible, por tanto, que la eficacia se evalúe en estudios diseñados para demostrar la superioridad frente a placebo o, a ser posible, frente a un comparador activo<sup>8</sup>.

### **Importancia de la farmacocinética y la farmacodinamia en el desarrollo de un nuevo antibacteriano**

La relación PK/PD, así como los diferentes modelos de simulación, son imprescindibles actualmente para identificar la dosis y el intervalo de dosificación más correctos, así como para establecer los puntos de corte adecuados para cada antibacteriano. La práctica clínica actual conlleva la inclusión del análisis PK/PD en la toma de decisiones de tratamiento antibacteriano, no solo con el fin de pautar la dosis correcta sino también para evitar el desarrollo de resistencias a posteriori debido al uso inadecuado de los mismos<sup>7,8</sup>.

Actualmente, gracias a simulaciones matemáticas, como la simulación de Montecarlo, en la que se incluyen parámetros PK junto con la sensibilidad del microorganismo al antibacteriano, se consiguen obtener datos acerca de la probabilidad de que el índice PK/PD establecido para cada uno de los antibacterianos alcance el valor relacionado con la eficacia<sup>10</sup>.

El panorama actual de escasez de investigación clínica en antibacterianos y de aumento de las resistencias ha hecho que las Autoridades Sanitarias implicadas en la autorización de nuevos medicamentos se planteen la posibilidad de aceptar la omisión de algunos estudios con el fin de agilizar la autorización de determinados antibacterianos que serían útiles en circunstancias extremas en las que no existen otras posibilidades, como es el caso de las bacterias multirresistentes<sup>11</sup>. Así, las propias guías de la EMA indican la posibilidad de aceptar estudios PK/PD y omitir la realización de los clásicos estudios de búsqueda de dosis, incluyendo en este caso uno o varios regímenes terapéuticos en los ensayos posteriores. En estos casos el mínimo nivel de evidencia requerido para la autorización de una determinada indicación ha de ser evaluada por las autoridades sanitarias caso por caso, teniendo en cuenta las características del nuevo antibacteriano, la población en la que se usará y la realidad de la necesidad médica de dicho antibacteriano<sup>12,13</sup>.

Una limitación importante de este tipo de aproximación es el hecho de que la relación PK/PD no es capaz de establecer la duración más adecuada del tratamiento. En estos casos el solicitante deberá plantearse la necesidad de realizar estudios que establezcan la duración de los tratamientos para las indicaciones solicitadas. Teniendo en cuenta todo esto, la guía sigue recomendando que la relación PK/PD siga siendo investigada en los ensayos clínicos con pacientes basándose en los datos *in vitro* de sensibilidad, en datos PK y en los resultados clínicos y microbiológicos obtenidos en fases tempranas de la investigación<sup>8,9</sup>.

### **El enfoque del desarrollo de nuevos antibacterianos frente a microorganismos multirresistentes**

El número de nuevos antibacterianos en fase II o III de desarrollo sigue siendo alarmantemente bajo. Lo más preocupante es la ausencia casi total de candidatos a fármacos potencialmente activos contra bacterias gramnegativas que producen metalo- $\beta$ -lactamasas<sup>12-14</sup>.

Tanto la AEMPS como la EMA, los Estados miembros y la Comisión Europea continúan apoyando iniciativas para minimizar la resistencia a los antibacterianos. Existen iniciativas nacionales y europeas para reforzar los programas de salud y la administración pública con el fin de preservar la eficacia de los antibacterianos esenciales y optimizar el uso de los antibacterianos disponibles, a través de la vigilancia, la prevención y el control de resistencias. La

propia Comisión Europea y el Consejo de Europa instan a los Estados miembros en 2011 a la creación de un Plan de Acción sobre Resistencias a los antibacterianos y a la elaboración de un plan nacional estratégico y de acción conjunto que abarque medicina humana y medicina veterinaria para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibacterianos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la necesidad de nuevos antibacterianos para el tratamiento de microorganismos problemáticos cobra más importancia. La escasez de moléculas en desarrollo para el tratamiento de dichos microorganismos ha hecho que las autoridades sanitarias publiquen nuevas guías para la industria con el fin de guiarles en el diseño del plan de desarrollo de un nuevo antibacteriano<sup>12</sup>.

La primera consideración a tener en cuenta es el hecho de que los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes se comportan de modo diferente a los infectados por microorganismos sensibles. Estos pacientes previamente habrán recibido antibacterianos con más frecuencia y presentarán comorbilidades que disminuirán su respuesta al tratamiento. El problema que surge en estos casos es que, a pesar de que se necesitan datos de eficacia, la relativa baja frecuencia de este tipo de microorganismos hace difícil la inclusión de un número elevado de pacientes en los ensayos clínicos, sin que se pueda exigir un número concreto de pacientes a incluir en cada ensayo clínico diseñado para una indicación concreta<sup>8</sup>.

Existen 2 situaciones claramente diferenciadas. La primera de ellas es aquella en la que están implicados microorganismos resistentes pero para los que existen alternativas terapéuticas. La recomendación por parte de la EMA en este caso es la de hacer una cuidadosa selección de los centros para incluir en los ensayos clínicos, de manera que se puedan llegar a incluir al menos 20-30 casos, con o sin agrupar los resultados de los estudios realizados en la misma indicación. La segunda situación sería aquella en la que los microorganismos implicados son menos frecuentes por su patrón de resistencia. En este caso una de las posibilidades sería realizar uno o más ensayos clínicos controlados y aleatorizados en al menos una indicación relevante, con el fin de obtener datos de eficacia en pacientes con condiciones clínicas similares a la población que pudiera estar afectada por dichos microorganismos en la práctica clínica diaria. Es de esperar que estos ensayos incluyan algunos pacientes infectados por los microorganismos de interés en este caso. A pesar de los inconvenientes de los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes mencionados anteriormente, en este caso es importante que en los ensayos se incluyan pacientes con dichas características y al menos un grupo de pacientes con infección grave.

Otro de las posibles situaciones que surgen es el caso de un antibacteriano con un espectro muy estrecho (normalmente frente a un único género o especie). Lo ideal en esta situación es la evaluación de dichos antibacterianos utilizados en monoterapia y frente a un comparador de cara a evaluar la seguridad del nuevo fármaco. Sin embargo, esto solo sería apropiado en el caso de determinados tipos de infección monomicrobiana y se necesitaría tener en los ensayos disponibles test de diagnóstico rápido, que a veces se deberán diseñar *ad hoc*, con el fin de detectar la presencia del microorganismo para el que el antibacteriano es activo. Si por el contrario la evaluación en monoterapia no es posible, una opción sería usar una terapia combinada (el antibacteriano en estudio + otro ya

autorizado que no tenga el mismo espectro) vs. la terapia estándar en al menos una indicación.

Si la evidencia aportada con todos los datos descritos arriba apoya la posibilidad de que exista eficacia clínica, se podría considerar la autorización de una indicación para el uso en pacientes infectados con microorganismos multirresistentes específicos cuando originasen otro tipo de infecciones distintas a las estudiadas en los ensayos clínicos bajo determinadas circunstancias<sup>8</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la AEMPS el apoyo recibido para la realización de este manuscrito, en especial a César Hernández García por la revisión crítica del mismo.

## Bibliografía

1. Millán Rusillo T. Estructura y funciones en el registro de un medicamento de las agencias regulatorias (FDA, EMEA, AEMPS). En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A, editores. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. 2.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 463–9.
2. European Commission: EU Legislation Eudralex [Internet]. European Union: European Commission; c1995–2013. Notice to Applicants for Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use in the European Union. Volume 2A: Procedures for Marketing Authorisation; 2013 Jun [consultado Jun 2013]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm).
3. European Medicines Agency [Internet]. European Union; c1995–2013 [consultado 2 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. España; c2013 [consultado 2 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.
5. Moreno Saturino MA. El registro de un nuevo medicamento en Europa. En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A, editores. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. 2.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 475–86.
6. García-Rey C. El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Supl 4:45–9.
7. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. European Medicines Agency (EMA). CPMP/EWP/558/95 rev 2. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf).
8. Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2) to address indication-specific clinical data. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/776609/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf).
9. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. Switzerland; c2013 [consultado 6 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.eucast.org/>.
10. Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.023>.
11. Lazáro-Bengoa E, de Abajo Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Supl 4:10–6.
12. Powell M. Licensing new antibacterial agents a European perspective. *International J Antimicrob Agents*. 2000;16:199–203.
13. Ambrose PG, Bhavnani SM, Dudley MN, Ellis-Grosse E, Rubino CM, Drusano GL. New EMA guideline for antimicrobial development. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:265–6.
14. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin Jr DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 × '20 Progress — Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1685–94.