

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

46.

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

2 0 1 3

Coordinador: Andrés Canut Blasco
Autores: Lorenzo Aguilar Alfaro
Andrés Canut Blasco
Javier Cobo Reinoso
M^a José Giménez Mestre
Alicia Rodríguez Gascón



ISBN-13: 978-84-616-4130-7

ÍNDICE DEL DOCUMENTO CIENTÍFICO

1. **Introducción**
2. **La importancia de la elección del antimicrobiano y la dosis apropiada: antibioterapia adecuada vs antibioterapia óptima**
3. **Parámetros farmacocinéticos (PK) y parámetros farmacodinámicos (PD). Índices de eficacia**
 - 3.1. Parámetros farmacocinéticos
 - 3.2. Parámetros farmacodinámicos. Índices de eficacia
4. **Análisis PK/PD en antibioterapia. Puntos de corte PK/PD**
 - 4.1. Simulación de Montecarlo. Probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA). Fracción de respuesta acumulada (CFR)
 - 4.2. Puntos de corte PK/PD
5. **Modelos *in vitro*, modelos animales y prevención de resistencias**
 - 5.1. Modelos *in vitro*
 - 5.2. Modelos animales
 - 5.3. Prevención de resistencias: ventanas de selección de mutantes
6. **Del laboratorio a la clínica: evidencias, aplicaciones y limitaciones de los parámetros PK/PD en la práctica real**
 - 6.1. Evidencias observacionales, estudios de intervención y ensayos clínicos
 - 6.2. 6.2. Limitaciones prácticas para la aplicación de los conceptos PK/PD
 - 6.3. 6.3. Dosificación basada en los conceptos PK/PD en la práctica real
7. **Bibliografía**

INDICE DE LOS DOCUMENTOS TÉCNICOS

1. **PNT-PKPD-01. Cálculo de índices de eficacia PK/PD de los antimicrobianos**
2. **PNT-PKPD-02. Cálculo de PTAs y CFRs mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo**
3. **PNT-PKPD-03. Cálculo de la ventana de selección**
4. **PNT-PKPD-04. Dosificación de antimicrobianos en pacientes críticos con alteración de la función renal o hipoalbuminemia**

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y
Microbiología Clínica

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

46. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. 2013

Coordinador: Andrés Canut Blasco

Autores: Lorenzo Aguilar Alfaro
Andrés Canut Blasco
Javier Cobo Reinoso
María José Giménez Mestre
Alicia Rodríguez Gascón

1. INTRODUCCIÓN

Los principios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) fueron descritos por primera vez por el Dr. Harry Eagle en los años 40 y 50 del pasado siglo, tras evaluar los resultados de los antimicrobianos obtenidos en modelos animales de roedores. Identificó el patrón tiempo-dependiente de la actividad bactericida de la penicilina y el patrón concentración-dependiente de la estreptomina y bacitracina, así como un patrón mixto para las tetraciclinas. Para conseguir eficacia con una razonable toxicidad, Eagle propuso la infusión continua de penicilina y regímenes de dosificación que proporcionarían concentraciones máximas elevadas de los antimicrobianos con actividad concentración-dependiente; sin embargo, sus propuestas no fueron apreciadas hasta muchos años después.

En las décadas de los 80 y 90 los experimentos en modelos de roedores del Dr. William Craig y otros grupos redescubrieron los conceptos PK/PD. Hoy en día el conocimiento acumulado sobre los principios PK/PD es utilizado para el diseño de ensayos clínicos de antimicrobianos en desarrollo, cálculo de la dosis e intervalo posológico, para determinar los puntos de corte de sensibilidad y para prevenir la aparición de resistencias.

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), indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación en estudios clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana.

2. LA IMPORTANCIA DE LA ELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO Y LA DOSIS APROPIADA: ANTIOTERAPIA ADECUADA VS ANTIOTERAPIA ÓPTIMA

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

En general, se define antibioterapia adecuada como el régimen terapéutico con actividad demostrada *in vitro* frente al microorganismo causal. Por ejemplo, cuando el microorganismo aislado de la muestra clínica es sensible *in vitro* (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 con resultado 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 sólo de la interacción entre el fármaco y el patógeno, sino de su virulencia, del estado del

sistema inmunitario del paciente y del lugar de la infección.

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 depender del régimen de dosificación utilizado. La farmacodinamia describe la interacción entre la concentración del fármaco en el foco infeccioso y la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno. El conocimiento de esta interacción es el que permite calcular la dosis correcta de antibiótico para conseguir una exposición bactericida frente al patógeno y una respuesta clínica favorable con los menores efectos adversos.

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 subsecuentes. Sin embargo, aunque hay muchos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que demuestran la importancia de la exposición al antibiótico para la erradicación bacteriana y para la minimización de aparición de resistencias, son pocos los estudios que describen la importancia que tiene la dosificación o la exposición al antibiótico en la resolución clínica. En los pacientes críticos no está bien establecida la prevalencia real y el impacto en los índices PK/PD tanto de los cambios farmacocinéticos (alteraciones rápidas del volumen de distribución y del aclaramiento renal) como farmacodinámicos (CMIs más elevadas en muestras provenientes de pacientes de medicina intensiva) y su relación con la resolución clínica del proceso infeccioso. 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: 1) no siempre se conocen las concentraciones plasmáticas de los antibióticos relacionadas con la eficacia; 2) no es fácil disponer de los valores de los parámetros farmacocinéticos 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; 3) 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 paciente crítico, que requeriría de la intervención coordinada de microbiólogos, farmacéuticos, farmacólogos, 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 (EIMC 2012; 30:22.e1-22.e23).

3. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (PK) Y PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS (PD). ÍNDICES DE EFICACIA.

La aparición de microorganismos multirresistentes obliga a un uso racional de los antimicrobianos. Para una optimización de los regímenes terapéuticos, debemos tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas/ farmacodinámicas (PK/PD) de los antibióticos.

3.1 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

La Farmacocinética 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 Farmacocinética 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 Farmacocinética 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 (V_d) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC), entre otros. En la tabla 1 se recogen algunos de los parámetros farmacocinéticos más utilizados.

Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos

Símbolo	Unidades	Definición
C_{max}	mg/L	Concentración plasmática máxima del fármaco durante un intervalo de dosificación (pico)
C_{min}	mg/L	Concentración plasmática mínima del fármaco durante un intervalo de dosificación (valle)
C_{ss}	mg/L	Concentración plasmática del fármaco en el estado estacionario
AUC_{24h}	mg x h/L	Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un intervalo de 24 horas
V_d	L	Volumen aparente de distribución
CL	L/h	Aclaramiento total del fármaco
CL_R	L/h	Aclaramiento renal del fármaco
K_e	1/h ó h^{-1}	Constante de velocidad de eliminación
$t_{1/2}$	H	Semivida

Los parámetros farmacocinéticos 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.* Se edita anualmente y recoge los principales parámetros farmacocinéticos de cada antimicrobiano.

3.1.1. Aclaramiento (CL). Describe la eficiencia de la eliminación irreversible de un fármaco del organismo. Las principales vías de eliminación de los fármacos son la excreción renal y el metabolismo hepático, aunque también puede darse eliminación por excreción biliar, metabolismo extrahepático, etc. Se define como el volumen de sangre que se depura de fármaco por unidad de tiempo, y se expresa en litros por hora (L/h). El aclaramiento es la constante de proporcionalidad entre la concentración plasmática (C_p) y la velocidad de eliminación del fármaco.

$$\text{Velocidad eliminación (mg/h)} = CL \text{ (L/h)} \times C_p \text{ (mg/L)}$$

Ecuación 1

El aclaramiento total o plasmático es la suma de los aclaramientos correspondientes a cada uno de los procesos de eliminación que sufre el fármaco. Así, si un fármaco se elimina parcialmente por excreción renal y por metabolismo hepático, el aclaramiento total será la suma del aclaramiento renal y del aclaramiento hepático.

El aclaramiento condiciona la frecuencia con la que se debe administrar una determinada dosis (velocidad de administración, DR) para alcanzar la concentración de fármaco en el estado estacionario deseada (C_{ss}).

$$DR \text{ (mg/h)} = CL \text{ (L/h)} \times C_{ss} \text{ (mg/L)}$$

Ecuación 2

Por ejemplo, se debe administrar meropenem mediante perfusión endovenosa a un paciente. Sabiendo que el aclaramiento de meropenem en ese paciente es 15 L/h, la velocidad de perfusión necesaria (DR) para alcanzar una C_{ss} de 10 mg/L sería:

$$\begin{aligned} \text{Velocidad de perfusión (DR)} &= 15 \text{ L/h} \times 10 \text{ mg/L} \\ &= 150 \text{ mg/h} \end{aligned}$$

Si el paciente tuviera insuficiencia renal con velocidad de filtración glomerular <30 ml/min, y el aclaramiento de meropenem bajara a 3,5 L/h, la nueva velocidad de perfusión sería:

$$\begin{aligned} \text{Velocidad de perfusión (DR)} &= 3,5 \text{ L/h} \times 10 \text{ mg/L} \\ &= 35 \text{ mg/h} \end{aligned}$$

3.1.2. Volumen de distribución (V_d). El volumen de distribución no corresponde con un “volumen real”. Es un número que relaciona la concentración de fármaco en plasma con la cantidad total de fármaco

en el organismo. Por eso, se le denomina “volumen aparente de distribución”.

$$Vd (L) = \frac{\text{cantidad de fármaco en el organismo (mg)}}{\text{concentración plasmática de fármaco (mg/L)}}$$

Ecuación 3

Por ejemplo, si la concentración de un fármaco en plasma en un momento dado es 25 mg/L y la cantidad total en el organismo es 500 mg, el Vd será $500/25 = 20$ L.

Cuanto mayor es el valor de Vd, mayor distribución del fármaco a los tejidos. El Vd está condicionado por la unión a las proteínas plasmáticas. Así, si un fármaco se une mucho a la albúmina sérica, su Vd será pequeño. También depende de la unión a componentes tisulares, de tal forma que si un fármaco se une mucho a nivel tisular, el volumen de distribución será alto.

Dependiendo del valor de Vd, se puede deducir de forma aproximada la distribución del fármaco en el organismo:

- Vd alrededor de 3 L (para un individuo de 70 kg, 0,04 L/kg): cuando la distribución se limita al compartimento plasmático. Es el valor más bajo que puede tomar el Vd.
- Vd alrededor de 15 L (0,2 L/kg): el fármaco es capaz de atravesar las membranas de los capilares sanguíneos que irrigan los tejidos y distribuirse en el líquido extracelular.
- Vd alrededor de 40 L (0,53 L/kg): el fármaco es capaz de atravesar las membranas celulares y acceder al espacio intracelular.
- Vd > 40 L (>0,57 L/kg): el fármaco se concentra en determinados órganos.

El Vd de un fármaco es un valor constante. Sin embargo, puede variar dependiendo de la situación fisiopatológica del paciente. Por ejemplo, si hay edema, el agua corporal total y el agua extracelular aumentan, lo que hará aumentar el Vd de fármacos hidrosolubles. De igual forma, cambios en la masa corporal total y en la masa magra (por ejemplo con la edad) también pueden afectar a Vd.

El Vd determina la dosis de choque o de carga que hay que administrar para que las concentraciones plasmáticas alcancen el estado estacionario, es decir las concentraciones eficaces, desde el inicio de la terapia. La dosis de choque se calcula a partir de las siguientes expresiones:

$$\text{Dosis de choque (mg)} = \frac{Vd (L) \times \text{Concentración plasmática deseada (mg/L)}}{0}$$

$$\text{Dosis de choque (mg/Kg)} = \frac{Vd (L/Kg) \times \text{Concentración plasmática deseada (mg/L)}}{0}$$

Ecuación 4

Por ejemplo, en un grupo de pacientes con shock séptico postoperatorio, el Vd de amikacina es 0,40 L/kg (mayor que en individuos sanos, Vd = 0,25 L/kg, debido a la presencia de inflamación, mayor

permeabilidad vascular y extravasación de fluidos). Se desea mantener una concentración plasmática (C) >64 mg/L, 8 veces el valor de CMI, que es de 8 mg/L (punto de corte de sensibilidad según EUCAST). La dosis de choque necesaria para alcanzar esa concentración será $0,41 \text{ L/Kg} \times 64 \text{ mg/L} = 25 \text{ mg/Kg}$.

3.1.3. Semivida. La semivida es el tiempo que transcurre para que la cantidad o concentración de fármaco en el organismo disminuya a la mitad. La semivida se expresa en horas. Este parámetro está relacionado con la constante de velocidad de eliminación (K), con el volumen de distribución y con el aclaramiento

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} = \frac{0,693 \times Vd}{CL}$$

Ecuación 5

De esta ecuación se deduce que un cambio en el aclaramiento produce un cambio en la semivida. Así, una disminución de la eficiencia de la eliminación aumenta el tiempo necesario para eliminar el fármaco. En situaciones patológicas, como la insuficiencia renal o hepática, tanto el aclaramiento como el volumen de distribución pueden cambiar, y pueden influir de forma opuesta en la semivida, que podría no variar aunque el aclaramiento haya disminuido. Por tanto, la semivida no es una buena medida de los cambios de la eficacia de la eliminación de los fármacos.

La semivida es un parámetro que condiciona:

- La duración del efecto después de la administración de una dosis única: cuanto mayor sea la semivida, más tiempo se mantiene la concentración plasmática por encima de la concentración mínima eficaz. Al duplicarse la dosis, la duración del efecto aumenta en una semivida.
- El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario en un régimen de dosis múltiples. Cuanto más alto es el valor de la semivida, es decir, cuanto más lenta es la eliminación, el tiempo que se requiere para alcanzar el estado estacionario es mayor. Se requieren entre 3 y 5 semividas para que se alcance el estado estacionario.
- La frecuencia de administración, es decir, el intervalo posológico. En el estado estacionario, las diferencias entre C_{max} y C_{min} dependen de la semivida y del intervalo de dosificación. Si se administra un fármaco con una frecuencia superior a su semivida, las fluctuaciones serán pequeñas. Si la semivida es corta y el fármaco presenta toxicidad relacionada con la dosis, resulta difícil administrar dosis con la suficiente frecuencia para obtener el efecto sin que se produzcan signos de toxicidad. Como alternativas están la administración de formulaciones de liberación prolongada o la administración en perfusión endovenosa

3.1.4. Área bajo la curva. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) representa la exposición del organismo al fármaco. Normalmente se refiere a la curva desde tiempo 0 hasta tiempo infinito, a menos que se indique el intervalo. Por ejemplo, el AUC_{24h} se refiere al área bajo la curva en un intervalo de 24 horas. Se expresa en $mg \times h/L$. Tras una administración endovenosa, el AUC se puede calcular a partir de la siguiente expresión:

$$AUC = \frac{dosis}{CL}$$

Ecuación 6

Para una dosis determinada, la exposición al fármaco es mayor cuanto menor es el valor de aclaramiento.

3.2. 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 farmacocinético, y de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como CMI (concentración mínima inhibitoria). Desde el punto de vista de la actividad farmacodinámica, 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 concentración dependiente si al aumentar la concentración del agente se produce una mayor eliminación del microorganismo, o tiempo dependiente, 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. Teniendo esto en cuenta, los antibióticos se pueden clasificar en tres grupos:

1. Antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado efecto post-antibiótico. Para estos antibióticos, los parámetros relacionados con la eficacia son C_{max}/CMI y/o el AUC_{24h}/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 tiempo dependiente 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 dos horas 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 concentración-independiente 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:
 - 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. $AUC_{24h}/CMI \geq 25$
 - Tigeciclina: $AUC_{24h} \geq 15-20$

4. ANÁLISIS PK/PD EN ANTIBIOTERAPIA. PUNTOS DE CORTE PK/PD

Para poder diseñar los regímenes de dosificación de los antibióticos es necesario conocer sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, hay que tener en cuenta que en pacientes críticos, la dosificación se complica debido a los cambios fisiopatológicos que pueden alterar las características farmacocinéticas 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.

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 farmacocinético de los fármacos, 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.

4.1. SIMULACIÓN DE MONTECARLO. PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL OBJETIVO FARMACODINÁMICO (PTA). FRACCIÓN DE RESPUESTA ACUMULADA (CFR)

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 se toman y evaluar el impacto del riesgo, lo cual permite tomar mejores decisiones en condiciones de incertidumbre. Aplicada al análisis PK/PD, la simulación de Montecarlo considera la variabilidad tanto de los parámetros farmacocinéticos como farmacodinámicos. 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 se puede 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

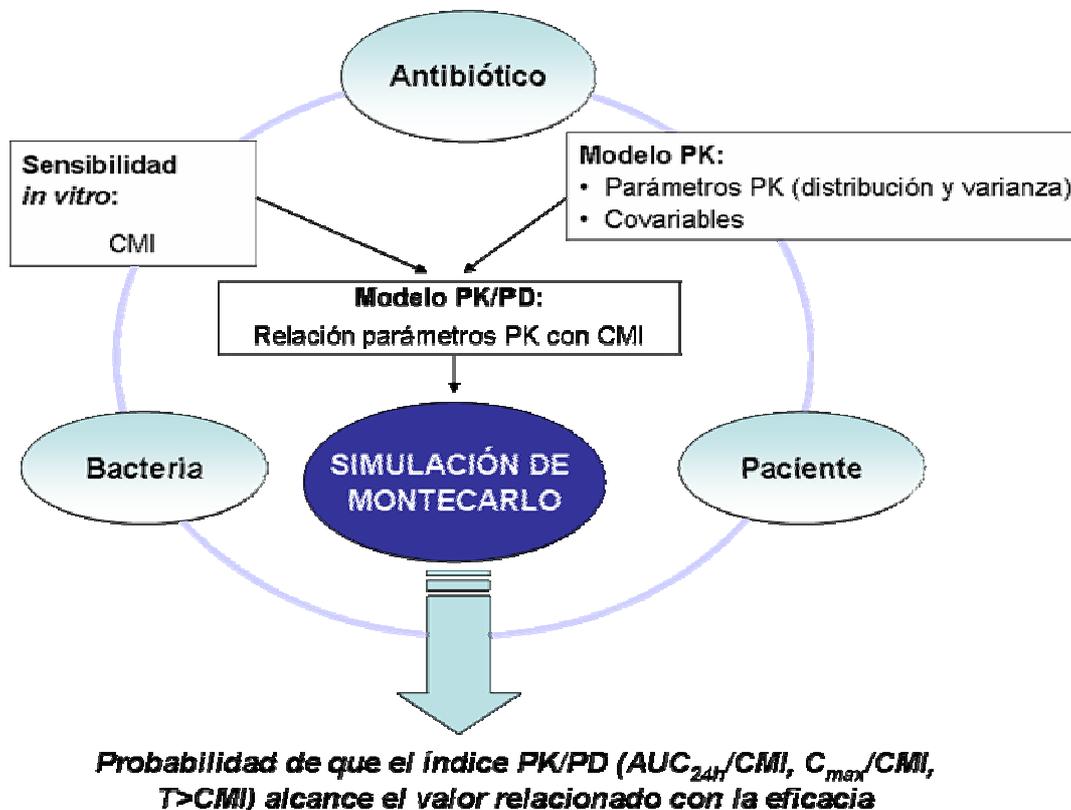
lugar de la infección, y la variabilidad farmacocinética individual. La simulación de Montecarlo permite combinar estas variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que permitan alcanzar una probabilidad de éxito determinada, basada en índices PK/PD. Por ello se ha utilizado con distintos fines: 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:

- Un modelo farmacocinético robusto y bien definido con los correspondientes parámetros farmacocinéticos (distribución y varianza).
- Un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros farmacocinéticos en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas.
- Un modelo farmacodinámico con una relación definida entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

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



En un estudio reciente de Canut et al, utilizando la simulación de Montecarlo, se calculó la probabilidad de conseguir el objetivo farmacodinámico ó PTA (*probability of target attainment*) con diferentes dosis de vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en cuatro países europeos. En la figura 2 se recoge la representación gráfica de la influencia de la dosis en la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (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 (CFR, *cumulative fraction of response*) 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 2), se calcula el valor de CFR para cada régimen posológico en cada país (tabla 3); de esta forma se puede comparar la adecuación del tratamiento con vancomicina en diferentes zonas geográficas en función de la sensibilidad regional de los patógenos. Valores de PTA y CFR >90% se consideran indicativos de eficacia.

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 A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline 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.

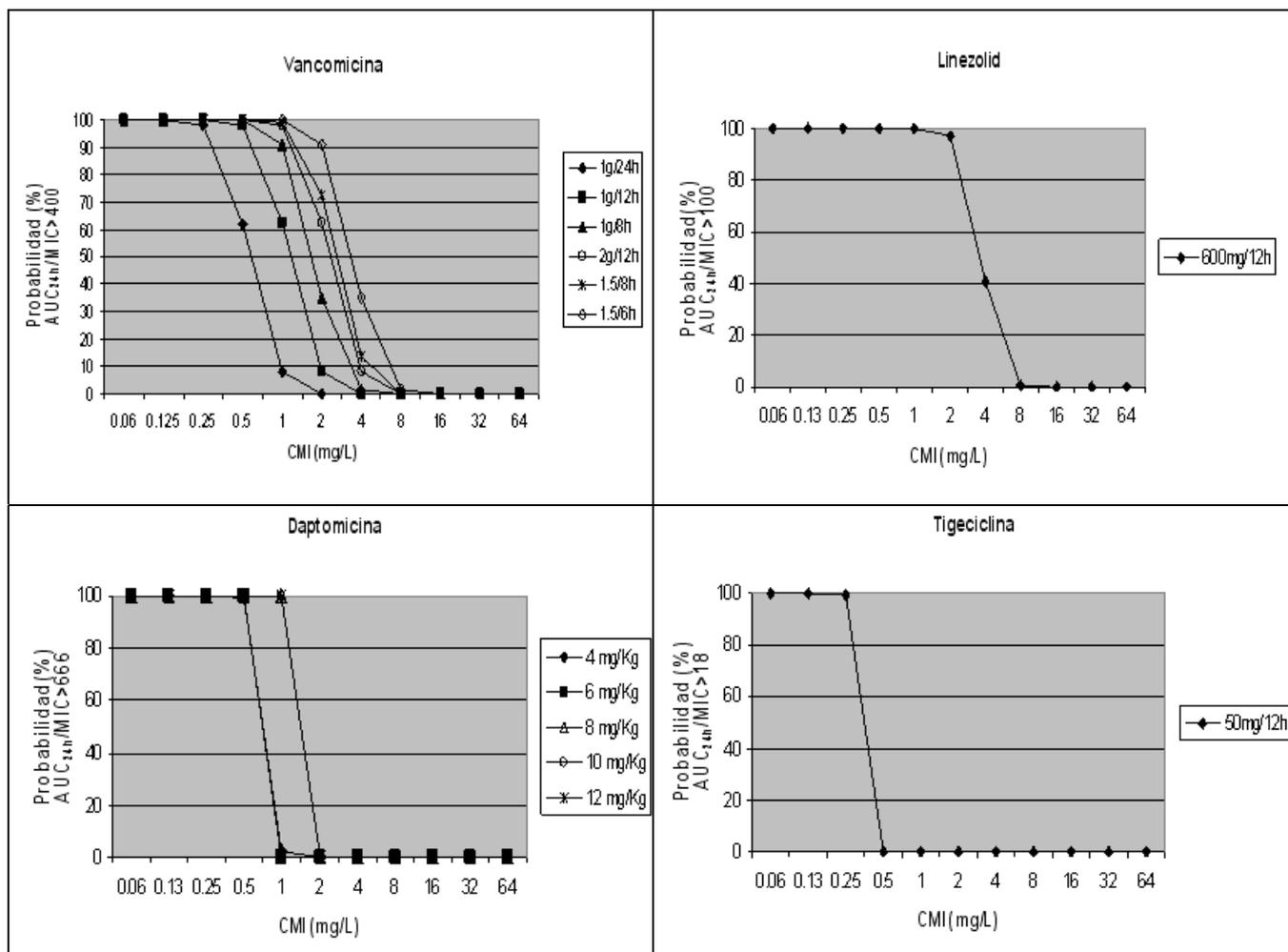


Tabla 2. Distribución de valores de CMI de SARM, expresada como porcentaje de cepas frente a vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina en cuatro países europeos.

CMI (mg/L)	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
Vancomicina									
Bélgica				1,3	78,0	20,7			
Reino Unido-Irlanda					1,9	78,5	19,6		
España					12,3	85,0	2,7		
Linezolid									
Bélgica					0,3	41,4	58,3		
Reino Unido-Irlanda						2,8	97,2		
España						4,3	85,6	9,0	1,1
Daptomicina									
Bélgica									
Reino Unido-Irlanda				1,9	75,7	22,4			
España				41,7	57,2	1,1			
Tigeciclina									
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 3. Valores de fracción de respuesta acumulada (CFR) de los cuatro antibióticos estudiados por régimen posológico y por cada país.

	Vancomicina					
	Probabilidad (%) AUC_{24h}/CMI >400					
	1g/24h	1g/12h	1g/8h	2g/12h	1,5g/8h	1,5g/6h
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_{24h}/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_{24h}/CMI >100		Probabilidad (%) AUC_{24h}/CMI >18			
	600 mg/12h		50 mg/12 h			
Bélgica	98		82			
Reino Unido-Irlanda	98		83			
España	91		94			

Tomado de: Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline 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.

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, disponer de información del comportamiento farmacocinético del antibiótico en una población similar a la de los pacientes que se desean tratar. Si se utilizan los datos PK obtenidos en un estudio con pocos pacientes, puede que no se describa adecuadamente la variabilidad farmacocinética. 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, Reino Unido y España, debido a las diferencias en la sensibilidad de las cepas en los diferentes países.

4.2. PUNTOS DE CORTE PK/PD

Con el objetivo de individualizar la terapia antiinfecciosa, hoy en día se dispone de herramientas adecuadas para identificar el patógeno responsable y su sensibilidad a la terapia antimicrobiana. Para facilitar esta tarea, diferentes comités nacionales e internacionales establecen puntos de corte que se utilizan para clasificar las poblaciones bacterianas en categorías de sensibilidad: sensible, intermedio y resistente. Los puntos de corte establecen categorías clínicas de tratamiento y en principio no sirven para detectar mecanismos de resistencia, aunque puedan inferirse a partir de los fenotipos de resistencia (lectura interpretada del antibiograma). No obstante, el término "sensible" que se asigna a una determinada CMI es indicativo de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico en condiciones controladas *in vitro* y no predice el resultado de la terapia. 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. 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 (probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico) superior al 90%. En la tabla 4 se recogen los puntos de corte para cocos grampositivos obtenidos por Asín *et al.* en un estudio

reciente, utilizando el análisis PK/PD y la simulación de Montecarlo. Estos puntos de corte se compararon con los publicados por EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) y por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). En general, EUCAST y CLSI no tienen en cuenta todas las posibles pautas de dosificación ya que se ajustan a las autorizadas por las agencias reguladoras (FDA, *Food and Drug Administration*, y EMA) por lo que presentan un único punto de corte para clasificar a los microorganismos en sensibles y resistentes. Los puntos de corte de EUCAST y CLSI se presentan en la tabla 5.

En el caso de los bacilos gramnegativos, y sobre todo en *Enterobacteriaceae*, se ha observado una convergencia en los puntos de corte 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 BLEE (betalactamasas de espectro extendido), 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 3^a, 4^a generación y carbapenemas disminuyeron y actualmente se recomienda informar e interpretar los valores de CMI tal cual se obtienen, independientemente del mecanismo de resistencia (BLEEs). Esta recomendación se hace extensiva a las carbapenemas y carbapenemasas.

Las razones para este cambio son: 1) 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, ver tabla 6); 2) estudios experimentales en animales sugieren que las infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE no se comportan peor que las infecciones causadas por microorganismos no productores de BLEE con similares CMIs y en todo caso, la CMI resulta ser un mejor predictor de la evolución que la clasificación en razón del mecanismo de resistencia; y 3) los estudios clínicos de Paterson *et al* en infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE y de Daikos *et al* en bacteriemias por *K. pneumoniae* con carbapenemasas tipo VIM, muestran mayores probabilidades de éxito con cefalosporinas o carbapenemas, respectivamente, a medida que las CMIs 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 CMIs se encontraron en torno a los antiguos puntos de corte (8-16 mg/L para cefalosporinas y >4 mg/L para carbapenemas).

Tabla 4. Puntos de corte para cocos grampositivos obtenidos según el análisis PK/PD para los diferentes regimenes de dosificación.

ANTIBIÓTICO*	POSOLOGÍA	INDICE DE EFICACIA	VALOR A ALCANZAR	PUNTO DE CORTE PK/PD (mg/L)
TZP	4g/6h	$fT > CMI$	50%	4
AMX	1g/6h	$fT > CMI$	50%	2
	1g/8h	$fT > CMI$	50%	0,5
CFP	1-2 g/12 h	$fT > CMI$	50%	1
	1-2 g/8 h	$fT > CMI$	50%	4
CTX	1g/8h	$fT > CMI$	50%	0,5
	2g/8h	$fT > CMI$	50%	1
ETP	1g/12h	$fT > CMI$	50%	1
	1g/24h	$fT > CMI$	50%	0,125
IPM	500mg/8h	$fT > CMI$	50%	1
MEM	1g/8h	$fT > CMI$	50%	2
CIP	400mg/8-12h	AUC_{24h}/CMI	125	0,125
LVX	500 mg/24 h	AUC_{24h}/CMI	125	0,25
VAN	1g/24h	AUC_{24h}/CMI	400	0,25
	1g/12h	AUC_{24h}/CMI	400	0,5
	1-1,5g/8h y 2g/12h	AUC_{24h}/CMI	400	1
	1,5g/6h	AUC_{24h}/CMI	400	2
DAP	4-6mg/kg/24h	AUC_{24h}/CMI	666	0,5
	8-12mg/kg/24h	AUC_{24h}/CMI	666	1
TGC	50mg/12h	AUC_{24h}/CMI	18	0,25
LZD	600mg/12h	AUC_{24h}/CMI	100	1

*TZP: piperacilina-tazobactam; AMX: amoxicilina; CFP: cefepima; CTX: cefotaxima; ETP: ertapenem; IMP: imipenem; MEM: meropenem; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino; VAN: vancomicina; DAP: daptomicina; TGC: tigeciclina; LZD: linezolid.
 Tomado de: Asín E *et al.* Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. Intern J Antimicrob Agents 2012; 40: 313-32.

Tabla 5. Comparación de los puntos de corte de sensibilidad microbiológica para cocos grampositivos obtenidos en la simulación de Montecarlo mediante análisis PK/PD y los publicados por EUCAST (E) y por CLSI (C) para los antibióticos estudiados.

AB*	mg/L	<i>Enterococcus</i>		<i>Staphylococcus</i>		Estreptococos beta hemolíticos		Otros estreptococos		<i>S. pneumoniae</i>	
		E	C	E	C	E	C	E	C	E	C
		PK/PD									
TZP	4	4	8		8						2
AMX	0,5 – 2	4			4			0,5			2
CFP	1 – 4				8		0,5	0,5	1	1	0,5
CTX	0,5 – 1				8		0,5	0,5	1	0,5	0,5
ETP	0,125 - 1	0,5			2	0,5	1	0,5	1	0,5	1
IPM	1	4			4	2		2		2	0,125
MEM	2				4	2	0,5	2	0,5	2**	0,25
CIP	0,125		1	1	1					0,125	
LVX	0,25		2	1	1	1	2		2	2	2
VAN	0,25 – 2	4	4	2	2*	2	1	2	1	2	1
DAP	0,5 – 1	4		1	1	1	1	1	1		
TGC	0,25	0,25		0,5		0,25		0,25		0,25	
LZD	1	4	2	4	4	2	2	2	2	4	2

** En estafilococos coagulasa negativos: 4 mg/L.

*AB: antimicrobianos; TZP: piperacilina-tazobactam; AMX: amoxicilina; CFP: cefepima; CTX: cefotaxima; ETP: ertapenem; IMP: imipenem; MEM: meropenem; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino; VAN: vancomicina; DAP: daptomicina; TGC: tigeciclina; LZD: linezolid

Tomado de: Asin E *et al.* Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. Intern J Antimicrob Agents 2012; 40: 313-32

Tabla 6. Valores de PTA (probabilidad de $f_{T > CMI} > 50\%$) de varias dosificaciones intravenosas en forma de bolus de cefalosporinas y carbapenemas.

	Cefotaxima	Ceftazidima		Cefepima		Imipenem	Meropenem
CMI	2 g/6h	1 g/8h	2 g/8h	1 g/8h	2 g/12h	500 mg/6h	1 g/8h
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 CR *et al.* Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 621-628; Asin E *et al.* Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. Intern J Antimicrob Agents 2012; 40: 313-32.

5. MODELOS *IN VITRO*, MODELOS ANIMALES Y PREVENCIÓN DE RESISTENCIAS

Uno de los mayores beneficios del análisis PK/PD ha sido su aplicación en el establecimiento de los “breakpoints” o puntos de corte. Aunque en la última década se han realizado importantes avances en el conocimiento de los principios PK/PD, la información acumulada está lejos de estar completa, especialmente en lo que se refiere a la prevención de la aparición de resistencias y la posterior difusión de éstas. Realizar estudios para determinar los regímenes antibióticos que previenen el desarrollo de las resistencias no ha tenido una prioridad alta, y la mayoría de los estudios para investigar los índices PK/PD se ha dirigido hacia la eficacia antimicrobiana y el consiguiente efecto terapéutico. Por tanto, aunque en los últimos años se ha empezado a aplicar el análisis PK/PD para la prevención de resistencias, es necesario diseñar nuevos modelos PK/PD con el objetivo de conocer los principios y los “breakpoints” que predicen la aparición y difusión de resistencias. 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 o expresión de resistencia), así como estudios con inóculos compuestos por diferentes poblaciones bacterianas.

La resistencia es un proceso que ocurre en dos pasos sucesivos. El primero (aparición de la resistencia) ocurre por mutación en el genoma (cromosoma o plásmidos) o por adquisición de ADN exógeno por transformación o transferencia horizontal. Este primer paso se considera que ocurre por azar, sin ser necesaria la presencia de antibióticos en el medio, aunque parece que el estrés inducido por la presencia de éstos aumenta no sólo 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.

5.1 MODELOS *IN VITRO*

Inicialmente los modelos *in vitro* eran estáticos y exploraban la actividad antibacteriana concentración-dependiente o independiente, el efecto post-antibiótico y los efectos de concentraciones sub-

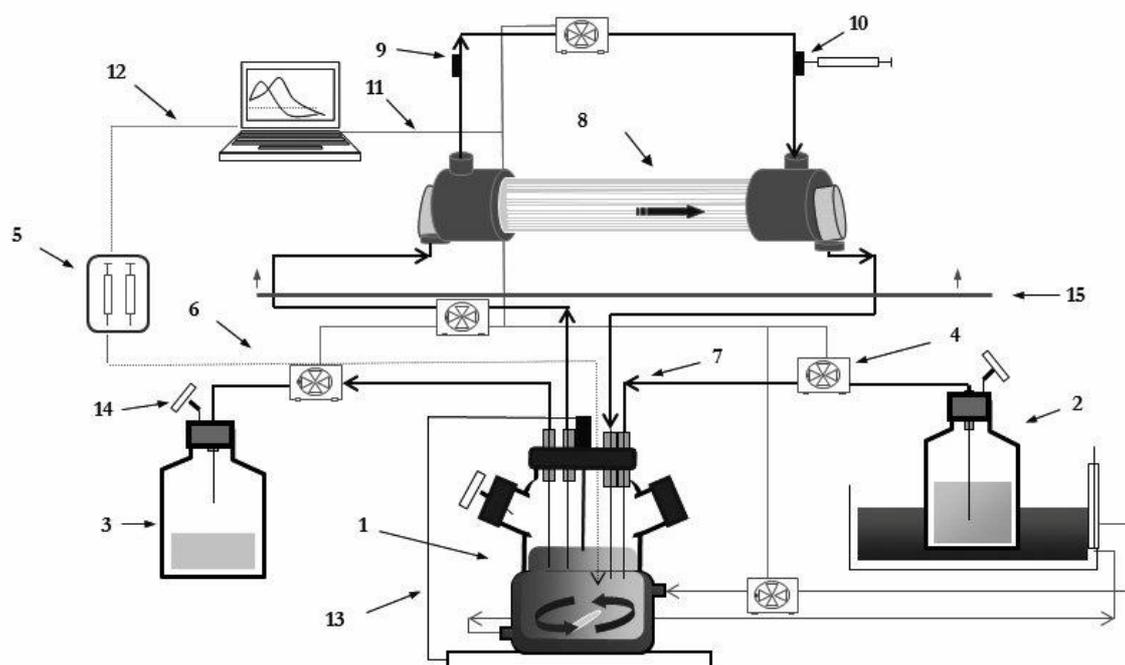
inhibitorias. Actualmente los modelos PK/PD *in vitro* se han sofisticado hasta llegar a modelos mono- o bicompartimentales controlados por ordenador que exploran la actividad antimicrobiana frente a inóculos bacterianos a lo largo del intervalo de dosificación mediante la simulación de los niveles antibióticos 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 sólo 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. 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. En la Figura 3 se muestra el diagrama de un simulador bicompartimental que se encuentra en el departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Las principales aportaciones de los estudios *in vitro* en relación con la amplificación de subpoblaciones resistentes han sido: i) la determinación del perfil poblacional de resistencia o PAP (*population analysis profile*) en relación con la CMI mediante la siembra en placas con concentraciones crecientes de antibiótico para establecer la heterogeneidad de la población pre- y post- exposición antibiótica, y ii) 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.

5.2 MODELOS ANIMALES

Los modelos animales han sido y son críticos en investigación para establecer los valores PK/PD que se relacionan con eficacia terapéutica. Además se han utilizado modelos humanizados (simulando la farmacocinética 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 farmacodinámicos con daño tisular, con la eficacia del tratamiento cuando el inicio de éste se retrasa respecto al momento de la infección y en infecciones monobacterianas y multibacterianas.

Figura 3. Esquema de un simulador farmacodinámico bicompartimental



1. Compartimento central (Frasco de doble camisa), 2. Reservorio de medio de cultivo, 3. Eliminación, 4. Bombas peristálticas, 5. Bomba de inyección, 6. Tubería PTFE, 7. Tubería de silicona, 8. Compartimento periférico (dializador), 9. Puerto de inoculación, 10. Puerto de muestreo, 11. Red RS-232, 12. Red GSIOC, 13. Sonda de temperatura conectada a baño termostático, 14. Filtros de aire, 15. Incubador.

Entre otras, la ventaja 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. Aunque la experiencia es limitada en la actualidad, se ha demostrado en modelos de sepsis neumocócica en ratones, 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 eficacia terapéutica. 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 (*mutant prevention concentration*) y la ventana de selección de mutantes (*mutant selection window*). La relación de estos parámetros con los parámetros PK/PD es la base de una nueva farmacodinamia de prevención de selección de resistencias como se indica a continuación.

5.3 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 90 Baquero *et al.* 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 ésta el global de la población bacteriana. Este hecho 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 sólo se espera que ocurra con dos o más mutaciones concomitantes. Aunque no es esperable, todavía se pueden producir mutaciones puntuales 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 trasmisora a sus descendientes por lo que, en presencia de antibióticos, puede darse la selección de la subpoblación resistente. Estudios subsiguientes 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)” (Figura 4). 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 dos 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 aquellos 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 CMIs más altas ya que lo importante es el tamaño de la VSM que depende de los valores CMI y CPM. La consideración de la CMB (concentración mínima bactericida) 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 ésta más rápidamente que compuestos bacteriostáticos. Como tanto la CPM y la CMI se pueden medir, la VSM permite la comparación entre distintos compuestos

antimicrobianos para elegir aquellos 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 farmacocinéticos tras la primera dosis ya que la mayoría de las evaluaciones se hacen considerando la farmacocinética en estado estacionario. Esta farmacocinética 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 sólo con un aumento subsiguiente de la probabilidad de mutación espontánea en función del inóculo, sino también a una amplificación previa de las subpoblaciones resistentes.

Teniendo en cuenta los conceptos de CPM y VSM, empiezan a realizarse estudios para desarrollar una farmacodinamia que, a diferencia de la clásica basada en la CMI, se base en estos dos conceptos, para establecer los valores que prevengan la amplificación de subpoblaciones resistentes. Existen estudios que indican que la AUC/CPM puede ser más predictora para la prevención de subpoblaciones resistentes que la relación AUC_{24h}/CMI , ya que este último índice ignora las subpoblaciones resistentes. Otros estudios publicados relacionando los parámetros farmacocinéticos con la CPM y 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*. Actualmente, se necesitan más estudios para determinar los valores predictores.

Los regímenes antibióticos se deben utilizar no sólo 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 irremediamente a la amplificación y 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 aquellas que seleccionen menos subpoblaciones resistentes.

6. DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA: EVIDENCIAS, APLICACIONES Y LIMITACIONES DE LOS PARÁMETROS PK/PD 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 ellas cabe destacar las siguientes:

- Las variables resultado en la investigación clínica pueden verse afectadas por factores diferentes a la antibioterapia (por ejemplo, la mortalidad puede no estar sólo 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.).
- La variabilidad de los pacientes y los microorganismos causantes de las infecciones frente a la uniformidad de los modelos.
- 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, “no son sólo para los ratones” y ha llegado la hora de trasladar buena parte de la información a la práctica clínica.

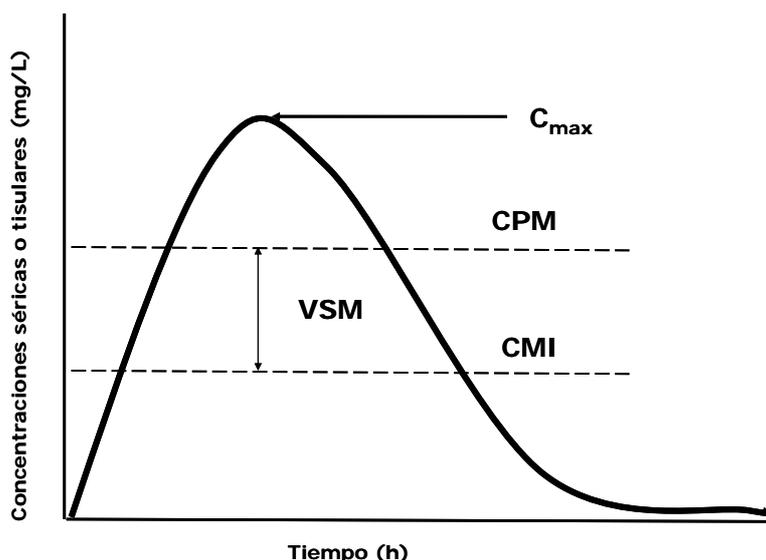


Figura 4. Ventana de selección de mutantes (VSM). CPM: concentración preventiva de mutantes; CMI: concentración mínima inhibitoria; Cmax: concentración máxima.

6.1. EVIDENCIAS OBSERVACIONALES, ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN Y ENSAYOS CLÍNICOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los estudios clínicos más relevantes, que muestran el impacto real de los parámetros PK/PD en la evolución de la infección.

6.1.1. Evidencias observacionales. En general, estos estudios suelen emplear niveles y parámetros farmacocinéticos de los pacientes incluidos en ensayos clínicos, así como una estrecha monitorización clínica y microbiológica. Cuando no se dispone de los parámetros farmacocinéticos directamente, se infieren a partir de las características de los pacientes y/o farmacocinética poblacional. Mediante análisis multivariado, a continuación, 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 la tabla 7 se ofrece una relación, no exhaustiva, de este tipo de estudios.

En este apartado es necesario 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. Las principales enseñanzas que se derivan son las siguientes:

- impredecibilidad y gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas en los pacientes críticos ingresados en cuidados intensivos
- frecuente infradosificación, sobre todo en pacientes con elevado volumen de distribución, hiperfiltración o hipoalbuminemia
- retraso en alcanzar las concentraciones deseadas para la optimización PK/PD
- dificultad para alcanzar los parámetros PK/PD óptimos para patógenos, con valores de CMI elevados pero aún en el rango de sensibilidad.

Finalmente, algunas observaciones aparentemente contradictorias, pueden explicarse mediante los parámetros PK/PD. Así, por ejemplo, es posible tratar con éxito infecciones producidas por bacterias que poseen determinados mecanismos de resistencia (BLEE, carbapenemasas) cuando la CMI es inferior a determinados valores o, por el contrario, se han constatado mayores tasas de fracaso en el tratamiento con piperacilina de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* con valores de CMI elevados pero aún en el rango de sensibilidad.

6.1.2. Estudios de intervención. Basándose en una simulación de Montecarlo, Lodise *et al.* introdujeron en su hospital una modificación en la dosificación de piperacilina-tazobactam, consistente en una perfusión endovenosa durante un periodo de 4 horas en lugar de hacerlo en 30 minutos. Mediante un análisis tipo “CART” (árbol de clasificación y regresión) encontraron que, en el subgrupo de pacientes con puntuación APACHE superior a 17, los

pacientes con infecciones producidas por *P. 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. A pesar de lo impactante de los resultados, la evidencia que proporciona este estudio no es sustancial. Los grupos no eran del todo equiparables, los pacientes recibieron terapia combinada los primeros días y, sobre todo, sorprende que no se aporte la mortalidad a más largo plazo. En cualquier caso, sí proporciona una base, ya no sólo teórica y/o experimental básica, para administrar piperacilina-tazobactam en infusión prolongada.

Por el contrario, Roberts *et al.* no pudieron demostrar que optimizar el parámetro T>CMI se asociara a beneficios clínicos, pero fue interesante la observación de que con frecuencia necesitaban modificar la dosificación para alcanzar los índices de eficacia PK/PD.

6.1.3. 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. 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 90, por lo que su generalización a la práctica y a la realidad actual resulta cuestionable.

El otro gran grupo de ensayos clínicos es el que ha explorado la infusión continua de beta-lactámicos. 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 beta-lactámicos proporcione mayor beneficio clínico (tampoco mayor toxicidad) que su administración intermitente. Sin embargo, deben destacarse importantes problemas metodológicos:

- a menudo los pacientes de los grupos tratados con infusión continua recibieron dosis totales inferiores a los tratados con dosis intermitentes
- prácticamente ningún estudio aportó parámetros PK/PD, de manera que no se puede saber si los tratamientos fueron o no optimizados
- y, sobre todo, el tipo de pacientes incluidos no siempre padecía infecciones graves o producidas por patógenos en los que la infusión continua puede ser más beneficiosa, ya que en el resto de los pacientes, la dosificación convencional probablemente alcanza habitualmente los objetivos PK/PD.

Tabla 7. Estudios clínicos observacionales que encuentran asociación entre parámetros PK/PD y respuesta clínica o microbiológica.

Referencia	Ámbito	Antibiótico(s)	Parámetro PK/PD o estrategia	Observación
Moore RD et al. J Infect Dis 1987; 155: 93-9	Infecciones por gramnegativos	Aminoglucósidos	C_{max}/CMI	Correlación significativa con la respuesta clínica
Forrest A et al. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81	Infecciones moderadas-graves (sobre todo respiratorias)	Ciprofloxacino	AUC_{24h}/CMI	Asociación significativa con la erradicación bacteriana
Thomas JK et al. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:521-7	Infecciones respiratorias	Varios	AUC_{24h}/CMI	Asociación significativa con el desarrollo de resistencia
Preston SL et al. JAMA 1998; 279:125-9	Infecciones respiratorias y cutáneas	Levofloxacino	C_{max}/CMI	Asociación significativa con la respuesta clínica y microbiológica
Zelenitsky SA et al. Antimicrobial Agents chemother 2003; 52:668-74	Bacteriemia por <i>P.aeruginosa</i>	Aminoglucósidos y quinolonas	C_{max}/CMI	Asociación significativa con la respuesta clínica
Rayner CR et al. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1411-23	Bacteriemia, infecciones respiratorias y de piel y tejidos blandos	Linezolid	AUC_{24h}/CMI y $T > CMI$	Asociación significativa con la respuesta clínica y erradicación microbiológica
Moise-Broder PA et al. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 925-42	Infecciones respiratorias	Vancomicina	AUC_{24h}/CMI	Asociación significativa con la respuesta clínica y la erradicación microbiológica
Drusano GL et al. J Infect Dis 2004; 189:1590-7	Neumonía nosocomial	Levofloxacino	AUC_{24h}/CMI	Asociación significativa con el desarrollo de resistencia
Lorente L et al. Ann Pharmacother 2006; 40:219-23	Neumonía nosocomial por gramnegativos	Meropenem	Infusión continua	Mejores resultados que con infusión intermitente
Lorente L et al. Clin Ther 2007; 29: 2433-9	Neumonía nosocomial por gramnegativos	Ceftazidima	Infusión continua	Mejores resultados que con infusión intermitente
McKinnon PS et al. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 345-51	Bacteriemia y sepsis	Ceftazidima y cefepime	AUC_{24h}/CMI y $T > CMI$	Asociación significativa con la curación clínica y la erradicación bacteriana
Lorente L et al. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 464-8	Neumonía nosocomial	Piperacilina-tazobactam	Infusión continua	Mejores resultados que con infusión intermitente si la CMI era 8 ó 16 mg/L.
Zelenitsky SA et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1725-32	Bacteriemia por enterobacterias	Ciprofloxacino	AUC_{24h}/CMI	Asociación significativa con la respuesta clínica
Kullar R et al. Clinical Infectious Diseases 2011; 52: 975-81	Bacteriemia por SARM	Vancomicina	AUC_{24h}/CMI	Asociación con respuesta clínica

Muy recientemente Falagas *et al.* 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 encontraron diferencias en las tasas de curación.

6.2. LIMITACIONES PRÁCTICAS PARA LA APLICACIÓN DE LOS CONCEPTOS PK/PD

Los conceptos PK/PD pueden aplicarse, en la práctica clínica, de dos maneras. Por una parte, lo que se podría 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 dos casos, existen ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta.

6.2.1. Tratamiento individualizado. En la actualidad, resulta bastante complejo y difícil de llevar a la práctica. Sus principales limitaciones serían:

- Necesidad de disponer de la CMI exacta del patógeno o los patógenos implicados.
- Necesidad de conocer los niveles plasmáticos "en tiempo real" y/o un *software* para el cálculo de la posología más apropiada a cada paciente.
- Los cambios frecuentes de la situación hemodinámica y de la función renal de los pacientes con sepsis dificultarían la implementación real.
- La falta de información sobre la aplicabilidad de los parámetros PK/PD en el caso de los tratamientos combinados.
- 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.

6.2.2. Cambios "generalizados" en la posología.

- Dosis diaria de aminoglucósidos: en principio, es relativamente sencilla de implementar. Uno de sus inconvenientes teóricos es el empleo de esta posología en indicaciones para las que no se ha demostrado su utilidad, como las endocarditis por grampositivos.

- Infusión continua o prolongada de ciertos antimicrobianos (beta-lactámicos, vancomicina, linezolid): plantea algunas dificultades. Es muy importante conocer la estabilidad de los beta-lactámicos a temperatura ambiente (hasta 25°C). Otra limitación práctica es la necesidad de una bomba de infusión y las posibles incompatibilidades que puedan existir con otros fármacos administrados por el mismo catéter. Se debe recordar que, si no se administra una dosis de carga inmediatamente antes de la infusión continua, pueden darse de forma temporal niveles subterapéuticos. Finalmente, las fichas técnicas de la mayor parte de los antibióticos comercializados, no recogen la infusión continua

como forma de administración. Aunque la información disponible no parece indicar mayor toxicidad con la infusión prolongada o continua (en el caso de la vancomicina incluso podría reducirse), serían deseables más estudios prospectivos centrados en este aspecto.

A este respecto, y para dilucidar aspectos todavía no resueltos en este campo de la antibioterapia, se necesita un mayor número de estudios clínicos bien diseñados, que incluyan pacientes con infecciones más graves y producidas por microorganismos de especial interés clínico.

6.3. DOSIFICACIÓN BASADA EN LOS CONCEPTOS PK/PD EN LA PRÁCTICA REAL

A pesar de que aún queda mucho terreno para investigar y concretar, la información clínica disponible permite afirmar que se deben incorporar gran parte de los conceptos PK/PD de los antibióticos a la práctica médica. Y ello, no sólo por los posibles beneficios sobre los resultados clínicos directos, sino también por los riesgos de incrementar las resistencias mediante la utilización subóptima (valores de parámetros PK/PD por debajo de los objetivos demostrados en estudios experimentales y observacionales) de los antimicrobianos.

La revisión de los conocimientos sobre el análisis PK/PD de los antimicrobianos más investigados 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 quinolonas 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 que se conozca el valor de CMI.
- d) Respetar el intervalo de dosificación de los beta-lactámicos y, en caso de duda (por ajuste en insuficiencia renal, por ejemplo), optar por los intervalos más cortos entre dosis.
- e) Utilizar la infusión prolongada o continua de beta-lactámicos (teniendo en cuenta la estabilidad del fármaco a temperatura ambiente) en los casos de patógenos con valores de CMI elevados y/o mecanismos subyacentes de resistencia, particularmente en los pacientes más graves o inmunodeprimidos.
- f) Administrar siempre una dosis de carga de los antimicrobianos, independiente de la función renal, para conseguir niveles adecuados desde el inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

7.1. Bibliografía general

1. Birkett DJ. Farmacocinética fácil. Revisado. 1ª Edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
2. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM (editores). Biofarmacia y Farmacocinética. Vol I: Farmacocinética. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
3. Labaune JP. Manual de Farmacocinética. Barcelona: Editorial Masson; 1991.
4. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Edición 2012. Barcelona: Editorial Antares; 2012.
5. Winter ME. Farmacocinética clínica básica. 2ª Edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1994.

7.2. Parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos. Índices de eficacia

1. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis 2007; 44: 79-86.
2. Craig WA. Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
3. Dudley MN, Ambrose PG. Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time. Curr Opin Microbiol 2000; 3: 515-521.
4. Eagle H, Fleischman R, Muselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin; importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. Am J Med 1950; 9: 280-299.
5. 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: 481-488.
6. Gillespie EL, Kuti JL, Nicolau DP. When "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: 203-210.
7. 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.
8. 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: 345-351.
9. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL et al. Antibiotic resistance-what's dosing got to do with it? Crit Care Med 2008; 36: 2433-2440.
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.
11. 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.
12. Scaglione F. Pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. Int J Antimicrob Agents; 2010; 36S: S33-S39.
13. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial

resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 521-527.

14. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 455-457.

7.3. Análisis PK/PD en antibioterapia. Puntos de corte PK/PD

1. 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: 313-332.
2. Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2227-2235.
3. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1868-1873.
4. 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; 61:621-628.
5. Paterson DL, Ko WC, Van Gottberg A et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-2212.
6. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med 2009; 37: 840-851.

7.4. Modelos *in vitro*, modelos animales y prevención de resistencias

1. Aguilar L, Gimenez MJ. Gaps in antibiotic development: the post-marketing task. Rev Med Microbiol 2008;19:1-7.
2. Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. J Chemother 1997;9 (Suppl 3):29-37.
3. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. FEMS Microbiol Rev 2011;35:977-991.
4. 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;46:1340-1344.
5. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. Clin Infect Dis 2007;44:681-688.
6. 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; 56:2795-2805.
7. 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; 52:616-622.

7.5. Del laboratorio a la clínica: evidencias, aplicaciones y limitaciones de los parámetros PK/PD en la práctica real

1. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:338-345.
2. 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.
3. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189:1590-1597.
4. 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* 2013; 56:272-282.
5. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-1081.
6. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357-363.
7. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 969-974.
8. 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.
9. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125-129.
10. 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; 37:2071-2078.
11. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. β -Lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39:489-496.
12. Van Herendael B, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens PG, Leven M. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care* 2012; 2:22. Doi:10.1186/2110-5820-2-22.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Cálculo de índices de eficacia PK/PD de los antimicrobianos	PNT-PKPD-01	
		Edición N° 01	Página 2 de 5

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

El objetivo del presente documento es describir el procedimiento para calcular el valor del índice PK/PD y comprobar si alcanza el valor con el que se asocia el éxito de un tratamiento antibiótico, para una infección concreta producida por un microorganismo aislado y del que se conoce la sensibilidad frente a ese antibiótico (CMI). Aunque se podría aplicar a cualquier tratamiento antibiótico, este procedimiento se enfocará a la utilización de antibióticos en los Servicios de Medicina Intensiva. Este procedimiento permite calcular los índices de eficacia de una forma aproximada, ya que no se tiene en cuenta ni la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos ni la variabilidad de la sensibilidad microbiana.

2. FUNDAMENTO

Para reducir la mortalidad y morbilidad asociada a infecciones, es evidente la necesidad de utilizar los antibióticos de una forma racional y apropiada. Una mala utilización de los tratamientos antimicrobianos puede ser responsable de una mayor tasa de fracaso terapéutico, una mayor mortalidad, mayor toxicidad, incremento de los costes de tratamiento y aparición de resistencias. La idoneidad de un tratamiento antibiótico no solo está condicionada por una adecuada selección del antibiótico, sino que también va a depender del régimen de dosificación utilizado.

Para la optimización de los tratamientos con agentes antimicrobianos, hay que tener en cuenta tanto las propiedades farmacocinéticas (PK) como las propiedades farmacodinámicas (PD). De hecho, se ha demostrado que los índices PK/PD son uno de los principales factores determinantes de la eficacia de los antimicrobianos; además, estudios *in vitro* y estudios con modelos animales han demostrado que un manejo incorrecto de los índices PK/PD conducen a la aparición de resistencias. 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), indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación en estudios clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana.

En el presente documento se describe la metodología a seguir para calcular el valor de los índices de eficacia de un tratamiento antimicrobiano.

3. DOCUMENTOS DE CONSULTA

- Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic /pharmacodynamic analysis to optimize antibacterial treatments: prediction of efficacy by using Montecarlo simulation techniques. Rev Esp Quimioter 2005;18:230-5
- Birkett D.J. Farmacocinética fácil. Revisado. Primera edición. McGraw-Hill/Interamericana de España. Madrid. 2005.

4. MUESTRAS

No procede.

5. MEDIOS DE CULTIVO, REACTIVOS Y PRODUCTOS

No procede.

6. APARATOS Y MATERIAL

- Ordenador personal con el programa Excel
- Calculadora

7. PROCEDIMIENTO

7.1. BÚSQUEDA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL ANTIBIÓTICO

Se hará una búsqueda bibliográfica para conseguir los parámetros farmacocinéticos del antibiótico (valor medio). Idealmente, se buscarán parámetros farmacocinéticos obtenidos en estudios con pacientes de características similares al paciente al que se quiere tratar (tipo de infección, grupo étnico, edad...). En caso de no encontrar estudios realizados en una población similar, se pueden obtener parámetros farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos, más frecuentes en la bibliografía. Los parámetros PK necesarios para el análisis PK/PD son:

- Semivida ($t_{1/2}$), expresada en horas (h)
- Aclaramiento plasmático (CL), expresado en litros por hora (L/h)
- Fracción de fármaco libre en plasma
- Volumen de distribución, expresado en litros (L)
- C_{max} , expresada en miligramos por litro (mg/L)

7.2. PERFIL DE ACTIVIDAD DEL ANTIMICROBIANO Y VALOR DEL ÍNDICE PK/PD RELACIONADO CON LA EFICACIA

Se deberá conocer el tipo de actividad del antibiótico. Para los antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado efecto postantibiótico, es necesario conocer el valor que tiene que alcanzar el índice AUC_{24h}/CMI (relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo en un intervalo de 24 horas y la CMI) o el índice C_{max}/CMI (relación entre la concentración máxima y el valor de CMI). Así, para los aminoglicósidos, la eficacia se relaciona con valores de $C_{max}/CMI > 10$. El índice AUC_{24h}/CMI se utiliza también para evaluar la eficacia de los antimicrobianos con actividad concentración independiente y prolongado efecto postantibiótico; es el caso de la vancomicina: para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), el índice AUC_{24h}/CMI debe alcanzar un valor de 400. Para los antibióticos con actividad tiempo-dependiente, es necesario conocer el valor que debe alcanzar el $T > CMI$ (tiempo, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, durante el cual las concentraciones plasmáticas están por encima de la CMI). Por ejemplo, en el caso de meropenem, el $T > CMI$ de fármaco total debe superar el 50% del intervalo de dosificación. Si el índice de eficacia se expresa en

Servicio de Microbiología Hospital.....	Cálculo de índices de eficacia PK/PD de los antimicrobianos	PNT-PKPD-01	
		Edición N° 01	Página 3 de 5

función de la fracción de fármaco libre, el $fT > CMI$ debe superar el 30-40% del intervalo entre dosis. Esta información se obtiene de la literatura científica.

7.3. SENSIBILIDAD DEL MICROORGANISMO CAUSANTE DE LA INFECCIÓN AL ANTIBIÓTICO

Se deberá disponer del valor de CMI del microorganismo causante de la infección en el paciente frente al antibiótico que se desea prescribir. En caso de no disponer de esta información, se puede utilizar el valor de CMI_{90} obtenido de bases de datos representativas (por ejemplo BSAC, SAUCE, MYSTIC, SENTRY).

7.4. CALCULO DE AUC_{24h}/CMI

- Calcular el AUC_{24h} a partir de la siguiente expresión

$$AUC_{24h} \text{ (mg h/L)} = \text{Dosis diaria (mg)} / CL \text{ (h/L)}$$

Ecuación 1

El valor de AUC_{24h} también se puede obtener directamente de bibliografía.

- Calcular el AUC_{24h}/CMI dividiendo el AUC_{24h} entre la CMI
- El régimen de dosificación será adecuado si el valor de AUC_{24h}/CMI está por encima del valor asociado con la eficacia, que dependerá de cada antibiótico.

Ejemplos:

Antimicrobiano con perfil de actividad concentración-dependiente y efecto post-antibiótico (EPA) prolongado: levofloxacino

- Dosificación: 500 mg/24 h
- CL: 10 L/h
- Valor que debe alcanzar AUC_{24h}/CMI : >30-50 (*Streptococcus pneumoniae*)

Dosis diaria	500 mg
AUC_{24h} (dosis diaria/CL)	50 mg h/L

Resultados

CMI (mg/L)	AUC_{24h}/CMI	>30-50
1	50	Si
2	25	No
4	13	No
8	6	No

Antimicrobianos con perfil de actividad concentración-independiente y EPA prolongado

	Dosificación	AUC_{24h}	Indice PK/PD recomendado AUC_{24h}/CMI
Vancomicina	1 g /12 h	480 mg h/L	> 400
Tigeciclina	100 mg / 12 h	10 mg h/L	> 18
Linezolid	600 mg/12 h	176 mg h/L	> 100

Resultados

CMI	Vancomicina		Tigeciclina		Linezolid	
	AUC _{24h} /CMI	>400	AUC _{24h} /CMI	>18	AUC _{24h} /CMI	>100
0,5	960	SI	20	SI	352	SI
1	480	SI	10	NO	176	SI
1,5	320	NO	7	NO	117	SI
2	240	NO	5	NO	88	NO
4	120	NO	3	NO	44	NO
8	60	NO	1	NO	22	NO
16	30	NO	1	NO	11	NO
32	15	NO	0	NO	6	NO
64	7,5	NO	0	NO	3	NO

7.5. CALCULO DE C_{max}/CMI

- El índice C_{max}/CMI se calcula dividiendo el valor de C_{max} que se obtiene tras una dosificación concreta (se obtiene de la bibliografía) entre el valor de CMI.
- El régimen de dosificación será adecuado si el valor de C_{max}/CMI está por encima del valor asociado con la eficacia, que dependerá de cada antibiótico.

Ejemplo: amikacina

Dosis diaria	1000 mg
C _{max}	65 mg/L
Indice PK/PD recomendado	C _{max} /CMI > 10

Resultados:

CMI (mg/L)	C _{max} /CMI	C _{max} /CMI >10
1	65	SI
2	33	SI
4	16	SI
8	8	NO
16	4	NO
32	2	NO

7.6. CALCULO DE T>CMI

7.6.1. Basado en la concentración de fármaco total

- Tras una administración endovenosa tipo bolus, se calcula el tiempo de eficacia (tiempo durante el cual las concentraciones están por encima de la CMI) mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Tiempo de eficacia} = \left[\ln C_{\max} - \ln \text{CMI} \right] / \left[0,693 / t_{1/2} \right]$$

Ecuación 2

- Calcular el T>CMI dividiendo el valor obtenido con la ecuación 2 entre el intervalo de dosificación y multiplicarlo por 100:

$$T>CMI (\%) = (\text{Tiempo de eficacia} / \text{Intervalo de dosificación}) \times 100$$

Ejemplo: meropenem

Dosis	1 g/8 h
C _{max}	66 mg/L
t _{1/2}	1 h
T>CMI recomendado	> 50%

Resultados:

CMI (mg/L)	Tiempo de eficacia (h)	T>CMI (%)	T>CMI > 50%
0,5	7,0	88	SI
1	6,0	76	SI
2	5,0	63	SI
4	4,0	51	SI
8	3,0	38	NO
16	2,0	26	NO
32	1,0	13	NO
64	0,0	0	NO

7.6.2. Basado en la concentración de fármaco libre

Si el índice de eficacia está basado en la fracción de fármaco libre en sangre (fT>CMI), se multiplica el valor de C_{max} por la fracción libre. Igual que en el caso anterior, se calcula el tiempo de eficacia utilizando la ecuación 2 y posteriormente se calcula el fT>CMI.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Cálculo de índices de eficacia PK/PD de los antimicrobianos	PNT-PKPD-01	
		Edición N° 01	Página 5 de 5

Ejemplo: meropenem

Dosis	1 g/8 h
Fración libre	0,8
C_{max}	66 mg/L
C_{max} libre	66 x 0,8 = 53 mg/L
t_{1/2}	1 h
fT>CMI recomendado	> 40%

Resultados:

CMI (mg/L)	Tiempo de eficacia (h)	fT>CMI (%)	fT>CMI > 40%
0,5	6,7	84	SI
1	5,7	72	SI
2	4,7	59	SI
4	3,7	47	SI
8	2,7	34	NO
16	1,7	22	NO
32	0,7	9	NO
64	0,0	0	NO

8. OBTENCIÓN Y EXPRESIÓN DE LOS RESULTADOS

- Antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado efecto postantibiótico: se indicará el valor de AUC_{24h}/CMI o C_{max}/CMI.
- Antibióticos con actividad concentración independiente y prolongado efecto postantibiótico: se indicará el valor de AUC_{24h}/CMI.
- Antibióticos con actividad tiempo dependiente: se indicará el valor de T>CMI: porcentaje (%) del intervalo de dosificación durante el cual, las concentraciones están por encima del valor de CMI.

9. RESPONSABILIDADES

No procede.

10. ANOTACIONES AL PROCEDIMIENTO

No procede.

11. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Este procedimiento es de utilidad para evaluar la probabilidad de éxito de un tratamiento antibiótico en función de criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y por tanto puede servir de ayuda para una mejor selección del tratamiento antibiótico.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta ciertas limitaciones:

- No siempre se dispone de los valores de los parámetros farmacocinéticos en una población similar al paciente que se desea tratar. Con frecuencia, los parámetros farmacocinéticos de que se dispone han sido obtenidos en voluntarios sanos, pudiendo existir diferencias que pueden inducir desviaciones en los valores de los índices de eficacia.

- Para el cálculo de los índices de eficacia según este procedimiento, se utilizan parámetros farmacocinéticos medios, sin tener en cuenta la variabilidad, por lo que los valores obtenidos son aproximaciones. La aplicación de técnicas de simulación de Montecarlo (PNT-PKPD-02) proporciona valores con una mayor capacidad de predicción del éxito del tratamiento.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Asín E, Isla A, Canut A, Gascón AR. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40:313-322.
2. Birkett DJ *Farmacocinética fácil*. Revisado. Primera edición. McGraw-Hill/Interamericana de España. Madrid. 2005.
3. Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31:2227-2235.
4. Isla A, Canut A, Gascón AR, Labora A, Ardanza-Trevijano B, Solinís MA, Pedraz JL. Pharmacokinetic /pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:305-316.
5. 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.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Cálculo de PTAs y CFRs mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo	PNT-PKPD-02	
		Edición N° 01	Página 2 de 4

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

El objetivo del presente documento es describir el procedimiento para calcular la probabilidad de que el índice PK/PD alcance los valores con los que se asocia el éxito de un tratamiento antibiótico para una infección concreta, producida por un microorganismo aislado y del que se conoce la sensibilidad frente a ese antibiótico (CMI). Para el tratamiento empírico, se podrá calcular la probabilidad de que el índice PK/PD alcance el valor asociado con el éxito del tratamiento a partir de la distribución de sensibilidades. Aunque se podría aplicar a cualquier tratamiento antibiótico, este procedimiento se enfocará a la utilización de antibióticos en los Servicios de Medicina Intensiva.

2. FUNDAMENTO

Para reducir la mortalidad y morbilidad asociada a infecciones, es evidente la necesidad de utilizar los antibióticos de una forma racional y apropiada. Una mala utilización de los tratamientos antimicrobianos puede ser responsable de una mayor tasa de fracaso terapéutico, una mayor mortalidad, mayor toxicidad, incremento de los costes de tratamiento y aparición de resistencias. La idoneidad de un tratamiento antibiótico no solo está condicionada por una adecuada selección del antibiótico, sino que también va a depender del régimen de dosificación utilizado. Para la optimización de los tratamientos con agentes antimicrobianos, hay que tener en cuenta tanto las propiedades farmacocinéticas (PK) como las propiedades farmacodinámicas (PD). De hecho, se ha demostrado que los índices PK/PD son uno de los principales factores determinantes de la eficacia de los antimicrobianos; además, estudios *in vitro* y estudios con modelos animales han demostrado que un manejo incorrecto de los índices PK/PD conducen a la aparición de resistencias. 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), indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación en estudios clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana.

Existen numerosas publicaciones científicas que demuestran la utilidad del análisis PK/PD y la simulación de Montecarlo en el diseño de los tratamientos antimicrobianos. En el presente documento se describe la metodología a seguir para, mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo, calcular la probabilidad de éxito de un tratamiento antimicrobiano.

3. DOCUMENTOS DE CONSULTA

- Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to optimize antibacterial treatments: prediction of efficacy by using Montecarlo simulation techniques. *Rev Esp Quimioter* 2005;18:230-235

- Birkett D.J. Farmacocinética fácil. Revisado. Primera edición. McGraw-Hill/Interamericana de España. Madrid. 2005.

4. MUESTRAS

No procede.

5. MEDIOS DE CULTIVO, REACTIVOS Y PRODUCTOS

No procede.

6. APARATOS Y MATERIAL

- Ordenador personal
- Programas de simulación por técnicas de Montecarlo, como el Oracle® Crystal Ball o similar.

7. PROCEDIMIENTO

7.1. BÚSQUEDA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL ANTIBIÓTICO

Se hará una búsqueda bibliográfica para conseguir los parámetros farmacocinéticos del antibiótico (valor medio y desviación estándar). Idealmente, se buscarán parámetros farmacocinéticos obtenidos en estudios con pacientes de características similares al paciente al que se quiere tratar (tipo de infección, grupo étnico, edad...). En caso de no encontrar estudios realizados en una población similar, se pueden obtener parámetros farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos, más frecuentes en la bibliografía. Los parámetros PK necesarios para el análisis PK/PD son:

- Semivida ($t_{1/2}$), expresada en horas (h)
- Aclaramiento plasmático (CL), expresado en litros por hora (L/h)
- Fracción de fármaco libre en plasma
- Volumen de distribución, expresado en litros (L)
- C_{max} , expresada en miligramos por litro (mg/L)

7.2. PERFIL DE ACTIVIDAD DEL ANTIMICROBIANO Y VALOR DEL ÍNDICE PK/PD RELACIONADO CON LA EFICACIA

Se deberá conocer el tipo de actividad del antibiótico. Para los antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado efecto postantibiótico, es necesario conocer el valor que tiene que alcanzar el índice AUC_{24h}/CMI (relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo en un intervalo de 24 horas y la CMI) o el índice C_{max}/CMI (relación entre la concentración máxima y el valor de CMI). Así, para los aminoglicósidos, la eficacia se relaciona con valores de $C_{max}/CMI > 10$. El índice AUC_{24h}/CMI se utiliza también para evaluar la eficacia de los antimicrobianos con actividad concentración independiente y prolongado efecto postantibiótico; es el caso de la vancomicina: para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), el índice AUC_{24h}/CMI debe alcanzar un valor de 400. Para los antibióticos con actividad tiempo-dependiente, es necesario conocer el valor que debe alcanzar el $T > CMI$ (tiempo, expresado como porcentaje del intervalo de

dosificación, durante el cual las concentraciones plasmáticas están por encima de la CMI). Por ejemplo, en el caso de meropenem, el T>CMI de fármaco total debe superar el 50% del intervalo de dosificación (para fármaco libre debe superar el 30-40% del intervalo entre dosis). Esta información se obtiene de la literatura científica.

7.3. SENSIBILIDAD DEL MICROORGANISMO CAUSANTE DE LA INFECCIÓN AL ANTIBIÓTICO

Se deberá disponer del valor de CMI del microorganismo causante de la infección en el paciente frente al antibiótico que se desea prescribir. En caso de no disponer de esta información, se calculará la probabilidad de éxito del tratamiento empírico, para lo cual se deberá disponer de la distribución de valores de CMI. Si se dispone, se utilizarán los valores de CMIs del propio hospital. En caso contrario, se pueden utilizar la distribución de valores de CMI ofrecidas por bases de datos representativas (por ejemplo EARSS, BSAC, SAUCE, MYSTIC).

7.4. CALCULO DE LA PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL OBJETIVO PK/PD (PTA)

La PTA (*probability of target attainment*) es la probabilidad de que, tras la administración de un determinado régimen de dosificación, el índice PK/PD alcance el valor relacionado con la eficacia. Por ejemplo, teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de vancomicina y el valor de CMI, se calcula la probabilidad de que el AUC_{24h}/CMI alcance el valor de 400 tras la administración de un determinado régimen de dosificación. El cálculo de la PTA se realiza mediante técnicas de simulación de Montecarlo. Para ello, se pueden utilizar diferentes programas informáticos, como el Oracle® Crystal Ball. Para realizar la simulación, se introducen en el programa la siguiente información:

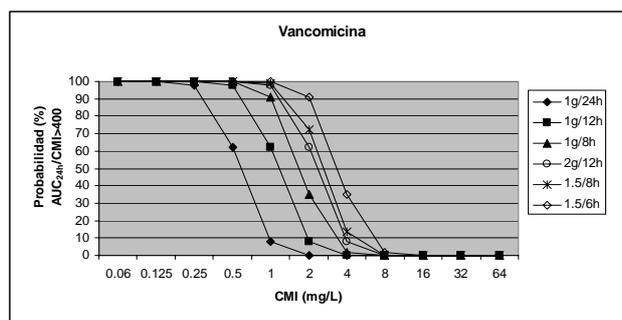
1. Variables de entrada:
 - a. Media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos (transformados a su forma logarítmica)
 - b. Unión a proteínas plasmáticas. Esta información se utiliza solamente en el caso de que el valor del índice PK/PD se refiera a la concentración de fármaco libre en sangre.
 - c. Posología: dosis e intervalo de dosificación
 - d. CMI del microorganismo causante de la infección frente al antibiótico que se pretende evaluar (valor fijo).
2. Variable de salida:
 - a. Para los antibióticos con actividad concentración-dependiente: valor que tiene que alcanza el índice AUC_{24h}/CMI o el índice C_{max}/CMI .
 - b. Para los antibióticos con actividad concentración-independiente: valor que tiene que alcanza el índice AUC_{24h}/CMI .
 - c. Para los antibióticos con actividad tiempo-dependiente: valor que debe alcanzar el T>CMI.

El programa genera n valores aleatorios de los parámetros farmacocinéticos a partir de los valores medios y de su variabilidad (desviación estándar). A continuación, para cada valor CMI, calcula n valores del índice de eficacia (AUC_{24h}/CMI o T>CMI) y finalmente calcula la probabilidad de que el índice supere el valor relacionado con la respuesta.

Un valor de PTA del 90% es indicativo de que la terapia obtiene una elevada probabilidad de éxito para el tratamiento de la infección.

La PTA se calculará en el caso de que se conozca el valor de CMI del microorganismo causante de la infección. Es posible calcular el valor de PTA para diferentes regímenes de dosificación y así seleccionar el régimen de dosificación más adecuado. La representación gráfica del valor de PTA frente al valor de CMI permite obtener gráficos como el que se presenta a continuación (Figura 1).

Figura 1. Probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD (PTA) para diferentes regímenes de dosificación de vancomicina ($AUC_{24h}/CMI > 400$).



7.5. CALCULO DE LA FRACCIÓN DE RESPUESTA ACUMULADA (CFR)

Este parámetro se calculará cuando aplicamos un tratamiento empírico, es decir, cuando no se conoce el valor de sensibilidad del microorganismo causante de la infección. La CFR (*cumulative fraction of response*) es la probabilidad de éxito de la terapia frente a una infección producida por una cepa de un microorganismo teniendo en cuenta la distribución de frecuencias de los valores de CMI. Se calcula multiplicando el valor de PTA obtenido con un valor de CMI (ver apartado 7.4) y la probabilidad de aislar una cepa del microorganismo con ese valor CMI, según la distribución de frecuencias. El valor de CFR se calcula sumando todos los valores obtenidos.

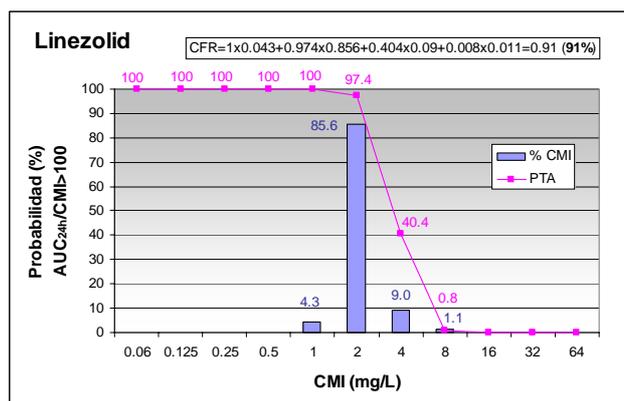
Como en el caso de la PTA, la CFR se obtiene mediante técnicas de simulación de Montecarlo. Para realizar la simulación, se introduce en el programa la siguiente información:

1. Variables de entrada:
 - a. Media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos (transformados a su forma logarítmica)
 - b. Unión a proteínas plasmáticas. Esta información se utiliza solamente en el caso del valor del índice PK/PD se refiera a la concentración de fármaco libre en sangre.

- c. Posología: dosis e intervalo de dosificación
d. Distribución de frecuencias de CMI
2. Variable de salida:
- Para los antibióticos con actividad concentración-dependiente: valor que tiene que alcanza el índice AUC_{24h}/CMI o el índice C_{max}/CMI .
 - Para los antibióticos con actividad concentración-independiente: valor que tiene que alcanza el índice AUC_{24h}/CMI .
 - Para los antibióticos con actividad tiempo-dependiente: valor que debe alcanzar el $T > CMI$.

Un valor de CFR del 90% es indicativo de que la terapia obtiene una elevada probabilidad de éxito para el tratamiento de la infección. En la figura 2 se representa un ejemplo de cómo se calcula el valor de CFR.

Figura 2. Cálculo de la fracción de respuesta acumulada (CFR) según los valores de PTA y de la distribución de valores de CMI para linezolid frente a SARM.



8. OBTENCIÓN Y EXPRESIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados se expresarán como la probabilidad de que con el régimen de dosificación el índice PK/PD alcance el valor relacionado con la respuesta, lo que se puede asociar a la probabilidad de éxito del tratamiento.

- Si se conoce el valor de CMI que causa la infección, se indicará el valor de PTA.
- Si se desconoce el valor de CMI (tratamiento empírico), se indicará el valor de CFR.

9. RESPONSABILIDADES

No procede

10. ANOTACIONES AL PROCEDIMIENTO

No procede

11. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Este procedimiento es de utilidad para evaluar la probabilidad de éxito de un tratamiento antibiótico en base a criterios farmacocinéticos y

farmacodinámicos, y por tanto puede servir de ayuda para una mejor selección del tratamiento antibiótico. Sin embargo, es necesario tener en cuenta ciertas limitaciones:

- No siempre se dispone de los valores de los parámetros farmacocinéticos en una población similar al paciente que se desea tratar. Con frecuencia, los parámetros farmacocinéticos de que se dispone han sido obtenidos en voluntarios sanos, pudiendo existir diferencias que pueden inducir desviaciones en los valores de PTA o CFR.
- No siempre se dispone de la distribución de valores de CMI representativos. A veces hay que utilizar la distribución de frecuencias que ofrecen las bases de datos de otros países (*British Society of Antimicrobial Chemotherapy*), aunque es conocida la variabilidad de la sensibilidad de un microorganismo a un determinado antibiótico, dependiendo de la zona geográfica o del ámbito sanitario (comunidad, hospital, centros sociosanitarios).

12. BIBLIOGRAFÍA

- Asín E, Isla A, Canut A, Gascón AR. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic /pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:313-322.
- Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2227-2235.
- 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; 56:2795-2805.
- Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to optimize antibacterial treatments: prediction of efficacy by using Montecarlo simulation techniques. *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:230-235.
- 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.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Cálculo de la ventana de selección	PNT-PKPD-03	
		Edición N° 01	Página 2 de 3

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

El objetivo del presente documento es describir el procedimiento para la determinación de la concentración preventiva de mutantes (CPM) y la ventana de selección.

Como la CPM define la concentración preventiva de mutantes y no la concentración preventiva de mutación, el valor de la CPM determina la concentración necesaria para inhibir el crecimiento de las bacterias menos sensibles de la población con independencia de su mecanismo de resistencia. Por tanto, la determinación de la CPM sólo se aplica a aislados sensibles según los criterios del CLSI o EUCAST al antibiótico a ensayar. Si el aislado es resistente, la determinación de la CPM no es útil.

La determinación de la CPM es aplicable a la resistencia mediada por mutaciones puntuales (eflujo, alteración de la diana, desrepresión de enzimas inactivantes) y a la resistencia derivada de transferencia horizontal de genes de resistencia (que crea subpoblaciones resistentes), pero no se aplica a la inducción de resistencia fenotípica o a la resistencia innata o primaria (que afectan a toda la población).

La determinación de la CPM en el laboratorio es un procedimiento laborioso por lo que no cabe visualizarlo como técnica de rutina en los estudios con antibióticos en el laboratorio de Microbiología.

2. FUNDAMENTO

Cuando el tamaño de la población bacteriana supera la inversa de la frecuencia de mutación, la probabilidad de que surjan subpoblaciones bacterianas resistentes es alta. Se considera que la frecuencia de mutación se encuentra en el rango entre 10^{-6} y 10^{-9} . Los fluidos purulentos (como aquellos presentes en infecciones intraabdominales o de partes blandas) contienen un promedio de 2×10^8 ufc/mL, pudiendo llegar a 10^9 ufc/mL en algunos pacientes, por lo que la posibilidad de una mutación por azar es alta.

Las concentraciones antibióticas que sobrepasan la CMI de una población bacteriana sensible pero que se encuentran por debajo de aquellas que inhiben a las variantes resistentes, constituyen la ventana de selección. La CPM se define experimentalmente como la mínima concentración que produce ausencia de crecimiento bacteriano cuando un inóculo de 10^{10} ufc/mL se siembra en placas conteniendo concentraciones crecientes de antibiótico. Conceptualmente, es la CMI de las subpoblaciones resistentes. La elección de un inóculo de 10^{10} ufc/mL se basa en tres hechos: i) es un inóculo suficientemente alto para que las subpoblaciones estén presentes en el test *in vitro*, ii) la carga bacteriana en las infecciones clínicas raramente supera 10^{10} ufc/mL, y iii) utilizar inóculos más altos es técnicamente complicado.

Se ha evaluado la posibilidad de que la CPM sea un múltiplo fijo de la CMI, pero la correlación entre ambas para diferentes binomios antibiótico-especie

bacteriana ha resultado siempre baja, por lo que utilizar la CMI para predecir la CPM es inexacto.

La ventana de selección es el rango de concentraciones que se encuentra entre la CMI (límite inferior de la ventana) y la CPM (límite superior) y se considera que es donde ocurre la amplificación de las subpoblaciones resistentes.

3. PROCEDIMIENTO

Se describe el procedimiento general sin hacer referencia a medios de cultivo o condiciones de incubación que son específicas de las especies bacterianas que se ensayan.

3.1. MUESTRA

Aislado bacteriano previamente identificado y sensible al antimicrobiano a ensayar (CMI previamente determinada).

3.2. OBTENCIÓN DEL INÓCULO

El aislado se cultiva en múltiples placas con el medio apropiado. El número de placas depende de la especie bacteriana; por ejemplo, es mayor para *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* (de 6 a 8 placas) y menor para *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y bacilos gramnegativos bacterias no fermentadoras (3 placas). Las placas se incuban durante 24 h en la atmósfera adecuada para la especie bacteriana. Tras la incubación, el contenido completo de las placas inoculadas se recoge con una torunda estéril y se transfiere a 100 mL (500 mL para *S. pneumoniae*) de medio líquido, incubándose de nuevo 24 h. En el caso de algunas especies bacterianas en las que es especialmente difícil alcanzar inóculos muy altos, como ocurre con *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, será necesario centrifugar y resuspender en volúmenes menores de caldo.

3.3. DETERMINACIÓN DE LA CPM

Con el inóculo de 10^{10} ufc/mL conseguido se siembran placas conteniendo el medio adecuado con concentraciones crecientes (en base 2) por encima de la CMI del antibiótico a ensayar y se incuban en las condiciones adecuadas para el microorganismo. La placa con la menor concentración de antimicrobiano que no presente crecimiento bacteriano dará el valor de la CPM. Este valor se confirmará mediante un nuevo ensayo con las colonias crecidas en las placas con antibiótico. Para ello, se tomarán las colonias de la placa con la concentración inmediatamente anterior a la CPM y se subcultivarán en placas con medio libre de antibiótico. Tras incubación, las colonias crecidas se volverán a subcultivar en placas con la misma concentración antibiótica que la CPM, no debiendo mostrar crecimiento tras la incubación.

3.4. DEFINICIÓN DE LA VENTANA DE SELECCIÓN

Una vez determinadas la CMI y CPM, la ventana de selección para ese binomio aislado-antibiótico viene

Servicio de Microbiología Hospital.....	Cálculo de la ventana de selección	PNT-PKPD-03	
		Edición N° 01	Página 3 de 3

definida por el rango de concentraciones entre ambos valores.

4. EXPRESIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 ÍNDICE DE SELECCIÓN

Se define como la relación CPM/CMI, expresión del tamaño de la ventana, indicando un valor de 1 una ausencia de ventana de selección para el binomio aislado-antibiótico ensayado. Esta forma de expresión del resultado permite la comparación entre distintos antibióticos para un aislado determinado.

4.2 RELACIONES FARMACODINÁMICAS

Una vez conocidos los valores de CPM y de la ventana de selección, se pueden establecer relaciones farmacodinámicas como i) tiempo del intervalo de dosificación sobre la CPM ($T > CPM$): porcentaje del intervalo de dosificación que las concentraciones antibióticas se encuentran por encima del valor de la CPM, ii) relación entre el área bajo la curva en un intervalo de 24 h y la CPM (AUC_{24h}/CPM) y iii) tiempo del intervalo de dosificación (expresado en porcentaje) que las concentraciones del antibiótico se encuentran dentro de la ventana de selección (T_{VSM}).

5. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Se trata de una determinación para una combinación antibiótico-aislado específica, no pudiendo extrapolarse los valores de CPM o de la ventana de selección a otros aislados de la misma especie, serotipo, etc. Por tanto, se trata de conceptos cepa-dependiente.

La obtención de un inóculo de 10^{10} ufc/mL constituye la principal dificultad técnica. Distintos autores utilizan distintos métodos, a su vez dependientes de la especie a la que pertenece el aislado a ensayar. En la actualidad no existe un método estandarizado de determinación de ventanas de selección.

Existen pocos estudios sobre las relaciones farmacodinámicas utilizando la CPM y la ventana de selección, por lo que no se han establecido puntos de corte para evitar la amplificación de subpoblaciones resistentes. Por otra parte, es preferible utilizar los datos farmacocinéticos tras la primera dosis (habitualmente no disponible) que los de estado estacionario.

Los inóculos altos con potenciales subpoblaciones seleccionables se encuentran en tejidos, abscesos, etc., lugares donde la farmacocinética es diferente a la sérica, por lo que en la mayoría de casos sólo puede realizarse una aproximación indirecta.

Los conceptos de CPM y de la ventana de selección no se han aplicado a la microbiota comensal (hecho imposible debido a la cantidad de cepas presentes en la misma), donde pueden seleccionarse también resistencias bacterianas posteriormente difusibles.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Blondeau JM. New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. *Vet Dermatol* 2009;20:383-396.
2. Cantón R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:977-991.
3. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:11-17.
4. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007;44:681-688.
5. 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;56:2795-2805.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Dosificación de antimicrobianos en pacientes críticos con alteración de la función renal o hipoalbuminemia	PNT-PKPD-04	
		Edición N° 01	Página 2 de 4

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

El objetivo del presente documento es proporcionar una guía para la dosificación de los antibióticos más empleados en los pacientes críticos, en los que es frecuente la alteración de la función renal, basándose en los conceptos farmacocinéticas/farmacodinámicos (PK/PD).

Las recomendaciones que aparecen en las tablas están referidas a los antibióticos habitualmente empleados en cuidados intensivos para adultos con peso y/o superficie corporal dentro de los límites de la normalidad.

2. FUNDAMENTO

Los pacientes con sepsis grave o shock séptico presentan muy frecuentemente alteraciones de la función renal y del volumen de distribución de los fármacos. El aumento de la permeabilidad capilar y la sobrecarga de fluidos que es necesaria para mantener la presión arterial pueden aumentar el volumen de distribución. De esta manera la dosis de carga necesaria puede ser mayor de la habitual para alcanzar la concentración plasmática, tal como se deduce de la fórmula: Dosis de carga = $C_{max} \times Vd$ (ver apartado 3 del Documento Científico). Este efecto es mucho más marcado para antibióticos que se distribuyen, básicamente, en el espacio extracelular, como los betalactámicos, los aminoglucósidos y los glucopéptidos. Por otra parte, el descenso en la filtración glomerular de los antibióticos que se eliminan esencialmente por vía renal es también frecuente en estos pacientes, de manera que pueden incrementarse los niveles. También es frecuente el empleo de técnicas continuas de reemplazo renal. La hipoalbuminemia, común en estos pacientes, modifica la farmacocinética de los antibióticos que se unen mucho a las proteínas plasmáticas, de manera que se acelera su eliminación al aumentar la proporción no unida a proteínas. Finalmente, en los pacientes tratados con aminas vasoactivas, puede darse un incremento del filtrado glomerular debido al aumento de la precarga y/o aclaramiento renal. Toda esta constelación de alteraciones, algunas de las cuales pueden coincidir en el mismo paciente y variar a lo largo del tiempo, determinan una gran variabilidad de los niveles plasmáticos de los pacientes ingresados en cuidados intensivos, especialmente si padecen sepsis o shock séptico. Diferentes estudios han demostrado esta gran variabilidad, que puede determinar niveles infraterapéuticos (lo más frecuente) o, por el contrario, concentraciones potencialmente tóxicas. A pesar de la dificultad que entraña, es necesario identificar e integrar estos factores para realizar una prescripción lo más apropiada posible. Dada la importancia de alcanzar niveles terapéuticos rápidamente, se comprende la importancia de administrar una dosis de carga adecuada. Es importante recordar que el parámetro crítico para ello es el volumen de distribución del fármaco y que, por tanto, no influye la función renal

para determinar la dosis de carga. Estas modificaciones de la farmacocinética deben combinarse con la farmacodinámica de cada grupo de antimicrobianos para establecer la dosificación más apropiada. En las tablas 1 y 2 se facilitan las dosis recomendadas para diferentes situaciones de eliminación renal en los pacientes críticos.

3. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

La función renal en los pacientes suele estimarse mediante fórmulas como la de Cockcroft-Gault, que en los pacientes críticos, tienden a infraestimar el filtrado glomerular.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Goncalves-Pereira J, Povoia P. Antibiotics in critically ill patients-A systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. Crit Care 2011; 15:R206
2. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. Pharmacotherapy 2009;29:562-577.
3. 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.
4. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, Lipman J, Bellomo R; Renal Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. Crit Care Med 2012;40:1523-1528.
5. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. Clin Infect Dis 2005;41:1159-1166.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Dosificación de antimicrobianos en pacientes críticos con alteración de la función renal o hipoalbuminemia	PNT-PKPD-04	
		Edición N° 01	Página 3 de 4

Tabla 1. Dosis recomendadas de antibióticos con excreción renal empleados frecuentemente en el hospital (modificado de Pea F y Viale P Crit Care 2009;13:214 y Heintz BH et al. Pharmacotherapy 2009;29:562-77)

Antibiótico	Función renal				Técnicas de reemplazo renal continuo (d)
	Aumentada (a)	Normal	Moderadamente disminuida	Gravemente disminuida	
Piperacilina-tazobactam	16/2 g q24h IC ó 3/0,375 g q6h IP en 4h	4/0,5 g q6h	3/0,375 g q6h	2/0,25 g q6h	3/0,375 g q6h (c)
Cefotaxima	4-6 g q24h IC ó 2 g q4-6h	2 g q6-8h	2 g q6-8h	1 g q6-8h	2 g q6-8h
Ceftazidima	4-6g q24h IC ó 2 g q8h IP en 3 h	2g q8h	2 g q12h	1 g q24h	1 g q8h ó 2 g q12h (c)
Cefepima	4-6 g q24h IC ó 2 g q8h IP en 3h	2g q8h	2 g q12h	1 g q24h	1 g q8h ó 2 g q12h (c)
Imipenem	500 mg q4h ó 250 mg q3h en 3h (IC)	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h	250-500 mg q6h
Meropenem	1 g q6h en 6h (IC)	1 g q8h ó 500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h	1 g q12h ó 500 mg q8h
Ertapenem	ND	1 g q24h	1 g q24h	500 mg q24h	1 g q24h
Gentamicina Tobramicina	9 mg/kg q24h (b)	7 mg/kg q24h (b)	7 mg/kg q36-48h (b)	7 mg/kg q48-96h (b)	2,5-3 mg/kg/ 24-48h (b)
Amikacina	20 mg/kg q24h (b)	15 mg/kg q24h (b)	15 mg/kg q36-48h (b)	15 mg/kg q48-96h (b)	7,5-10 mg/kg/24-48h (b)
Ciprofloxacino	600 mg q12h ó 400 mg q8h	400 mg q8-12h	400 mg q12h	400 mg q24h	400 mg q12h
Levofloxacino	500 mg q12h	750 mg q 24 h	500 mg q 24h	500 mg q48h	500 mg q24h
Vancomicina	30 mg q 24h IC ó 1 g q8h (b)	500 mg q 6h ó 1 g q12h (b)	500 mg q 12h ó 1g q24h (b)	500 mg q24-72h (b)	500 mg q12h ó 1 g q24h
Teicoplanina	DC 12 mg/kg q12h (x 3 dosis); 6 mg/kg q12h	DC 12 mg/kg q12h (x3 dosis); 6 mg/kg q12h	DC 12 mg/kg q12h (x3 dosis); 4 mg/kg q12 ó 6 mg/kg q24	DC 12 mg/kg q12h (x3 dosis); 4 mg/kg q 24h	ND
Daptomicina	ND	6-8 mg/kg q24h	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q24h	

(a) Dosis sugerida en función de datos de algunos estudios farmacocinéticos; (b) Monitorizar niveles séricos; (c) Algunos autores sugieren dosis plenas (como para función renal normal) en las primeras 48h de la técnica de reemplazo renal continuo; (d) Hemodiafiltración venovenosa continua ó hemodiálisis venovenosa continua; IC: infusión continua; IP: infusión prolongada; DC: dosis de carga; qhx: cada x horas; ND: sin datos

Servicio de Microbiología Hospital.....	Dosificación de antimicrobianos en pacientes críticos con alteración de la función renal o hipoalbuminemia	PNT-PKPD-04	
		Edición Nº 01	Página 4 de 4

Tabla 2. Dosificación sugerida de antimicrobianos con elevada unión a proteínas en pacientes críticos con hipoalbuminemia (modificado de Ulldemolins M et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. Clin Pharmacokinet 2011;50:99-110)

Antibacteriano	Dosis estándar	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
Aztreonam	1 g q8h	2g q 8h (x 3 dosis)	1 g q6h
Ceftriaxona	1 g q12h	2g	1 g q8h
Cloxacilina	2 g q6h	2g	Considerar infusión continua
Ertapenem	1 g q24h	2g	1 g q12h
Vancomicina	1 g q12h	20-30 mg/kg	Considerar infusión continua. Monitorizar niveles (valle 15-20 mg/L)
Teicoplanina	6 mg/kg q12 x3 (DC) seguido de 6 mg/kg q24h	6 mg/kg q 12h x 3 dosis	3-6 mg/kg q 12h. Monitorizar si es posible (valle >15 mg/L)
Daptomicina	4-6 mg/kg q24h	6-8 mg/kg	6 mg/kg q24