



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano

Andrés Canut Blasco<sup>a,\*</sup>, Lorenzo Aguilar Alfaro<sup>b</sup>, Javier Cobo Reinoso<sup>c</sup>, M. José Giménez Mestre<sup>b</sup> y Alicia Rodríguez-Gascón<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Álava, Instituto de Investigación Biosanitaria, BioAraba, Vitoria-Gasteiz, España

<sup>b</sup> Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Grupo de Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica, Facultad de Farmacia, Centro de Investigación Lasaray ikergunea, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2013

Aceptado el 25 de abril de 2013

On-line el 10 de julio de 2013

#### Palabras clave:

Análisis farmacocinético/farmacodinámico

Índices de eficacia

farmacocinética/farmacodinámica

Simulación de Montecarlo

Ventana de selección de mutantes

### R E S U M E N

La selección de microorganismos multirresistentes, como efecto indeseable de la utilización de los antimicrobianos, y la escasez de novedades terapéuticas que se prevé para los próximos años obligan a una utilización racional de los antimicrobianos de uso habitual. La optimización de los regímenes terapéuticos mediante la utilización del análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) sin duda contribuirá a alargar la vida útil de los antimicrobianos y a la contención de la resistencia bacteriana.

Se revisa la importancia de la adecuada selección del régimen de dosificación de los antimicrobianos, la aplicación del análisis PK/PD en antibioterapia, la simulación de Montecarlo, los índices de eficacia y los puntos de corte PK/PD.

El análisis PK/PD también se puede aplicar para la prevención de resistencias. Para estudiar los principios que predicen su aparición y difusión se pueden utilizar diferentes métodos: modelos *in vitro*, modelos animales y métodos para la evaluación de la prevención de resistencias (ventanas de selección de mutantes).

Aunque el análisis PK/PD en antibioterapia es una herramienta muy útil que facilita la selección del tratamiento antimicrobiano más adecuado, presenta una serie de limitaciones para su aplicación en la práctica clínica.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in microbiology: A tool for the evaluation of the antimicrobial treatment

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

The selection of multiresistant microorganisms, as a side-effect of the use of antimicrobials, together with the lack of new therapeutic drugs expected in the near future, forces to a rational use of antibiotics. The optimisation of antibacterial treatments based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis (PK/PD) may contribute to prolong the life of antibiotics and to contain the bacterial resistance to them.

A review is made of the importance of the appropriateness of the dose regimen selected, the application of PK/PD analysis of antimicrobials, the Monte Carlo simulation, PK/PD indices for efficacy, and PK/PD cut-off points.

PK/PD analysis is also applicable to the prevention of bacterial resistance. Different methods have been used to study the factors that lead to its emergence and spread, such as *in vitro* and animal models, and resistance prevention studies (mutant selection window).

Although the PK/PD analysis is a very useful tool for the selection of the most appropriate dose regimen of antibiotics, several problems limit its use in clinical practice.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

#### Keywords:

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis

Pharmacokinetic/pharmacodynamic indices

Monte Carlo simulation

Mutant selection window

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [andres.canutblasco@osakidetza.net](mailto:andres.canutblasco@osakidetza.net) (A. Canut Blasco).

## Introducción

Los principios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) fueron descritos por primera vez por Eagle en los años cuarenta y cincuenta del pasado siglo, tras evaluar los resultados obtenidos en modelos animales de roedores. Identificó el patrón dependiente del tiempo de la actividad bactericida de la penicilina y el patrón dependiente de la concentración de la estreptomina y la bacitracina, así como un patrón mixto para las tetraciclinas<sup>1,2</sup>. En las décadas de los ochenta y los noventa los experimentos en modelos de roedores del Dr. William Craig y otros grupos redescubrieron los conceptos PK/PD<sup>3</sup>. Hoy en día el conocimiento acumulado sobre los principios PK/PD es utilizado para el diseño de ensayos clínicos de antimicrobianos en desarrollo, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la *Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Bacterial Infections* (CPMP/EWP/558/95, rev 2, febrero 2010)<sup>4</sup>, indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación en ensayos clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana.

## Importancia de la elección del antimicrobiano y la dosis apropiada: antibioterapia adecuada vs antibioterapia óptima

La utilización de los antibióticos de una forma racional y apropiada puede contribuir a la reducción de la morbimortalidad asociada a infecciones. El uso inadecuado de los antimicrobianos puede ser responsable de una mayor tasa de fracaso terapéutico, mayor toxicidad y mortalidad, incremento en los costes y aparición de resistencias.

Se define «antibioterapia adecuada» como el régimen terapéutico con actividad demostrada *in vitro* frente al microorganismo causal<sup>5</sup>, por ejemplo, cuando el microorganismo aislado de la muestra clínica es sensible (S) al tratamiento empírico inicialmente prescrito. Sin embargo, el perfil de sensibilidad del microorganismo —sensible (S), intermedio (I) o resistente (R)— no aporta información sobre la dosificación más apropiada, y puede darse el caso de que a pesar de prescribir un antibiótico al cual la bacteria diana es sensible, la evolución clínica del paciente no sea favorable. Esto es debido a que el éxito terapéutico de la antibioterapia es multifactorial y depende no solo de la interacción entre el fármaco y el patógeno, sino de su virulencia y del estado del sistema inmunitario del paciente. Por tanto, la idoneidad de un tratamiento antibiótico no solo está condicionada por una adecuada selección del antibiótico (el microorganismo debe ser sensible *in vitro*), sino que también va a depender del régimen de dosificación utilizado<sup>6</sup>.

Se define «antibioterapia óptima» como la selección del antimicrobiano y el régimen de dosificación adecuados que consiguen los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias<sup>5</sup>. Aunque hay muchos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que demuestran la importancia de la exposición al antibiótico para la erradicación bacteriana<sup>3</sup> y para la minimización de aparición de resistencias<sup>7,8</sup>, son pocos los estudios que describen la importancia que tiene la dosificación o la exposición al antibiótico en la resolución clínica<sup>9</sup>. A pesar de la utilidad del análisis PK/PD para optimizar los regímenes de dosificación de los antimicrobianos, esta metodología no se ha implementado de forma rutinaria en la clínica. Son varias las razones que explican este hecho: a) no siempre se conocen las concentraciones plasmáticas de los antibióticos relacionadas con la eficacia; b) no es fácil disponer de los valores de los parámetros PK representativos del comportamiento cinético del antibiótico en el paciente que se desea tratar ni de la influencia de la situación fisiopatológica en la cinética del antimicrobiano,

y c) ausencia de programas informáticos sencillos y diseñados específicamente para la práctica clínica que faciliten la labor del clínico. Una estrategia razonable para paliar estas dificultades es la colaboración multidisciplinar para la aplicación del análisis PK/PD en el tratamiento de la infección grave y/o del paciente crítico, que requeriría de la intervención coordinada de microbiólogos, farmacéuticos, infectólogos e intensivistas. Esta estrategia está en consonancia con la creación del Equipo de Antibióticos que propugnan los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos en Hospitales Españoles (PROA), auspiciado por el GEIH-SEIMC<sup>10</sup>.

## Parámetros farmacocinéticos y parámetros farmacodinámicos. Índices de eficacia

La aparición de microorganismos multirresistentes obliga a un uso racional de los antimicrobianos de uso habitual, y para la optimización de los regímenes terapéuticos debemos tener en cuenta las propiedades PK/PD de los antibióticos.

### Parámetros farmacocinéticos

La farmacocinética (PK) estudia la evolución de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en los diferentes fluidos y tejidos del organismo a lo largo del tiempo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes.

Aunque la PK se ha considerado a menudo una ciencia excesivamente «matemática», a veces es posible aplicar conceptos matemáticos muy sencillos para conseguir optimizar un tratamiento farmacológico.

Entre otros, la PK maneja parámetros como la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), la concentración plasmática en el estado estacionario ( $C_{ss}$ ), la concentración mínima ( $C_{min}$ ), el volumen de distribución (Vd) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC). Los parámetros PK de los antibióticos pueden obtenerse de la bibliografía o de las guías de terapéutica antimicrobiana. Una de las guías más utilizadas en nuestro país es la publicada por Mensa et al.<sup>11</sup>, que se edita anualmente y en la que se recogen los principales parámetros PK de cada antimicrobiano.

### Parámetros farmacodinámicos. Índices de eficacia

Cuantifica la actividad de un agente antimicrobiano, que está condicionada por las concentraciones que se alcanzan en el lugar de acción, dependientes del comportamiento PK, y de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como concentración mínima inhibitoria (CMI). Desde el punto de vista de la actividad PD, los antibióticos se clasifican en función del tipo de actividad antibacteriana y de la presencia de efecto post-antibiótico (EPA). Así, la actividad antibacteriana puede ser dependiente de la concentración si al aumentar la concentración del agente se produce una mayor eliminación del microorganismo, o dependiente del tiempo si la actividad antimicrobiana depende de la duración de la exposición del microorganismo al antibiótico. El término «efecto post-antibiótico» se refiere al tiempo que se requiere para que el patógeno recupere el crecimiento normal después de la exposición al agente antimicrobiano<sup>6</sup>. Teniendo esto en cuenta, los antibióticos se pueden clasificar en 3 grupos<sup>12</sup>:

1. *Antibióticos con actividad dependiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico.* Para estos antibióticos, los parámetros relacionados con la eficacia son  $C_{max}/CMI$  y/o el  $AUC_{24h}/CMI$  (área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un intervalo de 24 h/CMI). Estos antibióticos se

utilizan a altas dosis, y el prolongado EPA permite utilizar intervalos de dosificación amplios (una dosis diaria). Ejemplos de este grupo son:

- Aminoglucósidos.  $C_{max}/CMI \geq 10-12$ .
  - Fluoroquinolonas.  $AUC_{24h}/CMI \geq 25-30$  (infecciones no graves e infección respiratoria por *Streptococcus pneumoniae*),  $AUC_{24h} \geq 125$  (infecciones graves y en inmunodeprimidos).
  - Metronidazol. Índice PK/PD no establecido.
  - Daptomicina.  $AUC_{24h}/CMI \geq 666$ .
2. **Antibióticos con actividad dependiente del tiempo y efecto post-antibiótico mínimo o moderado.** El objetivo de la terapia es conseguir una larga exposición al antibiótico. Para los antibióticos incluidos en este grupo, el tiempo durante el cual las concentraciones permanecen por encima de la CMI ( $T > CMI$ ) es el parámetro relacionado con la erradicación bacteriana y la respuesta microbiológica. Este parámetro se denomina tiempo de eficacia. Cuanto menor es la semivida de eliminación, mayor es la frecuencia con la que hay que administrar estos antibióticos. Si la semivida es inferior a 2 h es difícil mantener un  $T > CMI$  por encima del 100% del intervalo de dosificación. En algunos casos la perfusión continua es la forma más efectiva de administrar estos antibióticos, especialmente si se requiere un valor alto de  $T > CMI$ . Los betalactámicos y los macrólidos son antibióticos que pertenecen a este grupo.
- Betalactámicos. Penicilinas  $fT > CMI > 50\%$  (el tiempo durante el cual la concentración de fármaco libre está por encima de la CMI debe ser superior al 50% del intervalo de dosificación); cefalosporinas y aztreonam  $fT > CMI > 60-70\%$  y carbapenemas  $fT > CMI > 30-40\%$ .
  - Macrólidos.  $fT > CMI > 40\%$ .
3. **Antibióticos con actividad independiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico.** Al aumentar la concentración de estos antibióticos la erradicación bacteriana aumenta solo ligeramente, pero se consigue una prolongada inhibición del crecimiento. El objetivo en estos casos es optimizar la dosis, y el  $AUC_{24h}/CMI$  es el parámetro relacionado con la eficacia. Este es el perfil de actividad de:
- Glucopéptidos. Vancomicina:  $AUC_{24h}/CMI \geq 400$ .
  - Linezolid.  $AUC_{24h}/CMI \geq 100$ .
  - Tetraciclinas.  $AUC_{24h}/CMI \geq 15-25$ .
  - Clindamicina. Índice PK/PD no establecido.
  - Azitromicina.  $AUC_{24h}/CMI \geq 25$ .
  - Gliciliclinas. Tigeciclina:  $AUC_{24h} \geq 15-20$ .

#### Análisis farmacocinético/farmacodinámico en antibioterapia.

##### Puntos de corte (breakpoints) farmacocinético/farmacodinámico

Para poder diseñar los regímenes de dosificación de los antibióticos es necesario conocer sus características PK y PD. Además, hay que tener en cuenta que en pacientes críticos la dosificación se complica debido a los cambios fisiopatológicos que pueden alterar las características PK y, por tanto, la eficacia de los antibióticos. Se sabe que muchos regímenes de dosificación que han sido aplicados a pacientes no críticos son poco apropiados para pacientes críticos<sup>13</sup>.

Los clínicos se enfrentan diariamente a la selección del régimen de dosificación más adecuado para conseguir el objetivo PK/PD que asegure la máxima probabilidad de erradicación bacteriana y una alta probabilidad de resolución de la infección. Son numerosas las alteraciones patológicas que pueden modificar el comportamiento PK de los fármacos<sup>13</sup>, y el número de pacientes que pueden incluirse en estudios para conocer mejor estos cambios es muy limitado. Por ello, estrategias como la simulación de Montecarlo son de gran valor para guiar a los clínicos en la práctica diaria para una mejor selección de los tratamientos antimicrobianos.

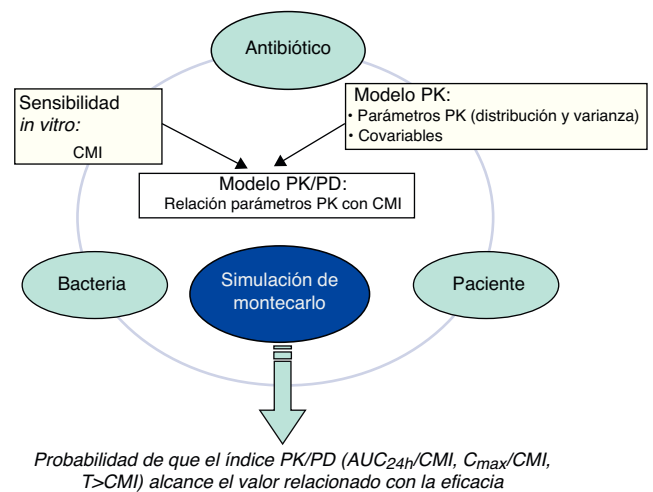


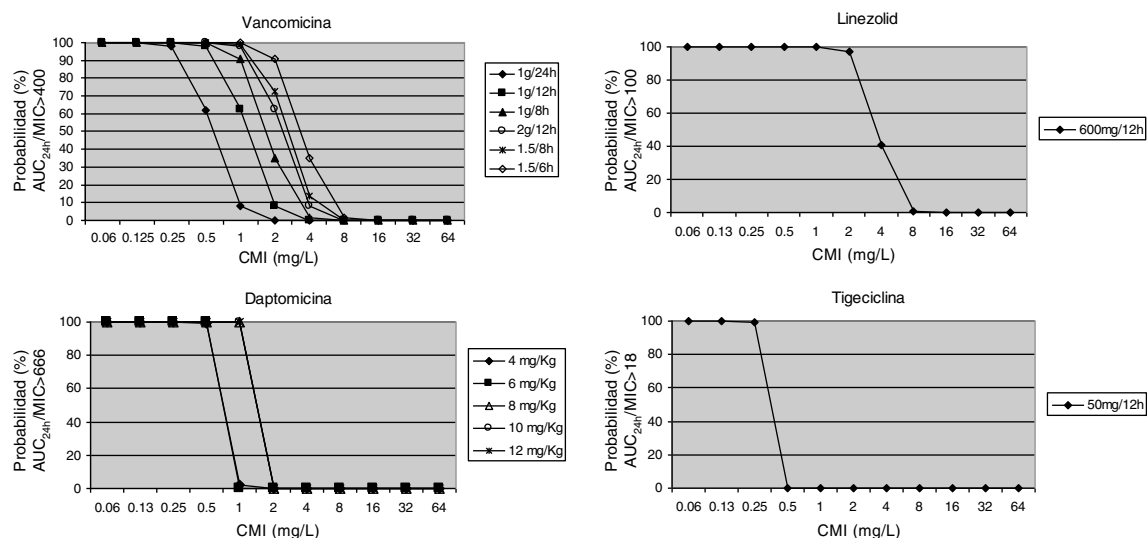
Figura 1. Relación entre todos los elementos necesarios para la simulación de Montecarlo.

#### Simulación de Montecarlo. Probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico. Fracción de respuesta acumulada

La simulación de Montecarlo es una técnica matemática computarizada que permite «expandir» el tamaño de una muestra permitiendo ver todos los resultados posibles de las decisiones que tomamos y evaluar el impacto del riesgo, lo cual nos permite tomar mejores decisiones en condiciones de incertidumbre. Aplicada al análisis PK/PD, la simulación de Montecarlo considera la variabilidad de los parámetros tanto PK como PD. Cada grupo de parámetros se describe como una distribución de valores para los cuales se asocia una probabilidad de inhibir al microorganismo implicado. De esta manera podemos determinar la proporción de población en que se están alcanzando los índices requeridos para una CMI determinada. De ello se deriva que pueden ser necesarias diferentes dosis para cada microorganismo, ya que su distribución de valores de CMI es variable. A ello se añade la variabilidad en las concentraciones de antibiótico alcanzadas en el lugar de la infección, y la variabilidad PK individual. La simulación de Montecarlo permite combinar estas variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que permitan alcanzar una probabilidad de éxito determinada, basada en índices PK/PD. La simulación de Montecarlo se puede utilizar en antibioterapia con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación o demostrar la validez de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, insuficiencia renal, etc.).

En el contexto de la dosificación de antibióticos, los principales elementos para llevar a cabo una simulación de Montecarlo son: a) un modelo PK robusto y bien definido con los correspondientes parámetros PK (distribución y varianza); b) un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros PK en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas, y c) un modelo PD con una relación definida entre los parámetros PK y PD. Así, la simulación de Montecarlo nos permite calcular la probabilidad de que con un determinado tratamiento antimicrobiano el valor del índice de eficacia ( $AUC_{24h}/CMI$  o  $T > CMI$ ) alcance el valor relacionado con la eficacia. Este valor de probabilidad se conoce como probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico o *probability of target attainment* (PTA). Valores de PTA > 90% se consideran indicativos de eficacia.

En la figura 1 se recoge un esquema con la interrelación entre todos los elementos necesarios para la simulación de Montecarlo aplicada al análisis PK/PD.



**Figura 2.** Probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA) con diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de infección por SARM (vancomicina:  $AUC_{24h}/CMI > 400$ , linezolid:  $AUC_{24h}/CMI > 100$ , daptomicina:  $AUC_{24h}/CMI > 666$ , tigeciclina:  $AUC_{24h}/CMI > 18$ ). Tomado de Canut et al.<sup>14</sup>.

En un estudio reciente de Canut et al.<sup>14</sup>, utilizando la simulación de Montecarlo, se calculó la probabilidad de conseguir el objetivo PD o PTA con diferentes dosis de vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) en 4 países europeos. En la figura 2 se recoge la representación gráfica de la influencia de la dosis en la probabilidad de alcanzar el objetivo PD (PTA).

Para el tratamiento empírico, cuando no se conoce la sensibilidad del microorganismo responsable de la infección, la simulación de Montecarlo también permite calcular la fracción de respuesta acumulada o *cumulative fraction of response* (CFR) a partir de la distribución de valores de CMI. Este parámetro se calcula multiplicando la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD para un determinado valor de CMI por el porcentaje de cepas que tienen ese valor de CMI y sumando todos los valores obtenidos. Este parámetro se asocia con la probabilidad de éxito del tratamiento antibiótico. Así, a partir de la distinta distribución de valores de CMI de los aislados de SARM frente a vancomicina en los 4 países incluidos en el estudio (tabla 1), se calcula el valor de CFR para cada régimen posológico en cada país (tabla 2); de esta forma podemos comparar la adecuación del tratamiento con vancomicina en diferentes zonas geográficas en función de la sensibilidad regional de los patógenos. Valores de CFR > 90% se consideran indicativos de eficacia.

Para que la simulación de Montecarlo sea una herramienta aplicable en clínica para mejorar los tratamientos antimicrobianos es necesario tener en cuenta una serie de factores. Por un lado, es necesario disponer de información del comportamiento PK del antibiótico en una población similar a la de los pacientes que se desean tratar. Si utilizamos los datos PK obtenidos en un estudio con pocos pacientes, puede que no se describa adecuadamente la variabilidad PK. Lo ideal sería disponer de estudios que incluyan a un gran número de pacientes; sin embargo, esto no es fácil cuando se trata de pacientes críticos. Por otro lado, es importante recurrir a una fuente adecuada de datos de sensibilidad microbiana (distribución de valores de CMI). La sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos varía a lo largo del tiempo, entre zonas geográficas y ámbito de estudio (hospital, comunidad, centros sociosanitarios). Así, en el ejemplo citado se observa que la probabilidad de éxito de los tratamientos con vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina frente a SARM es diferente en

Bélgica, en el Reino Unido y en España, debido a las diferencias en la sensibilidad de las cepas en los diferentes países.

#### Puntos de corte (breakpoints) farmacocinético/farmacodinámico

La realización de la simulación de Montecarlo para evaluar la probabilidad de éxito de los regímenes posológicos permite establecer puntos de corte en función de criterios PK/PD<sup>15</sup>. El punto de corte PK/PD es el valor de CMI que permite alcanzar un valor de PTA > 90% con un determinado régimen de dosificación. De este modo, se pueden considerar tratamientos con elevada probabilidad de éxito aquellos que permitan obtener, para un valor dado de CMI, una PTA superior al 90%. En la tabla 3 se recogen los puntos de corte para *Staphylococcus* obtenidos por Asín et al.<sup>16</sup> en un estudio reciente en grampositivos, utilizando el análisis PK/PD y la simulación de Montecarlo. Estos puntos de corte se compararon con los publicados por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). En general, EUCAST y CLSI no tienen en cuenta todas las posibles pautas de dosificación, por lo que presentan un único punto de corte para clasificar a los microorganismos en sensibles y resistentes.

En el caso de los bacilos gramnegativos, y sobre todo en *Enterobacteriaceae*, se ha observado una convergencia en los puntos de cortes de EUCAST y CLSI a partir de 2010 con los preconizados por los estudios PK/PD y la experiencia clínica. Antes de ese año, en los antibiogramas de las cepas con fenotipo betalactamasas de espectro extendido (BLEE) EUCAST recomendaba informar como intermedio un resultado sensible y como resistente un resultado intermedio, y CLSI recomendaba informar como resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, independientemente del valor de CMI. A partir de 2010, los puntos de corte de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenemas disminuyeron, y actualmente se recomienda informar los valores de CMI tal cual se obtienen, independientemente del mecanismo de resistencia (BLEE o carbapenemasas). Las razones para este cambio son: a) los modelos PK/PD sostienen que las dosificaciones elevadas de cefalosporinas y carbapenemas permiten obtener un  $fT > CMI > 50\%$ , cuando los valores de CMI están entre 1-4 mg/l (nuevos puntos de corte; tabla 4); b) estudios experimentales en animales sugieren que las infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE no se comportan peor que las infecciones causadas por microorganismos

**Tabla 1**  
Distribución de valores de CMI de SARM expresada como porcentaje de cepas frente a vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina en 4 países europeos

CMI (mg/l)	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
<b>Vancomicina</b>									
Bélgica				1,3	78,0	20,7			
Reino Unido-Irlanda					1,9	78,5	19,6		
España					12,3	85,0	2,7		
<b>Linezolid</b>									
Bélgica					0,3	41,4	58,3		
Reino Unido-Irlanda						2,8	97,2		
España						4,3	85,6	9,0	1,1
<b>Daptomicina</b>									
Bélgica									
Reino Unido-Irlanda				1,9	75,7	22,4			
España				41,7	57,2	1,1			
<b>Tigeciclina</b>									
Bélgica		0,3	2,6	79,6	17,5				
Reino Unido-Irlanda			9,3	74,8	15,0	0,9			
España		4,3	43,9	46,5	5,3				

**Tabla 2**  
Valores de fracción de respuesta acumulada (CFR) de los 4 antibióticos estudiados por régimen posológico y por cada país

	Vancomicina					
	Probabilidad (%) AUC <sub>24h</sub> /CMI > 400					
	1 g/24 h	1 g/12 h	1 g/8 h	2 g/12 h	1,5 g/8 h	1,5 g/6 h
Bélgica	51	91	98	100	100	100
Reino Unido-Irlanda	8	52	80	91	93	98
España	14	65	91	97	98	100
	Daptomicina					
	Probabilidad (%) AUC <sub>24h</sub> /CMI > 666					
	4 mg/kg	6 mg/kg	8 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	
Bélgica						
Reino Unido-Irlanda	77	78	100	100	100	
España	98	99	100	100	100	
	Linezolid		Tigeciclina			
	Probabilidad (%) AUC <sub>24h</sub> /CMI > 100		Probabilidad (%) AUC <sub>24h</sub> /CMI > 18			
	600 mg/12 h		50 mg/12 h			
Bélgica	98		82			
Reino Unido-Irlanda	98		83			
España	91		94			

Tomado de Canut et al.<sup>14</sup>.

no productores de BLEE con similares CMI, y en todo caso la CMI resulta ser un mejor predictor de la evolución que la clasificación en razón del mecanismo de resistencia, y c) los estudios clínicos de Paterson et al.<sup>17</sup> en infecciones por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de BLEE y de Daikos et al.<sup>18</sup> en bacteriemias por *K. pneumoniae* con carbapenemasas tipo VIM muestran

mayores probabilidades de éxito con cefalosporinas o carbapenemas, respectivamente, a medida que las CMI se reducen y se sitúan en torno a los nuevos puntos de corte. Por el contrario, la mayor tasa de fracasos se dieron en infecciones por estos microorganismos cuando las CMI se encontraron en torno a los antiguos puntos de corte (8-16 mg/l para cefalosporinas y > 4 mg/l para carbapenemas).

**Tabla 3**  
Puntos de corte para *Staphylococcus* obtenidos según el análisis PK/PD para los diferentes regímenes de dosificación, EUCAST y CLSI

Antibiótico	Posología	Índice de eficacia	Valor a alcanzar	Punto de corte		
				PK/PD mg/l	EUCAST mg/l	CLSI mg/l
Vancomicina	1 g/24 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	400	0,25	2	2 <sup>a</sup>
	1 g/12 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	400	0,5	2	2 <sup>a</sup>
	1-1,5 g/8 h y 2 g/12 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	400	1	2	2 <sup>a</sup>
	1,5 g/6 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	400	2	2	2 <sup>a</sup>
Daptomicina	4-6 mg/kg/24 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	666	0,5	1	1
	8-12 mg/kg/24 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	666	1	1	1
Tigeciclina	50 mg/12 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	18	0,25	0,5	
Linezolid	600 mg/12 h	AUC <sub>24h</sub> /CMI	100	1	4	4

Tomado de Asín et al.<sup>16</sup>.<sup>a</sup> Si estafilococos coagulasa negativos: 4 mg/l.

**Tabla 4**Valores de PTA (probabilidad de  $T > CMI > 50\%$ ) de varias dosificaciones intravenosas en forma de bolos de cefalosporinas y carbapenemas

CMI	Cefotaxima	Ceftazidima		Cefepima		Imipenem	Meropenem
	2 g/6 h	1 g/8 h	2 g/8 h	1 g/8 h	2 g/12 h	500 mg/6 h	1 g/8 h
0,25	99	100	100	100	100	100	100
0,5	96	100	100	100	100	100	99
1	88	100	100	100	98	99	94
2	67	100	100	100	90	88	64
4	31	99	100	97	65	27	11
8	4	68	98	57	21	0	0
16	0	2	57	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0

Tomado de Frei et al.<sup>15</sup> y de Asín et al.<sup>16</sup>.

### Modelos in vitro, modelos animales y prevención de resistencias

En los últimos años se ha empezado a aplicar el análisis PK/PD para la prevención de resistencias, con el objetivo de conocer los principios y los *breakpoints* que predicen su aparición y difusión. Para ello, en oposición a la mayoría de los estudios PK/PD que se realizan con cepas sensibles, es necesario también realizar estudios con bacterias con diferentes niveles de sensibilidad (diferentes mutaciones), así como estudios con inóculos compuestos por diferentes poblaciones bacterianas.

La resistencia es un proceso que ocurre en 2 pasos sucesivos. El primero (aparición de la resistencia) ocurre por mutación en el genoma (cromosoma, plásmido, integrones o transposones) o por adquisición de ADN exógeno por transformación o transferencia horizontal. Este primer paso se considera que ocurre por azar, sin que sea necesaria la presencia de antibióticos en el medio, aunque parece que el estrés inducido por la presencia de estos aumenta no solo la tasa de mutación (hipermutabilidad) sino también el intercambio genético, incluyendo el de los genes que median la resistencia. El segundo paso (diseminación) consiste en la diseminación de la bacteria resistente (diseminación clonal), de plásmidos (diseminación plasmídica) o de determinantes genéticos de resistencia (diseminación de genes de resistencia), y se asocia claramente con la presión selectiva ejercida por el consumo de antibióticos. Las resistencias debidas a mutaciones o transformación tienen para las bacterias costes asociados a su capacidad de adaptación (*fitness*), y como consecuencia de ello, las bacterias resistentes presentan con frecuencia menor capacidad de adaptación que sus predecesoras salvajes (*wild-type*), haciéndolas menos competitivas en ausencia de presión antibiótica. Estas subpoblaciones resistentes son las que serán desenmascaradas cuando se ejerza una presión antibiótica.

#### Modelos in vitro

Inicialmente los modelos in vitro eran estáticos y exploraban la actividad antibacteriana dependiente o independiente de la concentración, el efecto post-antibiótico y los efectos de concentraciones sub-inhedoras. Actualmente los modelos PK/PD in vitro se han sofisticado hasta llegar a modelos monocompartmentales o bicompartimentales controlados por ordenador que exploran la actividad antimicrobiana frente a inóculos bacterianos a lo largo del intervalo de dosificación mediante la simulación de los niveles antibióticos conseguidos in vivo durante el mismo. Estos modelos tienen unas características (flexibilidad, adaptabilidad, relativo bajo coste, buena correlación con datos en animales y en humanos...) que los hacen ser excelentes herramientas de investigación no solo para predecir el efecto antibacteriano (muerte bacteriana, erradicación, reducción de la carga bacteriana sin erradicación), sino también para conocer la actividad frente a bacterias con sensibilidad disminuida, para explicar fracasos clínicos y determinar los valores PK/PD necesarios para prevenir la aparición

de subpoblaciones resistentes en nichos monobacterianos o la difusión de poblaciones resistentes en nichos polimicrobianos<sup>19</sup>. Asimismo, los modelos monocompartmentales se han utilizado para estudiar el efecto de la unión a proteínas en la actividad antibacteriana a lo largo del tiempo mediante la incorporación al medio de concentraciones fisiológicas de albúmina humana<sup>19</sup>.

Las principales aportaciones de los estudios in vitro en relación con la amplificación de subpoblaciones resistentes han sido: a) la determinación del perfil poblacional de resistencia o *population analysis profile* (PAP) en relación con la CMI mediante la siembra en placas con concentraciones crecientes de antibiótico para establecer la heterogeneidad de la población pre-exposición y post-exposición antibiótica, y b) la determinación del rango de concentraciones en las que las subpoblaciones resistentes son seleccionadas, dando lugar a la hipótesis de la ventana de selección de mutantes que se describe posteriormente con mayor detalle.

#### Modelos animales

Los modelos animales han sido y son críticos en investigación para establecer los valores PK/PD que se relacionan con la eficacia terapéutica. Además se han utilizado modelos humanizados (simulando la PK en humanos) para estudiar la eficacia terapéutica en infecciones sistémicas producidas por cepas con sensibilidad disminuida. Otros modelos han permitido estudiar la relación de los parámetros PD con daño tisular con la eficacia del tratamiento cuando el inicio de este se retrasa respecto al momento de la infección y en infecciones monobacterianas y multibacterianas<sup>19</sup>.

Entre otras, una de las ventajas de los modelos animales es que pueden incorporar (o no, como en los modelos con animales neutropénicos) factores del huésped como la inmunidad específica o inespecífica. En este sentido es de especial interés el estudio del efecto concomitante del sistema inmune (incluyendo inmunización activa o pasiva previa de los animales) y el tratamiento antibiótico sobre los parámetros PK/PD que se relacionan con eficacia terapéutica<sup>20</sup>. Aunque la experiencia es limitada en la actualidad, en modelos de sepsis neumocócica en ratones se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anticapsulares específicos disminuyen el valor del parámetro PK/PD ( $T > CMI$ ) de los betalactámicos, que se correlaciona con el aclaramiento bacteriano y con la eficacia terapéutica<sup>20</sup>. Las desventajas de los modelos animales residen en la ausencia de estandarización entre laboratorios, su alto coste y los cada vez mayores problemas éticos de la experimentación animal.

Los modelos animales se han utilizado también para estudiar la relación de los parámetros PK/PD con la amplificación de subpoblaciones resistentes dependiente del tamaño del inóculo utilizado, confirmando conceptos importantes ya establecidos en modelos in vitro: la concentración preventiva de mutantes y la ventana de selección de mutantes.

### Prevención de resistencias: ventanas de selección de mutantes

En la actualidad está claramente establecido que una exposición inadecuada a los antibióticos puede llevar a la amplificación de subpoblaciones resistentes. Desafortunadamente la generación de mutantes resistentes dentro de una población bacteriana es un suceso inevitable, pero sí se puede intervenir para evitar la amplificación de la subpoblación y así preservar la actividad de los antibióticos. Ya en los años noventa Baquero y Negri<sup>21</sup> sugirieron que existe un peligroso rango de concentraciones donde las mutantes resistentes son seleccionadas con mayor frecuencia, siendo el inicio del concepto de la ventana de selección de mutantes. Las concentraciones de antibióticos por debajo de la CMI no seleccionarán subpoblaciones resistentes pero, al preservar toda la población bacteriana, conducirán al fracaso terapéutico y al riesgo de que se produzcan más mutaciones espontáneas. Por el contrario, concentraciones por encima de la CMI que inhiban o maten a la población sensible pero no a la subpoblación resistente son las que inhibirán la población sensible mayoritaria permitiendo la amplificación de la subpoblación resistente hasta constituir esta el global de la población bacteriana. Esto nos lleva a la pregunta: ¿puede identificarse la magnitud de exposición al antibiótico que prevenga que la subpoblación resistente resulte finalmente ser la población mayoritaria? De esta pregunta se deriva el concepto de «concentración preventiva de mutantes» (CPM) definida como la concentración que restringe la amplificación de mutantes resistentes de primer paso dentro de una población sensible, porque por encima de esta concentración el crecimiento bacteriano solo se espera que ocurra con 2 o más mutaciones concomitantes. Aunque no es esperable, mutaciones puntuales todavía pueden ocurrir pero fracasará su amplificación cuando las concentraciones estén por encima de la CPM. El concepto de CPM se deriva de los estudios realizados con fluoroquinolonas, e inicialmente no se aplicó a antimicrobianos con múltiples dianas o frente a bacterias con múltiples mecanismos de resistencia y/o frente a aquellas con una frecuencia de mutación posible dentro del inóculo estándar utilizado en la determinación de la CMI convencional. Aunque el concepto de CPM surgió considerando la resistencia por mutación, también se aplica a mecanismos de resistencia derivados de transmisión genética horizontal ya que, una vez que una población sensible adquiere los genes de resistencia, puede actuar como donante de estos genes además de transmisora a sus descendientes, por lo que, en presencia de antibióticos, puede darse la selección de la subpoblación resistente. Estudios posteriores realizados con una gran variedad de antimicrobianos y patógenos bacterianos han dado lugar al concepto más amplio de «concentración preventiva de resistencia» (CPR), que se define como la concentración que bloquea el crecimiento de la población de microorganismos menos sensibles presentes en un inóculo alto, con independencia del mecanismo de resistencia de esta subpoblación. En la práctica, la CPM y la CPR son conceptos análogos, utilizándose generalmente el término CPM en todos los casos.

El rango de concentraciones entre la CMI y la CPM se define como «ventana de selección de mutantes» (VSM)<sup>22,23</sup> (fig. 3).

La VSM no debe verse como un rango de concentraciones uniformemente asociado a la probabilidad de selección sino como el rango de concentraciones donde determinados factores influyen en dicha probabilidad. Estos factores son de 2 tipos: los relacionados con el patógeno y los relacionados con la exposición.

Los factores relacionados con el patógeno vienen dados por los valores de CMI y CPM, siendo mayor la probabilidad de selección en los valores cercanos a la CMI y menor en los cercanos a la CPM. En este sentido hay que tener en cuenta que, con respecto a la selección de subpoblaciones resistentes, compuestos con valores de CMI más bajos no tienen por qué ser más adecuados que aquellos con CMI más altas, ya que lo importante es el tamaño de la VSM que depende de los valores CMI y CPM. La consideración

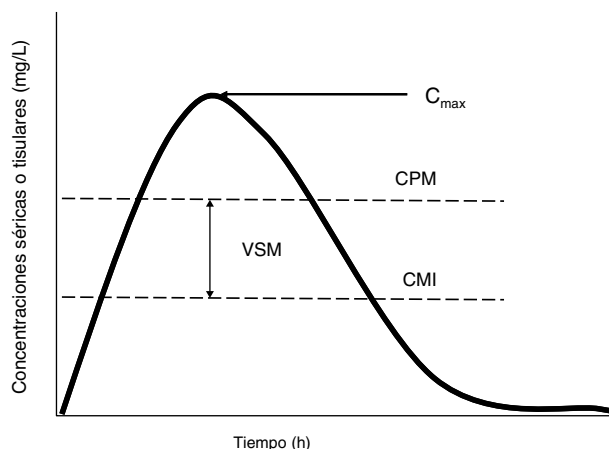


Figura 3. Ventana de selección de mutantes (VSM).

de la concentración mínima bactericida (CMB) tampoco aportaría ventajas con respecto a la selección de mutantes, ya que compuestos bactericidas frente a la población sensible pero no frente a la subpoblación resistente pueden seleccionar esta más rápidamente que compuestos bacteriostáticos. Como tanto la CPM como la CMI se pueden medir, la VSM permite la comparación entre distintos compuestos antimicrobianos para elegir los que presentan ventanas más estrechas (valores de CMI y CPM más próximos), por lo que son más adecuados para la consecución de concentraciones por encima de la CPM. En este sentido el índice de selección vendría dado por la relación CPM/CMI, con los valores más bajos indicando una menor capacidad de selección de mutantes resistentes. Si no es posible reducir la VSM para una determinada combinación antimicrobiano-patógeno, el antimicrobiano deberá utilizarse en terapia combinada con otros compuestos con dianas diferentes.

Con respecto a los factores relacionados con la exposición, el factor fundamental es el tiempo de exposición dentro del rango de concentraciones que constituye la VSM. Minimizar el tiempo de exposición antibiótica dentro de la VSM es el objetivo para prevenir la amplificación de mutantes. Desde un punto de vista conceptual, un régimen antibiótico debe conseguir concentraciones por encima de la CPM y mantenerlas el tiempo suficiente para erradicar las subpoblaciones con la menor sensibilidad. Esto puede conseguirse con antibióticos cuyas concentraciones «pasen» rápidamente a través de la ventana después de la primera dosis y se mantengan por encima de la CPM tras las siguientes dosis y durante todo el tratamiento. De esto se deduce la importancia de considerar los datos PK tras la primera dosis, ya que la mayoría de las evaluaciones se hacen considerando la PK en estado estacionario. Esta PK no tiene en cuenta los hechos que ocurren con las concentraciones sistémicas intermitentes y subóptimas previas a alcanzar el estado estacionario, que pueden llevar a un incremento del inóculo en el lugar de la infección, no solo con un aumento subsiguiente de la probabilidad de mutación espontánea en función del inóculo, sino también a una amplificación previa de las subpoblaciones resistentes<sup>24</sup>.

Teniendo en cuenta los conceptos de CPM y VSM, empiezan a realizarse estudios para desarrollar una PD que, a diferencia de la clásica basada en la CMI, se base en estos 2 conceptos, para establecer los valores que prevengan la amplificación de subpoblaciones resistentes. Existen estudios que indican que el parámetro  $AUC_{24h}/CPM$  puede ser más predictor para la prevención de subpoblaciones resistentes que la relación  $AUC_{24h}/CMI$ , ya que este último índice ignora las subpoblaciones resistentes<sup>23</sup>. Otros estudios publicados que relacionan los parámetros PK con la CPM y la VSM sugieren que, para fluoroquinolonas, el tiempo sobre la CPM debe ser del 80% del intervalo de dosificación, es decir, < 20% dentro de la VSM, para la prevención de la subpoblación resistente

en *Streptococcus pneumoniae*<sup>25</sup>. Se necesitan más estudios para determinar los valores predictores.

Los regímenes antibióticos se deben utilizar no solo para conseguir la mejor respuesta clínica, sino también para minimizar la aparición de subpoblaciones resistentes y su posterior selección y difusión. Aunque los antibióticos generalmente eliminan la infección en el paciente inmunocompetente, la exposición repetida dentro de la VSM en un solo paciente o en muchos pacientes conduce irremediablemente a la amplificación y a la difusión de subpoblaciones resistentes.

Otro aspecto importante que debe considerarse al intentar conseguir concentraciones por encima de la CPM en el lugar de infección, tan pronto como sea posible tras la instauración del tratamiento, es la toxicidad del compuesto. Desde un punto de vista clínico, una CPM fácilmente medible (si esto es posible en la rutina del laboratorio) o una VSM bien definida no necesariamente significan que un antibiótico pueda ser administrado para que se alcancen concentraciones por encima de esta ventana suprimiendo la difusión de la subpoblación resistente. Pero estas mediciones proporcionan una guía de si el antibiótico puede administrarse en monoterapia o es preferible administrarlo en combinación con otro antibiótico.

Por último, un aspecto importante del concepto VSM es su utilidad en el mantenimiento de la actividad de los antibióticos existentes y la de nuevos compuestos. Desde el punto de vista del desarrollo de antimicrobianos, el índice de selección (CPM/CMI) puede introducirse como criterio adicional de cribado de moléculas para detectar las que seleccionen menos subpoblaciones resistentes.

#### *Del laboratorio a la clínica: evidencias, aplicaciones y limitaciones de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en la práctica real*

Las evidencias sobre la importancia de la optimización de la antibioterapia basada en el análisis PK/PD son mucho más concluyentes en los estudios in vitro o en animales de experimentación que en los estudios clínicos. Probablemente ello se debe a que la investigación clínica en esta área de la antibioterapia se enfrenta a mayores dificultades metodológicas a la hora de demostrar la utilidad del análisis PK/PD. Entre estas dificultades caben destacar las siguientes: a) las variables resultado en la investigación clínica pueden verse afectadas por factores diferentes a la antibioterapia (por ejemplo, la mortalidad puede no estar solo relacionada con la infección) o resultar algo imprecisas (mejoría, curación), mientras que en el laboratorio pueden controlarse mejor y ser más precisas (desarrollo de mutantes resistentes, concentración de bacterias en el cultivo o en el tejido, etc.); b) la variabilidad de los pacientes y los microorganismos causantes de las infecciones frente a la uniformidad de los modelos, y c) aspectos éticos y de seguridad que impiden dosificaciones extremas

A pesar de ello, en los últimos años se han ido acumulando pruebas de que los conceptos PK/PD, en palabras de Ambrose<sup>26</sup>, «no son solo para los ratones», y ha llegado la hora de trasladar buena parte de la información a la práctica clínica<sup>27</sup>.

#### *Estudios observacionales*

En general, estos estudios suelen emplear parámetros PK de los pacientes incluidos en ensayos clínicos, así como una estrecha monitorización clínica y microbiológica. Cuando no se dispone de los parámetros PK directamente, se infieren a partir de las características de los pacientes y/o de la PK poblacional. A continuación, mediante análisis multivariante, se busca la asociación entre los parámetros PK/PD y la respuesta clínica y/o la erradicación bacteriana. Son estudios retrospectivos de evidencia «baja», pero

la coherencia de sus resultados con los obtenidos en modelos experimentales y en modelos in vitro añade consistencia a sus conclusiones.

En este apartado debemos mencionar también otros trabajos que han medido las concentraciones plasmáticas o tisulares de antibióticos empleando, además, simulaciones de Montecarlo. Son de especial interés los realizados en pacientes críticos. Entre los hallazgos reseñables debemos destacar los siguientes: a) impredecibilidad y gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas en los pacientes críticos ingresados en cuidados intensivos; b) frecuente infradosificación, especialmente en pacientes con elevado volumen de distribución, hiperfiltración o hipoalbuminemia; c) retraso en alcanzar las concentraciones deseadas para la optimización PK/PD, y d) dificultad para alcanzar los parámetros PK/PD óptimos para microorganismos con valores de CMI elevados, pero aún en el rango de sensibilidad.

#### *Estudios de intervención*

Lodise et al.<sup>28</sup> compararon por simulación de Montecarlo la probabilidad de alcanzar los índices de eficacia PK/PD de 2 modalidades de perfusión intravenosa de piperacilina-tazobactam, prolongada en 4 h, frente a infusión convencional en 30 min. Mediante un análisis tipo árbol de clasificación y regresión (CART) encontraron que en el subgrupo de pacientes con puntuación APACHE superior a 17, los pacientes con infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa* tratados con piperacilina-tazobactam en infusión prolongada presentaron una mortalidad a los 14 días inferior a la de los pacientes que habían sido tratados con la infusión convencional, así como una estancia hospitalaria inferior. El estudio quedaba sesgado porque los grupos no eran del todo equiparables, los pacientes recibieron terapia combinada los primeros días y no se aportó la mortalidad a más largo plazo.

Por el contrario, Roberts et al.<sup>29</sup> no pudieron demostrar que optimizar el parámetro  $T > CMI$  en betalactámicos se asociara a beneficios clínicos, aunque comprobaron que con frecuencia se necesitaba modificar la dosificación para alcanzar los índices de eficacia PK/PD.

#### *Ensayos clínicos*

Múltiples ensayos clínicos han explorado la llamada «dosis única diaria» de aminoglucósidos. Disponemos de varios metaanálisis que no permiten asegurar que la dosis única diaria sea más eficaz que la fraccionada, aunque sí probablemente menos tóxica<sup>30,31</sup>. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios los pacientes recibían terapia concomitante, de manera que es comprensible que no se encuentren diferencias de eficacia. Por otra parte, casi todos los estudios son anteriores a la década de los años noventa, por lo que su generalización a la práctica y a la realidad actual resulta cuestionable.

Otro grupo de ensayos clínicos es el que ha explorado la infusión continua de betalactámicos. Al igual que ocurre con los ensayos de dosis única de aminoglucósidos, la mayor parte de los estudios carecen de un tamaño muestral suficiente para encontrar diferencias. Una revisión sistemática de la literatura que incluyó aproximadamente a 800 pacientes procedentes de 14 ensayos clínicos no ha conseguido demostrar que la infusión continua o prolongada (3 h) de betalactámicos proporcione mayor beneficio clínico, aunque tampoco mayor toxicidad, que su administración intermitente<sup>32</sup>. Sin embargo, deben destacarse importantes problemas metodológicos: a) los pacientes de los grupos tratados con infusión continua recibieron con frecuencia dosis totales inferiores a los tratados con dosis intermitentes; b) prácticamente ningún estudio aportó parámetros PK/PD, de manera que no se puede saber si los tratamientos fueron o no optimizados, y c) el tipo de pacientes incluidos no



siempre padecía infecciones graves o producidas por microorganismos en los que la infusión continua pudiera haber sido más beneficiosa.

Muy recientemente, Falagas et al.<sup>33</sup> han publicado un metaanálisis que incluye ensayos clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos, centrado exclusivamente en piperacilina-tazobactam o carbapenemas, empleados en infusión extendida o continua, que sí muestra una reducción de la mortalidad. Sin embargo, es sorprendente que los autores no encontraran diferencias en las tasas de curación.

#### *Limitaciones prácticas para la aplicación de los conceptos farmacocinéticos/farmacodinámicos*

Los conceptos PK/PD pueden aplicarse, en la práctica clínica, de 2 maneras. Por una parte, lo que podríamos denominar el tratamiento «individualizado» de los pacientes, y por otra, mediante la implementación de cambios más o menos generalizados en la posología de los antimicrobianos. En los 2 casos existen ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta.

El tratamiento individualizado es difícil de llevar a la práctica. Entre sus principales limitaciones se pueden señalar: a) necesidad de disponer de la CMI exacta del patógeno o los microorganismos implicados; b) necesidad de conocer los niveles plasmáticos «en tiempo real» y/o un software para el cálculo de la posología más apropiada a cada paciente; c) los cambios frecuentes de la situación hemodinámica y de la función renal de los pacientes con sepsis dificultarían la aplicación real; d) falta de información sobre la aplicabilidad de los parámetros PK/PD en el caso de los tratamientos combinados, y e) los conflictos éticos o legales que podría suponer la administración de dosificaciones no aceptadas en las fichas técnicas de los antimicrobianos. Es probable que parte de estos problemas puedan solventarse mediante la validación de nomogramas que permitan una individualización de la dosificación de antibióticos en los pacientes críticos.

Con relación a los cambios «generalizados» en la posología, las dificultades pueden plantearse en: a) dosis diaria de aminoglucósidos en indicaciones para las que no se ha demostrado su utilidad, como las endocarditis por grampositivos, y b) infusión continua o prolongada de algunos antimicrobianos (betalactámicos, vancomicina, linezolid)<sup>34,35</sup>, donde se plantean ciertos problemas, como la estabilidad del antibiótico a temperatura ambiente, la necesidad de bombas de infusión y las posibles incompatibilidades con otros fármacos administrados por el mismo catéter.

#### *Dosificación basada en los conceptos farmacocinéticos/farmacodinámicos en la práctica real*

La información clínica disponible permite afirmar que debemos incorporar gran parte de los conceptos PK/PD de los antibióticos a la práctica médica.

La revisión de los conocimientos sobre el análisis PK/PD de los antimicrobianos más estudiados<sup>36</sup> nos permite establecer las siguientes recomendaciones prácticas, particularmente en los pacientes críticos, dado que en esta población se dan las situaciones de mayor riesgo, tanto de fracaso terapéutico como de selección de resistencias: a) empleo de la dosis única diaria de aminoglucósidos, buscando la optimización  $C_{max}/CMI$  en las infecciones graves producidas por gramnegativos, cuando estos antibióticos estén indicados; b) evitar, en la medida de lo posible, el empleo de fluoroquinolonas de forma empírica en pacientes críticos, por el riesgo de que los índices PK/PD alcancen valores subóptimos y propicien el desarrollo de resistencias; c) si es necesario emplear fluoroquinolonas en pacientes críticos, se deben utilizar dosis máximas dentro del rango aceptado, especialmente en el tratamiento empírico, y proceder a ajustar la dosificación una vez se conozca el valor de

CMI; d) respetar el intervalo de dosificación de los betalactámicos y, en caso de duda (por ajuste en insuficiencia renal, por ejemplo), optar por intervalos de dosificación más cortos; e) utilizar la infusión prolongada o continua de betalactámicos (teniendo en cuenta la estabilidad del fármaco a temperatura ambiente) en los casos de microorganismos con valores de CMI elevados y/o mecanismos subyacentes de resistencia, particularmente en los pacientes más graves o inmunodeprimidos, y f) administrar siempre una dosis de carga de los antimicrobianos, independiente de la función renal, para conseguir niveles adecuados desde el inicio del tratamiento.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Bibliografía**

- Eagle H, Fleischman R, Muselman AD. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and *Treponema pallidum*. *J Bacteriol.* 1950;59:625–43.
- Eagle H, Fleischman R, Levy M. 'Continuous' vs 'discontinuous' therapy with penicillin: The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med.* 1953;248:481–8.
- Craig WA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1–12.
- Guideline for the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections. Agencia Europea del Medicamento (EMA). CPMP/EWP/558/95, rev. 2, febrero 2010.
- Gillespie EL, Kuti JL, When Nicolau DP. 'S' does not mean success: The importance of choice of antibiotic and dose on clinical and economic outcomes of severe infection. *Connecticut Medicine.* 2005;69:203–10.
- Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: Setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:294–301.
- Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance-what's dosing got to do with it. *Crit Care Med.* 2008;36:2433–40.
- Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:521–7.
- McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T.MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:345–51.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFY y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:22, e1–22.e23.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2012.
- Scaglione F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36S:S33–9.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37:840–51.
- Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigeciclyne and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2227–35.
- Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:621–8.
- Asín E, Isla A, Canut A, Gascón AR. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Intern J Antimicrob Agents.* 2012;40:313–22.
- Paterson DL, Ko WC, van Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2206–12.
- Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- $\beta$ -lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1868–73.
- Aguilar L, Gimenez MJ. Gaps in antibiotic development: The post-marketing task. *Rev Med Microbiol.* 2008;19:1–7.
- Casal J, Aguilar L, Jado I, Yuste J, Giménez MJ, Prieto J, et al. Effects of specific antibodies against *Streptococcus pneumoniae* on pharmacodynamic parameters of beta-lactams in a mouse sepsis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1340–4.

21. Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *J Chemother.* 1997;9 Suppl 3:29–37.
22. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:977–91.
23. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis.* 2007;44:681–8.
24. Martínez MN, Papich MG, Drusano GL. Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2795–805.
25. Zinner SH, Lubenko IY, Gilbert D, Simmons K, Zhao X, Drlica K, et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: Related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:616–22.
26. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *CID.* 2007;44:79–86.
27. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow T, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA.* 1998;279:125–9.
28. Lodise Jr TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:357–63.
29. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: Proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:332–9.
30. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. *BMJ.* 1996;312:338–45.
31. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1997;24:786–95.
32. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009;37:2071–8.
33. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;56:272–82.
34. Van Herendael B, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens PG, et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care.* 2012;2:22.
35. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:17–24.
36. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter? *Crit Care.* 2009;13:214.