



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada

Personalized antimicrobial therapy in critical and elderly patients

Santiago Grau^{1,6}, Marta de Antonio-Cuscó¹, Sara Ortonobes-Roig²,
Ibai Los-Arcos^{3,6}, María Jesús Jiménez⁴, Dolors Soy⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona. España. ²Servicio de Farmacia, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). España. ³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d' Hebron, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. ⁶Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Santiago Grau
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-19
08003 Barcelona. España.

Correo electrónico:
sgrau@psmar.cat

Recibido el 13 de junio de 2021;
aceptado el 13 de agosto de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11760

Cómo citar este trabajo

Grau S, De Antonio-Cuscó M, Ortonobes-Roig S, Los-Arcos I, Jiménez MJ, Soy D. Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S64-76

Resumen

Objetivo: La terapia personalizada en el tratamiento de las infecciones es esencial para garantizar la optimización de los niveles de fármaco alcanzados en el paciente tratado. Adicionalmente, esta estrategia, juntamente con el conocimiento de la actividad antimicrobiana de estos fármacos, disminuye la posibilidad de desarrollar resistencias bacterianas y mejora el perfil de seguridad de estos fármacos. Las terapias por vías alternativas, como la inhalada, y el soporte de la información facilitada por modelos farmacocinéticos son esenciales debido a la limitación de la actividad aportada por los nuevos antimicrobianos.

Método: Se presenta una revisión no sistemática de la literatura como medida de orientación de la problemática y soluciones a lo expuesto anteriormente. Se ha efectuado una búsqueda de artículos de alta calidad sobre el tópico planteado.

Resultados: Se detectaron 231 artículos que sufrieron una selección posterior, en base a la calidad de los trabajos valorada por un equipo de cinco farmacéuticos clínicos y un médico intensivista. Finalmente, se incluyeron 153 artículos que soportan la revisión que se ha desarrollado.

Conclusiones: La población geriátrica y la integrada por pacientes críticos presenta la necesidad de utilización de los antimicrobianos con una estrecha monitorización. Vías de administración recomendadas en la primera, están desaconsejadas en la segunda. La vía inhalada es una vía que suele relacionarse con elevadas concentraciones en pacientes con infecciones respiratorias. Los modelos farmacocinéticos son un soporte de gran valor para poblaciones como la geriátrica debido a que es mayoritariamente excluida de los ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVE

Geriatría; Paciente crítico; Antimicrobianos;
Farmacocinética-farmacodinamia; Vía inhalada.

KEYWORDS

Geriatrics; Critically ill patient; Antimicrobials;
Pharmacokinetics-pharmacodynamics; Inhaled route.

Abstract

Objective: Personalized therapy in the treatment of infections is essential to ensure optimization of antimicrobial drug levels. This strategy, together with an understanding of the activity of these drugs, decreases the risk of bacterial resistance and improves the drugs' safety profile. Alternative routes of administration, such as inhalation, and the information provided by pharmacokinetic models, are essential given the limitation of antimicrobial activity allowed by the new antimicrobials.

Method: A non-systematic review of the literature is presented as a way of tackling and finding solutions to the problem. A search for high-quality articles on the research topic was conducted.

Results: A total of 370 articles were detected, which were subjected to a further selection to discard low quality papers by a team of five clinical pharmacists and an intensivist. Finally, 153 articles were included in the review.

Conclusions: The geriatric and the critical care patient population require the administration of antimicrobials with close monitoring. The routes of administration recommended for the first group are discouraged for the second. The inhaled route often results in high plasma concentrations in patients with respiratory infections. Pharmacokinetic models are a valuable tool in the treatment of geriatric patients, who are often excluded from clinical trials.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

La necesidad de la introducción de la terapia personalizada en el área de la medicina infecciosa proviene de que, históricamente, muchos ensayos clínicos con antimicrobianos se han realizado en poblaciones amplias con diferentes características y que con frecuencia han obviado los pacientes que requieren de una prescripción más precisa de estos fármacos¹. Los programas CORDIS constituyen la principal fuente de fondos financiados por la Unión Europea desde 1990. De entre estos programas, se está desarrollando el "Training towards personalized antibiotic treatment (TIPAT)", con una dotación económica próxima a los 4 millones de euros y con una fecha de finalización en el año 2024¹. El objetivo de este programa es combatir la amenaza derivada del aumento de las resistencias bacterianas, principalmente cuando están implicadas en infecciones graves. Se trata de aumentar la eficacia de estos tratamientos minimizando el riesgo de desarrollo de resistencias y conocer las interrelaciones entre paciente, patógeno y fármaco, en el interior del marco de acción del TIPAT. Incluye una red interdisciplinaria de especialistas con amplia experiencia en esta materia. Se trata de alcanzar la integración de datos biológicos y farmacológicos relacionados con la interacción patógeno-paciente mediante terapias personalizadas. Estos programas pretenden integrar farmacología clínica, inmunología y microbiología con el fin de alcanzar metodologías innovadoras para personalizar la terapia antimicrobiana. Los objetivos del programa TIPAT pretenden abarcar tanto a hospitales como industria farmacéutica, agencias reguladoras, así como la inclusión de innovaciones científicas que ayuden al control y disminución de las resistencias bacterianas mediante la optimización del uso de los antimicrobianos.

Existen numerosos factores que incluyen el estado del paciente, la etiología microbiológica y el foco de infección, que son esenciales para la personalización de la terapia antimicrobiana². Por otra parte, la aplicación

de terapia personalizada con los últimos antimicrobianos disponibles es limitada, por lo que se ha precisado recurrir a vías de administración alternativas con estos fármacos.

El objetivo de la presente revisión es mostrar la información más relevante sobre terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada, así como conocer su aplicación con los últimos antimicrobianos disponibles.

Métodos

La búsqueda bibliográfica incluyó literatura publicada en Medline desde enero de 2000 hasta mayo de 2021. Revisión no sistemática realizada por cinco farmacéuticos hospitalarios y un intensivista. Se identificaron 370 artículos, de los cuales se seleccionaron 153 (41,4%) tras excluir investigaciones no relacionadas directamente con el objetivo de la revisión.

Población geriátrica

Cómo afrontar el incremento de la edad media de la población es, sin duda, uno de los retos del sistema sanitario en España. Se prevé que en 2050 las personas mayores de 60 años supondrán una cuarta parte de la población mundial³. El uso de antibióticos en geriatría es muy elevado⁴ y no es sencillo garantizar el equilibrio entre eficacia, seguridad y tolerabilidad⁵. Para ello, y centrados en la prescripción de antimicrobianos, es necesario conocer las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (pK/pD) asociadas a la edad, así como las interacciones farmacológicas más relevantes y los efectos adversos más comunes⁶.

Las principales barreras para un correcto abordaje terapéutico de las infecciones en la población geriátrica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Retos de la terapia antimicrobiana en geriatría

Retos	Fisiopatología e impacto	Ejemplos de antimicrobiano
Dificultad en el diagnóstico	Presentación atípica de las enfermedades infecciosas	– Tratamientos antimicrobianos inapropiados o innecesarios
Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos	Inmunosenescencia	
	Absorción: disminución vaciado gástrico, menor motilidad gástrica, reducción flujo gástrico y alteraciones en el pH	– Disminución de la biodisponibilidad (azitromicina, itraconazol)
	Distribución: incremento tejido adiposo, disminución agua corporal, sarcopenia, desnutrición, hipoalbuminemia	– Incremento del volumen de distribución de antimicrobianos lipófilos (rifampicina, quinolonas, macrólidos, oxazolidinonas) – Disminución del volumen de distribución de antimicrobianos hidrófilos (betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos) – Disminución de la unión a proteínas plasmáticas (ceftriaxona)
	Metabolismo: disminución enzimas metabolizadoras fase 1 (citocromo P450), sin alteración del metabolismo de fase 2	– Incremento de semivida de los antimicrobianos con metabolismo hepático (macrólidos, quinolonas, antifúngicos, azoles, antirretrovirales)
Aspectos prácticos de la administración	Eliminación: disminución de la función renal	– Acumulación de antimicrobianos con eliminación renal (betalactámicos, glucopéptidos, aminoglucósidos, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, cotrimoxazol)
	Vía parenteral (endovenosa, intramuscular, subcutánea) Vía enteral (oral, sondas)	– Alternativa por vía subcutánea (ceftriaxona, cefepima, ertapenem) – Incompatibilidades con dietas enterales (quinolonas)
Prevención de efectos adversos	Potenciados por la polifarmacia y otras comorbilidades Incremento del riesgo de hospitalizaciones	– Toxicidad cardiaca: macrólidos, quinolonas – Toxicidad hematológica: linezolid – Toxicidad renal: vancomicina, colistina, aminoglucósidos – Toxicidad neuronal: betalactámicos, quinolonas, carbapenémicos – Toxicidad gástrica (infección por <i>Clostridioides difficile</i>)
Interacciones farmacológicas	Polifarmacia: competencia por citocromo P450 Incrementan el riesgo de efectos adversos	– Miopatías: estatinas y macrólidos – Intoxicación digitalica: digoxina y macrólidos – Hiperpotasemia: IECA o ARA-II y cotrimoxazol – Hipoglicemia: sulfonilureas y quinolonas

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Dificultades en el diagnóstico

Diferentes factores alteran la presentación de enfermedades infecciosas en ancianos. Así, se suele tratar de pacientes con pérdida de integridad en barreras físicas como la piel o el tejido conectivo. Además, es frecuente la inmunosupresión y, en su conjunto, la respuesta inmunitaria frente a nuevas infecciones es poco efectiva⁷. A medida que se envejece, la inmunosenescencia incrementa el riesgo de morbilidad secundaria a enfermedades infecciosas⁸, debido a alteraciones en la función celular y los niveles sistémicos de citoquinas, alterando la funcionalidad del sistema inmunitario⁹. Por todo ello, suelen aparecer síntomas inespecíficos como confusión generalizada, fatiga, caídas o pérdida de peso, que dificultan el diagnóstico de infecciones. Esta presentación atípica se ha asociado recientemente con un aumento de mortalidad⁹.

Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos

El envejecimiento afecta principalmente al comportamiento pK/pD de los antibióticos por deterioro de la función renal y la fragilidad de los pacientes⁴. Las principales alteraciones se producen en cada etapa de la farmacocinética (pK) de los fármacos por los factores que se indican a continuación.

Absorción: En ancianos suele existir una disminución del vaciado gástrico, una menor motilidad gástrica, una reducción del flujo sanguíneo gastrointestinal y alteraciones en el pH digestivo¹⁰. Todo ello altera la absorción, afectando a la biodisponibilidad de los antibióticos. La incidencia de aclorhidria en pacientes geriátricos es elevada, reduciendo así la biodisponibilidad de diversos antimicrobianos¹¹. La menor biodisponibilidad se ve agravada por el elevado uso de terapia supresora de acidez o de sales de calcio¹². Asimismo, la disminución de la función del transportador intestinal glicoproteína-P puede afectar a la biodisponibilidad de algunos antibióticos¹⁰.

Distribución: El envejecimiento aumenta el contenido de grasa y reduce el agua corporal^{4,6}. Los fármacos liposolubles como rifampicina, quinolonas, macrólidos, oxazolidinonas, tetraciclinas, anfotericina B y la mayoría de antifúngicos imidazólicos aumentan su semivida debido a un aumento del volumen de distribución (Vd). En algunas patologías crónicas, como la insuficiencia cardíaca crónica o la ascitis secundaria a cirrosis, aumentan la cantidad de agua corporal, favoreciendo la distribución de los fármacos hidrófilos como aminoglucósidos, betalactámicos y glucopéptidos¹³. En casos de infecciones graves con aumento de agua corporal se recomienda administrar dosis de carga de los antibióticos hidrófilos¹³.

Las variaciones en niveles de proteínas plasmáticas en geriatría también afectan a la distribución. La desnutrición y la disminución de albúmina pueden conducir a una mayor fracción libre de antibióticos¹³, especialmente importante en aquellos con elevada unión a proteínas plasmáticas (UPP), como ceftriaxona¹⁴. Por contra, esta población suele presentar mayor concentración de glicoproteína alfa-1 ácida, reduciendo la fracción libre de antimicrobianos básicos como los macrólidos.

Metabolismo: Los ancianos presentan menor flujo sanguíneo y metabolismo hepático, pudiendo incrementar la vida media de los fármacos metabolizados en el hígado¹⁵. Este es el caso de macrólidos, quinolonas, antifúngicos y azoles, con elevada fracción de extracción hepática^{10,15}.

La actividad metabólica del hígado depende de las enzimas metabolizadoras de fase 1 y 2. En cuanto a las de fase 1, las oxidasas del citocromo P450 se reducen en personas mayores, proporcionando un metabolismo menor de fármacos que son sustratos del CYP3A4¹⁶. En cambio, la actividad de las enzimas de fase 2, como las transferasas, se conserva en ancianos, manteniéndose así la biotransformación de fármacos¹⁷, aunque se ha propuesto que la fragilidad disminuye el metabolismo de fase 2¹⁸.

Eliminación: El aclaramiento de antimicrobianos es menor en pacientes geriátricos debido a la reducción de funciones excretoras como la pulmonar o gastrointestinal, aunque la más relevante es la función renal¹⁹. Además, comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes o enfermedades cardiovasculares pueden agravar la insuficiencia renal²⁰.

El empeoramiento de la función renal aumenta la concentración sérica, con mayor riesgo de toxicidad de los antibióticos hidrófilos, eliminados mayormente por esta vía⁴. En los antibióticos con estrecho margen terapéutico y/o dosificados por peso es todavía más importante ajustar las dosis, sobre todo si son hidrófilos.

Se dispone de distintas fórmulas para estimar el CI renal, siendo la más utilizada la de Cockcroft-Gault, que ya en 1976 demostró la correlación linealmente inversa de la función renal con la edad²¹. Es la más recomendable en geriatría junto con la CKD-EPI, validada en 2009²².

Aspectos prácticos de la administración

Las características de la piel en pacientes ancianos (más fina y sensible a hematomas) y la alta prevalencia del uso de anticoagulantes pueden causar complicaciones a la hora de canalizar una vía endovenosa de forma segura²³. A pesar de ello, la vía parenteral es ampliamente usada en situaciones de elevada gravedad, con compromiso vital para los pacientes⁹.

Una alternativa a la vía endovenosa es la vía intramuscular, pero no es de elección en geriatría, ya que es una vía dolorosa y con alto riesgo de hematomas. Por estos motivos, otra vía parenteral muy utilizada en geriatría es la subcutánea²⁴. Esta vía tiene menos riesgo de trombosis y de infecciones relacionadas con el catéter²⁵. La vía subcutánea no está contraindicada en pacientes descoagulados²⁴ y es menos dolorosa que la intramuscular. En consecuencia, es más cómoda para pacientes geriátricos y permite la administración domiciliaria.

Tras la administración subcutánea, el fármaco debe difundir hacia el espacio intravascular, paso que reduce la concentración máxima y retarda el tiempo máximo en comparación con la vía endovenosa, aunque el área bajo la curva suele ser similar. La vía subcutánea prolonga la exposición al fármaco y esto permite optimizar los parámetros pK/pD de antibióticos tiempo-dependiente, como los betalactámicos. Así, los más utilizados por vía subcutánea son: ceftriaxona, cefepima, ceftazidima, ertapenem y, de entre los glucopéptidos, teicoplanina. La vía subcutánea no se recomienda para aquellos antimicrobianos que sean concentración-dependiente, como los aminoglucósidos o las quinolonas²⁴.

Entre los inconvenientes de la vía subcutánea se encuentran la posibilidad de producir edema o inflamación, aunque se trata de efectos poco frecuentes (< 5%). Aun así, no se considera la vía de elección en situaciones de emergencia, ya que no permite la administración de soluciones hiperosmolares, y la absorción depende de factores como la perfusión y la vascularización. Finalmente, tampoco está indicada en desnutrición o caquexia, limitando así su uso en geriatría^{24,26,27}.

Por otra parte, la disfagia puede ser una barrera para la administración oral²⁸, que puede solventarse con presentaciones farmacéuticas en solución o suspensión. Los farmacéuticos pueden recomendar la presentación farmacéutica más apropiada en geriatría, sobre todo en casos de portadores de sondas de alimentación.

Prevención de efectos adversos

Los cambios pK relacionados con la edad aumentan el riesgo de efectos adversos derivados de la polifarmacia²⁹. Además, algunos antibióticos se pueden asociar directamente a efectos adversos graves en geriatría, especialmente cuando existen otras comorbilidades o interacciones^{5,30}. Un claro ejemplo es la presencia de enfermedades cardiovasculares, que convierten a los ancianos en más vulnerables a los efectos adversos de algunos antibióticos, como algunos macrólidos que pueden aumentar la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria, mientras que las quinolonas prolongan el segmento QT y poseen mayor riesgo de arritmia, con mayor incidencia de aneurisma aórtico. Esta misma familia se ha asociado a un aumento de creatinina quinasa, pudiendo ocasionar toxicidad muscular en población geriátrica³¹.

Esta población es especialmente susceptible de presentar infección por *Clostridioides difficile*³².

Interacciones farmacológicas

La eficacia de un antibiótico puede verse afectada por la administración concomitante de otro fármaco¹⁴. Los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas del receptor 2 de histamina reducen la acidez estomacal e impiden la correcta absorción de algunos antimicrobianos, como rilpivirina o posaconazol³³. No obstante, la mayoría de las interacciones farmacológicas ocurren a través del citocromo P450³⁴.

Los pacientes geriátricos frágiles son pacientes polimedcados, situación que les confiere mayor riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas³⁵, como la prescripción concomitante de macrólidos y esta-

tinias, que puede ocasionar rabdomiólisis y daño renal agudo³⁶. También se ha descrito mayor riesgo de hospitalización por intoxicación digitalica en pacientes en tratamiento con digoxina y macrólidos, siendo menor con azitromicina³⁷. En el caso de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, hay que monitorizar los niveles de potasio cuando se administra cotrimoxazol, ya que tienen más riesgo de sufrir hiperpotasemia³⁸. Otro caso frecuente son los episodios hipoglucémicos graves en ancianos a causa de la asociación de algunos macrólidos y quinolonas con sulfonilureas³⁹. Por último, la prescripción de antibióticos como ciprofloxacino o cotrimoxazol junto con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K puede causar hemorragias graves en ancianos⁴⁰.

Nuevos antimicrobianos en edad avanzada

Se dispone de escasos estudios sobre el uso de los nuevos antimicrobianos disponibles (ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, meropenem-vaborbactam o isavuconazol) en pacientes geriátricos. En cambio, sí se han descrito casos aislados de pacientes tratados con estos antimicrobianos. Coinfecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas junto con el virus SARS-CoV-2 contribuyen a un peor pronóstico, especialmente en pacientes ancianos, con una elevada mortalidad a pesar del tratamiento con ceftazidima-avibactam⁴¹. Por contra, se ha reportado el caso de un paciente geriátrico con meningitis tratado con éxito con este antibiótico⁴².

Se ha propuesto que el espectro antimicrobiano de ceftolozano/tazobactam, junto con su perfil de seguridad y eficacia, puede ser una alternativa en pacientes geriátricos con infecciones de piel y partes blandas u osteomielitis⁴³. Aunque en los estudios pivotaes de ceftolozano/tazobactam sólo el 11% de los pacientes tenía más de 75 años, se observó una mayor presencia de efectos adversos y, para evitarlos, se recomendó ajustar correctamente la dosis según la función renal del paciente^{44,45}.

En el caso de nuevos antifúngicos, se ha realizado un estudio fase 1 para determinar el perfil farmacocinético del isavuconazol tras una dosis única oral en 48 individuos sanos, 24 de los cuales eran mayores de 65 años. El estudio concluyó que no se requiere ajuste de dosis en función de la edad ni del sexo⁴⁶.

Población adulta en estado crítico

Epidemiología de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos

Las infecciones representan una de las principales causas de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI), alcanzando tasas de mortalidad superiores al 50%⁴⁷. Se estima que el 51% de los pacientes ingresados en las UCI presentan infección activa, mientras que el 71% recibe tratamiento antimicrobiano⁴⁷, con un coste asociado de hasta el 40% del total de estas unidades⁴⁷.

La infección en las UCI puede ser el resultado o la consecuencia de la enfermedad crítica⁴⁸. Esta es una población especialmente vulnerable a las infecciones debido a la disrupción de las barreras físicas corporales (dispositivos invasivos, cirugía, traumas, etc.) y alteración tanto del sistema inmune innato como adaptativo, presentándose respuesta inflamatoria exacerbada, hiporrespuesta y/o presencia de neutrófilos circulantes con quimiotaxis disminuida^{48,49}. Dichas respuestas inflamatorias y adaptativas desbalanceadas dan lugar a daño tisular, sepsis, síndrome del distrés respiratorio agudo y/o fallo multiorgánico⁵⁰.

Cabe destacar que la administración de ciertos fármacos habituales en la UCI puede predisponer a infecciones, como sería el caso de la neumonía secundaria al uso de antitusígenos y reflejos de deglución derivados del bloqueo neuromuscular y sedoanalgesia⁵¹.

El 67% de los aislados en las unidades de críticos son microorganismos gramnegativos, mientras que en el 37% y el 16% grampositivos y hongos, respectivamente⁵².

Las infecciones nosocomiales pueden ser diagnosticadas hasta en el 32% de los pacientes ingresados en UCI, incrementando significativamente la mortalidad, sobre todo en presencia de microorganismos multirresistentes o extremadamente resistentes (MDR/XDR)⁵³, cuya principal causa de selección es el uso inadecuado de antimicrobianos, estados de mayor gra-

vedad, inserción de catéteres venosos centrales y estancias prolongadas de hospitalización⁵⁴.

Las principales barreras para un correcto abordaje terapéutico de las infecciones en la población adulta ingresada en UCI se muestran en la tabla 2.

Cambios pK/pD

Alteraciones farmacocinéticas

La eficacia de la terapia antimicrobiana es crucial para la supervivencia de los pacientes en estado crítico⁴⁷, por lo que su optimización debe ser una prioridad en el manejo de esta población.

Absorción: La vía de administración de elección en estados agudos es la intravenosa, ya que la población crítica presenta con frecuencia malabsorción entérica⁵⁵. Esta afección tiene lugar como consecuencia de la hipoperfusión mesentérica originada por la redistribución del flujo sanguíneo fuera del tracto gastrointestinal con el fin de regular la homeostasis cardiovascular ante la presencia de *shock*⁵⁵. Dicha hipoperfusión regional puede potenciarse por la acción de los vasopresores⁵⁶. Por ello, debe evitarse la administración de antibióticos subcutáneos e intramusculares, a diferencia de otras poblaciones, como en geriatría.

En este contexto, un período breve de ayuno enteral puede derivar en la atrofia de la mucosa intestinal y pérdida de la integridad de las uniones estrechas epiteliales⁵⁷. Otros factores con repercusión en la disminución de la absorción serían la dismotilidad gastrointestinal potenciada por la sedoanalgesia por enlentecimiento del vaciado gástrico⁵⁸; la alcalización del pH gástrico mediante la profilaxis de las úlceras de estrés en fármacos de naturaleza ácida impidiendo su paso a través de las membranas, y/o la pérdida de biodisponibilidad de los fármacos mediante la administración por sonda nasogástrica⁵⁹.

Distribución: En procesos sépticos se produce un incremento del Vd debido a la permeabilidad capilar generada por el daño epitelial derivado de la estimulación, por parte de las endotoxinas bacterianas, de diversos mediadores endógenos⁶⁰. Todo ello repercute en los fármacos hidrófilos por su distribución extracelular, resultando en concentraciones que pueden ser subóptimas y que pueden condicionar la eficacia terapéutica⁶⁰ y el riesgo de la aparición de resistencias⁶¹. Además, factores habituales en pacientes críticos como la presencia de ventilación mecánica, circuitos extracorpóreos, ascitis y pancreatitis pueden, a su vez, aumentar el Vd de los fármacos⁶².

La presencia de hipoalbuminemia en el 40-50% de los pacientes críticos⁶³ puede influir tanto en el Vd como en el aclaramiento de los antibióticos con elevada UPP⁶⁴.

El aumento del CI también puede tener lugar en estados de hiperbilirrubinemia⁶⁵ o elevados valores alfa-1-glicoproteína⁶⁵ por desplazamiento de la albúmina.

Metabolismo: La inflamación e inmunosupresión derivada del estado crítico pueden alterar las enzimas metabolizadoras de los fármacos, transportadores y proteínas plasmáticas⁶⁶.

Eliminación: Entre el 20-60% de los pacientes críticos puede presentar incremento del aclaramiento renal debido al aumento del gasto cardíaco y a la vasodilatación como consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁶⁷. Para su desarrollo son factores de riesgo la sepsis, la cirugía, traumatismos o quemaduras⁶⁸. Dicho estado de hiperfiltración renal tiene un elevado impacto en los regímenes de dosificación habituales de los fármacos con eliminación por esta vía, derivando en concentraciones subterapéuticas y fracaso clínico⁶⁸.

Por el contrario, el 78% de los pacientes críticos pueden presentar insuficiencia renal aguda⁶⁹, por lo que puede ser necesaria la reducción de las dosis de fármacos con eliminación renal con el fin de evitar concentraciones tóxicas del antimicrobiano.

Asimismo, no debe olvidarse el impacto del fallo hepático, el cual altera la excreción de aquellos fármacos eliminados por vía biliar.

Además, las técnicas extracorpóreas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y las terapias de reemplazo renal continuas (TRRC) pueden impactar significativamente en la eliminación de ciertos antimicrobianos, dependiendo tanto de las propiedades del propio fármaco como de la técnica usada.

Tabla 2. Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico

Retos	Fisiopatología e impacto	Observaciones y ejemplos de antimicrobiano
Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos	Absorción: malabsorción, menor/mayor vaciado gástrico, menor/mayor motilidad intestinal	<ul style="list-style-type: none"> – Menor biodisponibilidad: efecto de primer paso hepático (penicilina G, remdesivir), alcalización del pH gástrico por profilaxis de las úlceras de estrés (ketoconazol, itraconazol), manipulación de la presentación farmacéutica para administrar en sonda, interacción con la nutrición enteral (quinolonas), quelación con iones (tetraciclinas, ciprofloxacino) – Mayor biodisponibilidad: menor vaciado gástrico (doxiciclina, isoniazida, minociclina, sulfonamidas), interacción con la nutrición enteral (itraconazol, nitrofurantoina) – Dismotilidad gastrointestinal potenciada por la sedoanalgesia – Aumento de la motilidad gastrointestinal por uso de procinéticos – Potenciación de la hipoperfusión regional debido a vasopresores – Atrofia de la mucosa intestinal por ayuno prolongado
	Distribución: incremento de la permeabilidad capilar, hipoalbuminemia, desnutrición, ventilación mecánica, circuitos extracorpóreos (terapias de reemplazo renal, bypass cardiopulmonar, ECMO, drenajes), ascitis, pancreatitis, quemados, sobrecarga hídrica, hiperbilirrubinemia	<ul style="list-style-type: none"> – Incremento del Vd de antimicrobianos hidrófilos (betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos, linezolid, colistina) – Antimicrobianos lipófilos no verán afectado su Vd (fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas, tigeciclina) – Disminución de la UPP (ceftriaxona, daptomicina, ertapenem)
	Metabolismo: inflamación e inmunosupresión, alteración de las enzimas metabolizadoras de los fármacos, transportadores y proteínas plasmáticas	
	Eliminación: hiperfiltración (sepsis, cirugía, trauma, quemados), insuficiencia renal, TRR, ECMO, alteración de la excreción hepática (obstrucción vía biliar, colestasis, cirrosis)	<ul style="list-style-type: none"> – Fármacos con eliminación renal: betalactámicos, glucopéptidos, aminoglucósidos, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, cotrimoxazol, ganciclovir – Fármacos con eliminación hepática: tigeciclina, caspofungina – Fármacos con elevada extracción mediante TRR y ECMO (ver Tabla 3)
Aspectos prácticos de la administración	Vía parenteral (endovenosa, intramuscular, subcutánea)	<ul style="list-style-type: none"> – Elección: vía intravenosa (biodisponibilidad = 100%) – Evitar vía intramuscular y subcutánea por absorción errática secundaria a hipoperfusión tisular – Riesgo de extravasación
	Vía enteral (oral, sondas)	<ul style="list-style-type: none"> – Fórmula farmacéutica no apta para trituración y/o partición – Incompatibilidades con dietas enterales (quinolonas) – Aumento de la biodisponibilidad con nutrición enteral (itraconazol, nitrofurantoina) – Quelación por interacción con iones (tetraciclinas, ciprofloxacino)
	Vía inhalada/nebulizada	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de las concentraciones en ELF junto a reducción de la exposición sistémica (amikacina, colistina, tobramicina, vancomicina) – Riesgo de broncoespasmo (pH e hiperosmolaridad). Valorar administración previa de broncodilatadores – Deposición variable del fármaco: tipo de nebulizador, técnica adecuada en pacientes sin VM, VM y posición del nebulizador en el circuito – Estrategia para casos graves. Valorar relación beneficio/riesgo
	Vía intratecal/epidural/intraventricular	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de las concentraciones en LCR junto a reducción de la exposición sistémica (amikacina, anfotericina B desoxicolato y liposomal, caspofungina, colistina, daptomicina, gentamicina, teicoplanina, tigeciclina, tobramicina, vancomicina) – Posología dependiente de la apertura del drenaje – Requisitos: estéril y apirógena, libre de partículas sólidas (filtro 0,22 micras), isoosmótica (292-297 mOsm/l), pH próximo a 7,32, sin conservantes, suero glucosado contraindicado, volumen 2-5 ml
Prevención de efectos adversos	Potenciados por la polifarmacia y otras comorbilidades Incremento estancia en UCI y hospitalaria	<ul style="list-style-type: none"> – Toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT): anfotericina B, atazanavir, azólicos, cloroquina, macrólidos, quinolonas – Toxicidad hematológica: cotrimoxazol, ganciclovir, linezolid – Toxicidad renal: aminoglucósidos, aciclovir, colistina, vancomicina – Toxicidad neuronal: betalactámicos, carbapenémicos, quinolonas – Toxicidad gástrica (infección por <i>Clostridioides difficile</i>)

Tabla 2 (cont.). Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico

Reto	Fisiopatología e impacto	Observaciones y ejemplos de antimicrobiano
Interacciones farmacológicas	Polifarmacia: competencia por citocromo P450 Incrementan el riesgo de efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> - Miopatías: estatinas y macrólidos o daptomicina - Potenciación de la acción de los bloqueantes neuromusculares: aminoglucósidos, clindamicina, colistina, doxiciclina, vancomicina - Intoxicación digitalica: digoxina y macrólidos - Potenciación riesgo prolongación intervalo QT: amiodarona y voriconazol, haloperidol y azitromicina, metadona y levofloxacino - Hiperpotasemia: IECA o ARA-II y cotrimoxazol - Potenciación de la sedación: itraconazol y morfina, voriconazol y fentanilo - Disminución de la sedación: rifampicina y morfina, rifampicina y tiopental - Síndrome serotoninérgico: linezolid e inhibidores de la recaptación de serotonina - Interacción fármaco-patología: <i>miastenia gravis</i> y amikacina, cotrimoxazol y déficit de δ-glucosa-fosfato deshidrogenasa
Aparición de multiresistencias. Programas PROA	Presencia de factores de riesgo que incrementan las infecciones por microorganismos multiresistentes Necesidad de programas PROA en UCI	<ul style="list-style-type: none"> - Escaso arsenal terapéutico para bacterias multiresistentes - Optimización pK/pD de los antimicrobianos en función de su naturaleza y patrón de actividad antimicrobiano

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ELF: líquido de revestimiento epitelial pulmonar; LCR: líquido cefalorraquídeo; pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica; PROA: programas de optimización de antibióticos; TRR: terapias de remplazo renal; UCI: unidad de cuidados intensivos; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución; VM: ventilación mecánica.

Optimización pK/pD de las principales familias de antimicrobianos en la UCI

A continuación se detallan estrategias de optimización pK/pD para las familias de antimicrobianos más habituales en las UCI:

Aminoglucósidos: Presentan incremento del Vd debido a su carácter hidrófilo, por lo que se observan concentraciones máximas (Cmax) disminuidas. Su eficacia está relacionada con un comportamiento concentración dependiente, por lo que una estrategia de optimización es la extensión del intervalo de dosificación permitiendo mayores Cmax junto a un menor riesgo de nefrotoxicidad⁷⁰. Para un seguimiento adecuado es imprescindible la monitorización plasmática y disponer de la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente al patógeno⁷⁰.

Betalactámicos: Se caracterizan por su elevada hidrofilia, por lo que sus concentraciones se ven considerablemente disminuidas debido al aumento del Vd. La administración prolongada junto a dosis de carga de los betalactámicos ha demostrado permitir alcanzar el objetivo pK/pD, es decir, obtener concentraciones cuatro veces superiores a la CMI durante todo el intervalo posológico⁷¹. Así pues, en infecciones graves, en ausencia de insuficiencia renal, neumonía y sospecha o patógeno aislado con menor sensibilidad, esta estrategia debería ser aplicada⁷².

Fluoroquinolonas: Debido a su naturaleza lipófila presentan una elevada distribución, alcanzando concentraciones óptimas tanto a nivel intracelular y extracelular como en neutrófilos y linfocitos⁷³. Se trata de antibióticos con baja afectación pK en el estado crítico. No obstante, en base a experiencias previas ante la presencia de hiperfiltración y CMI elevadas podría requerirse aumento de la dosis de levofloxacino a 750 mg/24 h⁷⁴ y ciprofloxacino a 400 mg/8 h⁷⁵. En los casos de ajustes de dosificación es preferible ampliar el intervalo debido a su actividad concentración dependiente.

Glicopéptidos (vancomicina): Se trata de un grupo formado por antibióticos relativamente hidrófilos⁶⁴. La infusión continua de vancomicina ha demostrado ser una estrategia superior a la infusión intermitente mediante la minimización de las concentraciones plasmáticas máximas con una probabilidad 2,6 veces mayor de alcanzar el objetivo farmacocinético junto a una reducción del 53% de la nefrotoxicidad⁷⁶.

Lipopéptido (daptomicina): Como consecuencia de su elevada UPP (%), la fracción libre terapéuticamente activa puede presentar una eliminación incrementada en situaciones de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y/o elevada alfa-1-glicoproteína⁶³. Por ello, en la población crítica para alcanzar parámetros óptimos de eficacia suelen requerirse dosis más elevadas,

alcanzando una ratio área bajo la curva/CMI (AUC/CMI) de 400 y 800 para efecto bacteriostático o bactericida, respectivamente⁷⁷.

Oxazolidinonas (linezolid): Se ha observado⁷⁸ que entre el 30-40% de los pacientes tratados con linezolid no alcanzan el índice pK/pD óptimo, el cual se ha establecido para pacientes críticos en valores de 80-120 para AUC/CMI⁷⁹ y T > CMI del 100%⁸⁰. Para ello, puede requerirse de la prolongación de la perfusión y/o incremento de las dosis de linezolid en obesos⁸¹, hiperfiltradores⁸² y TRRC⁸³, sobre todo en aquellos con aislados con CMI elevadas. Pacientes con insuficiencia renal⁸⁴, edad avanzada⁸⁵, bajo peso y cirróticos pueden alcanzar elevadas concentraciones plasmáticas y, consecuentemente, desarrollar trombocitopenia inducida por linezolid⁸⁶.

En la tabla 3 se muestra la aplicación de la individualización de nuevas terapias antimicrobianas en UCI.

Terapia antimicrobiana por vía inhalada como estrategia para mejorar las concentraciones respiratorias

El uso de antimicrobianos nebulizados permite maximizar las concentraciones en las vías respiratorias y el parénquima pulmonar, mientras se minimiza la exposición sistémica y la toxicidad¹⁰⁷. La efectividad de los antimicrobianos inhalados se correlaciona con la cantidad de fármaco depositado a nivel pulmonar, que a su vez depende de tres parámetros principales: la anatomía de las vías respiratorias, la ventilación del paciente y las características del aerosol¹⁰⁸. Las características de la partícula inhalada del aerosol es el factor más fácilmente modificable y que tiene mayor impacto en la cantidad de fármaco depositado en las vías aéreas y en el parénquima pulmonar. Un fármaco nebulizado que penetre en las regiones pulmonares periféricas ricas en alveolos con una eficacia del 90% debería estar formado por partículas aerodinámicas de entre 1 y 5 μ m, lo que se conoce como diámetro de masa media aerodinámica¹⁰⁹.

El tratamiento antimicrobiano nebulizado puede ser útil en diferentes situaciones clínicas como el tratamiento de mantenimiento para evitar las reagudizaciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias (con o sin fibrosis quística [FQ]) o en pacientes con diferentes infecciones respiratorias como puede ser la neumonía asociada a la ventilación (NAV) mecánica¹⁰⁸. Sin embargo, la efectividad de los antibióticos nebulizados en el tratamiento de la NAV mecánica sigue siendo un tema controvertido. La guía clínica de 2016 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

(IDSA) y la Sociedad Americana Torácica (ATS) hizo la débil recomendación (basada en evidencia de muy baja calidad) de que la NAV causada por bacilos gramnegativos, que sólo son sensibles a los aminoglucósidos o a las polimixinas, debe tratarse con antibióticos tanto nebulizados como sistémicos¹⁰. Posteriormente, un posicionamiento de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (ESCMID) sugirió no utilizar tratamientos nebulizados en estos casos por la poca calidad de la evidencia¹¹. Finalmente, un metaanálisis con dos nuevos ensayos clínicos añadidos a los nueve incluidos en la guía clínica de la IDSA/ATS 2016, sugirió un beneficio de los antibióticos nebulizados como tratamiento complementario de la NAV¹². Este beneficio se observa principalmente en aquellas infecciones

causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes con pocas opciones de tratamiento.

A continuación, se describen los principales datos sobre los antimicrobianos nebulizados:

Antibióticos

Aminoglucósidos

La tobramicina es el aminoglucósido más ampliamente utilizado en forma nebulizada. En un metaanálisis, la tobramicina nebulizada es el fármaco que mayor beneficio ha demostrado en el tratamiento prolongado

Tabla 3. Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico

Antimicrobiano	Propiedades del antimicrobiano	Índice pK/pD óptimo	Estrategia de optimización de la dosis	Ajustes de dosificación	Dosificación en técnicas extracorpóreas
Ceftazidima/avibactam Dosis estándar: 2 g/0,5 g cada 8 h a pasar en 2 h ⁸⁷	CAZ: Hidrófilo (log P = -1,6) ¹³⁴ PM = 456,5 Da ¹³⁴ UPP < 10% ¹³⁴ Vd = 0,21-0,28 l/kg ¹³⁴ Excreción renal: 85% inmodificado ⁸⁸ Excreción biliar < 1% ⁸⁸	CAZ: %100 ft > 4 x CMI ⁸⁹	Administración de dosis de carga seguida de perfusión prolongada o continua ⁹⁰ . En base a datos de ceftazidima: 15 mg/kg + 6 g BPC (ClCr < 60 ml/min) ⁹¹	IR según perfusión: Prolongada en 2 h: - ClCr 31-50: 1 g/0,25 g cada 8 h ⁸⁷ - ClCr 16-30 ml/min: 0,7 g/0,1875 g cada 12 h ⁸⁷ - ClCr 6-15 ml/min: 0,7 g/0,1875 g cada 24 h ⁸⁷ Continua (en base a datos de ceftazidima): La dosis de carga no debe ajustarse - ClCr 31-50 ml/min: 4 g/1 g BPC en 24 h ⁹¹ - ClCr 11-29 ml/min: 2 g/0,5 g BPC en 24 h ⁹² IH: no se requiere ⁸⁷	HDI (dializa el 80% ⁸⁸): 1 g/0,25 cada 24 h (después de la diálisis) ⁸⁸ HFVVC: 1 g/0,25 g cada 8 h ⁹³ HDVVC: 2 g/0,5 g cada 8 h ⁹⁴ . Aclaramiento que depende significativamente de la tasa de dializado. AVI presenta un rápido aclaramiento, especialmente en tasas elevadas ⁹⁵ HDFVVC: 2 g/0,5 g cada 8 h en tasas de dializado 1,5 l/g ⁸⁸ ECMO: datos no disponibles para CAZ-AVI. Para CAZ la literatura sugiere escasa afectación ⁹⁶ , aunque terapias prolongadas podrían relacionarse con incrementos de las concentraciones plasmáticas
	AVI: Hidrófilo (log P = -3,6) ¹³⁴ PM = 265,25 Da ¹³⁴ UPP = 5,7-8,2% ¹³⁴ Vd = 0,3 l/kg ¹³⁴ Excreción renal: 95% inmodificado ⁸⁸	AVI: %ft > CT			
Ceftolozano/tazobactam Dosis estándar: 1 g/0,5 g-2 g/1 g cada 8 h a pasar en 1 h ⁹⁷	CEF: Hidrófilo (log P ceftolozano = -6,2) ¹³⁴ PM = 666,7 Da ¹³⁴ UPP = 30% ¹³⁴ Vd = 0,2 l/kg ¹³⁴ Excreción renal: 95% inmodificado ⁸⁸	CEF: %100 ft > 4 x CMI ⁸⁹	Administración de dosis de carga seguida de perfusión prolongada o continua ⁹⁸	IR: - ClCr > 50 ml/min: IIA y ITU: 1 g/0,5 g cada 8 h ⁹⁷ NAV y NIH: 2 g/1 g cada 8 h ⁹⁷ - ClCr 30-50 ml/min: IIA y ITU: 0,5 g/0,25 g cada 8 h ⁹⁷ NAV y NIH: 1 g/0,5 g cada 12-8 h, 0,5 g/0,25 g cada 8 h ⁹⁷ - ClCr 15-29 ml/min: IIA y ITU: 250 mg/125 mg cada 8 h ⁹⁷ NAV y NIH: 500 mg/25 mg cada 8 h ⁹⁷ - ClCr < 15 ml/min: 1 g/0,5 g cada 24 h IIA y ITU: 500 mg/250 mg de carga seguido de 100 mg/50 mg cada 8 h ⁹¹ NAV y NIH: 1,5/0,75 g de carga seguido de 300 mg/150 mg cada 8 h ⁹¹ IH: no se requiere ⁹⁷	HDI (dializa 60% ⁸⁸): IIA y ITU: 500 mg/250 mg de carga seguido de 100 mg/50 mg cada 8 h (después de la diálisis) ⁹⁷ NAV y NIH: 1,5/0,75 g de carga seguido de 300 mg/150 mg cada 8 h (después de la diálisis) ⁹⁷ . Alternativa: 1 g/0,5 g de carga 3 días a la semana después de la diálisis ⁸⁸ HFVVC y HDVVC: 1 g/0,5 g cada 8 h ^{88,99} HDFVVC: 2 g/1 g cada 8 h ⁸⁸ ECMO: Aumento Vd ⁹¹ ; CS mínimo ⁹¹ ; Disminución 37% aclaramiento tazobactam ⁸⁸ . No es necesario ajuste ⁸⁸
	TAZ: Hidrófilo (log P tazobactam = -1,4) ¹³⁴ PM = 300,29 Da ¹³⁴ UPP = 16-21% ¹³⁴ Vd = 0,3 l/kg ¹³⁴ Excreción renal: 70% inmodificado ⁸⁸	TAZ: %ft > CT			

nes respiratorias por bacilos gramnegativos multiresistentes. La dosis utilizada en pacientes con NAV ha sido muy diversa, desde 1 millón de UI cada 12 horas hasta 5 millones de UI cada 8 horas¹⁰⁸, por lo que los datos son difíciles de analizar. Aunque un metaanálisis encontró una menor mortalidad al añadir colistina nebulizada al tratamiento con colistina endovenosa en el tratamiento de la NAV¹¹⁸, como ya se ha comentado anteriormente, la utilidad de antimicrobianos nebulizados en el tratamiento de la NAV sigue siendo controvertida, así como la dosificación adecuada de la colistina nebulizada. Dado que la absorción sistémica de la nebulización de colistimato de sodio es casi nula, no se ha descrito la aparición de nefrotoxicidad secundaria al tratamiento nebulizado¹¹⁵.

Aztreonam

La formulación de aztreonam lisina es un fármaco nebulizado aprobado para el tratamiento de la infección crónica por *P. aeruginosa* en pacientes diagnosticados de FQ¹⁰⁷. Sin embargo, no ha conseguido demostrar el mismo beneficio en ensayos clínicos realizados en pacientes con bronquiectasias no FQ¹¹⁹.

Fluoroquinolonas

El antibiótico más utilizado ha sido ciprofloxacino nebulizado. En concreto, se ha utilizado la formulación liposomal de ciprofloxacino en ensayos clínicos fase III en pacientes con bronquiectasias no FQ. Los resultados de dos ensayos clínicos fueron contradictorios; en uno de ellos se objetivó un beneficio en cuanto al tiempo frente a la reagudización respiratoria, mientras que en otro no pudo observarse¹²⁰. Así pues, son necesarios nuevos estudios para determinar el beneficio del uso de este fármaco nebulizado en la práctica clínica diaria.

Antifúngicos

Anfotericina B nebulizada

La anfotericina B nebulizada, principalmente su formulación liposomal, ha sido ampliamente utilizada como profilaxis antifúngica en los receptores de trasplante pulmonar¹²¹. Aunque no se dispone de ensayos clínicos en esta población, los datos publicados en diferentes estudios son favorables en cuanto a su efectividad a largo plazo, su tolerabilidad y su influencia en las pruebas de función respiratoria^{122,123}. Teniendo en cuenta la experiencia acumulada en la profilaxis, también se ha utilizado como tratamiento antifúngico, aunque los estudios se limitan a descripciones de casos¹²⁴.

Azoles

La experiencia con azoles nebulizados es menor, pero algunos estudios muestran cómo las características fisicoquímicas tanto de posaconazol como de voriconazol son adecuadas para la nebulización¹²⁵. Se han descrito casos de pacientes trasplantados pulmonares con infecciones fúngicas invasivas tratadas adecuadamente con estos azoles nebulizados^{125,126}.

Equinocandinas

Se ha descrito que las características fisicoquímicas de micafungina y anidulafungina son adecuadas para la nebulización¹²⁷. Recientemente se han documentado dos receptores de trasplante pulmonar con traqueo-bronquitis por *Scopulariopsis* spp. tratados con éxito con micafungina nebulizada¹²⁸. Por consiguiente, estos fármacos podrían utilizarse de forma individualizada en este tipo de infecciones difíciles de tratar y resistentes a la mayoría de antifúngicos.

Modelos pK/pD para la personalización de la terapia antimicrobiana

Una estrategia esencial para personalizar el tratamiento antimicrobiano consiste en el desarrollo de modelos pK/pD. Para la optimización del tratamiento antimicrobiano debe conocerse el comportamiento pK/pD de los fármacos tras la administración de una dosis definida. La variabilidad inherente a la vida: intraindividual, interindividual, en los procesos de liberación, absorción, metabolismo y excreción (LADME) y en el resultado (eficacia y/o toxicidad) dificultan dicha optimización. La medición de esta variabilidad, así como la identificación y cuantificación de los diversos fac-

tores que influyen en ella, contribuirá a alcanzar el objetivo de optimización de los regímenes de dosificación con precisión adecuada^{129,130}.

Antibioticoterapia y modelos poblacionales. Los estudios pK/pD en distintas poblaciones permiten: (i) la cuantificación de las alteraciones de los parámetros pK de un fármaco en un determinado grupo de pacientes y su variabilidad intra e interindividual; (ii) la individualización/optimización de los regímenes de dosificación en base a las concentraciones sanguíneas del fármaco, la dosis administrada y los parámetros pK poblacionales, y (iii) el establecimiento de recomendaciones de dosificación iniciales óptimas mediante la inclusión de variables clínicas de fácil obtención y sin coste añadido^{130,131}.

El objetivo es conseguir concentraciones del antibiótico en la biofase capaces de erradicar el microorganismo sin producir efectos tóxicos. La utilización en la práctica clínica de modelos matemático-estadísticos basados en conceptos pK/pD facilita la predicción de resultados terapéuticos y el diseño de regímenes óptimos de dosificación¹³¹.

La información proporcionada por los modelos pK/pD poblacionales es la base para la individualización posterior de la posología. Es preciso conocer los parámetros pK individuales (y el perfil individual de concentraciones-tiempo) del fármaco, para relacionarlos con la medida farmacodinámica asociada a efecto y toxicidad. En el caso de los antimicrobianos, la variable pD más aceptada es la CMI del fármaco frente al microorganismo causante de la infección.

La creación de modelos poblacionales pK/pD en antibioticoterapia en una determinada población de pacientes aporta información sobre los individuos incluidos en el estudio y permite la extrapolación a nuevos pacientes de la misma población optimizando las dosis iniciales y de mantenimiento a tiempo real, considerando los índices pK/pD previamente descritos.

La inclusión de covariables en el modelo permite refinar y optimizar los regímenes de dosificación en situaciones especiales, tales como: insuficiencia renal, edades extremas, alteraciones bioquímicas, etc.^{132,133}. Esto es así porque, además, incorporan variabilidad en los procesos pK/pD a distintos niveles^{134,135}.

Sin duda, son una herramienta idónea para su aplicación en poblaciones de pacientes no incluidas en los ensayos clínicos y para los que la información de dosificación y efectos secundarios de un antimicrobiano puede ser contradictoria, limitada o incluso desconocida. Pero en ningún caso son sustituciones de los ensayos clínicos en pacientes.

En la tabla 4 se muestran las principales ventajas e inconvenientes de los modelos pK/pD^{134,135}.

Modelización poblacional. Para la aplicación de la pK en la práctica clínica es necesario especificar modelos matemático-estadísticos que describan la evolución de las concentraciones del medicamento a lo largo del tiempo. Dichos modelos se definen por ecuaciones matemáticas que incluyen los parámetros pK que caracterizan el comportamiento del fármaco y permiten predecir el perfil de concentraciones-tiempo tras la administración de una dosis conocida de fármaco¹³⁶.

Los métodos actuales más habituales para la estimación de los parámetros pK pueden englobarse así: (i) métodos de estimación pK individual y (ii) métodos de estimación pK poblacional. En los primeros se estudia la pK de un fármaco en un individuo sin considerar la variabilidad de los parámetros pK obtenidos en otros individuos. En los modelos pK poblacionales el objetivo es la identificación y cuantificación de la variabilidad de las concentraciones del fármaco entre individuos de una determinada población que reciben una dosis estándar de un fármaco¹³⁶.

Tabla 4. Ventajas e inconvenientes de los modelos pK/pD

Ventajas	Inconvenientes
Datos y resultados rápidos frente a ensayos clínicos	Necesidad de premisas y asunciones previas que han de ser lo más rigurosas, precisas y ciertas posible
Ahorro económico	Imprescindible garantizar la robustez del modelo
	Las técnicas matemático-estadísticas empleadas en la validación de los modelos pueden ser complejas y de ejecución lenta

Tabla 5. Monitorización farmacocinética en práctica clínica¹³⁷

Datos necesarios
– Una o varias concentraciones séricas antibiótico (pK)
– Los parámetros pK poblacionales (estimados <i>a priori</i>)
– Aplicación informática (método bayesiano)
– Diana terapéutica: índice pK/pD

pD: farmacodinámico; pK: farmacocinético.

La individualización posológica de los regímenes de dosificación de antibióticos es un buen ejemplo de terapia personalizada. La monitorización terapéutica de las concentraciones sanguíneas de fármaco tras una dosis conocida del antimicrobiano es la herramienta empleada a tal fin. La monitorización pK es altamente recomendable en la práctica clínica y precisa de unos datos imprescindibles para su interpretación (Tabla 5). Tras la obtención de muestras sanguíneas de un antimicrobiano después de la administración de una dosis conocida de fármaco, es posible estimar los parámetros pK individuales (perfil de concentraciones-tiempo) y establecer la relación pK/pD idónea según el tipo/familia de antimicrobiano. Esta información es la base para la optimización de los regímenes posológicos. Esta estimación se realiza mediante análisis matemático-estadístico de regresión no lineal y método bayesiano, ya que es posible estimar los parámetros pK individuales partiendo de información del comportamiento pK del fármaco en una población determinada (información *a priori*). La integración de los datos pK poblacionales junto con datos de CMI locales o regionales para un determinado microorganismo y antibiótico permiten evaluar, mediante simulaciones de Monte Carlo, la capacidad predictiva —en cuanto a optimización de los índices pK/pD— de distintos regímenes posológicos del antibiótico. Esto facilita la recomendación de regímenes iniciales de dosificación del antimicrobiano para optimizar la terapia desde el inicio del tratamiento en base a las covariables que influyen en su variabilidad.

Bibliografía

- Training towards Personalized Antibiotic Treatment. TIPAT Project. H2020. CORDIS. European Commission [Internet] [consultado 06/06/2021]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/861323/es>
- Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PØ, et al. Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. *APMIS*. 2019;127(5):361-71. DOI: 10.1111/apm.12951. PMID: 30983040
- Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science*. 2014;346(6209):587-91.
- Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(10):1087-100. DOI: 10.1080/17425255.2018.1528226
- Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;24:18-22. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.006
- Giaratano A, Green SE, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2018;13:657-67. DOI: 10.2147/CIA.S133640
- Scott MM, Liang SY. Infections in Older Adults. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(2):379-94. DOI: 10.1016/j.emc.2021.01.004
- Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RV, Pogue R, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;59:9-21. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.006
- Hyernard C, Breining A, Duc S, Kobeh D, Dubos M, Prevel R, et al. Atypical Presentation of Bacteremia in Older Patients Is a Risk Factor for Death. *Am J Med*. 2019;132(11):44-1352.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.049
- Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(1):41-52. DOI: 10.1080/17425255.2021.1839413
- Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):791-815. DOI: 10.1016/j.idc.2009.06.008
- Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AUL/V1/15012014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet] [consultado 06/06/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
- Jump RLP, Canaday DH. Aging Has Unique Effects on the Risks, Presentation, Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Infectious Diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):xiii-xv. DOI: 10.1016/j.idc.2017.08.001
- Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):997-1004.
- Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs and Aging*. 2015;32(12):999-1008.
- Cotreau MM, Von Molke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):33-60.
- Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):540-4.
- Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc*. 2005;11(2):51-6.
- Noreddin A, ElKhatib W, Haynes V, ElKhatib W. Optimal Dosing Design for Antibiotic Therapy in the Elderly: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008;3(1):45-52.
- Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):491-508.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Stevens LA, Frcp C, Schmid CH, Zhang YL, Iii AFC, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
- Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ, Xi W, Aljaishi A, Polkinghorne KR, et al. Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin Dial*. 2012;25(6):640-8. DOI: 10.1111/sdi.12037

Modelos pK con los nuevos antimicrobianos. En el caso de los antibióticos nuevos, se dispone de un estudio en pacientes con FQ y exacerbaciones infecciosas por *P. aeruginosa*¹³⁸. En este modelo pK/pD poblacional los autores demuestran que el aclaramiento plasmático de ceftolozano/tazobactam es comparable al obtenido en pacientes adultos sin FQ. Por el contrario, observan una disminución del Vd central en pacientes con FQ. A partir de estos datos, pudieron evaluar la probabilidad de lograr el objetivo terapéutico ($fT_{>CIM}$: 60%), mediante simulaciones de Monte Carlo, sugiriendo que una dosis de 1,5 g/ 8 h, en infusión de 60 minutos, permite alcanzar la diana terapéutica en el 39%, 60% y 100% de los casos para una CIM de 8, 4 y 2 mg/l, respectivamente. Asimismo, para una dosis de 3 g/8 h, estos mismos porcentajes optimizan el objetivo para CIM de 16, 8 y 4 mg/l, respectivamente. Estos datos facilitan la optimización de regímenes posológicos en futuros pacientes con FQ.

Isavuconazol es un nuevo antifúngico indicado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Un modelo pK poblacional permitió evaluar la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática¹³⁹. Se observó que el CL del fármaco disminuye en función del grado de alteración hepática y que el Vd está influido por el índice de masa corporal. Estos datos permitieron simular los perfiles pK de pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática y demostrar que, en estos pacientes, las concentraciones medias de isavuconazol en equilibrio estacionario aumentan menos de dos veces la concentración mínima observada en individuos sanos y que no se producen efectos secundarios. En estas condiciones, se determinó que no era necesario el ajuste de dosis de isavuconazol en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

24. Hernández-Ruiz V, Forestier E, Gavazzi G, Ferry T, Grégoire N, Breilh D, et al. Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(1):50-5.e6. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.04.035
25. Azevedo EF, Barbosa LA, De Bortoli Cassianilli SH. Subcutaneous administration of antibiotics: An integrative literature review. *ACTA Paul Enferm.* 2012;25(6):817-22.
26. Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga GP, Pontes-Arruda A. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. *J Parenter Enter Nutr.* 2018;42(2):296-307.
27. Duems-Noriega O, Ariño-Blasco S. Subcutaneous fluid and drug delivery: Safe, efficient and inexpensive. *Rev Clin Gerontol.* 2015;25(2):117-46.
28. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Cray MA. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging.* 2012;7:287-98.
29. Hilmer SN, Gnjjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(1):86-8.
30. Levison ME. Use of Selected Antibiotics in the Elderly Topical Collection on Infectious Diseases in the Elderly. *Curr Geriatr Reports.* 2015;4(1):105-15.
31. Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Friberg LE, et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:325-33. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.022
32. Khosravi AMS. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(2):221-7.
33. Zhou Q, Li W, Zeng S, Yu LS. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9(1):259-71.
34. Preissner S. Drug Interactions Involving the Cytochrome P450 Enzymes: Analysis of Common Combinations of Antibiotics and Pain Relieving Drugs. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;03(05).
35. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing.* 2016;45(1):115-20.
36. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi SMM. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):869-76.
37. Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: A population-based study. *Clin Pharmacol Ther [Internet].* 2009;86(4):383-6. DOI: 10.1038/clpt.2009.127
38. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loufy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in elderly receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1045-9.
39. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonyleureas. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1605-12.
40. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012;125(2):183-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014
41. Dumitru I, Dumitrascu M, Vlad N, Cernat R, Ilie-Serban C, Hangan A, et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. *Antibiotics.* 2021;10(5):561. DOI: 10.3390/antibiotics10050561
42. Holyk A, Belden V, Lee JJ, Musick W, Keul R, Britz GW, et al. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: A case report. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):254-6.
43. Diel B, Sánchez I, Arcenillas P, Cuchi E, Gómez I, González de Molina FJ, et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical and microbiological outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(3):498-502. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.003
44. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenberg J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015;385(9981):1949-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
45. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenberg J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462-71.
46. Desai AV, Han D, Kowalski DL, Lademacher C, Pearlman H, Yamazaki T. No dose adjustment for isavuconazole based on age or sex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):1-8.
47. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009 [consultado 23/01/2019];302(21):2323. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952319>
48. Martin SJ, Yost RJ. Infectious diseases in the critically ill patients. *J Pharm Pract.* 2011;24(1):35-43.
49. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The Immune System in Critical Illness. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):605-16. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.08.001
50. Bermejo-Martín JF, Martín-Loeches I, Bosinger S. Inflammation and infection in critical care medicine. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:456256.
51. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):47.
52. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020;323(15):1478-87.
53. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit—Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control.* 2020;48(10):1211-5. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.009
54. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multi-resistencia antibiotica en unidades de criticos. *Med Intensiva.* 2011;35(1):41-53.
55. Huynh D, Nguyen NQ. Intestinal absorption and enteral nutrition support during critical illness. En: *Diet and Nutrition in Critical Care [Internet].* New York: Springer; 2015 [consultado 13/05/2021], p. 1297-311. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-7836-2_95
56. Krejci V, Hillebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1456-63.
57. Vermette D, Hu P, Canarie MF, Funaro M, Glover J, Pierce RW. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6(1):1-18. DOI: 10.1186/s40635-018-0203-4
58. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):454-60. DOI: 10.1007/s00134-007-0942-2
59. Zhu LL, Zhou Q. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(4):272-6.
60. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961b1f
61. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int.* 2016;86:140-9. DOI: 10.1016/j.envint.2015.10.015
62. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc.* 2015;16(2):147-53. DOI: 10.1177/1751143714564816
63. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):99-110.
64. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51.
65. Brodersen R. Competitive Binding of Bilirubin and Drugs to Human Serum Albumin Studied by Enzymatic Oxidation. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1353-64. DOI: 10.1172/JCI107882
66. Seifert SM, Castillo-Mancilla JR, Eerlandson KM, Anderson PL. Inflammation and pharmacokinetics: potential implications for HIV-infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(6):641-50. DOI: 10.1080/17425255.2017.1311323
67. Beunders R, Schütz MJ, van Groenendaal R, Leijte GP, Kox M, van Eijk LT, et al. Endotoxemia-Induced Release of Pro-inflammatory Mediators Are Associated With Increased Glomerular Filtration Rate in Humans in vivo. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:559671. DOI: 10.3389/fmed.2020.559671
68. Chen IH, Nicolau DP. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing. *Antibiotics.* 2020;9(7):1-12.
69. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:479730. DOI: 10.1155/2013/479730
70. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(6):596-603.
71. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 2019;23(11):104. DOI: 10.1186/s13054-019-2378-9
72. Taccone FS, Laupland KB, Montravers P. Continuous infusion of β -lactam antibiotics for all critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1604-6.

73. Smith RP, Balth AL, Franke MA, Michelsen PB, Bopp LH. Levofloxacin penetrates human monocytes and enhances intracellular killing of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(4):483-8.
74. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, *et al*. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1098-104. DOI: 10.1128/AAC.42.5.1098
75. Roberts JA, Alobaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Sjövall F. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1662-9.
76. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous Versus Intermit- tent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(6):912-8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004326
77. Grégoire N, Marchand S, Ferrandière M, Lasocki S, Seguin P, Vourc'h M, *et al*. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):117-25. DOI: 10.1093/jac/dky374
78. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, *et al*. Therapeu- tic drug monitoring of linezolid: A retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4605-10.
79. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical Phar- macodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(15):1411-23.
80. Saravolatz LD, Pea F, Viale P. The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharma- cokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2006;42(12):1764-71. DOI: 10.1086/504383
81. Corcione S, Pagani N, Baietto L, Fanelli V, Urbino R, Ranieri VM, *et al*. Pharma- cokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2417-8. DOI: 10.1093/jac/dkv126. Erratas en: *J Antimi- crob Chemother*. 2015;70(10):2925
82. Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodríguez S, Brunet M, Casals G, *et al*. Risk fac- tors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1913-7.
83. Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, *et al*. Population phar- macokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(5):745-51. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.021
84. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, *et al*. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):2128-33.
85. Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, Ogami C, Heo YA, Higashi Y, *et al*. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1758-72.
86. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection*. 2014;42(6):1007-12.
87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Zavi- cefta 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión. Internet [consultado 03/06/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT_1161109001.html
88. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021. Ficha Técnica Stribild con texto revisado en mayo 2013 31ª Ed. Antares. 2021.
89. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H, *et al*. Optimiz- ing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmaco- dynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(7):677-88.
90. Goncette V, Layios N, Descy J, Fripiat F. Continuous Infusion, Therapeutic Drug Monitoring and Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy with Ceftazidime-Avi- bactam: a Retrospective Cohort Study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;0:17.
91. Sanford Guide. App Version 5.0.4. Antimicrobial Therapy, Inc. 2020.
92. Nicolau DP, McNabb JC, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous ver- sus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with noso- comial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(6):497-504. DOI: 10.1016/ s0924-8579(01)00329-6
93. Wenzler E, Bunnell KL, Bleasdale SC, Benken S, Danziger LH, Rodvold KA. Phar- macokinetics and dialytic clearance of ceftazidime-avibactam in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7).
94. Soukup P, Faust AC, Edpuganti V, Putnam WC, McKinnell JA. Steady-State Ceftazidime-Avibactam Serum Concentrations and Dosing Recommendations in a Critically Ill Patient Being Treated for *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia and Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Pharmacotherapy*. 2019;39(12):1216-22.
95. Bunnell KL, Wenzler E, Danziger LH, Rodvold KA. Clearance of ceftazidime- avibactam in an in vitro continuous venovenous hemodialysis model. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(suppl_1):S294-S295.
96. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, *et al*. Antibiotic thera- peutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care*. 2020;24(1):1-11. DOI: 10.1186/s13054-020-03397-1
97. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Zer- baxa. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT_1151032001.htm
98. Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A, *et al*. Conti- nuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(8):1457-61.
99. Sime FB, Lässig-Smith M, Starr T, Stuart J, Pandey S, Parker SL, *et al*. A population pharmacokinetic model-guided evaluation of ceftolozane-tazobactam dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimi- crob Agents Chemother*. 2020;64(1):1-11.
100. Vaborem [Ficha técnica]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html
101. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, eds. Guía San- ford de terapéutica antimicrobiana. México: Editorial Médica AWWESA; 2019.
102. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Cre- semba. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html
103. Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Diekema D, Andes DR. Isavuconazole phar- macodynamic target determination for *Candida* species in an in vivo murine disse- minated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5642-8.
104. Huang H, Xie H, Chaphekar N, Xu R, Venkataramanan R, Wu X. A Physiologic- ally Based Pharmacokinetic Analysis To Predict the Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Patients with or without Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):e02032-20.
105. Lahmer T, Baires GB, Heilmair M, Schmid RM, Sörgel F, Kinzig M, *et al*. Influence of sustained low-efficiency dialysis treatment on isavuconazole plasma levels in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):1-4.
106. Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered Pharmacokinetics and Dosing of Liposomal Amphotericin B and Isavuconazole during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):89-95.
107. Debnath SK, Srivastava R, Debnath M, Omri A. Status of inhalable antimicro- bial agents for lung infection: progress and prospects. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(10):1251-70. DOI: 10.1080/17476348.2021.1919514
108. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):581-632.
109. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, *et al*. Consen- sus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562-84. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
110. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al*. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneu- monia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-111.
111. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, *et al*. Use of nebu- lized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mecha- nically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629-39.
112. Sweeney DA, Kalil AC. Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(10):1195-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.018
113. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long- term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3
114. Langley A, Cottingham L. Detectable serum tobramycin concentrations in a patient with renal dysfunction receiving tobramycin by inhalation. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(15):1385-6. DOI: 10.2146/ajhp100683
115. Trone DJ, Hall EA. Therapeutic drug monitoring of inhaled tobramycin in a post- hematopoietic cell transplant patient with bronchiolitis obliterans and end-stage renal disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(5):451-4.

116. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):284-91.
117. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT) a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(12):1559-69.
118. Liu D, Zhang J, Liu HX, Zhu YG, Qu JM. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):603-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011
119. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, De Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):738-49.
120. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):213-26.
121. De Mol WW, Bos S, Beeckmans H, Lagrou K, Spriet I, Verleden GM, et al. Antifungal Prophylaxis After Lung Transplantation: Where are We Now? *Transplantation*. 2021 Feb 22. DOI: 10.1097/TP.0000000000003717
122. Monforte V, Ussetti P, Gavaldà J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(5):523-30.
123. Peghin M, Monforte V, Martín-Gómez MT, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. 10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of *Aspergillus* spp. infection in lung transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(1):51-62. DOI: 10.1111/tri.12679
124. Godet C, Cateau E, Rammaert B, Grosset M, Le Moal G, Béraud G, et al. Nebulized Liposomal Amphotericin B for Treatment of Pulmonary Infection Caused by *Hormoglyphiella aspergillata*: Case Report and Literature Review. *Mycopathologia*. 2017;182(7-8):709-13.
125. Thanukrishnan H, Corcoran TE, Isella CJ, Moore CA, Nero JA, Morrell MR, et al. Aerosolization of Second-generation Triazoles: In Vitro Evaluation and Application in Therapy of Invasive Airway Aspergillosis. *Transplantation*. 2019;103(12):2608-13.
126. Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheño N, Poveda-Andrés JL, et al. Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant*. 2018;18(2):504-9.
127. Gómez-Ganda I, Terradas-Campanario S, Company-Herrero D. Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration. *Farm Hosp*. 2019;73(5):163-5.
128. Los-Arcos I, Berastegui C, Martín-Gómez MT, Grau S, Company-Herrero D, Deu M, et al. Nebulized micafungin treatment for *Scopulariopsis* / *Microascus* tracheobronchitis in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(6):e02174-20. DOI: 10.1128/AAC.02174-20
129. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(5):387-401.
130. Schumacher GE, Barr JT. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. *Clin Pharm*. 1984;3(5):525-30.
131. García MJ, Santos MD, Fernández De Gatta MM, Otero MJ, Domínguez-Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(5):219-28.
132. Soy D, Torres A. Antibacterial dosage in intensive-care-unit patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(5):477-82.
133. Horcajada JP. Aplicabilidad de los parámetros pK/pD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:16-8.
134. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Peraire Guitart C, eds. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen II: Vías de administración de fármacos: aspectos biofarmacéuticos. Farmacocinética no lineal y clínica. Madrid: Síntesis; 2013.
135. Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:185-209.
136. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: Rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev*. 1984;15(1-2):153-71.
137. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1127-53. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
138. Monogue ML, Pettit RS, Muhlebach M, Cies JJ, Nicolau DP, Kuti JL. Population pharmacokinetics and safety of ceftazidime-tazobactam in adult cystic fibrosis patients admitted with acute pulmonary exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6578-84.
139. Desai A, Schmitt-Hoffmann AH, Mujais S, Townsend R. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3025-31. DOI: 10.1128/AAC.02942-15