



# Farmacocinética y farmacodinamia (pK-pD). Aplicación clínica

 42 min.



El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos optimiza la terapia antimicrobiana, puede contribuir en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica en varios aspectos, entre ellos la evaluación de eficacia y seguridad de los antimicrobianos, identificación de factores de variabilidad de la respuesta farmacológica, además permite una identificación rápida de malos respondedores o no respondedores y ayuda a determinar requerimientos óptimos del fármaco y dosis en cada paciente. En esta nota se describen las estrategias del tratamiento antimicrobiano basados en estrategias de pK-pD, las que están diseñadas para mantener una concentración útil durante un tiempo adecuado en el foco infeccioso, maximizando de esa manera la acción bactericida.



Rolando N Soloaga PHD  
Director de la especialidad de Microbiología Clínica - Facultad de Medicina - UCA  
Profesor Asociado de Microbiología Facultad de Medicina Universidad del Salvador  
Asesor de Microbiología del Hospital Naval



e-mail: [rolando.soloaga@biomerieux.com](mailto:rolando.soloaga@biomerieux.com)



Farmacocinética

Las estrategias de tratamiento

antimicrobiano basados en estrategias de pK-pD están diseñadas para mantener una concentración útil y durante un tiempo adecuado en el foco infeccioso, maximizando de esa manera la acción bactericida.

Definición: es la ciencia que estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

La vía de administración de los antibióticos puede ser oral, endovenosa, intramuscular o bien tópica (ungüentos o aerosolizada). Luego de la administración ocurre la liberación del compuesto activo y absorción (si fue dado por vía oral), la distribución, metabolización y finalmente la excreción de la droga.

Los principales parámetros farmacocinéticos son la Cmax, el tiempo de vida medio de eliminación y el área bajo la curva. Hay que considerar si los mismos se estudiaron después de una dosis única o bien en el estado estacionario (steady state).

Área bajo la curva (ABC): son las concentraciones séricas del fármaco libre (no unido a proteínas) en función del tiempo; se expresa en mg x h/l. Depende de la dosis, de la vía de administración y de la biodisponibilidad.

El tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) es el tiempo requerido para disminuir la concentración plasmática de una droga a la mitad.

La concentración máxima sérica (Cmax) está determinada por la dosis y por el volumen de distribución y por otros factores como el tamaño del paciente y el por-

centaje de grasa corporal.

La concentración plasmática de un antibiótico es importante solo en forma indirecta para la cura de una infección; el factor crucial es la cantidad de droga libre en el sitio de infección y la droga debe difundir desde el compartimiento vascular al tejido infectado. Además, en el foco infeccioso, el antibiótico se encontrará con condiciones micro-ambientales que pueden reducir sus valores (pH, potencial Redox, inóculo elevado del microorganismo, estado metabólico del paciente, enzimas o sustancias inactivadoras del fármaco).

Utilizando la vía intramuscular, a igual dosis, la concentración sérica alcanzada será menor que con respecto a la vía endovenosa.

La dosis calculada debe considerar entonces las concentraciones plasmáticas deseadas que deberán tener en cuenta la CIM del microorganismo, la unión a proteínas y el Vd.

La administración endovenosa produce rápidamente un pico de concentración antes de empezar a declinar.

A partir de la administración de un compuesto empiezan una serie de etapas en el organismo que incluyen a absorción, distribución, metabolización y eliminación del mismo.

La absorción de una droga ocurre en cualquier parte que se administra, excepto cuando se suministra directamente en el compartimiento de líquido fisiológico (ej. torrente sanguíneo, LCR). Esto incluye la administración intramuscular, subcutánea,

tópica así como la absorción del tracto gastrointestinal después del suministro oral, rectal o por sonda.

La absorción oral es errática en pacientes gravemente enfermos debido a la perfusión gastrointestinal inadecuada, íleo o administración concomitante de otra droga. Es necesario conocer la biodisponibilidad absoluta y la variabilidad en la absorción digestiva.

De igual manera se prefiere la administración endovenosa a la intramuscular, en estos casos debido a la absorción errática y al disconfort del paciente.

La cantidad de droga que alcanza la circulación sistémica se expresa como un porcentaje de la cantidad total que podría ser absorbida. Este porcentaje se define como biodisponibilidad.

La biodisponibilidad absoluta es un valor más exacto que se determina por comparación directa de una forma intravenosa con la absorbida. Por definición, la

mayoría de las formas intravenosas de un fármaco son 100% biodisponibles porque toda la dosis administrada entra en el torrente sanguíneo.

Biodisponibilidad:  $\frac{ABC_{Cruta}}{ABC_{Endovenoso}}$

La absorción de un antimicrobiano es un proceso dinámico y variable.

Un factor asociado con la disminución de la biodisponibilidad de un fármaco es el efecto del primer paso que puede afectar a aquéllos que son absorbidos a partir del intestino delgado porque la circulación que drena estos sitios pasa inmediatamente por el hígado; en cambio los administrados en otros sitios (intramuscular, endovenosa) no se asocian con el efecto de primer paso y tienen mayor biodisponibilidad.

La absorción y la biodisponibilidad de un antimicrobiano también se ven afectadas por interacciones con otras drogas o con comidas o un estado patológico (diarreas, colitis ulcerosa, íleo,

parásitos, etc.) que pueden afectar adversamente el sitio de absorción.

La distribución es un proceso farmacocinético en el que tiene lugar el transporte del fármaco desde el lugar de absorción hasta el órgano diana; sin embargo, una vez absorbido es distribuido no solo a este sino también a otros órganos donde va a ser metabolizado, eliminado o acumulado.

En la distribución de una droga en el organismo es necesario tener en cuenta la concentración sérica máxima, el tiempo requerido para alcanzar esa concentración, la vida 1/2 media sérica, la unión a proteínas y la capacidad de difundir a diferentes tejidos y humores corporales.

Una vez que el fármaco se encuentra en el plasma, la concentración que se alcanza en los diferentes tejidos depende de 2 factores:

- Flujo sanguíneo regional
- Salida del compartimiento vascular: el fármaco disuelto en sangre, sale del

**Iris**<sup>®</sup>  
Diagnostics Division

## Sistema Automatizado de Urinalysis



**BIODIAGNOSTICO**

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

compartimiento vascular a favor de un gradiente mediante distintos mecanismos; a través de los poros, por pinocitosis o principalmente, por difusión pasiva a través de las células endoteliales.

La velocidad de salida de un antimicrobiano al espacio extravascular y de allí al intracelular depende del flujo sanguíneo a los tejidos, del peso molecular del antibiótico, de la unión a proteínas, de la hidrofilia o lipofilia. Se cuantifica en base al volumen de distribución (Vd).

En base a la capacidad de atravesar membranas y del Vd resultante se puede clasificar a los antimicrobianos en:

- Antibióticos hidrofílicos (beta-lactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos): están limitados al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden disminuir por extravasación del fluido; son inactivos contra microorganismos intra-celulares y tienen principalmente eliminación renal.

- Antibióticos lipofílicos (fluorquinolonas, rifampicina, cloranfenicol, tetraciclinas, glicilglicinas, oxazolidinonas, macrólidos): tienen grandes volúmenes de distribución y la dilución de los fluidos intersticiales es menos relevante en comparación con los hidrofílicos. Tienen eliminación hepática.

Vd: Concentración total en el organismo/Concentración plasmática. Se refiere al comportamiento del organismo donde el antimicrobiano es distribuido como intersticial, intravascular o intracelular. Da idea de la cantidad de antibiótico distribuido a los tejidos.

En pacientes obesos o con aumento de volumen intersticial (cirrosis hepática y ascitis, insuficiencia cardíaca, edema, embarazo), el Vd es mayor y la concentración plasmática menor de lo esperado; en cambio cuando hay deshidratación (vómitos, diarreas, hemorragias, pacientes añosos) el volumen de distribución puede estar disminuido.

En la distribución del antibiótico al

sitio de infección, es importante la relación de área vascularizada y volumen, o sea que a mayor vascularidad mejor distribución. Las áreas tales como espacios articulares, pleurales, peritoneales están bien perfundidas y no requieren instilación local de antimicrobianos. En cambio aquellas con pobre perfusión o las irrigadas con capilares no fenestrados (ojo, tejido prostático) presentan mayores dificultades. La penetración en abscesos y en tejidos necróticos es pobre.

Los fármacos con volúmenes de distribución pequeños presentan distribución limitada, en tanto que los que tienen volúmenes de distribución grandes se encuentran extensamente distribuidos por todo el cuerpo. Por ejemplo, un antimicrobiano con un Vd de 5lt en un adulto estaría limitado al sistema circulatorio. Si el Vd está entre 10 y 20 lt, estará distribuido en los compartimientos extracelulares; si en cambio está en el orden de 25-30 lt implica la distribución intracelular. Volúmenes >40 lt sugieren la distribución dentro de todo el líquido corporal.

Analizadores para la medición de pH, gases en sangre, electrolitos,  $SO_2$ , Hb y glucosa.

**OPTI® R / OPTI® CCA-TS / OPTI® LION**

 **OPTIMedical**

[www.optimedical.com](http://www.optimedical.com)

**OPTI® R** Analizador de gases en sangre con cassettes reusables.

**OPTI® CCA-TS** Analizador portátil de gases en sangre.

**OPTI® LION** Analizador de electrolitos.



**OPTI® R**



**OPTI® CCA-TS**



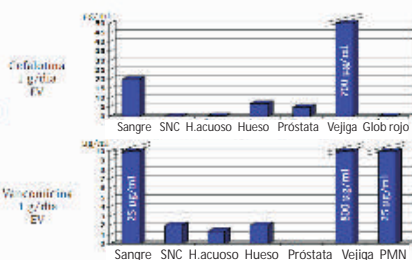
**OPTI® LION**



Microorganismos	Espacio Intravascular	Espacio Extravascular
S.pneumoniae, S.aureus, enterobacterias	Aminoglucósidos Fluorquinolonas Beta-lactámicos Glucopéptidos	Fluido Ex-tracelular Intracelular Fluorquinolonas Beta-lactámicos Glucopéptidos
H.influenzae		Fluorquinolonas Beta-lactámicos
Chlamydias Mycoplasma Legionella		Macrólidos Quinolonas fluoradas Tetraciclinas



### Distribución de CTN y VAN



### Distribución de AZI y CIP

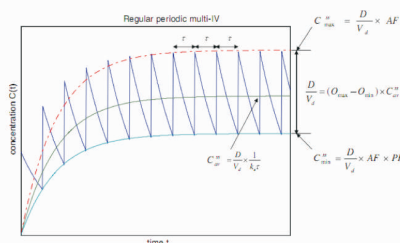
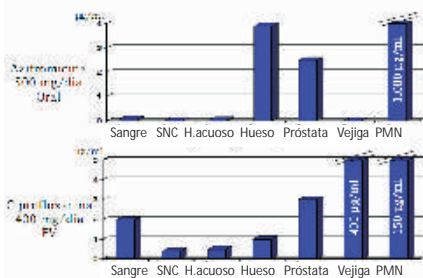


Fig. 1. Multi-IV common parameters: D is the dose size; τ is the dose interval; V<sub>d</sub> is the apparent distribution volume; k<sub>e</sub> is the elimination rate constant; AF is the accumulation factor; PF is the persistence factor; C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> are the maximum and minimum steady state concentrations, respectively; C<sub>ss</sub> is the mean steady state concentration; O<sub>max</sub> and O<sub>min</sub> are the relative maximum and minimum steady state oscillations, respectively.

En el gráfico precedente, se presentan las C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> así como las oscilaciones máximas y mínimas entre las

diferentes dosis de un antimicrobiano.

Una vez que el antimicrobiano llegó al sitio de infección, debe pasar desde el compartimiento vascular al intersticial y aquí el porcentaje de unión a proteínas es fundamental ya que solo la droga libre pasa por las fenestraciones de los capilares.

La mayoría de los fármacos se unen a proteínas para circular por el organismo; la albúmina es la principal proteína vehiculizadora. El porcentaje de unión de cada antimicrobiano depende de la afinidad que tengan por la proteína y es estable para cada droga. La unión es reversible y siempre existe un porcentaje libre y cuando este se elimina del plasma, una nueva cantidad de droga se desprende de su unión a proteínas y toma su lugar de tal manera que las fracciones libre y ligada se mantienen estables. Nuevamente hay que recordar que solo la droga libre es capaz de atravesar las barreras y difundir a los tejidos.

La elevada unión a proteínas mantiene a las drogas en el compartimiento



**LABORATORIO DE MEDICINA**  
ANÁLISIS CLÍNICOS | Dr. Raul Gutman



ACREDITADOS BAJO LA NORMA  
NM ISO 15189:2008  
Consulta alance acreditación en: www.oaa.org.ar

# MAS DE 30 AÑOS DE TRAYECTORIA REFERENTES NACIONALES EN CALIDAD Y SERVICIO

- Provisión de insumos para garantizar la etapa pre-analítica
- Recolección diaria de muestras con logística propia
- Consulta de resultados on-line
- Asesoramiento bioquímico especializado en cada área



vascular, dificulta la filtración glomerular y resulta en mayores concentraciones plasmáticas de droga total y una mayor vida media; pero se debe tener en cuenta que la correspondiente a droga libre puede ser subóptima.

Los antibióticos que presentan alto porcentaje de unión a proteínas (80-100%) son oxacilina, cloxacilina, ceftriaxona, eritromicina, clindamicina, ertapenem y teicoplanina. Otros presentan moderada unión (50-80%) como penicilina, TMS y otros bajo porcentaje de ligamiento (<50%) como metilicina, amoxicilina, ampicilina, cefalotina, cefoxitina, norfloxacin, ciprofloxacina, tetraciclina, gentamicina, amikacina, vancomicina y metronidazol. La unión a proteínas puede verse alterado en casos de hipoalbuminemia, malnutrición, insuficiencia renal, etc.

En tejidos perfundidos por capilares no fenestrados (ojo, próstata, cerebro), el antimicrobiano libre debe difundir a través de las membranas endoteliales, por lo que el pH del tejido y la liposolubilidad y el pKa de la droga son muy importantes; por ejemplo el cloranfenicol es muy liposoluble y alcanza buenas concentraciones en cerebro en tanto que los aminoglucósidos no y deben ser administrados en forma intratecal cuando están indicados.

En los abscesos, el pH ácido puede reducir la actividad de aminoglucósidos y de macrólidos.

La formación de biofilms y el estado metabólico deprimido que se produce en las infecciones asociadas a dispositivos médicos puede comprometer la actividad de un antimicrobiano. De la misma forma altos inóculos y altas concentraciones de -lactamasas en el foco pueden llevar a fracasos terapéuticos en los tratamientos con -lactámicos.

Cuando se alcanza la concentración máxima, ocurren 2 procesos que empiezan a disminuir estos valores en suero:

-1° Proceso o fase : dilución del fármaco en el sistema circulatorio y distribución a tejidos accesibles.

- 2° proceso o fase : consecuencia de la eliminación y es la fase a partir de la cual se calcula la vida media de una droga.

La metabolización ocurre generalmente en hígado pero si las concen-

traciones superan la capacidad de este órgano, los niveles séricos y tisulares de la droga pueden ser tóxicos.

Incluye a 2 tipos de reacciones:

- Transformación o reacciones de fase 1: pueden producir activación o inactivación de la droga; generalmente están bajo el control del citocromo P450 que puede activarse por antibióticos como la rifampicina y aumentar el metabolismo de otras drogas como por ejemplo los anticonceptivos (estrógenos) orales. Estas reacciones pueden ser dealquilación, hidroxilación, oxidación y deaminación.

- La conjugación o reacciones de fase 2: corresponden a la unión del compuesto con moléculas más grandes que generalmente llevan a inactivación y ocasionalmente a una sustancia más activa. Cuando se excreta el antibiótico conjugado al intestino, se puede producir una recirculación hepática con liberación y absorción del compuesto original. Las reacciones de conjugación necesitan energía e incluyen a la glucoronidación, a la sulfatación y a la acetilación.

Las reacciones de eliminación pueden corresponder a 2 tipos de cinética:

-Cinética de 1° orden: la tasa de eliminación es proporcional a la concentración sérica y cambia constantemente

-Cinética de orden 0: la eliminación ocurre a tasa constante, independiente de la concentración.

La eliminación puede ser principalmente renal, hepática, biliar e intestinal y comienza ni bien la droga es administrada. Es prácticamente completa (>90%) a las 4 vidas medias luego de una administración única; cuando se dan en forma intermitente, el intervalo entre dosis se calcula entre 3 y 4 vidas medias de eliminación y con dosis repetidas, los niveles de estado estable se alcanzan solo después de 5-7 vidas medias, por ello para alcanzar concentraciones más elevadas se usan dosis de carga.

El tiempo de vida media ( $T_{1/2}$ ) =  $\ln 2 / K_e$ .  $K_e$ : constante de eliminación.

La velocidad de eliminación renal que involucra a la secreción tubular, filtración glomerular y difusión pasiva, esta aumentada en pancreatitis, quemaduras y embarazo y disminuida en los pacientes con

insuficiencia cardíaca, renal y en las edades extremas.

Algunos antibióticos como vancomicina y aminoglucósidos se eliminan prácticamente inalterados a través de riñón, otros en cambio son metabolizados.

Muchos antibióticos (TMS, nitrofurantoína, ciprofloxacina, aminoglucósidos, glucopéptidos, tetraciclinas, la mayoría de los -lactámicos) se eliminan a través del riñón por filtración glomerular, secreción tubular o por ambos mecanismos. La secreción tubular es importante para los -lactámicos y el probenecid puede aumentar la vida media de los mismos. Eritromicina, clindamicina, tigeciclina, doxiciclina, rifampicina y linezolid son excretados por el hígado. Cefotaxima (20%) y ceftriaxona (45%) son eliminados por vía biliar. Otros antibióticos (tetraciclinas, cloxacilina, oxacilina, cloranfenicol) pueden ser eliminados por ambas vías, renal y hepática.

El compromiso de la función renal o hepática puede aumentar el tiempo de vida media de eliminación de los fármacos acumulando los mismos sino se corrigen las dosis e intervalos. Esto puede ocasionar toxicidad.

La caída del clearance de creatinina a niveles menores del 30% o menos de lo normal produce un aumento exponencial de las vidas medias de eliminación de los antibióticos que se excretan por riñón. En cambio, los pacientes quemados presentan niveles reducidos de aminoglucósidos debido a un aumento en el clearance de creatinina y a pérdidas a través de la quemadura.

Aunque la dosis inicial de carga debe mantenerse inalterada, este indicador es muy útil para el ajuste de las dosis o intervalos de antimicrobianos excretados en forma renal y se calcula de la siguiente manera

CL de creatinina =  $(140 - \text{edad}) \times \text{peso ideal} / 72 \times \text{creatinina}$

Para el ajuste existen diversos normogramas que mantienen constante las dosis y varían los intervalos o viceversa. Muchos autores prefieren prolongar los intervalos porque se obtienen curvas de concentración-tiempo similares a las normales y porque disminuir la dosis puede



## Mindray BC-5800 Analizador Hematológico 5 diferencial láser con autosampler 90 test hora

- Totalmente automático, compacto y flexible.
- Diferencial de 5 Poblaciones, 29 parámetros, 2 gráficos de Scatter y 2 Histogramas.
- Tecnología Láser combinada con Método de tinsión Química. Citometría de Flujo de última tecnología.
- Velocidad: 90 muestras por hora.
- Almacena 40.000 resultados.
- 2 tipos de muestras: Sangre entera y pre-diluida.
- Canal Independiente para la medición de Basófilos.
- Auto Loader que facilita la tarea del Operador y Disminuye el Tiempo de Trabajo.
- Lector de Codigos de Barras Incorporado.
- Conectividad con Sistemas de Laboratorio a través de Interfaces de Última Generación.
- Emisión de Alarmas ante posibles Muestras Anormales o Patológicas.



## Mindray BS-380 Auto-analizador de Química Clínica 300 test hora con lavador de cubetas



- NO REACTIVO DEPENDIENTE
- 450 Test por hora (con ISE).
- 58 posiciones para reactivos en compartimiento refrigerado. (4° a 10° C)
- 75 posiciones para muestras.
- Limpieza de aguja automática, detección de nivel de líquido, protección anticollisión y Lavado Automático de Cuvetas en 8 Pasos que asegura de Calidad del Resultado.
- 12 Longitudes de Onda: 340nm. a 800 nm.
- Interface bi-direccional a software de laboratorio.
- Lector interno de código de barras para muestras.

## Mindray BC-5300 Analizador Hematológico 5 diferencial láser 60 test hora

- Totalmente automático, compacto y flexible.
- Diferencial de 5 Poblaciones, 27 parámetros, 1 gráfico de Scatter y 3 Histogramas.
- Tecnología Láser combinada con Método de tinsión Química. Citometría de Flujo de última tecnología.
- Velocidad: 60 muestras por hora.
- Almacena 40.000 resultados.
- 2 tipos de muestras: Sangre entera y pre-diluida.
- El volumen de muestra necesario es de tan solo 20uL.
- Emisión de Alarmas ante posibles Muestras Anormales o Patológicas.

### HEPATOLOGÍA



### QUÍMICA CLÍNICA



### INMUNOLOGÍA



### MEDIO INTERNO



Representante en Argentina

Representante en Argentina

RADIOMETER

**GEMATEC**   
equipamiento para medicina

**mindray**

Int. Avalos 3651 - (1605), Munro - Buenos Aires - Argentina  
Tel/Fax: (54 11) 4794-7575 / 7676 / 3184 - e-mail: info@gematec.com.ar - Web: www.gematec.com.ar

significar disminuir el tiempo durante el cual la concentración de la droga se mantiene por arriba de la CIM del microorganismo favoreciendo la emergencia de subpoblaciones resistentes.

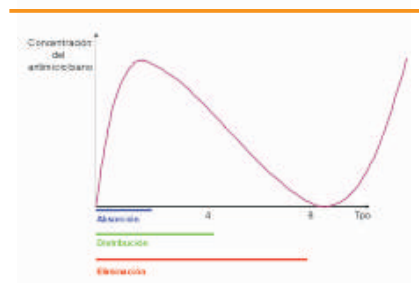
Diversos procedimientos de diálisis pueden disminuir la concentración de ciertos antibióticos en pacientes con insuficiencia renal; por ejemplo beta-lactámicos, aminoglucósidos pueden ser parcialmente eliminados, pero estas medidas tienen poco efecto sobre vancomicina.

La eliminación no renal generalmente implica la depuración hepática del compuesto; sin embargo pueden existir otras vías como por ejemplo el árbol biliar (ceftriaxona) o el intestino (azitromicina). Otros mecanismos menos frecuentes incluyen al pulmón y a la piel; en los pacientes fibroquísticos ocurre ionización e inactivación de aminoglucósidos en el esputo con eliminación a través de la expectoración.

En los pacientes con disfunción hepática, no existe un indicador similar al Clearance de creatinina por lo que se debe controlar la dosificación de macrólidos, lincosamidas, rifampicina, linezolid, tigeciclina, metronidazol y cloranfenicol. En pacientes con insuficiencia renal o hepática es imprescindible observar los niveles plasmáticos para ajustar la dosificación.

Clearance sérico  $Cl = 0,693 \times Vd / Vida \frac{1}{2}$

Un fármaco tardará más en eliminarse cuanto mayor sea su distribución y su vida media. La depuración corporal total (CLt) combina la velocidad de clearance renal y no renal para determinar la eliminación de una sustancia del cuerpo. En la siguiente figura se muestra las distintas etapas que ocurren luego de la administración de un antimicrobiano.



En pacientes gravemente enfermos, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden presentar alteraciones importantes en:

- Distribución de fluidos y en la homeostasis: debido a la extravasación de fluidos (sepsis, hipoalbuminemia, trauma, sobrecarga externa de fluidos, insuficiencia renal y cardíaca), pérdida de fluidos (quemaduras y heridas quirúrgicas) y a la sobrecarga local de fluidos (ascitis e infusión pleural). Todo esto lleva a un incremento del Vd y disminución de las concentraciones plasmáticas para antibióticos hidrofílicos; los antibióticos lipofílicos se ven menos afectados dado su mayor Vd.
- Parámetros farmacodinámicos y en la microcirculación.
- Scores funcionales orgánicos.

El flujo renal arterial puede estar incrementado aumentando la eliminación renal y disminuyendo la vida media de los antibióticos hidrofílicos y moderadamente la de los lipofílicos.

Por otra parte la hipoalbuminemia, frecuente en pacientes críticos, puede aumentar el clearance debido a que se incrementa la fracción de antimicrobiano libre (ej.: ceftriaxona y teicoplanina).

Drogas que afectan la hemodinamia (dopamina) o los diuréticos pueden influenciar la filtración glomerular y alterar el clearance.

Por otra parte, en pacientes críticos es frecuente la disfunción de múltiples órganos, principalmente riñón e hígado. El daño renal puede prolongar la vida media de los antibióticos hidrofílicos y moderadamente la de los lipofílicos, lo que lleva a una acumulación de metabolitos tóxicos. La insuficiencia hepática podría afectar la eliminación de drogas lipofílicas.

La diálisis renal intermitente o continua puede modificar el clearance de antibióticos hidrofílicos.

Finalmente, el shock tóxico puede disminuir considerablemente la distribución de los antimicrobianos a los tejidos llevando los mismos a concentraciones sub-inhibitorias aún cuando en plasma se tienen teóricamente valores útiles de los mismos.

Estas alteraciones pueden afectar

los parámetros pK-pD de varias maneras impredecibles.

#### Farmacodinamia

En el caso de los antibióticos, la farmacodinamia estudia el efecto sobre los microorganismos (diana) y la posibilidad de seleccionar resistencias así como sobre las células del huésped y la posible toxicidad relacionada. Esta interacción se establece no solo con el organismo infectante sino también con la flora saprófita. Esto explica la aparición de disbacteriosis así como la selección de mutantes resistentes entre la flora saprófita.

Los antibióticos pueden ejercer un efecto bactericida o bacteriostático dependiendo del mecanismo de acción, del sitio blanco y de la concentración del antimicrobiano.

Algunos antibióticos ejercen su actividad después de una corta exposición al mismo o cuando la concentración del mismo ha desaparecido o disminuido por inactivación o eliminación, este efecto se denomina efecto post-antibiótico. (EPA). Los antibióticos que inhiben la síntesis proteica o de ácidos nucleicos (cloranfenicol, aminoglucósidos, tetraciclinas, rifampicina, fluorquinolonas) ejercen un importante EPA sobre bacilos gram negativos; en cambio los beta lactámicos (con excepción de los carbapenemes) tienen, frente a estos microorganismos, un EPA corto o inexistente. En cambio, todos los antimicrobianos muestran EPA in vitro contra las bacterias gram positivas.

La bactericidia de los antibióticos puede depender de la concentración del antimicrobiano o del tiempo de acción sobre un determinado microorganismo.

Concentración dependientes: aminoglucósidos, fluorquinolonas, daptomicina, vancomicina, metronidazol, telitromicina, azálidos. La clave para este grupo de antibióticos, es alcanzar la máxima concentración posible en el foco de la infección. Los parámetros que correlacionan con la evolución clínica en este caso son ABC 24hs/CIM 25 para pacientes inmunocompetentes y 100-125 para inmunocomprometidos o para infecciones severas y  $C_{max}/CIM$  10-12.

El punto de corte farmacodinámico

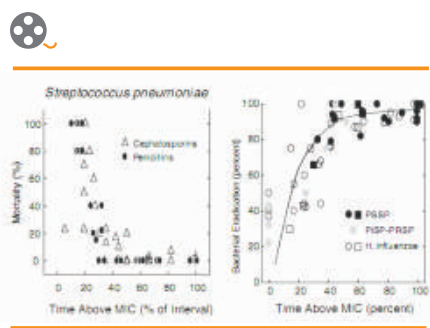
se calcularía de la siguiente manera ABC24h/25 (inmunocompetentes) o ABC/125 (inmunocomprometidos). Por ejemplo el área bajo la curva para azitromicina es 3 mg/l, por lo tanto para pacientes inmunocompetentes el punto de corte farmacodinámico sería 012 mg.h/l, valor que se alcanza para las cepas de S.pneumoniae sensibles (CIM 90: 0,12 mg/l) pero no para H.influenzae (CIM 90: 1-2 mg/l) ni para las cepas resistentes de neumococos (CIM >8 mg/l).

Tiempo dependiente: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactamas, clindamicina, eritromicina, linezolid, tigeciclina, quinupristina-dalfopristina, vancomicina.

El objetivo a alcanzar por estos antimicrobianos es la optimización en el tiempo de exposición del patógeno a los mismos. El valor depende del microorganismo considerado y del antimicrobiano pero en general se encuentra en el orden del 40-50% del intervalo de la dosis. Por ejemplo sin un beta-lactámico X se diera 2 veces al día, los niveles séricos deberían mantenerse por arriba de la CIM por al menos 6 horas.

En el siguiente gráfico, tomado del trabajo de Andes y Craig, se observa tanto en lo que respecto a mortalidad en el modelo animal de ratones neutropénicos (gráfico de la izquierda) como en pacientes con otitis media o con sinusitis por H.influenzae y S.pneumoniae (gráfico de la derecha) que el valor de 40-50% es el mejor parámetro de pK-pD en cuanto a reducción de mortalidad o de erradicación para cefalosporinas y penicilinas. En el gráfico de la derecha los círculos y cuadrados vacíos representan la relación entre erradicación y T>CIM en sinusitis y otitis media por H.influenzae; los círculos y cuadrados

sólidos representan los datos de otitis media y sinusitis por cepas de S.pneumoniae sensibles a penicilina y los grises a cepas intermedias o resistentes de este microorganismo.



Para lograr este fin existen diferentes estrategias como por ejemplo acortar el intervalo entre dosis, infusiones más prolongadas o administrar en forma de infusión continua, búsqueda de antimicrobianos con mejor farmacodinamia y en menor medida aumentar la dosis. Con respecto a la dosis, si se duplica la correspondiente a cefalosporinas dadas por vía endovenosa, se duplica el pico máximo en sangre pero no el T>CIM llevando a mayores costos sin mayor efectividad. Grant y col. demostraron que la infusión continua de piperacilina-tazobactama incremento la respuesta clínica y microbiológica a 94 y 91% respectivamente comparado con 82 y 75% de la administración intermitente.

Varios autores demostraron, utilizando la simulación de Montecarlo, las ventajas de la infusión continua de meropenem, imipenem y piperacilina-tazobactam, especialmente contra P.aeruginosa y Acinetobacter spp.

La infusión continua tiene la ventaja de disminuir las fluctuaciones en suero pero puede haber desventajas en cuanto a la estabilidad de la droga (fotosensibilidad,

necesidad de refrigeración).

Dandekar y col. compararon la administración de 500 mg de meropenem en 0,5 a 3 horas y encontraron que prolongando la infusión de la última manera se incrementaba el T>CIM en 30%.

Parámetro	Clasificación	Definición	CPA	Objetivo
T>CIM	Parámetro	Definición	CPA	Objetivo
MIC	Definición	Definición	CPA	Objetivo
...	...	...	...	...

Modelos para el estudio de parámetros farmacodinámicos

-Modelo in vitro: el modelo tradicional es el de "la fibra hueca" donde se usa al caldo como medio de crecimiento y las bacterias se exponen a concentraciones pre-determinadas de antimicrobianos que son eliminados del sistema de manera que simula la excreción farmacocinética del mismo. Ofrecen un control estricto sobre el inóculo microbiano y la exposición a la droga (en cuanto a concentración y tiempo) pero no evalúan los efectos del sistema inmunológico sobre la muerte o inhibición del microorganismo.

-Modelos animales: a menudo se usaron diversas especies en las cuales se produjo neutropenia antes de la infección. Permiten la toma de muestra en forma frecuente de sangre o de tejidos e investigar un amplio rango de dosis e inóculos microbianos lo que lleva a investigar sobre la variación de un solo parámetro en un momento determinado. El problema radica en la



# A la vanguardia en estudios moleculares

Reactivos y equipos para estudios clínicos, veterinarios, QC y GMO

BIOCIENTÍFICA S.A. REPRESENTANTE EN ARGENTINA: Macherey Nagel, Solis Biodyne, Sacace Biotechnologies, R&D systems, Bioer Technology, Biocom Ltd., Eitest, DNA technology, Elucigene.

### REACTIVOS

Purificación de ADN, ARN y proteínas · Insumos para PCR, qPCR, retrotranscripción, RT-PCR · Biología molecular: set de reactivos para la detección de enfermedades genéticas, virológicas, bacteriológicas, oncológicas, detección de alérgenos · Eventos transgénicos, bromatología y análisis de aguas.

### EQUIPOS

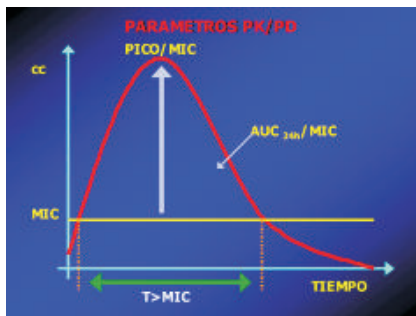
Terminocicladores PCR y PCR Real Time · Sistemas de electroforesis horizontal y vertical · Sistemas de documentación de geles · Transiluminador UV · Sistema de secado de geles · Fuentes de poder · Baños secos · Agitadores · Microcentrifugas · Centrifugas refrigeradas · Vortex · Purificadores de agua · Y más....



velocidad de eliminación más rápida de la droga en los animales con respecto al ser humano lo que implica utilizar regímenes de dosificación con menores intervalos; además a veces es difícil estandarizar el inóculo debido a que a menudo se necesita un alto número de microorganismos para producir infecciones.

-Modelos en seres humanos: la mayoría de los estudios han sido análisis retrospectivos de datos obtenidos en forma prospectiva. Estos estudios emplean en general 3 medidas de evaluación: a) el resultado clínico (curación, mejoría o fracaso) b) Erradicación o reducción del inóculo del microorganismo en el sitio de infección) y c) mejoría en los indicadores de infección como la temperatura o el recuento leucocitario. El inconveniente de estos, es la naturaleza retrospectiva de los análisis.

Los principales parámetros farmacodinámicos relacionados con eficacia terapéutica son: a) cociente  $C_{max}/CIM$ , b)  $ABC/CIM$  y c) tiempo por encima de la CIM.



### $C_{max}/CIM$

Este índice se ha validado para antibióticos con acción bactericida dependiente de la concentración como aminoglucósidos y fluorquinolonas.

Por ejemplo, para gentamicina, tasas  $\geq 10$  se han correlacionado con eficacia en el tratamiento de neumonía nosocomial y tasas  $\geq 8$  con eficacia en el manejo de bacteriemia por *P.aeruginosa* tratada con gentamicina o con tobramicina. De la misma manera se obtuvo buena correlación en el tratamiento de estas últimas infecciones con ciprofloxacina cuando el cociente era  $\geq 8$ .

Keating y col. estudiaron pacientes neutropénicos con cáncer, se analizó el comportamiento de 3 aminoglucósidos distintos (asignados al azar) más carbenicilina y cuando la  $C_{max}/CIM$  era  $\geq 10$  la probabilidad de éxito terapéutico fue de 85% vs 67% para un cociente de 4 a 10 y de 57% para uno de 1 a 4.

Kashuba y col demostraron, en 78 pacientes con neumonía por bacilos gram negativos, una estrecha relación (90%) entre un cociente  $\geq 10$  y la normalización de la temperatura.

En cambio, en pacientes con infección urinaria y debido a que los aminoglucósidos se concentran entre 5-100 veces, este cociente puede no ser un predictor de cura.

En el siguiente trabajo puede observarse como la actividad bactericida (disminución del inóculo) se incrementa a medida que aumenta la concentración de tobramicina y de ciprofloxacina desde 0,25 a 64 veces la CIM para *P.aeruginosa*.

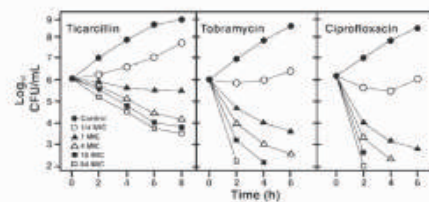


Figure 1. Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* strains with exposure to ticarcillin, tobramycin, and ciprofloxacin at concentrations from 0.25-64 times the minimum inhibitory concentration (MIC). Adapted with permission.<sup>7</sup>

Craig, W. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis.* 1991; 74: 63-70.

En el siguiente cuadro se presenta la relación entre  $C_{max}$  total y  $C_{max}$  del antibiótico libre con respecto al valor de CIM de las quinolonas fluoradas. Solo valores de CIM menores o iguales a 0,25 para ciprofloxacina se corresponderían con cocientes de  $C_{max}/CIM > 10$  (predictor de eficacia para bacilos gram negativos)

La obtención de estos cocientes óptimos no solo se asocian con mayor probabilidad de éxito terapéutico sino también con menor riesgo de selección de mutantes resistentes.

En algunos casos, la  $C_{mínima}$  o la concentración en valle puede ser el mejor predictor de eficacia clínica; esto ocurre con vancomicina y cepas de *S.aureus* que tienen

una CIM de  $1\mu\text{g}/\text{ml}$ , en estas circunstancias un valor de  $15\text{-}20\mu\text{g}/\text{ml}$  en el valle puede asociarse con éxito terapéutico. Este indicador no es independiente del  $AUC/CIM$  y se relaciona con un valor de dicho cociente  $> 400$  para predecir eficacia. En el caso de cepas con CIM de  $2\mu\text{g}/\text{ml}$  estos valores no se alcanzan.



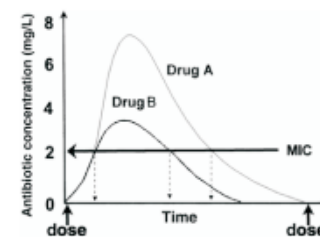
PICO/CIM DE FLUORQUINOLONAS. RELACION CON DROGA LIBRE								
	$C_{max}$	PBI%	$C_{max}$ libre	CIM (mg/L)				
				0,12	0,25	0,5	1	2
CIPRO	4,3	30	3	24	12	6	3	1,5
SPAR	1,1	45	0,6	5	2	1,2	<1	<1
TROV	2,1	76	0,6	4	2	1	<1	<1
MOXI	4,5	60	2,3	18	9	5	2	1
LEVO	6,2	31	4,3	34	17	9	4	2
LEVO*	8,7	31	6	48	24	12	6	3
GATI	3,8	20	3	24	12	6	3	1,5
GATI*	4,2	20	3,4	27	14	7	3	1,7

PB: ligamiento a proteínas. \*: pactes infectados  
Wright, J Antimicrob Chemother, 45, 2000

### $ABC/CIM$

Al igual que el anterior índice, este también se correlaciona con la actividad bactericida de antibióticos dependientes de la concentración.

En el siguiente gráfico se muestra la comparación de 2 drogas A y B contra un microorganismo que presenta una CIM:  $2\mu\text{g}/\text{ml}$ . La droga A mantiene niveles por arriba de la CIM durante 50% del intervalo, en tanto que la droga B lo hace tan solo durante 30% del mismo.



Existen diversos trabajos clínicos que apoyan la necesidad de tener cocientes

$\geq 125$  ( $f ABC$  (área bajo la curva de la droga libre) /  $CIM$   $\geq 75$ ) en pacientes con neumonía grave por bacilos gram negativos tratados con ciprofloxacina. Tasas similares con otras quinolonas fluoradas se asociaron con éxito terapéutico en el tratamiento de reagravaciones de la bronquitis crónica.

# Calidad y flexibilidad en inmunoensayos



Elegido por más de 25000 laboratorios  
a nivel mundial



- Sistema "Load & Go"
- Kits "todo incluido"
- Tests unitarios
- Calibración cada 14/28 días



## Ensayos de rutina

Flexibilidad para crecer cada día

Tiroides  
Marcadores tumorales  
Fertilidad  
Alergia  
Enfermedades infecciosas  
Emergencias



## Emergencias clínicas

Cuando cada minuto cuenta

Troponina  
D-Dimero  
NT-ProBNP  
Procalcitonina  
...y otros



## Virología clínica

La elección de los especialistas

Torc • HIV • Hepatitis  
EBV • Varicela  
Sarampión • Paperas  
*Chlamydia*  
*H pylori* • *C difficile*  
...y otros



## Control de alimentos

Validado internacionalmente

*E Coli O157*  
*Listeria, Listeria mono*  
*Salmonella*  
*Staph enterotoxin*  
*Campylobacter*

En modelos animales y en estudios clínicos, usando quinolonas fluoradas, se demostró que tasas  $f_{ABC}/CIM$  de 25-34 en la neumonía de la comunidad por *S.pneumoniae* eran predictivas de erradicación bacteriana.

Este índice también se aplica a la vancomicina, donde se encontró que en las infecciones del tracto respiratorio inferior, cocientes de 350-400 eran predictivos de eficacia terapéutica.

Otros antibióticos para los cuales se puede aplicar este cociente son azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, quinupristina-dalfopristina y linezolid.

Una consideración importante, es que los antibióticos donde la bactericidia es concentración dependiente se pueden dar a dosis altas en intervalos de 12-24 hs ya que muchos presentan un marcado EPA. Esto permite por ejemplo disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos.

En el siguiente cuadro se presenta la relación entre el ABC24 hs y el ABC24 hs del antibiótico libre con respecto al valor de CIM. Solo valores de CIM menores o iguales a 0,12 para ciprofloxacina se corresponderían con cocientes de  $ABC24hs/CIM > 100$  (predicador de eficacia para bacilos gram negativos).



AUC/CIM DE FLUOROQUINOLONAS. RELACION CON DROGA LIBRE									
	AUC	PB(%)	AUC LIBRE	CIM (mg/L)					
				0,12	0,25	0,5	1	2	
CIPRO	31,6	30	22,1	177	88	44	22	11	
SPAR	19,7	45	10,3	82	41	21	10	5	
TROV	34,4	76	8,3	66	33	17	8	4	
MOXI	48	50	24	192	96	48	24	12	
LEVO*	47,5	31	32,8	262	131	66	33	16	
LEVO*	72,5	31	50	400	200	100	50	25	
GATI*	34,4	20	27,5	220	110	55	28	14	
GATI*	51,3	20	41	328	164	82	41	21	

PB: ligamiento a proteínas. \*: pactes infectados  
Wright, J Antimicrob Chemother, 45, 2000

En el caso de telitromicina (800 mg) y pacientes con neumonía de la comunidad, un estudio clínico demostró que el valor de  $ABC24h/CIM$  3.37 era predictivo de éxito terapéutico. Cuando este valor se superó, se observó la erradicación del patógeno en 89 pacientes y la persistencia en 9; en cambio con valores por debajo de este cociente, se producía la erradicación en 13 pacientes y la persistencia en 4 correspondiendo a un valor predictivo positivo y a un valor

predictivo negativo de 90,8% y 23,5% respectivamente.

En el caso de azitromicina e infecciones respiratorias el mejor parámetro es de  $f_{ABC24h}/CIM$  25.

La  $C_{max}$  y el ABC son covariables puesto que cuando  $C_{max}$  aumenta también lo hace ABC.

Tiempo por encima de la CIM ( $f_{T>CIM}$ )

Este cociente es el que más se correlaciona con la eficacia de antibióticos donde la bactericidia es más dependiente del tiempo.

Para los beta-lactámicos se considera deseable lograr un tiempo que exceda la CIM del patógeno en 20-50% del intervalo de dosificación. En general se requieren valores más altos para cefalosporinas (35-53%) y menores para penicilinas (29-34%) o para carbapenemes (20-26%).

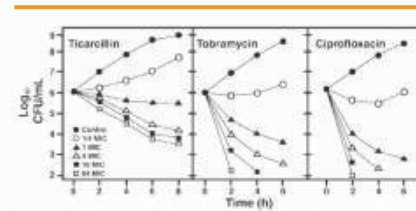


Figure 1. Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* strains with exposure to ticarcillin, tobramycin, and ciprofloxacin at concentrations from 0.25-64 times the minimum inhibitory concentration (MIC). Adapted with permission.\*

Craig, W. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. Scand J Infect Dis. 1991; 74: 63-70.

Para *P.aeruginosa* y ticarcilina, cuando se alcanzan valores de 2-4 veces la CIM, la bactericidia prácticamente no aumenta más.

Puede ocurrir que una cepa presente una CIM más elevada que la población "salvaje" y sin embargo se alcance éxito en el tratamiento aumentando la dosis con lo que se consigue un mayor tiempo por encima de la CIM. Este es el caso de infecciones respiratorias por neumococos con sensibilidad disminuida que pueden responder al tratamiento con beta-lactámicos. También se puede lograr esto aumentando la frecuencia de administración a través de infusiones más prolongadas e incluso continuas o en el caso de fármacos orales con intervalos más cortos de dosificación.

Particularmente, en el tratamiento de otitis media por *S.pneumoniae*, Craig y Andes encontraron respuesta al tratamiento (80-85% eficacia) con TMS, macrólidos y beta-lactámicos cuando el  $f_{T>CIM}$  era mayor del 40-60% del intervalo entre dosis.

En la siguiente tabla se puede observar que la probabilidad de alcanzar el objetivo de  $T>CIM$  de más de 40-50% es muy baja con las cefalosporinas orales como cefaclor y cefixima y *S.pneumoniae*, aún cuando se trata de cepas sensibles; en ese aspecto cefuroxima y cefpodoxima puede ser útiles contra las cepas sensibles pero no contra las que tienen CIM en la categoría de intermedio o de resistente. Las concentraciones séricas máximas de cefaclor de 9-16 mg/l se alcanzan con dosis de 500 mg; así un punto de corte de 8µg/ml es alcanzable solo por un período de tiempo muy corto y además la vida media es muy corta lo que produce una rápida disminución de las concentraciones y aún frente a cepas con CIM de 2µg/ml la probabilidad de alcanzar el blanco ( $T>CIM$  de 40-50%) es de menos del 50%.



ATB	Dosis/Intervalo	Concentración media en foco	Probabilidad de lograr el objetivo $T>CIM$ 35-50%
Amoxicilina	40 mg/kg/día: 3 dosis	2.7	83
Amoxicilina	90 mg/kg/día: 2 dosis	8.1	95
Cefaclor	10 mg/kg/día: 2 dosis	0.5	0.8
Cefixima	8 mg/kg/día, 1 dosis	0.8	18
Cefpodoxima	30 mg/kg/día: 2 dosis	0.5	32
Ceftibuten	9 mg/kg/día: 1 dosis	2.8	2.8
Ceftriaxona	50 mg/kg/día: 1 dosis	18	88

Dalhoff, A; Ambrose, P; Mouton, J. A long journey from Minimum Inhibitory Concentration Testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. Infection. 37: 296-305, 2009.

En la siguiente tabla tomada del trabajo anterior se observa la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacocinético/farmacodinámico con distintos beta-lactámicos, las dosis empleadas y la concentración en oído medio.

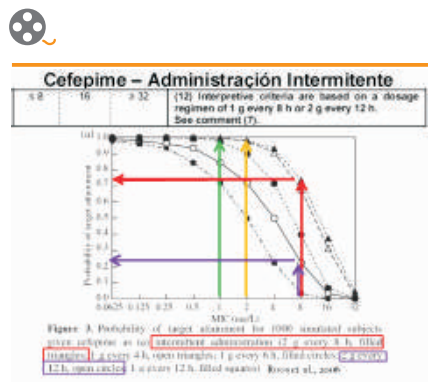


ATB	Dosis/Intervalo	Concentración media en foco	Probabilidad de lograr el objetivo $T>CIM$ 35-50%
Amoxicilina	40 mg/kg/día: 3 dosis	2.7	83
Amoxicilina	90 mg/kg/día: 2 dosis	8.1	95
Cefaclor	10 mg/kg/día: 2 dosis	0.5	0.8
Cefixima	8 mg/kg/día, 1 dosis	0.8	18
Cefpodoxima	30 mg/kg/día: 2 dosis	0.5	32
Ceftibuten	9 mg/kg/día: 1 dosis	2.8	2.8
Ceftriaxona	50 mg/kg/día: 1 dosis	18	88

Nuevamente se puede observar que para la otitis media, el uso de cefalosporinas orales se asocia con baja probabilidad de alcanzar el objetivo desde el punto de vista de pK/pD y por lo tanto son mejores selectores de cepas resistentes que penicilina o aminopenicilinas.

Para cefepima y enterobacterias, el CLSI establece que una CIM de 8µg/ml es sensible y 64µg/ml resistente; con este punto de corte muchas cepas portadoras de ESBL aparecen como sensibles. Si se considera el parámetro T>CIM: 50% para alcanzar éxito terapéutico, el mismo se lograría con el 100% (dosis de 2 g b.i.d)-99 a 95% (dosis de 1 g b.i.d.) de las cepas que presenten una CIM de 2µg/ml; en cambio la probabilidad de éxito sería de solo el 60% para una CIM de 4µg/ml y de 1% para 8µg/ml (sensible según CLSI). Estos valores encuentran correlación con la evolución clínica de los pacientes. Por este motivo el EUCAST considera 1µg/ml como sensible y 8µg/ml como resistente. A pesar de bajar los puntos de corte, todavía se podrían perder cepas con ESBL que conduzcan a fallos clínicos.

Conclusiones similares pueden observarse en el trabajo de Roos y col. contemplando la administración intermitente de cefepima y comparando las dosis con la CIM y la probabilidad de alcanzar el parámetro pK/pD (T>CIM 65%).



Este parámetro también sirve para monobactamas, macrólidos y clindamicina.

En el análisis farmacodinámico, el tipo de microorganismo es una variable importante. Algunas infecciones estafilocócicas pueden responder a cocientes no del todo favorables con antibióticos beta-

lactámicos debido a que estos ejercen contra dichos patógenos un EPA.

Estos parámetros no siempre son independientes de los otros, por ejemplo si se administra por vía endovenosa o en forma intermitente (en bolo) conforme aumente T>CIM así también lo hacen Cmax/CIM y ABC/CIM.

Parámetros farmacodinámicos

Parámetro	Antimicrobiano	EPA
T>CIM	Penicilinas	Mixto
	Cefalosporinas	Mixto
	Monobactams	Mixto
	Carbapenems	Mixto
ABC vs CIM	Trimetoprim	Mixto
	Doxiciclina	Protegido
	Tetraciclinas	Protegido
	Fluoroquinolonas	Protegido
	Clindamicina	Protegido
	Amoxicilina	Protegido
	Cefotaximona	Protegido
	Talidomida	Protegido
	Vancomicina	Protegido
	ABC vs CIM y Cmax/CIM	Aminoglicosidos
Polimixinas		Protegido
Polidridazol		Protegido
Clasificación catécolina		Protegido

Arbitrariamente se considera que la dosificación o el intervalo de un antimicrobiano debería alcanzar un 90% (95% es óptimo) de probabilidad de lograr el valor del parámetro farmacodinámico



Los productos incluyen las mejores ventajas técnicas disponibles en kits de diagnóstico por PCR en tiempo real

- Química de Sondas de Hibridación (Pleiades) química propia patentada con sondas MGB cortas y altamente específicas
- Tecnología de Superbases™ para incrementar la sensibilidad y especificidad de los primers y sondas
- Formato de Monoreactivo incrementa la flexibilidad de trabajo. Facilita la automatización



- Diagnóstico Clínico
- Investigación Científica
- Biología Molecular
- Genética
- Biotecnología
- Identificación Humana
- Genética Forense



Av. Dorrego 673 (C1414CKB) Buenos Aires - Argentina  
 Tel: 54-11-4854-7775 (rot.) Fax: 54-11-4857-0884  
 ameras@biosyst.com.ar - www.biosyst.com.ar

deseado (ej. ABC24hs/CIM >120 o Cmax/CIM >10 para bacilos gram negativos y fluorquinolonas o T>CIM de 40-50% para beta-lactámicos) para obtener éxito terapéutico.

La simulación de Monte Carlo integra las propiedades farmacocinéticas y los datos de susceptibilidad para generar puntos de corte clínicos definidos como una probabilidad que considera un rango muy amplio de exposición al antimicrobiano y a las CIMs del microorganismo, resultando en general en valores menores a los obtenidos por el criterio microbiológico.

#### Limitaciones

-Muchos estudios se basan en modelos animales

-Los parámetros farmacocinéticos que se emplean están casi siempre referidos a sangre y se han realizado básicamente en voluntarios sanos pudiendo variar considerablemente en personas enfermas por lo tanto la probabilidad de éxito asociado a un determinado parámetro de pK/pD puede ser diferente.

-Los índices farmacodinámicos por sí solos no son suficientes para garantizar cura clínica y erradicación bacteriológica.

-La localización de la infección desempeña un papel primordial como se ha demostrado con levofloxacina en donde pese a obtener un óptimo índice de Cmax/CIM las probabilidades de éxito variaron desde 100% en infecciones urinarias a 75% en las de piel y partes blandas.



#### Bibliografía

-Ambrose, P; Grasela, D; Grasela, T; et.al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 793-7. 2003.

-Ambrose, P. Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in a failure analysis of community-acquired pneumonia: implications for future clinical trial study design. *Clin Infect Dis.* 47 (suppl 3): S225-31. 2008.

-Ambrose, P; Bhavani, S; Rubino, C; et.al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of an antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 44: 79-86. 2007.

-Andes, D; Anon, J; Jacobs, M; et.al. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med.* 24: 477-502. 2004.

-Andes, D; Craig, W. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and

pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect.* 11 (Suppl 6): 10-17. 2005.

-Bavestrella Fernández, L. Principios de farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos. *La Gaceta.* 1: 29-36. 2011.

-Czock, D; Markert, C; Hartman, B; Keller, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 5: 475-487. 2009.

-Craig, W; Andes, D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotic in otitis media. *Pediatr Infect Dis.* 15: 255-259. 1996.

-Craig, W. Pharmacokinetics of antibiotics with special emphasis on cephalosporin. *Clin Microbiol Infect.* 6: 46-49. 2000.

-Craig, W. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 33: 233-7. 2001.

-Dagan, R; Leibovitz, E; Fliss, D; Liberman, A; Jacobs, M; Craig, W; et.al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother.* 44: 43-50. 2000

-Dankelar, P; Maglio, D; Sutherland, C; Nightingale, C; Nicolau, D. Pharmacokinetics of meropenem 0,5 and 2 g every 8 hours as a 3 hours infusion. *Pharmacotherapy.* 23: 988-91. 2003.

-Drusano, G. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of bugs and drugs. *Nat Rev Microbiol.* 2: 289-300. 2004.

-Drusano, G, Craig, W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis.* 45: 589-95. 2007.

-Drusano, G; Ambrose, P; Bhavnani, S; et.al. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis.* 45: 733-60. 2007.

-Frimodt-Moeller, N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents.* 19: 333-9. 2002.

-Grant, E; Kutti, J; Nicolau, D; Nightingale, C; Quintilliani, R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *J Pharmacother.* 22: 471-473.

-Jacobs, M. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters. *Clin Microbiol Infect.* 7: 589-596. 2001.

-Keating, M; Bodey, C, Valdivieso, M; et.al. Comparison of continuous infusion of gentamicin, amikacin and sisomicin combined with carbenicillin in the treatment of infections in neutropenic patients with malignancies. *Medicine (Baltimore).* 67: 608. 611. 1979.

-Kashuba, A, Natzinger, A; Drusano, G; et.al. Early optimization of aminoglycoside pharmacokinetics goals reduces time to therapeutic response in gram negative pneumonia. *Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* September 1996. (Abstr. A100).

-Lodise, P; Preston, S; Barghava, V; et.al. Pharmacodynamics of 800 mg dose of telithromycin in patients with community-acquired pneumonia caused by extracellular pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 52: 45-52.

2005.

-Moore, R; Lietman, P; Smith, C. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 155: 93-9. 1987.

-Mouton, J; Dudley, M; Cars, O; Derendorf, H; Drusano, G. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 55: 601-607. 2005.

-Nicolau, D. Optimizing outcome with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother.* 9: 292-296. 2003.

-Owens, R; Shorr, A. Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetics and pharmacodynamics strategies. *Am J Health Syst Pharm.* 66 (Suppl 4): S23-S30. 2009.

-Pea, F; Viale, P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 42: 1764-71. 2006.

-Petrosillo, N; Drapeau, C; Agrafotis, M; Falagas, M. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobial in intensive care. *Minerva Anestesiol.* 76: 508-23. 2010.

-Preston, S. The importance of appropriate antimicrobial dosing: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Am J Pharmacother.* 38: S14-8. 2004.

-Preston, S, Drusano, G; Berman, A. Prospective development of pharmacodynamic relationships between measures of levofloxacin exposure and measures of patient outcome. *JAMA.* 279: 125-9. 1998.

-Rapp, R. Principles of treatment of CAP-part 2: implications of antimicrobial pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharm Times.* 79-88. 2007.

-Rybak, M. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.* 119: 537-544. 2006.

-Scaglione, F; Paraboni, C. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents.* 32: 294-301. 2008.

-Soriano-García, F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 28: 461-466. 2010.

-Turnidge, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 38 (suppl 2): 29-36. 1999.

-Wispeleweb, B. *Clin Infect Dis.* 41. 2005.

-Wright, J. *J Antimicrob Chemother.* 45. 2000.