

Juan Pablo Horcajada

## Aplicabilidad de los parámetros PK/PD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona  
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

### RESUMEN

Las infecciones complejas o de difícil tratamiento se deberían beneficiar de los datos PK/PD de los antimicrobianos en cada situación concreta. En el caso de las infecciones por gramnegativos multiresistentes el uso optimizado de colistina precisa el uso de conceptos PK/PD. Así mismo, en infecciones de focos poco accesibles a los antimicrobianos, los conceptos PK/PD juegan un papel primordial a la hora de elegir el antimicrobiano y su dosificación. Un ejemplo sería el potencial papel de linezolid en infecciones del SNC. Entre las infecciones fúngicas, la candiduria sintomática por cepas resistentes a fluconazol son un verdadero reto terapéutico. En este contexto micafungina sería una buena alternativa, de nuevo en base conceptos PK/PD.

**Palabras clave:** multiresistencia, índices PK/PD, colistina, difusión de los antimicrobianos, linezolid, micafungina

### Usefulness of PK/PD parameters of antimicrobials in the treatment of complex and extremely-resistant infections

### ABSTRACT

Complex or difficult to treat infections should benefit from antimicrobial PK/PD data in each specific situation. In the case of multidrug resistant gram negative infections the optimized use of colistin needs the using of PK/PD indexes. Likewise, in infections of inaccessible sources, PK/PD concepts play a key role in choosing the best antimicrobial and dosage. An example would be the potential role of linezolid in CNS infections. Among fungal infections, symptomatic candiduria by fluconazole-resistant strains are a therapeutic challenge. In this context micafungin could be a good alternative, again based on PK/PD concepts.

**Key words:** multi drug-resistance, PK/PD index, colistin, antimicrobial dosage, linezolid, micafungin

Podríamos definir las infecciones complejas como aquellas que revisten especial gravedad, las producidas por microorganismos multiresistentes, las que precisan ajustes farmacocinéticos para su manejo, las que se encuentran en focos poco accesibles a la antibioterapia, las relacionadas con las biopelículas y las que aparecen en pacientes con comorbilidad e inmunodeprimidos.

Como resistencias extremas podemos considerar aquellas producidas por microorganismos extremadamente resistentes (XDR) como por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa* XDR, *Acinetobacter baumannii* XDR, enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina superior a 1 mg/L, enterococos resistentes a vancomicina y *Candida* spp. resistentes a fluconazol.

Los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) más utilizados en la clínica son el cociente concentración máxima (C<sub>max</sub>/CMI), el tiempo por encima de la CMI y el cociente del área bajo la curva (AUC/CMI). Estos índices son predictores de eficacia clínica dependiendo del antibiótico. Así la eficacia de los aminoglucósidos es mayor cuanto mayor es el cociente C<sub>max</sub>/CMI (son antibióticos concentración-dependientes), las fluoroquinolonas dependen del AUC/CMI y los betalactámicos del tiempo por encima de la CMI<sup>1</sup>.

En la actualidad muchos pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas extremadamente resistentes reciben colistina, como último recurso que aún mantiene tasas adecuadas de sensibilidad antibiótica. El mejor índice PK/PD de colistina es el AUC/CMI, aunque en algunos estudios ha demostrado ser concentración dependiente. Es importante conocer con profundidad esta molécula, que se ha convertido en la base del tratamiento en monoterapia o combinado de muchas infecciones por gramnegativos multiresistentes<sup>2-5</sup>. Colistina está comercializada en España en forma de sal de colistimetato sódico (CMS). Cada vial contiene 80 mg de CMS, que equivalen a 1 millón de unidades CMS, y a su vez a 33 mg de colistina base. Su absorción por vía oral es muy escasa, por lo que puede usarse para descontaminación oral selectiva. Tiene una unión a proteínas menor o igual al 50% y una elevada fijación tisular con concentraciones tisulares 4-5 veces superiores a las séricas

Correspondencia:  
Juan Pablo Horcajada  
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona  
E-mail: 97244@parcdesalutmar.cat

en hígado, riñón y músculo). Colistina tiene escasa penetración en LCR (5%) y en broncoaspirado cuando se administra por vía parenteral. La concentración máxima de colistina en suero en el estado estacionario es aproximadamente de 2 mg/L, cifra cercana a la CMI de muchos microorganismos. El metabolismo de colistina es poco favorable para el tratamiento de infecciones graves. Una vez administrado el CMS se inicia su metabolización en colistina base, pero a la vez se produce una rápida eliminación renal del CMS, hecho que impide alcanzar buenas concentraciones séricas de colistina. Al mismo tiempo existe un riesgo de nefrotoxicidad relacionada con la administración de CMS. Por lo tanto, sólo se pueden alcanzar bajos niveles de colistina antes de llegar a producir nefrotoxicidad, lo que convierte al CMS en un fármaco con un estrecho rango terapéutico. Además, el comportamiento PK/PD de CMS y colistina es variable en distintos pacientes dependiendo de diversos factores como el aclaramiento renal, la existencia de tercer espacio, etc. Esto complica aún más el manejo de este fármaco, pudiendo ser necesario en un futuro cercano la monitorización terapéutica del fármaco<sup>6,7</sup>. Una de las propuestas más aceptadas para optimizar la dosificación de colistina en pacientes críticos, basada en modelos PK/PD, es la administración de una dosis elevada de carga, equivalente a la dosis diaria, seguido de una dosificación cada 12 horas de la dosis diaria dividida en dos. El motivo de esta propuesta es el tiempo que tarda el fármaco alcanzar el estado estacionario, demasiado largo para pacientes que precisan una acción rápida del antibiótico. Sin embargo, el riesgo de nefrotoxicidad aumenta en paralelo al aumento de dosis de CMS. En nuestra experiencia, niveles de colistina de 3,33 mg/L a día 7 de tratamiento y de 2,42 mg/L al final de tratamiento en el estado estacionario se asocian a un elevado riesgo de nefrotoxicidad<sup>8</sup>. La monitorización terapéutica podría no solo optimizar la dosificación para optimizar la eficacia antibacteriana sino para prevenir el desarrollo de nefrotoxicidad, máxime cuando ésta se asocia a un peor pronóstico, como nuestro grupo ha demostrado (original en preparación).

Esta optimización PK/PD de los antimicrobianos se aplica también a los betalactámicos. El tiempo por encima de la CMI es el parámetro a optimizar. Para ello se ha propuesto utilizar estas moléculas en perfusión continua o extendida<sup>9-12</sup>. Sin embargo la evidencia científica sobre la utilidad de esta práctica en pacientes graves no es muy elevada. Y algunos estudios muestran resultados dispares, probablemente por diferencias metodológicas. Es importante saber que este tipo de administración también tiene algunas limitaciones, como la necesidad de que la solución sea estable a temperatura ambiente durante las horas en que se realice la perfusión, la incompatibilidad con otros fármacos por la misma vía, la necesidad de una vía central, un mayor riesgo de tromboflebitis y de infección del catéter.

Otro aspecto PK/PD muy importante para el manejo de infecciones complejas es la difusión de las moléculas al foco de infección. Las infecciones del sistema nervioso central han constituido siempre un reto terapéutico. Hay fármacos muy útiles desde el punto de vista de espectro y acción antibacteriana como la vancomicina, pero cuya penetración al líquido cefalorraquídeo es muy escasa. Son precisos otros fármacos con

mejor penetración al SNC para el tratamiento de infecciones producidas por gram positivos multirresistentes, como ocurre a veces en las infecciones neuroquirúrgicas. Una posible alternativa es el linezolid, cuyo bajo peso molecular, escasa unión a proteínas y liposolubilidad favorecen su difusión a través de la barrera hemato-encefálica, con ratios de 0,70-0,90 de la concentración plasmática. Su difusión a lugares habitualmente no accesibles para otras moléculas también se ha demostrado comprobando su difusión al humor vítreo<sup>13</sup>. Algunas series clínicas han corroborado su potencial papel en infecciones del SNC<sup>14,15</sup>.

Las infecciones urinarias por levaduras representan un reto terapéutico cuando la especie de *Candida* spp. es resistente a fluconazol porque el resto de alternativas terapéuticas tiene muy escasa eliminación renal. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que, dadas las cifras tan bajas de CMI de micafungina frente a la mayoría de especies de *Candida*, los escasos niveles que alcanza en orina tras su administración endovenosa son suficientes para utilizarla en estas infecciones, con cocientes entre la concentración urinaria y las CMI superiores a 4 (original en preparación). Este estudio demuestra la importancia y utilidad del PK/PD en el tratamiento de infecciones complejas.

En conclusión para conseguir un manejo más optimizado de las infecciones complejas es necesario valorar los índices PK/PD, utilizar los antibióticos conforme a los índices PK/PD más óptimos según la molécula y monitorizar los niveles de los antimicrobianos en algunas situaciones. Además es importante tener en cuenta el foco de infección y la difusión de los antimicrobianos al mismo. De esta manera se puede mejorar la eficacia clínica y reducir la potencial toxicidad de los antimicrobianos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:479-501.
2. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:30-9.
3. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22:535-43.
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333-41.
5. Montero M, Horcajada JP, Sorli L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009;37:461-5.
6. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-6.
7. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the

- pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1766-70.
8. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13:380.
  9. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37:2071-8.
  10. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:294-301.
  11. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:272-82.
  12. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0116769.
  13. Horcajada JP, Atienza R, Sarasa M, Soy D, Adán A, Mensa J. Pharmacokinetics of linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:550-2.
  14. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41:296-308.
  15. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrández O, Campillo N, Horcajada JP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:409-15.