

Impacto de la adherencia terapéutica sobre la eficacia antimicrobiana de Amoxicilina, Levofloxacino y Moxifloxacino, como probabilidad de alcanzar un índice farmacocinético-farmacodinámico, en pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad, teniendo en cuenta su variabilidad interindividual.

**Memoria presentada por:
Nerea Carral Tellitu para optar al grado de Doctora por la
UPV/EHU.**

Agradecimientos

En primer lugar quiero dar las gracias a mi directora, la Profesora **M^a Elena Suárez**

Querida Elena:

Muchas veces, solemos dar las gracias de un modo casi automático, como una fórmula de mera cortesía. Sin embargo, cuando nos sentimos realmente agradecidos con alguien, cuando queremos agradecer algo desde el corazón, no solemos encontrar las palabras justas, y eso es lo que me ha pasado contigo, Elena.

Has trabajado con esfuerzo y dedicación con mi tesis, has comprendido como nadie mis circunstancias personales –edad, hijos, trabajo– y me has tenido en cuenta entre muchos candidatos, todos ellos brillantes, recién licenciados, ilusionados, todavía sin complicaciones vitales.

Quiero, por ello, dedicarte unas humildes y siempre insuficientes palabras de sincero agradecimiento por tu dedicación, paciencia e ilusión. Necesito darte las gracias por enseñarme a pensar, a investigar, a relacionar y a tener un espíritu crítico. Tengo que agradecerte tu admirable humildad –tan propia de las grandes personas– y tu generosidad por abrirme las puertas de tu sabiduría, por llevarme de la mano cuando lo he necesitado.

Quiero que sepas que ha sido un placer y una gratísima experiencia trabajar contigo. Me has insuflado ánimo, interés y, sobre todo, ilusión, una palabra que lo engloba todo.

Eskerrik asko, Elena. Siempre te estaré agradecida, aunque nunca llegue a poder expresártelo.

Gracias al Dr. John Lukas, por su trabajo de desarrollo en el modelo farmacocinético poblacional de Amoxicilina, por estar siempre al otro del “mail”, por resolver todas y cada una de mis dudas, que han sido unas cuántas, por tus buenos consejos y por tu interés en que este trabajo saliera adelante.

Cómo no, gracias a la Dra. Itzi Oteo, por poner a mi disposición todo su conocimiento, por resolver cada duda, y sobre todo por su amistad, porque han sido y es, una persona muy importante para mí. Gracias por todos los buenos momentos.

Gracias a la Dra. Nerea Jauregizar por su constante apoyo y al Departamento de Farmacología por darme la oportunidad de realizar este trabajo de investigación.

Gracias a Naiara, Esther, Sandra por haber estado siempre dispuestas a echar una mano.

A Zalo, compañero desde el insti, su ayuda ha sido fundamental para realizar este trabajo.

Nire seme Asi, Guru eta Xabitzuri eta haien aita den pertosn onari, Joseri, kendu deutsiet denboragatik.

Índice

ANTECEDENTES	1
1. Problemática de la falta de adherencia al tratamiento farmacológico	3
2. Neumonía adquirida en la comunidad	6
2.1. Clínica, diagnóstico y etiología	6
2.2. Tratamiento empírico antimicrobiano.....	9
3. Bases farmacocinéticas-farmacodinámicas en la optimización de la dosificación del antimicrobiano	13
3.1. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Índices de eficacia	14
3.2. Simulaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas de Montecarlo en optimización de la dosificación para antimicrobianos	18
4. Características farmacocinéticas-farmacodinámicas de los antibióticos utilizados en la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios. Consideración de la variabilidad interindividual	21
4.1. Amoxicilina, como antibiótico betalactámico.....	22
4.1.1. Propiedades farmacodinámicas	24
4.1.2. Propiedades farmacocinéticas	27
4.1.2.1. Absorción	27
4.1.2.2. Distribución	29
4.1.2.3. Eliminación	30
4.2. Levofloxacin y Moxifloxacin como Fluoroquinolonas.	33
4.2.1. Propiedades farmacodinámicas	33
4.2.2. Propiedades farmacocinéticas	35
4.2.2.1. Absorción.....	35
4.2.2.2. Distribución	35
4.2.2.3. Eliminación.....	36
4.2.3. Índice farmacocinético-farmacodinámico relacionado con la eficacia clínica antimicrobiana.	38
5. Idoneidad de los antibióticos en situaciones de falta de adherencia al régimen posológico	39
 OBJETIVO	 45

METODOLOGÍA 49

1. Selección de los antibióticos a estudiar y su régimen posológico en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios	51
2. Selección de microorganismos más frecuentes en neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios: valores de MIC ₉₀	49
3. Selección de los modelos farmacocinéticos poblacionales para los antibióticos en estudio	58
3.1. Características de los modelos compartimentales	58
3.1.1. Modelo monocompartimental	59
3.1.2. Modelo bicompartimental.....	61
3.2. Bases de análisis farmacocinético poblacional	64
3.3. Modelo farmacocinético poblacional para la Amoxicilina	70
3.3.1. Búsqueda bibliográfica de estudios farmacocinéticos poblacionales publicados para Amoxicilina.	70
3.3.2. Construcción del modelo farmacocinético poblacional de Amoxicilina.....	72
3.4. Modelo Farmacocinético poblacional para Levofloxacino	86
3.4.1. Búsqueda bibliográfica de estudios farmacocinéticos poblacionales publicados para el Levofloxacino y selección del modelo	86
3.4.2. Descripción del modelo farmacocinético poblacional del Levofloxacino.....	89
3.5. Modelo farmacocinético poblacional para el Moxifloxacino.....	92
3.5.1. Búsqueda bibliográfica de estudios farmacocinéticos poblacionales publicados para el Moxifloxacino y selección del modelo	92
3.5.2. Descripción del modelo farmacocinético poblacional del Moxifloxacino.....	93
4. Selección de los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos relacionados con la eficacia antimicrobiana: valor mínimo recomendado	96
5. Cálculo de la probabilidad de alcanzar el índice farmacocinético-farmacodinámico con simulaciones de Montecarlo	99
6. Características de los pacientes virtuales y escenarios de simulación de adherencia a las pautas posológicas de dosificación antimicrobiana en NAC.....	101
6.1. Características de los pacientes virtuales	101
6.2. Escenarios de simulación de adherencia a las pautas de dosificación antimicrobiana ...	103
7. Análisis Estadístico	105

RESULTADOS 107

1. Resultados de la probabilidad de alcanzar los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos relacionados con la eficacia clínica antimicrobiana para un régimen de dosificación empírico en pacientes con adherencia al tratamiento según la variabilidad interindividual	109
1.1. Resultados para el régimen empírico de dosificación de 1000 mg/ 8h de Amoxicilina...	109
1.1.1. Pacientes jóvenes	110
1.1.1.1. Pacientes jóvenes de peso normal	110
1.1.1.2. Pacientes jóvenes con sobrepeso.....	113
1.1.1.3. Pacientes jóvenes con obesidad de grado I	116
1.1.2. Pacientes adultos	119
1.1.3. Pacientes ancianos	122
1.2. Resultados para el régimen empírico de dosificación de Levofloxacino.....	125
1.2.1. Resultados para el régimen de dosificación de 500 mg/24h de Levofloxacino.....	125
1.2.1.1. Pacientes jóvenes: peso normal, sobrepeso y obesidad grado I.....	125
1.2.1.2. Pacientes adultos.....	128
1.2.1.3. Pacientes ancianos	131
1.2.2. Resultados para el régimen de dosificación de 750 mg/24h de Levofloxacino.....	134
1.2.2.1. Pacientes jóvenes : peso normal, sobrepeso y obesidad grado I	134
1.2.2.2. Pacientes adultos.....	136
1.3. Resultados para el régimen empírico de dosificación de 400 mg/24h de Moxifloxacino en grupos de pacientes de distinto rango de peso y edad.....	138
2. Resultados de la probabilidad de alcanzar los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos relacionados con la eficacia clínica antimicrobiana para un régimen de dosificación empírico en pacientes sin adherencia al tratamiento según la variabilidad interindividual	142
2.1. Resultados para el régimen empírico de dosificación de 1000 mg/8h de Amoxicilina....	142
2.1.1. Pacientes jóvenes	142
2.1.1.1. Pacientes jóvenes de peso normal	142
2.1.1.2. Pacientes jóvenes con sobrepeso.....	150
2.1.1.3. Pacientes jóvenes con obesidad grado I.....	156
2.1.2. Pacientes adultos	166
2.1.3. Pacientes ancianos	172
2.2. Resultados para el régimen empírico de dosificación de con Levofloxacino.....	180

2.2.1. Resultados para el régimen de dosificación de 500 mg/24h de Levofloxacinó.....	180
2.2.1.1. Pacientes jóvenes de distinto rango de peso	180
2.2.1.2. Pacientes adultos.....	181
2.2.1.3. Pacientes ancianos	185
2.2.2. Resultados para el régimen de dosificación de 750mg/24h de Levofloxacinó.....	195
2.2.2.1. Pacientes jóvenes de distinto rango de peso	195
2.2.2.2. Pacientes adultos.....	203
2.3. Resultados para el régimen empírico de dosificación de 400 mg/24h de Moxifloxacinó	211
2.3.1. Pacientes de peso normal	211
2.3.2. Pacientes con sobrepeso	214
2.3.3. Pacientes con obesidad grado I.....	216

DISCUSIÓN	221
------------------------	------------

CONCLUSIONES	245
---------------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA	249
---------------------------	------------

ANEXO	284
--------------------	------------

Antecedentes



1. PROBLEMÁTICA DE LA FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La OMS en 2003 (Organización Mundial de la Salud., 2003) ha definido la adherencia terapéutica como el grado en el que el comportamiento del paciente, en relación con la toma de medicación, coincide con las recomendaciones del profesional sanitario.

Esta organización resalta que en los países desarrollados, la tasa de falta de adherencia a los tratamientos en enfermedades crónicas, se sitúa alrededor del 50%. Sus directrices señalan que es clara la necesidad de entender el problema y de poner en marcha estrategias multidisciplinares para solucionarlo, ya que la falta de cumplimiento con el régimen terapéutico conlleva múltiples consecuencias tanto clínicas como económicas derivadas del incremento de la mortalidad o morbilidad observado en los pacientes no cumplidores.

Existen múltiples factores que pueden favorecer la falta de adherencia al tratamiento (Buitago, 2011; Dilla et al., 2009; Kardas et al., 2005):

1.- *Factores socioeconómicos:*

Desempleo, condiciones de vida inestables, lejanía del centro de tratamiento, alto coste de la medicación.

2.- *Factores relacionados con el sistema de asistencia sanitaria:*

Sobrecarga de trabajo del médico, falta de comunicación médico-paciente.

3.- *Factores relacionados con el tratamiento farmacológico:*

La complejidad del régimen terapéutico, la duración del tratamiento, los fracasos de tratamientos anteriores, los cambios frecuentes en el tratamiento, los efectos adversos de los fármacos. Es frecuente que el paciente abandone el tratamiento si no observa un resultado beneficioso derivado de su utilización a corto plazo.

4.- *Factores relacionados con el paciente:*

La edad, el olvido, la personalidad, el estrés psicosocial, la angustia por los posibles efectos adversos, la incapacidad para controlar los síntomas de la enfermedad y el tratamiento, el no percibir la necesidad del tratamiento y no aceptar la enfermedad.

La capacidad de los pacientes para seguir los tratamientos de una manera óptima se ve comprometida con frecuencia por más de uno de los condicionantes antes descritos (Pechere et



al., 2007), y en consecuencia, se han descrito varios comportamientos en el paciente no cumplidor:

- Fallo en el comienzo y/o fin del tratamiento farmacológico
- Omisión de una o varias dosis
- Errores en el tamaño de la dosis ingerida
- Inapropiado intervalo de dosificación e irregularidad en la administración

Estudios rigurosos recogidos han demostrado la alta incidencia del fallo en el cumplimiento terapéutico de los pacientes en diversas patologías (Simpson et al., 2006; Vrijens et al., 2005). Por ejemplo, solo el 51% de los pacientes tratados por hipertensión se adhieren a su régimen de medicación, por lo que se ha identificado la adherencia terapéutica deficiente como la causa principal del control insatisfactorio de la presión arterial (Waeber et al., 2000). En el paciente con diabetes mellitus tipo II (Lopez-Simarro et al., 2012), la adherencia al tratamiento es del 36%. El grado de adherencia se ha correlacionado también en forma directa con los resultados de tratamiento farmacológico en pacientes deprimidos, independientemente de los medicamentos antidepresivos usados (Thompson et al., 2000). En relación, con el tratamiento con fármacos inmunosupresores en el paciente trasplantado, la falta de adherencia parece estar relacionada con una mayor incidencia en el rechazo del injerto (Dobbels et al., 2010).

Ejemplos de esta situación, han sido también descritos en pacientes sometidos a tratamiento antimicrobiano. Brixner et al., 2005 vieron como la falta de adherencia al tratamiento antibiótico en la otitis media puede tener implicaciones clínicas convirtiéndose esta en una patología recurrente asociada con graves problemas en la infancia, como pérdida de audición y retraso en el lenguaje. En este sentido, se ha visto que respecto a las afecciones crónicas transmisibles como la infección por el VIH, la buena adherencia al tratamiento se correlacionó con progresión clínica más lenta de la enfermedad, así como con marcadores virológicos más bajos (Chesney, 2000; Paterson et al., 2000).

Este mismo problema de falta de adherencia puede presentarse cuando los pacientes son sometidos a un tratamiento antimicrobiano en infecciones comunitarias agudas. Un estudio de utilización de antibióticos para el tratamiento de procesos infecciosos agudos (Pechere et al., 2007) realizado en una población de 4514 pacientes, de edad entre los 18 a los 99 años, pertenecientes a



11 países, demostró que el 22,3% no cumplieron con la pauta de dosificación prescrita. La falta de adherencia vario de un 44% para países como China, a un 31.7% para países como Italia y un valor de 9.8% para países como Países Bajos. La incidencia también vario de un 14,9 % cuando el régimen prescrito suponía la administración del antibiótico una vez al día, hasta 27.0 % cuando el antibiótico se prescribía dos o tres veces al día. Por último se encontró una correlación negativa entre la edad y la falta de adherencia al tratamiento. Cals et al., 2008, observaron que para regímenes posológicos antimicrobianos administrados 3 veces al día, el intervalo posológico entre la noche y la mañana era mayor que 8 horas, sugiriendo que en la elección del fármaco por parte del clínico se consideren estos errores de los intervalos posológicos y eligiendo de entre los posibles, el fármaco que en estas condiciones mantiene su actividad. Estos autores observaron que el porcentaje de pacientes que no tomaba la medicación correctamente aumentaba a partir del 3º día de tratamiento.

Distintos factores se ha visto que influyen en la adherencia al tratamiento en pacientes tratados con antibióticos para infecciones respiratorias de vías bajas y han sido descritos por Kardas en diversos trabajos (Kardas, 2002; Kardas et al., 2005; Kardas 2007): educación del paciente, instrucciones adecuadas proporcionadas por el médico, precio bajo de los antibiótico, intervalos posológicos compatibles con el ritmo normal de la vida diaria, tratamientos de corta duración, formas antibióticas adecuadas, empaquetamiento fácil, falta de efectos adversos, recordatorios y compromisos.

Los agentes antimicrobianos deben ser tomados bajo un estrecho régimen de dosificación para conseguir concentraciones del fármaco en plasma, y por tanto en el lugar de infección, que garanticen no solamente la eficacia clínica y erradicación bacteriana, sino también en la medida que sea posible la prevención de aparición de resistencias (Albrich et al., 2004; Drusano, 2004). Por lo tanto, la falta de adherencia a la terapia antimicrobiana es un problema socio-sanitario importante (Vrijens et al., 2005), ya que la toma de la medicación en intervalos distintos a los prescritos por el médico y el no mantenimiento de la duración de los tratamientos, es una causa importante de variabilidad de exposición del antibiótico, fenómeno asociado con fallo de la eficacia clínica de muchos tratamientos (Brixner, 2005). Además, puede ser una causa importante de aparición de resistencias, ya que se puede eliminar la población mayoritaria de bacterias sensibles y favorecer el crecimiento de la población bacteriana resistente y su posible diseminación posterior (Mouton et al., 2011; Stearne, et al., 2007; Tam et al., 2007-a). Las consecuencias de este



problema en los tratamientos con antibióticos pueden afectar no sólo al individuo que los toma sino también a su familia, a la comunidad y a la sociedad en su conjunto.

Los esfuerzos para mejorar la adherencia al tratamiento del paciente a los regímenes posológicos prescritos son multidisciplinarios. Es necesario tener en cuenta factores relacionados con el paciente así como factores relacionados con la terapia farmacológica (Osterberg et al., 2010; Vrijens et al., 2005). Debido a la dificultad de cambiar el comportamiento del paciente no cumplidor, este estudio se ha centrado en un mayor conocimiento del fármaco prescrito para una determinada enfermedad y pretende ser una herramienta para ayudar al médico prescriptor en el manejo farmacológico del paciente.

2. NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Entre las diferentes patologías respiratorias infecciosas de vías bajas, la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es la más frecuente.

2.1 CLÍNICA, DIAGNOSTICO y ETIOLOGÍA

NAC es una enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar de etiología infecciosa.

Las manifestaciones clínicas de esta patología son inespecíficas, pudiendo presentar un conjunto de signos y síntomas relacionadas con una infección de vías respiratorias bajas y afectación del estado general, incluyendo fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar. En los ancianos, no es infrecuente la ausencia de fiebre y la aparición de confusión y empeoramiento de enfermedades subyacentes. En general no existe ninguna característica, signo clínico, o combinación de ellos, que permita deducir una determinada etiología o diferenciar NAC de otras infecciones de vías aéreas bajas con suficiente fiabilidad. (Lopardo et al., 2015; Menendez et al., 2010; Torres et al., 2013).

Para llegar a un diagnóstico certero son necesarias dos tipos de pruebas:

1.- Pruebas de laboratorio:



La comprobación de la saturación de oxígeno, el hemograma y la bioquímica elemental incluyendo el examen de la función renal, función hepática y electrolitos son recomendables en pacientes con NAC porque informan sobre el estado del paciente y contribuyen a su clasificación en diferentes escalas pronósticas.

En los últimos años se publicaron artículos que analizaron el rol de biomarcadores con el objetivo de diferenciar infecciones bacterianas de infecciones virales. Los biomarcadores más estudiados fueron la proteína-C reactiva (PCR) y la procalcitonina (Huang et al., 2008). La utilización de biomarcadores no aporta ventajas en cuanto al diagnóstico, ya que difícilmente modifique las decisiones vinculadas con el manejo clínico, teniendo en consideración que en adultos la mayoría de los episodios de NAC son de etiología bacteriana. Se está evaluando su uso con fines pronósticos (Menendez et al., 2010) así como para guiar la duración de la terapia antibiótica (Kruger et al., 2012).

2.- Radiología torácica:

La presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con NAC es el patrón para el diagnóstico de esta enfermedad. Debido a que las manifestaciones clínicas de NAC son inespecíficas, la radiografía de tórax es obligada para establecer su diagnóstico, localización, extensión, posibles complicaciones (derrame pleural o cavitación), existencia de enfermedades pulmonares asociadas (Menendez et al., 2010). La radiografía permite confirmar el diagnóstico de NAC, descartar diagnósticos alternativos o condiciones subyacentes, como así también identificar marcadores de un curso más complicado de la enfermedad como neumonía multilobular o efusión pleural. La curación clínica precede a la resolución radiológica y esta es más lenta en los pacientes de edad avanzada.

La etiología de NAC puede tener un origen bacteriano, vírico y mixto, aunque es más frecuentemente causada por agentes bacterianos. Los gérmenes causales cambian dependiendo de la región geográfica, sin embargo el *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causal en cualquier región del mundo. Cuando la NAC puede ser causada por varios gérmenes, algunos de ellos pueden ser más frecuentes (ver Tabla 1 y 2). La posibilidad de predecir la etiología de la neumonía sobre la base de las características clínicas no parece posible (Farr et al., 1989; Fang et



al., 1990), aun considerando que determinados hallazgos pueden ser sugerentes de patógenos específicos (File et al., 2013).

El agente causal puede presentar diferencias geográficas importantes. Así, la mayoría de los casos de NAC en Norte América son causados por los siguientes patógenos:

Pacientes Ambulatorios	Pacientes Hospitalarios	Pacientes Hospitalizados en Cuidados Intensivos
<ul style="list-style-type: none"> -<i>Streptococcus Pneumoniae</i> -<i>Haemophilus Influenzae</i> -<i>Moraxella Catarrhalis</i> - <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> -<i>Chlamydophila Pneumoniae</i> - <i>Virus respiratorio</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Streptococcus Pneumoniae</i> - <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> - <i>Chlamydophila Pneumoniae</i> - <i>Haemophilus Influenzae</i> - <i>Legionella spp.</i> - <i>Virus respiratorios</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Streptococcus Pneumoniae</i> -<i>Staphylococcus aureus</i> -<i>Legionella spp.</i> -<i>Bacilos Gram-negativos</i> - <i>Haemophilus Influenzae</i>

Tabla 1- Patógenos más frecuentes responsables de NAC de acuerdo con la Guía Norteamericana (Mandell et al., 2007)

En Europa, los principales microorganismos implicados en la etiología de NAC aparecen recogidos en la siguiente Tabla 2.

Pacientes Ambulatorios	Pacientes Hospitalizados	Hospital-Cuidados Intensivos
<ul style="list-style-type: none"> -<i>Streptococcus Pneumoniae</i> -<i>Haemophilus Influenzae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Moraxella Catarrhalis</i> -<i>Mycoplasma Pneumoniae</i> -<i>Chlamydia Pneumoniae</i> -<i>Legionella pneumophila</i> -<i>Virus respiratorios</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Streptococcus Pneumoniae</i> -<i>Haemophilus Influenzae</i> - <i>Legionella Pneumophila</i> - <i>Moraxella Catarrhalis</i> - <i>Staphylococcus Aureus</i> - <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> - <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> -<i>Chlamydia Pneumoniae</i> -<i>Coxiella Burnetii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Staphylococcus Aureus.</i> -<i>Legionella spp</i>

Tabla 2- Patógenos más frecuentes responsables de NAC de acuerdo con las Guías Europeas (Almirall et al., 2000; Beovic et al., 2003; Marrie et al., 2005; Woodhead et al., 2011).

La confirmación de la etiología permite la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana y adecuar la terapia antibiótica empírica, lo que demostró en algunos estudios una reducción de la



mortalidad (Kollef et al., 1999) y del riesgo de fallo clínico (Roson et al., 2004). Presenta además ventajas adicionales tales como reducción de costos, menor exposición a eventos adversos y menor incidencia de resistencia antibiótica (Arancibia et al., 2000).

Aunque la patología se adquiere en un medio extra hospitalario, el tratamiento dependiendo de la gravedad puede ser ambulatorio u hospitalario (el 80% de estos casos son tratados como pacientes ambulatorios y 20-25% en el ámbito hospitalario) (Mandell et al., 2007; Wiersinga et al., 2012; Woodhead et al., 2011). La indicación de internar a un paciente elevado lo somete al riesgo de adquisición de infecciones asociadas al cuidado de la salud y otras complicaciones nosocomiales. En general, la tasa de mortalidad por neumonía ambulatoria es del 1%, pero en pacientes hospitalizados, aumenta al 23%. Las tasas de incidencia son mayores en los extremos de edad, en niños menores de 4 años y en adultos mayores de 60 años.

2.2. TRATAMIENTO EMPIRICO ANTIMICROBIANO

En la mayoría de los enfermos con NAC no se identifica al microorganismo causal, por lo que el tratamiento, se establece de forma empírica para cubrir todos los agentes causales posibles (Mandell et al., 2007; Menendez et al., 2010; Woodhead et al., 2011). Los principios en los que se basa la terapia antibiótica inicial de NAC son gravedad del cuadro, etiología más probable y prevalencia de la resistencia local a los antimicrobianos. Dado que muy pocas neumonías son definidas microbiológicamente en la evaluación inicial del paciente, especialmente en el ámbito ambulatorio, se sugieren esquemas de tratamiento antibiótico empíricos para los pacientes según la gravedad (Lopardo et al., 2015).

S.Pneumoniae, el germen más frecuente en NAC, es una bacteria extracelular que se localiza en el líquido pulmonar extracelular. Este germen puede ser atacado por fármacos hidrófilos como Amoxicilina y lipófilos como Fluoroquinolonas, que tienen acceso al lugar donde se encuentra dicho microorganismo. Mientras que para aquellos patógenos intracelulares posibles responsables de NAC, que se encuentran en el interior de los macrófagos alveolares, los únicos fármacos eficaces son aquellos que accedan al interior de las células, es decir fármacos de carácter lipófilo como Macrólidos y Fluoroquinolonas (Capitán et al., 2004; Pea et al., 2006).

El desconocimiento de la etiología por un lado y el amplio espectro de antibióticos existentes por otro, junto al aumento de aparición de resistencias, ha llevado a las sociedades



científica a la publicación de guías terapéuticas para ayudar al médico en la elección de la terapia empírica de tratamiento inicial, teniendo en cuenta los diferentes factores de riesgo. En nuestro trabajo presentamos las pautas recomendadas de NAC en pacientes con tratamiento ambulatorio.

- *Guía Norte Americana (GNA)*

En Norte Americana para el tratamiento de NAC se sigue una guía cuyos criterios han sido unificados entre la ATS (American Thoracic Society) y la IDSA (Infection Diseases Society of America)(Mandell et al., 2007). A la hora de establecer el tratamiento, esta guía GNA se centra en múltiples posibles gérmenes causales, considerando por lo tanto gérmenes extracelulares y gérmenes intracelulares. La guía GNA es partidaria de administrar fármacos de amplio espectro y potencia para prevenir la aparición de resistencias. Los fármacos propuestos se pueden ver en la Tabla 3.

El uso de Macrólidos frente a *S.Pneumoniae* resistente a estos antibióticos, pone en entredicho su utilización como terapia de 1º elección. En 2001 en Estados Unidos, se demostró que la prevalencia de cepas de *S.Pneumoniae* resistentes a Macrólidos era del 28.3% (Hyde et al., 2001; Lonks et al., 2002; Musher et al., 2002). Estas altas tasas de prevalencia de resistencia a macrólidos son comparables a las existentes en ciertas regiones de Europa aunque en Europa en general se encuentran tasas muy altas de resistencia Italia (35.9%), Francia (56.4%) (EDCD, 2014). Debido a la aparición de resistencias al principal microorganismo causal, los tratamientos de 1º elección (Macrólidos) muchas veces están siendo sustituidos por los tratamientos de segunda elección (nuevas Fluoroquinolonas).

El espectro de actividad de las nuevas Fluoroquinolonas frente a patógenos extracelulares e intracelulares (Aguado-Garcia, et al, 2004; Noreddin et al., 2004; Noreddin, et al., 2007) va en concordancia con el principal objetivo de las guías Norte Americanas de intentar cubrir tanto al *S.Pneumoniae* como a otros agentes frecuentes causantes de NAC (*M.Pneumoniae*, *H.Influenzae*, *M.Catarrhalis*, *C.Pneumoniae*) (Drusano et al., 2002;Lujan et al., 2006; Miravittles et al, 2008). Además estos agentes poseen unas ventajosas propiedades farmacocinéticas, como una excelente penetración en tejido pulmonar y una elevadísima biodisponibilidad oral. Gracias a esa elevada biodisponibilidad se alcanzan niveles plasmáticos parecidos cuando se administra el fármaco vía intravenosa que cuando es administrado vía oral sin tener que ser hospitalizados. La posibilidad de



una dosis diaria es una opción muy ventajosa (Torres et al., 2003; Torres et al., 2012; Torres et al., 2013).

- *Guía Europea (GE)*

En Europa se dispone de una guía (GE) publicada por la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (Woodhead et al., 2011) así como guías de la British Thoracic Society (BTS)(Lim WS et al.,2009), junto con las recomendaciones de la EMA (EMA-1, 2012).

El principal objetivo terapéutico es erradicar el *S.Pneumoniae* por ser el germen causal más importante. Los fármacos propuestos se pueden ver en la Tabla 3.

El fármaco de primera elección es Amoxicilina 1000 mg tres veces al día, pudiendo verse modificada esta pauta para *S.Pneumoniae* resistentes o infecciones por otros gérmenes, o problemas de hipersensibilidad a beta-lactámicos. En Europa, se inclinan por la opción de un incremento adecuado de la dosis Amoxicilina en situaciones de *S.Pneumoniae* con resistencias intermedias (Lismond et al., 2012; Lopardo et al.2015; Mills, et al., 2005; Rajapakse et al., 2016; Woodhead et al., 2011).

Las Guías Europeas, cuando existen tasas relevantes de bacterias resistentes a las recomendaciones de primera elección o infecciones por otros gérmenes, se recomiendan las Fluoroquinolonas. Las pautas posológicas que se propone para el tratamiento de la NAC son Levofloxacino 500 mg 1 vez al día o 2 veces al día (EMA-1), Moxifloxacino 400mg/24h (EUCAST-3 y Amoxicilina 1000gr/24h (EUCAST-2).

En todos los casos de NAC tratada de forma ambulatoria, es necesario asegurar que se realizara un seguimiento evolutivo adecuado, en particular 48-72h de tratamiento. Si el paciente no mejora, está indicado el cambio de antibiótico; si mejora, se deben tomar precauciones con la falta de adherencia.



	NORTE AMERICA	EUROPA
Objetivo	-Contra organismos más frecuentes extra e intracelulares. -Usa los antibióticos de mayor espectro y potencia para conseguir la eficacia clínica y erradicación bacteriana	-Dirigidas fundamentalmente al <i>S.Pneumoniae</i>
Fármaco 1º elección	- Macrólido (Azitromicina, Claritromicina, o Eritromicina) Para pacientes sanos y sin factores de riesgo de resistencia de <i>S.Pneumoniae</i> hacia Macrólidos. - Doxiciclina (levemente recomendado) En zonas con altas tasas de resistencia del <i>S.Pneumoniae</i> hacia Macrólido, especialmente hacia Azitromicina: - Fluoroquinolonas Moxifloxacino 400 mg/24h Levofloxacino 750 mg/24h Gemifloxacino	- Amoxicilina 1000 mg/ 8 h En caso de hipersensibilidad: - Tetraciclina - Macrólido (Azitromicina, Claritromicina o Eritromicina o Roxitromicina) en países con bajas resistencia a macrólidos
Fármaco 2º elección	En presencia de comorbilidad o tratamiento antibiótico en los 3 meses anteriores: - Fluoroquinolonas Moxifloxacino 400 mg/24h Levofloxacino 750 mg/24h Gemifloxacino - β-lactámico + Macrólido	En zonas con altas tasas de resistencia del <i>S.Pneumoniae</i> o infecciones con otros gérmenes: - Fluoroquinolonas Levofloxacino 500 mg/24h o 500 mg/12h Moxifloxacino 400 mg/24 h

Tabla 3- *Objetivo y pautas antimicrobianas empíricas utilizadas para el tratamiento de NAC en pacientes con tratamiento ambulatorio de acuerdo a las Guías Americana y Europea (Mandell et al., 2007; Woodhead et al., 2011).*

3. BASES FARMACOCINÉTICAS-FARMACODINÁMICAS EN LA OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIFICACIÓN DEL ANTIMICROBIANO

En el caso de las enfermedades infecciosas, la selección del agente antimicrobiano y su correcta dosificación depende de las características fisiopatológicas del paciente, así como también del patógeno causante de la infección y del lugar de la infección. Por otra parte, el éxito de la terapia también está condicionada por el tiempo de duración del tratamiento y el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible (Drusano, 2004; Mouton et al., 2011). A continuación se muestra el triángulo de las interacciones entre huésped, patógenos y el agente antimicrobiano para tratar las enfermedades infecciosas.



Fig.1- Triángulo de interacción entre el huésped-la bacteria causante de la infección y antibiótico

La búsqueda de la efectividad clínica y la necesidad de evitar el progresivo desarrollo de resistencias a los agentes antibacterianos obliga a incrementar las medidas destinadas a la optimización del fármaco en la práctica clínica, siendo la correcta dosificación uno de los puntos clave para alcanzar este objetivo (Aguado-Garcia et al., 2004; Ball et al., 2004; Gumbo, 2008; Hogberg, et al., 2010; Martinez et al., 2012; Mouton et al.2011, Tam et al., 2007-a). Los regímenes de dosificación del antibiótico deben permitir alcanzar una exposición adecuada en sangre, y por consiguiente en el lugar de la infección, para garantizar la eficacia clínica. Dosis superiores a las necesarias están relacionadas con una mayor incidencia de efectos secundarios y con el consiguiente favorecimiento del incumplimiento o abandono del tratamiento. Por el contrario, la infradosificación provoca fallos en la exposición al antibiótico, y comporta un elevado riesgo de ineficacia, además de constituir uno de los factores de mayor contribución al desarrollo de resistencias (Ambrose, 2008; Chow et al., 2001; File et al., 2004).

En el caso de los antibióticos, una correcta dosificación requiere un buen conocimiento de los mecanismos involucrados en el efecto de los antibióticos (farmacodinamia) (Fd) y la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo del paciente (farmacocinética) (Fc). La consideración conjunta de los aspectos Fc y Fd de un antibiótico permite seleccionar el fármaco antimicrobiano adecuado, así como establecer la dosificación que garantice las probabilidades de éxito terapéutico del antibiótico, y que disminuya la probabilidad de aparición de efectos adversos, así como la emergencia de resistencias (Craig, 1998; Mouton et al., 2005; Drusano, 2007; Lim TP et al., 2009; Asin-Prieto et al., 2015).

3.1. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS. INDICES DE EFICACIA.

La correcta aplicación de las bases farmacocinéticas-farmacodinámicas mejora el uso de antimicrobianos, ayudando en la optimización tanto las dosis como de los intervalos posológicos apropiados.

La dosis administrada a un paciente se relaciona con el efecto producido, a través de dos procesos globales, procesos farmacocinéticos (Fc) y procesos farmacodinámicos (Fd).

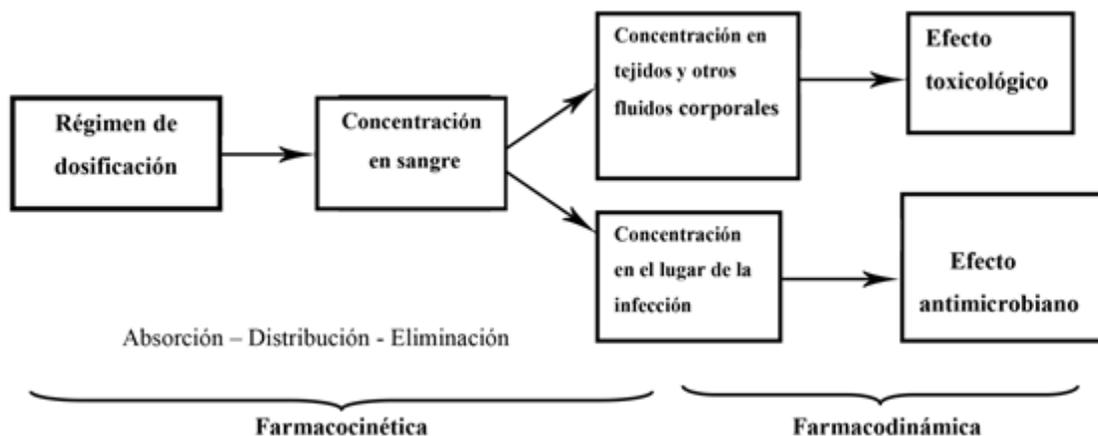


Fig.2- Procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos responsables de la relación dosis-respuesta antimicrobiana. Tomada de Craig, 1998.

La farmacocinética relaciona la dosis de un fármaco con la concentración que alcanza en plasma o tejidos (incluyendo lugar de infección). Así, las propiedades farmacocinéticas describen



los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del antibiótico (procesos ADME) y como resultado de estos procesos, "in vivo", tras la administración de una determinada dosis, se observa un perfil de evolución de las concentraciones plasmáticas del agente en función del tiempo. Aplicados en el tratamiento continuado con un antibiótico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, los estudios farmacocinéticos permiten describir:

- *Variables farmacocinéticas, como:*

- ◆ C_{max} o pico de concentración máxima tras una determinada dosis.
- ◆ AUC_{0-24h} → área bajo la curva en función del tiempo (0-24 h). Se trata de un índice de la exposición del fármaco.

Estas variables farmacocinéticas tras una determinada dosis son la consecuencia de los procesos ADME, caracterizados por los parámetros farmacocinéticos del antimicrobiano.

- *Parámetros farmacocinéticos, como:*

- ◆ Cl → aclaramiento total del fármaco, como parámetro de eliminación.
- ◆ V → volumen de distribución, como parámetro de distribución.
- ◆ T_{1/2} → semivida de eliminación.
- ◆ *f_u* → fracción del fármaco libre, no unido a proteínas plasmáticas, que puede acceder al foco de la infección.
- ◆ Ka y F → constante de absorción y biodisponibilidad tras administración extravascular del fármaco. Para el cálculo del parámetro biodisponibilidad, se necesita la realización de estudios farmacocinéticos tras administración intravenosa y extravascular del fármaco. La no disponibilidad de estudios tras administración intravenosa tiene como consecuencia que los parámetros farmacocinéticos calculados tras administración del antimicrobiano por vía extravascular sean parámetros aparentes (CL/F, V/F).

La farmacodinamia del antibiótico integra y cuantifica la compleja relación entre las concentraciones de antibiótico en el lugar de la infección, y su eficacia de erradicación del microorganismo. Históricamente, la CMI₉₀ o MIC₉₀, concentración del antibiótico que inhibe el 90% del crecimiento de un microorganismo "in vitro", ha sido considerada una medida de la potencia de un antibiótico, y por ello, un criterio de selección de la terapia adecuada para una infección determinada. Sin embargo, a dicho índice y a sus limitaciones inherentes (valor arbitrario y sujeto



a error), se le añade que no describe la velocidad de muerte bacteriana o el efecto postantibiótico, que no considera la fijación a proteínas plasmáticas o que no describe el impacto del cambio de concentraciones a lo largo del tiempo en la erradicación bacteriana. En definitiva, no permite por sí mismo predecir el resultado de un tratamiento para una infección dada.

Ni los parámetros farmacocinéticos, ni los parámetros farmacodinámicos tomados aisladamente nos sirven para predecir la respuesta de un fármaco tras una determinada dosis, pero sí en cambio la integración de ambos aspectos a la vez. Así, con el fin de facilitar el uso de ambos tipos de información y optimizar el uso de los antimicrobianos, asegurando que se administra el antibiótico adecuado en la dosis e intervalos idóneos, y de evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes, en la última década se han desarrollado diversos índices de eficacia Fc-Fd, que integrando los dos tipos de parámetros, buscan cuantificar "in vivo" la actividad del antibiótico y en definitiva, garantizar la eficacia terapéutica (Craig, 1998; McKinnon et al., 2004 a y b; Olofsson et al., 2007).

Estos índices Fc-Fd relacionados con la eficacia antimicrobiana, asocian la relación dosis-concentración plasmática (Fc) con la relación concentración plasmática-efecto (Fd), facilitando la descripción y predicción de la probabilidad de alcanzar un éxito terapéutico antimicrobiano resultante de un determinado régimen de dosificación. Se pueden definir como (Mouton et al., 2005) :

- ▶ Cociente inhibitorio (fC_{max}/MIC_{90}). Es el resultado de dividir la concentración sérica máxima libre (no unida a proteínas plasmáticas) (fC_{max}) del antibiótico por la MIC_{90} del microorganismo.
- ▶ Área bajo la curva del antibiótico respecto al MIC_{90} ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$). Es el resultado de dividir el AUC libre en un período de 24 horas por el MIC_{90} del microorganismo.
- ▶ Tiempo por encima de la MIC_{90} ($fT > MIC_{90}$). Tiempo durante el cual la concentración libre del antibiótico supera la MIC_{90} del microorganismo.

Se debe seleccionar no sólo un índice adecuado Fc-Fd como índice subrogado de la eficacia, sino también la magnitud del índice que se requiere para la eficacia antimicrobiana.

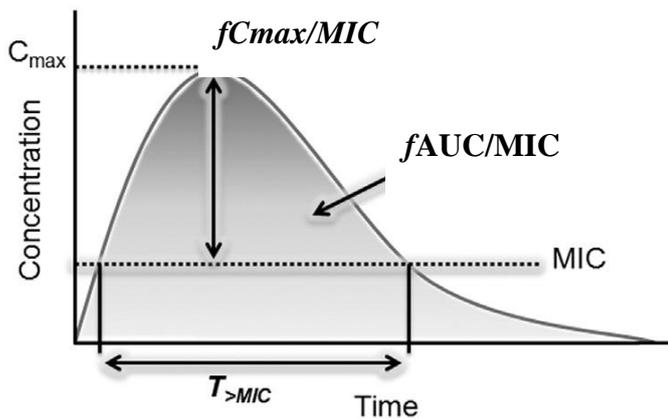


Fig.3- Índices Farmacocinéticos-farmacodinámicos asociados a la eficacia clínica antimicrobiana (Asin-Prieto et al., 2015).

Los fármacos antimicrobianos se pueden clasificar en tres grupos (Craig, 1998) de acuerdo a estos índices Fc-Fd relacionados con la eficacia antimicrobiana:

1.- *Antibióticos con actividad concentración dependiente y efecto postantibiótico persistente o prolongado.*

Son aquellos cuya eficacia antimicrobiana se relaciona con las concentraciones séricas produciendo un efecto persistente o prolongado. Cuanto mayor es la exposición en sangre, mayor es el efecto bactericida. Para estos antibióticos, sus efectos persistentes o prolongados protegen contra el nuevo crecimiento de bacterias cuando la concentración de fármaco activo cae por debajo del MIC. Este patrón se observa con un gran número de antimicrobianos incluyendo: Aminoglucósidos, Fluoroquinolonas, Daptomicina, Metronidazol. Para estos medicamentos, los índices relacionados con la eficacia antimicrobiana son fC_{max}/MIC_{90} y $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$.

2.- *Antibióticos con actividad tiempo dependiente y efecto postantibiótico escaso o nulo.*

Son aquellos cuya eficacia se relaciona con el tiempo en que sus concentraciones superan la concentración mínima inhibitoria (MIC_{90}). Precisan concentraciones mantenidas en el tiempo ligeramente superior a la MIC_{90} . En este grupo, el parámetro que mejor predice la erradicación bacteriana y la respuesta es el tiempo por encima de la MIC_{90} ($fT > MIC_{90}$). Este parámetro es el tiempo de eficacia. Se suele expresar como el porcentaje del



intervalo de dosificación y sólo se considera la fracción de fármaco no unida a proteínas. Este patrón ha sido descrito para Macrólidos, β -lactámicos, tales como Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenems y Monobactams.

3.- *Antimicrobianos con actividad concentración independientes y con un efecto postantibiótico persistente y prolongado.*

Al igual que en el primer caso, cuando la concentración de fármaco activo cae por debajo del MIC_{90} , la actividad antimicrobiana se mantiene debido al efecto prolongado y persistentes de inhibición del crecimiento. Este patrón es característico de Tetraciclinas, la Tigeciclina, Azitromicina, Clindamicina, Linezolid y otras Oxazolidinonas, Cloranfenicol, Trimetoprim, Sulfonamidas o Vancomicina. Los mejores índices Fc-Fd para estos fármacos son fC_{max}/MIC_{90} y $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$.

3.2. SIMULACIONES FARMACOCINETICAS-FARMACODINAMICAS DE MONTECARLO EN OPTIMIZACION DE LA DOSIFICACION PARA ANTIMICROBIANOS.

El médico busca utilizar el régimen de dosificación de antibióticos más adecuado para conseguir el índice Fc-Fd que asegure la máxima probabilidad de erradicación bacteriana y por lo tanto la máxima eficacia antimicrobiana. Sin embargo, en la práctica clínica, son numerosas las situaciones fisiopatológicas (pacientes obesos, ancianos, población pediátrica, pacientes críticos), interacciones con otros fármacos y hábitos del paciente, entre los que se incluye la falta de adherencia al tratamiento, que pueden modificar la respuesta de un fármaco. En el caso de no-adherencia al tratamiento, no es posible éticamente realizar estudios clínicos programados que informen al clínico sobre sus consecuencias para el paciente. Por ello, estrategias como la simulación de Montecarlo son de gran utilidad para una correcta prescripción de la dosis de antibióticos, y para ajustar la terapia antibiótica a subpoblaciones especiales de pacientes (EMA-2).

La simulación de Montecarlo es una herramienta de modelado estadístico que amplía el tamaño de una muestra en estudio, permitiendo ver todos los resultados posibles de las decisiones terapéuticas que se pretenden tomar y evaluar el impacto del riesgo, lo cual permite tomar mejores decisiones en condiciones de incertidumbre (Bonate , 2001).



Aplicada al análisis Fc/Fd, la simulación de Montecarlo considera la variabilidad tanto de los parámetros farmacocinéticos como farmacodinámicos (Ambrose, 2000; Sánchez-Navarro, 2005b). Cada grupo de parámetros se describe como una distribución de valores para los cuales se asocia una probabilidad de inhibir al microorganismo implicado. De esta manera se puede determinar la proporción de población en que se están alcanzando los índices requeridos para un MIC₉₀ determinado porque este garantiza que cubre el MIC presente en el 90% de la población.

La simulación de Montecarlo permite combinar esta variabilidad interindividual Fc-Fd para diseñar regímenes de dosificación que permitan alcanzar una probabilidad de erradicación bacteriana superior al 90% que garantice la eficacia clínica antimicrobiana, basada en índices Fc-Fd específicos (Asin et al., 2012; Dong et al., 2016; Noreddin et al., 2004; Noreddin et al., 2005). Por ello se ha utilizado con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación, o demostrar la validez de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, insuficiencia renal, etc.) (Bonate, 2000; Bonate, 2001; Holford et al., 2000; Noreddin et al., 2007; Pichichero et al., 2009; Roberts et al., 2011). La simulación de Montecarlo ha sido también utilizada como herramienta para estudiar el efecto de la no adherencia al tratamiento sobre la eficacia de fármacos antiepilépticos (Carbamazepina, ácido Valproico) (Ahmad et al., 2005). La EMA-2 ha publicado una guía en 2016 donde expone la necesidad del uso de la farmacocinética y farmacodinamia en el desarrollo de antimicrobianos. Esta guía recomienda la simulación de Montecarlo como método estadístico mayoritariamente utilizado para valorar la eficacia clínica de los antimicrobianos en desarrollo basado en análisis Fc-Fd poblacionales adecuadamente desarrollados (EMA-2).

Se han descrito los principales requisitos para llevar a cabo la simulación de Monte Carlo (Bonate, 2001; EMA-2):

1. Una fuente adecuada de datos de sensibilidad microbiana (MIC) para la población en la que se va a realizar la simulación, ya que esta puede variar entre zonas geográficas y ámbitos, como hospital, ambulatorios. Es importante considerar información actualizada sobre sensibilidad antimicrobiana como la proporcionada por bases de datos como Eucast (European National Breakpoint Committee, 2016) e información sobre incidencia de resistencias en los diferentes países como la aportada por EDCE (European Center for Disease Prevention and Control).



2. Un modelo Fc poblacional validado incluyendo el modelo estructural (que proporciona los parámetros farmacocinéticos de la población), un modelo de variabilidad (que proporciona la variabilidad interindividual) y un modelo de covariables (que estudia de la influencia de las características de los pacientes en los parámetros Fc).

Por lo tanto, se debe disponer de información del comportamiento farmacocinético del antibiótico en una población similar a la de los pacientes que se desean tratar. Si se utilizan los datos Fc obtenidos en un estudio con pocos pacientes, puede que no se describa adecuadamente la variabilidad farmacocinética. Lo ideal sería disponer de estudios que incluyan a un gran número de pacientes; sin embargo, esto no es fácil cuando se trata de pacientes especiales. En este sentido, la utilización de modelos farmacocinéticos poblacionales en la realización de simulaciones de Montecarlo es una herramienta básica ya que permite combinar datos heterogéneos publicados procedentes de varios ensayos clínicos y centros con diferentes matrices (sangre total y plasma), datos experimentales y de estudios observacionales. Con la combinación de estas informaciones heterogéneas, se puede conseguir incluso, incrementar la capacidad de identificación de modelos multicompartimentales o no lineales, incorporar covariables adicionales o aumentar la precisión de estimación del modelo (Mould and Upton., 2012).

Los estudios farmacocinéticos poblacionales y contrariamente a los estudios farmacocinéticos tradicionales, presentan una serie de características fundamentales que podrían resumirse en las siguientes (Mould and Upton., 2013; FDA 1999):

- Permiten obtener información cinética relevante en pacientes representativos de la población a la que va dirigido el fármaco.
- Reconocen la importancia de la identificación y cuantificación de la variabilidad interindividual, interindividual e inter-ocasión en el desarrollo de un fármaco o la evaluación de un tratamiento farmacológico.
- Intentan explicar la variabilidad en el comportamiento cinético del fármaco por la identificación de variables demográficas, fisiopatológicas o ambientales.
- Intentan cuantificar en los pacientes de una población, la parte de la variabilidad que queda inexplicada por las covariables identificadas.



- Permiten simular la evolución de las concentraciones plasmáticas en diferentes situaciones.

- Permiten analizar poblaciones diferentes.

Se han desarrollado muchos métodos matemático-estadísticos para la construcción de modelos farmacocinéticos poblacionales susceptibles de ser posteriormente utilizados en la práctica clínica para la individualización de la posología. Estos métodos se pueden clasificar, desde un punto de vista estadístico, en función de las asunciones realizadas respecto a la distribución de los parámetros farmacocinéticos en paramétricos y no paramétricos. Los métodos paramétricos asumen una distribución normal o log-normal de los parámetros farmacocinéticos mientras que los métodos no paramétricos no realizan ninguna asunción sobre la distribución de los datos. Otra clasificación de los métodos de estudio poblacional es agruparlos en métodos de una etapa y de dos etapas, en función los pasos utilizados para la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales (Jiménez et al., 1997). En este sentido, el modelo no lineal de efectos mixtos, NONMEN permite estudiar los datos de población, determinando al mismo tiempo el valor típico de la población y el valor individual de los parámetros para caracterizar cualquier tipo de cinética o sistema dinámico.

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS-FARMACODINÁMICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN PACIENTES AMBULATORIOS. CONSIDERACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL.

La elección de un tratamiento antibiótico empírico en el tratamiento de la neumonía de pacientes ambulatorios se basa en la consideración de los gérmenes más frecuentemente responsables de esa infección y su patrón de sensibilidad en el área geográfica, así como las características fisiopatológicas del paciente.

Las Guías europeas y americanas marcan las pautas posológicas:

- Amoxicilina, dosis 1000 mg tres veces al día (primera elección en Europa).
- Fluoroquinolonas (En America por la ya comentado anteriormente se están convirtiendo en la terapia de 1º elección y en Europa son fármacos de 2º elección).



-Levofloxacin (500 mg una vez al día o dos veces al día en Europa o 750mg al día en America).

-Moxifloxacin (400 mg una vez al día).

El conocimiento adecuado de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos grupos de antibióticos y su variabilidad interindividual, ayudará en la evaluación de las consecuencias de la falta de adherencia del paciente sobre la eficacia de estos antibióticos en el tratamiento del paciente ambulatorio con NAC.

4.1. AMOXICILINA, COMO ANTIBIÓTICO BETALACTAMICO

Los antibióticos β -lactámicos se caracterizan por mostrar actividad bactericida, escasa toxicidad, amplio margen terapéutico (Marin et al., 2003). Estos antibióticos resultan muy importantes en la terapéutica antiinfecciosa, tanto por su potente actividad como por su amplia utilización, siendo los antimicrobianos más prescritos en atención primaria y hospitales. Tradicionalmente, los antibióticos β -lactámicos han sido el tratamiento de elección frente a las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad (Calbo and Garau., 2005).

Dentro del grupo de los β -lactámicos se engloba un gran número de compuestos antimicrobianos, constituyendo la familia más numerosa de antibióticos. Además de los dos grupos más amplios en número y de mayor importancia, Penicilinas y Cefalosporinas, se han desarrollado otros como Carbapenems, Monobactámicos (Fig.4.)

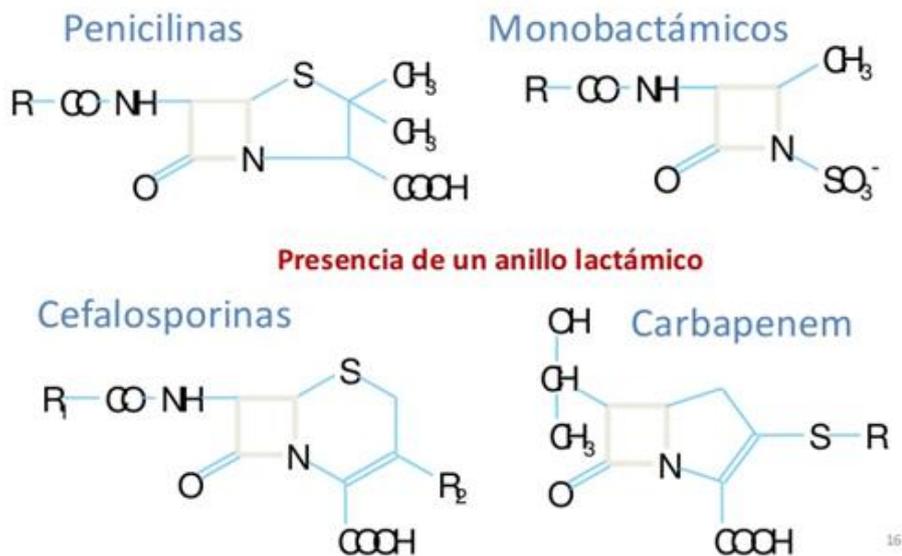


Fig.4- Estructura química de los distintos β -lactámicos. Tomada de Flórez et al, 2013.

Los antibióticos β -lactámicos se caracterizan por presentar en su estructura química un anillo β -lactámico que resulta esencial para la actividad. Para dar lugar a los diferentes grupos, el anillo central puede ser modificado mediante la unión de otros radicales, normalmente anillos heterocíclicos, que en algunos tipos de β -lactámicos están complementados con cadenas laterales. Todas las modificaciones estructurales, influyen en las propiedades farmacodinámicas, espectro y actividad (afinidad por las dianas o por las β -lactamasas), así como en las propiedades farmacocinéticas, de absorción, distribución y eliminación.

La Amoxicilina es una penicilina semisintética que fue desarrollada por la introducción de un grupo hidroxilo en la cadena lateral (Fig.5). Este cambio dio lugar a pequeños cambios en sus propiedades físico-químicas, que permitió su administración por vía oral. Comenzó a utilizarse en el año 1972 de forma empírica, antes de que el conocimiento de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que se van a explicar a continuación, se considerasen básicas para el uso terapéutico y el ajuste de su dosificación. No siempre existen estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos poblacionales adecuados, como recomienda EMA, para este fármaco que hayan sido utilizados en su ajuste de dosificación (EMA-2).

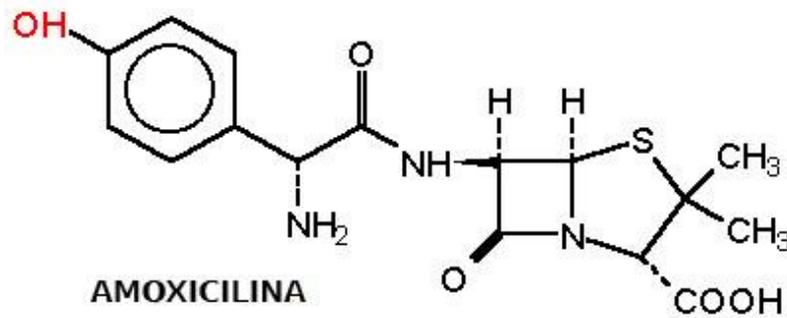


Fig.5- Estructura química de la Amoxicilina.

4.1.1. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS:

Su efecto farmacodinámico es consecuencia de un mecanismo de acción que consiste en la inhibición de las últimas etapas de la síntesis de la pared celular bacteriana y la posterior muerte celular (Tipper, 1979). En las bacterias Gram(+) como *S.Pneumoniae*, la pared celular está formada por una capa gruesa de peptidoglucano, mientras que en las Gram(-), como *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, presenta una pared más fina y compleja formada por una membrana externa y una delgada capa de peptidoglucano.

El peptidoglucano es la principal estructura que proporciona a la bacteria su forma y ofrece resistencia a la lisis osmótica. Está formado por largas cadenas compuestas por dos azúcares: N-acetilglucosamina (NAG) y Nacetilmurámico (NAM). En la última etapa de la síntesis del peptidoglucano se forma una malla con estas cadenas en las que el NAM fija cadenas de tetrapéptidos directamente Gram(-) o mediante un pentapéptido de glicina Gram(+). Esta etapa, en la que se realizan las reacciones de transpeptidación, es llevada a cabo por las proteínas de unión a penicilina (PBP), las cuales se localizan generalmente en la cara externa de la membrana citoplasmática. Los antibióticos β -lactámicos se unen covalentemente al sitio activo de estas proteínas impidiendo el desempeño de su función. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse debido a la presión osmótica intracelular (Fig.6).

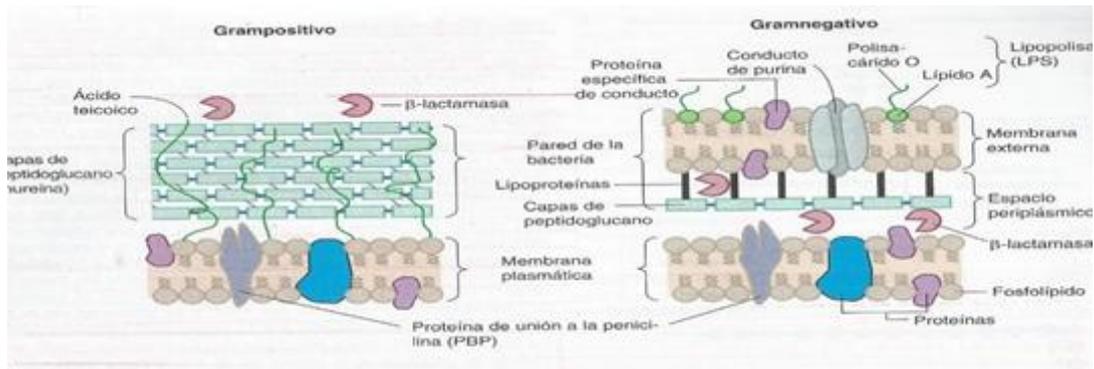


Fig.6- Lugar de unión de la Amoxicilina en la pared bacteriana. Figura tomada de Goodman, 2006.

Por tanto, para que los β -lactámicos sean activos es necesario que la bacteria se encuentre en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular (Marin et al., 2003).

De este modo, su espectro de acción abarca bacterias Gram(+), Gram(-) y espiroquetas; no siendo activos frente a *Mycoplasmas*, ya que éstos carecen de pared bacteriana, ni frente a bacterias intracelulares como *Chlamydia pneumoniae* y *Rickettsia* (García Rodríguez, 2006). De forma descriptiva, el espectro de acción de Amoxicilina comprende los siguientes gérmenes entre otros:

-Cocos Gram(+):

S.Pyogenes, *S.Agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *S.Pneumoniae*, *S.* grupo «viridans», *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Peptostreptococcus*.

- Cocos Gram(-):

Neisseria meningitidis, *Neisseria gonorrhoeae*.

-Bacilos Gram(+):

Corynebacterium diphtheriae, *Clostridium*, *Listeria monocytogenes*.

-Bacilos Gram(-):

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

En Europa la susceptibilidad del *S.Pneumoniae*, microorganismo responsable de la NAC en pacientes ambulatorios, frente a la Amoxicilina presenta una gran variabilidad farmacodinámica en los distintos países europeos, pudiendo clasificar diferentes zonas de distinta sensibilidad frente a



este germen (Woodhead et al., 2011; Perez-Trallero et al., 2010; EDCD, 2014), como puede verse en la figura 7:

Zonas de alta sensibilidad, donde el valor del MIC₉₀ encontrado en más del 90% de los cultivos "in vitro" de los pacientes puede ser de 0.064 µg/ml.

Zonas de resistencia intermedia, donde el valor del MIC₉₀ encontrado en los cultivos "in vitro" del los pacientes puede estar comprendido entre 0.2 hasta 1 µg/ml.

Zonas de alta resistencia, donde el valor del MIC₉₀ encontrado puede alcanzar 4 µg/ml.

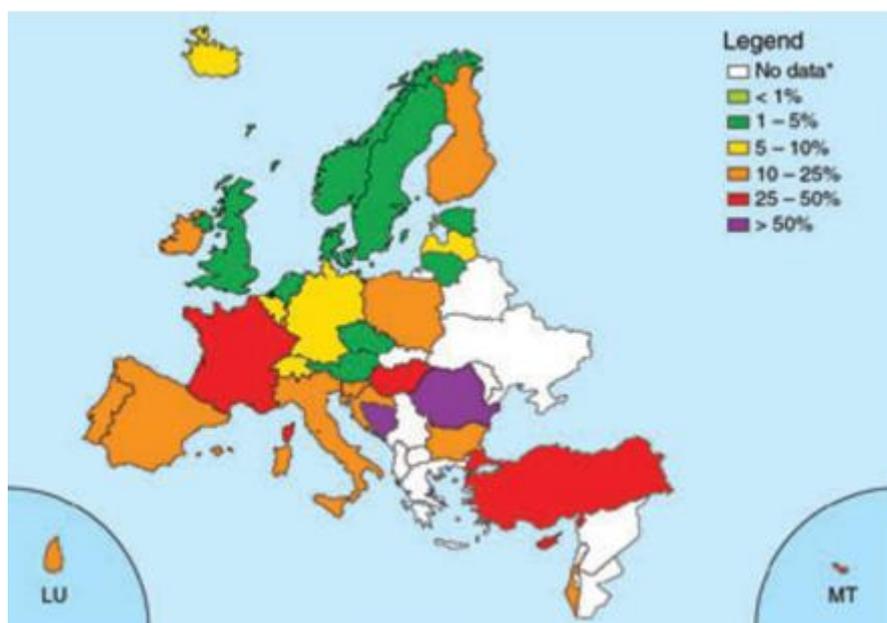


Fig.7-Proporción de cepas de *S. pneumoniae* no susceptibles a Penicilinas. Tomada de Woodhead et al, 2011.

En Norte-America también existen zonas de alta resistencia a Amoxicilina. La tasa de *S.Pneumoniae* no susceptible a Penicilinas parece ser del 33%, distinguiéndose por tanta zonas de alta sensibilidad y zonas de alta resistencia (Asin et al., 2012; Biedenbach et al., 2006; Jones et al., 2013; Johnson et al., 2006).



4.1.2. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

- 4.1.2.1. Absorción

La Amoxicilina muestra una marcada mejoría en cuanto a la absorción gastrointestinal frente a la otra Aminopenicilina ya existente, la Ampicilina. Después de administrarse oralmente, es rápida y bien absorbida dependiendo de la dosis administrada. Una alta fracción de dosis alcanza la circulación sistémica en un corto tiempo. Para una población adulta (Paintaud et al., 1992), t_{max} es de 0.72 h y la $C_{p_{max}}$ alcanzada tras una dosis de 500mg es de 8.8 mg/l. Similares resultados se han publicado para la población pediátrica (Fonseca et al., 2003).

Existe una gran controversia en lo que se refiere a los mecanismos implicados en la absorción de la Amoxicilina, ya que parece claro que su proceso de absorción tras la administración por vía extravascular es complejo. Existe amplia evidencia en literatura que sugiere que el proceso de absorción de la Amoxicilina no ocurre simplemente por difusión pasiva, sino también a través de transportadores activos utilizados por muchos β -lactámicos. Estos son mecanismos saturables (Fonseca et al., 2003; Sánchez-Navarro, 2005a; Sinko et al., 1988; Sinko et al., 1989) y pueden ser responsables de la reducción en el grado de absorción con el aumento de la dosis.

La Amoxicilina es un ácido débil que presenta un grupo carboxílico con un valor de K_a de 2.4, encontrándose a pH del estómago en forma molecular no ionizada; pero a pH del intestino delgado donde se produce la máxima absorción, la Amoxicilina se encuentra prácticamente en su forma ionizada. Las formas no ionizadas, capaces de atravesar membranas se absorberán a través de difusión pasiva. Las formas ionizadas, mayoritaria a pH intestinal, parecen absorberse a través de un mecanismo de difusión facilitada que utiliza mecanismos especializados de transporte descritos en estudios en animales (Nakashima et al., 1984; Oh et al., 1992; Sinko et al., 1988; Torres-Molina et al., 1992), y en humanos (Paintaud et al., 1992; Sjoval et al., 1985-a; Sjoval et al., 1992; Barr et al., 1994), sin gasto de energía, a favor de un gradiente de concentración.

Dalhoff et al., 1981 demostraron un aumento proporcional del AUC al aumentar las dosis intravenosas de Amoxicilina de 250, 500, 1000 2000 hasta 5000 mg. En cambio cuando el fármaco se administra por vía oral no se presenta esta relación (De Velde et al., 2016), Estos estudios recientes confirman la hipótesis planteada por los diversos autores (Adam et al, 1982; Arancibia et al, 1980; Sjoval et al., 1985-a) que propone que el proceso de saturación de la absorción se debe



a otros mecanismos relacionados con el mecanismo de absorción de la Amoxicilina, como los descritos anteriormente.

Para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos de absorción, K_a y F , evidentemente, los modelos de absorción lineal no se pueden aplicar para este antibiótico y modelos alternativos no lineales deben ser desarrollados. Inicialmente, se ha propuesto un modelo de absorción retardada por Piotrovskij, et al., 1994. Estos autores utilizando datos farmacocinéticos de la Amoxicilina obtenidos en 6 voluntarios sanos que recibieron 500 y 3000 mg de Amoxicilina por vía oral y 500 mg por vía intravenosa previamente publicados por Paintaud et al., 1992, diseñaron un modelo con una absorción no lineal para este fármaco. De Velde et al., 2016, confirma este modelo farmacocinético de absorción no lineal en un grupo de 14 voluntarios sanos recibiendo Amoxicilina-clavulánico por vía oral.

Por lo tanto, el proceso de absorción de la Amoxicilina parece ser dosis dependiente, como ha sido confirmado por Chulavatnatol et al., 1994; Paintaud et al., 1992; Sjovall et al., 1985-a; Sjovall et al., 1992; Spyker et al., 1977; Torres-Molina et al., 1992; Velde et al., 2016). Su t_{max} se retrasa al aumentar la dosis y su biodisponibilidad disminuye al aumentar la dosis.

Existe un gran rango de variabilidad en la absorción oral de Amoxicilina, mostrando una variabilidad importante especialmente en la biodisponibilidad (15-93%). Esta parece estar influenciada por:

- La dosis oral administrada (como ya ha sido ampliamente comentado)
- Los alimentos, en general, no alteran la absorción. Pueden retrasar ligeramente las concentraciones plasmáticas máxima de Amoxicilina, pero en ningún modo alteran la cantidad total absorbida (Eshelman et al., 1978; Lutz et al., 1987; Yazdani-Brojeni et al., 2014). Pero, dietas muy ricas en fibra disminuyen la biodisponibilidad de Amoxicilina (Lutz et al., 1987).
- El volumen de agua ingerido influye en la cantidad de Amoxicilina absorbida. Se ha visto que la disminución del volumen de agua ingerido con la Amoxicilina de 250 ml a 25 ml, disminuye la absorción de esta en sujetos en ayunas (Wellig, 1997).
- La formulación farmacéutica empleada.



-4.1.2.2. Distribución

La farmacocinética de la Amoxicilina vía intravenosa ha sido bien descrita y existe una coherencia entre los datos de literatura reportados por distintos autores (Arancibia et al., 1980; Paintaud et al., 1992; Sjøvall et al., 1985-a; Sjøvall et al., 1985-b; Spyker et al., 1977; Zarowny et al., 1974) y a partir de ellos se han estudiado las características de distribución y eliminación de este fármaco.

Su distribución está caracterizada por un rápido acceso a tejidos periféricos. El volumen de distribución es de 20.2 l para una población adulta (Arancibia et al., 1980; Paintaud et al., 1992), lo cual indica que este fármaco sale de sangre y es distribuido por los tejidos del organismo. Se ha descrito que se alcanzan concentraciones efectivas antibacterianas en líquido pleural, pericardio, líquido sinovial (Reed, 1996) fluido ascítico (Grange et al., 1989), tejido de huesos (Weismeier et al., 1989), tejidos ginecológicos (Reed, 1998; Todd et al., 1990) y en los tejidos de senos nasales (Dinis et al., 2000). El paso al SNC, sin embargo, es escaso en condiciones normales. En el caso de la Amoxicilina ha sido publicado que tiene una penetración subóptima en el fluido cerebro espinal incluso en pacientes con leve o severa inflamación de las meninges (Bakken et al., 1986; Decazes et al., 1987). La penetración en el tejido pulmonar es moderada (Cook et al., 1994; Cox et al., 1989), sin embargo la concentración en mucosa bronquial es superior a la encontrada en moco o en esputo (Gould et al., 1994). La concentración intracelular de la droga es muy pobre en macrófagos alveolares y otras células fagocíticas (Cook et al., 1994), por lo que no es activa frente a gérmenes intracelulares.

El grado de unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 18% (Zarowny et al., 1974).

Los escasos estudios farmacocinéticos publicados para la Amoxicilina que determinan el valor del volumen de distribución, lo calculan respecto del peso del individuo (Arancibia et al., 1980; Haeseker et al., 2014; Li et al., 2009; Sjøvall et al., 1986; Spyker et al., 1977). Estos estudios estaban realizados en pacientes de peso normal.

No se dispone de estudios farmacocinéticos publicados que expliquen cómo se produce este proceso de distribución en pacientes obesos y por lo tanto esta variabilidad interindividual es desconocida; pero sin embargo, si se detecta la necesidad de disponer de mayor conocimiento en



este grupo de pacientes que ayudaría en su ajuste de dosificación, ya que algunas evidencias sugieren que la respuesta a los tratamientos antimicrobianos es peor en la obesidad. Longo et al., 2013 en una revisión, relaciono el fallo de la terapia antimicrobiana con dosis inadecuadas de antibióticos en pacientes obesos, dentro de los que se encontraba la Amoxicilina. No se tuvo en cuenta la modificación de los parámetros farmacocinéticos aclaramiento y volumen de distribución presentes en este tipo de pacientes en el ajuste de dosis.

Respecto a las Penicilinas, existen pocas publicaciones que ayuden a resolver esta incógnita, y ninguna para la Amoxicilina. Autores como Cheatham (Cheatham et al., 2013), en un estudio publicado para Meropenem en una población con obesidad mórbida hospitalizados en cuidados intensivo, señalo que la covariable que mejor explicaba la variabilidad interindividual en el parámetro volumen de distribución era el LBW (peso no grasa)

Se ha publicado una correlación positiva entre el volumen de distribución de antibióticos hidrofílicos y el índice corrector del peso LBW, agua corporal y volumen plasmático, los cuales están significativamente aumentados en los pacientes obesos (Cheatham et al., 2013; Falagas et al. 2010; Longo et al., 2013). Los fármacos hidrófilos no se disuelven bien en el tejido adiposo pero pueden tener incrementado el volumen de distribución en presencia de obesidad. La explicación de este hecho es que el 30% de la composición de los adipocitos es agua. Los pacientes obesos tienden a tener un LBW más elevado que el correspondiente a un peso normal (Falagas et al., 2010)

Los estudios de simulación farmacocinética podrían ayudar a orientar este aspecto, aunque después más ensayos clínicos controlados serán necesarios para clarificar este hecho. Los pacientes obesos son un subgrupo de la población en continuo aumento en los países desarrollados. Debido a sus características especiales, los parámetros farmacocinéticos de distribución de la Amoxicilina podrían estar influidos por los cambios fisiológicos propios de estos pacientes.

-4.1.2.3. Eliminación

La vía renal es la mayor ruta de eliminación de la Amoxicilina (Sjovall et al., 1985-b) y representa un 80% del aclaramiento sistémico total. El aclaramiento de este fármaco es mayor que el ratio de filtración glomerular debido a la secreción tubular, lo que concuerda con una



disminución del grado de excreción de Amoxicilina en administración concomitante con Probenecid (Staniforth et al., 1983). Del 10-25% de la dosis sufre metabolismo hepático y es excretado a través de la bilis en forma inactiva como ácido peniciloico (Arancibia et al., 1980).

Para la Amoxicilina, se ha descrito ampliamente que su eliminación es función del aclaramiento de creatinina. Por otro lado, el aclaramiento de creatinina como se ve reflejado en la fórmula de Cockcroft-Gault depende de las covariables edad, peso, creatinina sérica y sexo (*Ec. 1*).

$$CL_{CR} = \frac{(140 - edad) \times Peso}{72 \times CR_p} \quad \text{Ec.1}$$

Por lo tanto, la variabilidad interindividual en el aclaramiento de Amoxicilina puede verse explicada por:

- La función renal del paciente: (Sjovall et al., 1985-b; Sjovall et al., 1986; Carlier et al., 2013; Haeseker et al., 2014; Humbert et al., 1979).
- La edad del paciente, jóvenes, adultos, ancianos: (Sjovall et al., 1985-b; Sjovall et al., 1986; Carlier et al., 2013; Haeseker et al., 2014; Humbert et al., 1979).
- El peso del paciente dentro de rangos normales: (Sjovall et al., 1985-b; Sjovall et al., 1986; Carlier et al., 2013; Haeseker et al., 2014; Humbert et al., 1979; Kiffer et al., 2011).

Aunque no existen estudios Fc de la Amoxicilina en pacientes con sobrepeso y obesidad, de nuevo, distintos autores señalan la necesidad utilizar algún índice corrector para la covariable peso (Al-Dorzi et al., 2014; Falagas et al., 2010; Longo et al., 2013) que pueda ser utilizada covariable predictora de su variabilidad a nivel del aclaramiento sistémico. Para otros β -lactámicos se dispone también de escasos estudios. Cheatham et al., 2014 estudiaron la farmacocinética de Meropenem en pacientes críticos con obesidad mórbida. En este artículo, el aclaramiento de creatinina fue calculado según la fórmula de Cockcroft –Gault donde el peso había sido parametrizado como LBW y correlaciono con el aclaramiento sistémico del fármaco. Los autores llegaron a la conclusión mediante simulaciones de Montecarlo de que las dosis estándar son suficientes para lograr la eficacia clínica en esta población. Para este mismo fármaco, Pai et al., 2015 en un estudio Fc-Fd realizado en una población de pacientes con sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida, determinó que la variabilidad interindividual del aclaramiento sistémico se correlacionaba con el aclaramiento



de creatinina, calculó utilizando la covariable ABW (Adjusted Body Weight) en lugar del peso total en el aclaramiento de creatinina. Por el contrario, Cheatham et al., 2012 determino para Piperacilina y Tazobactam que el aclaramiento sistémico aumento en función del peso de los pacientes calculados basado en el LBW. El volumen de distribución aumento en estos pacientes. El cambio de estos parámetros podría ser la causa de la necesidad de dosis mayores para lograr las mismas exposiciones que en los pacientes no obesos.

En consecuencia, de nuevo, parece necesaria una mayor investigación en este campo para dilucidar como se va a producir la eliminación de Amoxicilina, como β -lactámico, en estos pacientes, y determinar si será necesario realizar ajustes de dosis respecto a la dosis empírica utilizada en la población de peso normal. En este sentido, después de esta revisión, parece conveniente la realización de estudios clínicos en población con pacientes con diferentes pesos corporales para estudiar la influencia del peso corporal en los parámetros farmacocinéticos y simular diferentes dosis para lograr exposiciones Fc Fd adecuadas de Amoxicilina. Mientras estos se desarrollan, autores como Janmahasatian et al., 2008 recomiendan utilizar el factor LBW en vez del peso total para el cálculo del aclaramiento sistémico de fármacos cuya principal vía de eliminación es la filtración glomerular. Como consecuencia de los procesos de distribución y eliminación, su corta semivida de eliminación terminal, $t_{1/2r}$, de 1.2 h-s en adultos (Sjovall et al., 1985-b), indica que la Amoxicilina, como otras Penicilinas, es rápidamente eliminada del cuerpo y no se acumula tras administrar repetidas dosis en individuos con función renal normal.

4.1.3. INDICE FARMACOCINETICO-FARMACODINAMICO RELACIONADO CON LA EFICACIA CLINICA ANTIMICROBIANA.

Para los β -lactámicos, el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia antimicrobiana es el tiempo que la concentración libre del fármaco en sangre es superior a la concentración mínima inhibitoria (MIC_{90}) durante el intervalo posológico ($fT \geq MIC_{90}$) (Craig, 1998; Jacobs, 2001; Turnidge, 1998).

Especialmente cuando este índice se alcanzada por encima 50% del intervalo posológico de administración de la dosis se han predicho respuestas satisfactoria con Amoxicilina en infecciones respiratorias, como otitis media y NAC (Dagan, 2007; Fonseca et al., 2003).



4.2. LEVOFLOXACINO Y MOXIFLOXACINO, COMO FLUOROQUINOLONAS.

La primera de las Quinolonas, ácido Nalidíxico, se introdujo para su uso clínico en 1962. A partir de esta se obtienen nuevos compuestos, denominados Fluoroquinolonas, introduciendo un átomo de flúor en la posición C-6 de la molécula de Quinolona. La introducción de este átomo mejoró las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de este nuevo grupo de antibióticos. A este grupo pertenecen antibióticos como el Levofloxacinó y Moxifloxacinó (Hooper, 2000; Zhanel et al., 1999-a).

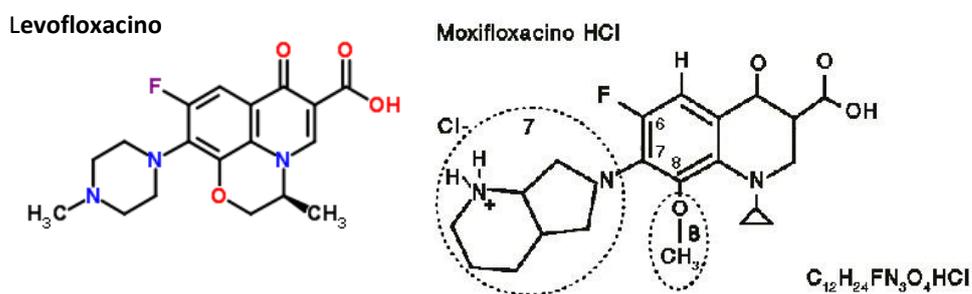


Fig.8-Estructura química de las moléculas de Levofloxacinó y Moxifloxacinó

4.2.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Su efecto farmacodinámico, como antibióticos bactericidas, es consecuencia de un mecanismo de acción que consiste en la inhibición de las enzimas bacterianas, topoisomerasa tipo II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV (Hooper, 2000; Zhanel et al., 1999-a). Estas enzimas actúan sobre ADN girasa, la cual es responsable de introducir giros superhelicoidales negativos en el ADN bacteriano, por lo que las topoisomerasas son enzimas esenciales que juegan un papel crucial en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano.

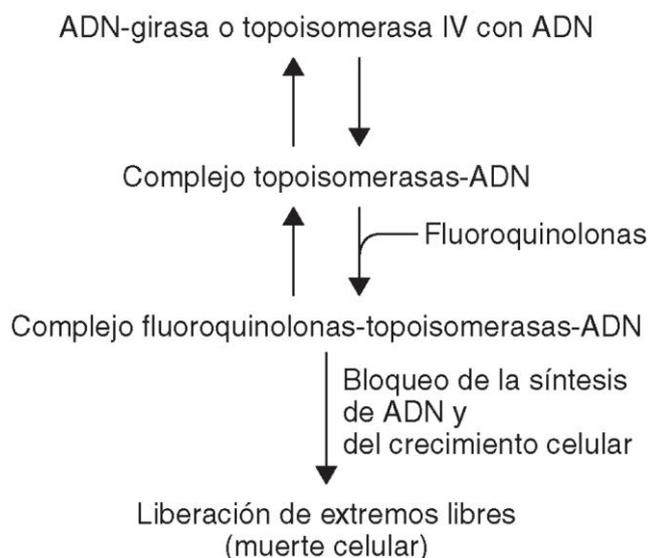


Fig.9- Mecanismo de acción de las Fluoroquinolonas.

El espectro de acción de las primeras Quinolonas como Ciprofloxacino era específico para contra bacilos Gram(-), pero con dudosa utilidad contra importantes patógenos Gram(+). En los últimos años hemos visto como el desarrollo de las nuevas Fluoroquinolonas, como Levofloxacino y Moxifloxacino, han mejorado su eficacia y potencia contra organismos Gram(+) y/o anaerobios, manteniendo al mismo tiempo la actividad Gram(-). De particular interés, es la mayor actividad de las nuevas Fluoroquinolonas contra *S.Pneumoniae* y otros patógenos, tales como *Chlamydia Pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, haciéndolos altamente eficaz en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (Zhanet et al., 1999-a). Debido a que los Betalactamicos pueden perder eficacia frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* por presentar incidencia de resistencia, las nuevas Fluoroquinolonas como Levofloxacino y Moxifloxacino principalmente se han convertido en importantes alternativas para el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (Mandell et al 2007).

La variabilidad farmacodinámica para Fluoroquinolonas, de nuevo, debe de ser considerada según región geográfica y el microorganismo. Sin embargo, para los gérmenes responsables de NAC en pacientes ambulatorios, en Norte-America y Europa, la tasa de resistencia frente a *S.Pneumoniae* es muy baja, del 1-3% y frente a *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* prácticamente no hay resistencias (Biedenbach et al., 2006; Jones et al., 2013).



4.2.2. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:

Se presentan a continuación en la tabla 4 los parámetros farmacocinéticos recogidos en la literatura:

-4.2.2.1. Absorción:

Todas las nuevas Fluoroquinolonas se absorben bien tras la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{max}) dentro de aproximadamente 1 a 2 h después de la administración oral. La biodisponibilidad para Levofloxacino es del 99% (Chien et al., 1997; Chien et al., 1998; Fish et al., 1997) y del 86% para Moxifloxacino (Stass et al., 1999). Un número de las investigaciones sobre el efecto de los alimentos sobre su farmacocinética, han demostrado que a pesar de que la ingesta de alimentos puede retrasar la absorción, no causa alteraciones clínicamente significativas en su biodisponibilidad, calculada a partir del el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (Zhanel et al., 2002). Por lo tanto, todas estas nuevas Fluoroquinolonas se puede dar por vía oral sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

-4.2.2.2. Distribución:

Las nuevas Fluoroquinolonas tienen elevados volúmenes de distribución, siendo para el Levofloxacino de 1.1 l/kg y para Moxifloxacino de 3.3 l/kg. Ambos fármacos parecen tener una buena penetración en los macrófagos alveolares, mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial y la saliva. Las concentraciones tisulares y de fluidos a menudo exceden inicialmente las concentraciones séricas (Andrews et al., 1997; Fish et al, 1997; Gotfried et al., 2001; Sullivan et al., 1999; Zhanel et al., 1999; Zhanel et al., 2002), pero tras el equilibrio de concentraciones tejido-plasma que se produce en la administración repetida de antibiótico, la relación concentración tejido-plasma es de 1.1 mg/ml para el Levofloxacino (Gotfried et al., 2001). Su grado de unión a proteínas plasmáticas es del 31% para Levofloxacino (Zhanel et al., 1999-a) y 48% para Moxifloxacino (Stass et al., 1998).

La variabilidad interindividual del volumen de distribución para Levofloxacino ha sido estudiada por Preston et al (Preston et al., 1998a), los cuales definieron mediante un estudio farmacocinético poblacional que parece estar relacionada con factores como:



Edad: se estableció una relación inversamente proporcional entre la edad y el volumen de distribución. Fish et al., 1997 habían encontrado previamente esta relación. Sin embargo esta covariable no está casi estudiada en la población pediátrica (Chien et al., 2005; Fish et al., 1997).

Sexo: *observaron que el volumen* de distribución puede ser menor en mujeres que en hombres. Similares observaciones fueron aportadas por otros autores como Fish et al., 1997).

Raza: diferencias en el volumen de distribución del Levofloxacin han sido publicadas para distintas razas, siendo la raza caucasiana la que tiene volumen de distribución mayor. Sin embargo, Fish et al., 1997 en su revisión consideran que este factor no afecta al volumen de distribución.

Peso: en este estudio realizado en pacientes con rangos de peso normal no consideraron que esta covariable modificara el parametro volumen de distribución. Existen algunos estudios para este fármaco en pacientes obesos (Pai et al., 2014), que tampoco consideran la influencia de esta covariable en el volumen de distribución.

La variabilidad del volumen de distribución para Moxifloxacin ha sido estudiada por Nighingale et al., 2000. Estos autores en un estudio realizado con 36 voluntarios sanos (jóvenes, ancianos, hombres y mujeres) consideraron que ni la edad ni el sexo afectaban significativamente a los parámetros farmacocinéticos del fármaco. Sin embargo correlacionaron este parametro con el peso corporal. Otros escasos estudios publicados parecen indicar que el porcentaje de peso libre de grasa (LBW) es el factor fisiológico que influye en la variabilidad interindividual del volumen de distribución de Moxifloxacin (Grosjean et al, 2012), aunque solo se han realizado en pacientes de peso normal.

-4.2.2.3. Eliminación:

Levofloxacin es excretado en la orina como fármaco inalterado (83%), lo que indica que se somete principalmente a la eliminación renal, que depende del aclaramiento de creatinina (Fish et al., 1997). Dicho parametro, de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault depende a su vez de las covariables edad, peso, creatinina sérica y sexo.



Por el contrario, Moxifloxacino se elimina predominantemente por vía hepática (Miravittles et al., 2008; Nightingale et al., 2000-a; Stass et al., 1999; Stass et al., 2001).

De nuevo basándonos en el artículo de Preston et al., 1998-a, el aclaramiento del Levofloxacino puede verse modificado por diversos factores fisiopatológicos como:

Edad: se estableció una relación inversa entre la edad y este parámetro. Autores como (Noreddin et al., 2004; Leroy et al., 2012) corroboraron que los pacientes ancianos tienen menor aclaramiento que los jóvenes.

Raza: se encontraron diferencias importantes en el aclaramiento del Levofloxacino, en este estudio la raza hispánica es la que elimina más lentamente en comparación con la raza caucásica o negra.

Sexo: este factor influía sobre el aclaramiento total del fármaco al influir sobre el aclaramiento de creatinina.

Peso: La mayoría de los estudios determinan la influencia del peso, pero son realizados en pacientes de peso normal y existen pocos estudios publicados del en pacientes con sobrepeso y obesidad. Así autores como Pai et al., 2014 en un estudio en obesos observaron que el aclaramiento del fármaco era superior respecto de los individuos de peso normal, e introducen la covariable IBW (Ideal Body Weight) para el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

El aclaramiento del Moxifloxacino parece verse modificado solo por el peso libre de grasa (LBW) (Grosjean et al., 2012). Otros factores como edad, función renal o hepática, raza no se ha demostrado que sean responsables de su variabilidad interindividual (Sullivan et al., 2001; Nightingale, 2000)

Levofloxacino presenta una vida media de 6.9 h (Fish et al., 1997) y Moxifloxacino de 9.9 h (Stass et al., 1999).



	F (%)	f_u (%)	$t_{1/2}$ (h)	Vd/F (l/kg)	CL/F (l/h)	Ref.
Levofloxacin	99	69	6.91	1.11	10.57	Chien et al., 1997 Chien et al., 1998 Fish et al., 1997
Moxifloxacin	86	52	9.91	3.30	12	Stass et al., 1998 Stass et al., 1999 Stass et al., 2001 Nightingale, 2000

Tabla 4- Parámetros farmacocinéticos (F, f_u , Vd/F, CL/F) de Levofloxacin y Moxifloxacin.

4.2.3. INDICE FARMACOCINETICO-FARMACODINAMICO RELACIONADO CON LA EFICACIA CLINICA ANTIMICROBIANA

Las Fluoroquinolonas, fármacos concentración dependientes, ejercen una acción bactericida y exhiben prolongados efectos persistentes (Nightingale, 2000; Nightingale et al, 2000; Pickerill et al., 2000; Turnidge, 1999; Zhanel, 2001).

En estudios en "in vitro", animales y humanos han demostrado que el índice que mejor se correlaciona con la erradicación bacteriológica es la relación de $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ (Craig, 1998; Nightingale, 2000; Nightingale et al, 2000; Pickerill et al., 2000).

En pacientes ambulatorios con infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad como NAC causada por *S.Pneumoniae* y para los gérmenes Gram(+), datos "in vitro", en animales, y datos clínicos indican que una $fAUC_{0-24h} / MIC_{90} \geq 33.8$ es predictivo de la erradicación bacteriana y garantiza la eficacia clínica (Ambrose et al., 2008; Bhavnani et al., 2008) y para bacterias Gram(-), la eficacia clínica se alcanza cuando $fAUC_{0-24h} / MIC_{90} \geq 100$ (Noreddin et al., 2004; Noreddin et al., 2005; Noreddin et al., 2007).

El índice Cp_{max}/MIC_{90} también se correlaciona con la erradicación bacteriológica y prevención del desarrollo de resistencia durante la terapia (Craig, 1998; Hyatt et al., 1995; Preston et al., 1998; J. Turnidge, 1999).



5. Idoneidad de los antibióticos en situaciones de falta de adherencia al régimen posológico.

El objetivo de la terapéutica es mantener la acción de un fármaco de forma continuada durante el tratamiento de una enfermedad. La continuidad de esta acción depende de que se garantice la administración del fármaco cualitativa y cuantitativamente durante sucesivas dosis.

Cuando se interrumpe la dosificación de un fármaco o se altera su intervalo de administración por falta de adherencia al tratamiento, sus concentraciones en plasma generalmente caerán por debajo de los límites buscados con el tratamiento continuado. En consecuencia, sus acciones farmacológicas pueden verse modificadas.

Para conocer mejor las consecuencias de la falta de adherencia a un determinado régimen posológico en la exposición de un fármaco y por lo tanto su repercusión sobre la eficacia clínica, es importante considerar una propiedad definida como "Idoneidad" (Hughes, 2008; Osterberg et al., 2010). Un fármaco "idóneo" será aquel en el cual durante un determinado régimen de dosificación, su efecto terapéutico está garantizado en todo el intervalo de dosificación. Cuando el intervalo de dosificación se ve alargado por un problema de falta de adherencia, el fármaco puede ser considerado "idóneo" si la duración de acción se mantiene durante el nuevo intervalo de dosificación. En términos matemáticos, "Idoneidad" (F) se mide como la diferencia entre la duración del efecto post-dosis del medicamento (D) y el intervalo de dosificación prescrito (I): $F = D - I$ (Osterberg et al, 2010)

Un balance entre la dosis y su frecuencia de dosificación, y la "idoneidad" de un fármaco debe ser establecido para conseguir mantener la actividad farmacológica en situaciones de no adherencia al tratamiento. La pregunta clave a resolver es: *¿Cómo se puede predecir el impacto de la falta de adherencia al régimen de dosificación sobre la eficacia clínica de los fármacos y qué papel juega su diferente "idoneidad"?*

Se han intentado encontrar respuestas cuantitativas a esta pregunta para algunos fármacos mediante un diseño de estudio que, cuando se considera ético, establece la realización de estudios de doble ciego controlados en los que a un grupo de pacientes en tratamiento confirmado con un fármaco se les administra una dosis de placebo en lugar del fármaco, y se



realizan frecuentes medidas del efecto farmacológico para determinar cuánto tiempo se mantiene el efecto farmacológico tras la administración de la última dosis.

Este diseño del estudio, conocido como sustitución de placebo por fármaco activo (PSA), se comenzó a desarrollar en el campo de la contracepción oral después de 1970 y sirvió para establecer la dosis de estrógeno en las píldoras contraceptivas. También en 1990, el diseño PSA se usó para comparar la duración de acción de dos bloqueantes beta-adrenérgicos administrados una vez al día, Atenolol y Betaxolol (Johnson et al., 1994). Otro estudio interesante fue el realizado por Rosenbaum et al 1998 con fármacos antidepressivos. Estos autores llevaron a cabo un estudio de sustitución de 5 a 8 días con placebo en pacientes que estaban siendo tratadas por depresión con Fluoxetina o Paroxetina. Los autores utilizaron varios instrumentos validados, incluyendo el D Hamilton Rating Scale para la depresión, como una medida de la acción de los fármacos. En los pacientes previamente tratados con Fluoxetina, las puntuaciones obtenidas con este test permanecieron inalteradas antes y después del período de la administración de placebo, mientras que el grupo de pacientes previamente tratados con Paroxetina tuvieron aumentos en sus escalas de valoración de Hamilton D después del período de la administración de placebo. Además, pacientes previamente tratados con Paroxetina experimentada más síntomas somáticos y psicológicos de angustia durante el período de sustitución de placebo que los pacientes en los grupos de Fluoxetina. Parece que la diferente idoneidad de estos antidepressivos puede jugar un papel determinante en su eficacia farmacológica en situaciones de no adherencia al tratamiento.

La idoneidad del fármaco está directamente relacionada con las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas del fármaco y su variabilidad interindividual (Boissel et al., 2002; Hughes, 2008). Para algunos fármacos, su diferente "idoneidad" puede estar relacionada con sus diferencias farmacocinéticas, especialmente en la vida media del fármaco. Por ejemplo, los diuréticos tiazídicos, como Clortalidona (vida media de eliminación de 47 h) e Hidroclorotiazida (vida media de 2.5 h), presentan diferentes grados de "idoneidad" como fármacos en el tratamiento de la hipertensión arterial, como se demuestra por la mayor duración de la acción antihipertensiva de Clortalidona (24-72 h) que de Hidroclorotiazida (6-12 h) (Florez, 2013). Una mayor vida media de un fármaco respecto de otro, en igualdad de propiedades farmacodinámicas, podría ser responsable de una mayor idoneidad en situaciones de falta de adherencia. Discusión



Para otros fármacos, como Omeprazol, Clopidogrel, Aspirina y Warfarina, su "idoneidad" es debida a un prolongado efecto farmacodinámico, explicado por la inactivación permanente de un receptor o una enzima, ya que la regeneración ocurre lentamente, y se ha visto que su acción farmacológica puede continuar por períodos de tiempo considerablemente más allá de la desaparición del fármaco del plasma. Este hecho de nuevo puede ser muy útil en situaciones de falta de adherencia y por lo tanto, este tipo de fármacos pueden presentar adecuada idoneidad en estos escenarios.

Las diferencias en la naturaleza de los lugares de la acción de los fármacos son aquí fundamentales: los fármacos pueden modular mecanismos homeostáticos en el individuo o pueden bloquean la replicación de células malignas, microorganismos (bacterias, parásitos, hongos y virus).

Durante el tratamiento con fármacos del primer grupo, se puede esperar cierto grado de neutralización homeostática a las acciones del fármaco. En su mayor parte, sin embargo, estas acciones pueden ser relativamente pequeñas y además se pueden desarrollar en diferentes escalas de tiempo que la acción del fármaco. En situaciones de falta de adherencia, las consecuencias sobre el efecto farmacológico del fármaco no son fácilmente previsible (Hughes 2008).

En contraste, para los fármacos del segundo grupo, las acciones de los fármacos, que por ejemplo bloquean la replicación de microorganismos, a veces se pueden superar mediante la selección natural de la serie resistente de los microorganismos, originalmente sensible al medicamento, que se desarrollan a través de mutaciones durante los períodos en los que la adherencia inadecuada a un tratamiento antimicrobiano crea periodos de oportunidad para la replicación y la selección natural de gérmenes mutantes resistentes a los fármacos. Una sola ocasión en la que se produzca un incremento del intervalo entre dos dosis consecutivas produce una baja exposición al fármaco y pueden ser suficiente para permitir que el proceso de replicación y concomitante mutaciones se produzca y pueda generar microorganismos resistentes a los medicamentos. Los resultados son bien conocidos: resistencia bacteriana a ciertos antibióticos, resistencia a agentes antineoplásicos por ciertos tipos de cáncer, la resistencia a los antivirales por ciertos virus, resistencia a los antifúngicos por ciertos hongos y resistencia por ciertos parásitos, por ejemplo, la malaria (Urquhart et al 2016).



La "idoneidad" de un fármaco es también dependiente de la dosis. Por lo que un método para mejorar esta propiedad en situaciones de falta de adherencia podría ser aumentar la dosis administrada. Esto está obviamente limitado por la dosis tóxica del fármaco. Por ejemplo, está claramente establecida una mayor probabilidad de eventos tromboticos intravasculares para las altas dosis orales de fármacos anticonceptivos, en comparación con las dosis bajas, lo que limita su uso en la práctica clínica. Para mejorar la "idoneidad", este aumento de dosis no debería ser recomendado para un fármaco de alto riesgo si ya está dosificado cerca de sus límites de toxicidad (Urquhart., 2010).

En el caso de los medicamentos antiinfecciosos, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas serán también determinantes responsables de su "idoneidad" y por lo tanto, del éxito del tratamiento en situaciones de falta de adherencia. La replicación del patógeno es inhibida si se alcanzan niveles adecuados en el lugar de la infección, mientras que concentraciones excesivas ligadas a su toxicidad deben evitarse.

En el tratamiento de pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad no se dispone de publicaciones que nos aporten información sobre las consecuencias de la falta de adherencia en la respuesta antimicrobiana. Éticamente, no parece posible la realización de estudios sustitución de placebo por fármaco activo. Pero desde luego, es importante para el médico prescriptor conocer si puede autorizar o restringir variabilidad en el intervalo de dosificación o errores en dosis.

Por lo tanto, debido a la dificultad de cambiar los hábitos del paciente incumplidor, los estudios farmacológicos pueden ayudar al médico, y se deben centrar en la elección del fármaco y el régimen de dosificación que garantice la eficacia antimicrobiana en el paciente no cumplidor del tratamiento.

En este momento, la realización de estudios de simulación farmacocinética-farmacodinamia, basados en modelos matemáticos, puede ser una herramienta importante y ha sido demostrado ya para otros fármacos que pueden ayudar a predecir el efecto de cumplimiento deficiente del seguimiento del régimen de dosificación por parte del paciente. Rubio et al., 1992 predijo las concentraciones plasmáticas de Diltiazem, mediante el uso de parámetros farmacocinéticos individuales, para un protocolo de falta de adherencia al tratamiento medido



mediante sistemas de monitoreo. Vrijens et al., 2005 utilizo datos de cumplimiento terapéutico que había adquirido de dispositivos electrónicos de vigilancia, junto con perfiles farmacocinéticos de lopinavir prescrito para el virus de inmunodeficiencia humana pacientes (VIH). Comte et al., 2007 utilizo esta información para analizar el impacto sobre la exposición farmacocinética de incumplimiento de los regímenes de una vez y dos veces al día. Levy et al., 2000 y Blesius et al., 2006 utilizan un modelo farmacocinético vinculado a un modelo de respuesta indirecta para evaluar las consecuencias del incumplimiento con la terapia de Warfarina. Hughes et al., 2006 utilizo simulaciones farmacodinámicas para predecir la influencia de incumplimiento y discontinuación prematura sobre la eficacia de la Atorvastatina.

Objetivo



Un problema importante en la terapia antimicrobiana es el no cumplimiento por parte del paciente del régimen de dosificación prescrito en la práctica clínica. La falta de adherencia terapéutica es una causa importante de variabilidad en la exposición del fármaco y está asociada con el fallo de muchos tratamientos. La OMS propone esfuerzos multidisciplinares para intervenir en esta situación, y así factores relacionados con el entorno del paciente y del fármaco deben ser considerados.

En relación con los factores relacionados con la terapia farmacológica, los antimicrobianos necesitan ser administrados al paciente en regímenes de dosificación relativamente rígidos, de cara a mantener concentraciones plasmáticas, que permitan exposiciones del antibiótico respecto a la concentración mínima inhibitoria del patógeno que le permitan alcanzar unos índices Fc-Fd que garanticen la eficacia antimicrobiana.

En el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios, especialmente producida por *S.Pneumoniae*, las diferentes asociaciones científicas internacionales han recomendado tratamientos empíricos preferentemente con Amoxicilina, Levofloxacino y Moxifloxacino. Las características Fc-Fd, de estos diferentes antibióticos y su variabilidad interindividual, responsables de su relación dosis-respuesta antimicrobiana, pueden condicionar su potencialidad de que una determinada dosis retrasada o perdida en el paciente con falta de adherencia, pueda tener diferentes consecuencias sobre la probabilidad de alcanzar sus índices Fc-Fd relacionados con la eficacia antimicrobiana.

Para valorar las consecuencias de la falta de adherencia al tratamiento en la respuesta antimicrobiana de estos antibióticos en pacientes ambulatorios con NAC no es éticamente correcta la investigación con ensayos clínicos. Un análisis Fc-Fd poblacional con simulación de Montecarlo puede ser utilizado como herramienta para determinar la eficacia antimicrobiana de un determinado régimen de dosificación en diferentes escenarios de falta de adherencia.

Por lo tanto, el objetivo general del presente trabajo es evaluar las consecuencias de la falta de adherencia al tratamiento antimicrobiano empírico con Amoxicilina, Levofloxacino y Moxifloxacino, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en tratamiento ambulatorio, sobre su eficacia clínica antimicrobiana, medida como probabilidad de alcanzar un determinado



índice Fc-Fd basado en el análisis de sus propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas y teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de los pacientes.

Metodología



1. SELECCIÓN DE LOS ANTIBIOTICOS A ESTUDIAR Y SU REGIMEN POSOLOGICO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN PACIENTES AMBULATORIOS

Como ya se ha comentado en el apartado de antecedentes, basándonos en las Guías internacionales americanas (GNA) y europea (GE) (Mandell et al., 2007; Woodhead et al., 2011), para el tratamiento de la neumonía en pacientes ambulatorios y teniendo en cuenta las resistencias de los microorganismos para las distintas zonas geográficas los antibióticos, las pautas posológicas propuestas que serán utilizadas en este estudio son:

- Amoxicilina: 1 gr/8h (GE)
- Levofloxacino: 500 mg/24h y 750 mg/24h
- Moxifloxacino: 400 mg/24h.

2. SELECCIÓN DE MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES EN NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN PACIENTES AMBULATORIOS: VALORES DE MIC₉₀

En la Neumonía Adquirida en la Comunidad de tratamiento ambulatorio, aunque no siempre se puede identificar al microorganismo causal se sabe que el principal agente en cualquier región del mundo es el *S.Pneumoniae*. Los otros agentes causales más frecuentes son también bacterias extracelulares, especialmente el *H.Influenzae*, y *M.Catarrhalis*.

Para estos agentes microbiológicos, el valor del MIC está disponible en la base de datos de European Committee on antimicrobial susceptibility testing., (EUCAST-1), es un comité perteneciente a la ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), constituido por expertos de las sociedades nacionales de microbiología clínica y/o enfermedades infecciosas y por comités nacionales, que establecen los puntos de corte microbiológicos. En esta, se dispone de la información de la distribución de los MICs de los diferentes patógenos a los antibióticos y en ella se recogen los diferentes puntos de corte de sensibilidad o resistencia establecidos mediante un procedimiento estandarizado. Existen otras bases de datos como la americana CLSI (Clinical and Laboratory Estándars Institute) (Asín et al., 2012) e incluso existen bases de datos locales.



En las figuras 10-16, se recogen la distribución de la sensibilidad de estos microorganismos frente a los tres antibióticos considerados, expresada como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC de acuerdo a la base de datos EUCAST-1.

AMOXICILINA

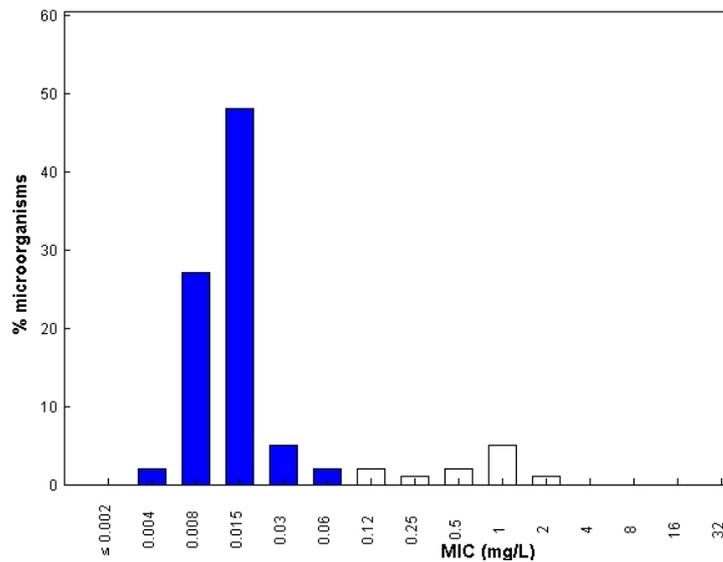


Fig.10- Distribución de la sensibilidad del *S.Pneumoniae* frente a Amoxicilina, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

Para Amoxicilina no se presentan las figuras correspondientes a los microorganismos *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, ya que ambos son productores de β -lactamasas, presentando valores altísimos de MIC₉₀ (para *H.Influenzae* MIC₉₀= 8 μ g/ml y para *M.Catarrhalis* MIC₉₀=64 μ g/ml) lo cual convierte a la Amoxicilina en un tratamiento ineficaz frente a estos dos patógenos.



LEVOFLOXACINO

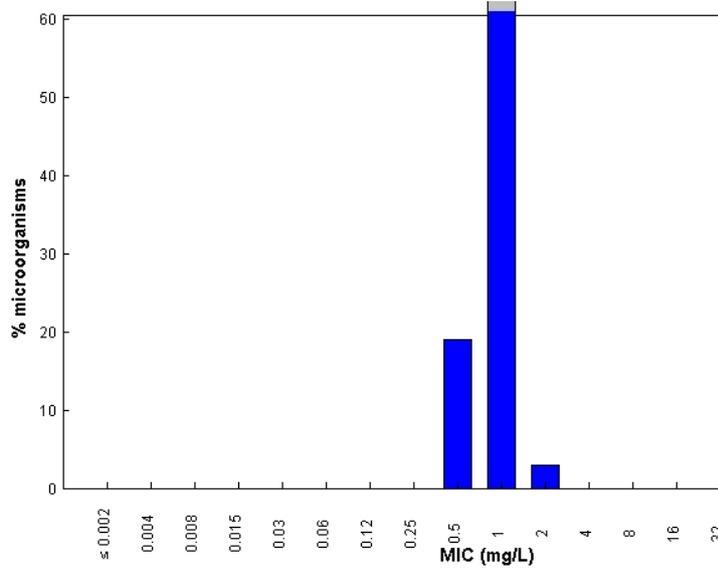


Fig.11- Distribucion de la sensibilidad del *S.Pneumoniae* frente a Levofloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

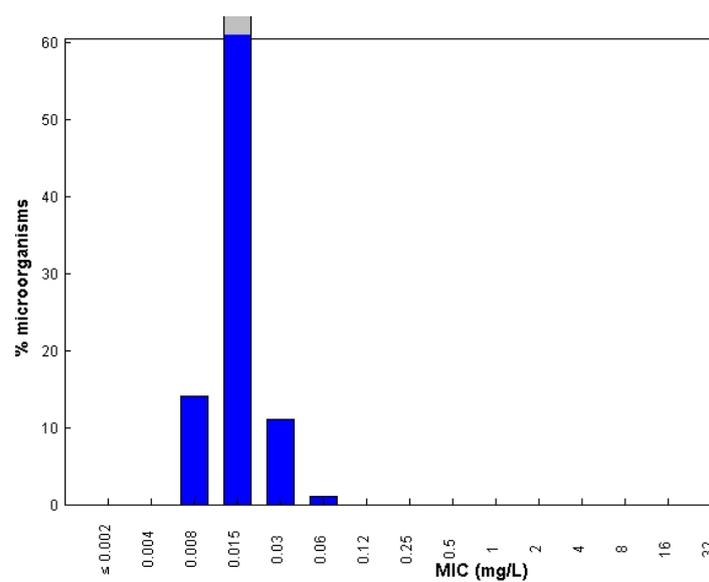


Fig.12- Distribucion de la sensibilidad del *H.Influenzae* frente a Levofloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

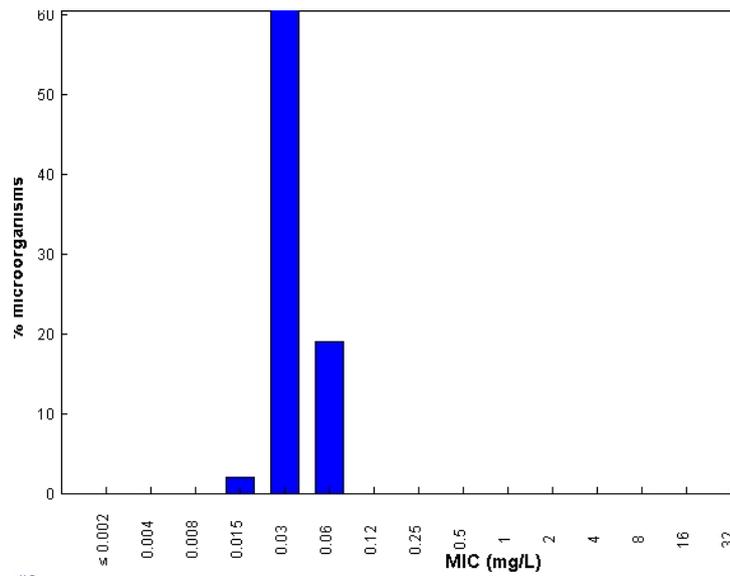


Fig.13- Distribucion de la sensibilidad del *M.Caharrhalis* frente a Levofloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

MOXIFLOXACINO

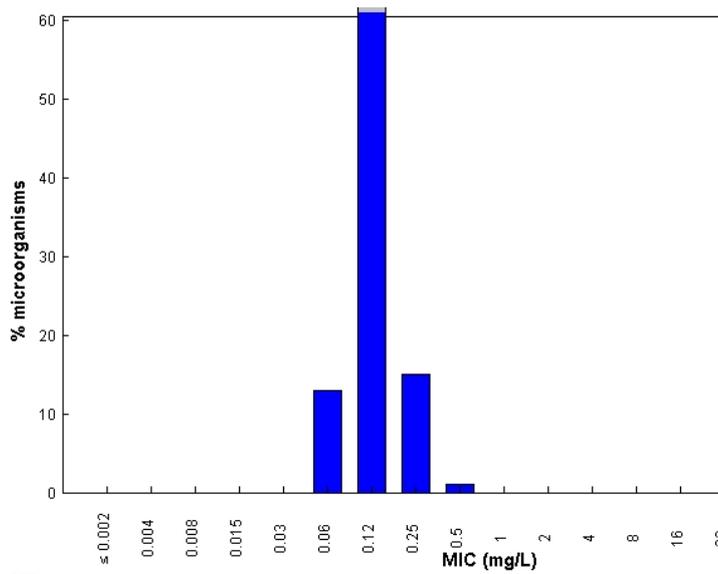


Fig.14- Distribucion de la sensibilidad del *S.Pneumoniae* frente a Moxifloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

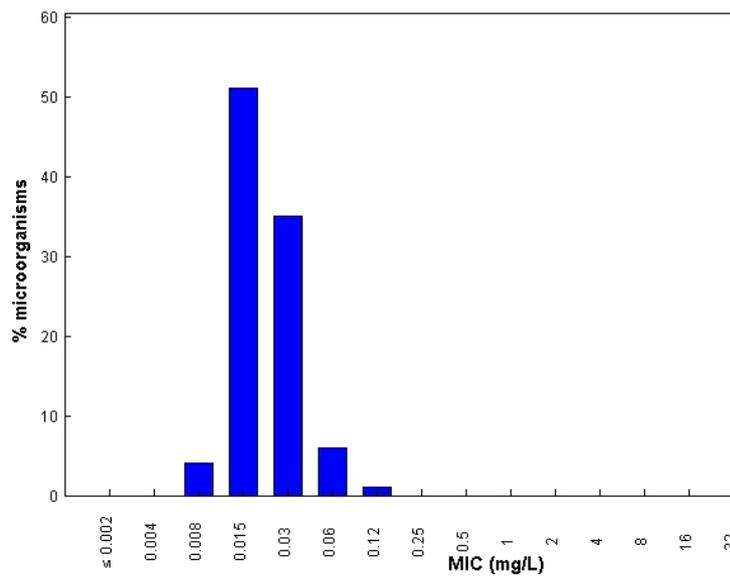


Fig.15- Distribución de la sensibilidad del *H.Influenzae* frente a Moxifloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

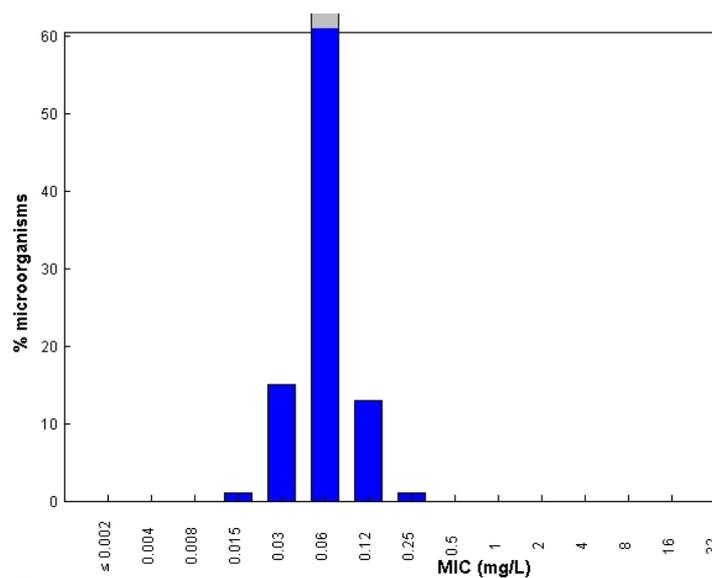


Fig.16- Distribución de la sensibilidad del *M.Caharrhalis* frente a Moxifloxacino, expresado como porcentaje de cepas aisladas para cada MIC.

En la Tabla 5a, se resumen los valores seleccionados de MIC₉₀ de los principales microorganismos causales de NAC de tratamiento ambulatorio, de acuerdo a la información disponible en las Figs. (10-16) y teniendo en cuenta la posibilidad de resistencias que puede



presentar diferentes distribuciones geográficas publicado en ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) (Tabla 5b).

	MIC ₉₀ (µg/ml) Amoxicilina	MIC ₉₀ (µg/ml) Levofloxacino	MIC ₉₀ (µg/ml) Moxifloxacino
<i>S.Pneumoniae</i>	0.064 para gérmenes sensibles	1	0.25
	1 para gérmenes con resistencia intermedia		
<i>H.Influenzae</i>	8	0.064	0.064
<i>M.Catarrhalis</i>	64	0.064	0.125

Tabla 5a- Valores del MIC₉₀ de *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* frente a Amoxicilina, Levofloxacino y Moxifloxacino respectivamente.

En la tabla 5b, se observa que para Amoxicilina frente a *S.Pneumoniae*, el porcentaje de cepas no susceptibles varía mucho en las diferentes regiones geográficas. Frente a *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* prácticamente no hay resistencias (ECDC, Goossens et al., 2005; Harrison et al., 2009).

Para Fluoroquinolonas la tasa de resistencia frente a *S.Pneumoniae* es muy baja, del 1-3% a nivel mundial y frente a *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* prácticamente no hay resistencias (Biedenbache et al., 2006; Jones et al., 2013).



Country	2011			2012			2013			2014			Trend 2011-2014	Comment*
	N	%IR	(95% CI)											
Cyprus	12	25.0	(5-57)	8	#	(#)	15	40.0	(16-68)	12	0.0	(0-26)	N/A	
Belgium	1829	0.8	(0-1)	1658	1.5	(1-2)	1536	1.7	(1-2)	1110	1.3	(1-2)		
Netherlands	1067	1.1	(1-2)	1063	1.5	(1-2)	1032	1.1	(1-2)	1139	2.1	(1-3)		
Estonia	51	2.0	(0-10)	53	0.0	(0-7)	78	1.3	(0-7)	72	4.2	(1-12)		
Iceland	32	9.4	(2-25)	27	3.7	(0-19)	18	16.7	(4-41)	24	4.2	(0-21)	N/A	
Latvia	40	12.5	(4-27)	64	6.3	(2-15)	67	11.9	(5-22)	48	4.2	(1-14)		
Germany	347	1.7	(1-4)	310	5.2	(3-8)	471	7.0	(5-10)	499	4.4	(3-7)		
Norway	619	3.4	(2-5)	576	5.9	(4-8)	549	3.3	(2-5)	534	5.1	(3-7)		
United Kingdom	1324	5.4	(4-7)	1153	4.9	(4-6)	1207	4.9	(4-6)	1288	5.1	(4-6)		
Austria	405	3.0	(2-5)	291	5.2	(3-8)	385	2.1	(1-4)	361	3.0	(3-8)		
Denmark	896	4.8	(3-6)	867	5.1	(4-7)	789	6.6	(5-9)	709	5.6	(4-8)		
Czech Republic	316	3.8	(2-7)	274	2.9	(1-6)	333	2.1	(1-4)	274	5.8	(3-9)		
Luxembourg	50	8.0	(2-19)	31	3.2	(0-17)	43	16.3	(7-31)	32	6.3	(1-21)		
Sweden	1193	4.1	(3-5)	1030	5.0	(4-6)	696	6.8	(5-9)	696	7.9	(6-10)		~
Slovenia	253	12.3	(9-17)	251	10.0	(7-14)	279	7.9	(5-12)	300	9.7	(7-14)		
Portugal	439	10.5	(8-14)	299	8.4	(5-12)	475	7.6	(5-10)	610	10.2	(8-13)		
Hungary	139	11.5	(7-18)	160	10.0	(6-16)	154	5.8	(3-11)	128	11.7	(7-19)		
Finland	634	12.9	(10-16)	553	17.0	(14-20)	597	14.1	(11-17)	593	12.5	(10-15)		
Italy	174	6.9	(4-12)	141	12.1	(7-19)	268	14.6	(11-19)	182	14.8	(10-21)		~
Lithuania	48	18.8	(9-33)	37	16.2	(6-32)	59	23.7	(14-37)	67	16.4	(8-27)		
Ireland	324	19.4	(15-24)	319	19.1	(15-24)	310	20.3	(16-25)	328	17.7	(14-22)		
Slovakia	26	7.7	(1-25)	20	5.0	(0-25)	28	10.7	(2-28)	29	20.7	(8-40)		
France	1413	23.8	(22-26)	824	23.4	(21-26)	919	22.4	(20-25)	656	22.3	(19-26)		
Bulgaria	33	21.2	(9-39)	21	28.6	(11-52)	28	21.4	(8-41)	32	25.0	(11-43)		
Croatia	125	18.4	(12-26)	97	22.7	(15-32)	118	25.4	(18-34)	129	26.4	(19-35)		
Spain	736	30.2	(27-34)	604	27.0	(23-31)	569	27.6	(24-31)	551	27.9	(24-32)		
Romania	36	61.1	(43-77)	44	38.6	(24-55)	44	25.0	(13-40)	45	46.7	(32-62)		
Poland	165	18.2	(13-25)	121	23.2	(16-31)	167	32.3	(25-40)	-	-	(-)	N/A	
Malta	10	50.0	(19-81)	18	38.9	(17-64)	7	#	(#)	8	#	(#)	N/A	

Tabla 5b- Número total de cepas aisladas (N) y porcentajes de cepas no susceptibles a penicilina (%IR) incluyendo intervalos de confianza del 95% (95%CI), por país, para países de la Unión Europea. Tomada de EDCD 2014.

3. SELECCIÓN DE LOS MODELOS FARMACOCINETICOS POBLACIONALES PARA LOS ANTIBIOTICOS EN ESTUDIO

3.1. CARACTERISTICAS DE LOS MODELOS COMPARTIMENTALES

Tras la administración extravascular de un antibiótico, éste se ve sometido a los procesos cinéticos de absorción, distribución y eliminación, responsables de que en sangre se alcancen diferentes concentraciones del fármaco en función del tiempo. En la figura 19, puede verse la evolución típica de las concentraciones sanguíneas tras administración de una dosis de un fármaco por vía extravascular.

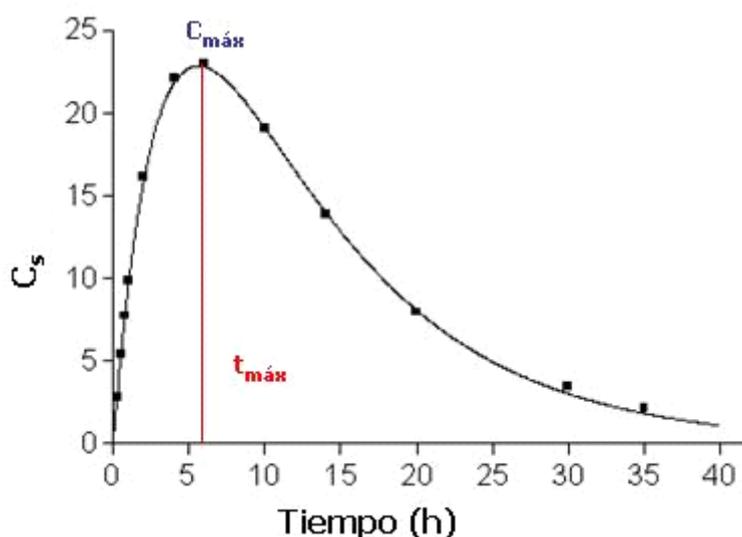


Fig.17- Evolución de las concentraciones sanguíneas con el tiempo tras la administración de una dosis extravascular de un antibiótico.

Para la interpretación de las concentraciones observadas, es necesario utilizar modelos. Los modelos farmacocinéticos permiten reproducir matemáticamente el comportamiento de un fármaco en el organismo, simplificando los procesos fisiológicos que tienen lugar en el mismo. Estos modelos son una aproximación a la realidad, que permiten predecir la evolución temporal de las concentraciones de un fármaco en sangre y tejidos tras distintos regímenes de administración.

En los perfiles de la concentración del fármaco frente al tiempo, los niveles generalmente descienden de una manera mono o multiexponencial. Este comportamiento se define ajustando los

datos mediante análisis compartimental a una ecuación exponencial, que se obtienen asumiendo que el cuerpo consiste en uno o más compartimentos en los que se distribuye el fármaco.

3.1.1. MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

El modelo farmacocinético monocompartimental considera que todos los tejidos y fluidos del organismo constituyen un único compartimento. Se asume una rápida y homogénea distribución del fármaco en todos los tejidos y una eliminación generalmente de primer orden.

La representación esquemática de un modelo monocompartimental tras la administración de una dosis oral, con una cinética de absorción y eliminación, de orden 1, se muestra en la siguiente Fig.18:

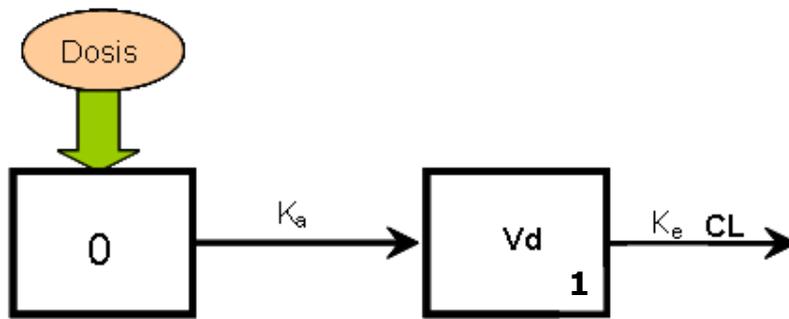


Fig.18- Representación esquemática de un modelo farmacocinético monocompartimental tras administración de una dosis por vía oral. K_a representa la constante de velocidad de absorción, k_e la constante de velocidad de eliminación del fármaco, V_d es el volumen de distribución del fármaco y CL el aclaramiento.

Después de la administración de un fármaco por vía oral, este llega al tracto gastrointestinal que se considera como un compartimento externo al organismo (0). Desde este compartimento externo, el fármaco accede al compartimento central (1), con una velocidad de absorción K_a o K_{01} , generalmente de orden 1, aunque también puede ser de orden 0 y de orden mixto. El fármaco absorbido, se distribuye en un volumen central de distribución V_d y comienza a eliminarse del organismo con una constante de velocidad de eliminación K_e o K_{10} .

En el modelo monocompartimental, la ecuación que describe la evolución de las concentraciones sanguíneas (C_s) del fármaco en función del tiempo tras administración de una única dosis por vía oral, es la siguiente:

$$C_s = \frac{Fk_a D}{Vd \left(k_a - \frac{CL}{Vd} \right)} \left(e^{-\frac{CL}{Vd}t} - e^{-k_a t} \right)$$

Ec.2

Dónde Vd es el volumen de distribución, D es la dosis administrada, y CL el aclaramiento sistémico. En la ecuación el término F se refiere a la biodisponibilidad del fármaco y se define como la fracción de dosis que alcanza la circulación sistémica en forma inalterada. Su valor se calcula como la relación entre las áreas bajo la curva tras la administración del fármaco por vía oral y por la intravenosa. En ausencia de estudios farmacocinéticos tras administración intravenosa, se obtienen CL/F y Vd/F que se conocen como parámetros aparentes y llevan implícita la F .

Cuando el fármaco se administra de forma repetida con una determinada dosis de mantenimiento (DM), se consigue alcanzar una situación de estado de equilibrio estacionario donde los valores de concentraciones varían entre $C_{ee_{max}}$ y $C_{ee_{min}}$ con un valor medio de C_{ee} (Fig.19).

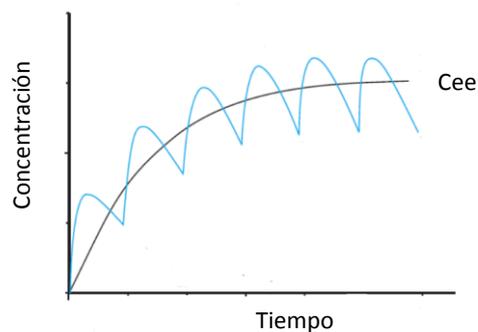


Fig.19- Esquema de la evolución de las concentraciones de un fármaco en función del tiempo tras administración oral de dosis repetidas.

En la tabla siguiente, se detallan las ecuaciones que definen el modelo farmacocinético monocompartimental y las relaciones existentes entre los diferentes parámetros y variables farmacocinéticas que lo definen tras la administración extravascular en dosis repetidas.



	Ecuación	
$\overline{C_{ee}}$	$\overline{C_{ee}} = \frac{F * D_M}{CL * \tau}$	Ec.3
DM	$D_M = \frac{\overline{C_{ee}} * \tau * CL}{F}$	Ec.4
Vd/F	$\frac{Vd}{F} = \frac{D_M}{C_{ee} - C_{MIN}}$	Ec.5
CL/F	$\frac{CL}{F} = k_e * \frac{V_d}{F} = \frac{D_M}{C_{ee} * \tau}$	Ec.6
$C_{ee, min}$	$C_{ee, min} = \frac{F * D_M}{Vd} * \frac{e^{-k_e t}}{1 - e^{-k_e t}}$	Ec.7

Tabla 6- Ecuaciones farmacocinéticas del modelo monocompartimental para fármacos administrados en régimen de dosis múltiple por vía oral y que han alcanzado el estado de equilibrio estacionario de concentraciones sanguíneas.

Dónde:

- **$\overline{C_{ee}}$** : concentración sérica del fármaco a tiempo t en el estado de equilibrio estacionario
- **F**: biodisponibilidad
- **Vd/F**: volumen de distribución aparente
- τ : intervalo de dosificación
- **k_e** : constante de velocidad de eliminación
- **CL/F**: aclaramiento aparente
- **D_M** : dosis de mantenimiento

3.1.2. MODELO BICOMPARTIMENTAL

El modelo bicompartmental, es aquel que supone que los fluidos y tejidos del organismo están divididos en dos compartimentos: un compartimento central con un volumen (V_1), al cual accede el fármaco tras su administración, y que está formado por la sangre y tejidos más irrigados



y un compartimento periférico con un volumen (V_2), formado a su vez por los tejidos menos irrigados.

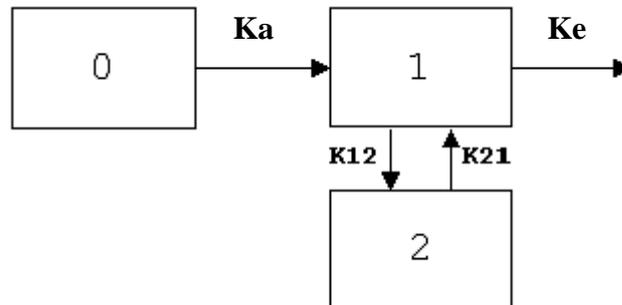


Fig.20- Representación esquemática de un modelo farmacocinético bicompartimental tras administración de una dosis por vía oral. K_a representa la constante de velocidad de absorción, K_{10} o K_e la constante de velocidad de eliminación del fármaco, K_{12} y K_{21} representan las constantes de distribución entre los compartimentos 1 y 2 (central y periférico).

El esquema anterior muestra la representación esquemática de un modelo bicompartimental tras una administración oral. En dicho esquema, el compartimento 0 hace referencia al lugar de administración, el compartimento 1 al compartimento central y el compartimento 2 se refiere al compartimento periférico. La constante K_{01} o K_a sería la constante de absorción, K_{10} o K_e la constante de eliminación desde el compartimento central, y las constantes K_{12} y K_{21} , microconstantes de distribución, describen el paso del compartimento central al periférico y a la inversa, respectivamente.

La evolución temporal de las concentraciones sanguíneas $C_p(t)$ de aquellos fármacos que se ajustan a un modelo bicompartimental tras la administración de una dosis oral se describe por la siguiente ecuación:

$$C_p(T) = A.e^{-\alpha.T} + B.e^{-\beta.T} + C.e^{-K_a.T} \quad \text{Ec.8}$$

donde A, B y C:

$$A = \frac{D / K_a (K_{21} - \alpha)}{(\alpha - \beta)(\alpha - K_a)} \quad \text{Ec.9}$$



$$B = \frac{D / K_a (K_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)(\beta - K_a)}$$

Ec.10

$$C = \frac{D / K_a (K_{21} - K_a)}{(\beta - K_a)(\alpha - K_a)}$$

Ec.11

α y β son las constantes de disposición rápidas y lentas respectivamente.

En la tabla 7, se detallan las ecuaciones que definen el modelo farmacocinético bicompartimental y las relaciones existentes entre los diferentes parámetros y variables farmacocinéticas que lo definen:

Parámetro	Ecuación
K_{21}	$\frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$
K_{10} o K_e	$\frac{\alpha \cdot \beta}{K_{21}}$
K_{12}	$\alpha + \beta - K_{21} - K_{10}$
V_1/F	$\frac{D}{A + B}$
CL/F	$\frac{D}{ABC}$
V_{ss}/F	$V_1 + V_2$
AUC	$\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$

- Tabla 7- Ecuaciones que describen la relación entre parámetros y variables farmacocinéticas en el modelo bicompartimental tras una dosis oral.

La obtención de parámetros farmacocinéticos mediante modelos compartimentales permite describir con exactitud la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas, y extrapolar lo que ocurrirá en otras pautas de dosificación del fármaco. Pero los diferentes individuos pueden presentar variabilidad interindividual en sus parámetros cinéticos, asociada a su situación fisiopatológica, por ejemplo a los diferentes valores de creatinina plasmática, y esta debe ser definida mediante modelos más complejos denominados *Modelos farmacocinéticos poblacionales*.



3.2. BASES DEL ANALISIS FARMACOCINETICO POBLACIONAL

La farmacocinética poblacional y sus modelos utilizados presentan una serie de características fundamentales que podrían resumirse en (Mould and Upton., 2012):

- Reconoce la importancia de la identificación y cuantificación de la variabilidad intraindividual, interindividual e inter-ocasión en la evolución de las concentraciones plasmáticas.
- Intenta explicar la variabilidad en el comportamiento cinético del fármaco por la identificación de variables demográficas, fisiopatológicas o ambientales.
- Intenta cuantificar en los pacientes de una población, la parte de la variabilidad que queda inexplicada por las covariables identificadas.
- Permite simular la evolución de las concentraciones sanguíneas en diferentes situaciones: escenarios de las diferentes poblaciones.

Por lo tanto, *los modelos farmacocinéticos poblacionales* son herramientas que permiten, por un lado describir las observaciones e identificar su variabilidad inter e intraindividual, y por el otro predecir y explicar el comportamiento de los fármacos en una población determinada, para poder finalmente aplicar los resultados obtenidos para la población, a un determinado individuo. De modo, que cuando se aplican al cuidado directo del paciente, estos métodos contribuyen al establecimiento de mejores estrategias de dosificación.

Se han desarrollado muchos métodos matemático-estadísticos para la construcción de modelos farmacocinéticos poblaciones susceptibles de ser posteriormente utilizados en la práctica clínica para la individualización de la posología. Estos métodos se pueden clasificar, desde un punto de vista estadístico, en función de las asunciones realizadas respecto a la distribución de los parámetros farmacocinéticos. Los métodos paramétricos asumen una distribución normal o log-normal de los parámetros farmacocinéticos, mientras que los métodos no paramétricos no realizan ninguna asunción sobre la distribución de los datos. Uno de los métodos paramétricos más empleado y validados en literatura es el método de análisis de efectos mixtos no lineales, implementado en el programa NONMEM (Mehvar, 2006).



Como se acaba de comentar, en este análisis farmacocinético poblacional se valoran dos niveles de variabilidad, inter e intraindividual, haciendo posible investigar las diferencias en el comportamiento farmacocinético entre individuos y por lo tanto identificar aquellas covariables que contribuyen a dichas diferencias (Mould and Upton.,2012,13). Como consecuencia se definen 3 tipos de parámetros.

Parámetros de efecto fijo:

Cuantifican los parámetros cinéticos del fármaco (que no cambian; por ejemplo, la media del parámetro) para toda la población, así como las relaciones existentes entre los parámetros y las características individuales o covariables, si las hubiera, de los sujetos de la población a estudio. Estos parámetros son, por ejemplo, el valor medio del volumen de distribución en una población específica. Estos parámetros resultan una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas, ya que permiten desarrollar recomendaciones *a priori* de la dosificación para la población estudiada.

Parámetros de efecto aleatorio interindividual:

Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética entre los individuos de una población, es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico (medio) poblacional. Estos parámetros quedan definidos por las varianzas de dichas distribuciones. Por ejemplo, la magnitud de la variabilidad en un parámetro F_c puede ser un indicador de la seguridad de un fármaco. De hecho, una aproximación para definir el índice terapéutico de un medicamento, puede ser la relación entre el valor de las concentraciones sanguíneas y/o plasmáticas en el estado estacionario y el valor de la variabilidad interindividual del aclaramiento. Así, en dos poblaciones con los mismos valores medios de parámetros F_c , pero con diferentes grados de variabilidad interindividual, al administrar una misma dosis del fármaco se obtendrán efectos farmacológicos más variables en la población con mayor variabilidad cinética en sus parámetros.

Parámetros de efecto aleatorio intraindividual:

Cuantifican la magnitud de la variabilidad residual incluyendo entre otras, la variabilidad cinética intraindividual, el error de la técnica analítica, el error de especificación del modelo, etc.



Estos componentes de la varianza residual no se pueden estimar fácilmente por separado, ya que para ello se necesitaría un número elevado de datos clínicos suficientemente detallados y completos.

Por tanto, este método de análisis de efectos mixtos no-lineales, consiste en la estimación directa de parámetros de la población utilizando todos los datos disponibles de concentraciones. La individualidad de cada paciente se mantiene e influye, incluso cuando los datos son escasos. En el contexto de los modelos de efectos mixtos, la colección de características poblacionales se compone de valores poblacionales medios (derivados de los parámetros de efectos fijos) y su variabilidad dentro de la población (generalmente los valores de varianza - covarianza derivados de los parámetros de efectos aleatorios).

El modelo para la observación j del individuo i puede ser expresado de la siguiente forma (Grasela y Sheiner, 1991):

$$C_{ij} = f(\theta_i, t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad \varepsilon = N(0, \sigma^2) \quad \text{Ec.12}$$

Donde f es una función que representa el modelo estructural farmacocinético (por ejemplo un modelo mono o bicompartimental), θ_i representa los parámetros del modelo (por ejemplo Vd y CL) y ε_{ij} representa el error residual del modelo a partir de los datos de concentraciones sanguíneas observadas frente al tiempo, asumiendo una distribución normal con una media de cero y varianza σ^2 .

El *error intraindividual* (expresado a través de $\varepsilon - \sigma^2$) representa errores de medición o especificación errónea del modelo estructural, así como la variabilidad propia de cada sujeto (*Fig. 21*).

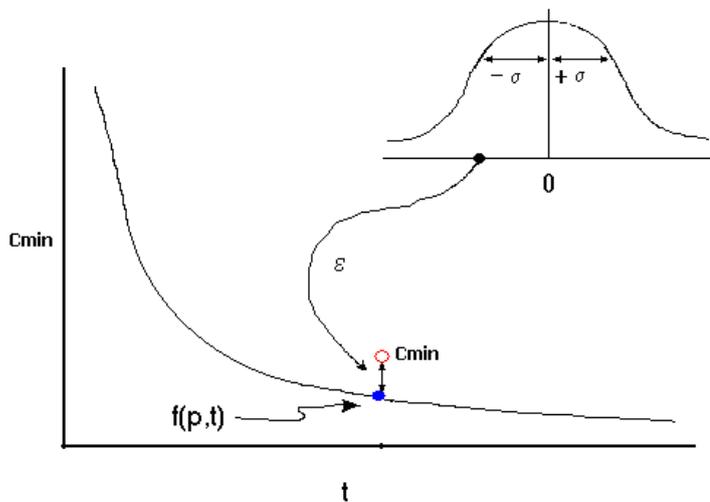


Fig.21- Las diferencias entre las concentraciones observadas (o) y las predichas (•) por el modelo son definidas por ε . La distribución de ε para todas las concentraciones en todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución σ^2 . Reproducido de Grasela y Sheiner (1991).

A su vez, los parámetros F_c presentan una variabilidad interindividual que se puede modelar de la siguiente forma:

$$\theta_i = \bar{\theta} + \eta \qquad \eta = N(0, \omega^2) \qquad \text{Ec.13}$$

El error interindividual (expresado a través de $\eta - \omega^2$) representa la variabilidad natural entre los individuos de la población, debido a patologías, factores genéticos, estilo de vida, etc. Para el error interindividual se asume que su distribución es normal con una media de cero y con una varianza ω^2 (Figura 24).

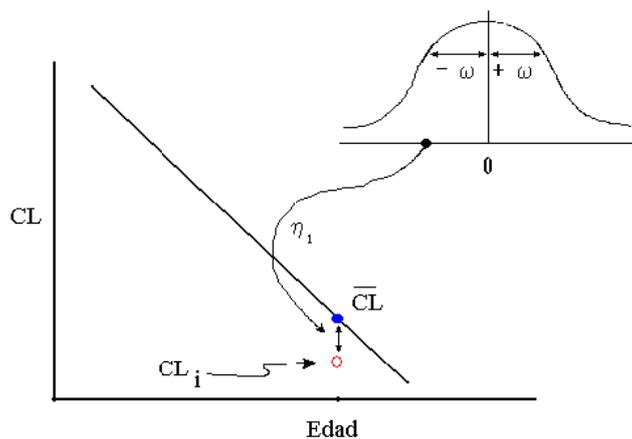


Fig.22- η es la diferencia entre el parámetro para un individuo (θ_i ; CL_i) y el valor típico de este parámetro para la población ($\bar{\theta}$, \bar{CL}). La distribución de η para todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución ω^2 . Reproducido de Grasela y Sheiner (1991).

Por otro lado, mediante los métodos poblacionales paramétricos, implementados en el programa NONMEM, utilizado en este estudio, se puede calcular además, el error estándar de la estimada del parámetro (EEE), dando idea de la precisión y validez de la misma.

Resumiendo, en este análisis farmacocinético poblacional de efectos mixtos no-lineal se van a definir:

-El modelo estructural definido por los parámetros farmacocinéticos poblacionales ($\bar{\theta}$: CL , V_d , etc.).

-El modelo estadístico, que incluye:

- La distribución normal del error residual del modelo (ε), cuya desviación estándar viene dada por σ . Por lo tanto σ da idea del error intraindividual.
- La distribución normal del error residual de cada parámetro cinético (η), cuya desviación estándar viene representada por ω , que da idea del error interindividual.



-Los errores estándar de todos los parámetros estructurales y estadísticos.

Como se ha comentado, uno de los objetivos más importantes del análisis farmacocinético poblacional es la identificación de las fuentes de variabilidad interindividual. Con objeto de analizar las fuentes de variabilidad interindividual, diversas covariables pueden incorporarse en el análisis poblacional ya que pueden estar relacionadas con los procesos cinéticos de absorción, distribución o eliminación del fármaco. El análisis de covariables constituye una tarea ardua y complicada, ya que no solo comprende la identificación de las covariables que influyen significativamente sobre los parámetros farmacocinéticos, sino también la determinación de la forma de relación entre ellos. Para seleccionar una covariable adecuada puede considerarse bien su importancia clínica, o bien, su significado estadístico en relación al parámetro.

Desde el punto de vista estadístico, las variables independientes o covariables se pueden clasificar en:

- Continuas o cuantitativas:

Son covariables cuyos valores además de ser distintos, se pueden ordenar (de mayor a menor). Ejemplos de este tipo de covariables serían por ejemplo el peso o la edad.

- Catóricas, cualitativas o discretas:

Son covariables de cuyos valores sólo se pueden decir que son distintos. Un ejemplo de estas covariables sería el sexo.

En un estudio de covariables y en la medida de lo posible, estas deben ser independientes entre sí; este aspecto no siempre se cumple, ya que, por ejemplo, en la clínica se encuentran variables como el peso y la edad que afectan significativamente a la farmacocinética de numerosos fármacos y, que sin embargo, están significativamente relacionadas entre sí.

Otro aspecto importante es que las covariables estén bien representadas en la totalidad de la población para poder establecer correctamente su grado de influencia y contribución a la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos.

En función de su naturaleza, las covariables que muestren correlación significativa con el parámetro cinético, se incluyen de una u otra forma en el modelo del parámetro farmacocinético.



En realidad, las posibilidades de relacionar las covariables con los parámetros farmacocinéticos son ilimitadas.

3.3. MODELO FARMACOCINETICO POBLACIONAL PARA AMOXICILINA.

3.3.1. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA DE ESTUDIOS FARMACOCINETICOS POBLACIONALES PUBLICADOS PARA LA AMOXICILINA

En primer lugar, para este estudio, se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar que modelos farmacocinéticos poblacionales estaban ya descritos para Amoxicilina y determinar si podían ser utilizados como base para la realización de este estudio en el que se diseñó utilizar una dosis de 1000 mg de Amoxicilina por vía oral. En este sentido, en literatura hemos encontrado 4 modelos farmacocinéticos poblacionales:

- Charles et al., 1997

Ni la población de este estudio, recién nacidos, ni la vía de administración del fármaco, vía intravenosa son válidas para poder tomar este estudio como modelo base para nuestro posterior estudio. El modelo utilizado ha sido un modelo monocompartimental.

- Muller et al., 2008

No fue válido, porque es un estudio donde la Amoxicilina se administra vía intravenosa solo y porque está realizado en una población de mujeres embarazadas.

- Landersdorfer et al., 2009

No fue válido porque la Amoxicilina se administra solo vía intravenosa, por lo que de nuevo, no se podía aportar información sobre la biodisponibilidad del fármaco a la dosis de 1000 mg.

En él se administra una única dosis de 2000/200 mg de Amoxicilina-clavulánico (vía intravenosa), siendo el modelo bicompartimental el que describe mejor la cinética.



-Li et al., 2009

Tras la administración de Amoxicilina por vía oral, se administran 4 dosis de 500 y 2000 mg. El modelo farmacocinético poblacional aporta parámetros como V_d/F y CL/F . El parámetro V_d/F depende del peso y el parámetro CL/F incrementa con dosis altas. No es extrapolable a 1000 mg.

- Carlier et al., 2013

En este estudio, se administra una infusión i.v durante 30, minutos de 1000/200 mg de Amoxicilina-clavulánico 4 veces al día en pacientes críticos con función renal normal y 3 veces al día en pacientes con insuficiencia renal. El modelo elegido para describir la cinética es un modelo bicompartimental.

No fue válido porque se administra vía intravenosa por lo que no se podía aportar información sobre la biodisponibilidad. Sin embargo, fue posteriormente considerado porque define la relación entre el aclaramiento sistémico de la Amoxicilina y el aclaramiento de la creatinina.

Del análisis de estos artículos se encontró un vacío en lo que se refiere a modelos farmacocinéticos poblacionales que describan el comportamiento de la Amoxicilina administrada vía oral y a dosis de 1000 mg, ya que al tratarse de un fármaco con una cinética de absorción saturable, los parámetros obtenidos para cualquier otra dosis y vía de administración no son extrapolables a esta dosis. Estos recursos bibliográficos aquí presentados nos llevan a la necesidad de la construcción de un modelo farmacocinético poblacional propio para la Amoxicilina.



3.3.2. CONSTRUCCION DEL MODELO FARMACOCINETICO POBLACIONAL DE AMOXICILINA

Paso 1-Fuente de datos experimentales publicados en bibliografía

A partir del artículo publicado por Sjoval et al., 1985-a, se recogieron datos experimentales de concentración plasmática en función del tiempo para las dosis de 375 mg, 750 mg y 1500 mg y 3000 mg de Amoxicilina por vía oral. Este estudio proporciono información sobre un grupo de 12 sujetos sanos, no obesos, mayores de 18 años. Se recogieron muestras de sangre 30, 45, 60 y 90 minutos y 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 y 10 horas después de la dosificación de Amoxicilina. Estos valores fueron utilizados como fuente de datos experimentales para el desarrollo del modelo farmacocinético de Amoxicilina, en el que se considera su absorción como un proceso saturable con la dosis.

Paso-2- Selección del modelo farmacocinético poblacional base para Amoxicilina

A- Selección del modelo estructural

La principal complejidad del modelo farmacocinético poblacional de Amoxicilina se centra en el proceso de la absorción. El mecanismo propuesto para la absorción de la Amoxicilina es un mecanismo de orden mixto: inicialmente se produce sin retraso por difusión pasiva (orden 1) en la parte superior del tracto gastrointestinal, mientras que ya en el intestino delgado se producen simultáneamente un proceso de transporte activo (orden 0) y difusión pasiva (orden1). Piotrovskij et al., 1994 definieron ya este proceso de absorción para la Amoxicilina.

Así, el modelo estructural elegido fue un modelo monocompartimental con absorción mixta dependiendo de la dosis: a dosis bajas la absorción es lineal (absorción de orden 1) y a altas dosis predomina la absorción de orden 0. La eliminación es de primer orden. Este modelo fue diseñado bajo la dirección del Dr.J.Lukas, durante su estancia en el Departamento de Farmacología de la UPV/EHU como Investigador de Ikerbasque (Lukas et al., 2016).

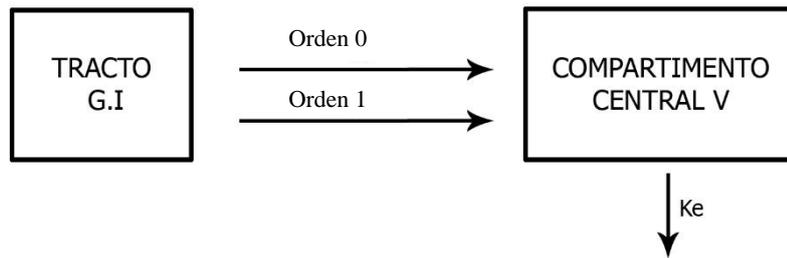


Fig.23- Modelo monocompartimental con absorción mixta-dosis dependiente para la Amoxicilina.

A continuación se puede ver el archivo control de este modelo estructural aplicado en el programa NONMEN, donde se describen las ecuaciones del proceso de absorción de orden mixto, proceso de distribución y del proceso de eliminación de orden 1 para la Amoxicilina:

```

1  $PROBLEM AMOXICILINE
2
3  $INPUT ID TIME DV MDV AMT DOSE CMT RATE
4
5  $DATA amx.kak0.1.csv IGNORE=I
6
7  $SUBROUTINES ADVAN2
8
9  $PK
10 KA   = THETA(1)*EXP(ETA(1))
11 CL/F  = THETA(2)
12 V/F   = THETA(3)
13 ALAG1 = THETA(4)
14 KD    = THETA(8)
15
16 F1    = 1-1/(1+THETA(5))
17 DF    = 1-DOSE/(KD+DOSE)
18 F2    = 1-F1
19 F2    = F2*DF
20 D2    = THETA(6)
21 ALAG2 = ALAG1+THETA(7)
22 K     = CL/V
23 SC    = V/F
24

```

Fig.24- Fichero control del modelo estructural seleccionado para Amoxicilina.



Donde:

CL/F = aclaramiento aparente

V/F = volumen de distribución aparente

KA = constante de absorción

$ALAG1$ =retraso del proceso de absorción de orden 1

KD = La dosis a la cual la cantidad de fármaco absorbido es la mitad del máximo teórico

$F1$ = fracción de dosis absorbida con una cinética de orden 1

DF = dosis absorbida en función de la saturación, por el proceso de orden 0

$F2$ = fracción de dosis absorbida con una cinética de orden 0

$D2$ = duración del proceso de absorción de orden 0

$ALAG2$ =retraso del proceso de absorción de orden 0

K = constante de eliminación

B- Selección del modelo estadístico

En este modelo para explicar la variabilidad interindividual, se ha elegido el modelo de error exponencial

- Modelo exponencial

En la mayoría de los casos el modelo de error exponencial es el que mejor explica la variabilidad interindividual farmacocinético, siendo la ecuación que lo define la siguiente:

$$CL_i = \text{THETA}(CL) \exp\left(\eta_{CL_i}\right) \quad \text{Ec.14}$$

$$V_i = \text{THETA}(V) \exp\left(\eta_{V_i}\right) \quad \text{Ec.15}$$



Los valores de los parámetros individuales (CL_i y V_i) son siempre mayores que 0 y presentan una distribución log-normal. θ representa el valor medio del parámetro poblacional y η_i la diferencia entre el valor del parámetro individual para el individuo i y el valor medio poblacional.

Para explicar la variabilidad intraindividual del modelo (residual) se ha elegido el modelo de error proporcional.

- Modelo proporcional

$$y_i = f(1 + \varepsilon_i) = f + f \varepsilon_i$$

Ec.16

En el modelo de error proporcional, el valor de error residual depende de la concentración sanguínea. El valor de la varianza no es igual a lo largo de todo el rango de observaciones aunque el coeficiente de variación permanece constante. Este modelo de error también recibe el nombre de heterocedástico, (Fig.25)

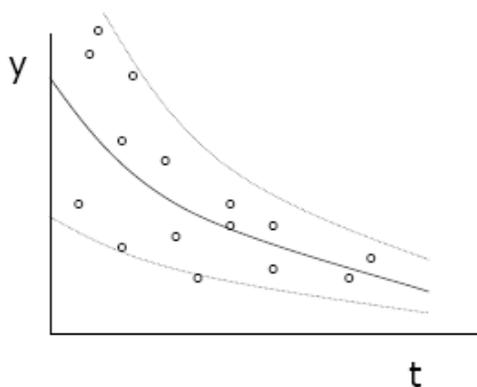


Fig.-25- Error heterocedástico. En el eje de abscisas se representa el tiempo y en el de ordenadas la concentración. El valor del residual es proporcional al valor de la concentración correspondiente.

Paso 3 -Ejecución del modelo farmacocinético poblacional base para Amoxicilina

Una vez establecido el modelo estructural y el modelo estadístico a emplear para la definición del modelo base, el modelo se implantó y se ejecutó en el software NONMEM (versión 7 ICN Development Solutions, Ellicott City, MD). Los análisis de los gráficos y estadísticos obtenidos, incluyendo las evaluaciones de los resultados dados por NONMEM, se llevaron a cabo usando el



programa S-Plus (versión 6.2) para Windows y la elaboración de los archivos control y la evaluación de los ficheros de resultados se llevó a cabo con el programa Edit Plus (versión 2.11).

NONMEN, programa de regresión lineal va disminuyendo el valor de una función objetiva, mediante un proceso iterativo, hasta dar con el valor mínimo, momento en el cual el programa converge y los parámetros así obtenidos serán los finales. El método de minimización elegido para ejecutar este análisis Fc poblacional ha sido el de mínimos cuadrados ponderados (WLS). Este método asume que la varianza es heterogénea para el error aleatorio; típicamente la varianza es proporcional a la observación (así $W_i=1/\text{concentración}$).

$$OF_{WLS} = \sum_i \left[\frac{(\text{obs}_i - \text{pred}_i)^2}{W_i} \right]$$

Ec.17

En cada iteración, los valores de cada parámetro van cambiando, y se asume que los valores estimados para la última iteración, es decir, en el momento en que las diferencias entre observaciones y predicciones son las mínimas posibles, son los del mejor ajuste. Las diferencias para cada parámetro entre una iteración y otra van disminuyendo a medida que el algoritmo alcanza o llega a la superficie de mínima suma de cuadrados.

Resultados del modelo base farmacocinético: Parámetros farmacocinéticos.

Para la definición del modelo farmacocinético base, se probaron varios modelos posibles en los que cambio fundamentalmente la cinética del proceso de absorción (absorción orden 1, absorción orden 0 y absorción mixta). Se seleccionó el modelo de absorción mixta por comparación de las funciones objetivas de cada uno de los modelos, siendo este último el que presento menor función objetiva (-35.8).

Establecido el modelo farmacocinético base para la Amoxicilina, con todos los datos de concentraciones plasmáticas frente al tiempo para las dosis de 500 mg, 750 mg y 3.000 mg (Sjovall et al, 1985-a), se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos dosis dependiente poblacionales de la Amoxicilina.



El modelo Fc al que mejor se ajustaron las concentraciones plasmáticas experimentales, fue un modelo monocompartimental con absorción de orden mixto y eliminación de primer orden. En la *Tabla 8*, se recogen los parámetros obtenidos a partir del modelo para Amoxicilina, administrada a una dosis de 1000 mg.

	θ (EEE)	Variabilidad interindividual (CV%)
Ka (h ⁻¹)	0.63 (0.10)	15.73
CL/F(l/h)	15.5 (0.64)	4.13
V/F(l)	22.8 (3.57)	15.76
ALAG1	0 NA	NA
D2	1.44 (0.26)	18.35
ALAG2	0.19 (0.07)	38.73
KD	1300(756)	58.26
σ	0.4	

Tabla 8.-Parámetros estructurales y estadísticos del modelo base poblacional para Amoxicilina.

Los parámetros farmacocinéticos estimados por el programa tenían sentido fisiológico y/o eran similares a los publicados previamente en la literatura como se va a demostrar en la posterior validación.

La variabilidad interindividual de cada parámetro, expresada en forma de coeficiente de variación (*Ec.18*-), no excedió de un 100%.

$$CV(\%) = \frac{DE}{P} \times 100$$

Ec.18

Siendo DE la desviación estándar y p el parámetro estimado. Un valor elevado de CV (%) no significa necesariamente que el modelo no sea correcto; puede deberse a que las observaciones sean insuficientes o a que los tiempos de muestreo no hayan sido los más adecuados (Gabrielsson et al., 2000).

Se obtuvieron los errores estándar de cada parámetro, tanto estructural como estadístico. Esto es de vital importancia puesto que da idea de la significancia estadística de los estimados. Los intervalos de confianza que se generen no incluyen el valor 0.



En las siguiente figura 26, se representan las concentraciones sanguíneas de Amoxicilina observadas frente a las predichas (*parte superior izquierda*) y frente a las predichas individuales (*parte superior derecha*) obtenidas con este modelo. Se observa la línea de identidad. Así mismo se representan los residuales respecto a las concentraciones predichas, no superando el valor de 2DS.

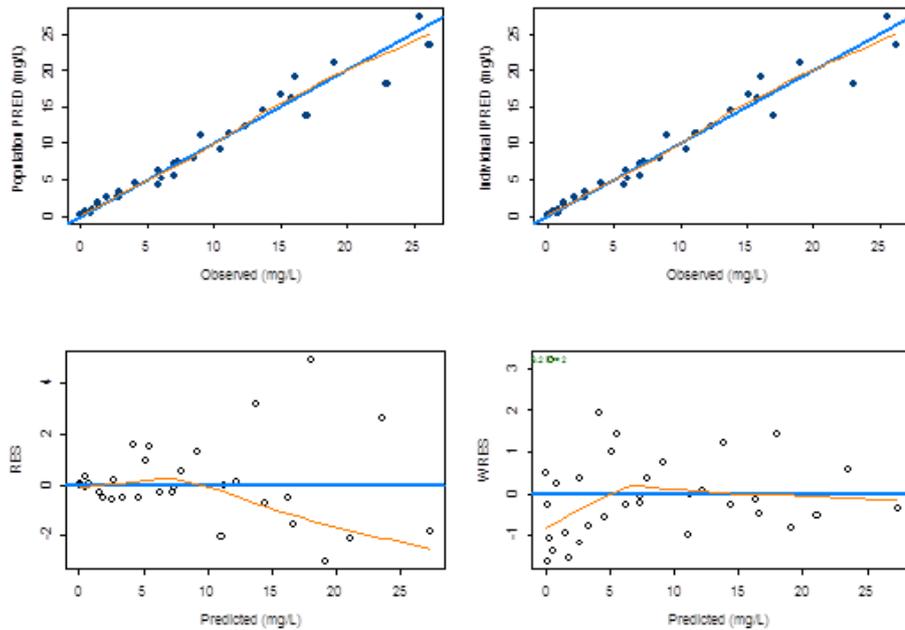


Fig.26- Parte superior: Relación entre las C_p observadas y las predichas poblacionales (*izquierda*) o individuales (*derecha*) por el modelo base. Parte inferior: Residuales frente a la concentración predicha por el modelo (*izquierda*) y residuales ponderados frente a la concentración predicha por el modelo base (*derecha*).



En la *Figura 27*, aparecen a la derecha representados los residuales y los residuales ponderados (WRES) frente al tiempo obtenidas con nuestro modelo. Los residuales se distribuyen de manera aleatoria alrededor de la línea que marca el valor del 0 (línea azul).

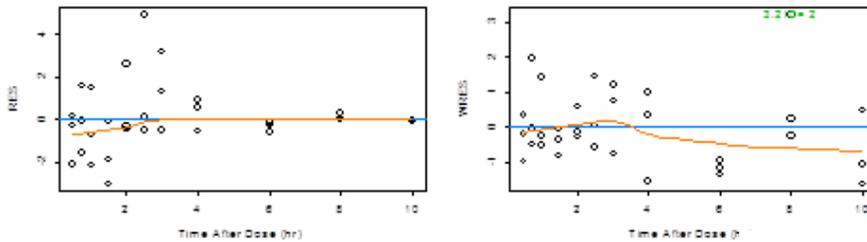


Fig.27- Representación de los residuales (*Res*) frente al tiempo (*parte izquierda*) y residuales ponderados frente al tiempo (*parte derecha*).

Paso 4 -Inclusión de covariables para el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional final para la Amoxicilina

Los datos experimentales utilizados de (*Sjovall et al, 1.985-a*) a partir de los cuales se desarrolló el modelo base no aportaban información de parámetros bioquímicos y demográficos que pudieran ser utilizados como covariables para explicar la variabilidad individual farmacocinética de la Amoxicilina. Sin embargo, múltiples estudios farmacocinéticos de Amoxicilina describen que este fármaco se elimina fundamentalmente por riñón, habiéndose publicado que existe relación entre el aclaramiento sistémico de Amoxicilina y aclaramiento de creatinina de los pacientes. (*Arancibia et al., 1980; Arancibia et al., 1982; Carlier et al., 2013; Sjovall et al., 1985-b*)

Basándonos en esta información se incluyó en el modelo final el aclaramiento de creatinina como una covariable del aclaramiento aparente de la Amoxicilina, siguiendo las ecuaciones descritas por *Carlier et al., 2013*. Así, el parametro Aclaramiento aparente fue reparametrizado como:

$$TV\ CL = THETA\ (2)*CLcr/102 \quad \text{Ec.19}$$

$$CLcr = ((140 - SIMAGE) * SIMWT) / (0.9 * 72) \quad \text{Ec.20}$$

Donde el CLcr se calculó de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault teniendo en cuenta la edad, peso y creatinina plasmática del paciente.



Por otro lado los estudios farmacocinéticos publicados indicaban que el volumen de distribución era función del peso de los individuos (Arancibia et al., 1980; Haeseker et al., 2014; Sjovall et al., 1986; Spyker et al., 1997). Por lo que el volumen de distribución fue reparametrizado como:

$$TVV = THETA (3)*SIMWT \quad \text{Ec.21}$$

$$SIMWT=70*EXP (ETA (5)) \quad \text{Ec.22}$$

Para el cálculo de ambos parámetros aclaramiento y volumen de distribución en los estudios de poblaciones con sobrepeso y obesidad de grado I, se introduce el supuesto de que la covariable peso sea reparametrizada por LBW (Lean Body Weight) en la expresión del CLcr de la fórmula de Cockcroft-Gault (Cheatham et al., 2013; Cheatham et al., 2014).

La fórmula empleada para calcular el LBW es (Pai et al., 2015):

$$LBW = \frac{9270 \times TBW}{6680 + (216 \times BMI)} \quad \text{Ec.23}$$

A continuación se puede ver el archivo control del modelo final aplicado en NONMEN donde se describen las ecuaciones que definen los parámetros farmacocinéticos para Amoxicilina y la influencia de las covariables consideradas.



```

1  $PROBLEM AMOXICILINE
2  $INPUT ID TIME DV MDV AMT DOSE CMT RATE
3  $DATA CONTROL.csv IGNORE=I
4  $SUBROUTINES ADVAN2
5  $PK
6      TVKA = THETA(1)
7      KA = THETA(1)*EXP(ETA(1))
8      SIMAGE=45*EXP(ETA(6))
9      SIMWT=70*EXP(ETA(5))
10     CLcr=((140-SIMAGE)*SIMWT)/(1*72)
11     TVCL = THETA(2)*(CLcr)/(102)
12     CL/F  =TVCL *EXP(ETA(2))
13     TVV = THETA(3)*SIMWT
14     V/F    = TVV *EXP(ETA(3))
15     ALAG1 = THETA(4)
16     TVKD = THETA(8)
17     KD   = THETA(8)*EXP(ETA(4))
18     F1   = 1-1/(1+THETA(5))
19     DF   = 1-DOSE/(KD+DOSE)
20     F2   = 1-F1
21     F2   = F2*DF
22     D2   = THETA(6)
23     ALAG2 = ALAG1+THETA(7)
24     K    = CL/V
25     SC   = V
26     REPI = IREP
27     $THETA
28     0.635 ; 1.KA (1/hr)
29     15.5  ; 2.CL (l/hr)
30     0.33  ; 3.V2
31     (0 FIXED) ; 4.ALAG1
32     0.177 ; 5.TH5
33     1.44  ; 6.D2
34     0.190 ; 7.ALAG2 (+ALAG1)
35     1300  ; 8.KD
36     $OMEGA .04 .036 0.01 .04 .001 0.025
37     $ERROR
38     IPRE = F
39     W = IPRE+.001
40     Y = F+W*EPS(1)

```

Fig.28- Fichero control del modelo farmacocinético poblacional final de Amoxicilina para la dosis de 1000 mg para peso normal. En el caso de pacientes con sobrepeso u obesidad de grado I, el factor peso es reparametrizado como LBW.



PASO 5- Validación externa del modelo poblacional final para Amoxicilina.

1-Comparación del valor de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con el modelo desarrollado frente a los publicados en la literatura

Los parámetros farmacocinéticos medios de CL/F y Vd/F calculados por el modelo aquí descrito (ver descripción completa en el apartado Resultados), se compararon con los publicados para la Amoxicilina en las distintas poblaciones de edad (joven, adultos, ancianos) según la escasa literatura disponible en el dominio público. En nuestro trabajo, los pacientes virtuales fueron además diferentes grupos de población en función del valor de la creatinina plasmática (0.7-0.8-0.9-1-1.3) mg/dl. En la literatura no existen estudios para este rango de creatinina plasmática, por lo que para cada población solo se ha considerado el valor de creatinina plasmática más representativo de esa población. Otros parámetros farmacocinéticos no pudieron ser comparados por no existir datos al respecto en la literatura.

Para poder realizar esta comparación, ya que la mayoría de los estudios estaban realizados tras la administración IV de Amoxicilina, se asumió una biodisponibilidad de 0.89 para la dosis de 1000 mg de acuerdo con el estudio publicado por Spyker et al, 1977. Así los parámetros aparentes de volumen de distribución y aclaramiento obtenidos de la literatura fueron divididos por 0.89 para calcular el parametro correspondiente.

Para determinar la precisión de los parámetros predichos, mediante comparación estadística con los parámetros obtenidos en literatura, se utilizó el error absoluto porcentual, es decir, la diferencia entre los valores observados y predichos expresados como un porcentaje (Mahmood I., 2005; Sheiner et al., 1981) según la fórmula:

$$\% \text{Error} = (\text{Observada} - \text{predicha}) / \text{Observada} \times 100 \quad \text{Ec.24}$$

Así:



a) Población joven (18-25 años)

Parámetros	Valor calculado	Valores aparentes medios población joven (literatura)	Referencia	%error
CL/F (l/h)	21.63±4.03	17.22	(Horber et al., 1986)	25.43
		26.73	(Spyker et al., 1977)	19.16
		22.08	(Li et al., 2009)	2.00
V/F (l)	23.35±3.94	20.34	(Horber et al., 1986)	14.78
		15.42	(Spyker et al., 1977)	19.13

Tabla 9- Comparación del valor de los parámetros CL/F y Vd/F obtenidos por nuestro modelo con aquellos publicados en literatura.

Tomando como representativo el valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl el valor predicho por nuestro modelo para el aclaramiento aparente (CL/F) en una población joven no difiere más del 25% en el 100% de los casos de los valores obtenidos en literatura. Para el parámetro volumen de distribución aparente (V/F) en el 100% de los caso el error no excedió más del 20% (Tabla-15).

b) Población adulta (25-65 años)

Parámetros	Valor calculado	Valores aparentes medios población adulta (literatura)	Referencia	%error
CL/F (l/h)	15.62±3.11	15.95	(Sjovall et al., 1985-a)	2.19
		14.94	(Arancibia et al. 1980)	4.40
		16.72	(Paintaud et al. 1992)	6.63
		19.203	(Sjovall et al. 1985-b)	18.76
		13.95	(Landersdorfer et al. 2009)	11.81
V/F (l)	23.30±3.91	22.70	(Arancibia et al. 1980)	2.62
		20.67	(Paintaud et al. 1992)	12.73

Tabla 10- Comparación del valor de los parámetros CL/F y Vd/F obtenidos por nuestro modelo con aquellos obtenidos en literatura por vía i.v considerando el valor de $F=0.89$ para la dosis de 1.000 mg (Spyker et al., 1997).



El valor predicho por nuestro modelo para el aclaramiento aparente (CL/F) en una población adulta (tomando como valor representativo el valor predicho para un paciente de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl) no difiere más del 19% en el 100% de los casos en relación a los valores obtenidos en literatura. Para el parametro volumen de distribución en el estado estacionario (V/F) en el 100% de los casos el error fue inferior al 13% al compáralo con los datos obtenidos en literatura.

c) Población anciana (65-80 años)

Tomaremos como grupo representativo a la población con un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl.

Parámetros	Valor calculado	Valores aparentes medios población anciana (literatura)	Referencia	%error
CL/F (l/h)	9.42±1.71	12	(Sjovall et al. 1986)	21.66
V/F (l)	23.31±3.92	21	(Sjovall et al. 1986)	10.95

Tabla 11- Comparación del valor de los parámetros CL/F y V/F obtenidos por nuestro modelo con aquellos obtenidos en literatura.

El % de error del valor predicho por nuestro modelo para el aclaramiento aparente en una población anciana al comparar con los datos obtenidos en literatura es del 22%. Para el parametro volumen de distribución aparente (V/F), el error ha sido del 11%.

Basado en estos resultados de validación externa, se consideró que los parámetros calculados mostraron un aceptable sesgo en términos generales al compararlos con los valores publicados. Es de destacar que es notable la escasez de fuentes de dominio público en relación con estudios poblacionales de la farmacocinética de Amoxicilina. También, las diferencias metodológicas existentes entre informes pueden influir en las estimaciones y complicar la comparación.

2. Comparación de las áreas bajo la curva obtenidas con nuestro modelo frente a las descritas en literatura para distintas dosis de Amoxicilina.



Ha sido comparado el valor del área bajo la curva total $AUC_{Total(0-8h)}$ alcanzado con nuestro modelo para una dosis oral de 1000 mg con los valores de $AUC_{Total(0-8h)}$ alcanzadas para distintas dosis orales administradas de Amoxicilina de los siguiente estudios de Li et al., 2009; Paintaud et al., 1992; Sjovall et al., 1985-a.

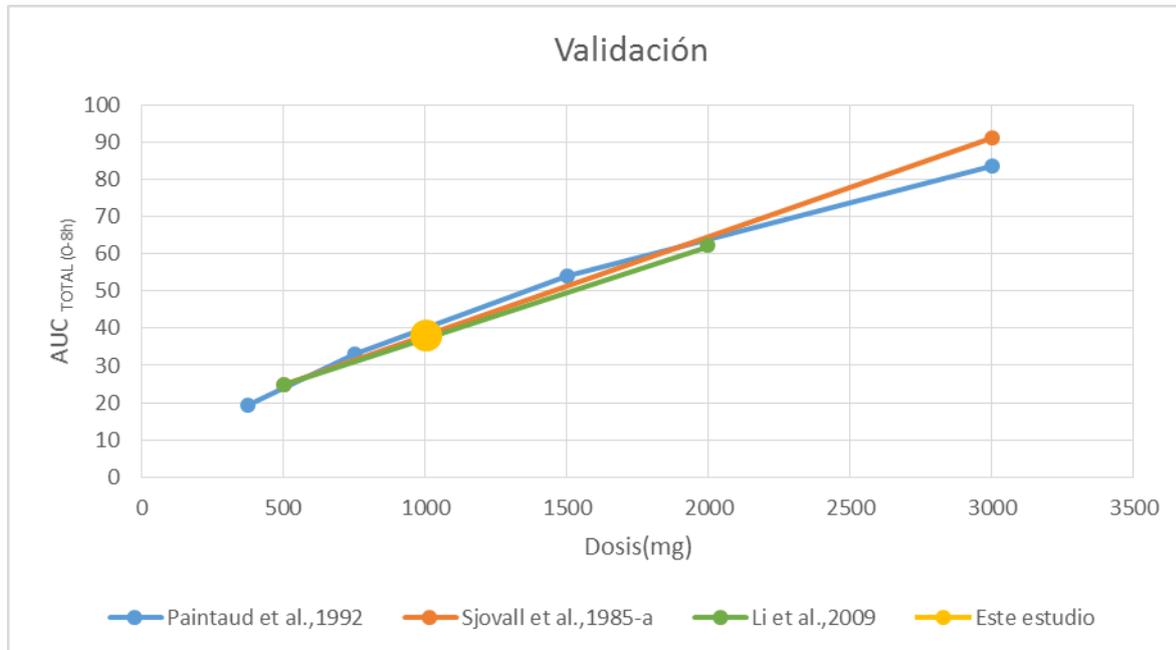


Fig.29- Representación gráfica de la relación entre dosis y $AUC_{Total(0-8h)}$ para Amoxicilina. Los datos recogidos del estudio de Li et al, están representados con la línea verde, datos del estudio de Sjovall et al se representan con la línea roja, los datos del estudio de Paintaud et al están representados con la línea azul, el dato proveniente de nuestro estudio se representa mediante un círculo amarillo.

La grafica obtenida permite verla relación existente entre dosis y el $AUC_{Total(0-8h)}$. El valor del AUC total simulado en nuestro estudio está dentro de la evolución de esta relación.

Este modelo farmacocinético poblacional final, aquí descrito y validado, fue utilizado en este estudio para obtener las simulaciones de evolución de concentraciones plasmáticas –tiempo tras dosis repetidas de Amoxicilina 1000 mg/8h en pacientes virtuales con neumonía adquirida en la comunidad.

Por ello, una vez seleccionado el modelo final, se estimaron los parámetros F_c poblacionales e individuales para cada uno de los subgrupos de pacientes virtuales en estudio, y se



obtuvieron las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo y así como su desviación estándar (variabilidad interindividual).

3.4. MODELO FARMACOCINETICO POBLACIONAL PARA LEVOFLOXACINO

3.4.1. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA DE ESTUDIOS FARMACOCINETICOS POBLACIONALES PUBLICADOS PARA EL LEVOFLOXACINO y SELECCIÓN DEL MODELO

En literatura existen múltiples artículos farmacocinéticos poblacionales publicados para Levofloxacinó:

-Tanigawara et al., 1995

Este grupo de autores en 1995 publicaron un modelo farmacocinético poblacional para Levofloxacinó en 522 pacientes con enfermedades infecciosas. No se especifica la edad de la población a estudio ni tampoco el tipo de infección. Se dan parámetros farmacocinéticos poblacionales y covariables, pudiendo ser un modelo a seleccionar para nuestro estudio.

- Preston et al., 1998-a

Estos autores en 1998 publicaron un artículo con 272 pacientes con infecciones respiratorias, dermatológicas y en el tracto urinario. Se dan parámetros farmacocinéticos poblacionales con su variabilidad interindividual y las covariables como edad, peso raza y creatinina plasmática, que influyen sobre ellas.

- Drusano et al., 2000

Publico un estudio farmacocinético poblacional para el Levofloxacinó. Al tratarse de una población diferente, ya que se trata de pacientes con infección en la próstata, no se ha considerado en nuestro estudio.

- Drusano et al., 2002

Ofrece información de parámetros farmacocinéticos con su desviación estándar, pero no da información de covariables. Además simula 1000 pacientes con neumonía, y establece la relación



entre la concentración del fármaco en ELF (Líquido extra pulmonar) y en sangre, siendo esta de 1.16.

- *Peloquin et al., 2008*

Estos autores publican en 2008 un estudio farmacocinético poblacional para el Levofloxacin pero la patología a el que va dirigido es la tuberculosis.

- *Kiem et al., 2015*

Estos autores publican un artículo en población coreana con 38 pacientes. Hacen un estudio farmacocinético poblacional.

- *Kervezee et al., 2016*

Es un estudio Fc poblacional que publica un modelo de absorción para una dosis oral de Levofloxacin de 1000 mg en un número muy reducido de pacientes (12 pacientes) y no da covariables.

Por todo esto, entre los artículos publicados se ha seleccionado el modelo farmacocinético poblacional propuesto en el artículo publicado por Preston et al (Preston et al., 1998-a), por:

- Estar realizado en un número amplio de pacientes con neumonía,
- Dar información de parámetros farmacocinéticos poblacionales bien descritos con su variabilidad interindividual, así como identificación de covariables.
- Haber sido utilizado en la literatura como fuente de estudio de otros trabajos (Nicolau and Ambrose., 2001; Ambrose et al., 2001).

Estos autores eligieron un grupo de 272 pacientes, mayores de 18 años que habían sido diagnosticados de infecciones adquiridas en la comunidad, a nivel del tracto respiratorio, piel o tracto urinario. Para su tratamiento, recibieron una dosis de 500 mg cada 24 h de Levofloxacin por vía intravenosa en el caso de infección respiratoria o en piel, y de 250 mg en caso de infección urinaria. Al menos tres dosis intravenosas fueron administradas, lo que permitió alcanzar un estado de equilibrio estacionario. Cuando el estado clínico, lo permitió en el paciente,



el tratamiento fue de una dosis de 500 mg por vía oral. Se tomaron muestras sanguíneas en los pacientes a las 0,2, 6.75, 7.75 y 9.25 h después de la administración de la dosis de Levofloxacino.

A partir de los datos de concentraciones plasmáticas de Levofloxacino a los diferentes tiempos, los autores calcularon los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Se ensayaron diferentes modelos cinéticos, ajustándose los datos finalmente a un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental, cuyos fundamentos se han explicado en el siguiente apartado (3.1.2).

En este análisis farmacocinético poblacional de Presto et al. , se determinó la influencia de las diversas covariables de la población en estudio, sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Así, se pudo predecir para cada individuo sus parámetros farmacocinéticos individuales, de acuerdo a las siguientes consideraciones:

* Para el cálculo del aclaramiento del fármaco (CL), se determinó la influencia de factores como la raza , edad y aclaramiento de creatinina del individuo según la siguiente relación:

$$CL = \text{constante} + \text{raza} + (\text{edad} \times -0.032) + (CL_{CR} \times 0.070) \quad \text{Ec.25}$$

El valor de esta *constante* estimada por un procedimiento de regresión lineal para el CL fue de 5.945. El *coeficiente "raza"* tiene un valor de -1.486 para la raza caucásiana, -0.484 para la raza negra, -3.167 para la raza hispánica.

* Para el cálculo del volumen de distribución central del fármaco, se consideraron la edad, sexo y raza:

$$V_1 = \text{constante} + \text{sexo} + \text{raza} + (\text{edad} \times -0.332) \quad \text{Ec.26}$$

El valor de esta *constante* estimada por un procedimiento de regresión lineal para el V_1 fue de 72.096. El *coeficiente "sexo"* toma un valor de 6.482 para el sexo masculino y -6.482 para el sexo femenino. El *coeficiente "raza"*: 10.027 para caucásianos, -3.421 para negros, y -10.45 para hispanos.

* Para el cálculo de la K_{12} se consideró el peso y raza:

$$K_{12} = \text{constante} + \text{raza} + (\text{Peso} \times 0.003) \quad \text{Ec.27}$$



El valor de esta *constante* estimada por un procedimiento de regresión lineal para el K_{12} fue de 0.308. El *coeficiente "raza"* fue de -0.127 para caucasianos, 0.061 para negros, y -0.074 para hispanos.

* Para el cálculo de la K_{21} se consideró la edad y el lugar de infección:

$$K_{21} = \text{constante} + \text{lugar infección} + (\text{edad} \times 0.003) \quad \text{Ec.28}$$

El valor de esta *constante* estimada por un procedimiento de regresión lineal para el K_{21} fue de 0.430. El *coeficiente "edad"* fue de 0.005 y para la infección pulmonar -0.066.

Otros parámetros farmacocinéticos considerados han sido:

-La constante de absorción K_a , se ha tomado de Furlanut et al., 2003. Para su validación, se ha comprobado que los niveles plasmáticos y las áreas bajo la curva obtenidas en este estudio son similares a las predichas con nuestro modelo.

- La biodisponibilidad del fármaco (F) se ha tomado de Chien et al., 1997, siendo de un 99%.

3.4.2. DESCRIPCION DEL MODELO FARMACOCINETICO POBLACIONAL DEL LEVOFLOXACINO:

El modelo Fc final para Levofloxacinó utilizado en este estudio, es un modelo bicompartimental con absorción de orden 1 y eliminación de primer orden. Este modelo fue implementado en NONMEM con subrutinas ADVANS 4 (modelo bicompartimental extravascular) y TRANS 1 (referencia a los parámetros básicos (K_a , K , K_{12} , K_{21})).

Para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, se eligió el modelo de error exponencial, y para explicar la variabilidad intraindividual, se seleccionó el modelo de error proporcional.

Preston et al., 1998-a, calculan el parámetro aclaramiento en función del aclaramiento de creatinina y la edad según la Ec-29:

$$CL = \text{constante} + \text{raza} + (\text{edad} \times -0.032) + (CL_{CR} \times 0.070) \quad \text{Ec.29}$$



Teniendo en cuenta la expresión Cockcroft para el cálculo de CL_{CR} , el parametro Aclaramiento es función de las covariables raza, edad, creatinina plasmática y Peso corporal.

$$CL_{CR} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso}}{72 \times CR_p} \quad \text{Ec.30}$$

En los escenarios de pacientes considerados para el estudio en poblaciones con sobrepeso y obesidad de grado I, se sustituirá de acuerdo a la literatura (Pai et al., 2014), la covariable peso total por la covariable IBW (Ideal Body Weight) en la expresión del CL_c de la fórmula de Cockcroft-Gault. El IBW solo depende de la altura del paciente según la Ec- 29. Por lo tanto en la población de jóvenes, población donde se estudia la influencia del sobrepeso y la obesidad, el factor IBW será el mismo para los distintos pesos de esta población joven.

$$IBW \text{ (kg)} = 45.4\text{kg} + 0.89 \times (\text{altura en cm} - 152.4) \quad \text{Ec.31}$$

Grupo	Peso (kg)	Rangos Peso (kg)	Rangos IMC (kg/m ²)	IBW (kg)	Rango IBW (kg)
Normal	70.00	62-76	18.56- 24.88	70.11±1.94	67.36-73.16
Sobrepeso	86.00	82-89.	25.20- 29.66	70.11±1.94	67.36-73.16
Obesidad grado1	104.65	97-112	30.00- 34.66	70.11±1.94	67.36-73.16

Tabla 12- Relación entre el peso de los pacientes (Peso) y el índice corrector del Peso (IBW) para todas las edades y creatininas plasmáticas. (La altura fue considerada constante 1.80 m)

A continuación se puede ver el archivo control del modelo final aplicado en NONMEN donde se describen las ecuaciones que definen los parámetros farmacocinéticos para Levofloxacinó y la influencia de las covariables.



```

1 ;LEVOFLOXACINO
2 ;IBW como en el articulo de PAI de 2014
3 $PROBLEM
4 $INPUT ID TIME AMT DV
5 $DATA LEVO-7DIAS.csv IGNORE=I
6 $SUBROUTINES ADVAN4 TRANS 1
7 $PK
8 SIMIBW=70.11*EXP(ETA(1))
9 SIMAGE=45*EXP(ETA(2))
10 CLcr=((140-SIMAGE)*SIMIBW)/(0.9*72)
11 TVCL= THETA(2)-1.486+0.07*CLcr -0.032*SIMAGE
12 CL/F=TVCL*EXP(ETA(3))
13 ;TVCL=theta(1)*(wgt/meanvalue of weight)**theta(2)
14 ;modelo alométrico y lo mismo para el V
15 TVV2= THETA(3)-0.332*SIMAGE+16.51
16 V2/F=TVV2*EXP(ETA(4))
17 S2=V2
18 K=CL/V2
19 TVK23= THETA(4)+ 0.083
20 K23=TVK23*EXP(ETA(5))
21 TVK32= THETA(5)+ SIMAGE*0.005-0.066
22 K32=TVK32*EXP(ETA(6))
23 KA=THETA(6)
24 S2=V2
25 REPI=IREP
26 $ERROR
27 IPRED=F
28 Y=F+F*EPS(1)
29 $THETA
30 0.7 ;THETA(1) blood creatine mean value
31 5.94 ;THETA(2) Constant for prediction of CL
32 72.096 ;THETA(3) Coeficiente regresion para V
33 0.308 ;THETA(4) Coeficiente regresion para K23
34 0.430 ;THETA(5) Coeficiente regresion para K32
35 2.38 ;THETA(6)Ka
36 $OMEGA .0003 .006 .001 .04 .04 .04
37 $SIGMA 0.029
38 $SIMUL (657326795) ONLYSIM SUBPROBLEMS=1000
39 $TABLE ID TIME IPRED REPI CL V2 CLcr SIMAGE SIMIBW K23 K32 KA NOPRINT NOHEADER FILE=7DIASCONTROL.txt
40 ;$TABLE ID TIME IPRED REPI CL V2 SIMCr SIMAGE K23 K32 KA NOPRINT ONEHEADER FILE=JOVEN40añosarticulo.txt

```

Fig.30- Fichero control del modelo final poblacional de Levofloxacino

Este modelo final descrito se utilizó así en las simulaciones de evolución de concentraciones plasmáticas–tiempo tras dosis repetidas orales de Levofloxacino de pacientes virtuales con neumonía adquirida en la comunidad.

Una vez seleccionado el modelo final con las covariables correspondientes, se estiman los parámetros Fc poblacionales e individuales (Tabla 13). Posteriormente se obtuvieron las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo, así como la determinación de los valores de errores interindividuales e interindividuales. Además también se obtienen diversos parámetros secundarios estimados a partir de los parámetros FC individuales primarios (estimados bayesianos). Estos parámetros secundarios fueron: AUC = Dosis/ (CL/F) y la semivida de eliminación calculada como $t_{1/2} = (0,69*Vd)/CL$.



Los parámetros farmacocinéticos poblacionales para una población de adultos con una CRp=1 mg/dl se presentan en la siguiente tabla

	θ (EEE)	Variabilidad interindividual (CV%)
Ka (h ⁻¹)	2.38	-
CL/F(l/h)	9.47	3.1
V/F(l)	74.75	20
K ₂₃	0.31	20
K ₃₂	0.430	20

Tabla 13- K_a constante de absorción; CL/F, aclaramiento; V/F volumen aparente de distribución; K₂₃ y K₃₂, son constantes de distribución; F biodisponibilidad del 99%.

3.5. MODELO FARMACOCINETICO POBLACIONAL PARA MOXIFLOXACINO

3.5.1. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA DE ESTUDIOS FARMACOCINETICOS POBLACIONALES PUBLICADOS PARA EL MOXIFLOXACINO Y SELECCIÓN DEL MODELO

Para el Moxifloxacin, también existen en literatura escasos artículos poblacionales que desarrollen artículos farmacocinéticos poblacionales

Entre los artículos farmacocinéticos poblacionales publicados recientemente, dos de ellos (Ito et al., 2016; Kosaka et al, 2016) están hechos en población japonesa, raza no caucásica y no dan información de parámetros farmacocinéticos ni de covariables y el primero de ellos está hecho con un número reducido de pacientes, 28. Por otro lado, (Wicha et al., 2015, publican un estudio farmacocinético poblacional para Moxifloxacin pero el lugar de infección es la piel, y además se administra vía intravenosa.

La publicación elegida para nuestro estudio ha sido Grosjean et al., 2012. Este artículo selecciona un número adecuado de pacientes y nos da información de parámetros farmacocinéticos poblacionales con valores medios y errores estándar, así como variabilidad interindividual y un análisis de covariables, en las que se incluyó el peso y no la edad. En este artículo, la cinética del Moxifloxacin se ajusta a un modelo bicompartimental con eliminación lineal de primer orden. Los datos fueron obtenidos de 99 individuos sanos con edades comprendidas entre 18-45 años. Hubo 60 hombres y 39 mujeres, de las cuales 78 eran de raza caucásica, 9 eran



negros, 3 eran asiáticos, y 9 eran multirraciales. Todos los sujetos se encontraban dentro de los rangos de referencia establecidos para una población sana. Se obtuvieron 1301 muestras de concentraciones plasmáticas.

3.5.2. DESCRIPCION DEL MODELO FARMACOCINETICO POBLACIONAL DEL MOXIFLOXACINO

En este estudio, el modelo farmacocinético aplicado fue un modelo bicompartimental con absorción de orden 1 y eliminación de primer orden (modelo implementado en NONMEM con subrutinas ADVANS 4 y TRANS 4). El modelo de error exponencial fue seleccionado para describir la variabilidad interindividual de todos los parámetros poblacionales farmacocinéticos, el error intraindividual se ajusta al de un modelo proporcional.

La constante de absorción (K_a) aportada por Grosjean et al., 2012 no era válida para nuestro estudio, porque los autores utilizaban una forma farmacéutica con micro-encapsulación y en nuestro trabajo se considera una formulación de liberación inmediata. Por lo tanto, tomamos el valor de K_a del estudio bibliográfico de Peloquin (Peloquin et al., 2008), realizado con este tipo de formulación. Hemos validado externamente este parámetro comparando las $C_{p_{max}}$ alcanzadas con nuestro modelo frente a las alcanzadas en este estudio.

A continuación se puede ver el archivo control del modelo final aplicado en NONMEM donde se describen las ecuaciones que definen los parámetros farmacocinéticos para Moxifloxacino y la influencia de las covariables (Fig. 31) y los parámetros F_c -s poblacionales (Tabla 14).



```

3 $INPUT ID TIME AMT DV
4 $DATA MOXI-7DIAS.csv IGNORE=I
5 $SUBROUTINES ADVAN4 TRANS4
6 ;TRANS4 TRABAJA CON CL, V2, Q, V3,KA
7 $PK;
8 SIMLBM=57.5*EXP(ETA(1))
9 TVCL/F=THETA(1)*((SIMLBM/60)**0.75)
10 CL/F=TVCL/F*(EXP(ETA(2)))
11 TVV2/F=THETA(2)*(SIMLBM/(60))
12 V2/F=TVV2/F*EXP(ETA(3))
13 TVV3/F = THETA(3)*(SIMLBM/(60))
14 V3/F=TVV3/F
15 TVQ = THETA(4)*((SIMLBM/60)**0.75)
16 Q=TVQ*EXP(ETA(4))
17 KA=THETA(5)
18 K=CL/V2
19 K23=Q/V2
20 K32=Q/V3
21 S2=V2
22 REPI=IREP
23 $THETA
24 10 ; 1.CL L/h
25 131 ; 2.V2 L
26 44.2 ; 3.V3 L
27 4.91 ; 4. Q
28 5.97 ; 6.KA 1/h
29 $OMEGA 0.00035 .045 .021 .25
30 ; cuando no SABEMOS el error ponemos .25
31 $ERROR
32 IPRED=F
33 Y=F+F*EPS(1)
34 $SIGMA 0.029
35 $SIMUL (657326795) ONLYSIM SUBPROBLEMS=1000
36 ;$TABLE ID TIME AMT IPRED REPI NOPRINT NOHEADER FILE= 4horas.txt
37 $TABLE ID TIME AMT IPRED REPI CL V2 SIMLBM Q NOPRINT NOHEADER FILE=7dias.txt

```

Fig.31- Fichero control del modelo final poblacional del Moxifloxacino

	θ (EEE%)	Variabilidad interindividual (CV%)
Ka (h^{-1})	5.97	-
CL/F(l/h)	10 (3)	21.3 (8)
V2/F(l)	131 (2)	14.8 (9)
V3/F(l)	44.2 (18)	No tiene
Q	4.91(1)	50.2 (23)

Tabla 14- Parámetros estructurales y estadísticos del modelo farmacocinético poblacional de Moxifloxacino: Ka, constante de absorción; CL/F, aclaramiento aparente, V2/F volumen aparente central de distribución; V3/F volumen aparente periférico de distribución; Q, aclaramiento intercompartmental.



Este modelo final descrito se aplicó así en las simulaciones de evolución de concentraciones plasmáticas –tiempo tras dosis repetidas de Moxifloxacino de pacientes virtuales con neumonía adquirida en la comunidad.

En literatura solo se ha encontrado un artículo donde se estudia la farmacocinética del Moxifloxacino en pacientes obeso (Kees et al., 2011), sugiriendo la influencia que la covariable peso sea reparametrizada por factores como LBW o IBW en el cálculo del volumen de distribución aparente. Mediante un análisis de regresión lineal demostraron que el volumen de distribución se correlacionaba mejor con las covariables IBW o LBW que con la covariable peso total. En los escenarios de pacientes considerados para el estudio en poblaciones con sobrepeso y obesidad de grado I se sustituirá de acuerdo a la literatura la covariable peso por la covariable LBW (Lean Body Weight) (Grosjean and Urien, 2012) en la expresión del aclaramiento y también en el parámetro volumen de distribución (Kees et al., 2011).

Grupo	Pesos medios (kg)	Rangos IMC (kg/m ²)	Valor medio LBW (kg)	Rango del LBW (kg)
Normal	70	18-25	58	54-61
Sobrepeso	86	25-30	67	64-69
Obesidad grado I	105	30-35	75	72-77

Tabla 15- Relación entre el peso de los pacientes (Peso) y el índice corrector del Peso (LBW) para todas las edades y creatininas plasmáticas. (La altura fue considerada constante 1.80 m)

Una vez seleccionado el modelo final con las covariables correspondientes, se estimaron los parámetros Fc poblacionales e individuales, y se obtuvieron las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo, así como la determinación de los valores de errores inter e intraindividual. Además también se obtienen diversos parámetros secundarios estimados a partir de los parámetros Fc individuales primarios (estimados bayesianos). Estos parámetros secundarios fueron: AUC = Dosis/ (CL/F) y la semivida de eliminación calculada como $t_{1/2} = (0,52 \cdot Vd) / CL$.



4. SELECCIÓN DE LOS INDICES FARMACOCINETICOS-FARMACODINAMICOS RELACIONADOS CON LA EFICACIA ANTIMICROBIANA: VALOR MINIMO RECOMENDADO

Para que un antibiótico sea eficaz debe actuar sobre el microorganismo contra el que va destinado, en el lugar en el que se encuentre, con una concentración determinada, durante un tiempo concreto y con una capacidad de erradicación bacteriana óptima. La eficacia terapéutica de un fármaco debe valorarse en la práctica clínica mediante buenos ensayos clínicos que evalúen la evolución del paciente y la de los datos microbiológicos. La erradicación bacteriana, es decir la eficacia antimicrobiana, está relacionada con la posología óptima.

Ante la imposibilidad de transformar la eficacia bacteriana en una variable categórica que pueda ser utilizada como predictora del comportamiento antibacteriano de una determinada dosis antimicrobiana en la clínica, se desarrollaron variables subrogadas.

Una variable subrogada es una variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante, generalmente porque es más fácil de medir o de identificar. La variable subrogada puede tener una relación directa, o sólo indirecta, con la variable clínicamente relevante.

Los índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (Fc/Fd) de los antibióticos se ha demostrado que se correlacionan con la eficacia bacteriológica y clínica (Jacobs, 2001). Por lo tanto, estos pueden utilizarse como variables subrogadas para seleccionar antibióticos y pautas posológicas con la máxima capacidad de erradicación y el mínimo potencial para desarrollar resistencias. En el caso de los β -lactámicos, el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica es el tiempo de permanencia de las concentraciones plasmáticas libres por encima del MIC_{90} ($50\% fT > MIC_{90}$) y en el caso de las Fluoroquinolonas es la relación entre el área bajo la curva libre respecto del MIC_{90} , AUC_{0-24h} / MIC_{90} (Craig., 1998).

Para la Amoxicilina, los estudios publicados sobre la eficacia de los β -lactámicos exigen que para una determinada pauta de dosificación, las concentraciones plasmáticas libres se mantengan por encima del MIC_{90} en el paciente el 50% del tiempo del intervalo posológico (Turnidge, 1998; Andes and Craig., 1998; Craig, 1996; Craig, 1998; Dagan, 2007).



En la Fig-32- se puede observar cómo, cuando las concentraciones plasmáticas del antibiótico β -lactámico son superiores al MIC en un tiempo superior al 50% del intervalo posológico, se garantiza la erradicación bacteriológica con una probabilidad entre el 80-90%.

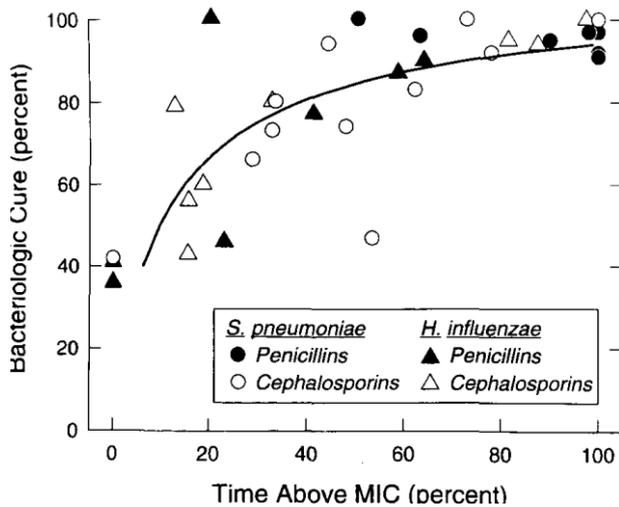


Fig.32-Relación entre el tiempo por encima del MIC y erradicación bacteriológica para varios *Betalactámicos* contra *S.Pneumoniae* y *H.Influenzae*. Tomada de Craig, 1998.

Para las Fluoroquinolonas, los estudios publicados sobre la eficacia bacteriológica exigen que el antibiótico alcance unos índices F_c/F_d con un valor de $fAUC_{0-24h}/MIC_{90} \geq 33.8$ para gérmenes Gram(+) como *S.Pneumoniae* (Ambrose et al., 2001; Bhavnani et al., 2008) y $fAUC_{0-24h}/MIC_{90} \geq 100$ para gérmenes Gram(-) como *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Jacobs, 2001; Nightingale, 2000; Nightingale et al, 2000).

En la figura 33 se puede observar como cuando el valor de $AUC\text{-libre} / MIC \geq 33.8$ para gérmenes G(+), se alcanza la eficacia clínica y microbiológica en un 90% de la población.

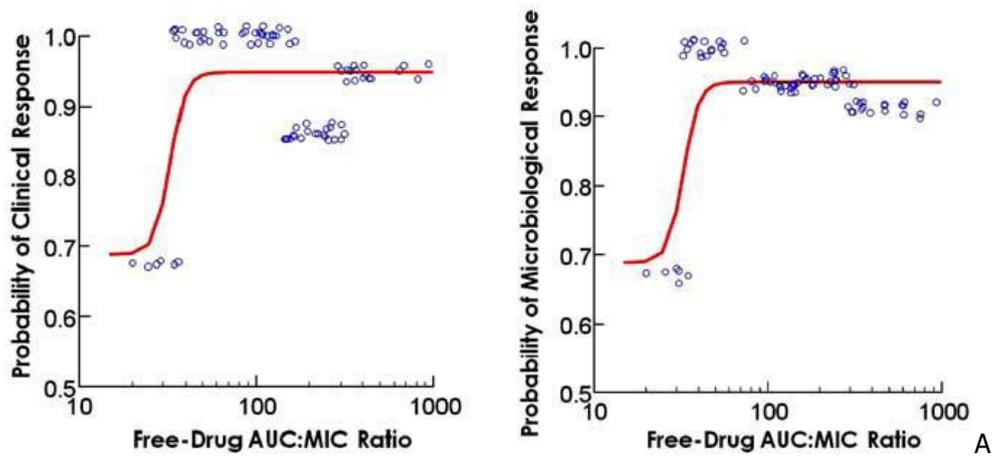


Fig.33- Relación entre la probabilidad de clínica (A) y microbiológicas (B) respuesta frente a la relación fAUC/ MIC en pacientes con NAC causada por *S.Pneumoniae* que recibieron tratamiento con Fluoroquinolonas. Tomada de Bhavnani et al., 2008.

Para gérmenes G(-), Jacobs, 2001 presentó un estudio en 134 pacientes hospitalizados con patologías respiratorias, dermatológicas o infecciones complicadas del tracto urinario tratados con Levofloxacino intravenoso 500 mg diario durante 5-14 días. Se puede observar como cuando el valor de $fAUC_{0-24h}/MIC_{90} \geq 100$ para gérmenes G(-), se garantiza la eficacia antimicrobiana en un porcentaje superior al 90% de los pacientes.

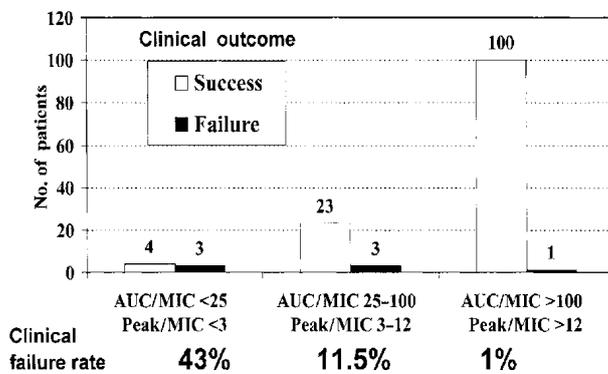


Fig.34- Relación entre la probabilidad de fallo clínico con el tratamiento de Fluoroquinolonas respecto al fAUC/MIC. Tomada de Jacobs, 2001.

5. CALCULO DE LA PROBABILIDAD DE ALCANZAR EL INDICE FARMACOCINETICO-FARMACODINAMICO CON SIMULACIONES DEL MONTECARLO

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

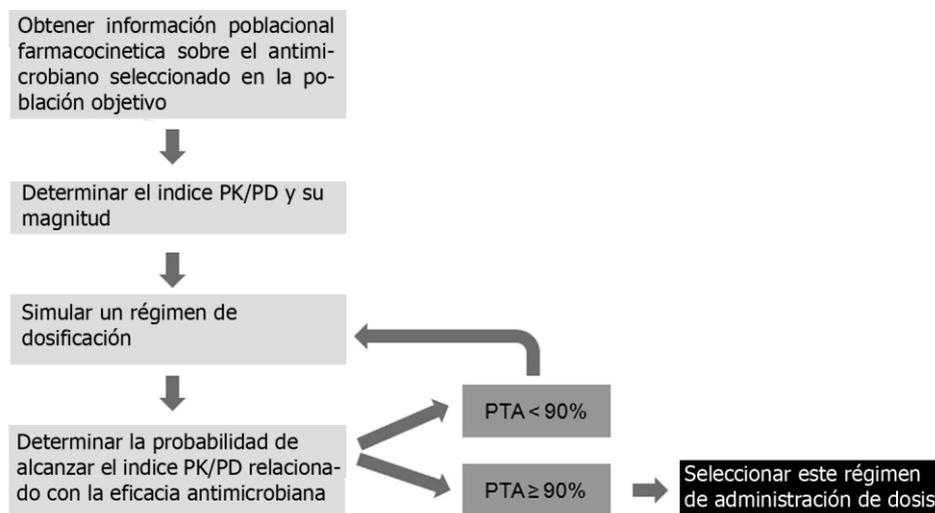


Fig.35- Protocolo de actuación para seleccionar un régimen de dosificación de un antibiótico con una probabilidad de éxito superior al 90%. Tomada de Canut et al., 2015.

Para los tres antibióticos seleccionados, a partir del modelo farmacocinético poblacional seleccionado para cada uno de ellos y de las características del paciente virtual, se siguió un protocolo similar al descrito en la figura 35. Así, mediante el programa farmacocinético NONMEN versión 6 implantado en el software del S-PLUS versión 6.1, se hicieron Simulaciones de Montecarlo, obteniendo para cada escenario de pacientes virtuales sus parámetros farmacocinéticos individuales (10.000 pacientes por escenario). A partir de estos, se calcularon las



concentraciones plasmáticas totales y libres alcanzadas para cada régimen posológico en cada escenario.

La correspondiente concentración plasmática libre, única que llega al lugar de acción, se calculó multiplicando el valor total de la concentración plasmática por la fracción libre (f_L) (0.82 para la Amoxicilina (Hoffer, 1982) , 0.69 para Levofloxacino y 0.52 para Moxifloxacino (Chien et al., 1997; Stass et al., 1998).

A partir de estos datos de concentraciones plasmáticas libres para cada uno de los 10000 individuos, se realizó la estimación de la probabilidad de alcanzar el target especificado para cada antibiótico seleccionado.

Para la Amoxicilina, se calculó la probabilidad de alcanzar el tiempo que la concentración plasmática libre es superior al MIC_{90} del *S.Pneumoniae* en cada intervalo posológico, en el paciente para una determinada pauta de dosificación, mediante un cálculo matemático implementado en el programa de EXCEL. Se contabilizó el número de individuos para los que las concentraciones libres de Amoxicilina para un determinado régimen posológico han sido superiores al MIC_{90} establecido durante la mitad del intervalo posológico o más tiempos. En esta situación, se consideró que para ese individuo, el antibiótico tiene probabilidad de alcanzar la máxima eficacia clínica.

Para Levofloxacino y Moxifloxacino, se calculó la probabilidad de alcanzar el AUC_{0-24h}/MIC_{90} en el paciente para una determinada pauta de dosificación como índice Fc-Fd relacionado con la eficacia. Esta información obtenida es llevada al software S-PLUS, que calculara la AUC total alcanzada por cada uno de los 10000 individuos basándose en la siguiente relación:

$$AUC_{0-24h} = \text{DOSIS}_{24h} / CL_i / F \quad \text{Ec.32}$$

Posteriormente, se multiplicó por la f_L (0.69) para Levofloxacino y (0.52) para Moxifloxacino, para obtener la AUC_{0-24h} libre. Considerando la información farmacodinámica del MIC_{90} del antibiótico para el microorganismo en cuestión, se calculó el cociente AUC/MIC_{90} alcanzado por cada individuo tras un régimen de dosificación.

La PTA (Probability of Target Attainment) o probabilidad de alcanzar el objetivo, es la probabilidad de que con un determinado régimen de dosificación de un antibiótico se alcance un



valor previamente establecido para la variable subrogada de la respuesta o índice de eficacia para un determinado valor de MIC₉₀.

De este modo, se ha considerado tratamientos con elevada probabilidad de éxito aquellos que permitan obtener para un valor dado de MIC₉₀, una PTA (probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico) superior al 90% (Asín et al., 2015).

6. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES VIRTUALES Y ESCENARIOS DE SIMULACION DE ADHERENCIA A LAS PAUTAS POSOLÓGICAS DE DOSIFICACIÓN ANTIMICROBIANA EN NAC

6.1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES VIRTUALES.

Se eligieron grupos de pacientes virtuales, pertenecientes a poblaciones de raza caucasiana y género masculino.

A su vez, se subdividieron en subgrupos en función de:

A-Edad

Se establecieron tres subgrupos de acuerdo a su rango de edad, con un valor medio (rango de variabilidad) de:

Jóvenes: 24 (19-30) años

Adultos: 45 (29-68) años

Ancianos: 77 (68-86) años

Para cada uno de los subgrupos de edad, se consideró un peso medio de 70 kg con un rango de variabilidad de 62.76 kg a 76.45 kg.

Además, para el subgrupo de los pacientes jóvenes se consideraron un subgrupo de pacientes con sobrepeso y un subgrupo de pacientes con obesidad grado I.



Grupo	Peso (kg)	Rangos Peso (kg)	IMC	Rangos IMC (kg/m ²)	LBW (kg)	Rango del LBW (kg)
Normal	70	63-76	24	19- 25	58	54-61
Sobrepeso	86	82-89	28	25- 30	67	64-69
Obesidad grado I	105	97-112	32	30- 35	75	72-77

Tabla 16- Grupos de población joven según el peso corporal

6.1.2-Creatinina plasmática

Para cada uno de los subgrupos de edad, se consideró diferentes subgrupos en función de su creatinina plasmática:

- a. 0.7 mg/dl
- b. 0.8 mg/dl
- c. 0.9 mg/dl
- d. 1 mg/dl
- e. 1.3 mg/dl

Establecimiento del Aclaramiento de creatinina

De acuerdo con estas características para los diferentes pacientes virtuales, cada uno de los subgrupos presento diferente aclaramiento de creatinina plasmática (calculado con la fórmula de Cockcroft).

El aclaramiento de creatinina se calculó teniendo en cuenta el correspondiente valor de creatinina plasmática, y la influencia del peso de acuerdo a las recomendaciones bibliográficas para los diferentes antibióticos (Amoxicilina y Levofloxacino)



6.2. ESCENARIOS DE SIMULACION DE ADHERENCIA A LAS PAUTAS DE DOSIFICACION ANTIMICROBIANA

Para cada uno de los subgrupos de pacientes antes descritos, se simularon diferentes escenarios de adherencia completa (situación control) y falta de adherencia a la pautas de dosificación antimicrobiana en el tratamiento de la NAC en pacientes ambulatorios.

Así, en situaciones de adherencia al tratamiento, se realizan los siguientes escenarios virtuales para los subgrupos presentados en la Tabla 18.

En situaciones de falta de adherencia al tratamiento, se realizan diferentes escenarios virtuales para cada uno de los subgrupos antes descritos con los diferentes tiempos de retraso en la toma de la dosificación del antibiótico dependiendo del intervalo posológico:

- Para la Amoxicilina cuyo intervalo de dosificación es de 8 h, el tiempo de retraso en la ingesta de la dosis vario de 0-8 h.

- Para el Levofloxacino y Moxifloxacino cuyo intervalo de dosificación es de 24 h, el tiempo de retraso en la ingesta de la dosis vario de 0-24 h.



Pauta de dosificación del antibiótico	Edad	Peso (kg)	Creatinina plasmática (mg/dl)	Germen
AMOXICILINA (1000 mg/8h 7 días)	jóvenes	peso normal sobrepeso obesidad 1	0.7, 0.8, 0.9 , 1 y 1.3 0.7, 0.8, 0.9 ,1 y 1.3 0.7, 0.8, 0.9 ,1 y 1.3	<i>S.Pneumoniae</i>
	adultos	peso normal	0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3	
	ancianos	peso normal	0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3	
LEVOFLOXACINO	Jóvenes (500mg /24h o 750 mg/24h)7 días	peso normal sobrepeso obesidad 1	0.7, 0.8, 0.9 1 y 1.3 0.7, 0.8, 0.9 1 y 1.3 0.7, 0.8, 0.9 1 y 1.3	G(+) <i>S.Pneumoniae</i> G(-) <i>H.Influenzae</i> G(-) <i>M.Catarrhalis</i>
	Adultos (500mg /24h o 750 mg/24h)7 días		0.7, 0.8, 0.9 1 y 1.3	G(+) <i>S.Pneumoniae</i> G(-) <i>H.Influenzae</i> G(-) <i>M.Catarrhalis</i>
	Ancianos (500mg /24h) 7 días		0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3	G(+) <i>S.Pneumoniae</i> G(-) <i>H.Influenzae</i> G(-) <i>M.Catarrhalis</i>
MOXIFLOXACINO (400mg/24h) 7 días	jóvenes	peso normal sobrepeso obesidad1	0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3 0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3 0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3	G(+) <i>S.Pneumoniae</i> G(-) <i>H.Influenzae</i> G(-) <i>M.Catarrhalis</i>
	adultos	peso normal	0.7, 0.8, 0.9, 1 y 1.3	G(+) <i>S.Pneumoniae</i> G(-) <i>H.Influenzae</i> G(-) <i>M.Catarrhalis</i>
	ancianos	peso normal	0.7, 0.8, 0.9 1 y 1.3	G(+) <i>S.Pneumoniae</i> G(-) <i>H.Influenzae</i> G(-) <i>M.Catarrhalis</i>

Tabla 17- Escenarios de simulación de adherencia a las pautas de dosificación antimicrobiana en el tratamiento ambulatorio de la NAC



7-ANALISIS ESTADISTICO

A- Media y Error estándar

Los resultados obtenidos se han expresado como valores medios \pm el error estándar de la media ($\bar{x} \pm ES$).

El valor de la media aritmética \bar{x} se ha calculado a partir del cálculo matemático de la expresión:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Ec.33

y el error estándar de la media se define como:

$$ES = \frac{\sqrt{\sum x - \frac{(\sum x)^2}{n}}}{\sqrt{n-1}}$$

Ec34.

El error estándar es una medida de la dispersión o variación de los valores de la variable aleatoria alrededor de la media. Si los valores de la variable tienden a concentrarse alrededor de la media, el error estándar es bajo; en tanto que si los valores tienden a distribuirse lejos de la media, el error estándar será grande.

B.- Estadístico "t" de Student.

El análisis estadístico de las diferencias entre las medias de los valores de las muestras controles y las de las demás situaciones se realizó mediante el test "t" de Student.

Si suponemos que tenemos dos muestras cuyos valores de sus medias y desviaciones típicas vienen dados por x_1 , x_2 , S_1 y S_2 respectivamente, el cálculo del coeficiente "t" de Student se realiza según la fórmula;



$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Ec.35

donde

$$\sigma = \sqrt{\frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Ec.36

siendo n_1 y n_2 el número de elementos de las dos muestras.

La distribución de Student emplea v grados de libertad, siendo $v = n_1 + n_2 - 2$ **Ec.37**

Se acepta para este análisis estadístico un nivel de probabilidad de error igual o inferior a 0.05 para un análisis de 2P.

Resultados



En un primer apartado, se presenta el análisis de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia bactericida para un régimen de dosificación empírico en el tratamiento de NAC ambulatorio, con Bencilpenicilinas (Amoxicilina) y Fluoroquinolonas (Levofloxacino y Moxifloxacino), teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de pacientes, asociada al peso, edad y creatinina plasmática en una situación de adherencia al tratamiento.

El segundo apartado corresponde al análisis de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia del régimen de dosificación empírico para el tratamiento de NAC ambulatorio con Bencilpenicilinas (Amoxicilina) y Fluoroquinolonas (Levofloxacino y Moxifloxacino), teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de pacientes, asociada al peso, edad, creatinina plasmática en una situación de falta de adherencia al tratamiento.

1.- Resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica antimicrobiana para un régimen de dosificación empírico en pacientes con adherencia al tratamiento según la variabilidad interindividual

1.1 Resultados para el régimen empírico de dosificación de 1000 mg/8 h de Amoxicilina

De acuerdo con los escenarios virtuales descritos en la metodología, se presentan los resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica para un régimen de dosificación múltiple de 1000 mg de Amoxicilina cada 8 h-s en pacientes virtuales de raza caucasiana, de género masculino, diferentes rangos de edad (jóvenes, adultos y ancianos), con variabilidad interindividual a nivel de la creatinina plasmática (0.7 mg/dl-1.3 mg/dl) y del Peso corporal (normal para todos los grupos de edad, y sobrepeso y obesidad grado I para el grupo de pacientes jóvenes). Para cada uno de los subgrupos, el número de pacientes virtuales fue de 10.000.



1.1.1- Pacientes jóvenes

1.1.1.1 Pacientes jóvenes de peso normal

A partir del modelo farmacocinético poblacional desarrollado para la Amoxicilina, se calcularon los parámetros farmacocinéticos individuales en este grupo de pacientes virtuales, cuyos valores medios y rangos de variabilidad se presentan en la Tabla 18. Se observa la importante variabilidad del aclaramiento aparente de la Amoxicilina entre los diferentes individuos en función de su creatinina plasmática, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$). Esta misma covariable influirá sobre el valor de aclaramiento en todos los grupos de pacientes virtuales posteriormente estudiados en este trabajo para la Amoxicilina.

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	24.66±4.55 (13.18-47.38)	21.58±3.98* (11.53-41.46)	19.18±3.54 * (10.25-36.85)	17.27±3.19 * (9.22-33.17)	13.25±2.46 * (6.87-25.39)
Vd/F (l)	23.32±3.93 (17.14-33.03)	23.32±3.93 (17.14-33.03)	23.32±3.93 (17.14-33.03)	23.32±3.93 (17.14-33.03)	23.32±3.93 (17.14-33.03)
Ka (h ⁻¹)	0.64±0.13 (0.39-1.07)	0.64±0.13 (0.39-1.07)	0.64±0.13 (0.39-1.07)	0.64±0.13 (0.39-1.07)	0.64±0.13 (0.39-1.07)
ALAG1	0	0	0	0	0
D2	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44
ALAG2	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
KD	1288.06±232.13 (862.23-1930.40)	1288.06±232.13 (862.23-1930.40)	1288.06±232.13 (862.23-1930.40)	1288.06±232.13 (862.23-1930.40)	1288.06±232.13 (862.23-1930.40)

Tabla 18- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Amoxicilina en pacientes virtuales jóvenes con un peso medio de 70 kg (62.76 kg a 76.45 kg) y edad media de 24 años (19 a 30 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl).(* $p < 0.001$)

En este estudio y de aquí en adelante para todos los grupos de pacientes virtuales, los parámetros farmacocinéticos de absorción (Ka, ALAG1, D2, ALAG2 y KD) son los presentados en la Tabla 18 para la dosis administrada de 1000 mg.



Utilizando los parámetros farmacocinéticos individuales, se han construido las curvas de la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para la Amoxicilina administrado en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días. Se presenta una de ellas de forma representativa en situación de adherencia al tratamiento (Fig. 36).

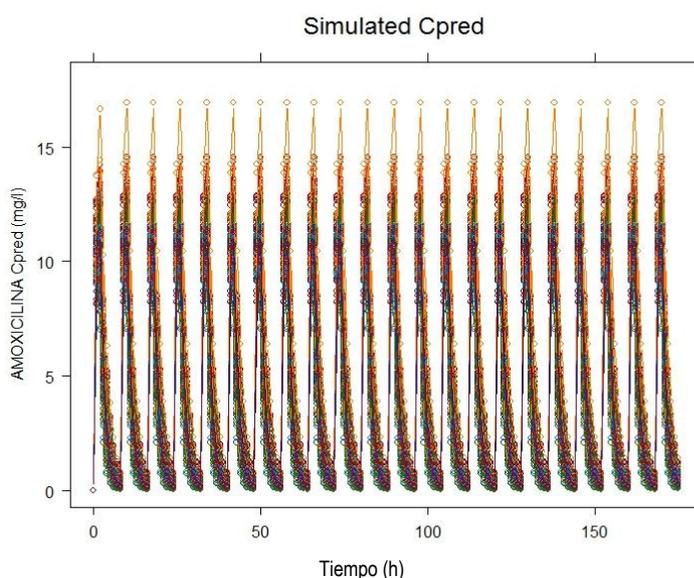


Fig.36- Evolución de las concentraciones plasmáticas libres en función del tiempo (h) durante 7 días de tratamiento con Amoxicilina 1000 mg cada 8h-s para una población joven de 24 años de edad media, con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae* (Fig. 37). Como podemos observar en esta gráfica, para todos los pacientes en zonas geográficas con valores de $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$ frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($50\% fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% en todos los grupos de pacientes. Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación solo garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice (PTA) se mantenga por encima del 90% en pacientes jóvenes de peso normal con valores de creatininas plasmáticas $\geq 0.9 \text{ mg/dl}$.



MIC ₉₀ μg/ml	PTA- CRp=0.7 mg/dl	PTA- CRp=0.8 mg/dl	PTA- CRp=0.9 mg/dl	PTA- CRp=1 mg/dl	PTA CRp=1.3 mg/dl
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100
0.25	99.9	100	100	100	100
0.5	92.4	98.7	99.9	100	100
1	50.8	76.5	90.6	97.1	100
2	5.6	17.2	38.2	60.9	94.7
4	0	0.2	1.3	3.5	29.5
8	0	0	0	0	0.2

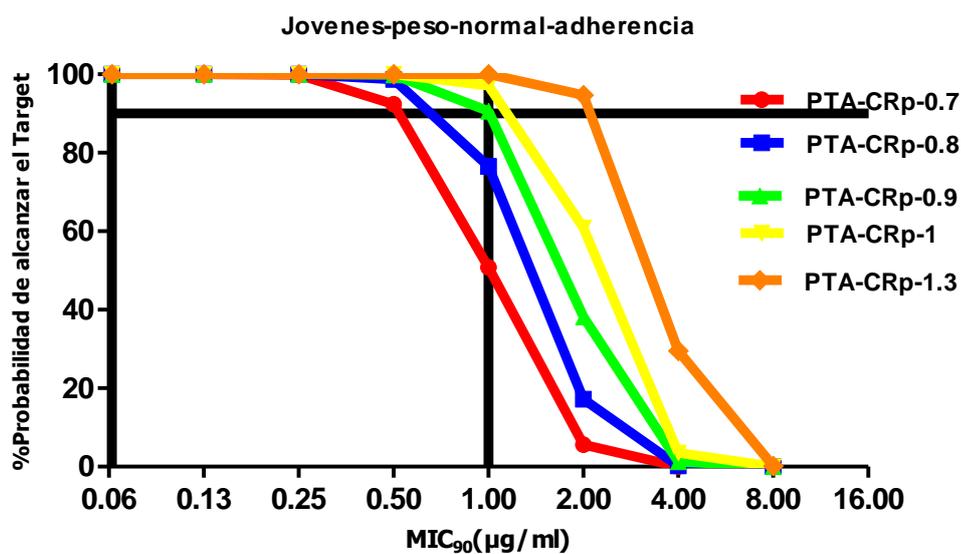


Fig.37-Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica (50% $fT > MIC_{90}$) para la administración de la Amoxicilina en un régimen de 1000 mg/8h en jóvenes de peso normal, con un peso medio de 70 kg, rango (62.76 kg a 76.45 kg), LBW medio de 55.7 kg, para distintos valores de creatinina plasmática (0.7 mg/dl -1.3 mg/dl) en situación de adherencia al tratamiento.



1.1.1.2 Pacientes jóvenes con sobrepeso

En la Tabla 19 se presentan los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad interindividual para los diferentes pacientes virtuales, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	23.43±4.26 (12.60-43.04)	20.50±3.73* (11.03-37.66)	18.22±3.31* (9.80-33.48)	16.40±2.98* (8.82-30.13)	12.62±2.29* (6.79-23.18)
Vd/F (l)	22.16±2.28 (16.17-31.95)	22.16±2.28 (16.17-31.95)	22.16±2.28 (16.17-31.95)	22.16±2.28 (16.17-31.95)	22.16±2.28 (16.17-31.95)

Tabla 19- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Amoxicilina en hombres jóvenes con sobrepeso (86 kg peso medio) rango de (81.6 kg-89.1 kg), de LBM medio de 66.5 kg con un rango 63.7 kg a 68.8 kg y edad media de 24 años (19 a 30 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). (* $p < 0.001$)

Basado en estos parámetros farmacocinéticos individuales, se ha obtenido la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para la Amoxicilina administrado en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en situación de adherencia al tratamiento Se presenta una de ellas de forma representativa (Fig.38).

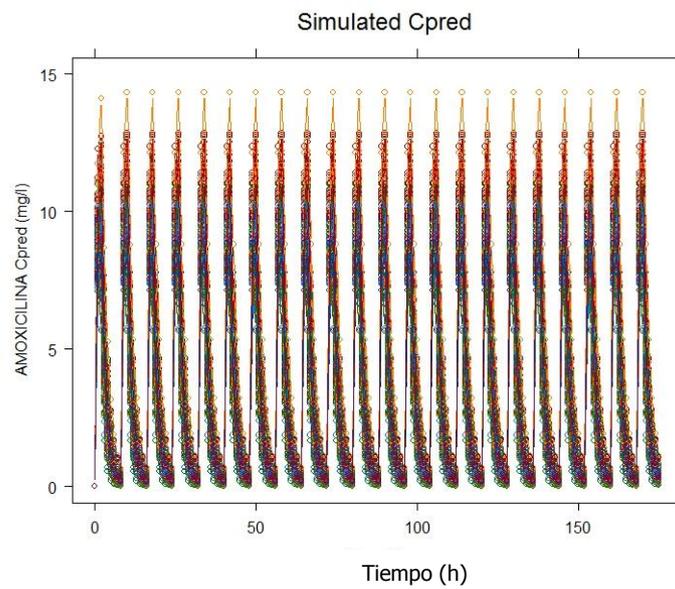


Fig.38- Curvas de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Amoxicilina 1000 mg cada 8h-s para una población joven de 24 años de edad media, con sobrepeso de 86 kg de peso medio y con un valor medio de LBM de 66.5 kg y creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae* (Fig. 39).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- CRp=0.7 mg/dl	PTA- CRp=0.8mg/dl	PTA- CRp=0.9 mg/dl	PTA- CRp=1mg/dl	PTA- CRp=1.3 mg/dl
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	100
0.5	93.8	98.6	99.8	100	100
1	54.7	79.9	92.2	98.2	100
2	7.1	21.7	43.8	65.2	96
4	0	0.2	1.6	4.5	36.5
8	0	0	0	0	0.1

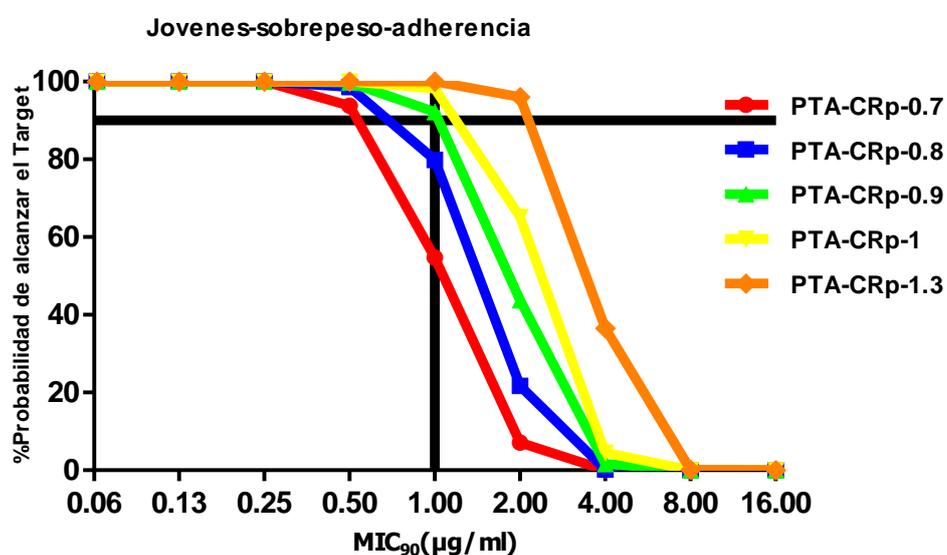


Fig.39- Probabilidad de alcanzar el índice relacionado con la eficacia clínica (50% $ft > MIC_{90}$) (PTA) para la administración de la Amoxicilina en un régimen de 1000 mg/8h en jóvenes con sobrepeso, con un peso medio de 86 kg, LBW medio de 66.5 kg, rango (62.76 a 76.45 kg) y para distintos valores de creatinina plasmática (0.7 mg/dl -1.3 mg/dl) en situación de adherencia al tratamiento.

Como podemos observar en la gráfica anterior, para todos los pacientes en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $ft > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% en todos los grupos de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación solo



garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en pacientes jóvenes con sobrepeso con valores de creatininas plasmáticas ≥ 0.9 mg/dl.

1.1.1.3-Pacientes jóvenes con obesidad de grado I

En la Tabla 20 se presentan los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad de los diferentes pacientes virtuales, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	26.25±4.77 (14.1-47.97)	22.97±4.17* (12.36-41.97)	20.42±3.71* (10.99-37.31)	18.38±3.34* (9.89-33.58)	14.53±2.57* (7.61-25.83)
Vd/F (l)	24.82±2.55 (18.10-35.87)	24.82±2.55 (18.10-35.87)	24.82±2.55 (18.10-35.87)	24.82±2.55 (18.10-35.87)	24.82±2.55 (18.10-35.87)

Tabla 20- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Amoxicilina en pacientes virtuales jóvenes con obesidad de grado I, de peso medio de 104 kg, rango (97.2 kg a 112.30 kg), de LBM medio de 74.5 kg rango (71.97 a 76.61 kg) y edad media de 24 años (19 a 30 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). (* $p < 0.001$)

Utilizando estos parámetros farmacocinéticos individuales, se ha obtenido la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para la Amoxicilina administrado en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en situación de adherencia al tratamiento. Se presenta una de ellas de forma representativa (Fig. 40).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae* (Fig. 41).

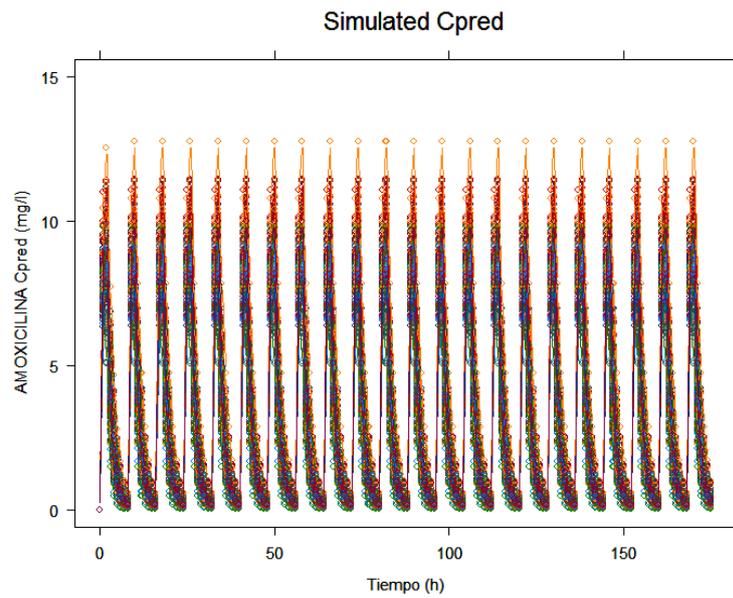


Fig.40- Curvas de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Amoxicilina 1000 mg cada 8h-s para una población joven de 24 años de edad media, con obesidad de grado I de 104 kg de peso medio y con un valor medio de LBM de 74.5 kg y creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- CRp=0.7 mg/dl	PTA- CRp=0.8 mg/dl	PTA- CRp=0.9 mg/dl	PTA- CRp=1 mg/dl	PTA CRp=1.3 mg/dl
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	100
0.5	90.8	98.3	99.6	100	100
1	46	73.3	88.7	96.1	100
2	4.2	13.2	31	53.4	93
4	0	0	0.7	2.1	20.8
8	0	0	0	0	0

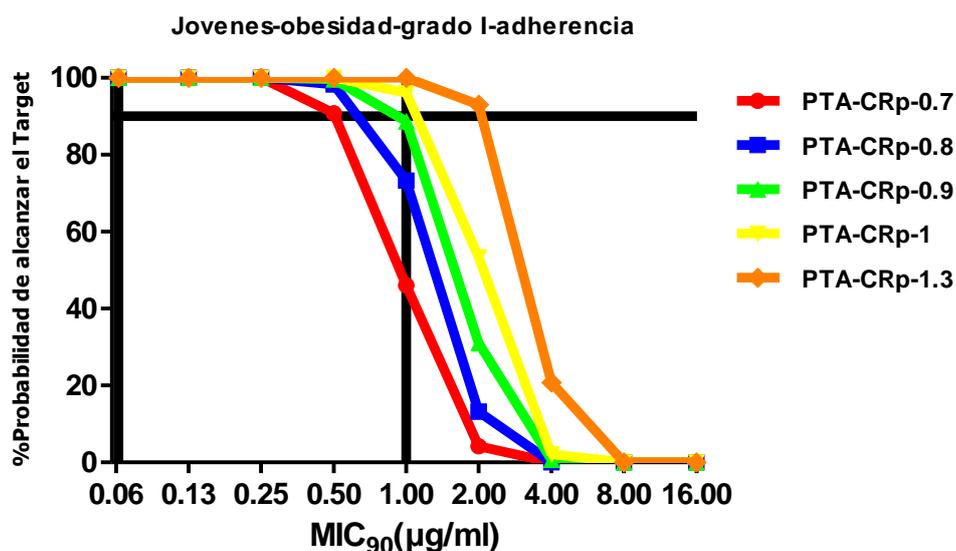


Fig.41- Probabilidad de alcanzar el target, índice relacionado con la eficacia clínica (50% $ft > MIC_{90}$) (PTA) para la administración de la Amoxicilina en un régimen de 1000 mg/8h en jóvenes con obesidad de grado I, con un peso medio de 104 kg, LBW medio de 71.97 kg, rango (71.97 kg a 76.61 kg) y para distintos valores de creatinina plasmática (0.7 mg/dl-1.3 mg/dl) en situación de adherencia al tratamiento.

Como podemos observar en la gráfica anterior, para todos los pacientes en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $ft > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantiene por encima del 90% en todos los grupos de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación solo garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en pacientes jóvenes con obesidad de grado I con valores de creatininas plasmáticas ≥ 1 mg/dl.



1.1.2-Pacientes adultos

En la Tabla 21 se presentan los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad interindividual para los diferentes individuos simulados con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	20.08±3.93 (9.48-38.16)	17.57±3.44* (8.30-33.39)	15.61±3.06* (7.37-29.68)	14.05±2.75* (6.64-26.71)	10.81±2.12* (5.10-20.55)
Vd/F (l)	23.32±2.49 (17.14-33.03)	23.32±2.49 (17.14-33.03)	23.32±2.49 (17.14-33.03)	23.32±2.49 (17.14-33.03)	23.32±2.49 (17.14-33.03)

Tabla 21- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Amoxicilina en pacientes virtuales adultos, de peso medio de 70 kg, rango (62.76 kg a 76.45 kg) y edad media de 45 años (28 a 68 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). (* $p < 0.001$)

Utilizando dichos parámetros farmacocinéticos individuales, se ha obtenido la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para la Amoxicilina administrado en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para una población de pacientes hombres adultos de 45 años de edad media, de peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl en situación de adherencia al tratamiento (Fig. 42).

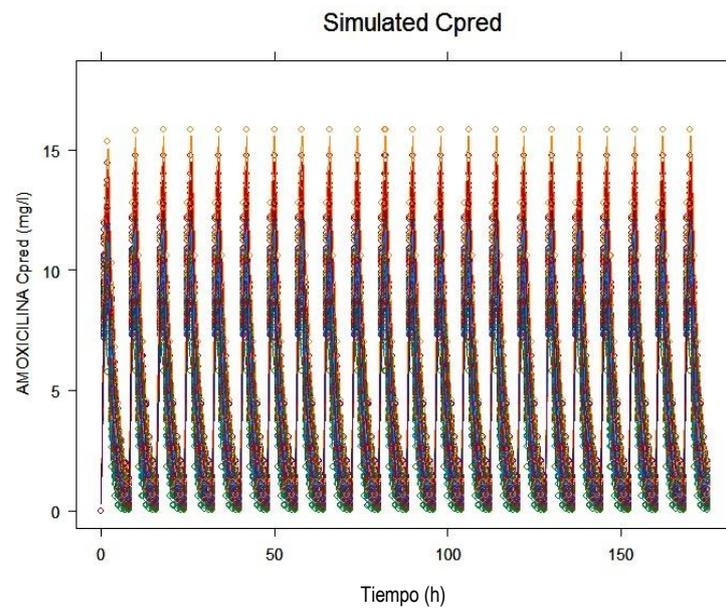


Fig.42- Curvas de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Amoxicilina 1000 mg cada 8h-s para una población adulta de 45 años de edad media, de peso medio 70 kg y creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae* (Fig. 43).



MIC ₉₀ μg/ml	PTA- CRp=0.7 mg/dl	PTA- CRp=0.8 mg/dl	PTA- CRp=0.9 mg/dl	PTA- CRp=1 mg/dl	PTA CRp=1.3 mg/dl
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	100
0.5	99.4	100	100	100	100
1	86	96.2	98.9	99.8	100
2	31.4	55.9	77.3	90.9	99.7
4	1	3.7	10.4	21.8	71.4
8	0	0	0	0.1	3.2

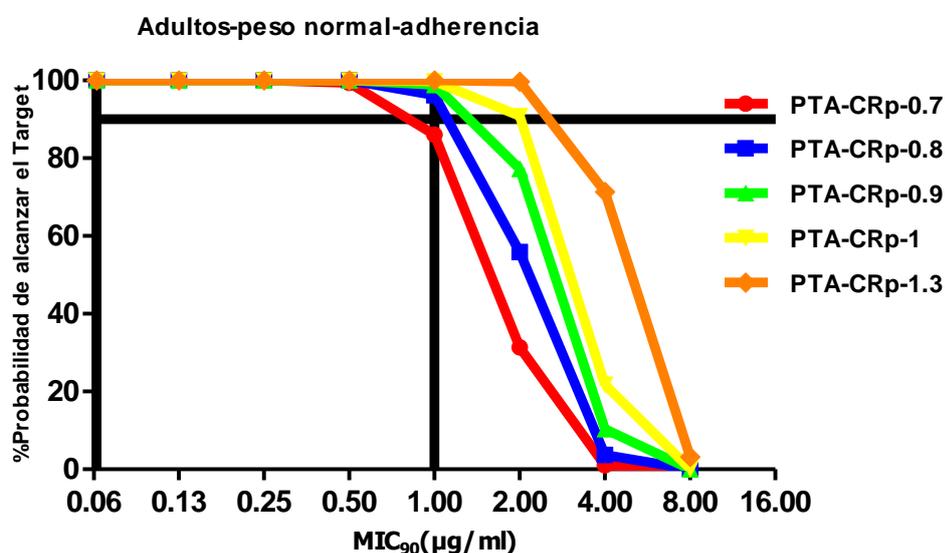


Fig.43- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica ($50\% fT > MIC_{90}$) para la administración de la Amoxicilina en un régimen de 1000 mg/8h en adultos de peso normal, con un peso medio de 70 kg y para distintos valores de creatinina plasmática (0.7 mg/dl -1.3 mg/dl) en situación de adherencia al tratamiento.

Como podemos observar en la gráfica anterior, para todos los pacientes en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 μg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($50\% fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% en todos los grupos de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 μg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación solo



garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en pacientes adultos de peso normal con valores de creatininas plasmáticas ≥ 0.8 mg/dl.

1.1.3 Pacientes ancianos

En la Tabla 22 se presentan los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad interindividual para los diferentes individuos simulados con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	13.83 \pm 2.52 (6.80-25.51)	11.71 \pm 2.20* (5.95-22.32)	10.41 \pm 1.96* (5.29-19.84)	9.37 \pm 1.76* (4.76-17.86)	7.21 \pm 1.36* (3.66-13.74)
Vd/F (l)	23.32 \pm 3.93 (17.14-33.03)				

Tabla 22- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Amoxicilina en pacientes virtuales ancianos, de peso medio de 70 kg, rango (62.76 kg a 76.45 kg) y edad media de 77 años (69 a 86 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). (* $p < 0.001$)

Utilizando estos parámetros farmacocinéticos individuales, se ha obtenido la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para la Amoxicilina administrado en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para una población de pacientes hombres ancianos de edad media de 77 años, de peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl en situación de adherencia al tratamiento.

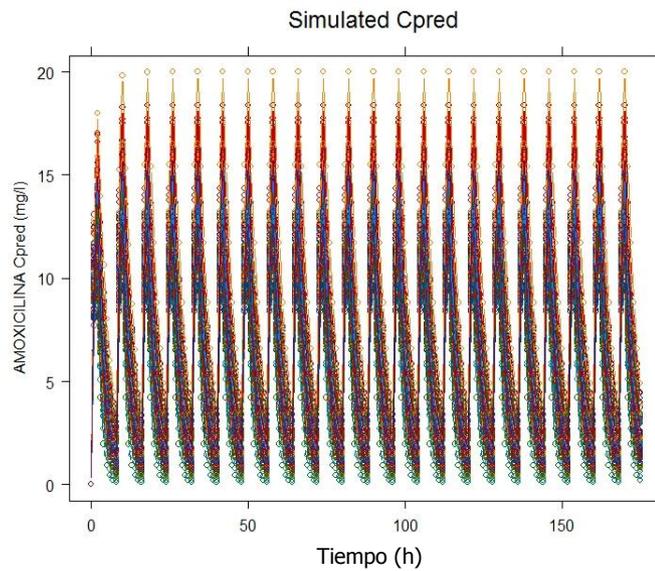


Fig.44- Curvas de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Amoxicilina 1000 mg cada 8h-s para una población anciana de 77 años de edad media, de peso normal y creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae* (Fig. 45).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- CRp=0.7 mg/dl	PTA- CRp=0.8 mg/dl	PTA- CRp=0.9 mg/dl	PTA- CRp=1 mg/dl	PTA CRp=1.3 mg/dl
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	100
0.5	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100
2	94.3	98.7	99.7	100	100
4	28	56.1	78.4	90.9	99.4
8	0.1	1.1	3.7	8.6	49.6

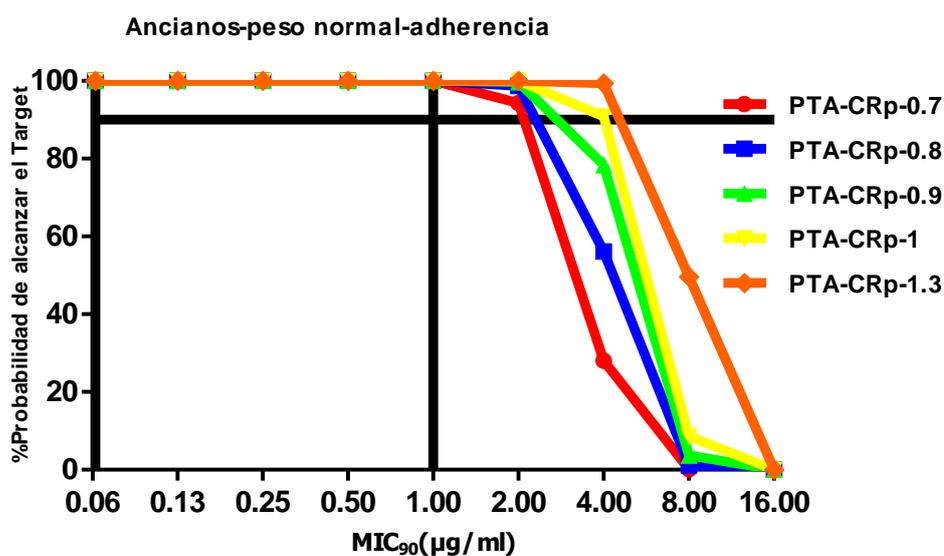


Fig.45- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica ($50\% fT > MIC_{90}$) para la administración de la Amoxicilina en un régimen de 1000 mg/8h en ancianos de peso normal, con un peso medio de 70 kg y para distintos valores de creatinina plasmática (0.7 mg/dl-1.3 mg/dl) en situación de adherencia al tratamiento.

Como podemos observar en la gráfica anterior, para todos los pacientes en zonas geográficas con valores de $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$ y $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($50\% fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90%.



1.2. Resultados para el régimen empírico de dosificación de Levofloxacin

1.2.1. Resultados para el régimen de dosificación de 500 mg/ 24 h de Levofloxacin

De acuerdo con los escenarios descritos en la metodología, se presentan los resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica para un régimen de dosificación múltiple de 500 mg de Levofloxacin cada 24h-s en pacientes virtuales de raza caucasiana, de género masculino, diferentes rangos de edad (jóvenes, adultos y ancianos), variabilidad interindividual a nivel de la creatinina plasmática (0.7 mg/dl-1.3 mg/dl) y del Peso corporal (normal para todos los grupos de edad, y sobrepeso y obesidad grado I para el grupo de pacientes jóvenes).

1.2.1.1 Pacientes jóvenes: peso normal, sobrepeso y obesidad grado I

A partir del modelo desarrollado para el Levofloxacin, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para los 10000 individuos simulados, cuyos valores medios y rangos de variabilidad se presentan en la Tabla 23. Se observa la importante variabilidad del aclaramiento aparente el Levofloxacin entre los diferentes individuos en función de su aclaramiento de creatinina que es función a su vez de la edad, el peso y la creatinina plasmática, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

Esta variabilidad en el parámetro aclaramiento aparente, tiene lugar en todos los escenarios del Levofloxacin.

Para este fármaco, como ya ha sido comentado en el apartado de Metodología, el factor peso ha sido reparametrizado por el factor IBW en todos los pacientes peso normal, sobrepeso y obesidad grado I, ya que los pacientes considerados tienen la misma altura, este factor IBW coincide con el factor peso. Los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad se han considerado los mismos para la población de pacientes jóvenes con sobrepeso y obesidad grado I.



	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	14.95±0.59* (13.27-16.46)	13.54±0.53* (12.03-14.90)	12.45±0.87* (11.06-13.69)	11.57±0.45 (10.29-12.72)	9.75±0.38* (8.68-10.71)
Vd/F (l)	81.83±16.02 (54.28-133.92)	81.83±16.02 (54.28-133.92)	81.83±16.02 (54.28-133.92)	81.83±16.02 (54.28-133.92)	81.83±16.02 (54.28-133.92)
Ka (h ⁻¹)	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38
F	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99

Tabla 23- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Levofloxacinó en pacientes virtuales jóvenes edad media de 24 años (19 a 30 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). Estos parámetros tienen el mismo valor para el grupo de pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad de grado I. (* $p < 0.001$)

A continuación se presenta la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo. Se presenta de forma representativa una de ellas.

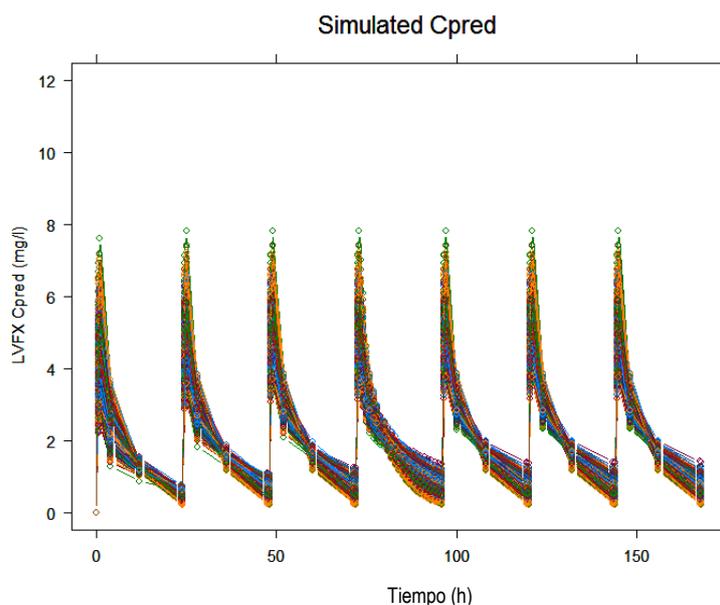


Fig.46- Curvas de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Levofloxacinó 500 mg cada 24 h-s en pacientes virtuales jóvenes edad media de 24 años (19 a 30 años) y creatinina plasmática 0.9 mg/dl.



A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$ para G(+)) y ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para G(-)) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 24 y Fig.47).

		<i>S.Pneumoniae</i> $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$	<i>H.Influenzae</i> $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$	<i>M.Catarrhalis</i> $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$
	$fAUC$ (mg.h/l)	PTA ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$)	PTA ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$)	PTA ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$)
CRp=0.7 mg/dl	22.93±0.93	0	100	100
CRp=0.8 mg/dl	25.32±1.02	0	100	100
CRp=0.9 mg/dl	27.54±1.11	0	100	100
CRp=1 mg/dl	29.62±1.19	1	100	100
CRp=1.3 mg/dl	35.09±1.42	82	100	100

Tabla 24- Valores de $fAUC$ y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacin administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*.

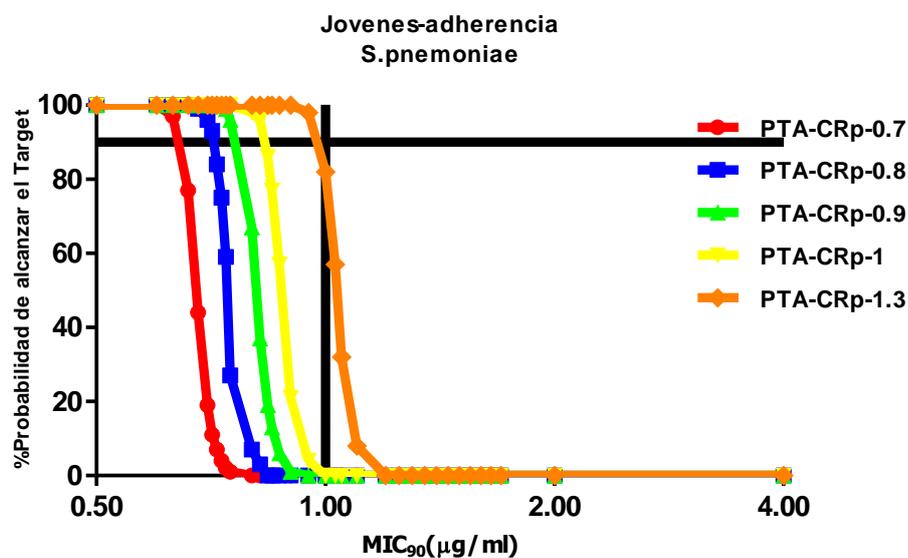


Fig.47- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacin administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* en un rango de MIC_{90} de 0.5 a 4 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes jóvenes con un rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl.



Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 24), este régimen de dosificación no permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% para el *S.Pneumoniae* en esta población para ningún rango de creatinina plasmática.

1.2.1.2 Pacientes adultos

En la Tabla 25 se presentan los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad de los diferentes individuos simulados, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (*p<0.001)

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	12.2±0.64 (10.60-13.46)	11.08±0.58* (9.61-12.21)	10.18±0.53* (91.77-110.56)	9.47±0.49* (8.22-10.44)	7.98±0.42* (6.94-8.82)
Vd/F (l)	74.75±14.26 (49.72-124.02)	74.75±14.26 (49.72-124.02)	74.75±14.26 (49.72-124.02)	74.75±14.26 (49.72-124.02)	74.75±14.26 (49.72-124.02)
Ka (h ⁻¹)	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38
F (%)	99	99	99	99	99

Tabla 25.- Parámetros farmacocinéticos (valor medio ± desviación estándar y rango) de Levofloxacin en pacientes virtuales adultos con un peso medio de 70 kg (67.36 kg a 73.17 kg) y edad media de 45 años (29 a 72 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). (*p<0.001).

Utilizando los parámetros farmacocinéticos individuales, se han construido las curvas de la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para el Levofloxacin administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días. Se presenta una de ellas de forma representativa en situación de adherencia al tratamiento.

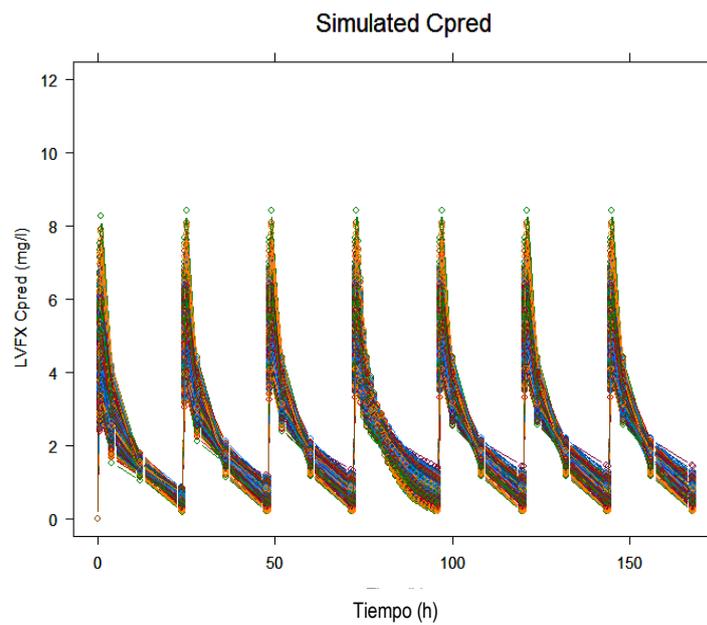


Fig.48- Evolución de las concentraciones plasmáticas libres en función del tiempo (h) durante 7 días de tratamiento con Levofloxacino 500 mg cada 24h-s para una población adulta de 45 años de edad media, con un peso medio de 70kg (67.36 kg a 73.17 kg) y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacino ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$ para G(+)) y ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para G(-)) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 26 y Fig.49).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100
CRp=0.7 mg/dl	28.46±1.72	0	100	100
CRp=0.8 mg/dl	31.00±1.68	7	100	100
CRp=0.9 mg/dl	33.73±1.82	44.2	100	100
CRp=1 mg/dl	36.27±1.82	93	100	100
CRp=1.3 mg/dl	42.97±2.32	100	100	100

Tabla 26- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl.

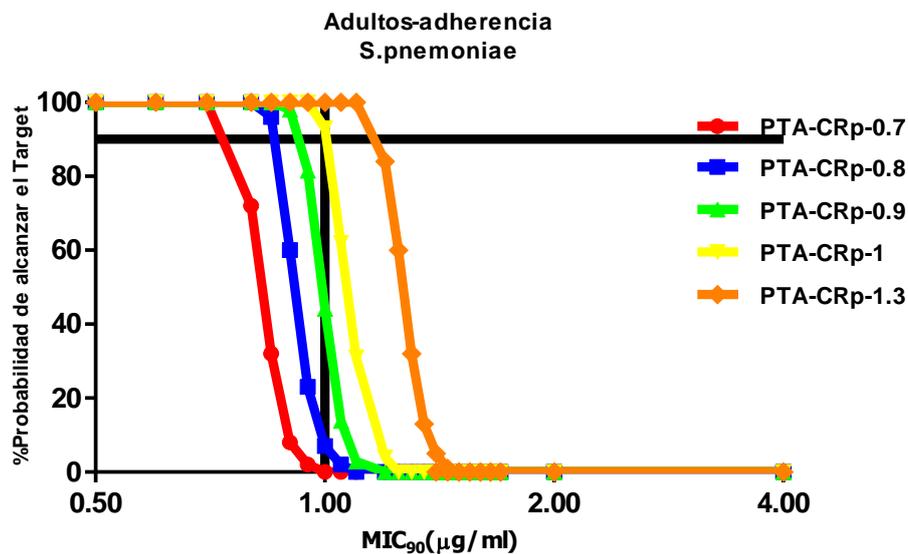


Fig.49- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* en un rango de MIC₉₀ de 0.5 a 4 µg/ml en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un rango de creatinina plasmática de 0,7-1.3 mg/dl.



Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 26), en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación solo permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en pacientes adultos de creatinina plasmática $\geq 1 \text{ mg/dl}$.

1.2.1.3 Pacientes ancianos

En la Tabla 27 se presentan los parámetros farmacocinéticos medios y su variabilidad de los diferentes individuos simulados, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
CL/F (l/h)	8.11±0.49 (6.88-9.16)	7.34±0.45* (6.24-8.30)	6.75±0.41* (5.74-7.64)	6.27±0.38* (5.33-7.10)	5.28±0.32* (4.50-5.99)
Vd/F (l)	63.99±12.68 (42.62-106.23)	63.99±12.68 (42.62-106.23)	63.99±12.68 (42.62-106.23)	63.99±12.68 (42.62-106.23)	63.99±12.68 (42.62-106.23)

Tabla 27.- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Levofloxacin en pacientes virtuales ancianos con un peso medio de 70 kg y rango de (67.36 kg a 73.17 kg) y edad media de 77 años (68 a 86 años) y creatinina plasmática (0.7-1.3 mg/dl). (* $p < 0.001$).

Utilizando los parámetros farmacocinéticos individuales, se han construido las curvas de la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para el Levofloxacin administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días. Se presenta una de ellas de forma representativa en situación de adherencia al tratamiento.

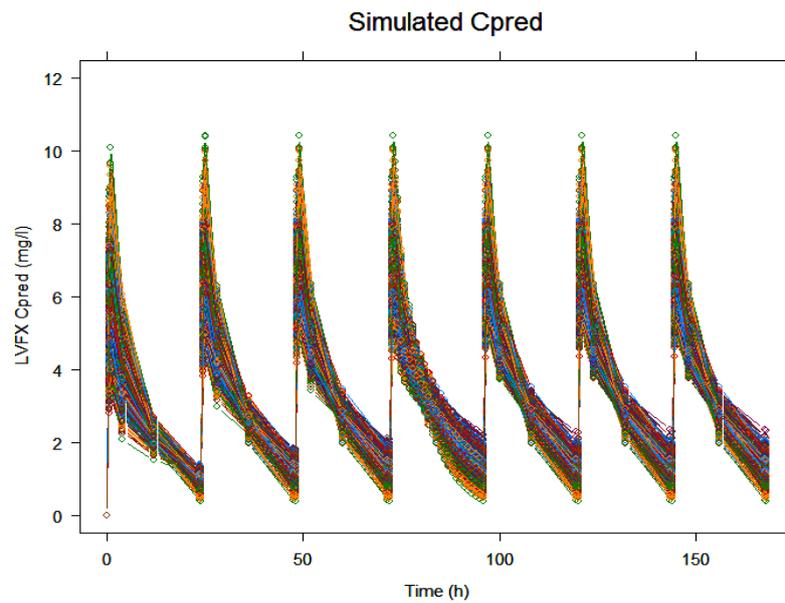


Fig.50-Evolución de las concentraciones plasmáticas libres en función del tiempo (h) durante 7 días de tratamiento con Levofloxacin 500 mg cada 24h-s para una población anciana de 77 años de edad media, con un peso medio de 70 kg (67.36 kg a 73.17 kg) y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) y ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 100 para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 28 y Fig.51).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 (µg/ml)	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100
CRp=0.7 mg/dl	42.42	100	100	100
CRp=0.8 mg/dl	46.82	100	100	100
CRp=0.9 mg/dl	50.92	100	100	100
CRp=1 mg/dl	54.72	100	100	100
CRp=1.3 mg/dl	64.68	100	100	100

Tabla 28- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s en escenario de adherencia frente a *S.Pneumoniae*, *H. Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes virtuales ancianos con un peso medio de 70 kg.

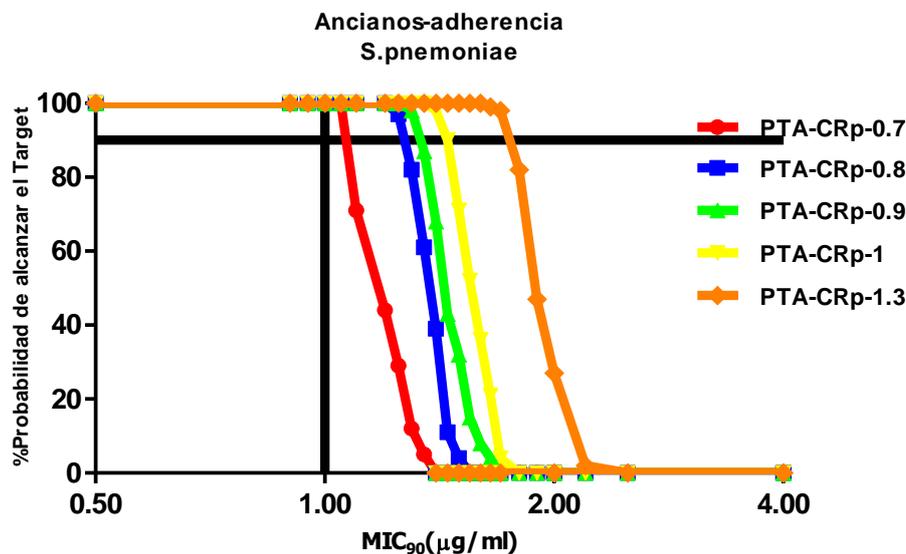


Fig.51- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* en un rango de MIC₉₀ de 0.5 a 4 µg/ml en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg y un rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 28), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación solo permite garantizar que la probabilidad de

alcanzar el índice (\overline{AUC}/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en pacientes ancianos, para cualquier valor creatinina plasmática.

1.2.2-Resultados para el régimen de dosificación de 750 mg/24 h de Levofloxacin

1.2.2.1 Pacientes jóvenes: peso normal, sobrepeso y obesidad grado I

A continuación se presenta de forma representativa la evolución de las concentraciones plasmáticas libres frente al tiempo para el Levofloxacin, obtenidas utilizando los parámetros Fc-s del Levofloxacin presentados en la Tabla 23 en pacientes virtuales con creatinina de 0.9 mg/dl.

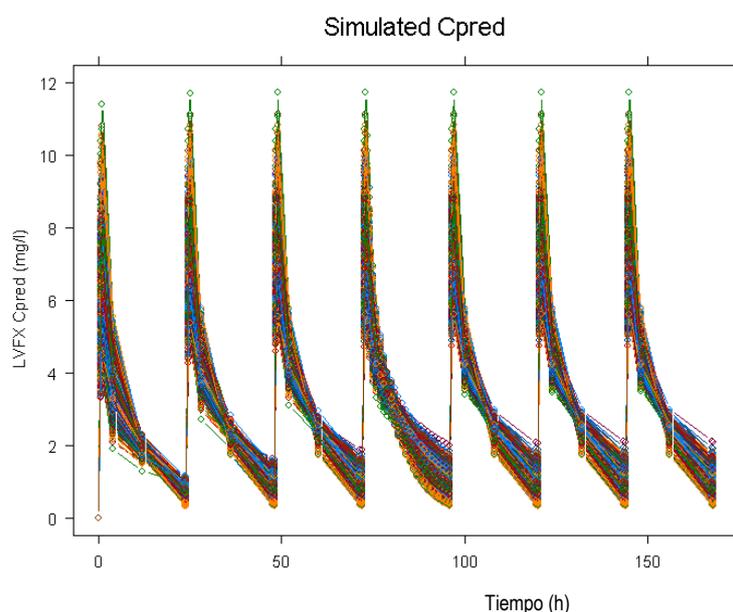


Fig.52-Evolución de las concentraciones plasmáticas libres en función del tiempo (h) durante 7 días de tratamiento con Levofloxacin 750 mg cada 24 h-s para una población joven de 24 años de edad media, con un peso medio de 70 kg (67.36 kg a 73.17 kg) y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin (\overline{AUC}/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) y (\overline{AUC}/MIC_{90}) ≥ 100 para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*. (Tabla 29 y Fig. 53).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064(µg/ml)	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100
CRp=0.7 mg/dl	34.39±1.39	63	100	100
CRp=0.8 mg/dl	37.96±1.53	100	100	100
CRp=0.9 mg/dl	41.31±1.67	100	100	100
CRp=1 mg/dl	44.74±1.79	100	100	100
CRp=1.3 mg/dl	53.40±1.59	100	100	100

Tabla 29- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes jóvenes independientemente del peso y rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl

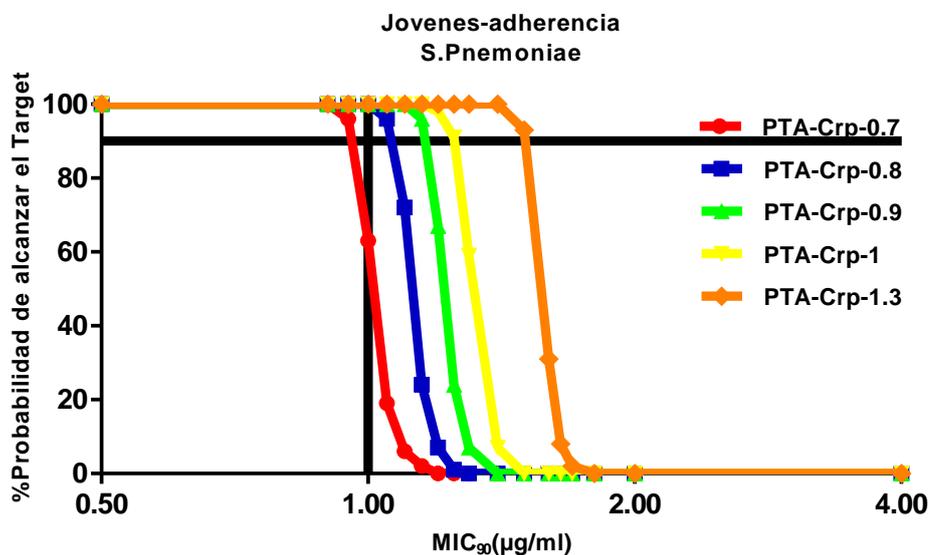


Fig.53- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* en un rango de MIC₉₀ de 0.5 a 4 µg/ml en pacientes jóvenes independientemente del peso y un rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 29), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación solo permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (fAUC/MIC₉₀) ≥33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga

por encima del 90% en pacientes jóvenes (peso normal, sobrepeso y obesidad grado I) con creatinina plasmática ≥ 0.8 mg/dl.

1.2.2.2 Pacientes adultos

Utilizando los parámetros farmacocinéticos individuales, se han construido las curvas de la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para el Levofloxacin administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días. Se presenta una de ellas de forma representativa.

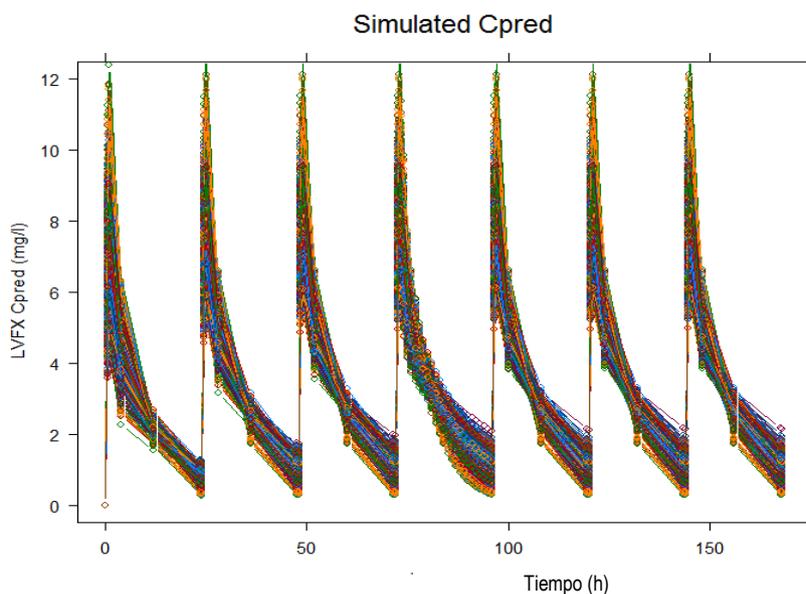


Fig.54- Evolución de las concentraciones plasmáticas libres en función del tiempo (h) durante 7 días de tratamiento con Levofloxacin 750mg cada 24h-s para una población adulta de 45 años de edad media, con un peso medio de 70 kg (67.36 kg a 73.17 kg) y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) y ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 100 para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 30 y Fig. 55).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 (µg/ml)	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100
CRp=0.7 mg/dl	42.11	100	100	100
CRp=0.8 mg/dl	46.50	100	100	100
CRp=0.9 mg/dl	50.59	100	100	100
CRp=1 mg/dl	54.41	100	100	100
CRp=1.3 mg/dl	64.45	100	100	100

Tabla 30.- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24 h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl.

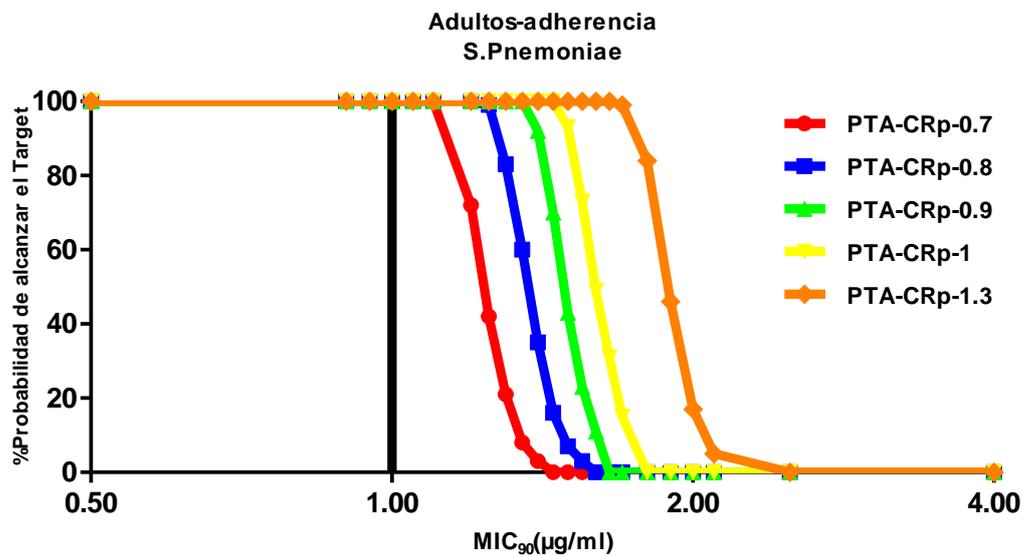


Fig.55- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* en un rango de MIC₉₀ de 0.5 a 4 µg/ml en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un rango de creatinina plasmática de 0.7-1.3 mg/dl.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 30), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación solo permite garantizar que la probabilidad de



alcanzar el índice (AUC/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en pacientes adultos para cualquier valor de creatinina plasmática.

1.3 Resultados para el régimen empírico de dosificación de 400 mg/24 h de Moxifloxacino en grupos de pacientes de distinto rango de peso y edad

A partir del modelo desarrollado para el Moxifloxacino, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para los grupos de pacientes virtuales simulados, cuyos valores medios y rangos de variabilidad se presentan en la Tabla 31. Ya que los parámetros farmacocinéticos son independientes de la edad del paciente y del valor de creatinina plasmática porque este fármaco se elimina fundamentalmente por vía hepática, la información aportada en esta Tabla 37 es válida para pacientes jóvenes, adultos y ancianos para cualquiera que sea el valor de creatinina plasmática. Se observa las diferencias en los parámetros aclaramiento aparente y volumen de distribución aparente de Moxifloxacino entre los distintos individuos en función de su peso corporal: subgrupos de peso normal, sobrepeso y obesidad de grado, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (* $p < 0.001$).

	PESO NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD 1
CL/F (l/h)	9.81±2.04 (5.51-15.68)	10.94±2.26 (6.15-17.45)	11.91±2.46 (6.70-18.99)
Vd/F (l)	127.58±21.06 (79.29-196.42)	147.57±24.39 (79.29-196.42)	165.34±27.35 (101.39-252.70)
Ka (h^{-1})	5.97	5.97	5.97
F (%)	86	86	86

Tabla 31- Parámetros farmacocinéticos (valor medio \pm desviación estándar y rango) de Moxifloxacino en hombres en distintas poblaciones de peso, independientemente del valor de creatinina plasmática.

Utilizando los parámetros farmacocinéticos individuales para los 10.000 pacientes obtenidos mediante Simulaciones de Montecarlo, se ha obtenido la evolución de las concentraciones plasmáticas totales frente al tiempo y curvas de concentración plasmática libre frente al tiempo para el Moxifloxacino administrado en dosis de 400 mg/24h durante 7 días. Se presenta una curva



representativa en las Fig. 56 (Población de peso normal), 57 (Población con sobrepeso) y 58 (Población con obesidad de grado I).

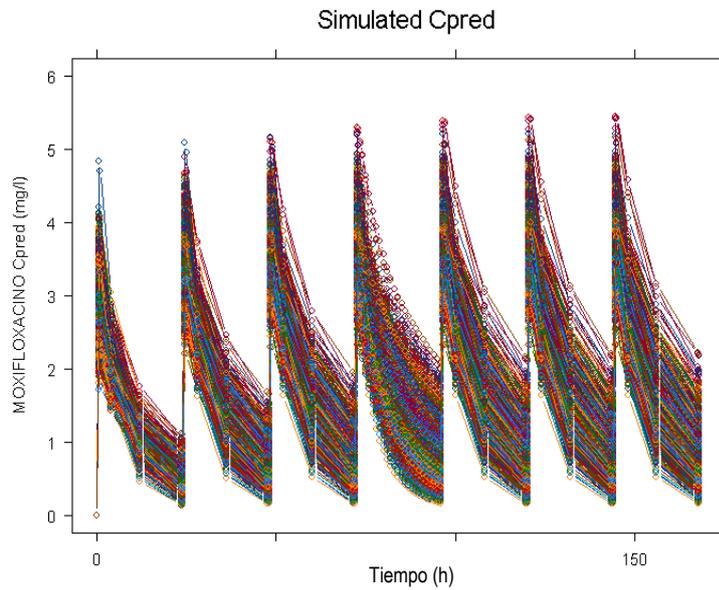


Fig.56- Curva de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Moxifloxacin 400 mg cada 24 h-s para una población de peso normal con un valor medio de LBW de 57.5 kg y un rango de variabilidad de 54.64 kg a 60.78 kg.

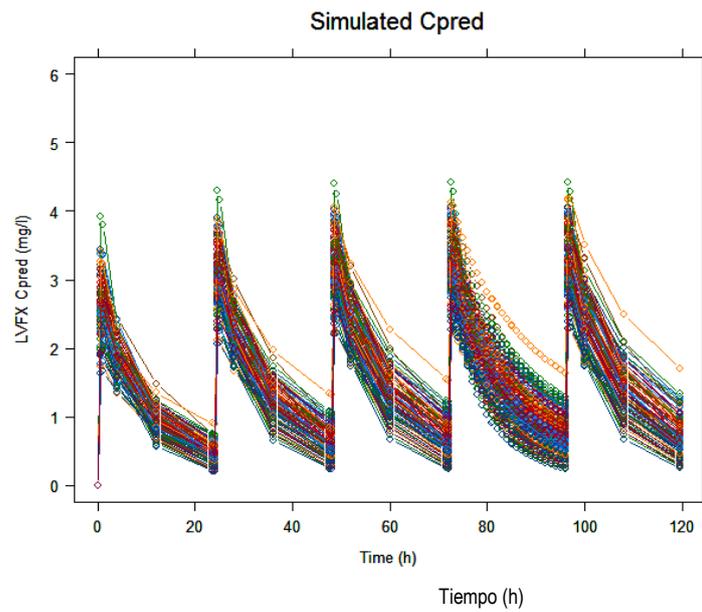


Fig.57- Curva de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Moxifloxacino 400 mg cada 24 h-s para una población con sobrepeso con un valor medio de LBW de 66.5 kg y un rango de variabilidad de 63.75 kg a 68.81 kg.

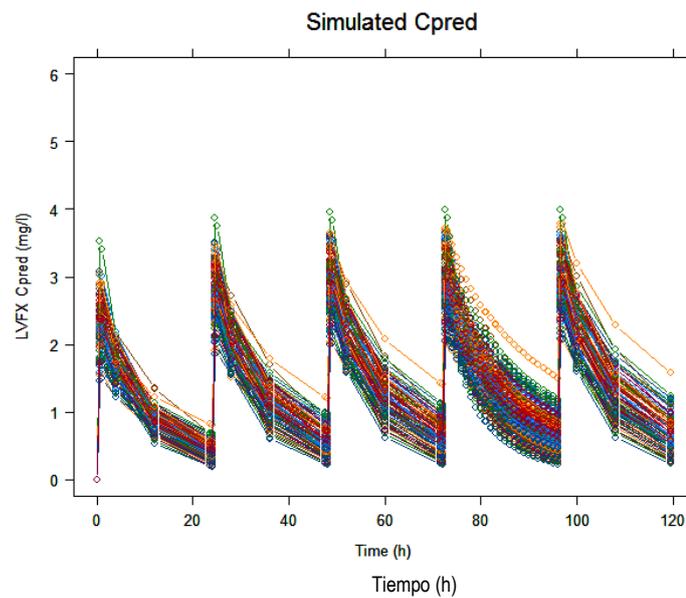


Fig.58- Curva de concentración plasmática libre en función del tiempo durante 7 días de tratamiento con Moxifloxacino 400 mg cada 24h-s para una población con obesidad de grado I con un valor medio de LBW de 74.5 kg y un rango de variabilidad de 71.97 kg a 76.61 kg.



A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Moxifloxacino ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$ para G(+)) y ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para G(-)) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 32 y Fig. 59).

JOVENES		<i>S.Pneumoniae</i> $MIC_{90}=0.25$ ($\mu\text{g/ml}$)	<i>H.Influenzae</i> $MIC_{90}=0.064$ $\mu\text{g/ml}$	<i>M.Catarrhalis</i> $MIC_{90}=0.125$ ($\mu\text{g/ml}$)
	$fAUC$ (mg.h/l)	PTA ($fAUC/MIC_{90}$)>33.8	PTA ($fAUC/MIC_{90}$)>100	PTA ($fAUC/MIC_{90}$)>100
Peso normal	21.64±4.28	100	100	100
Sobrepeso	19.37±3.79	100	100	99
Obesidad I	17.76±3.46	100	100	95

Tabla 32- Valores de $fAUC$ y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24 h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes de peso normal, sobrepeso y obesidad de grado I.

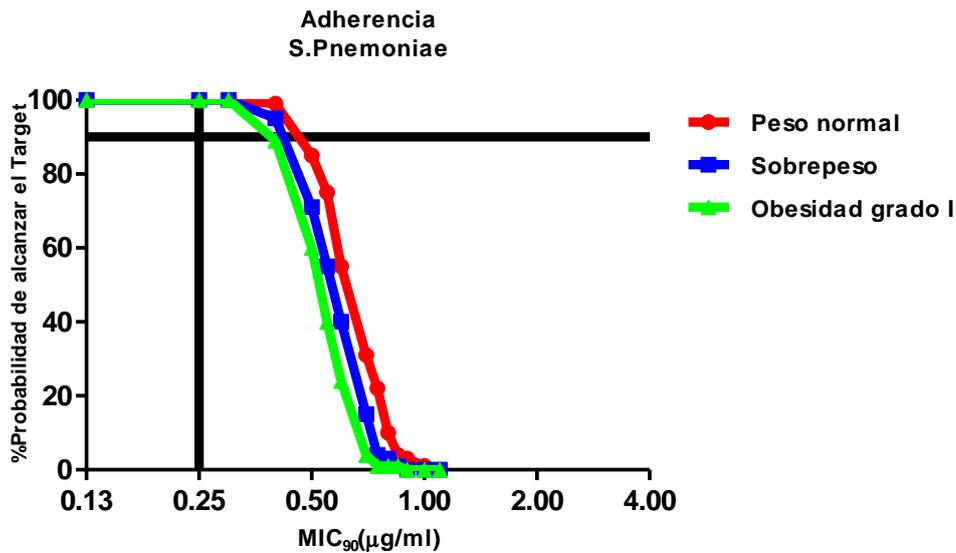


Fig.59- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24 h-s frente a *S.Pneumoniae* en un rango de MIC_{90} de 0.125 a 4 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes de peso normal, sobrepeso y obesidad de grado I.



Como podemos observar en la gráfica anterior, para cubrir a los tres gérmenes, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (AUC/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en los tres subgrupos de pacientes estudiados (peso normal, sobrepeso y obesidad de grado I) y para cualquier edad y creatinina plasmática.

2.- Resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica antimicrobiana para un régimen de dosificación empírico en pacientes sin adherencia al tratamiento según la variabilidad interindividual

En este apartado, se presentan los resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia del régimen de dosificación empírico para el tratamiento de NAC ambulatorio con Bencilpenicilinas (Amoxicilina) y Fluoroquinolonas (Levofloxacino y Moxifloxacino), teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de pacientes, asociada al peso, edad, creatinina plasmática en una situación de falta de adherencia al tratamiento.

2.1 Resultados para el régimen empírico de dosificación de 1000 mg/ 8 h de Amoxicilina

2.1.1. Pacientes jóvenes

2.1.1.1 Pacientes jóvenes de peso normal

A- Pacientes jóvenes de peso normal con un valor de creatinina plasmática entre 0.7 mg/dl -0.8 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 60)

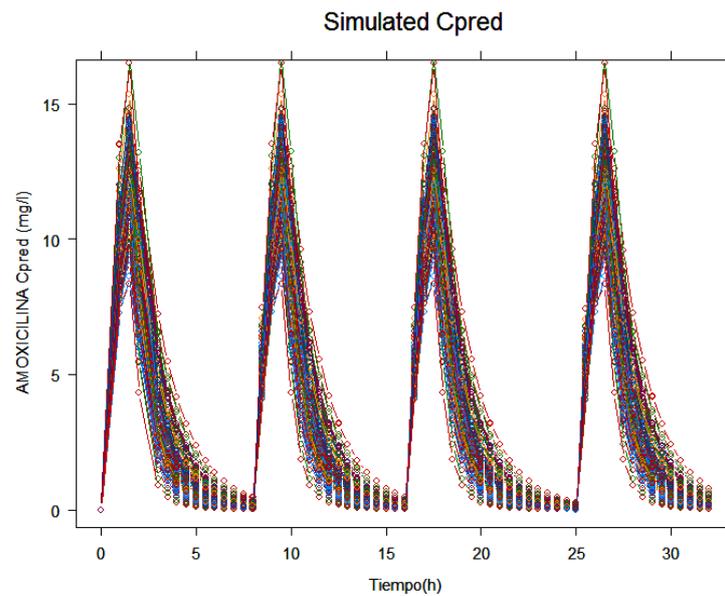


Fig.60- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes de peso normal con CRp entre 0.7-0.8 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (retraso de 1h en la 1ª toma correspondiente al 4º día) Fig.-s 61 y 62.



MIC ₉₀ μg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA Retraso2h	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso5h	PTA- Retraso7h
0.064	100	100	100	95.4	88.4	66.3
0.125	100	100	98.4	77.1	60.4	28.9
0.25	99.9	98.7	80.8	35.3	20.4	6.9
0.5	92.4	69.3	37.2	7.3	3.1	0.7
1	50.7	19.5	6	0.5	0	0
2	5.6	1.2	0.4	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0

Jóvenes-pesonormal-retrasos-CRp=0.7mg/dl

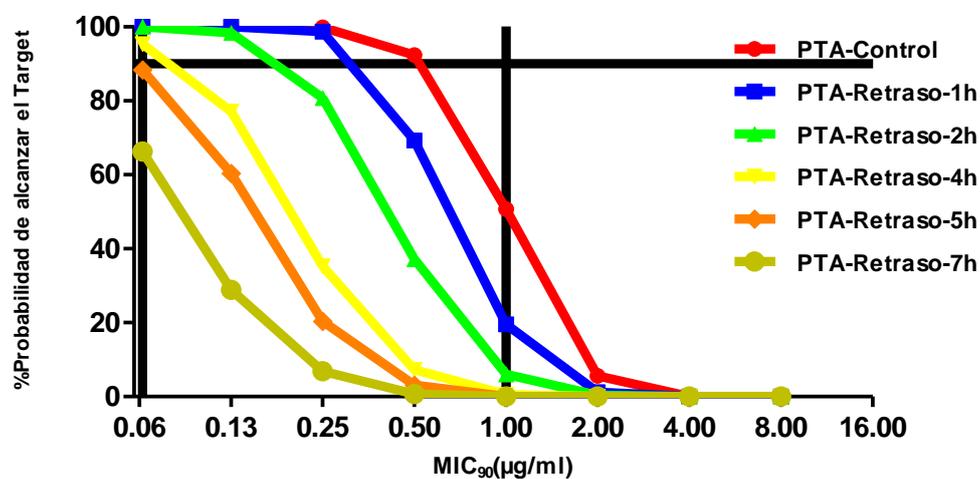


Fig.61- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica ($50\% fT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con peso normal y para un valor de 0.7 mg/dl de creatinina plasmática.



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA - Retraso-1h	PTA - Retraso-2h	PTA - Retraso-4h	PTA - Retraso-5h	PTA - Retraso-6h	PTA - Retraso-7h
0.064	100	100	100	99.2	96.3	83.8	79.6
0.125	100	100	99.8	90.3	81.8	53.2	45.3
0.25	100	99.8	93.3	61.1	43.5	17.5	14.2
0.5	98.7	88	63.9	19	11.1	2.8	0.2
1	76.5	45.7	16.6	2.4	1	0.3	0.2
2	17.2	5.5	1.1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0

Jóvenes-peso normal-retrasos-CRp=0.8mg/dl

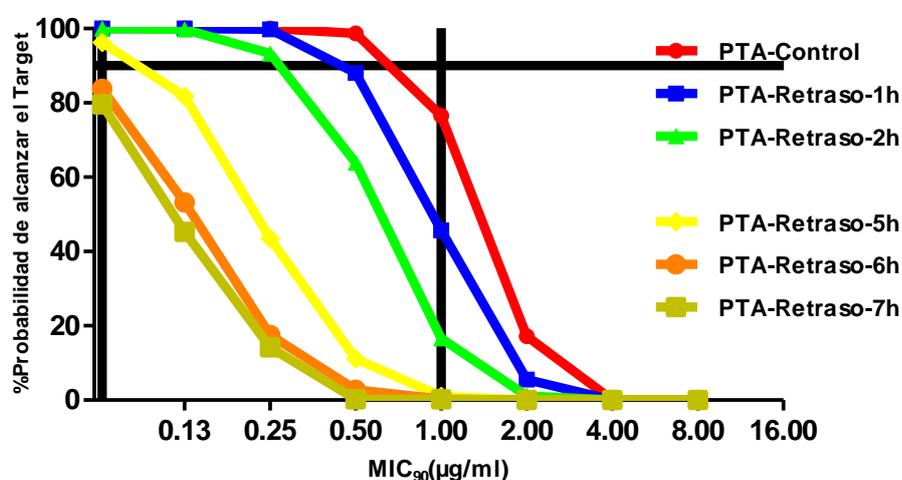


Fig.62- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica (50% $FT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con peso normal y para un valor de 0.8 mg/dl de creatinina plasmática.

En esta población de jóvenes de peso normal, para zonas de resistencia para *S.Pneumoniae* con $MIC=1 \mu g/ml$ hemos podido observar en la situación control que la dosis de 1000 mg/8h-s es insuficiente para garantizar una probabilidad del 90% de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica. Por lo tanto en estas poblaciones cualquier retraso en la toma de la medicación agravaría el déficit de alcanzar la probabilidad relacionada con la eficacia clínica. Sin embargo en zonas geográficas donde el microorganismo es sensible para *S.Pneumoniae* con $MIC=0.064 \mu g/ml$ este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este

índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 4h para la población con CRp=0.7 mg/dl y no más de 6h para la población de CRp=0.8 mg/dl.

B- Pacientes jóvenes de peso normal con un valor de CRp=0.9 mg/dl -1 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 63).

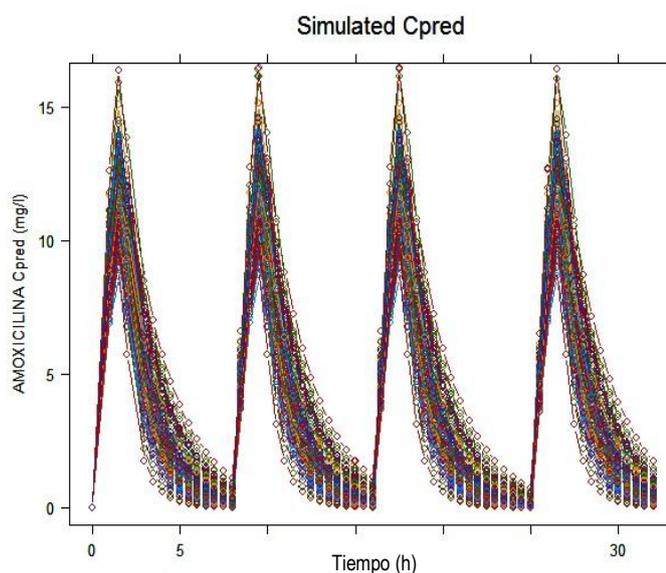


Fig.63- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes de peso normal con CRp entre 0.9-1 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1^o toma del 4^o día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento Fig. 64.



MIC ₉₀ μg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA- Retraso4h	PTA Retraso7h	PTA Retraso8h
0.064	100	100	100	96.7	94.2
0.125	100	100	99.3	87.7	78.5
0.25	100	100	91.1	57	43.2
0.5	100	99	62	14.9	12.1
1	97.1	85.8	17.3	2.8	1
2	60.9	31.3	1.3	0	0
4	3.5	0.90	0	0	0
8	0		0	0	0

Jovenes-retrasos-CRp=0.9 mg/d-1 mg/dl

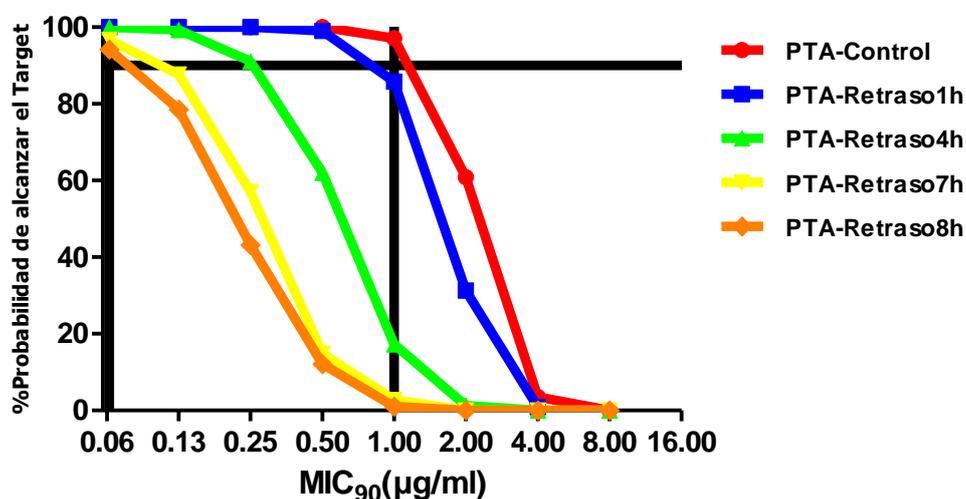


Fig.64- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica ($50\% fT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con peso normal y para un valor de 1 mg/dl de creatinina plasmática.

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para aquellos pacientes de este grupo que tienen creatinina plasmática de 1 mg/dl es similar que para los pacientes de este grupo con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$ frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($50\% \text{ } \bar{A} > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación – solo- garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando no se produce retraso de la toma.

C- Jóvenes de peso normal con un valor de CRp=1.3 mg/dl

En este escenario se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina en situación de no adherencia al tratamiento. Se representa de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 2h de la toma del 4º día para una población con un valor de CRp de 1.3 mg/dl.

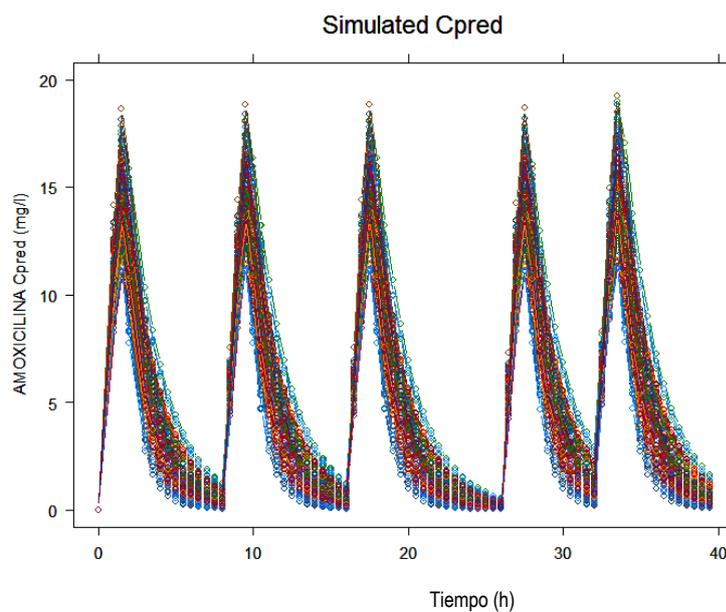


Fig.65- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes de peso normal con CRp de 1.3 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (2 horas de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50%



$fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento, (Fig. 66).

MIC_{90} $\mu\text{g/ml}$	PTA- Control	PTA- Retraso2h	PTA- Retraso3h	PTA- Retraso7h	PTA- Retraso8h
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	99.3	98.3
0.25	100	100	100	93.4	87.7
0.5	100	100	98.9	70.1	55.7
1	100	94.4	87.2	26.5	15.4
2	94.7	55.3	38	2.5	1.2
4	29.5	5.5	1.8	0	0

Jóvenes-peso normal-retrasos-CRp=1.3 mg/dl

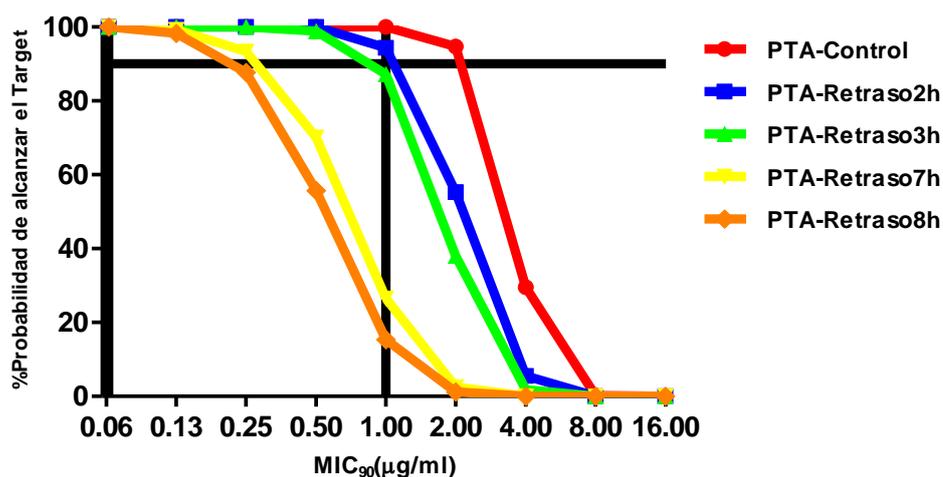


Fig.66- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica (50% $fT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con peso normal y para un valor de 1.3 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de $MIC_{90} = 0.064 \mu\text{g/ml}$ frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga



por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando no se produce un retraso de la toma mayor de 2h.

2.1.1.2 - Pacientes jóvenes con sobrepeso

A- Pacientes jóvenes con sobrepeso con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl -0.8 mg/dl.

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 67).

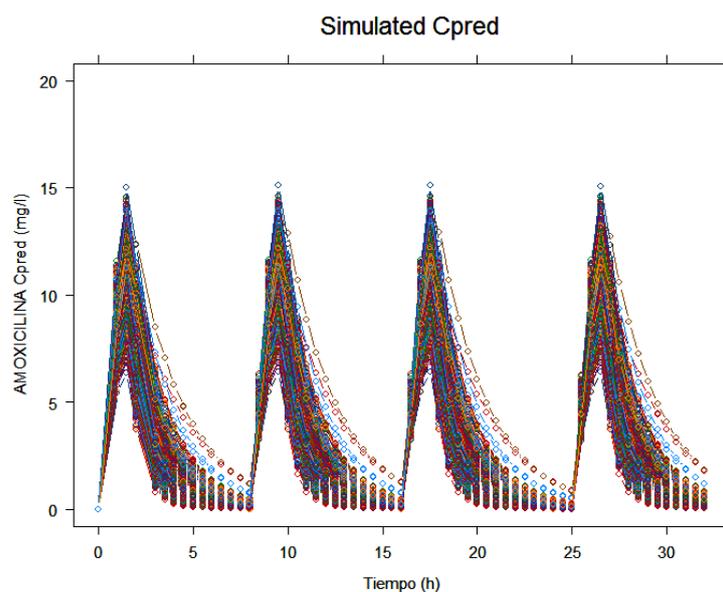


Fig.67 Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con sobrepeso con CRp de 0.7-0.8 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50%



$fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento.

MIC_{90} μg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso-3h	PTA- Retraso-5h	PTA- Retraso-6h	PTA- Retraso-7h
0.064	100	99.8	97.6	94.8	85.6
0.125	100	93.3	63.3	55.4	48.5
0.25	100	66.1	22.6	18.7	15.2
0.5	93.8	21.2	3.9	3.1	2.4
1	54.7	0	0	0	0
2	7.1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0

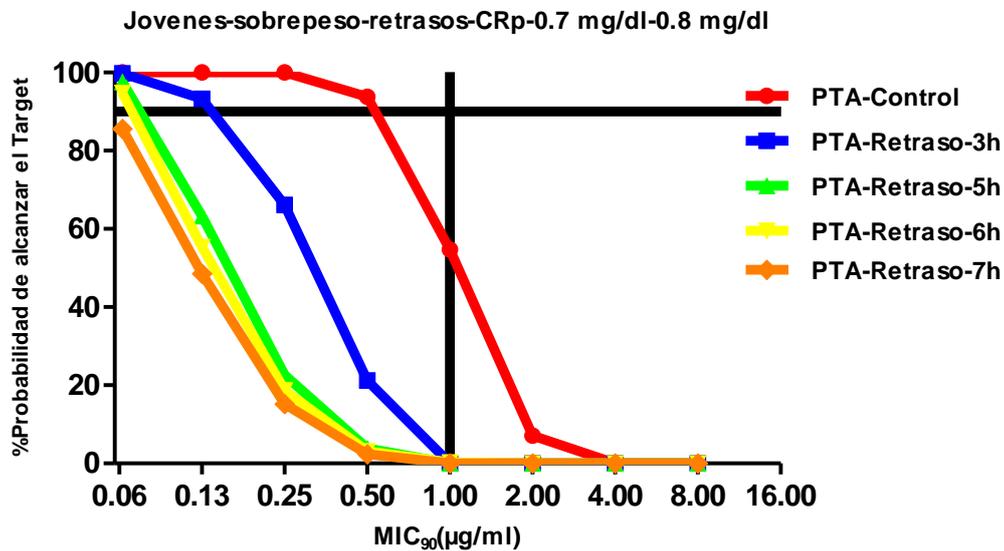


Fig.68- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica (50% $fT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en jóvenes con sobrepeso con un valor de 0.7-0.8 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de $MIC_{90}=0.064$ μg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 5 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en estas población de jóvenes con sobrepeso hemos podido observar en la situación control

que la dosis de 1000 mg/8h-s es insuficiente para jóvenes con valores de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl y 0.8 mg/d en zonas geográficas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae*, por lo tanto en estas poblaciones cualquier retraso agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

B- Pacientes jóvenes con sobrepeso con un valor de CRp=0.9 mg/dl-1 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento.

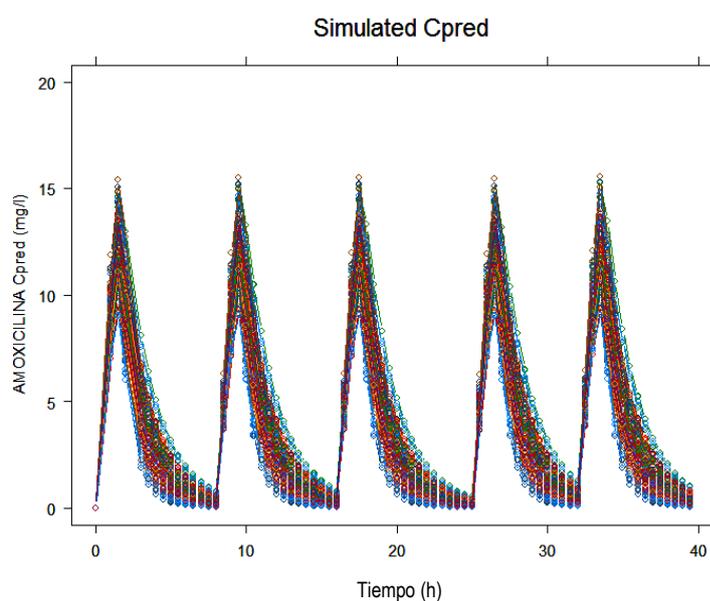


Fig.69- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con sobrepeso con CRp de 0.9-1 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento, (Fig. 70).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA- Retraso4h	PTA Retraso7h	PTA Retraso8h
0.064	100	100	100	95.7	93.3
0.125	100	100	99.3	81.9	74.7
0.25	100	100	89.5	47.1	39.5
0.5	100	99	57.5	13.4	10.4
1	100	82.3	14.8	1.3	1
2	94.7	25.3	0.9	0	0
4	29.5	0.6	0	0	0
8	0.2	0	0	0	0

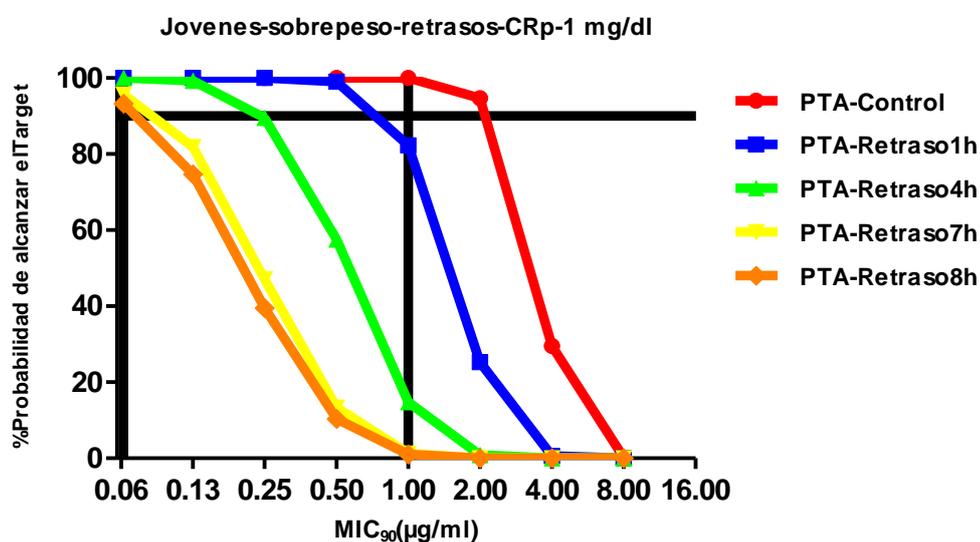


Fig.70- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica ($50\% fT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con sobrepeso y para un valor de 1 mg/dl de creatinina plasmática.

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para aquellos pacientes de este grupo que tienen creatinina plasmática de 1 mg/dl es similar que para los pacientes de este grupo con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la

probabilidad de alcanzar el índice ($50\% fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de $MIC_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes siempre que no haya retraso de la toma.

C-Pacientes jóvenes con sobrepeso con un valor de CRp=1.3 mg/dl.

Basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia.

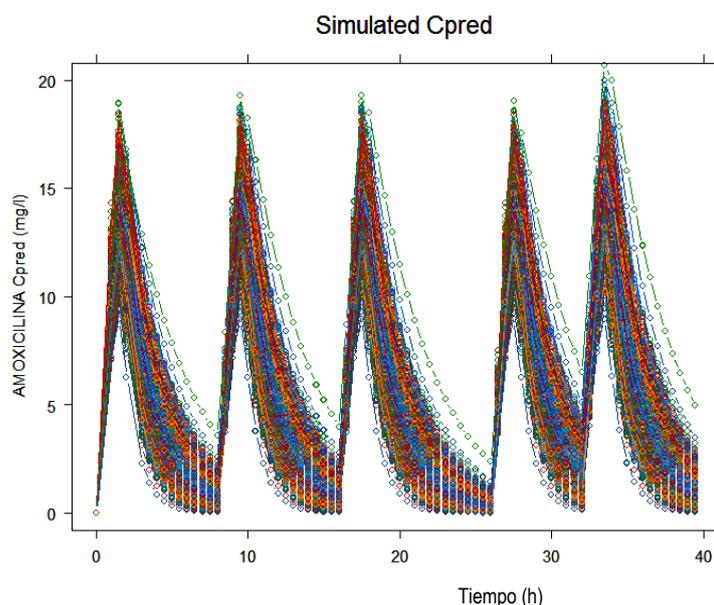


Fig.71- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con sobrepeso con CRp de 1.3 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (2 horas de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en situación de no adherencia al tratamiento.



MIC ₉₀ μg/ml	PTA Control	PTA Retraso1h	PTA Retraso2h	PTA Retraso3h	PTA Retraso7h	PTA Retraso8h
0.064	100	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100	95
0.25	100	100	100	100	94.2	88.8
0.5	100	100	100	95.9	71.7	58.8
1	100	99.3	95.3	71.2	29.2	16.7
2	96	85.7	59.9	19.1	2.9	1.2
4	36.5	14.8	6.2	0.7	0	0
8	0.2	0	0	0	0	0

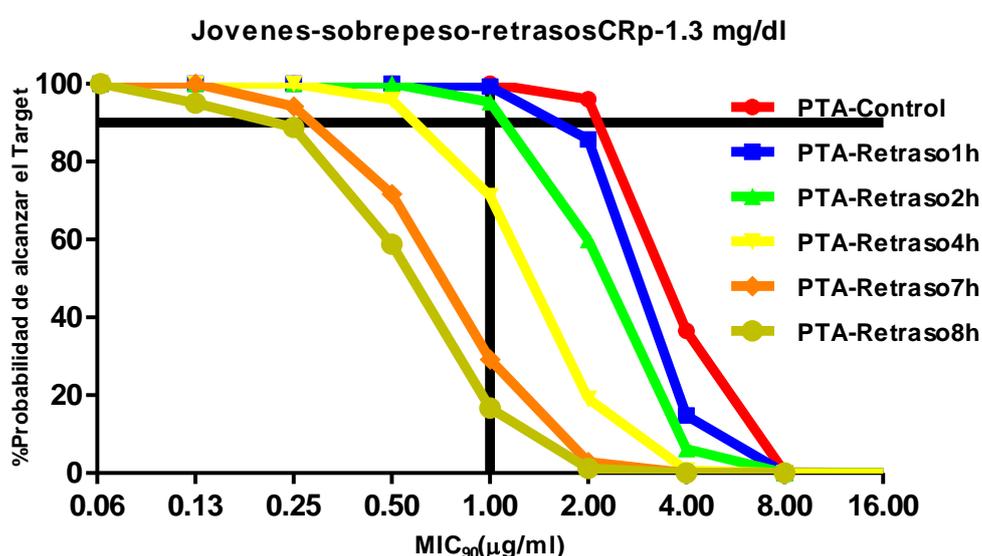


Fig.72- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica (50% $FT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con sobrepeso y para un valor de 1.3 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$ frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación

garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 2h.

2.1.1.3 -Pacientes jóvenes con obesidad de grado I

A- Pacientes jóvenes con obesidad de grado I con valores de CRp=0.7 mg/dl.

En este escenario, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 73).

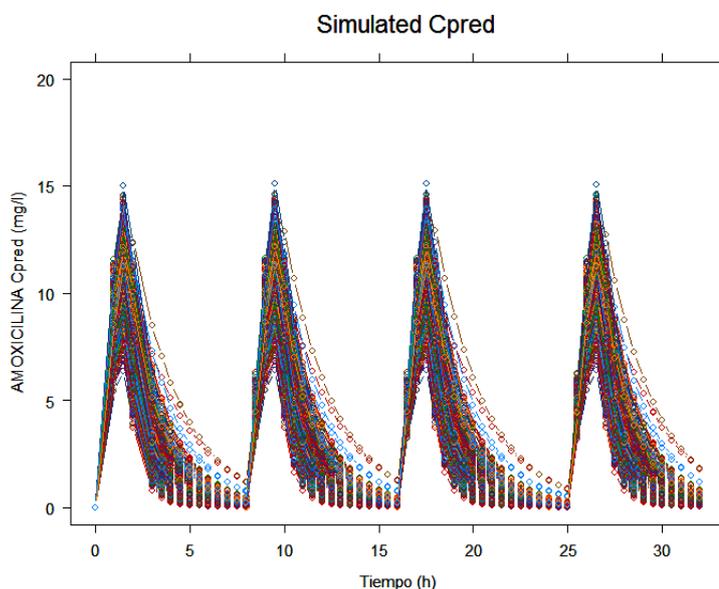


Fig.73- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con obesidad de grado I con CRp de 0.7 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50%



$fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento, (Fig. 74).

MIC ₉₀ μg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso5h
0.064	100	94.2	87.1
0.125	100	73.7	56.4
0.25	99.8	31.1	17.5
0.5	90.8	6.2	2.4
1	46.6	0.5	0.2
2	4.2	0	0
4	0	0	0
8	0	0	0

Jóvenes-obesidad-grado I-retrasos-CRp=0.7 mg/dl

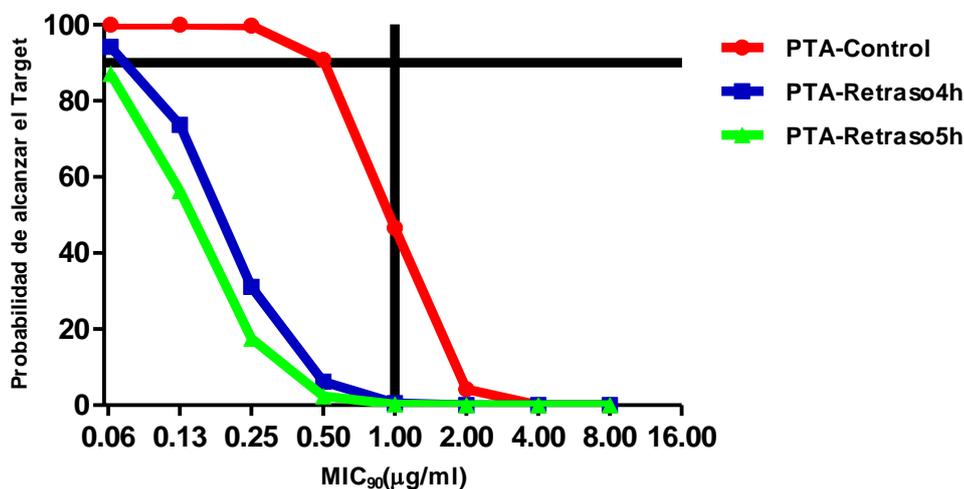


Fig.74- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice relacionado con la eficacia clínica (50% $fT > MIC_{90}$) para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en jóvenes con obesidad grado I y para un valor de 0.7 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de $MIC_{90} = 0.064 \mu\text{g/ml}$ frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 4 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en esta población, en zonas geográficas con valor de $MIC_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$ como hemos podido

observar en la situación control la dosis de 1000 mg/8h-s es insuficiente para jóvenes con valores de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl por lo tanto en estas poblaciones cualquier retraso agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

B- Pacientes jóvenes con obesidad de grado I con valores de CRp=0.8 mg/dl.

En este escenario, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl.

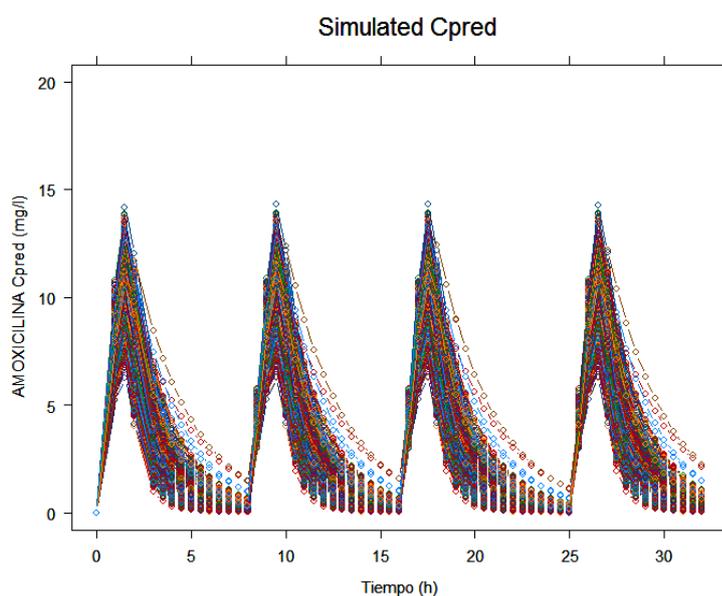


Fig.75- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con obesidad de grado I con CRp de 0.8 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1^o toma del 4^o día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig. 76).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso5h	PTA- Retraso 6h	PTA- Retraso7h
0.064	100	99.1	96	92.8	81.6
0.125	100	89	79	72.2	50.1
0.25	100	56.5	40.1	32	15.6
0.5	98.3	16.6	9.7	3	2.4
1	73.3	1.8	0.6	0	0
2	13.2	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0

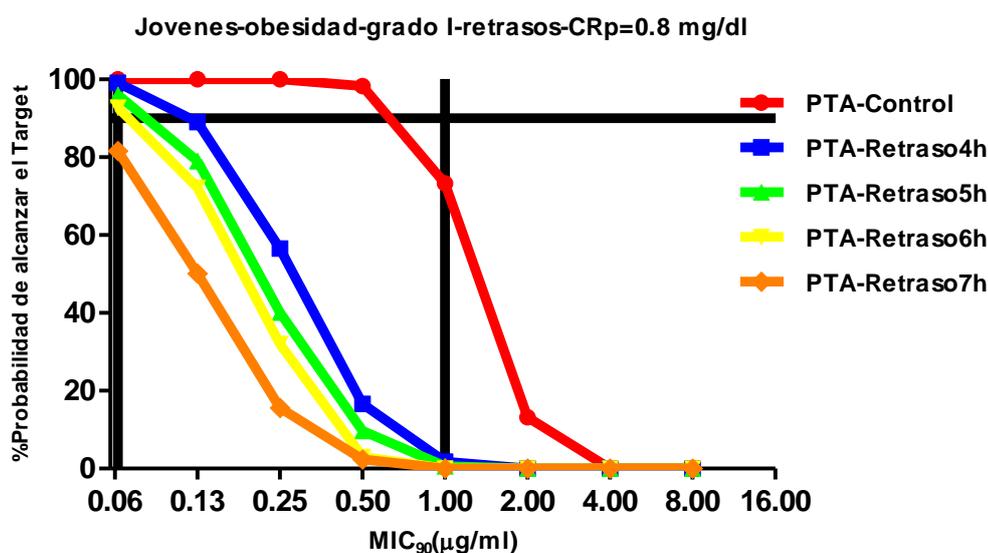


Fig.76- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en escenario de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con obesidad grado I y para un valor de 0.8 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $\bar{\pi}$ >MIC₉₀) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 6 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en esta población, en zonas geográficas con valor de MIC₉₀=1 µg/ml como hemos podido observar en la situación control la dosis de 1000 mg/8h-s es insuficiente para jóvenes con valores

de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl por lo tanto en estas poblaciones cualquier retraso agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

C Pacientes jóvenes con obesidad de grado I con valores de CRp=0.9 mg/dl.

En este escenario, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 77).

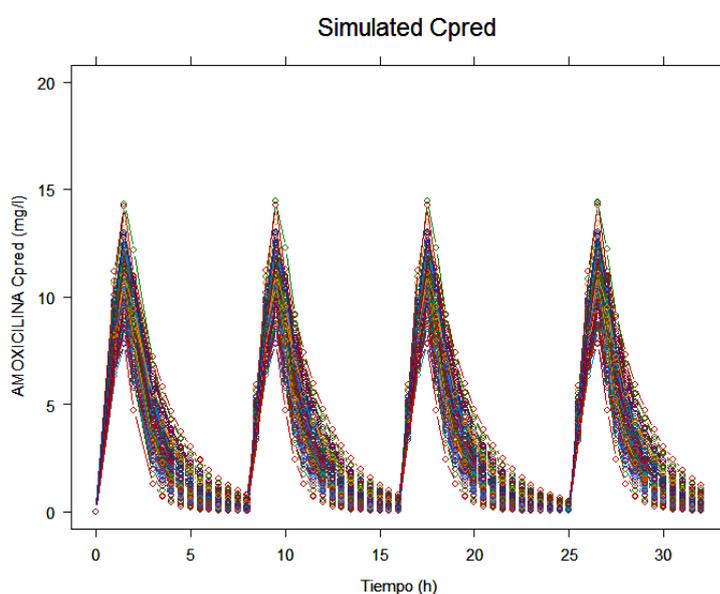


Fig.77- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con obesidad de grado I con CRp de 0.9 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig. 78).



MIC ₉₀ μg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso6h	PTA- Retraso7h	PTA- Retraso8h
0.064	100	99.9	98.6	91.4	86.3
0.125	100	96.3	87.7	71	56.6
0.25	100	77.6	55	33.5	20.5
0.5	99.6	36.9	10.1	8.2	3.9
1	88.7	6.2	0.9	0.7	0.4
2	31	0.4	0	0	0
4	0.7	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0

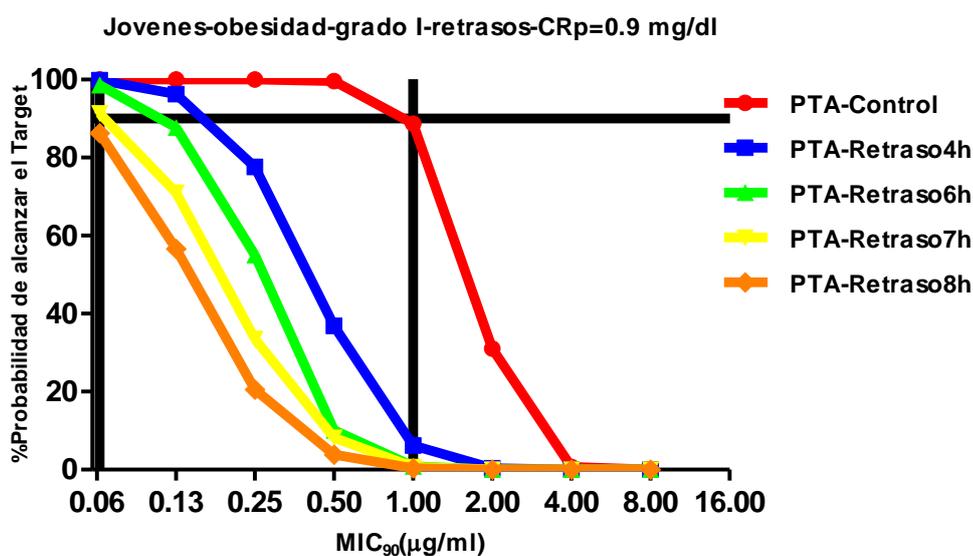


Fig.78- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en escenario de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con obesidad grado I y para un valor de 0.9 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 μg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 7 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en esta población, en zonas geográficas con valor de MIC₉₀=1 μg/ml como hemos podido observar en la situación control la dosis de 1000 mg/8h-s es insuficiente para jóvenes con valores

de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl por lo tanto en estas poblaciones cualquier retraso agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

D- Resultados en grupo de Pacientes jóvenes con obesidad de grado I con un valor de CRp=1 mg/dl

Basado en los parámetros farmacocinéticos individuales para esta población, se determinaron las curvas concentración plasmática libre - tiempo en situación de no adherencia (Fig. 79).

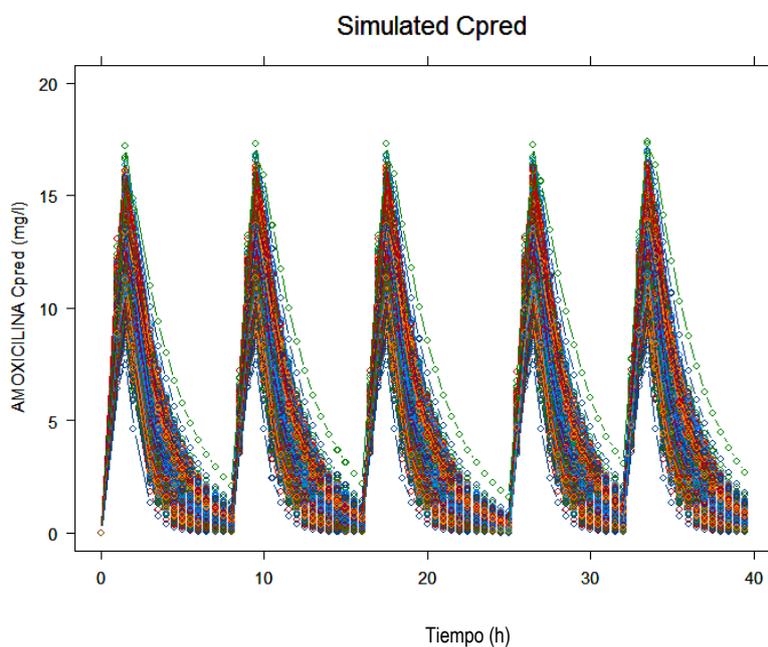


Fig.79- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con obesidad de grado I con CRp de 1 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1^o toma del 4^o día (1 hora de retraso).

A partir de las concentraciones libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig. 80).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA-Control	PTA-Retraso1h	PTA-Retraso 6h	PTA-Retraso7h	PTA-Retraso8h
0.064	100	100	100	97.5	93.3
0.125	100	100	99.7	86.5	74.7
0.25	100	100	91.4	54.2	39.5
0.5	100	98.7	53.3	16.5	10.4
1	96.1	82.3	8.8	2.1	0
2	53.4	25.3	0	0	0
4	2.1	0.5	0	0	0
8	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0

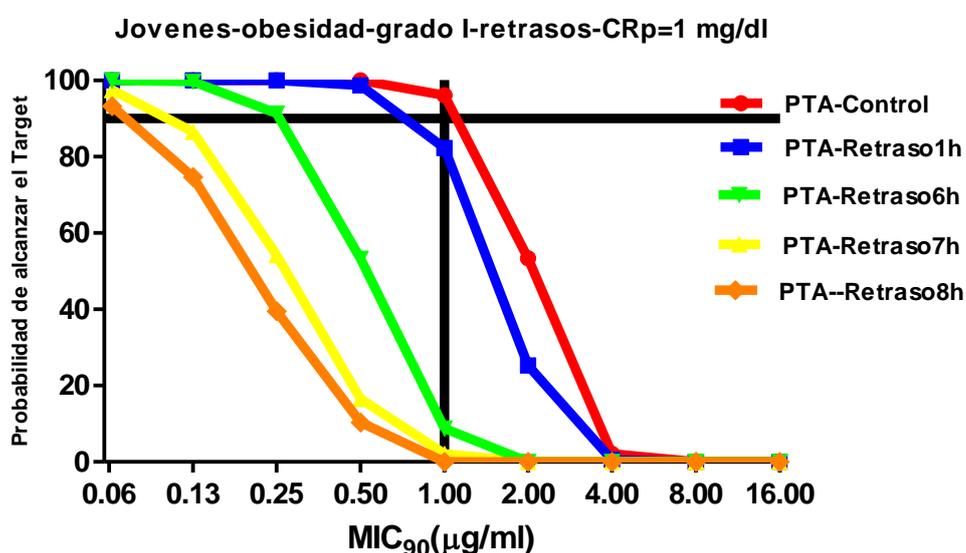


Fig.80- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en jóvenes con obesidad de grado1 y para un valor de 1 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes.

Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando no se produce ningún retraso en la ingesta de la toma.

E- Pacientes jóvenes con obesidad de grado I con un valor de $CRp=1.3 \text{ mg/dl}$

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para jóvenes con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento.

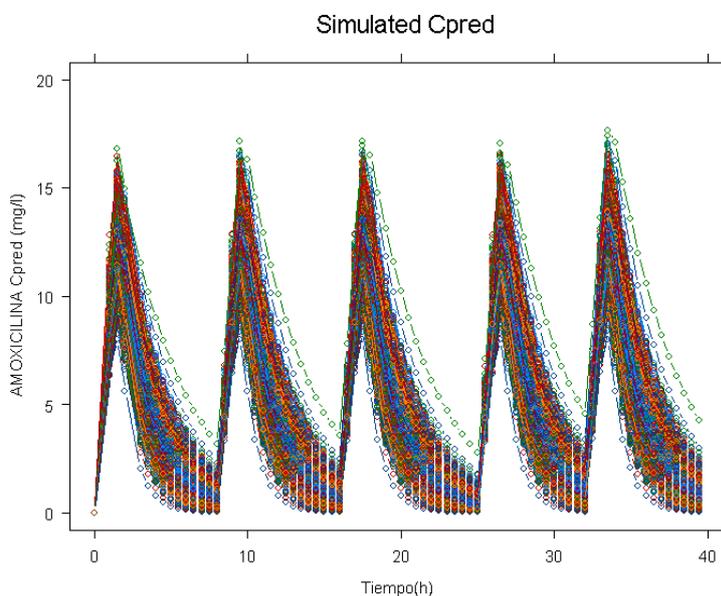


Fig.81- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes jóvenes con obesidad de grado I con CRp de 1.3 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1^o toma del 4^o día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice F_c-F_d relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig. 82).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso2h	PTA- Retraso3h	PTA- Retraso7h	PTA- Retraso8h
0.064	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	99.3	98.1
0.25	100	100	100	91.9	86.3
0.5	100	100	98.9	66.4	52
1	99.99	98.9	84.5	21.9	12.5
2	93	77.3	31.1	1.4	0.8
4	20.8	8	0.8	0	0
8	0.2	0	0	0	0

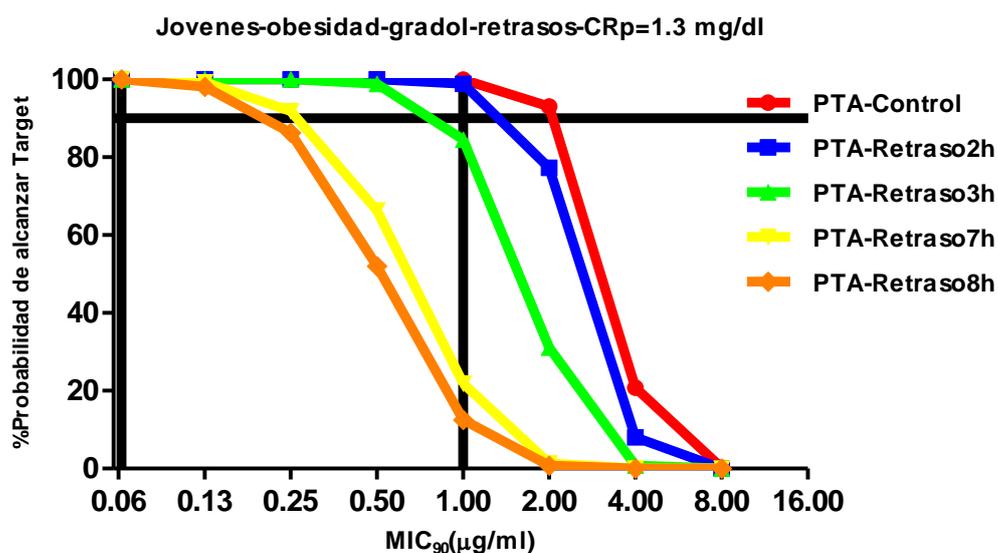


Fig.82- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en jóvenes con obesidad de grado y para un valor de 1.3 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 2h.

2.1.2 Pacientes adultos

A-Pacientes adultos de peso normal con un valor de CRp=0.7 mg/dl.

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para adultos con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 83).

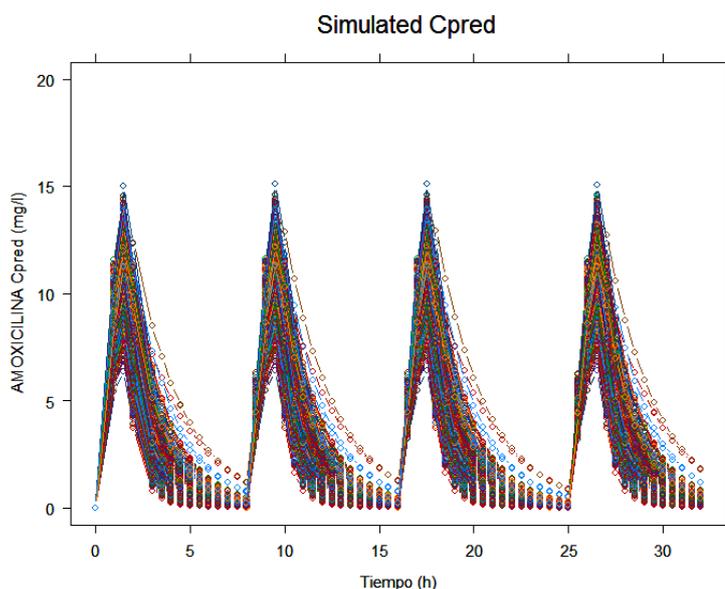


Fig.83- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes adultos con CRp de 0.7 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig.84).



MIC ₉₀ μg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso6h	PTA- Retraso7h
0.064	100	99.6	96.8	89
0.125	100	94	84.1	65.1
0.25	100	72.6	50.7	29.9
0.5	99.2	33.8	9.2	7.8
1	86	7.3	1	0
2	31.4	0	0	0
4	0	0	0	0
8	0	0	0	0

Adultos-retrasos-CRp=0.7 mg/dl
S.pneumoniae

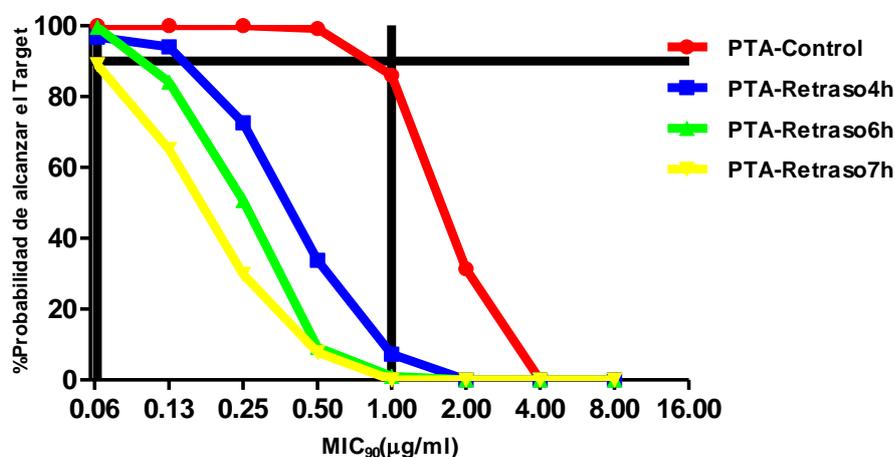


Fig.84- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en adultos y para un valor de 0.7 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 μg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 6 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 μg/ml para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación en estas poblaciones cualquier retraso agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

B- Pacientes adultos de peso normal con un valor de CRp= 0.8-0.9 mg/dl-1 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para adultos con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento.

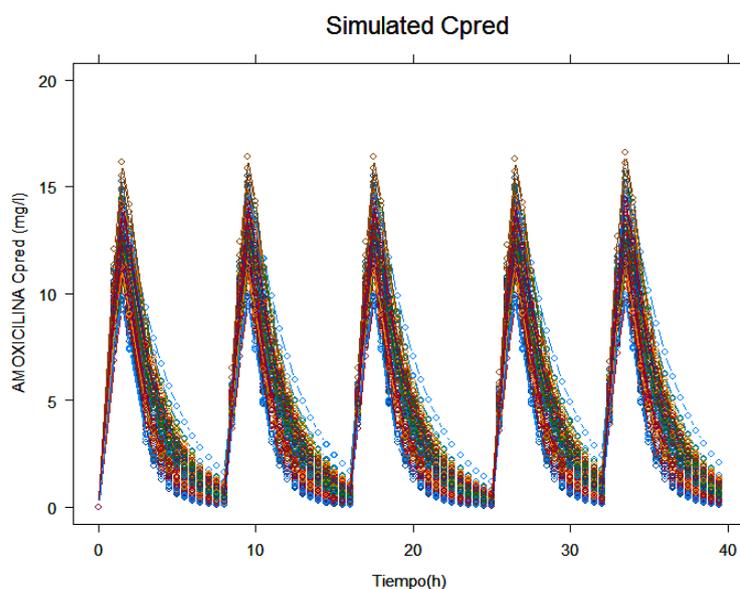


Fig.85- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes adultos con CRp de 0.8-0.9-1 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig. 86).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA- Retraso2h	PTA- Retraso5h	PTA- Retraso7h	PTA- Retraso8h
0.064	100	100	100	100	99.4	98.4
0.125	100	100	100	100	93.9	88.7
0.25	100	100	100	92	74.2	62.1
0.5	100	100	97.7	64.9	37.7	26.2
1	98.8	93.3	75.9	23.8	8.9	5.8
2	77.3	53	25.1	2.7	0.8	0.4
4	10.4	3.5	1.4	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0

Adultos-retrasos-Crp=0.8-0.9-1mg/dl

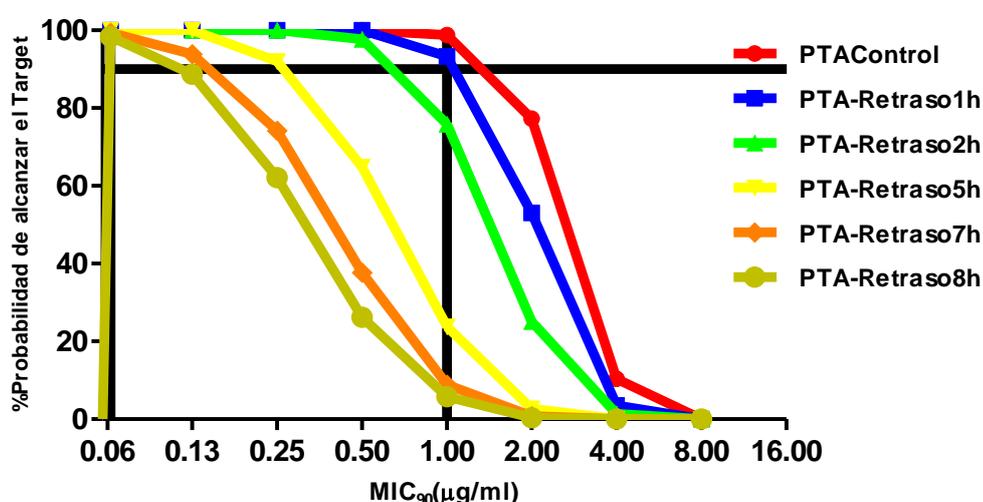


Fig.86- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ de *S. pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en adultos y para un valor de 0.8-0.9-1 mg/dl de creatinina plasmática.

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para aquellos pacientes de este grupo que tienen creatinina plasmática de 0.8 mg/dl y 1 mg/dl es similar que para los pacientes de este grupo con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S. pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes.

Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 1h.

C- Pacientes adultos de peso normal con un valor de CRp=1.3 mg/dl

En este escenario, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento.

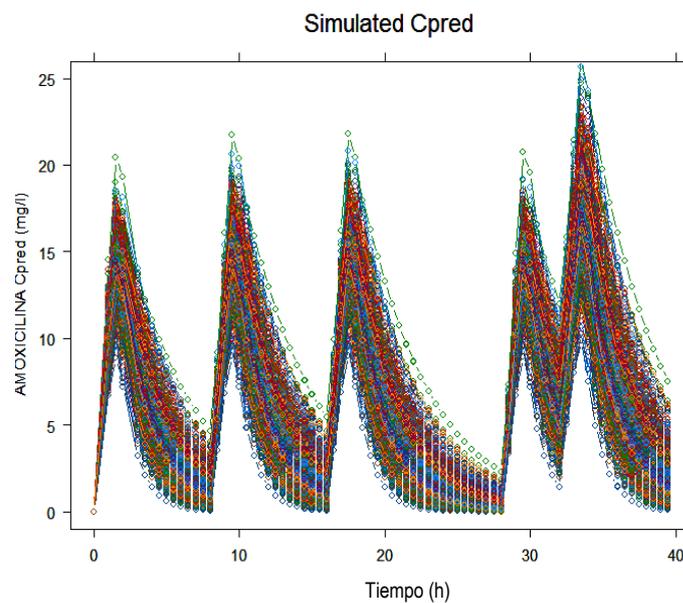


Fig.87- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes adultos con CRp de 1.3 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes, en situación de no adherencia al tratamiento (Fig. 88).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso 5h	PTA- Retraso 6h	PTA- Retraso8h
0.064	100	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	98.8	100	100
0.5	100	100	99.7	95	93.3	87.7
1	100	100	93	86.4	65.2	52.6
2	99.6	97.5	55.4	41.4	18.8	10.3
4	71.4	46	7.7	4.5	1.2	0.2
8	3.2	0.9	0	0.9	0	0
16	0	0	0	0	0	0

Adultos-retrasos-Crp=1.3mg/dl

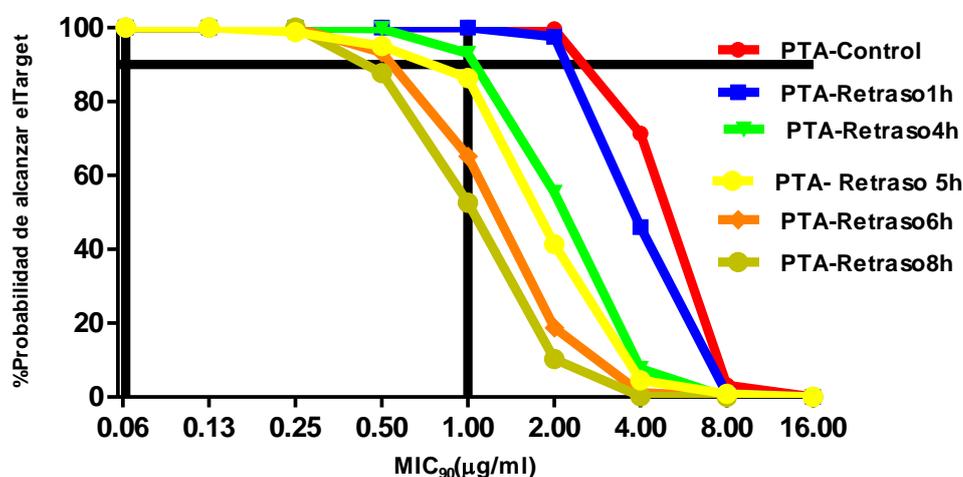


Fig.88- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en adultos y para un valor de 1.3 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $\bar{A} > \text{MIC}_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8h de retraso de la toma. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% cuando la toma no se retrasa más de 4h.

2.1.3. Pacientes ancianos

A-Pacientes ancianos con CRp=0.7 mg/dl.

A continuación se presentan las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina en situación de no adherencia. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl (Fig.89).

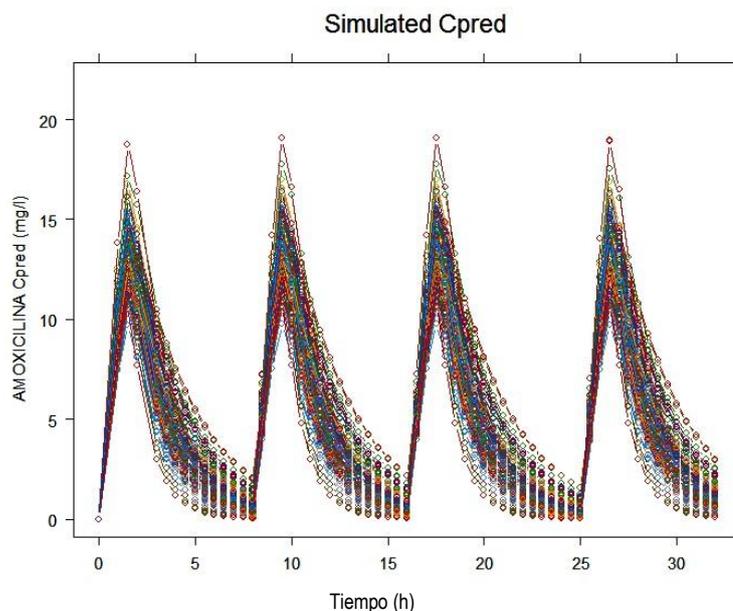


Fig.89- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes ancianos con CRp de 0.7 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% fT>MIC₉₀) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC₉₀ para *S.Pneumoniae* (Fig. 90).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA- Retraso2h	PTA- Retraso3h	PTA- Retraso 6h	PTA- Retraso8h
0.064	100	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	98	92.2
0.5	100	100	99.7	98.6.4	67.5	54.2
1	100	98.8	93.7	85.7	25	14.1
2	94.3	80.1	53.4	15.6	3.2	1
4	28.1	11.1	5.4	0.7	1.3	0.5
8	0	0	0.1	0	0	0

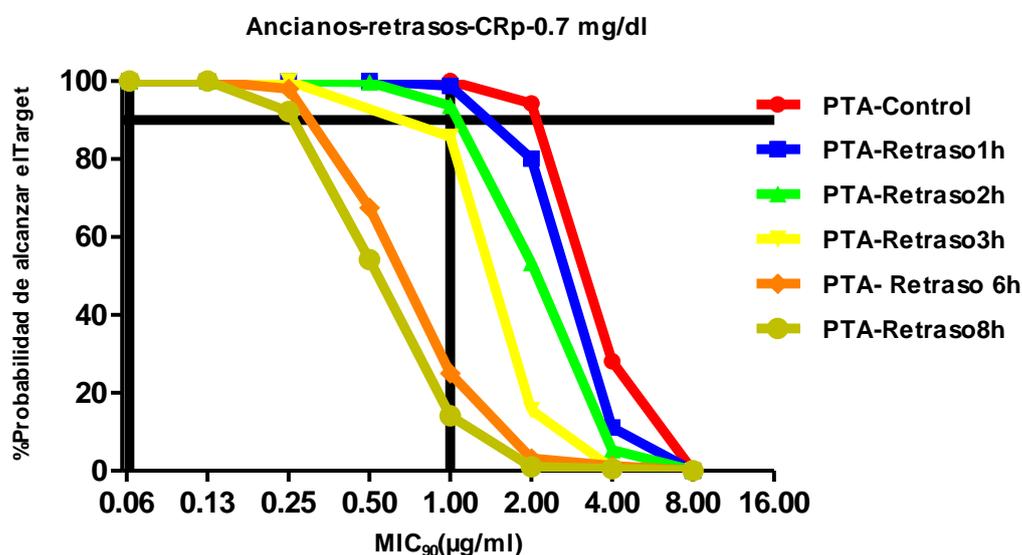


Fig.90- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en ancianos y para un valor de 0.7 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $\bar{T} > \text{MIC}_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación

garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 3 h.

B- Pacientes ancianos con CRp=0.8 mg/dl.

A continuación, se presentan las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl para el retraso de 1h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.91).

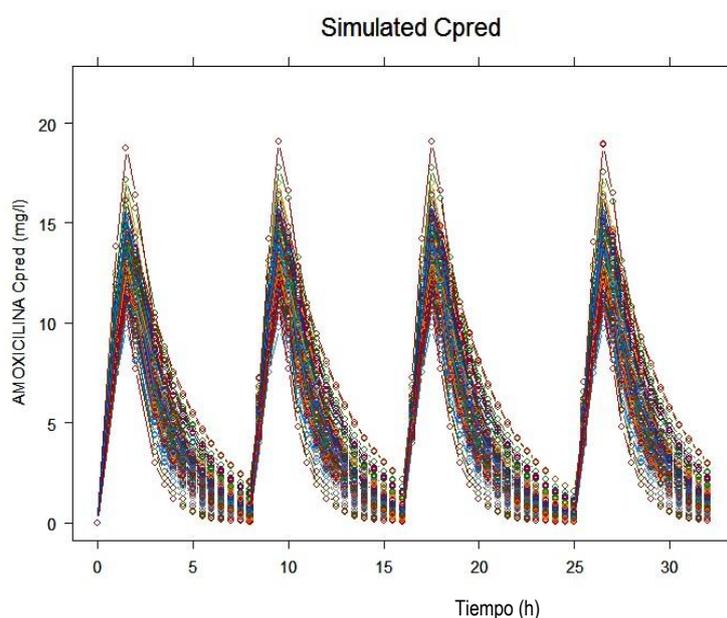


Fig.91- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes ancianos con CRp de 0.8 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) (Fig. 92).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso1h	PTA- Retraso3h	PTA- Retraso4h	PTA- Retraso7h	PTA- Retraso8h
0.064	100	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	98.6	96.3
0.5	100	100	99.8	98.7	87.1	78.7
1	100	99.8	96	77.2	50.2	36.9
2	98.7	94.4	62.3	39.4	8.3	5.4
4	56.1	29.7	6.4	3.2	0.4	0
8	1.1	0.1	0	0	0	0

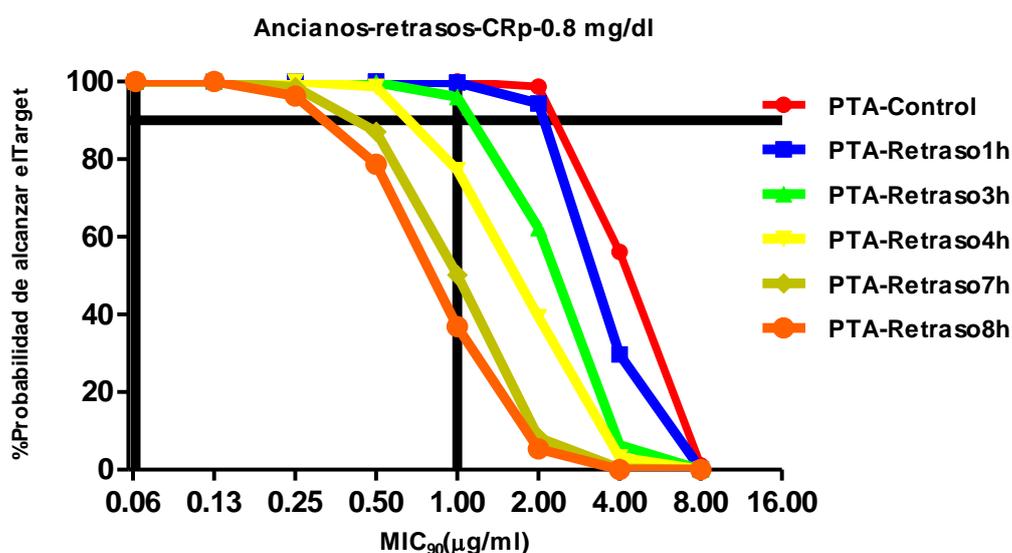


Fig.92-Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ del *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día en ancianos y para un valor de 0.8 mg/dl de creatinina plasmática.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $\bar{A} > \text{MIC}_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes. Pero en áreas con valores de MIC₉₀= 1 µg/ml para *S.Pneumoniae* este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 3h.

C- Pacientes ancianos con CRp=0.9 mg/dl -1 mg/dl

A continuación, se presentan las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática 0.9-1 mg/dl con un retraso de 5h de la toma del 4º día de tratamiento.

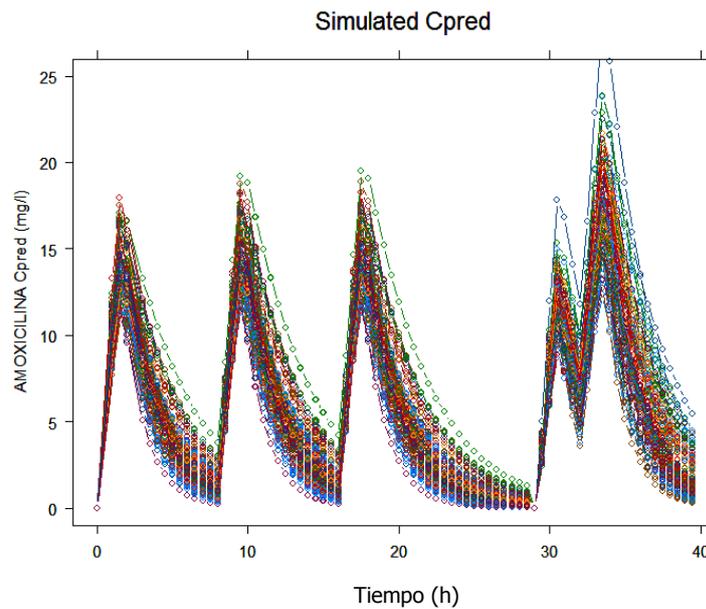


Fig.93- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes ancianos con CRp de 0.9-1 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1º toma del 4º día (1 hora de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina (50% $fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para S.Pneumoniae (Fig. 94).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso 1h	PTA- Retraso 2h	PTA- Retraso 5h	PTA- Retraso 6h	PTA- Retraso 8h
0.064	100	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100	100
0.2	100	100	100	100	100	98
0.5	100	100	100	99.5	100	91.7
1	100	100	99.7	90.3	73	59.4
2	99.7	98.6	91.7	49	23.8	13.1
4	78.4	52.9	34.9	5	1.3	0.5
8	3.7	1	0.1	0	0	0

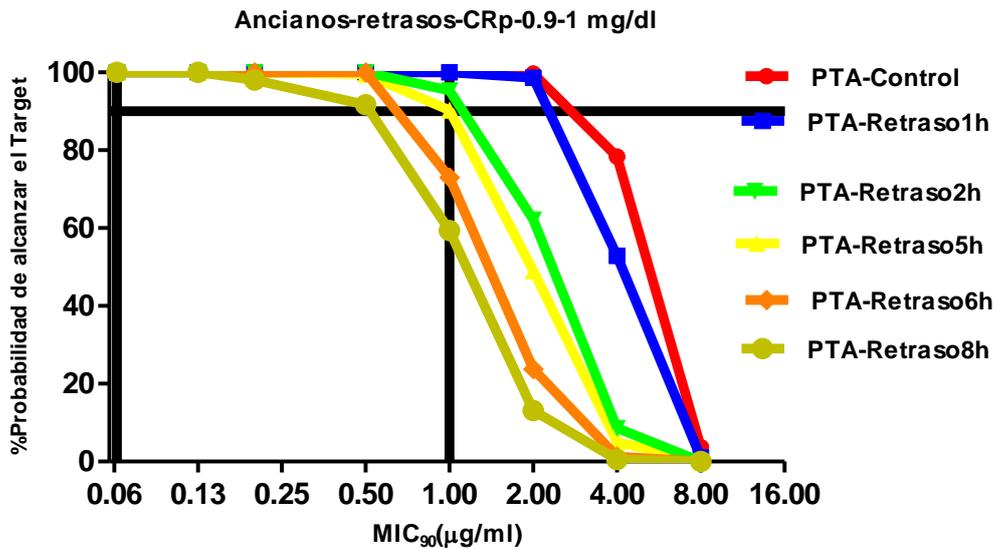


Fig.94-Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ de *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1º toma del 4º día en ancianos y para un valor de 0.9-1 mg/dl de creatinina plasmática

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para aquellos pacientes de este grupo que tienen creatinina plasmática de 1 mg/dl es similar que para los pacientes de este grupo con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl.

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $f_T > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes.

Pero en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación garantiza que la probabilidad de alcanzar este índice se mantenga por encima del 90% en estos pacientes cuando la toma no se retrasa más de 4 h.

D-Pacientes ancianos con $CRp=1.3 \text{ mg/dl}$.

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Amoxicilina administrada en dosis de 1000 mg/8h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl para el retraso de 8h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.95).

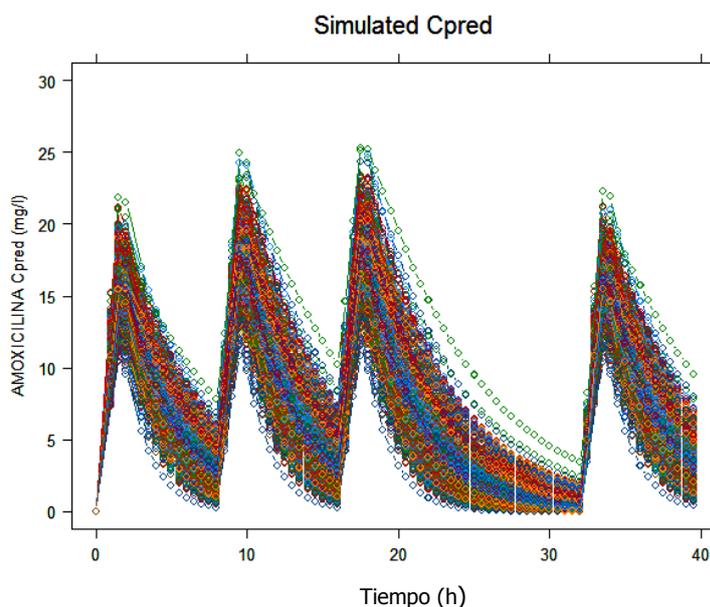


Fig.95- Curva de concentración plasmática libre de Amoxicilina en función del tiempo tras la administración de dosis repetidas de 1000 mg cada 8 h-s en pacientes ancianos con CRp de 1.3 mg/dl. El retraso de la ingestión de la dosis se produce en la 1ª toma del 4º día (8 horas de retraso).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice F_c-F_d relacionado con la eficacia clínica de la Amoxicilina ($50\% fT > MIC_{90}$) en este subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, en situación de no adherencia al tratamiento en la 1ª toma correspondiente al 4º día (Fig. 96).



MIC ₉₀ µg/ml	PTA- Control	PTA- Retraso 1h	PTA- Retraso 2h	PTA- Retraso 4h	PTA- Retraso 6h	PTA- Retraso 8h
0.064	100	100	100	100	100	100
0.125	100	100	100	100	100	100
0.25	100	100	100	100	100	100
0.5	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	99.6	98.7
2	100	100	100	98.7	88.9	77.8
4	99.4	98.1	93.6	70.9	33.6	15.2
8	49.6	25.6	12.2	4.4	0.8	0

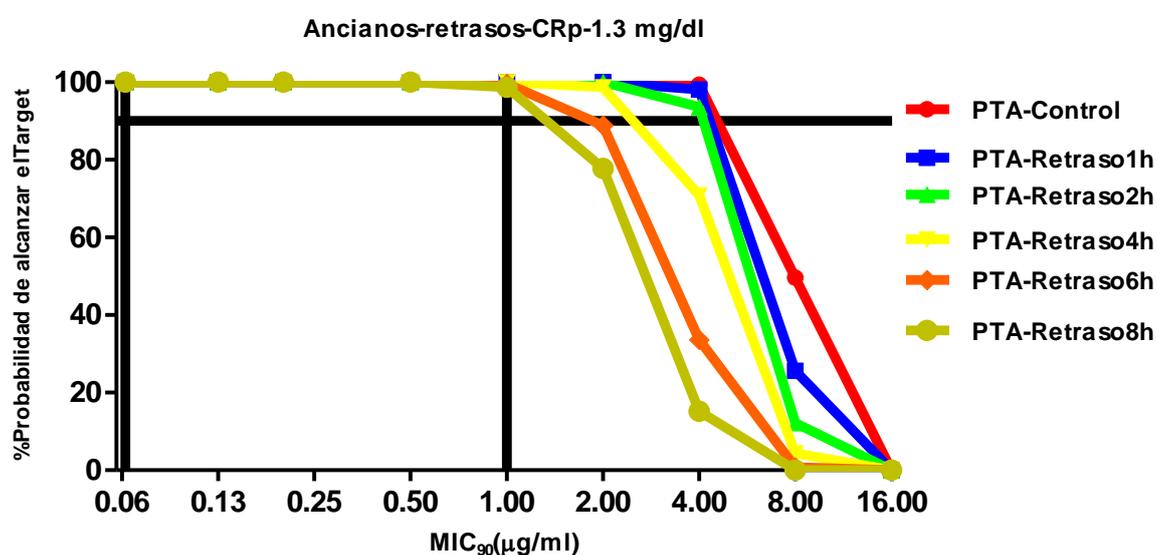


Fig.96.- Probabilidad (PTA) de alcanzar el target de concentración libre por encima del MIC₉₀ de *S.Pneumoniae* para la Amoxicilina administrada en un régimen de 1000 mg cada 8 h en distintos escenarios de retraso de la 1ª toma del 4º día en ancianos y para un valor de 1.3 mg/dl de creatinina plasmática

Como podemos observar en la gráfica anterior, en zonas geográficas con valores de MIC₉₀=0.064 µg/ml y MIC₉₀=1 µg/ml frente a *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (50% $fT > MIC_{90}$) relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% aunque se produzca 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes.



2.2 Resultados para el régimen empírico de dosificación con Levofloxacinó

De acuerdo con los escenarios virtuales descritos en la metodología, se presentan los resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica para un régimen de dosificación múltiple de 500 mg o 750 mg de Levofloxacinó cada 24h-s en pacientes virtuales de raza caucasiana, de género masculino, diferentes rangos de edad (jóvenes, adultos y ancianos), con variabilidad interindividual a nivel de la creatinina plasmática (0.7 mg/dl-1.3 mg/dl) y del Peso corporal (normal para todos los grupos de edad, y sobrepeso y obesidad grado I para el grupo de pacientes jóvenes). Para cada uno de los subgrupos, el número de pacientes virtuales fue de 10.000. Se presentan los resultados de diferentes escenarios de falta de adherencia al régimen de dosificación.

2.2.1 - Resultados para el régimen de dosificación de 500 mg/24h de Levofloxacinó

2.2.1.1- Pacientes jóvenes de distinto rango de peso

Como ya se comentó en el apartado 1.2.1.1, este régimen de dosificación no garantiza la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica en una situación de adherencia al tratamiento para los pacientes con rangos de CRp de 0.7 mg/dl a 1.3 mg/dl, por lo que cualquier retraso en el régimen de dosificación agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.



2.2.1.2 Pacientes adultos

A-Pacientes adultos con valores de CRp entre 0.7 mg/dl -0.9 mg/dl

Como ya se comentó en el apartado 1.2.1.1, este régimen de dosificación no garantiza la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica en una situación de adherencia al tratamiento para los pacientes con rangos de CRp de 0.7 mg/dl a 0.9 mg/dl, por lo que cualquier retraso en el régimen de dosificación agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

B-Pacientes adultos con valores de CRp de 1 mg/dl

A continuación, se presentan las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacino administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en situación de no adherencia al tratamiento (Fig.97).

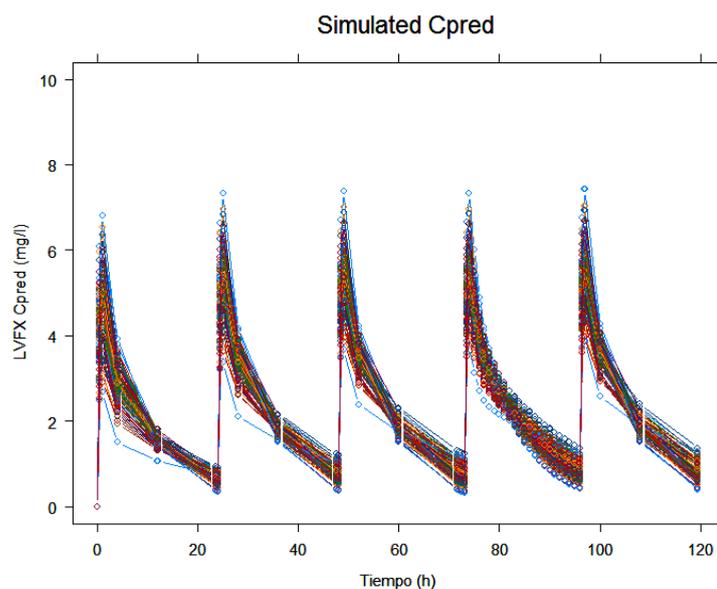


Fig.97- Curvas de concentración plasmática libre de Levofloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes adultos con CRp=1 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 8 h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacino (AUC/MIC_{90})



≥ 33.8 para G(+) y $(fAUC/MIC_{90}) \geq 100$ para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, en situación de no adherencia al tratamiento (retraso de 1 h en la 1^o toma correspondiente al 4^o día (Tabla 33 y Fig. 98).

		<i>S.Pneumoniae</i> $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$	<i>H.Influenzae</i> $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$	<i>M.Catarrhalis</i> $MIC_{90}=0.064 \mu\text{g/ml}$
	$fAUC(\text{mg.h/l})$	PTA ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 33.8	PTA ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 100	PTA ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 100
Control	36.27 \pm 1.97	100	100	100
Retraso 1h	35.79 \pm 1.93	84	100	100

Tabla 33- Valores de $fAUC$ y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24 h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

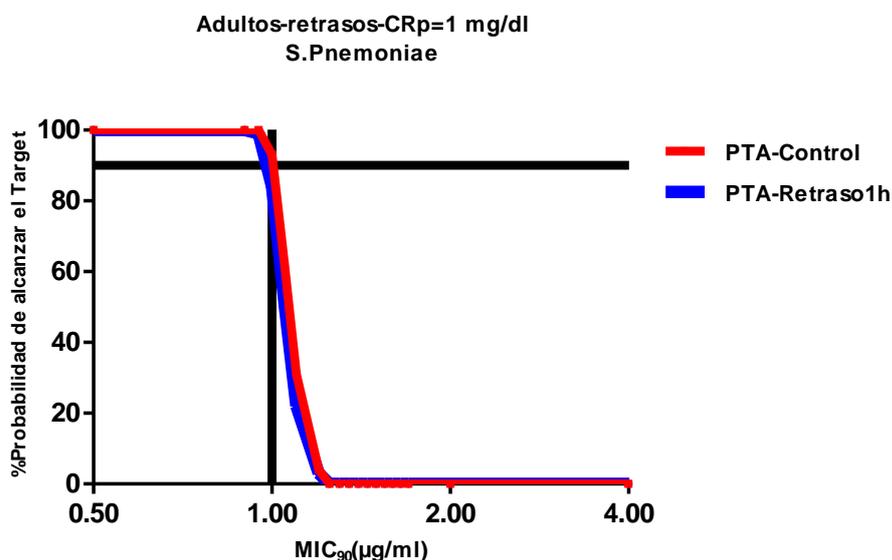


Fig.98- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* ($MIC_{90}= 1 \mu\text{g/ml}$) en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 33), este régimen de dosificación no permite garantizar



que la probabilidad de alcanzar el índice relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% para el *S.Pneumoniae* en esta población cuando se produce algún tipo de retraso.

C-Pacientes adultos con valores de CRp de 1.3 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacino administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 8 h en la ingestión de la dosis en la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 99).

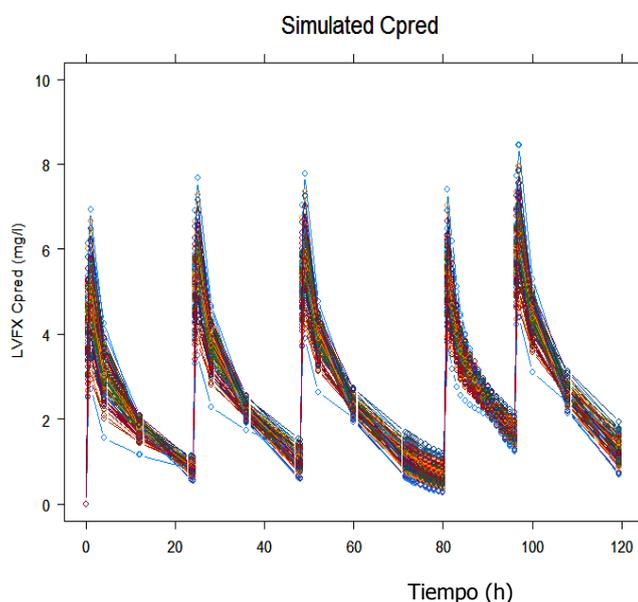


Fig.99- Curvas de concentración plasmática libre de Levofloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes adultos con CRp=1.3 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 8 h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacino ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$ para G(+)) y ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para G(-)) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, en situación de no adherencia al tratamiento (Tabla 34 y Fig. 100).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100
Control	42.97±2.32	100	100	100
Retraso 6h	38.10±2.04	100	100	100
Retraso 8h	36.31±1.43	94	100	100
Retraso 10h	34.28±1.81	55	100	100

Tabla 34- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

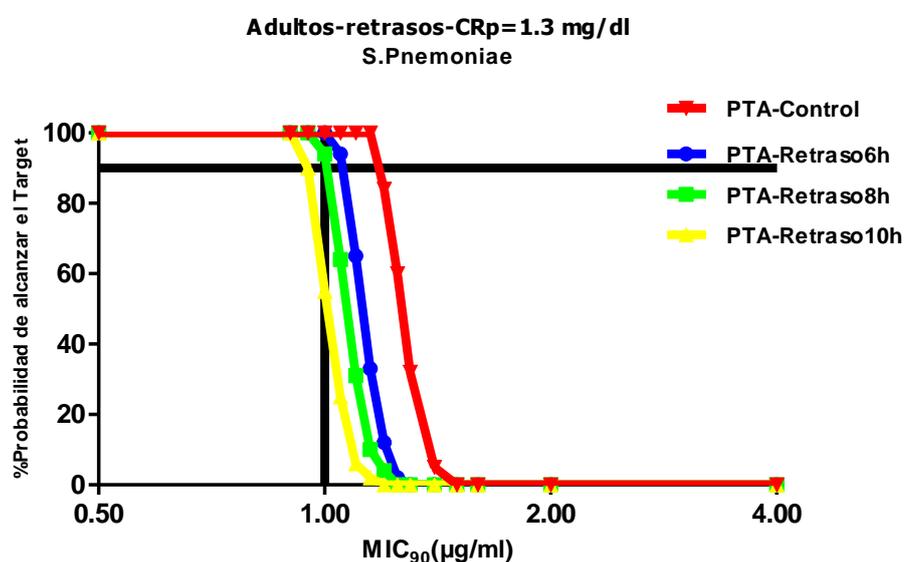


Fig.100- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 34), este régimen de dosificación no permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% para el *S.Pneumoniae* en esta población cuando se produce más de 8 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes.



2.2.1.3 Pacientes ancianos

A- Pacientes ancianos con un valor de CRp=0.7 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacinó administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl para el retraso de 8 h de la toma del día 4 de tratamiento.

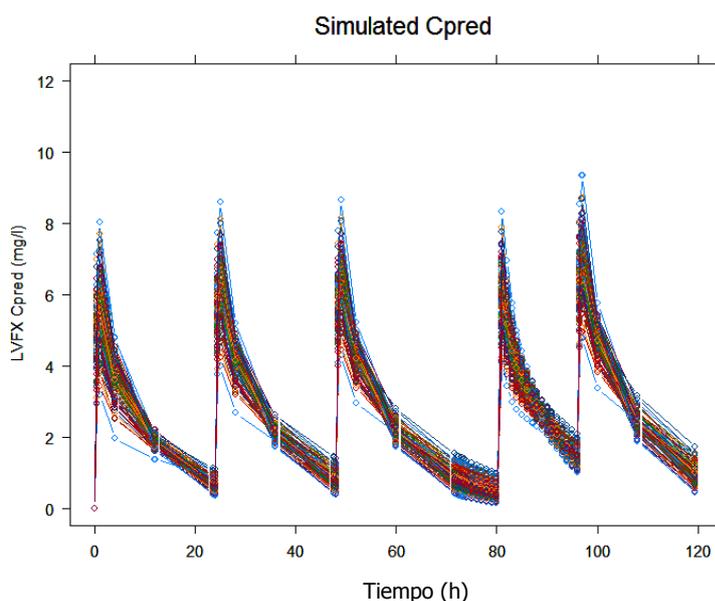


Fig.101- Curvas de concentración plasmática libre de Levofloxacinó en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes ancianos con CRp=0.7 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 8 h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacinó ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) y ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 100 para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 35 y Fig. 102).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC(mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)≥100
control	42.42±2.47	100	100	100
Retraso 2h	40.61±2.56	100	100	100
Retraso 6h	38.01±2.34	100	100	100
Retraso 8h	36.24±22.22	86	100	100

Tabla 35- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

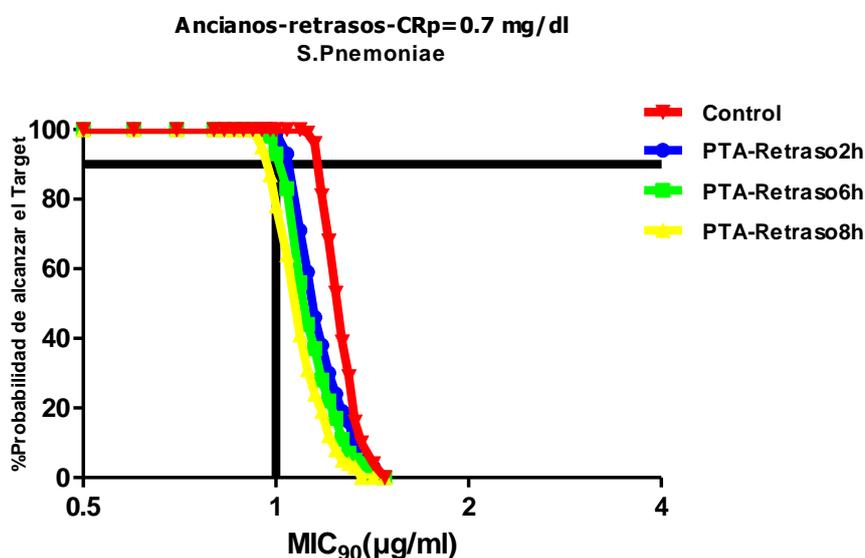


Fig.102- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀=1 µg/ml) en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 35), este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice relacionado con la eficacia clínica se mantenga por encima del 90% para el *S.Pneumoniae* en esta población cuando no se produce más de 6 h de retraso de la toma, en este grupo de pacientes.



B- Pacientes ancianos con un valor de CRp=0.8 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl para el retraso de 10 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.103).

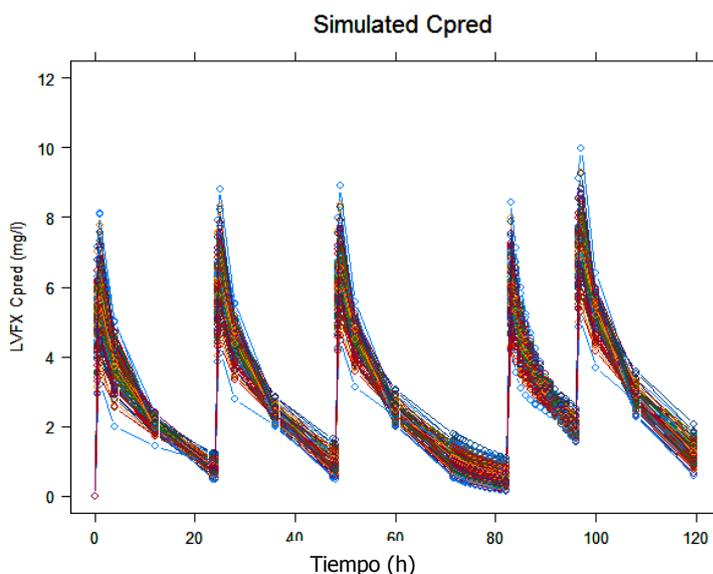


Fig.103- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes ancianos con CRp=0.8 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 10 h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$ para G(+) y $fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, en situación de no adherencia al tratamiento (Tabla 36 y Fig. 104).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC(mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
control	46.82±2.94	100	100	100
Retraso 8h	39.78±2.44	100	100	100
Retraso 10h	37.55±2.29	96	100	100
Retraso 11h	34.94±2.12	87	100	100

Tabla 36- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

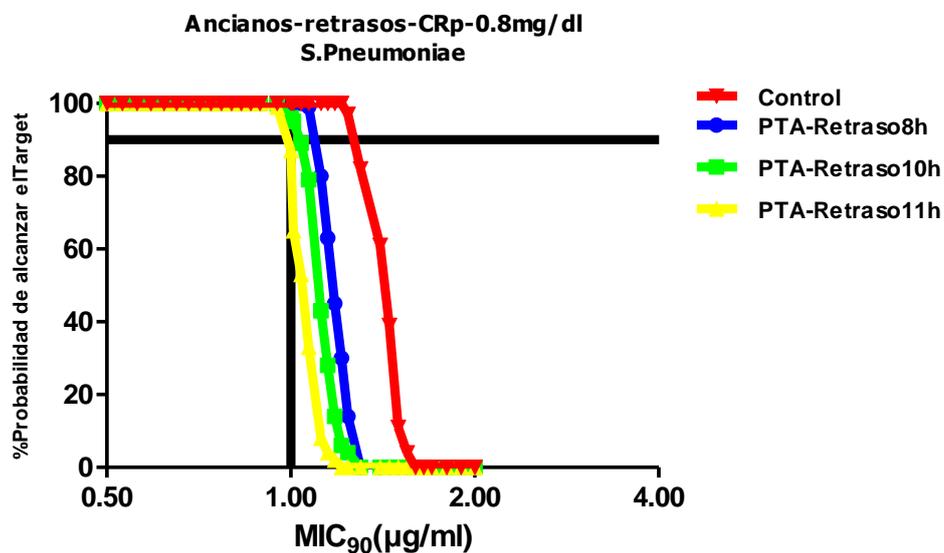


Fig.104- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 36), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el



índice ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 10 h de retraso de la toma.

C-Pacientes ancianos con un valor de CRp=0.9 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl para el retraso de 13 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.105).

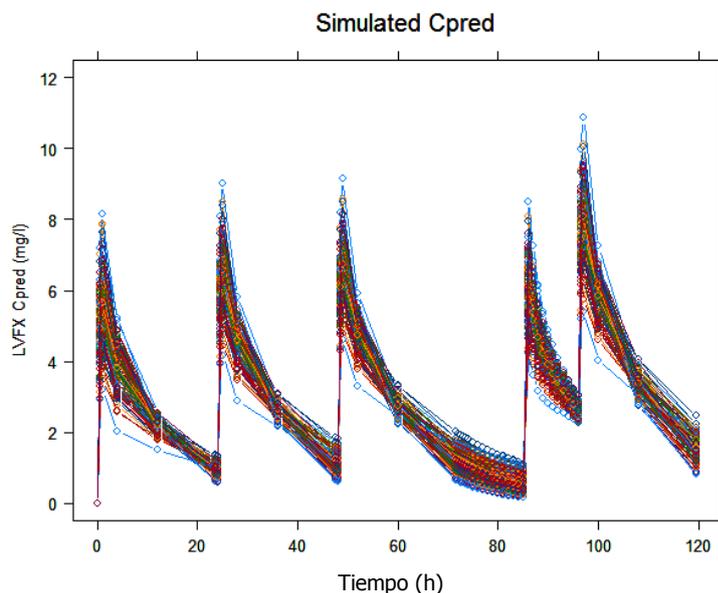


Fig.105- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes ancianos con CRp=0.9 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 13 h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) y ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 100 para G(-) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, en situación de no adherencia al tratamiento (Tabla 37 y Fig. 106).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA %(fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA %(fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA %(fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	50.92±3.19	100	100	100
Retraso 12h	37.86±2.30	100	100	100
Retraso 13h	36.31±2.21	87	100	100

Tabla 37- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H. Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

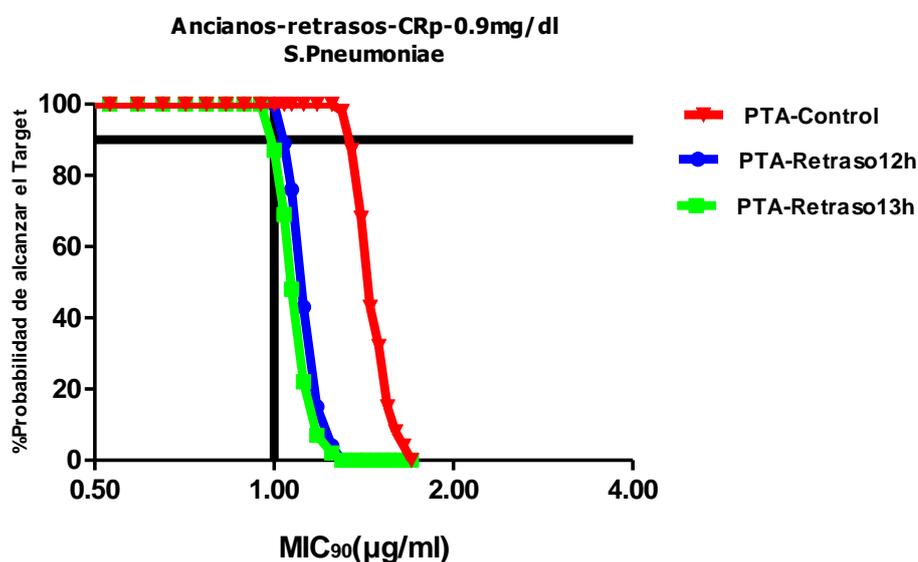


Fig.106- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 37), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (fAUC/MIC₉₀) ≥33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 12 h de retraso de la toma.



D-Pacientes ancianos con un valor de CRp=1 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl para el retraso de 15 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.107).

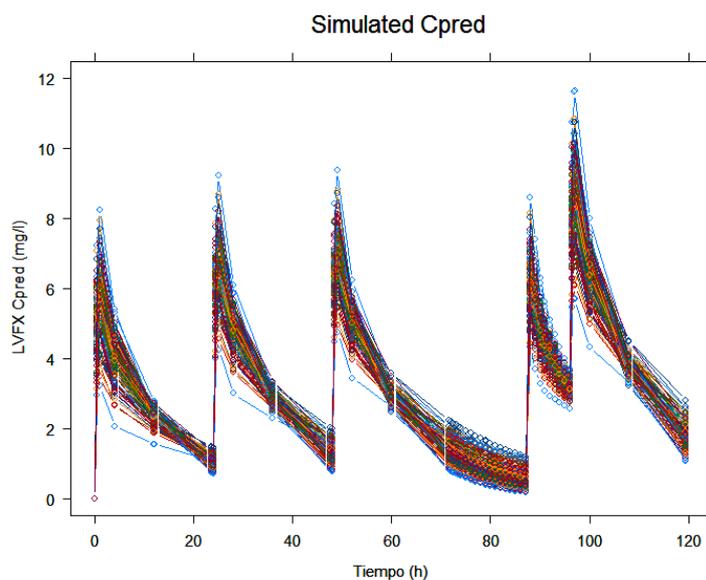


Fig.107- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes ancianos con CRp=1 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1^o toma del 4^o día (retraso de 15 h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin ($fAUC/MIC_{90} \geq 33.8$ para G(+)) y ($fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para G(-)) en cada subgrupo de pacientes para los diferentes MIC_{90} para *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, en situación de no adherencia al tratamiento (Tabla 38 y Fig. 108).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC(mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	54.72±3.43	100	100	100
Retraso 14h	37.21±2.29	98	100	100
Retraso 15h	35.34±2.21	69	100	100

Tabla 38- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

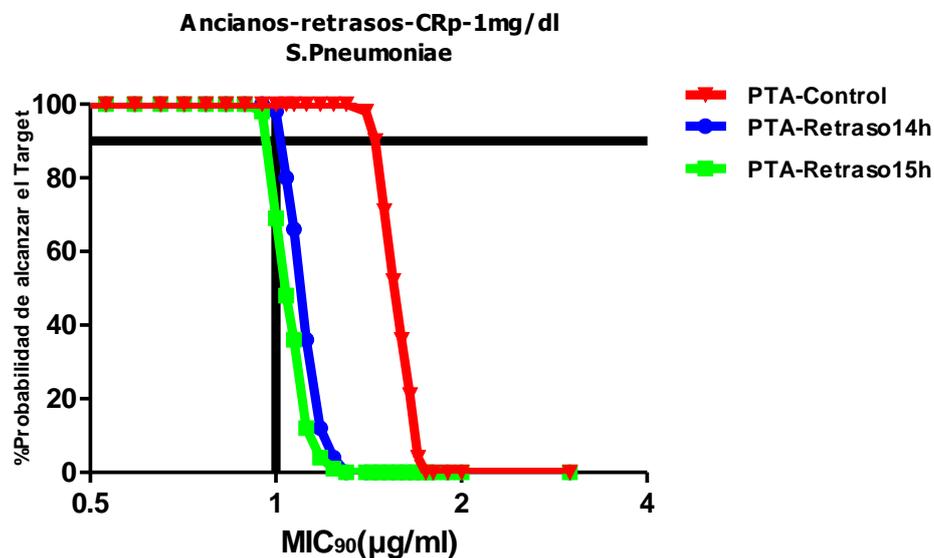


Fig.108- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 38), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (fAUC/MIC₉₀) ≥33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 14 h de retraso de la toma.



E-Pacientes ancianos con un valor de CRp=1.3 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 500 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para ancianos con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl para el retraso de 16 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.109).

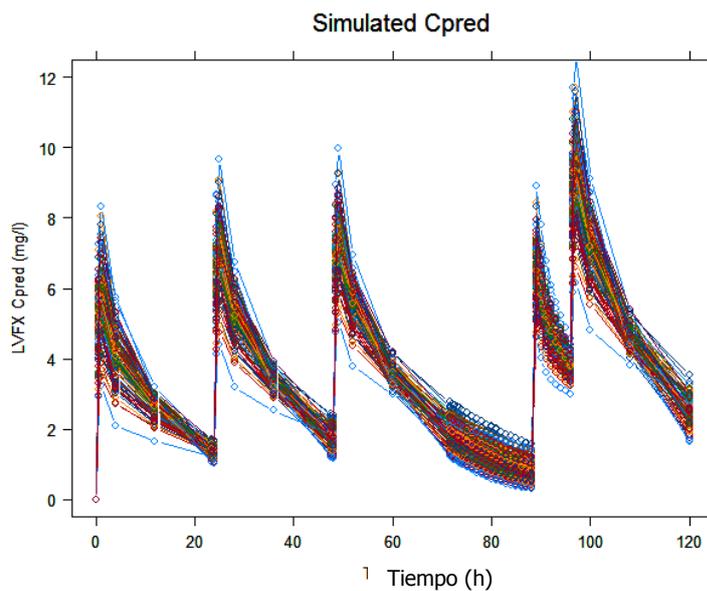


Fig.109- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 500 mg cada 24 h-s en pacientes ancianos con CRp=1.3 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 16h).

A partir de esta información de concentraciones plasmáticas libres, se obtuvo la probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia del Levofloxacin en pacientes ancianos con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl (Tabla 39 y Fig. 110).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC(mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	64.68±4.05	100	100	100
Retraso 17h	37.64±2.68	97	100	100
Retraso 18h	35.20±2.74	66	100	100

Tabla 39- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

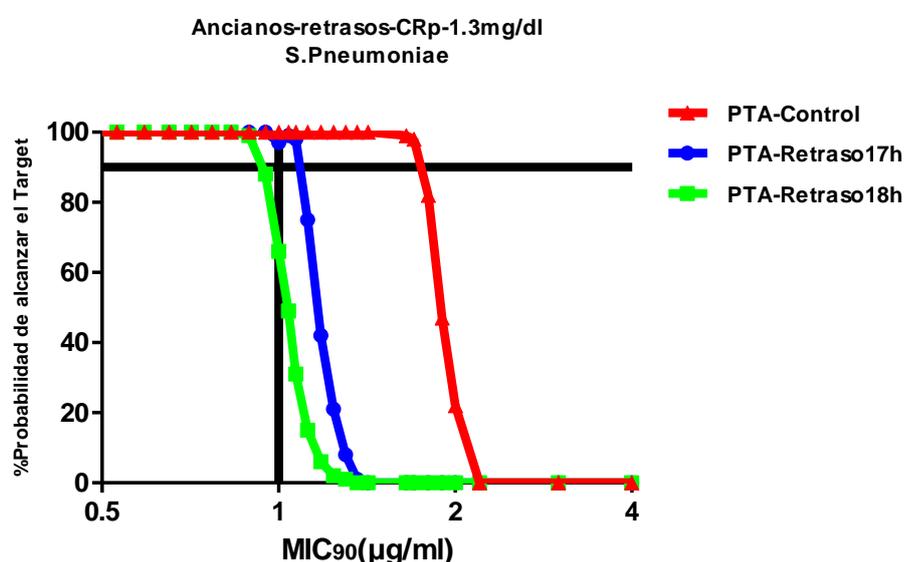


Fig.110- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 500 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* en pacientes ancianos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 39), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (fAUC/MIC₉₀) ≥33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce mas de 16 h de retraso de la toma.



2.2.2- Resultados para el régimen de dosificación de 750 mg/24h de Levofloxacin

2.2.2.1 Pacientes jóvenes de distinto rango de peso

A-Pacientes jóvenes con un valor de CRp=0.7 mg/dl

En esta población de jóvenes, hemos podido observar en la situación de adherencia al tratamiento que la dosis de 750 mg cada 24 h-s es insuficiente para jóvenes con valores de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl, cualquier retraso agravaría más el déficit de probabilidad de eficacia antimicrobiana.

B-Pacientes jóvenes con un valor de CRp=0.8 mg/dl

En este escenario, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 3 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.111).

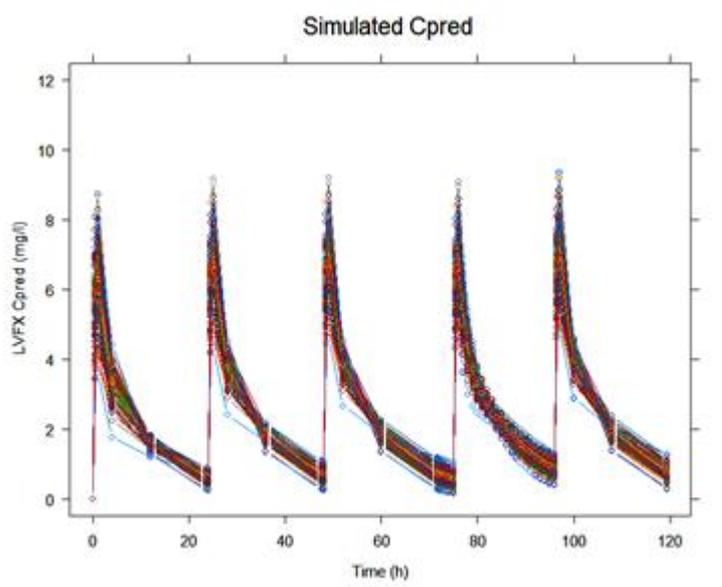


Fig.111- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes jóvenes con CRp=0.8 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 3 h).



La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para la dosis de Levofloxacin 750 mg cada 24h, en situación de no adherencia al tratamiento en este subgrupo de población joven se presenta en la (Tabla 40 y Fig.112).

		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	37.96±1.53	100	100	100
Retraso 1h	37.10±1.47	100	100	100
Retraso 3h	36.61±1.43	98	100	100
Retraso 4h	35.20±1.40	84	100	100

Tabla 40-Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacin administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

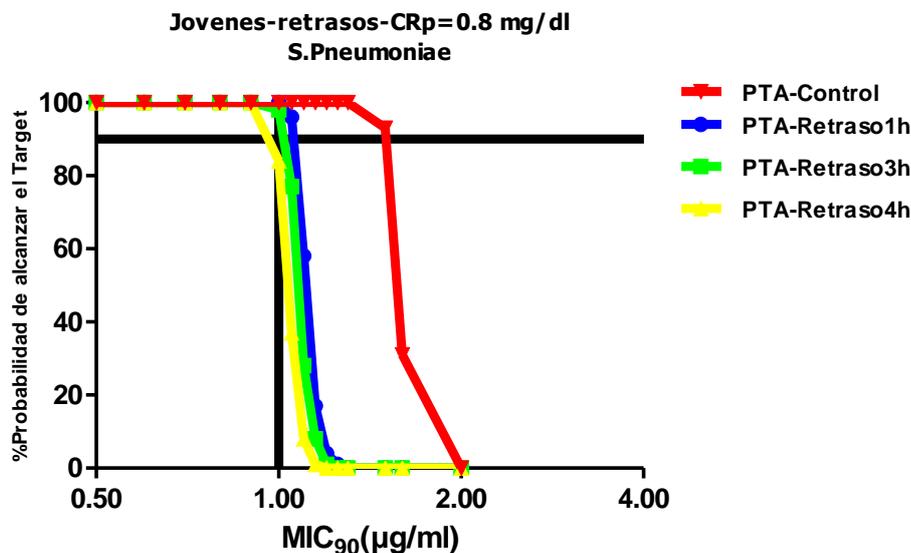


Fig.112- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacin administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl en diversos escenarios de retraso de la ingestión de la dosis en diferentes escenarios de adherencia.



Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 40), en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (AUC/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 3 h de retraso de la toma.

C-Pacientes jóvenes con un valor de $CRp=0.9 \text{ mg/dl}$

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacino administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 6h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.113).

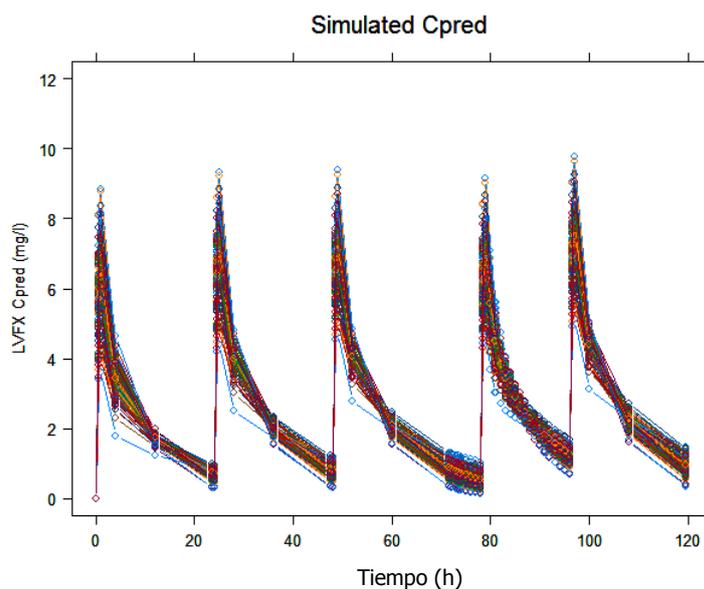


Fig.113- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes jóvenes con $CRp=0.9 \text{ mg/dl}$. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 6 h).

A continuación se presenta la Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica (Tabla 41 y Fig. 114).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC(mg.h/l)	PTA %(fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA %(fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA %(fAUC/MIC ₉₀)>100
control	41.31±1.67	100	100	100
Retraso 4h	38.25±1.52	100	100	100
Retraso 7h	36.13±1.42	98	100	100
Retraso 8h	35.30±1.38	84	100	100

Tabla 41- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

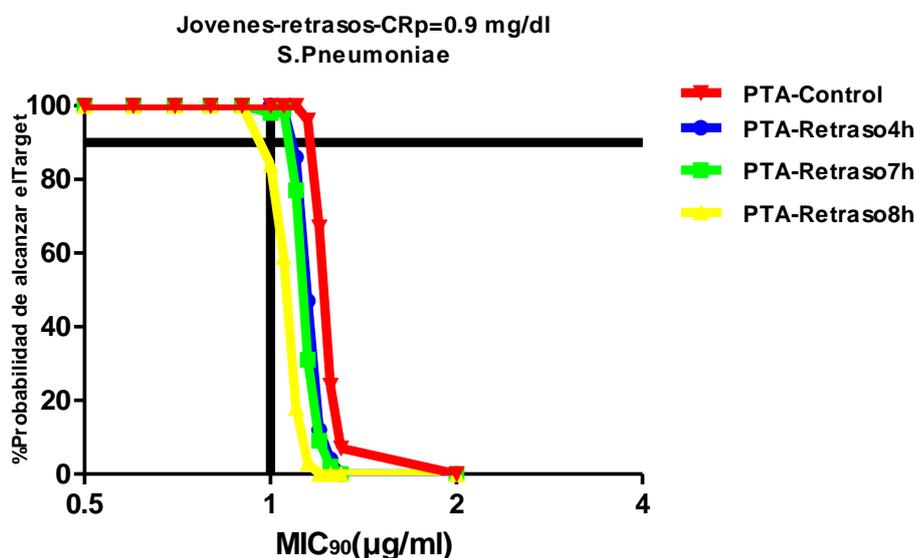


Fig.114- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 41), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el



índice (AUC/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 6 h de retraso de la toma.

D-Pacientes jóvenes con un valor de CRp=1 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 12h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.115).

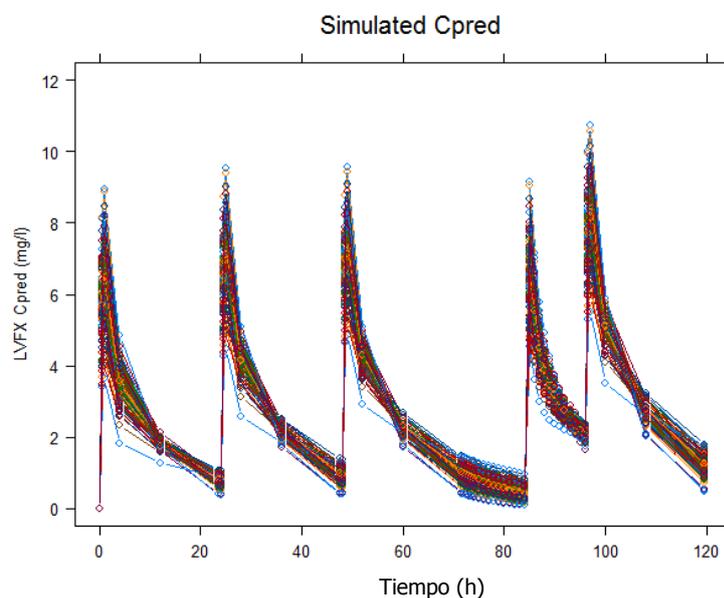


Fig.115- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes jóvenes con CRp=1 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 12 h).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica en este subgrupo de población joven se presenta en la (Tabla 42 y Fig. 116).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	44.44±1.79	100	100	100
Retraso 8h	37.84±1.47	100	100	100
Retraso 10h	35.82±1.38	96	100	100
Retraso 11h	35.19 ±1.67	84	100	100

Tabla 42-Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacin administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

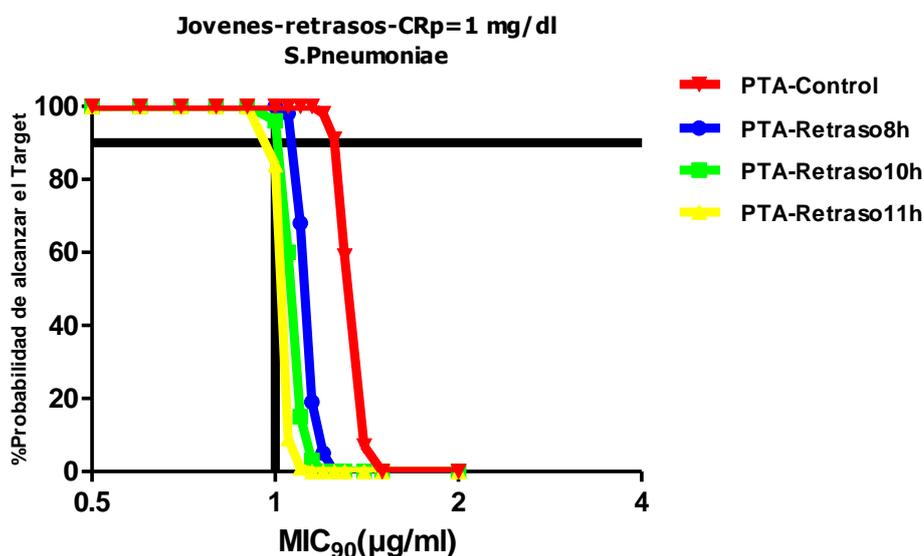


Fig.116- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacin administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1 mg/dl en los diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 42), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el



índice ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 10 h de retraso de la toma.

E-Pacientes jóvenes con un valor de CRp=1.3 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de no adherencia al tratamiento. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 14h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.117).

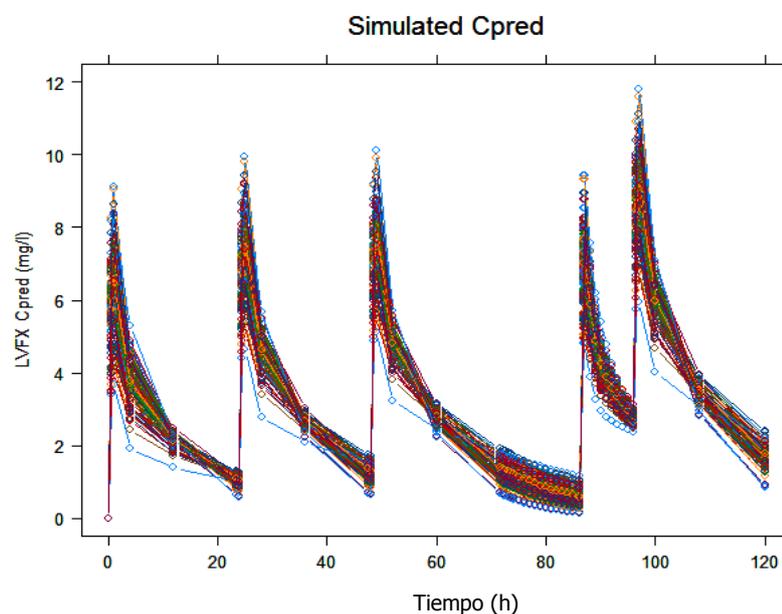


Fig.117- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes jóvenes con CRp=1.3 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 14 h).

A continuación se presenta la Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica en este subgrupo de población joven se presenta en (Tabla 43 y Fig. 118).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	\bar{AUC} (mg.h/l)	PTA (\bar{AUC}/MIC_{90})>33.8	PTA (\bar{AUC}/MIC_{90})>100	PTA (\bar{AUC}/MIC_{90})>100
Control	64.45±3.50	100	100	100
Retraso 12h	39.37±1.48	100	100	100
Retraso 14h	36.24±1.37	100	100	100
Retraso 15h	35.01±1.34	83	100	100

Tabla 43.- Valores de \bar{AUC} y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

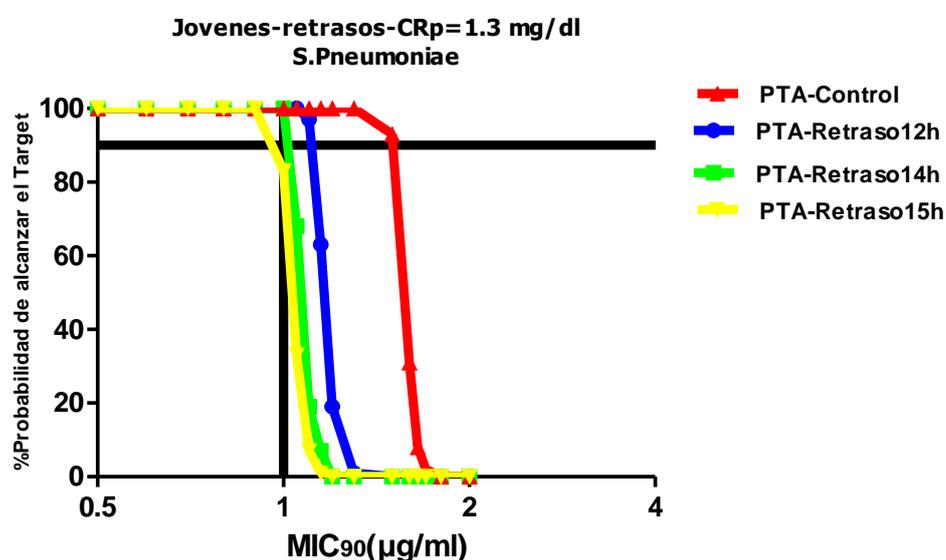


Fig.118- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacinó administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes jóvenes con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 43), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el



índice (\bar{AUC}/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 14 h de retraso de la toma.

2.2.2.2 Pacientes adultos

A-Pacientes adultos con un valor de CRp=0.7 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacino administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 6h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.119).

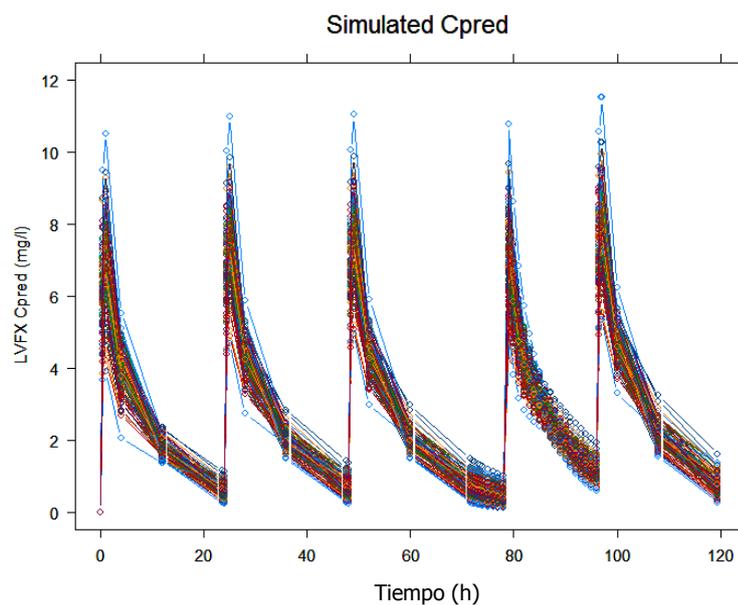


Fig.119- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes adultos con CRp=0.7 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 6 h).



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	fAUC(mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	42.11±2.28	100	100	100
Retraso 4h	39.54±3.69	99	100	100
Retraso 6h	38.24±3.54	93	100	100
Retraso 7h	37.50±3.47	86	100	100

Tabla 44- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s) y *M.Catarrhalis* (MIC₉₀=0.064 µg/ml) (en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para la dosis de Levofloxacino 750 mg cada 24h, en situación de no adherencia al tratamiento en este subgrupo de población adulta se presenta en la anterior Tabla 44 y Fig. 120.

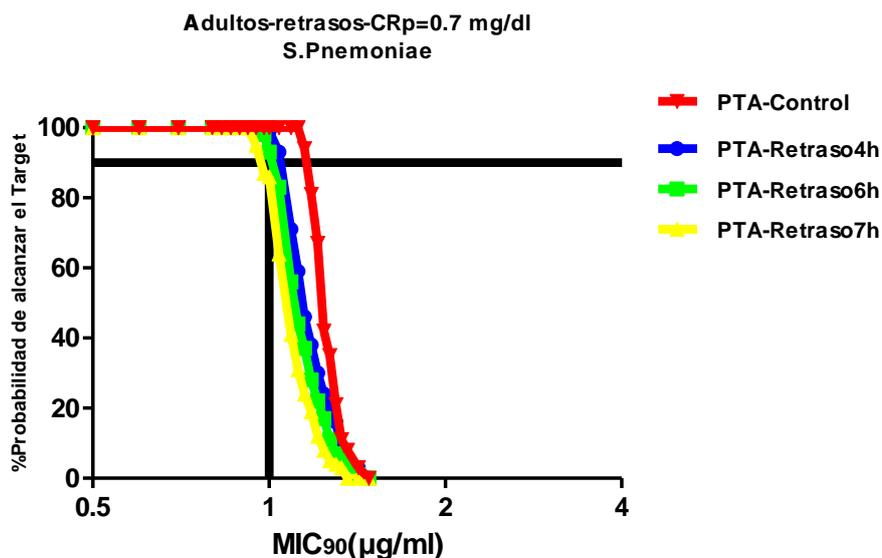


Fig.120- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.7 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.



Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 44), en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (AUC/MIC_{90}) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 6 h de retraso de la toma.

B-Pacientes adultos con un valor de CRp=0.8 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacino administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 10 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig. 121).

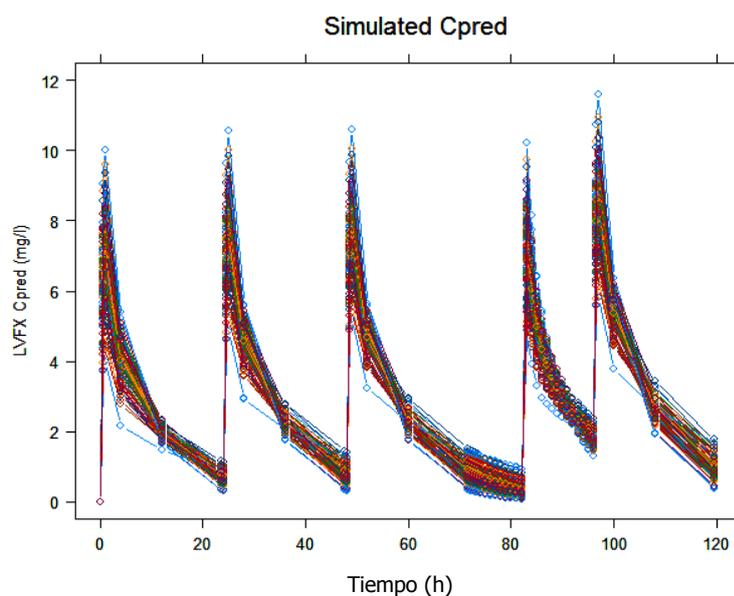


Fig.121- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes adultos con CRp=0.8 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 10 h).



		<i>S.pneumiae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064(µg/ml)
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	46.50±2.52	100	100	100
Retraso 8h	39.88±2.13	100	100	100
Retraso 10h	37.77±2.13	100	100	100
Retraso 12h	35.29±1.88	78	100	100

Tabla 45- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl en diversos escenarios de adherencia.

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para la dosis de Levofloxacino 750 mg cada 24h, en situación de no adherencia al tratamiento en la 1º toma correspondiente al 4º día en este subgrupo de población adulta se presenta en la anterior Tabla 45 y Fig. 122.

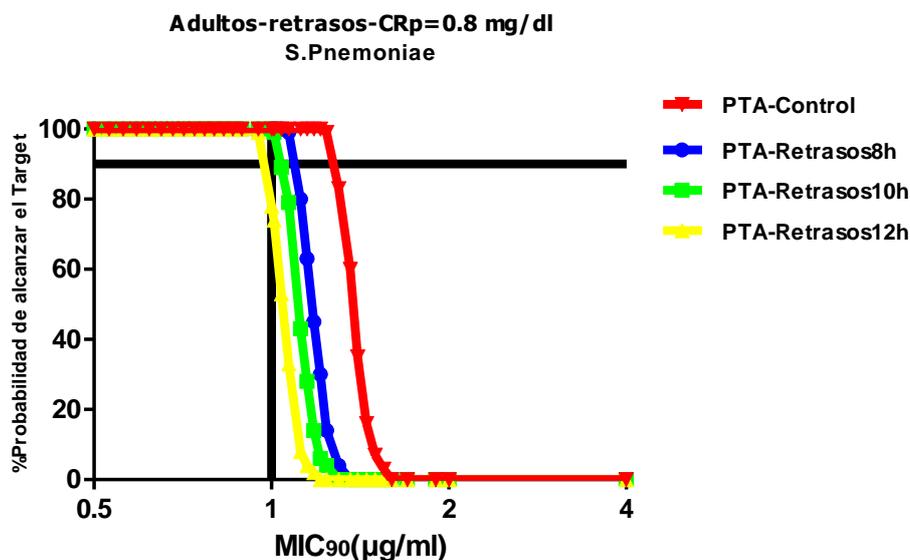


Fig.122- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.



Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 45), en áreas con valores de $MIC_{90}=1 \mu\text{g/ml}$ para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice $(\text{AUC}/MIC_{90}) \geq 33.8$ para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 10 h de retraso de la toma.

C- Pacientes adultos con un valor de CRp=0.9 mg/dl-1 mg/dl

Basado en los parámetros farmacocinéticos individuales para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacinó administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de falta de adherencia al tratamiento. Se presenta la Fig. 123 de forma representativa.

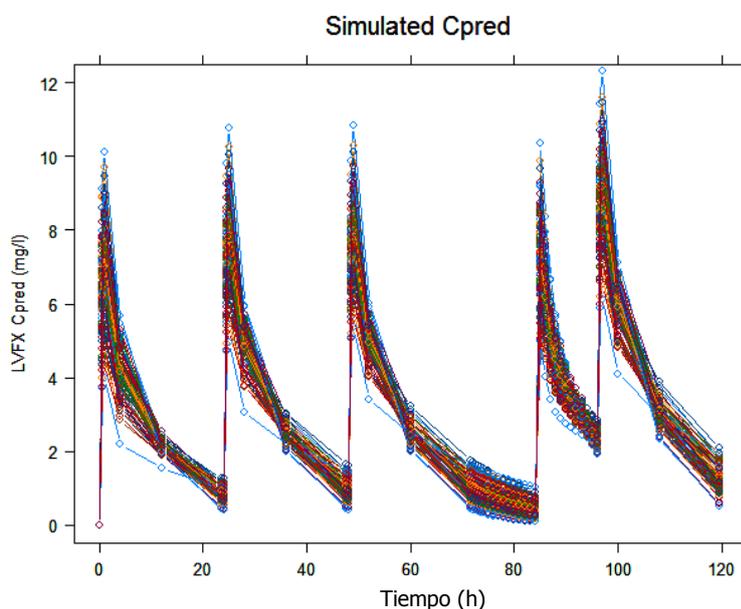


Fig.123- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacinó en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes adultos con CRp=0.9-1 mg/dl con Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 12 h).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para la dosis de Levofloxacinó 750 mg cada 24 h, en situación de no adherencia al tratamiento en este subgrupo de población adulta se presenta en la Tabla 46 y Fig. 124.



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064(µg/ml
	fAUC (mg.h/l)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	50.59±2.74	100	100	100
Retraso 8h	43.17±2.30	100	100	100
Retraso 12h	38.11±2.00	100	100	100
Retraso 14h	34.94±1.81	71	100	100

Tabla 46- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 0.9-1 mg/dl en diversos escenarios de adherencia.

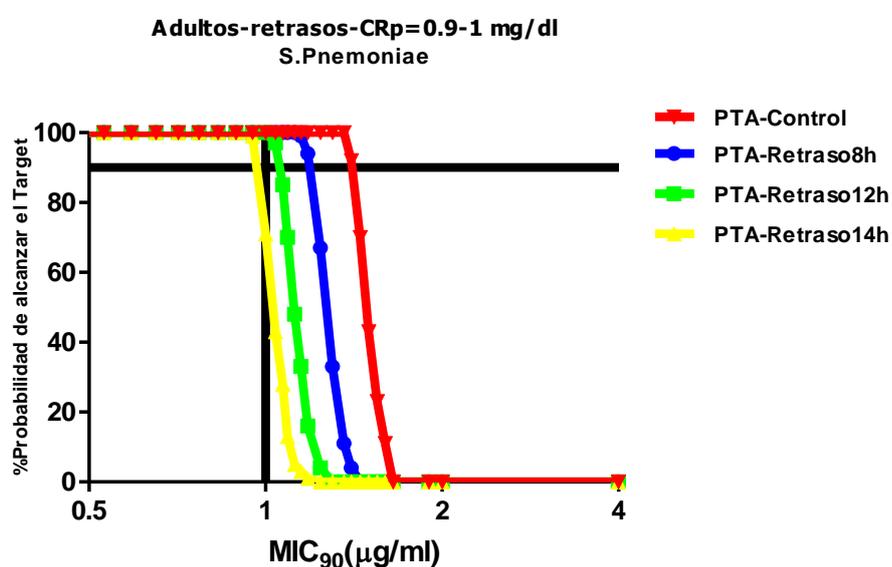


Fig.124- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 0.9-1 mg/dl en diferentes escenarios de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 46), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para *S.Pneumoniae*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el



índice ($fAUC/MIC_{90}$) ≥ 33.8 para G(+) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 12 h de retraso de la toma.

D-Pacientes adultos con un valor de CRp=1.3 mg/dl

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Levofloxacin administrado en dosis de 750 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 16h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.125).

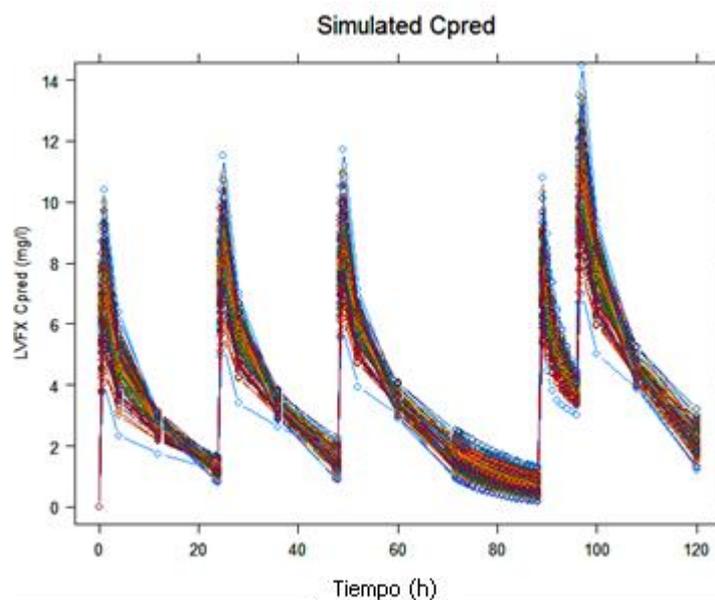


Fig.125- Curva de concentración plasmática libre de Levofloxacin en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 750 mg cada 24 h-s en pacientes adultos con CRp=1.3 mg/dl. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 16 h).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para la dosis de Levofloxacin 750 mg cada 24h, en situación de no adherencia al tratamiento en este subgrupo de población adulta se presenta en la Tabla 47 y Fig. 126.



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =1 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml
	$\bar{A}UC$ (mg.h/l)	PTA ($\bar{A}UC/MIC_{90}$)>33.8	PTA ($\bar{A}UC/MIC_{90}$)>100	PTA ($\bar{A}UC/MIC_{90}$)>100
Control		100	100	100
Retraso 12h	47.99±2.51	100	100	100
Retraso 16h	39.64±2.15	100	100	100
Salto Dosis	14.62±4.63	0	100	100

Tabla 47- Valores de $\bar{A}UC$ y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg con un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diversos escenarios de adherencia.

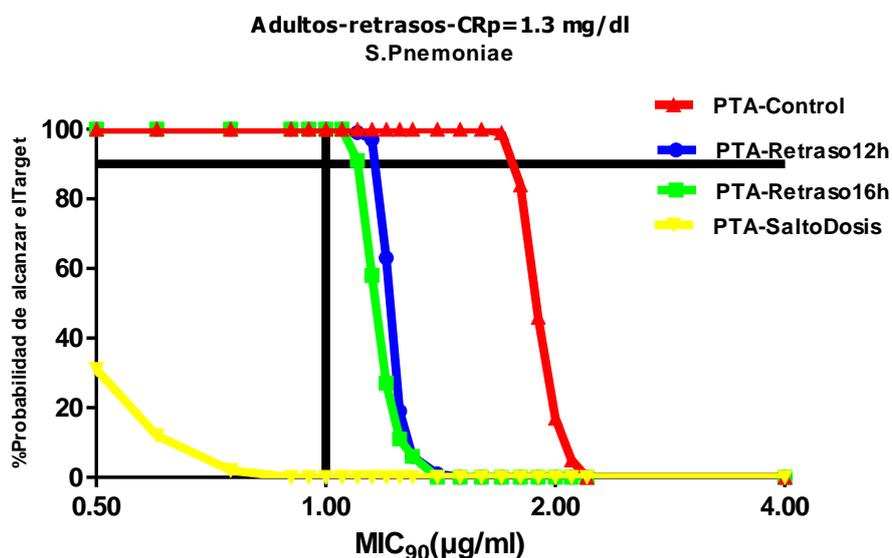


Fig.126- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Levofloxacino administrado en un régimen de 750 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae* (MIC₉₀= 1 µg/ml) en pacientes adultos con un peso medio de 70 kg y un valor de creatinina plasmática de 1.3 mg/dl en diferentes escenarios de falta de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* (Tabla 47), en áreas con valores de MIC₉₀=1 µg/ml para



S.Pneumoniae, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90} \geq 33.8$ para G(+)) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 16 h de retraso de la toma.

2.3 Resultados para el régimen empírico de dosificación con Moxifloxacino

De acuerdo con los escenarios virtuales descritos en la metodología, se presentan los resultados de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia clínica para un régimen de dosificación múltiple de 400 mg de Moxifloxacino cada 24 h-s en pacientes virtuales de raza caucasiana, de género masculino, diferentes rangos de edad (jóvenes, adultos y ancianos) y diferentes rangos de creatinina plasmática 0.7-1.3 mg/dl, con variabilidad interindividual a nivel del Peso corporal (normal para todos los grupos de edad, y sobrepeso y obesidad grado I para el grupo de pacientes jóvenes).

Ya que los parámetros farmacocinéticos son independientes de la edad del paciente y del valor de creatinina plasmática, la información aportada para cada subgrupo de pacientes en función del peso corporal es válida para pacientes jóvenes, adultos y ancianos con diferentes valores de creatinina plasmática. Para cada uno de los subgrupos, el número de pacientes virtuales fue de 10.000. Se presentan los resultados de diferentes escenarios de falta de adherencia al régimen de dosificación.

2.3.1 Pacientes de peso normal

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Moxifloxacino administrado en dosis de 400 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 10h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.127).

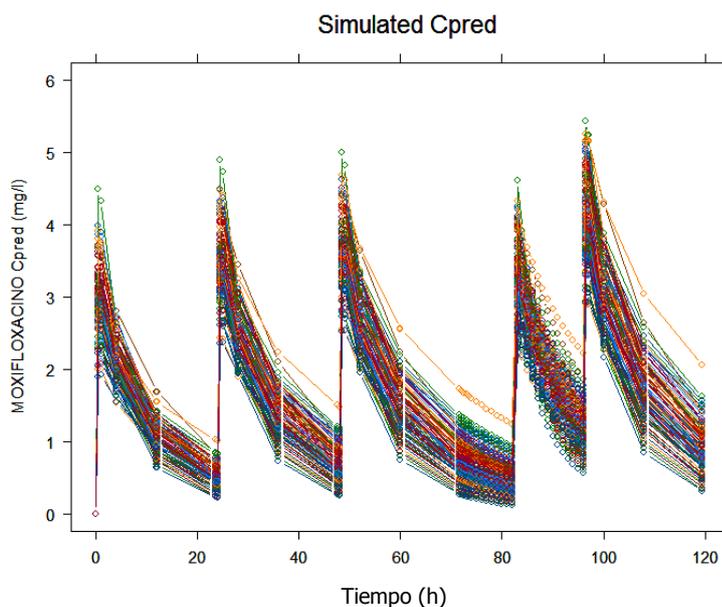


Fig.127-Curva de concentración plasmática libre de Moxifloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 400 mg cada 24 h-s. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1º toma del 4º día (retraso de 10 h).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica se presenta en la Tabla 48, Fig. 128 y Fig.129.

		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =0.25 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.125 µg/ml
	$\bar{A}UC(\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l})$	PTA ($\bar{A}UC/\text{MIC}_{90}$) ≥ 33.8	PTA ($\bar{A}UC/\text{MIC}_{90}$) ≥ 100	PTA ($\bar{A}UC/\text{MIC}_{90}$) ≥ 100
Control	21.64±4.28	100	100	100
Retraso 6	19.31±3.79	100	100	99
Retraso 10h	17.57±3.43	100	100	96
Retraso 12h	16.51±3.24h	100	100	87
Retraso 14h	15.29±3.04	100	100	80

Tabla 48- Valores de $\bar{A}UC$ y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino en un régimen de 400 mg cada 24 h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes de peso normal en diferentes escenarios de falta de adherencia.

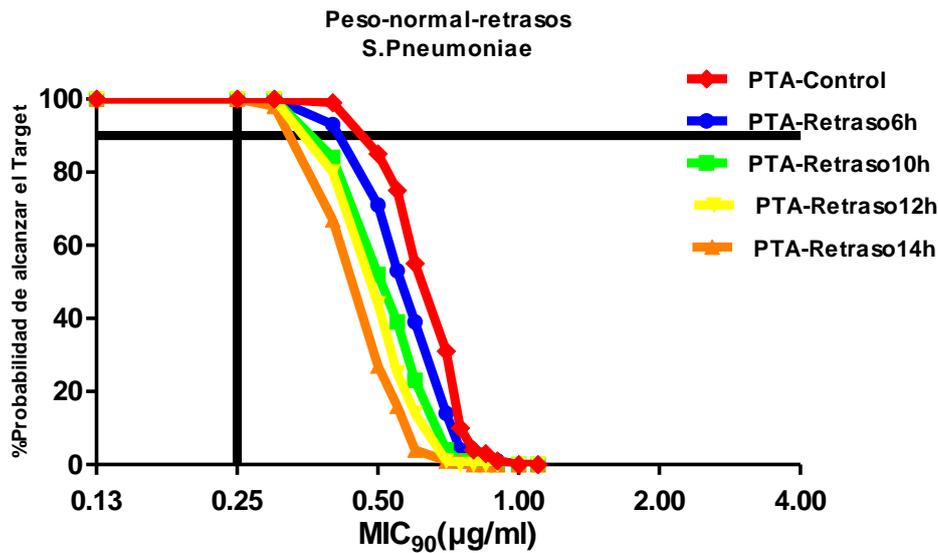


Fig.128- Probabilidad de alcanzar el target (PTA) para *S.Pneumoniae* con Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s en pacientes virtuales con un peso medio de 70 kg en diferentes escenarios de falta de adherencia

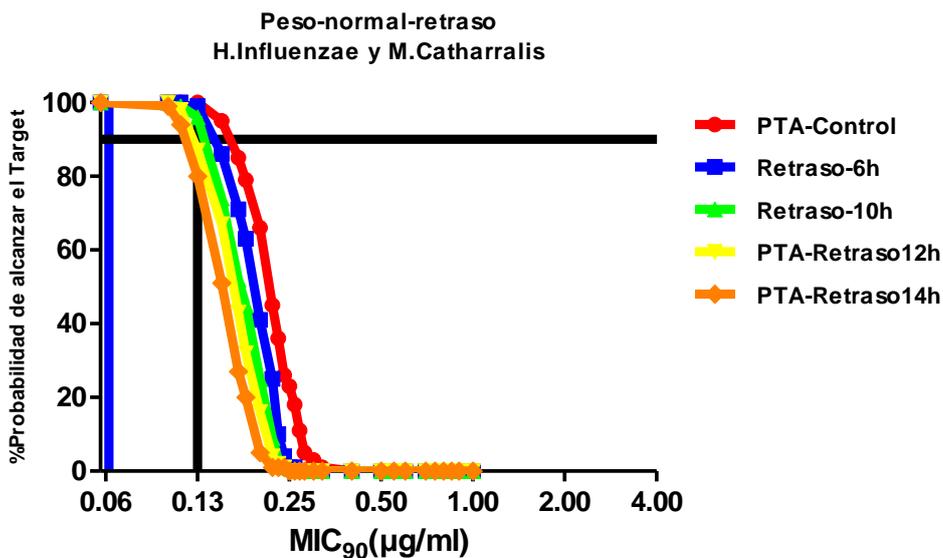


Fig.129- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s en diferentes escenarios de falta de adherencia de la 1^o toma del 4^o día frente a *H.Influenzae* (■ MIC₉₀=0.064 µg/ml) y *M.Catarrhalis* (■ MIC₉₀=0.125 µg/ml) en pacientes virtuales con peso normal en distintos escenarios de falta de adherencia.

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *S.Pneumoniae* y *H.Influenzae* (Tabla 48), en áreas con valores de $MIC_{90}=0.25 \mu\text{g/ml}$ para *M.Catarrhalis*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice $(AUC/MIC_{90}) \geq 100$ para G(-) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 10 h de retraso de la toma.

2.3.2- Pacientes con sobrepeso

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Moxifloxacino administrado en dosis de 400 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 4 h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.130).

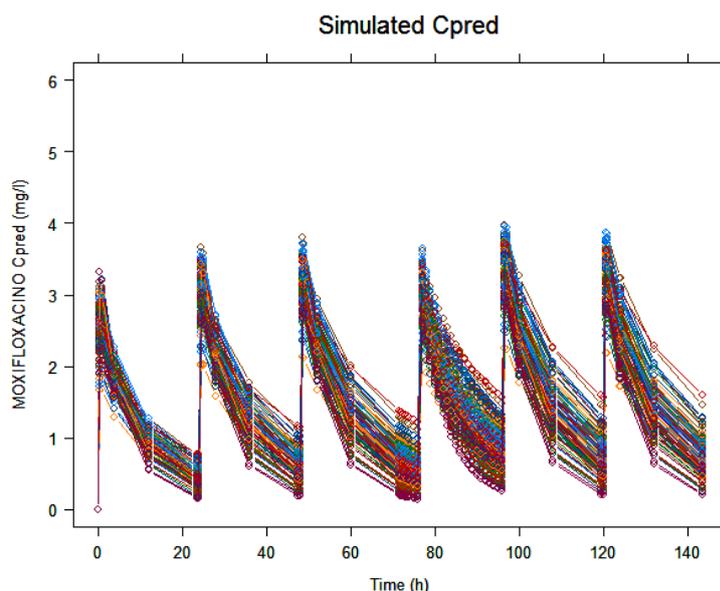


Fig.130- Curva de concentración plasmática libre de Moxifloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 400 mg cada 24 h-s. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 4 h).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica se presenta en la Tabla 49 y Fig-s 131 y 132.



		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =0.25 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.125 µg/ml
	fAUC	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	19.37±3.79	100	100	99
Retraso 6h	17.29±3.62	100	100	93
Retraso 8h	16.54±3.21	100	100	88
Retraso 10h	15.72±3.05	100	100	84
Retraso 14h	13.69±2.72	100	100	67

Tabla 49- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino en un régimen de 400 mg cada 24 h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes con sobrepeso en diferentes escenarios de falta de adherencia.

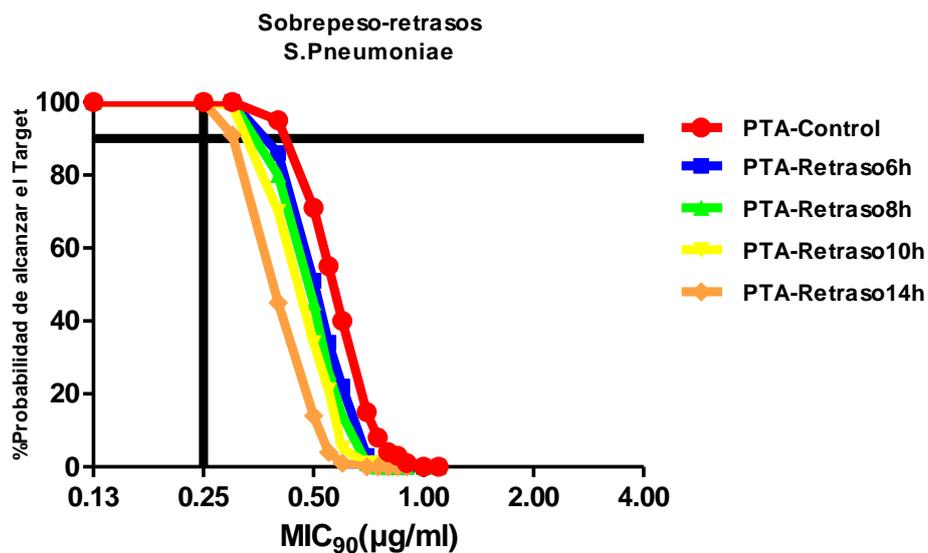


Fig.131- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s en diferentes escenarios de falta de adherencia de la 1ª toma del 4º día frente a *S.Pneumoniae* en pacientes virtuales con sobrepeso en diferentes escenarios de falta de adherencia.

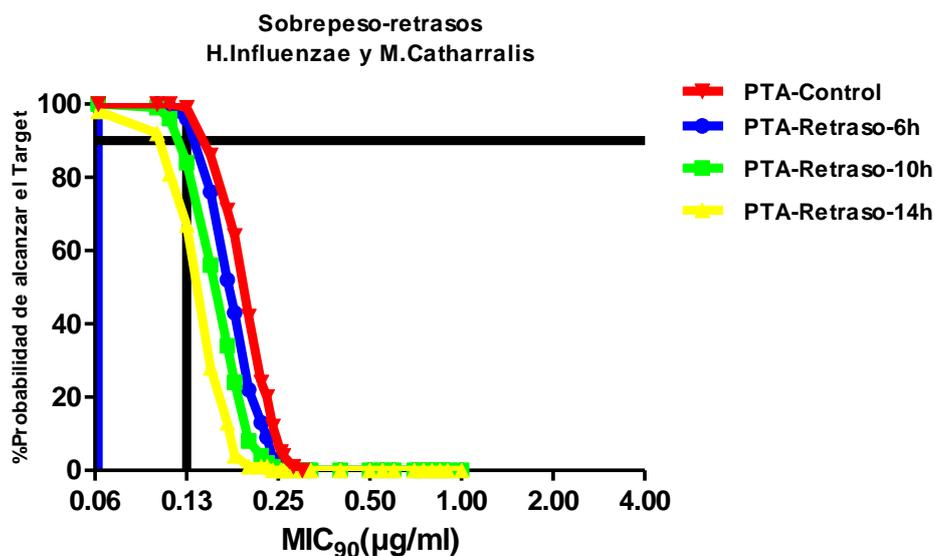


Fig.132- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s en diferentes escenarios de falta de adherencia de la 1ª toma del 4º día frente a frente a *H.Influenzae* (■ MIC₉₀=0.064 µg/ml) y *M.Catarrhalis* (■ MIC₉₀=0.125 µg/ml).

Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *S.Pneumoniae* y *H.Influenzae* (Tabla 49), en áreas con valores de MIC₉₀=0.25 µg/ml para *M.Catarrhalis*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice ($\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$) ≥ 100 para G(-) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 6 h de retraso de la toma.

2.3.3. Pacientes con obesidad grado I

En este escenario, basado en los parámetros farmacocinéticos individuales estimados para la población en estudio, se determinaron las curvas de concentración plasmática libre respecto del tiempo para Moxifloxacino administrado en dosis de 400 mg/24h durante 7 días en la situación de retraso. Se presenta de forma representativa la curva obtenida para el retraso de 4h de la toma del día 4 de tratamiento (Fig.133).

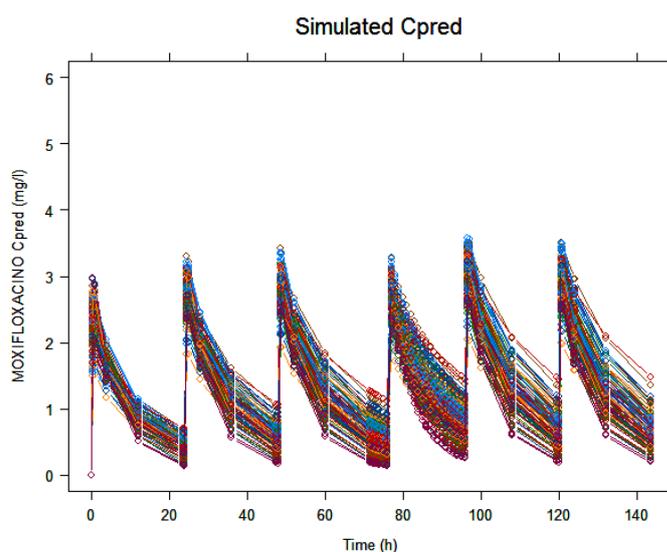


Fig.133- Curva de concentración plasmática libre de Moxifloxacino en función del tiempo tras administración de dosis repetidas de 400 mg cada 24 h-s. Se produce un retraso en la ingestión de la dosis en la 1ª toma del 4º día (retraso de 4 h).

La Probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para la dosis de Moxifloxacino 400 mg cada 24 h, en situación de no adherencia al tratamiento en este subgrupo de población con obesidad de grado I se presenta en la Tabla 50 y Fig-s. 134 y 135.

		<i>S.Pneumoniae</i> MIC ₉₀ =0.25 µg/ml	<i>H.Influenzae</i> MIC ₉₀ =0.064 µg/ml	<i>M.Catarrhalis</i> MIC ₉₀ =0.125 µg/ml
	fAUC (mg/ml)	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>33.8	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100	PTA (fAUC/MIC ₉₀)>100
Control	17.76±3.46	100	100	95
Retraso 2h	16.58±3.08	100	100	91
Retraso 4h	16.06±2.95	100	100	88
Retraso 10h	14.41±2.79	100	100	71
Retraso 14h	12.56±2.49	98	100	48

Tabla 50- Valores de fAUC y Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis* en pacientes con obesidad de grado I en diferentes espacios de falta de adherencia..

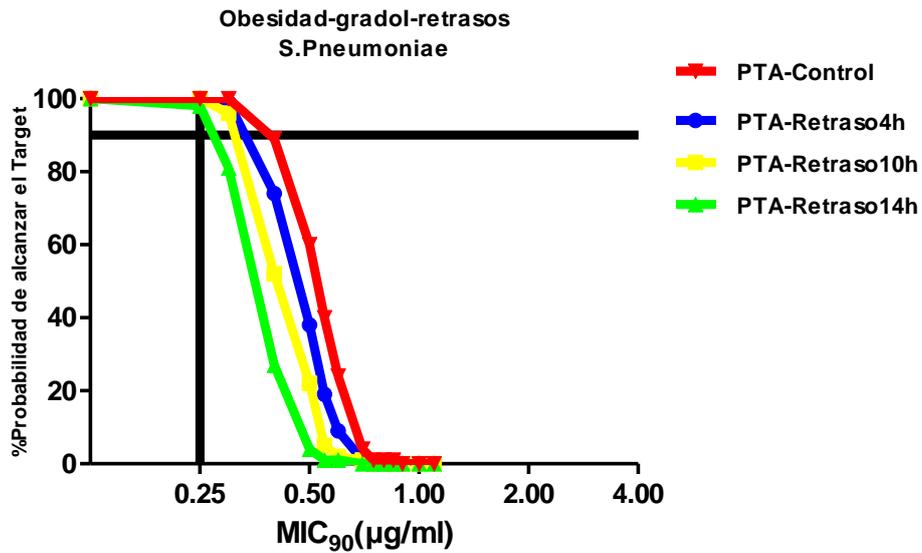


Fig.134- Probabilidad de alcanzar el target (PTA), índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s en distintos escenarios de retraso de la 1^o toma del 4^o día frente a *S.Pneumoniae* en pacientes virtuales con obesidad de grado I en diferentes escenarios de falta de adherencia.

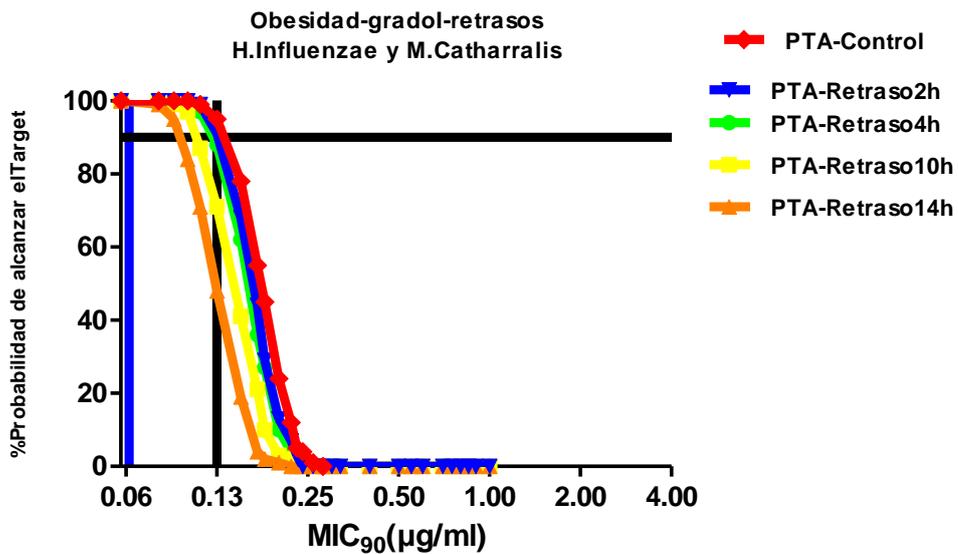


Fig.135- Probabilidad para Moxifloxacino administrado en un régimen de 400 mg cada 24h-s en situación de no adherencia al tratamiento de alcanzar el target de $fAUC/MIC_{90} \geq 100$ para *H.Influenzae* (■ $MIC_{90}=0.064 \mu g/ml$) y *M.Catarrhalis* (■ $MIC_{90}=0.125 \mu g/ml$) en pacientes virtuales con obesidad de grado I.



Para cubrir empíricamente a los tres gérmenes, a pesar de que este objetivo está cubierto para *S.Pneumoniae* y *H.Influenzae* (Tabla 50), en áreas con valores de $MIC_{90}=0.25 \mu\text{g/ml}$ para *M.Catarrhalis*, este régimen de dosificación permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el índice (AUC/MIC_{90}) ≥ 100 para G (-) relacionado con la eficacia clínica, se mantenga por encima del 90% en estos pacientes ancianos, cuando no se produce más de 2 h de retraso de la toma.



Discusión



En su informe de 2003, la OMS definió los múltiples factores que pueden influir en la no adherencia al tratamiento farmacológico en los pacientes, aplicables a la terapia antimicrobiana ambulatoria. Su propuesta ante este problema fue la búsqueda de soluciones desde un punto de vista multidisciplinar. Por esta razón, el interés de este trabajo ha sido contribuir aportando soluciones desde un punto de vista farmacológico, y se ha centrado en los factores relacionados con el fármaco. Durante su desarrollo, se ha intentado responder a un objetivo farmacológico cuya discusión final, en forma de preguntas, se presenta a continuación.

¿Están claros los factores responsables de la falta de adherencia a la terapia antimicrobiana en los pacientes ambulatorios? ¿Han podido ser considerados en este estudio sobre neumonía adquirida en la comunidad?

Una revisión bibliográfica detallada sobre el tema ha sido presentada en los antecedentes del trabajo (Punto 1). A pesar del reciente interés por el manejo de los antibióticos y su elevado consumo, pensamos que no son muchos los artículos que se han centrado en el problema de la falta de adherencia a los antibióticos.

Adherencia al tratamiento antimicrobiano en atención primaria es pobre (Kardas et al, 2005). La mala adherencia al tratamiento antimicrobiano puede impactar negativamente sobre la respuesta clínica y aumentar la posibilidad de resistencias. Autores, como Cals et al., 2008 en un estudio con 167 pacientes, Pechere et al., 2007 en un estudio con 4514 pacientes adultos, Francis et al. 2012 en un estudio con 2520 pacientes de 12 países europeos, así como distintas revisiones bibliográficas llevadas a cabo por Kardas (Kardas 2002; Kardas et al., 2005; Kardas 2007), han estudiado cuales son las causas más importantes relacionadas con esta falta de adherencia en enfermedades infecciosas agudas entre las que se encuentra NAC.

Así, han visto que la duración del tratamiento es un aspecto a ser tenido en cuenta. En principio, se puede considerar que un tratamiento antimicrobiano, como el propuesto para la NAC, de 7 a 10 días de duración (EMA-1), es un tratamiento corto que no debería favorecer la falta de adherencia en esta enfermedad. Sin embargo, se ha descrito que el porcentaje de adherencia al tratamiento va disminuyendo con los días de tratamiento, ya que los pacientes van sintiendo mejoría en su enfermedad (suele coincidir con el 4º día de tratamiento) o sienten miedo por posibles reacciones adversas, por interacciones con alcohol u otras medicaciones (Cals et al, 2008).



Otro de los problemas que se plantean durante el tratamiento antibiótico en pacientes ambulatorios es que el paciente suele modificar el régimen posológico descrito por el médico (solo el 65% de población adulta termina el tratamiento sin modificar los intervalos posológicos) (Kardas, 2002). El paciente suele presentar comportamientos en los que se observan cambios en los intervalos posológicos, generalmente por resultarle difícil ajustarlos a su modo de vida. Estos cambios incluyen en la mayoría de los casos acortamientos o retrasos en el horario previsto, incluyendo saltarse alguna toma y se producen con mayor frecuencia en cuanto el paciente nota mejoría en su estado de salud. Para un fármaco como la Amoxicilina, que se administra tres veces al día (8 h - 16 h - 24 h), es frecuente que el paciente adapte este régimen posológico a su rutina diaria de desayuno, comida y cena. Esto lleva a diferencias importantes en los intervalos de dosificación, ya que entre el desayuno (entre las 8 y 10 h) y comida (14-15 h), el intervalo de dosificación puede verse frecuentemente acortado, pero sin embargo, entre la cena (20-22 h) y el desayuno del día siguiente (8-10 h), el intervalo de dosificación se alarga.

Cuando la ingestión del fármaco se prescribe una vez al día, como es el caso de las Fluoroquinolonas, los retrasos en la administración pueden variar ampliamente según los pacientes, ya que este puede considerar que una dosis ingerida por la mañana o por la tarde, se encuentra dentro del mismo día, a pesar de la inherente alteración en el régimen de administración que esto supone.

Por último, un factor importante relacionado con la falta de adherencia es la edad de los pacientes. Los pacientes de edades avanzadas suelen ser estrictos en el cumplimiento de sus tratamientos, pero esta falta de adherencia va aumentando a medida que disminuye la edad, siendo más importante en las poblaciones jóvenes.

El incumplimiento con el régimen de dosificación de la terapia antimicrobiana por todas estas causas en las infecciones adquiridas en la comunidad, entre las que se encuentra la NAC en pacientes ambulatorios, puede ser responsable de la pérdida de eficacia del tratamiento antimicrobiano, disminuyendo las tasas de éxito entre 16% y 52% (Pechere et al., 2007), e influyendo en la calidad de vida del paciente. El incumplimiento puede condicionar el alcanzar las concentraciones óptimas del fármaco, hecho también relacionado con el desarrollo de resistencia a los antibióticos.



El punto de partida para la realización de este trabajo ha sido la falta de estudios que permitan conocer las consecuencias de la falta de adherencia a la prescripción de la dosificación antimicrobiana sobre su eficacia en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes ambulatorios.

Ante la imposibilidad ética de plantear estudios clínicos controlados para evaluar este objetivo, se han realizado estudios de simulación farmacocinética-farmacodinámica, como herramienta metodológica de trabajo, en diferentes escenarios de pacientes virtuales. En el campo de los antibióticos, expertos como Holford et al., 2010; Nielsen and Frieberg, 2013; Trivedi et al., 2013 así como la Agencia Europea del Medicamento (EMA-2) han remarcado la importancia de este tipo de estudios de simulación en el desarrollo de los nuevos antibióticos y en la recomendación de las dosis de antibióticos ya existentes a poblaciones especiales.

En este trabajo, estos factores señalados, responsables de la falta de adherencia, han sido tenidos en cuenta en el diseño de los escenarios de pacientes virtuales para la NAC. Así se han simulado diferentes retrasos en la ingestión de la dosis, retrasos relacionados con el comportamiento esperado en el paciente incumplidor, lo que supone que el paciente se toma de forma irregular la dosis:

de 1 hasta 4 horas por diversas causas (ej. cuando el intervalo de dosificación es cada 8 h, el paciente lo adapta a su horario de desayuno, comida y cena).

de 5 hasta 24 h por diversas causas (ej. cuando el intervalo de dosificación es cada 24h, el paciente entiende que debe tomar una pastilla al día y la toma a cualquier hora; el paciente se encuentra mejor, cambia el horario de la ingestión según su ritmo de vida).

Además, se ha querido seguir la tendencia actual en la terapéutica de tener en cuenta la variabilidad interindividual de los pacientes, dentro de la línea de una dosificación individualizada (Boisel et al., 2015). Por esta razón, este estudio se ha realizado en pacientes de distintas edades, jóvenes, adultos y ancianos, en los que además se ha tenido en cuenta el peso de los individuos y la creatinina plasmática. Ambos factores, peso y creatinina plasmática, pueden ser importantes fuentes de variabilidad interindividual farmacocinética, que no se consideran cuando se utilizan dosis empíricas fijas. Por ejemplo, el peso es un factor que se corrige en edades extremas como los niños, pero que sin embargo, no se considera cuando se piensa en la dosificación

antimicrobiana en una población adulta, a pesar de que se sabe que aproximadamente entre el 6-20% de la población adulta en países europeos y el 34% en USA presentan problemas de sobrepeso. Por otro lado, la creatinina plasmática, dentro de su rango considerado "normal" (0.7-1.3 mg/dl), presenta una variabilidad interindividual importante que puede tener repercusión farmacocinética, especialmente en el aclaramiento sistémico de fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal.

Consideraciones metodológicas

La simulación de Montecarlo, basada en las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas del antimicrobiano y en adecuados estudios poblacionales, ha sido utilizada como metodología en este estudio. Como precedente, ya se ha propuesto para evaluar diversas estrategias terapéuticas para los antimicrobianos (Burgess et al., 2007; EMA (2); Isla et al., 2011; Koomanachai et al., 2010; Ludwig et al., 2006; Montgomery et al., 2001; Zelenitsky et al., 2005; Zhanel et al., 2004).

En primer lugar, la simulación de las concentraciones sanguíneas en función del tiempo para los antibióticos en los distintos escenarios de pacientes virtuales fue realizada utilizando modelos farmacocinéticos base, monocompartimental para Amoxicilina y bicompartimentales para Levofloxacino y Moxifloxacino respectivamente.

Para la Amoxicilina, debido a las escasas referencias bibliográficas disponibles de estudios farmacocinéticos (revisado en antecedentes punto 4.1), estudios que fueron realizados entre 1970-1990 por lo que no se aplicaron muchas veces las técnicas de análisis farmacocinético poblacional más adecuadas, no se disponía de un modelo farmacocinético tras la administración de una dosis oral de 1000 mg. En este estudio, se utilizó el modelo desarrollado dentro del Grupo de investigación "Farmacocinética-farmacodinamia aplicada de la UPV/EHU" (Suarez et al., 2016) descrito en la metodología. Este modelo puede presentar limitaciones metodológicas debido a las premisas farmacocinéticas que se han utilizado.

Más clara fue la utilización del modelo farmacocinético poblacional de Preston et al., 1998-a para Levofloxacino, cuya elección estaba refrendada por los importantes artículos que anteriormente lo han utilizado (Ambrose et al., 2000; Nicolau et al., 2001). Para Moxifloxacino, ya que es un fármaco de más reciente introducción, son escasos los estudios farmacocinéticos



publicados, pero el estudio realizado por Grosjean et al., 2012 presenta un análisis farmacocinético poblacional adecuadamente validado, por lo que fue utilizado en este estudio.

Estos modelos farmacocinéticos estructurales presentan satisfactoria capacidad predictiva para los niveles sanguíneos, como se ha demostrado en la validación del modelo realizada para la Amoxicilina en este trabajo o en las publicaciones originales para el Levofloxacin y Moxifloxacin. Un último artículo recientemente publicado en Junio 2016, razón por la cual no pudo ser considerado en la metodología de este estudio, presenta un modelo farmacocinético poblacional de absorción no-lineal para la Amoxicilina, cuyos valores de los parámetros farmacocinéticos, aclaramiento aparente (21.3 l/h) y volumen de distribución aparente (27.7 l) son similares a los obtenidos en este estudio (Velde et al., 2016).

En segundo lugar, no siempre ha sido posible encontrar estudios que describan la influencia de la variabilidad interindividual (diferente edad y peso de los pacientes, diferente creatinina plasmática dentro de un rango fisiológico) en los modelos farmacocinéticos poblacionales de estos antibióticos. Por ejemplo, no ha sido posible encontrar publicaciones bien contrastadas que específicamente aporten parámetros farmacocinéticos para pacientes ancianos en el caso de Amoxicilina oral, o para pacientes obesos para Amoxicilina y Moxifloxacin. En ausencia de fuente contrastada que aporte información de todos los parámetros farmacocinéticos poblacionales requeridos para la simulación de este tipo de pacientes virtuales, se ha extraído dicha información de múltiples revisiones farmacocinéticas (Al-Dorzi et al., 2014; Janmahasatian et al., 2008; Nigtingale et al., 2000). Por lo tanto, en este estudio se han tenido que realizar asunciones a este respecto que en todo momento han sido realizadas en base a la información publicada. Pero aun así de la rigurosidad científica aplicada, estas asunciones pueden producir ligeras desviaciones en las predicciones de las concentraciones realizadas.

Por último, la incorporación de la variabilidad interindividual al análisis Fc-Fd mediante la aplicación de técnicas de simulación de Montecarlo (Bonate, 2001), ha permitido en este estudio determinar la probabilidad de alcanzar en el paciente el valor mínimo recomendado de una variable subrogada. En el caso de los antibióticos, esta variable subrogada es el correspondiente Índice Fc-Fd relacionado con la eficacia clínica antimicrobiana. Algunos autores en este campo (Noreddin et al., 2011; Zhanel et al., 2002) han aplicado la simulación de Montecarlo para predecir la posible eficacia antimicrobiana de distintas Fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones respiratorias.

Hoy en día, la aplicación de este tipo de análisis está contribuyendo enormemente a una utilización más correcta de los agentes antibacterianos (Lu et al., 2016 para Meropenem; Chen Y et al., 2016 y Chen R et al., 2016 para Piperacilina-Tazobactam; De Velde et al., 2016 para Amoxicilina-Clavulánico; Kerveze et al., 2016, Kosaka et al., 2016 y Wei et al., 2015 para Fluoroquinolonas), lo que justifica que en nuestro estudio haya sido utilizada como herramienta para determinar las consecuencias de la no-adherencia al tratamiento antimicrobiano empírico con Amoxicilina y Fluoroquinolonas, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en tratamiento ambulatorio, sobre su eficacia clínica, medida como probabilidad de alcanzar un determinado índice farmacocinético-farmacodinámico basado en el análisis de sus propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas y teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de los pacientes.

Consecuencias de la no-adherencia al régimen de dosificación antimicrobiano en los pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad: una no intencionada variabilidad en la exposición del fármaco que puede conducir a una pérdida de la eficacia antimicrobiana ¿Qué papel juega la "idoneidad" de estos antibióticos?

Ya se ha explicado ampliamente en los antecedentes del trabajo, que en el tratamiento de la neumonía en paciente ambulatorio, se utiliza de forma empírica como primera elección Amoxicilina de acuerdo con la Guía Europea (Woodhead et al., 2011), un antibiótico clásico con una buena eficacia, y en situación de resistencias o neumonías producidas por gérmenes especiales, Levofloxacino y Moxifloxacino. Las Fluoroquinolonas se están convirtiendo en antibióticos de primera elección en USA por su interés en cubrir múltiples gérmenes (Mandell et al., 2007; Noreddin et al., 2011; Pickerill et al., 2000; Zhanel et al., 2001-b).

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que la falta de adherencia a estos tratamientos antimicrobianos produce como consecuencia una variabilidad no deseada en la exposición al fármaco que podría conducir a la pérdida de eficacia antimicrobiana. En cualquiera de los escenarios de falta de adherencia estudiados, ante esta situación de disminución en la exposición, se ha evaluado si el régimen de dosificación podía ser considerado "idóneo", utilizando como criterio de corte si era capaz de garantizar una probabilidad igual o superior al 90% de alcanzar el índice Fc-Fd relacionado con la eficacia antimicrobiana del antibiótico.



Con falta de adherencia al régimen posológico prescrito por el médico, la diferente idoneidad de los antibióticos estudiados, relacionada con sus características farmacocinéticas-farmacodinámicas, puede explicar su capacidad para permitir diferentes retrasos, que han variado de 0- 16 h, en la ingestión del fármaco sin esperar cambios en la respuesta antimicrobiana.

En este estudio, se ha demostrado que la variabilidad interindividual de los pacientes, peso, edad y creatinina plasmática asociada a estas características Fc-Fd, puede influir en la probabilidad de alcanzar los índices relacionados con la eficacia antimicrobiana de los antibióticos utilizados en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes ambulatorios. Un análisis detallado debe ser realizado inicialmente en situación de adherencia (**Aspecto 1**), antes de considerar su influencia en situaciones de no adherencia (**Aspecto 2**).

Aspecto 1. La variabilidad interindividual a nivel Fc-Fd ¿Qué influencia se espera que tenga sobre la eficacia antimicrobiana de los antibióticos?

Amoxicilina: A pesar de que los argumentos de utilización de la Amoxicilina parecen estar a su favor y pueden estar justificados por su buena relación beneficio clínico/efectos adversos, la influencia de la variabilidad interindividual del paciente en la relación dosis-respuesta de este antibiótico no siempre ha sido bien estudiada para un fármaco antiguo como este.

Así, la variabilidad farmacodinámica interregional debería empezar a tenerse en cuenta, ya que además de su importancia, tiene interrelación con la variabilidad interindividual farmacocinética, jugando ambas un papel determinante que condicionan su eficacia antimicrobiana. La Amoxicilina es un antibiótico con una gran eficacia frente al *S pneumoniae*, el principal germen responsable de la neumonía, como se ha descrito en los estudios epidemiológicos realizados (Berni et al., 2016; LLor et al., 2013). Inicialmente para gérmenes sensibles, el valor del MIC₉₀ es muy bajo según la información de la base de datos (EUCAST-1 y CLSI) (0.064 µg/ml) y por lo tanto es un antibiótico muy potente frente a este microorganismo, pero la aparición de resistencias eleva este parámetro a valores entre 0.2 hasta 1 µg/ml (CLSI) (MIC₉₀ para Eucast) para resistencias intermedias (germen posiblemente tratable con dosis altas) y superiores a 2 µg/ml para resistencias altas (germen no tratable con este antibiótico). Ejemplos de países europeos donde hay una alta prevalencia de *S.Pneumoniae* penicilina-sensibles son los Países Nórdicos, mientras que países como España, presentan elevados índices de prevalencia de



S.Pneumoniae penicilina resistente intermedio (24-32 % en 2014) (EDCD 2014). El número de gérmenes altamente resistentes en España ha disminuido al 0.9% (Perez-Trallero et al., 2010). Estos datos señalan la necesidad de que cada vez se hagan más esfuerzos sanitarios por conocer el valor de este MIC a nivel local, como se solicita por EMA-2.

Del mismo modo, la variabilidad interindividual farmacocinética para la Amoxicilina, no está bien definida mediante modelos Fc poblacionales adecuados y con un análisis de covariables en todas las poblaciones. Se han publicado recientemente estudios para poblaciones importantes como pacientes críticos (Carlier et al., 2013), mujeres embarazadas (Muller et al., 2008), neonatos (Charles et al., 1997) en los que puede haber alteraciones en el aclaramiento muy importantes asociados a la fisiopatología del paciente, pero sin embargo no existen este tipo de estudios Fc para poblaciones de pacientes con infecciones ambulatorias, en los que la variabilidad interindividual Fc puede estar fundamentalmente asociada a un aclaramiento de creatinina que se puede esperar dentro de unos límites fisiológicos (60-150 ml/min), en función del valor de creatinina plasmática, edad y peso. En nuestro estudio, hemos visto que basado en estos factores fisiológicos, el aclaramiento aparente de la Amoxicilina puede variar si consideramos poblaciones jóvenes, adultas y ancianas, y dentro de cada grupo, disminuye a medida que aumenta la creatinina plasmática. Este aclaramiento en nuestro estudio ha sido calculado como aclaramiento aparente.

Para la población de pacientes jóvenes, se han calculado valores medios de aclaramiento aparente de Amoxicilina (13.2-24.6 l/h) que se encuentran entre los más elevados de la población simulada, lo cual está relacionado con su elevado aclaramiento de creatinina esperado (160.94-86.48) mg/dl, valores que coinciden con los datos de literatura (Horber et al., 1986; Li et al., 2009; Spyker et al., 1977).

Diferencias significativas en este parámetro farmacocinético se han encontrado cuando se considera la población adulta, que varía ahora entre valores medios de 10.8 a 20.1 l/h. La mayor edad de los pacientes influye produciendo un menor aclaramiento de creatinina y este se espera que influya produciendo un menor aclaramiento aparente de Amoxicilina como se ha visto en las simulaciones realizadas en este estudio. Autores como Arancibia et al., 1980; Landersdorfer et al., 2009; Paintaud et al., 1992; Sjovall et al., 1985-a; Sjovall et al., 1985-b) presentan valores similares a los utilizados en este estudio.



Para la población anciana, se ha estimado un aclaramiento aparente para la Amoxicilina, que varía de 7.2 a 13.8 l/h, significativamente diferente del obtenido para los pacientes jóvenes o adultos, y relacionado con el empeoramiento de la función renal asociado a la edad (aclaramiento de creatinina estimado de 47 a 87 ml/min). Este aclaramiento aparente de Amoxicilina calculado en este trabajo presenta un 20% de variabilidad respecto al único artículo publicado en población anciana por Sjoval et al. 1986. Estos autores también determinaron que su valor de aclaramiento es función del aclaramiento de creatinina.

Como se ha comentado, esta variabilidad interindividual Fc-Fd puede influir en la relación dosis-respuesta antimicrobiana en el paciente en situaciones de adherencia al tratamiento. Así basada en estas consideraciones y realizando simulaciones de Montecarlo, este trabajo ha demostrado que en zonas geográficas donde el valor del MIC₉₀ frente a *Streptococcus Pneumoniae* se espera que sea igual a 0.064 µg/ml, el régimen de dosificación de Amoxicilina 1000 mg/8h, en situación de adherencia al tratamiento farmacológico, permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($f_{50\%} \geq \text{MIC}_{90}$) se mantenga por encima del 90% en todos los grupos de pacientes, de diferentes rangos de edad, jóvenes, adultos y ancianos y con variabilidad en los niveles de creatinina plasmática entre (0.7-1.3) mg/dl. La Amoxicilina se puede considerar un fármaco idóneo, estando de acuerdo con la recomendación inicial de las guías europeas en esta enfermedad.

Pero el problema se presenta cuando se considera la utilización de Amoxicilina en zonas geográficas con incidencia de aparición de gérmenes con resistencia intermedia donde el valor del MIC₉₀ frente a *S.Pneumoniae* se espera que pueda presentar valores igual a 1 µg/ml en porcentajes variables de la población según el país considerado (EDCD 2014). Valores superiores no se han considerado ya que indicarían la presencia de gérmenes resistentes que requerirían el cambio de antibiótico. En estos escenarios, el tratamiento antibiótico empírico debe cubrir el porcentaje de gérmenes sensibles y con resistencia intermedia. En este estudio se ha demostrado que en situación de adherencia al tratamiento farmacológico, el régimen de dosificación de Amoxicilina 1000 mg/8h permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($f_{50\%} \geq \text{MIC}_{90}$) se mantenga por encima del 90% en poblaciones adultas con CRp \geq 0.8 mg/dl y en población anciana con variabilidad en los niveles de creatinina plasmática entre (0.7-1.3) mg/dl. La población problemática es la población joven (CRp \leq 0.9 mg/dl) y adultos (CRp \leq 0.7 mg/dl).



La influencia de la variabilidad interindividual, dentro de límites fisiológicos, considerada en este estudio sobre los procesos Fc-Fd responsables de la relación dosis-respuesta antimicrobiana de la Amoxicilina, no ha sido valorada hasta ahora en la literatura e incluso en la información proporcionada por agencias, como EUCAST (EUCAST 2016), las cuales en su ficha técnica de Amoxicilina utiliza parámetros farmacocinéticos con una variabilidad mínima. Así la vida media de eliminación empleada es de 1.1 ± 0.1 h (basada en el estudio de Spyker 1977) en sus simulaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas para el cálculo de la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd relacionados con la eficacia antimicrobiana para determinadas dosis empíricas, mientras que en nuestro estudio, la variabilidad de la vida media de eliminación sería de 0.87 ± 0.21 . Tampoco la mayoría de los artículos para pacientes ambulatorios (Llor C et al 2013; Berni et al, 2016) consideran las diferencias en la efectividad de la Amoxicilina entre pacientes con creatininas por encima o por debajo de 0.9 mg/dl, dentro de unos límites no patológicos. Sin embargo, se ha visto que en situaciones fisiopatológicas en las que el aclaramiento fisiológico está aumentado (Carlier et al., 2013; De Cock et al., 2015), esta disminuida la respuesta. Por último, también Haeseker et al 2014 vieron que considerando un amplio rango de creatininas (49-210 mmol/l) en su grupo de pacientes en estudio, la eficacia antimicrobiana frente a diversos gérmenes Gram(-) no era la esperada basada en un ajuste empírico.

Otro punto a destacar es que, en los estudios de eficacia antimicrobiana publicados, no consideran la variabilidad interindividual farmacocinética asociada a las poblaciones obesas. No existen estudios previos realizados para Amoxicilina, de ahí la necesidad de realizar premisas basadas en la literatura para orientar sobre el comportamiento de este fármaco en esta población. En el caso de la obesidad, nuestro supuesto ha sido que el peso debe ser corregido en los pacientes obesos de acuerdo con LBW. Este premisa se ha basado en las recomendaciones de autores como Cheatman et al., 2013 que en un estudio con Piperacilina-Tazobactam reparametrizaron la covariable peso como LBW para el parámetro aclaramiento. Este mismo autor y sus colaboradores, Cheatman et al., 2014, reparametrizaron la covariable peso como LBW en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, de aclaramiento y volumen de distribución, para el Meropenem. Por otra parte, autores como Janmahasatian et al., 2008 en su revisión farmacocinética justificaron que el factor LBW normalizaba el efecto de la obesidad en el aclaramiento de creatinina, esencial en fármacos con un importante aclaramiento renal, como es el caso de la Amoxicilina. Así en nuestro estudio en población joven, basándonos en el LBW en vez



del peso total para el cálculo del aclaramiento, los resultados de la simulación en la población obesa parecen indicar que este fármaco no es "idóneo" para pacientes con creatinina plasmática menor de 1 mg/dl en obesidad de grado I y para pacientes con sobrepeso con creatinina plasmática < 0.9 mg/dl.

Estos estudios de simulación tienen limitaciones metodológicas por los supuestos que establecen. Pero en nuestra opinión, también tienen limitaciones metodológicas las recomendaciones de dosis de Amoxicilina que realiza la EMA-2 y EUCAST 2016, ya que se basan sus simulaciones en estudios farmacocinéticos no poblacionales (Spiker et al., 1977), mientras que la EMA-2 en su "Guía en el uso de la farmacocinética-farmacodinamia en el desarrollo de productos medicinales antimicrobianos" recomienda disponer de estudios farmacocinéticos poblacionales bien hechos para poder recomendar regímenes de dosificación antimicrobianos. Por lo que sugerimos que a pesar de considerarse un fármaco antiguo y "supuestamente conocido", se necesitan estudios clínicos más complejos para la Amoxicilina que ayuden a confirmar nuestros resultados. De momento mientras no se disponga de ellos, estos estudios de simulación aportan una herramienta de guía para la clínica más fundamentada que el simple ajuste empírico de la dosis sin tener en cuenta la variabilidad interindividual. En zonas geográficas, en los que se espera porcentajes importantes de cepas con resistencias de grado intermedio, la dosis empírica de 1000 mg de Amoxicilina puede no cubrir empíricamente a todos los pacientes, siendo necesario reconsiderar las recomendaciones de las Guías Europeas y necesitando estudios clínicos que evalúen la utilización de dosis más elevadas en determinadas poblaciones, especialmente jóvenes.

Levofloxacin y Moxifloxacin: Hay suficiente bibliografía para justificar el uso de estos antibióticos en pacientes con problemas de resistencia a beta-lactámicos o en NAC producidas por múltiples gérmenes, como *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, de acuerdo a las recomendaciones europeas y americanas (Mandell et al., 2007; Woodhead et al., 2011; EMA-1). En este último escenario, la Amoxicilina no es eficaz debido a que los gérmenes Gram(-) son productores de betalactamasas, inactivando a este antibiótico.

En nuestro estudio, se ha visto que para estas nuevas Fluoroquinolonas, la influencia de la variabilidad interindividual del paciente en la relación dosis-respuesta puede ser diferente entre ambos antibióticos, ya que presentan diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, lo cual puede condicionar su diferente "idoneidad". Estas diferentes propiedades están avaladas en



la literatura por los estudios publicados, múltiples con Levofloxacino (Fish et al., 1997; Leroy et al., 2010; Preston et al 1998-a; Zhanel et al., 2001b) y más escasos para Moxifloxacino por su más reciente introducción (Grosjean and Urien, 2012; Nigtingale et al., 2000;).

Farmacodinamicamente, los datos publicados sobre su eficacia antimicrobiana presentan a ambos fármacos como antimicrobianos activos frente a los gérmenes productores de NAC, con una mayor potencia para el Moxifloxacino. No parece existir datos importantes variabilidad interregional farmacodinámica, ni índices de aparición de resistencias importantes a estos antibióticos, por lo que el factor farmacodinámico asociado a distintas regiones geográficas no se espera que sea una causa importante de variabilidad en la respuesta antimicrobiana (Biendenbach et al., 2006; Jones et al., 2013).

Por el contrario, su variabilidad interindividual a nivel farmacocinético, sí parecen ser un aspecto a tener en cuenta y puede condicionar su diferente idoneidad. En primer lugar, ambos fármacos presentan diferente grado de unión a proteínas plasmáticas (48% para Moxifloxacino y 31 % para Levofloxacino), parámetro que juega un papel importante para estos antibióticos, ya que asumiendo la permeabilidad de la concentración libre a nivel capilar, las concentraciones libres terapéuticas en el lugar de la infección pueden ser más rápidamente alcanzadas por el antibiótico que más baja unión a proteínas plasmáticas presente (Drusano GL, 2011; Mouton et al., 2011). En este estudio, se ha considerado este parámetro como una constante. En segundo lugar, fundamentalmente, presentan diferencias a nivel de los factores responsables de la variabilidad interindividual en su aclaramiento aparente. En nuestro estudio se ha visto que para Levofloxacino, fármaco eliminado fundamentalmente por vía renal, este parámetro presenta valores medios desde 5.28 l/h en el grupo de ancianos con mayor creatinina plasmática (1.3 mg/dl) hasta 14.95 l/h en el grupo de pacientes jóvenes con menor creatinina plasmática (0.7 mg/dl). Esta variabilidad interindividual se debe a que el aclaramiento aparente del fármaco depende del aclaramiento de creatinina que a su vez depende de la edad, peso y creatinina plasmática (Preston et al., 1998a). Estos resultados obtenidos en la simulación para jóvenes y adultos tienen un comportamiento similar al descrito en la literatura por autores como Chien et al, 1998. Para el grupo de ancianos, de nuevo al aclaramiento aparente simulado en nuestro estudio tienen un comportamiento similar al descrito en la literatura por autores como Leroy et al., 2012. Este autor realizó un estudio con pacientes de edad media de 85.4 años y peso de 63 kg, obteniendo un valor de 4.46 l/h para el aclaramiento aparente.



Considerando al Moxifloxacino en este estudio, su aclaramiento aparente obtenido fue de 9.81 en pacientes de peso normal, valor que debe estar relacionado con sus procesos de eliminación, fundamentalmente por vía hepática y en menor proporción renal. Este parámetro no se ha visto relacionado con la creatinina plasmática del paciente normal (Grosjean et al., 2012), pero si con el peso en forma de LBM en pacientes de peso normal (Grosjean et al., 2012). Nuestro estudio de simulación, por lo tanto, aporta idénticos valores de aclaramiento aparente en los distintos pacientes, independientemente de su creatinina plasmática, pero varía en los pacientes con peso normal (9.81 l/h), sobrepeso (10.9 l/h) y obesidad grado I (11.91 l/h) en función de su diferente LBW. No hay todavía estudios farmacocinéticos poblacionales completos para Moxifloxacino en pacientes ancianos. El estudio de Grosjean et al., 2012 se realiza en pacientes de edades entre 18-46 años, por lo que las conclusiones de este estudio solo pueden ser válidas para estas poblaciones. Yoshida et al., 2011, basándose en el estudio Fc poblacional en jóvenes, estimo mediante análisis de Bayesiano, el valor de los parámetros farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años. Nightingale, 2000 y Sullivan et al., 2001 descartan la edad como variable influyente en la farmacocinética del Moxifloxacino. Basándose en estos artículos, se estableció la premisa de independencia de la edad, en este estudio, asumiendo que sus conclusiones tienen limitaciones y que serán necesarios estudios farmacocinéticos completos de Moxifloxacino en pacientes de edad avanzada.

Esta variabilidad interindividual Fc-Fd, característica de cada una de estas Fluoroquinolonas, puede influir en su diferente relación dosis-respuesta antimicrobiana en el paciente (Carral et al., 2015) (Anexo I).

Realizando simulaciones de Montecarlo, se ha podido disponer de los valores de la exposición para Levofloxacino a las dosis de 500 mg/24 h y 750 mg/24 h, y se ha visto que la "idoneidad" de este fármaco es dosis-dependiente. Así, en situaciones de multiinfecciones producidas por *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, para la dosis de 500 mg/24 h, una de las dosis propuesta por la Agencia Europea del Medicamento (EMA-1), esta variabilidad interindividual de su aclaramiento aparente, es responsable de que farmacocineticamente, se observe una exposición más baja de la requerida para garantizar los índices Fc-Fd, $(\text{AUC}/\text{MIC}_{90}) > 33.8$ para *S.Pneumoniae* y $(\text{AUC}/\text{MIC}_{90}) > 100$ para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, relacionados con la eficacia antimicrobiana en poblaciones de pacientes jóvenes para cualquier



valor de creatinina plasmática y peso. Esta dosis tampoco sería eficaz en población adulta con valores de creatinina plasmática inferior o igual a 0.9 mg/dl.

Una razón clara parece ser responsable de este hecho: el aclaramiento sistémico de Levofloxacin dependiente del aclaramiento de creatinina. De acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault, en pacientes jóvenes con rangos de edad de 19 a 30 años, el valor del aclaramiento de creatinina es alto, variando de 161.20 a 86.80 ml/min, por lo que en consecuencia su aclaramiento aparente es significativamente superior al de otras edades, variando de 14.95 l/h a 9.75 l/h. Una discusión similar se plantea para el grupo de pacientes adultos con creatininas entre 0.7 a 0.9 mg/dl, en los que su aclaramiento aparente varía de 12.2 a 10.18 l/h.

En este trabajo, se sugiere que esta población de pacientes jóvenes con cualquier rango de creatinina plasmática y peso, y adultos con creatininas plasmáticas bajas, necesitan un ajuste individualizado de la dosis de Levofloxacin, y así se ha demostrado, mediante la simulación farmacocinética-farmacodinámica, que una dosis de 750 mg/24h es más adecuada para conseguir garantizar la eficacia clínica en esta población y por lo tanto, disminuiría la probabilidad de desarrollar resistencias a un antibiótico de reciente introducción como es el Levofloxacin. Caso extremo, todavía donde se necesitaría una dosis de 500 mg con menor intervalo (12 h), serían los pacientes jóvenes con creatinina plasmática de 0.7 mg/dl.

La idoneidad de este Levofloxacin en esta población joven y adultos con creatininas plasmáticas <1mg/dl, como puede verse, es dosis dependiente y a la dosis de 750 mg/24 h podría ser similar a la que presenta el Moxifloxacin para las mismas edades. Moxifloxacin alcanza adecuados valores de $\text{AUC}_{\text{libre0-24}}/\text{MIC}_{90}$ frente a *S pneumoniae*, *H.Influenzae* and *M.Catarrhalis* en estas poblaciones. De nuevo, para esta nueva dosis de Levofloxacin propuesta es excepción la población de los pacientes jóvenes con creatinina plasmática de 0.7 mg/dl. En ella, el Moxifloxacin podría ser más idóneo que el Levofloxacin. Es clara la necesidad de estudios clínicos controlados que avalen los resultados de esta simulación.

Para cualquier otra población, adultos con creatininas plasmáticas ≥ 1 mg/dl y ancianos, tratada con Levofloxacin (500 mg/24 h) o con Moxifloxacin (400 mg/24h), sus características farmacocinéticas determinan que inicialmente la exposición en sangre del Moxifloxacin (AUC_{0-24h}) sea más baja que la del Levofloxacin. Sin embargo, esta diferencia se ve compensado por su



farmacodinamia, ya que el MIC₉₀ contra *S.Pneumoniae* para Levofloxacino es de 1 µg/l y de 0.25 µg/l para Moxifloxacino. Para *H.Influenzae* y *M.Catarrhalis*, el MIC₉₀ es 0.064 µg/l para Levofloxacino, mientras que tiene valores de 0.064 y 0.125 µg/l respectivamente para Moxifloxacino (Eucast-1). Ambos fármacos alcanzan adecuados valores de $AUC_{libre0-24}/MIC_{90}$ frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* and *M.Catarrhalis* en estas poblaciones. Por lo cual su "idoneidad" en los pacientes con NAC es similar. Puede ser el peso de sus efectos adversos potenciales y las características clínicas del paciente las que pueden diferenciar la elección de uno u otro fármaco por el médico.

Otra situación en la que se debe considerar la posibilidad de presentarse problemas de "idoneidad" con Levofloxacino, pero no con Moxifloxacino, sería la población joven con peso elevado. Escasos estudios se han publicado con este tipo de pacientes con Levofloxacino (Cook et al., 2010; Pai et al., 2014) y Moxifloxacino (Kees et al., 2011). Para el Levofloxacino, basados en ellos y en las múltiples pero todavía teóricas revisiones sobre la influencia de la obesidad sobre la farmacocinética de los fármacos (Al-Dorzi et al., 2014; Chen et al., 2006; Chung et al., 2015; Cook et al., 2011; Falagas et al, 2010; Han et al., 2007; Hanley et al, 2010; Hites et al., 2013; Kees et al., 2011; Longo et al., 2013; Pai et al.,2007; Pai et al., 2014; Pai et al., 2015; Payne et al.,2014; Traynor et al., 1995), se ha considerado que en el cálculo del aclaramiento de creatinina en pacientes obesos, el factor peso para este fármaco debe de ser corregido por el IBW que depende de la altura del individuo, de ahí que su aclaramiento aparente se espera que sea el mismo en pacientes jóvenes de peso normal o con diferentes grados de obesidad. Por lo tanto en esta población obesa, se espera la misma exposición antimicrobiana que en la población de peso normal. Esto indicaría los mismos criterios de "idoneidad" anteriormente discutidos para la población de jóvenes. Se necesitarían muchos más estudios en este grupo de población para poder sacar conclusiones claras a este respecto en este grupo de pacientes. Pero mientras no se disponga de esta información, el estudio de simulación realizado en este trabajo nos aporta luz acerca de las consecuencias de la obesidad sobre la disponibilidad de Levofloxacino para la dosis de 500 mg/24h.

Respecto al comportamiento farmacocinético del Moxifloxacino en pacientes obesos, el trabajo poblacional base para este fármaco utilizado en este estudio, no incluye esta población, pero demuestra la dependencia del aclaramiento aparente del Moxifloxacino del LBW. El aclaramiento aumenta por lo tanto cuanto mayor es el peso del individuo. Teniendo en cuenta que

este fármaco se elimina de forma importante por el hígado, este incremento se puede ver apoyado por el hecho de que reacciones de conjugación se ven incrementadas en la obesidad (Hanley et al, 2010). Se necesitan estudios farmacocinéticos poblacionales que avalen los resultados obtenidos por esta premisa en nuestro trabajo, porque de momento el único trabajo ha sido publicado por Kees et al 2011 en pacientes con obesidad mórbida, y los autores determinan que las características farmacocinéticas son similares a los pacientes de peso normal. En cualquier caso, en nuestro estudio, aplicando este criterio en esta población, para los diferentes grupos de pacientes obesos se puede esperar similar eficacia antimicrobiana, medida como la probabilidad de alcanzar los índices Fc-Fd seleccionados, a la esperada para la población no obesa, similarmente a lo descrito en el trabajo de Kees.

Todos estos resultados para estas Fluoroquinolonas en pacientes obesos han sido obtenidos basados en premisas, ante la falta de publicaciones realizadas en estas poblaciones. Por lo que de momento, este estudio de simulación es una herramienta adecuada para prever la eficacia antimicrobiana en esta población, que deberá ser posteriormente confirmado con futuros estudios clínicos. Este tipo de estudios son muy necesarios en este momento, si consideramos la incidencia de la obesidad en la población europea y americana donde se puede estar utilizando estos fármacos.

Aspecto 2. En situaciones de falta de adherencia ¿Qué papel juega la variabilidad interindividual Fc-Fd en la "idoneidad" de estos antibióticos?

Amoxicilina: En primer lugar, para este fármaco, los resultados de este estudio determinan que la variabilidad interindividual farmacodinámica, relacionada con la situación geográfica, va a jugar un papel determinante en las consecuencias de la falta de adherencia al régimen de dosificación sobre la eficacia antimicrobiana. En segundo lugar, dentro de los diferentes escenarios geográficos considerados en este estudio, este trabajo ha demostrado que las consecuencias de la falta de adherencia llevan a una no intencionada disminución en la exposición de Amoxicilina que puede conducir a pérdida de eficacia antimicrobiana, medida como probabilidad de alcanzar el índice Fc-Fd, y que el impacto de un retraso en la ingestión de la dosis está fuertemente asociados con el aclaramiento individual del paciente. Esto explicaría las diferencias observadas para pacientes con un aclaramiento aparente de Amoxicilina alto, intermedio o bajo, asociado a la edad y niveles de creatinina plasmática: pacientes con vidas



medias cortas (aclaramientos aparentes más altos) pueden ser considerados los de mayor riesgo de pérdida de eficacia en caso de no adherencia al tratamiento.

Por estas razones, en primer lugar, en zonas geográficas con baja incidencia de resistencias, donde el valor del MIC₉₀ frente a *S.Pneumoniae* se espera empíricamente que sea de 0.064 µg/ml, en escenarios de falta de adherencia, el régimen de dosificación de Amoxicilina 1000 mg/8h permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($fT50\% \geq MIC_{90}$) se mantenga por encima del 90% en la mayoría de los grupos de pacientes, pero no en los de aclaramiento aparente más bajo. La pérdida de adherencia en el tratamiento antimicrobiano produce una menor exposición en sangre de la Amoxicilina, pero la elevada eficacia farmacodinámica de este fármaco frente a *S pneumoniae* garantiza que los niveles de antibiótico se mantengan por encima del MIC mas del 50% del intervalo posológico en pacientes ancianos (con creatininas entre 0.7-1.3 mg/dl, permitiendo hasta perdidas de una dosis), en pacientes adultos (con creatininas entre 0.8-1.3 mg/dl, permitiendo de nuevo hasta perdidas de una dosis). Sin embargo, en estas misma zonas geográficas, pacientes jóvenes de cualquier peso con valores de creatininas bajas (0.7 mg/dl y 0.8 mg/dl), no permiten retrasos superiores a 4 h. Pacientes jóvenes de cualquier peso con valores de creatininas ≥ 0.9 mg/dl permiten retrasos de hasta 8 h.

La consecuencia es que en zonas geográficas con baja incidencia de resistencia a *S.Pneumoniae*, la Amoxicilina, un fármaco con un adecuado espectro antimicrobiano frente a *S.Pneumoniae* y un bajo índice de efectos adversos, presenta clara "idoneidad" en estas poblaciones, considerando su variabilidad interindividual farmacocinética, aun en situación de presentar baja adherencia al tratamiento. Retrasos en la ingestión de la dosis relacionados con el tipo de vida del paciente o la omisión de una dosis, no producirán consecuencias negativas sobre la eficacia de este antibiótico debido a su elevada idoneidad. La excepción serían los jóvenes con creatininas de 0.7 mg/dl y 0.8 mg/dl.

Cepas de *S.Pneumoniae* asociados a problemas de resistencia intermedia parecen presentarse en los pacientes de determinadas regiones geográficas con distintos porcentajes y en estos casos se necesita cubrir altos valores de MIC₉₀ (EDCD 2014). Para estas poblaciones y de forma especial según la edad de los pacientes, la Amoxicilina podría no presenta la misma "idoneidad" en situaciones de no adherencia al tratamiento y esto condiciona la necesidad de



considerar otras pautas de dosificación, que pueden ser permitidas gracias al amplio margen terapéutico de la Amoxicilina (Sanchez-Navarro ,2005-a; Ambrose A et al., 2015).

Así en la población de jóvenes, con un aclaramiento más bajo respecto a otros grupos de edad, el régimen de dosificación de Amoxicilina 1000 mg/8h no permite retrasos en la ingesta de la dosis, ya que la menor exposición de fármaco en sangre que se puede presentar incluso con un retraso de 1h en la ingestión del antibiótico, no permitiría garantizar que la probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd (50% $fT > MIC_{90}$) se mantenga por encima del 90% en jóvenes con valores de creatinina plasmática ≤ 1.3 mg/dl. Excepcionalmente, en pacientes de creatinina plasmática > 1.3 mg/dl se pueden permitir retrasos de 2 h. Estos mismos resultados deberían esperarse para la población de pacientes con sobrepeso y obesidad grado I.

Esto supone que la falta de adherencia en los jóvenes es potencialmente una causa de pérdida de eficacia antimicrobiana de la Amoxicilina, ya que un retraso de 2 horas en la ingestión de la dosis, puede producirse frecuentemente durante los diez días del tratamiento (Boisel et al., 2015), por ejemplo, simplemente adaptando la ingestión de la toma del antibiótico al desayuno, comida y cena. Estos escenarios llevarían a la población de jóvenes a frecuentes situaciones de baja exposición al antibiótico y por lo tanto riesgo de pérdida de eficacia y mayor probabilidad de desarrollo de resistencias. La "idoneidad" de este fármaco en escenarios de falta de adherencia no parece ser adecuada en la población joven de países con problemas de resistencia a *S.Pneumoniae*.

En la población de adultos, el régimen de dosificación de Amoxicilina 1000 mg/8h permite garantizar que la probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd (50% $fT > MIC_{90}$) se mantenga por encima del 90% en adultos con valores de creatinina plasmática ≥ 0.8 mg/dl, permitiendo retrasos en la ingesta de la dosis de 1h para grupos de pacientes con creatinina plasmática de 0.8-0.9-1 mg/dl. De nuevo, estos escenarios llevarían a esta población de adultos a frecuentes situaciones de baja exposición al antibiótico asociado al tipo de vida del paciente y por lo tanto riesgo de pérdida de eficacia y mayor probabilidad de desarrollo de resistencias. Solo para grupos de pacientes con creatinina plasmática de 1.3 mg/dl, se permitirían retrasos de hasta 4 h, ya no tan frecuentes. De forma empírica en el paciente adulto, la Amoxicilina no presentaría una buena "idoneidad" en situaciones de falta de adherencia.



El grupo de pacientes ancianos, no se espera que sea unos de los grupos más problemáticos en la adherencia a los tratamientos farmacológicos aunque esta puede aumentar de forma importante en caso de polimedición (Escamillas et al., 2008). Un problema importante puede presentarse en la primera toma del día donde los retrasos pueden estar asociados a intervalos superiores a 8 h entre el horario de la cena y el del desayuno del día siguiente. Pero en la población de ancianos, debido a su potencialmente más bajo aclaramiento renal relacionado con la edad, se permiten retrasos en la ingesta de la dosis de Amoxicilina de 2h, 3h y 5 h para grupos con creatinina plasmática de 0.7 mg/dl, 0.8 mg/dl y 0.9-1 mg/dl respectivamente. Para creatininas iguales a 1.3 mg/dl, incluso una dosis puede ser omitida sin esperar pérdidas de eficacia antimicrobiana. Teniendo en cuenta la baja toxicidad de este fármaco, la Amoxicilina presentaría una buena "idoneidad" en situaciones de falta de adherencia por el grupo de pacientes ancianos, en caso de no presentar descuidos importantes en su estilo de vida.

Levofloxacin y Moxifloxacin: Para este grupo de Fluoroquinolonas, los resultados de este estudio determinan que la variabilidad interindividual farmacocinética, junto con la diferente potencia farmacodinámica van a jugar un papel determinante en las consecuencias de la no adherencia al régimen de dosificación sobre su eficacia antimicrobiana.

En este estudio, en infecciones frente a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae*, *M.Catarrhalis* como microorganismos responsables, el régimen de dosificación de Levofloxacin 500 mg/24h solo permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) relacionado con la eficacia antimicrobiana por encima del 90% en adultos de peso normal con valores de creatinina plasmática ≥ 1 mg/dl, pero solo son permitidos retrasos en la ingestión de la dosis en pacientes con valores de creatinina plasmática ≥ 1.3 mg/dl. En estos pacientes, se permite un retraso en la ingesta de la toma de 8h. En principio, en situaciones de falta de adherencia, el Levofloxacin con este régimen de dosificación no presentaría una adecuada "idoneidad" en la población de jóvenes ni población de adultos, excepto con creatinina plasmática ≥ 1.3 mg/dl. En cambio, en pacientes ancianos, Levofloxacin presenta una buena "idoneidad" en situaciones de no adherencia porque permite retrasos de 6, 10, 12, 14 y hasta 16 h en la ingestión de la dosis en los pacientes obesos con valores de creatinina plasmática de 0.7, 0.8, 0.9, 1, y 1.3 mg/dl respectivamente.



El hecho de aumentar la dosis a 750 mg una vez al día permite garantizar adecuadamente la eficacia antimicrobiana, con la limitación de los pacientes jóvenes de creatinina 0.7 mg/dl. Esta dosis permitiría retrasos de 3, 7, 10 y hasta 14 h en la ingestión de la en los pacientes jóvenes, independientemente del peso, con valores de creatinina plasmática de 0.8, 0.9, 1, y 1.3 mg/dl respectivamente. Así mismo, permitiría retrasos de 6, 10, 12 y hasta 16 h en los pacientes adultos con valores de creatinina plasmática de 0.7, 0.8, 0.9-1, y 1.3 mg/dl respectivamente. Considerando que este escenario pueda ser tenido en cuenta en la terapéutica, los márgenes de retraso en la ingestión de esta dosis sin perder la eficacia antimicrobiana, y por lo tanto su idoneidad, aumentarían a medida que aumenta los niveles plasmáticos de creatinina y la edad del paciente. La "idoneidad" de esta dosis de 750 mg/24h parece adecuada en los pacientes adultos ya que permite retrasos muy amplios (superiores a 6 h). De nuevo en los pacientes jóvenes con valores de creatinina plasmática de 0.8 mg/dl, la idoneidad puede ser baja ya que solo permite retrasos en la ingestión de la dosis de 3h.

El régimen de dosificación de Moxifloxacino 400 mg administrado una vez al día permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) relacionado con la eficacia antimicrobiana por encima del 90% en pacientes independientemente de la creatinina plasmática de los pacientes, ya que su eliminación fundamentalmente hepática no va verse influida por este parámetro (Miratvilles and Anzueto, 2008). Para este fármaco, retrasos de 10, 6 y 2 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad grado I respectivamente. La idoneidad de este fármaco parece buena, ya que presenta amplios márgenes de retraso en la ingestión de la dosis sin esperar que se pierda su eficacia antimicrobiana, excepto en los pacientes con obesidad de grado I.

Un estudio comparativo de todos los resultados obtenidos en este estudio parecen indicar que en pacientes jóvenes y adultos, la Amoxicilina no es un fármaco "idóneo" en situaciones de falta de adherencia. El Moxifloxacino a la dosis de 400 mg/24h y el Levofloxacino a la dosis de 750 mg/24 h parecen ser buenas alternativas que deben ser adecuadamente comparadas, ya que permiten retrasos en la ingestión de la medicación que pueden estar dentro de los márgenes de variabilidad que pueden presentarse en los pacientes con problemas de adherencia. La población crítica es la población joven con creatinina plasmática ≤ 0.7 mg/dl.



Es interesante realizar un estudio de la "idoneidad relativa" (IR), como el propuesto por Assawasuwannakit et al, 2015, para los tres antibióticos en estos grupos de pacientes, jóvenes y adultos con un valor de creatinina medio, por ejemplo, de 0.8 y 0.9 mg/dl respectivamente, para cuantificar la posibilidad de éxito de un antibiótico respecto del otro en situaciones de pérdida de adherencia. El valor de IR se calcula a partir de la formula (Assawasuwannakit et al, 2015)

$$IR = \frac{\frac{P_{ijA}}{(1 - P_{ijA})}}{\frac{P_{ijB}}{(1 - P_{ijB})}} \quad \text{Ec-38}$$

donde P_{ijA} y P_{ijB} es la probabilidad de alcanzar el índice *fT*>MIC para el 90% de la población del grupo de pacientes tras la administración del fármaco A y B respectivamente. Un cálculo de los valores de IR nos puede permitir estudiar cuantas veces el fármaco A es más "idóneo" respecto del fármaco B.

Así, por ejemplo, considerando a la Amoxicilina, como fármaco patrón a considerar en el tratamiento de NAC producida por *S. Pneumoniae*, podemos ver que su "idoneidad" en pacientes adultos, con valores medios de creatinina plasmática de 0.9 mg/dl, disminuye en situaciones de retraso respecto a la situación de adherencia (1 *versus* 0.15 con 1 h de retraso). Esta pérdida de idoneidad de esta fármaco en este escenario no se presentaría en el caso de haber utilizado una Fluoroquinolonas, Levofloxacino o Moxifloxacino, fármacos que presentan valores de idoneidad relativa respecto a la Amoxicilina de 71 veces para pacientes virtuales con retrasos de 1h y de hasta 315 veces para retrasos de 2h en la ingestión de la dosis.

Escenario de paciente	Idoneidad relativa (<i>S. Pneumoniae</i>)			
	Grupo pacientes adultos con Creatinina plasmática (0.9 mg/dl)			
	Amoxicilina 1000 mg/8h	Levofloxacino 500 mg/24h	Levofloxacino 750 mg/24h	Moxifloxacino 400 mg/24h
Con adherencia	1	0.008**	11**	11**
Retraso 1 h	0.15*	-	71**	71**
Retraso 2 h	0.03*	-	315**	315**

Tabla 51- Comparación de la idoneidad relativa entre Amoxicilina 1000 mg/8h, Levofloxacino 500 mg/24/h, Levofloxacino 750 mg/24/h y Moxifloxacino 400 mg/24/h en distintos escenarios de pacientes adultos frente a *S.Pneumoniae*.



*Comparación entre situación de adherencia y no adherencia para Amoxicilina 1000 mg/8h

** Comparación entre situación de adherencia y no adherencia entre Amoxicilina y Levofloxacino o Moxifloxacino

También, este valor de "idoneidad relativa" puede permitirnos comparar entre sí a las dos

Escenario	Idoneidad relativa (<i>S.Pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> y <i>M. Catarrhalis</i>)	
	Grupo pacientes jóvenes con Creatinina plasmática (0.8 mg/dl)	
	Levofloxacino 750 mg/24h	Moxifloxacino 400 mg/24h
Con adherencia	1	1
Retraso 1 h	1*	1**
Retraso 2 h	1*	1**
Retraso 3 h	0.50*	20**
Retraso 4 h	0.05*	190**

Fluoroquinolonas en estudio, por ejemplo en la población de pacientes jóvenes, ante una situación de infección producida por múltiples gérmenes, como *S.Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*. En la tabla-52 puede verse como el Moxifloxacino tiene una "idoneidad relativa" respecto al Levofloxacino que le permite alcanzar valores de 190 en situaciones de falta de adherencia al tratamiento.

Tabla 52- Comparación de la idoneidad relativa entre, Levofloxacino 750 mg/24/h y Moxifloxacino 400 mg/24/h en distintos escenarios de pacientes frente a *S.Pneumoniae*, *H. Influenzae* y *M. Catarrhalis*.

*Comparación entre situación de adherencia y no adherencia para Levofloxacino 750 mg/24h.

** Comparación entre situación de adherencia y no adherencia entre Levofloxacino y Moxifloxacino.

Los resultados de este estudio realizado para los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de NAC en "pacientes virtuales con terapia antimicrobiana ambulatoria" han intentado contribuir, desde un punto de vista farmacológico, a aportar soluciones ante un problema grave como es la falta de adherencia al régimen de dosificación prescrito por el médico. El uso de la simulación farmacocinética-farmacodinámica, como herramienta con sus limitaciones ya comentadas, ha permitido aportar recomendaciones para la realización de estudios clínicos más completos, en las distintas poblaciones con problemas de adherencia al tratamiento.



Conclusiones



Respecto al tratamiento antimicrobiano empírico frente a neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios, las **CONCLUSIONES** de este trabajo son:

1. En zonas geográficas con baja incidencia de resistencias frente a *S. Pneumoniae*, como microorganismo responsable, el régimen de dosificación de **Amoxicilina 1000 mg/8h** permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($50\% fT \geq MIC_{90}$) relacionado con la eficacia antimicrobiana por encima del 90% en todos los grupos de pacientes, de diferentes rangos de edad, jóvenes (peso normal, sobrepeso y obesidad grado I), adultos y ancianos y con variabilidad en los niveles de creatinina plasmática entre (0.7-1.3 mg/dl). Retrasos en la ingestión de la dosis, hasta una dosis perdida, son permitidos para ancianos, adultos con valores de creatinina plasmática ≥ 0.8 mg/dl y jóvenes de cualquier peso con valores de creatinina plasmática ≥ 0.9 mg/dl, pero para jóvenes con valores de creatinina plasmática ≤ 0.8 mg/dl no se permiten retrasos mayores de 4 h..

2. En zonas geográficas con incidencia de resistencias frente a *S. Pneumoniae*, como microorganismo responsable, el régimen de dosificación de **Amoxicilina 1000 mg/8h** permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd ($50\% fT \geq MIC_{90}$) relacionado con la eficacia antimicrobiana (para un valor de $MIC_{90}=1\mu\text{g/ml}$) por encima del 90% en:

- **jóvenes** de peso normal y sobrepeso con valores de creatinina plasmática ≥ 0.9 mg/dl y en jóvenes con obesidad de grado I con un valor de $CRp \geq 1$ mg/dl. Retrasos en la ingestión de la dosis solo son permitidos en pacientes con valores de creatinina plasmática ≥ 1.3 mg/dl y no superiores a 2h.

- **adultos** de peso normal con valores de creatinina plasmática ≥ 0.8 mg/dl. Retrasos de 1 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con valores de creatinina plasmática ≥ 0.8 mg/dl y excepcionalmente en pacientes con valores de creatinina plasmática ≥ 1.3 mg/dl retrasos hasta 4h.

- **ancianos** de peso normal con valores de creatinina plasmática entre 0.7-1.3 mg/dl. Retrasos de 2, 3, 5 y hasta 8 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con valores de creatinina plasmática de 0.7, 0.8, 0.9-1, y 1.3 mg/dl respectivamente.



3. En situaciones de resistencia elevada frente a Amoxicilina, o en infecciones frente a *S. Pneumoniae*, *H.Influenzae*, *M.Catarrhalis* como microorganismos responsables, el régimen de dosificación de **Levofloxacin 500 mg/24h** permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd (AUC_{0-24h}/MIC_{90}) relacionado con la eficacia antimicrobiana por encima del 90% en:

- **adultos** de peso normal con valores de creatinina plasmática ≥ 1 mg/dl. Retrasos de 8h en la ingestión de la dosis son permitidos en pacientes con valores de creatinina plasmática ≥ 1.3 mg/dl.

- **ancianos** de peso normal con valores de creatinina plasmática entre 0.7-1.3 mg/dl. Retrasos de 6, 10, 12, 14 y hasta 16 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con valores de creatinina plasmática de 0.7, 0.8, 0.9, 1, y 1.3 mg/dl respectivamente.

4. En situaciones de resistencia elevada frente a Amoxicilina, o en infecciones frente a *S. Pneumoniae*, *H.Influenzae*, *M.Catarrhalis* como microorganismos responsables, el régimen de dosificación de **Levofloxacin 750 mg/24h** permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd (AUC_{0-24h}/MIC_{90}) relacionado con la eficacia antimicrobiana por encima del 90% en:

- **jóvenes** independientemente de su peso con valores de creatinina plasmática entre 0.8-1.3 mg/dl. Retrasos de 3, 7, 10, y hasta 14 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con valores de creatinina plasmática de 0.8, 0.9, 1, y 1.3 mg/dl respectivamente.

- **adultos** de peso normal con valores de creatinina plasmática entre 0.7-1.3 mg/dl. Retrasos de 6, 10, 12 y hasta 16 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con valores de creatinina plasmática de 0.7, 0.8, 0.9-1, y 1.3 mg/dl respectivamente.

5. En situaciones de resistencia elevada frente a Amoxicilina, o en infecciones frente a *S. Pneumoniae*, *H.Influenzae*, *M.Catarrhalis* como microorganismos responsables, el régimen de dosificación de **Moxifloxacin 400 mg/24h** permite garantizar una probabilidad de alcanzar el Índice Fc-Fd (AUC_{0-24h}/MIC_{90}) relacionado con la eficacia antimicrobiana por encima del 90% en pacientes independientemente de la edad, del peso y de la creatinina plasmática. Retrasos de 10, 6 y 2 h en la ingestión de la dosis son permitidos en los pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad grado 1 respectivamente.

Bibliografía



Adam, D., de Visser, I., & Koeppe, (1982) P. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 22(3), 353-357.

Aguado-Garcia, J. M., Martin-Herrero, J. E., & Lumbreras-Bermejo, (2004) C. Bacterial resistance and pharmacodynamics as the basis for prescribing antibiotics in respiratory infections]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 22 (0213-005; 0213-005; 4), 230-237.

Agweyu, A., Gathara, D., Oliwa, J., Muinga, N., Edwards, T., Allen, E., Severe,(2007). Pneumonia Study Group. Oral amoxicillin versus benzyl penicillin for severe pneumonia among Kenyan children: A pragmatic randomized controlled noninferiority trial. *Clinical Infectious Diseases*, 60(8), 1216-1224

Ahmad, A. M., Douglas Boudinot, F., Barr, W. H., Reed, R. & Garnett, W. R. (2005). The use of monte carlo simulations to study the effect of poor compliance on the steady state concentrations of valproic acid following administration of enteric-coated and extended release divalproex sodium formulations. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 26(9), 417-425.

Albrich, W. C., Monnet, D. L., & Harbarth, S. (2004). Antibiotic selection pressure and resistance in streptococcus pneumoniae and streptococcus pyogenes. *Emerging Infectious Diseases*, 10(3), 514-517.

Al-Dorzi, H. M., Al Harbi, S. A., & Arabi, Y. M. (2014). Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: Dosing and delivery. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 27(2), 165-173.

Almirall, J., Bolibar, I., Vidal, J., Sauca, G., Coll, P., Niklasson, B., Balanzo, X. (2000). Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: A population-based study. *The European Respiratory Journal*, 15(4), 757-763.

Ambrose, P. G. (2008). Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in a failure analysis of community-acquired pneumonia: Implications for future clinical trial study design. *Clinical Infectious Diseases*, 47 Suppl 3, S225-31.



Ambrose, P. G., & Grasela, D. M. (2000). The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: Fluoroquinolone pharmacodynamics against streptococcus pneumoniae. *Diagnostic Microbiology Infection Disease* 38(3):151-157.

Ambrose, P. G., Grasela, D. M., Grasela, T. H., Passarell, J., Mayer, H. B., & Pierce, P. F. (2001). Pharmacodynamics of fluoroquinolones against streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(10), 2793-2797.

Ambrose, P. G., Anon J.B., Bhavnani, S. M., Okusanya, O. O., Jones, R. N., Paglia, M. R., Drusano, G. L. (2008). Use of pharmacodynamic endpoints for the evaluation of levofloxacin for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 61(1), 13-20.

Andes, D., & Craig, W. A. (1998). In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against streptococcus pneumoniae: Application to breakpoint determinations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(9), 2375-2379.

Andrews, J. M., Honeybourne, D., Jevons, G., Brenwald, N. P., Cunningham, B., & Wise, R. (1997). Concentrations of levofloxacin (HR 355) in the respiratory tract following a single oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 40(4), 573-577.

Arancibia, A., Guttmann, J., Gonzalez, G., & Gonzalez, C. (1980). Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 17(2), 199-202.

Arancibia, A., Drouguett, M. T., Fuentes, G., González, G., González, C., Thambo, S., & Palombo, G. (1982). Pharmacokinetics of amoxicillin in subjects with normal and impaired renal function. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 20(10), 447-453.

Arancibia, F., Ewig, S., Martinez, J. A., Ruiz, M., Bauer, T., Marcos, M. A., Torres, A. (2000). Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and



prognostic implications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), 154-160.

Asin, E., Isla, A., Canut, A., & Rodriguez Gascon, A. (2012). Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for gram-positive bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(4), 313-322.

Asin-Prieto, E., Rodriguez-Gascon, A., & Isla, A. (2015). Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *Journal of Infection and Chemotherapy*: 21(5), 319-329.

Assawasuwannakit, P., Braund, R., & Duffull, S. B. (2015). Quantification of the forgiveness of drugs to imperfect adherence. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 4(3), 204-211.

Bakken, J. S., Bruun, J. N., Gaustad, P., & Tasker, T. C. (1986). Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 30(3), 481-484.

Ball, A. P., Bartlett, J. G., Craig, W. A., Drusano, G. L., Felmingham, D., Garau, J. A., Tillotson, G. S. (2004). Future trends in antimicrobial chemotherapy: Expert opinion on the 43rd ICAAC. *Journal of Chemotherapy*, 16(5), 419-436.

Barr, W. H., Zola, E. M., Candler, E. L., Hwang, S. M., Tendolkar, A. V., Shamburek, R., Hilty, M. D. (1994). Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56(3), 279-285.

Bartlett, J. G., Breiman, R. F., Mandell, L. A., & File, T. M., Jr. (1998). Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*: 26(4), 811-838.

Beal SLand Sheiner LB., 1. (1992). NONMEM user's guides. San Francisco (CA): NONMEM project group, university of California at San Francisco.



Beovic, B., Bonac, B., Kese, D., Avsic-Zupanc, T., Kreft, S., Lesnicar, G., Letonja, S. (2003). Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 22(10), 584-591.

Berni, E., Butler, C. C., Jenkins-Jones, S., de Voogd, H., Ouwens, M., Morgan, C. L., & Currie, C. J. (2016). Comparative estimated effectiveness of antibiotic classes as initial and secondary treatments of respiratory tract infections: Longitudinal analysis of routine data from UK primary care 1991-2012. *Current Medical Research and Opinion*, 32(6), 1023-1032.

Bhavnani, S. M., Forrest, A., Hammel, J. P., Drusano, G. L., Rubino, C. M., & Ambrose, P. G. (2008). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 62(1), 99-101.

Biedenbach, D. J., Toleman, M. A., Walsh, T. R., & Jones, R. N. (2006). Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic streptococcus spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 55(2), 119-127.

Blesius, A., Chabaud, S., Cucherat, M., Mismetti, P., Boissel, J. P., & Nony, P. (2006). Compliance-guided therapy: A new insight into the potential role of clinical pharmacologists. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(1), 95-104.

Boissel, J. P., & Nony, P. (2002). Using pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to predict the effect of poor compliance. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(1), 1-6.

Boissel, J. P., Auffray, C., Noble, D., Hood, L., & Boissel, F. H. (2015). Bridging systems medicine and patient needs. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 4(3), 135-145.

Bonate, P. L. (2000). Clinical trial simulation in drug development. *Pharmaceutical Research*, 17(3), 252-256.

Bonate, P. L. (2001). A brief introduction to Monte Carlo simulation. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(1), 15-22.



Bretschneider, B., Brandsch, M., & Neubert, R. (1999). Intestinal transport of beta-lactam antibiotics: Analysis of the affinity at the H⁺/peptide symporter (PEPT1), the uptake into caco-2 cell monolayers and the transepithelial flux. *Pharmaceutical Research*, 16(1), 55-61.

Brixner, D. I. (2005). Improving acute otitis media outcomes through proper antibiotic use and adherence. *The American Journal of Managed Care*, 11(6 Suppl), S202-10.

Buitrago, F. (2011). Therapeutic adherence. How difficult it is to comply. *Atencion Primaria*, 43(7), 343-344.

Burgess, D. S., & Hall, R. G., 2nd. (2007). Simulated comparison of the pharmacodynamics of ciprofloxacin and levofloxacin against pseudomonas aeruginosa using pharmacokinetic data from healthy volunteers and 2002 minimum inhibitory concentration data. *Clinical Therapeutics*, 29(7), 1421-1427.

Calbo, E., & Garau, J. (2005). Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections. *Respiration*, 72(6), 561-571.

Cals, J. W., Hopstaken, R. M., Le Doux, P. H., Driessen, G. A., Nelemans, P. J., & Dinant, G. J. (2008). Dose timing and patient compliance with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(6), 531-536.

Canut Blasco, A., Aguilar Alfaro, L., Cobo Reinoso, J., Gimenez Mestre, M. J., & Rodriguez-Gascon, A. (2015). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in microbiology: A tool for the evaluation of the antimicrobial treatment. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*, 33(1), 48-57.

Capitano, B., Mattoes, H. M., Shore, E., O'Brien, A., Braman, S., Sutherland, C., & Nicolau, D. P. (2004). Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest*, 125(3), 965-973.



Carlier, M., Noe, M., De Waele, J. J., Stove, V., Verstraete, A. G., Lipman, J., & Roberts, J. A. (2013). Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *68*(11), 2600-2608.

Charles, B. G., Preechagoon, Y., Lee, T. C., Steer, P. A., Flenady, V. J., & Debusse, N. (1997). Population pharmacokinetics of intravenous amoxicillin in very low birth weight infants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *86*(11), 1288-1292.

Cheatham, S. C., Fleming, M. R., Healy, D. P., Chung, C. E., Shea, K. M., Humphrey, M. L., & Kays, M. B. (2013). Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *41*(1), 52-56.

Cheatham, S. C., Fleming, M. R., Healy, D. P., Chung, E. K., Shea, K. M., Humphrey, M. L., & Kays, M. B. (2014). Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. *Journal of Clinical Pharmacology*, *54*(3), 324-330.

Chen, M., Nafziger, A. N., Drusano, G. L., Ma, L., & Bertino, J. S., Jr. (2006). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *50*(4), 1222-1227.

Chen, R., Qian, Q., Sun, M. R., Qian, C. Y., Zou, S. L., Wang, M. L., & Wang, L. Y. (2016). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with nosocomial infections. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *41*(4), 363-372.

Chen, Y., Lu, J., Dong, M., Wu, D., Zhu, Y., Li, Q., Li, Z. (2016). Target attainment analysis and optimal sampling designs for population pharmacokinetic study on piperacillin/tazobactam in neonates and young infants. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *72*(12), 1479-1488.

Chesney, M. A. (2000). Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, *30 Suppl 2*, S171-6.



Chien, S. C., Rogge, M. C., Gisclon, L. G., Curtin, C., Wong, F., Natarajan, J., Chow, A. T. (1997). Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *41*(10), 2256-2260.

Chien, S. C., Wong, F. A., Fowler, C. L., Callery-D'Amico, S. V., Williams, R. R., Nayak, R., & Chow, A. T. (1998). Double blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *42*(4), 885-888.

Chien, S., Wells, T. G., Blumer, J. L., Kearns, G. L., Bradley, J. S., Bocchini, J. A., Jr, Noel, G. J. (2005). Levofloxacin pharmacokinetics in children. *Journal of Clinical Pharmacology*, *45*(2), 153-160.

Chow, A. T., Fowler, C., Williams, R. R., Morgan, N., Kaminski, S., & Natarajan, J. (2001). Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *45*(7), 2122-2125.

Chulavatnatol, S., & Charles, B. G. (1994). Determination of dose-dependent absorption of amoxicillin from urinary excretion data in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *38*(3), 274-277.

Chung, E. K., Cheatham, S. C., Fleming, M. R., Healy, D. P., Shea, K. M., & Kays, M. B. (2015). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese and nonobese patients. *Journal of Clinical Pharmacology*, *55*(8), 899-908.

Comte, L., Vrijens, B., Tousset, E., Gerard, P., & Urquhart, J. (2007). Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, *34*(4), 549-558.

Cook, A. M., Martin, C., Adams, V. R., & Morehead, R. S. (2011). Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(7), 3240-3243.



Cook, P. J., Andrews, J. M., Woodcock, J., Wise, R., & Honeybourne, D. (1994). Concentration of amoxicillin and clavulanate in lung compartments in adults without pulmonary infection. *Thorax*, *49*(11), 1134-1138.

Cox, A. L., Meewis, J. M., & Horton, R. (1989). Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulanate. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *24 Suppl B*, 87-91.

Craig, W. A. (1996). Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *25*(4), 213-217.

Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*, *26*(1), 1-10.

Dagan, R. (2007). The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *30 Suppl 2*, S127-30.

Dalhoff, A., Koeppe, P., & von Kobyletzki, D. (1981). Studies on the pharmacokinetics of amoxicillin after intravenous, intramuscular and oral administration. *Arzneimittelforschung*, *31*(7), 1148-1157.

De Cock, P. A., Standing, J. F., Barker, C. I., de Jaeger, A., Dhont, E., Carlier, M., De Paepe, P. (2015). Augmented renal clearance implies a need for increased amoxicillin-clavulanic acid dosing in critically ill children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *59*(11), 7027-7035.

De Velde, F., de Winter, B. C., Koch, B. C., van Gelder, T., Mouton, J. W., & COMBACTE-NET consortium. (2016). Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: Consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *71*(10), 2909-2917.

Decazes, J. M., Bure, A., Wolff, M., Kitzis, M. D., Pangon, B., & Modai, J. (1987). Bactericidal activity against haemophilus influenzae of cerebrospinal fluid of patients given amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *31*(12), 2018-2019.



Dilla, T., Valladares, A., Lizan, L., & Sacristan, J. A. (2009). Treatment adherence and persistence: Causes, consequences and improvement strategies. [Adherencia y persistencia terapeutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora] *Atencion Primaria*, 41(6), 342-348.

Dinis, P. B., Monteiro, M. C., Martins, M. L., Silva, N., & Gomes, A. (2000). Sinus tissue pharmacokinetics after oral administration of amoxicillin/clavulanic acid. *The Laryngoscope*, 110(6), 1050-1055.

Dobbels, F., Ruppert, T., De Geest, S., Decorte, A., Van Damme-Lombaerts, R., & Fine, R. N. (2010). Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatric Transplantation*, 14(5), 603-613.

Dong, J., Xiong, W., Chen, Y., Zhao, Y., Lu, Y., Zhao, D., Chen, X. (2016). Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47(3), 202-209.

Drusano, G. L. (1988). Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 32(3), 289-297.

Drusano, G. L. (2000-a). Fluoroquinolone pharmacodynamics: Prospective determination of relationships between exposure and outcome. *Journal of Chemotherapy* 12 Suppl 4(1120-009; 1120-009), 21-26.

Drusano, G. L. (2003). Prevention of resistance: A goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clinical Infectious Diseases*, 36, S42-S50.

Drusano, G. L. (2004). Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of 'bug and drug'. *Nature Reviews.Microbiology*, 2(4), 289-300.

Drusano, G. L. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clinical Infectious Diseases: 45 Suppl 1*, S89-S95.



Drusano, G. L. (2011). What are the properties that make an antibiotic acceptable for therapy of community-acquired pneumonia? *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *66 Suppl 3*, iii61-7.

Drusano, G. L., Louie, A., Deziel, M., & Gumbo, T. (2006). The crisis of resistance: Identifying drug exposures to suppress amplification of resistant mutant subpopulations. *Clinical Infectious Diseases*, *42*(4), 525-532.

Drusano, G. L., Preston, S. L., Gotfried, M. H., Danziger, L. H., & Rodvold, K. A. (2002). Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *46*(2), 586-589.

Drusano, G. L., Preston, S. L., Owens, R. C., Jr., & Ambrose, P. G. (2001). Fluoroquinolone pharmacodynamics. *Clinical Infectious Diseases*, *33*(12), 2091-2096.

Drusano, G. L., Preston, S. L., Van Guilder, M., North, D., Gombert, M., Oefelein, M., Kahn, J. (2000-b). A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *44*(8), 2046-2051.

ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). *Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Unión. (2014)* Publicado en <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>. Consultado el 12/12/2016.

EMA -1 European medicine agency. European Medicines Agency Assessment report for Tavanic and associated names. EMA/543953/2012. Publicado en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tavanic/WC500132108.pdf. Consultado el 12/12/2016.

EMA-2(European Medicine Agency). (2016). *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products*. Publicado en www.google.es/search?q=Guideline+on+the+use+of+pharmacokinetics+and+pharmacodynamics+in+the+development+of+antimicrobial+medicinal+products&oq=. Consultado el 16/12/2016



Escamilla Fresnadillo, J. A., Castaner Nino, O., Benito Lopez, S., Ruiz Gil, E., Burrull Gimeno, M., & Saenz Moya, N. (2008). Reasons for therapy non-compliance in older patients taking multiple medication. *Atencion Primaria*, 40(2), 81-85.

Eshelman, F. N., & Spyker, D. A. (1978). Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: Crossover study of the effect of food. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14(4), 539-543.

EUCAST-1. (2016). *MIC distribution ECOFFs*. Publicado en: http://Www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Consultado el 16/12/2016

EUCAST-2. (2010). Amoxicillin rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0 Publicado en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf. Consultado 16/12/2016.

EUCAST-3. (2007). *Moxifloxacin rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 2.3*. Publicado en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/rationale_documents/Moxifloxacin_rationale_2.3.pdf. Consultado el 23/12/2016

Ewig, S., Welte, T., Chastre, J., & Torres, A. (2010). Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *The Lancet.Infectious Diseases*, 10(4), 279-287.

Falagas, M. E., & Karageorgopoulos, D. E. (2010). Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*, 375(9710), 248-251.

Fang, G. D., Fine, M., Orloff, J., Arisumi, D., Yu, V. L., Kapoor, W., Muder, R. R. (1990). New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine*, 69(5), 307-316.

Farr, B. M., Kaiser, D. L., Harrison, B. D., & Connolly, C. K. (1989). Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British thoracic society pneumonia research subcommittee. *Thorax*, 44(12), 1031-1035.



FDA. (1999). *Guidance for industry population pharmacokinetics*. Publicado en <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Consultado 21/12/2016

File, T. M., Jr, & Marrie, T. J. (2013). Does empiric therapy for atypical pathogens improve outcomes for patients with CAP? *Infectious Disease Clinics of North America*, 27(1), 99-114.

File, T. M., Jr, Garau, J., Blasi, F., Chidiac, C., Klugman, K., Lode, H., Yu, V. (2004-a). Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest*, 125(5), 1888-1901.

File, T. M., Jr, Milkovich, G., Tennenberg, A. M., Xiang, J. X., Khashab, M. M., & Zadeikis, N. (2004-b). Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Current Medical Research and Opinion*, 20(9), 1473-1481.

Fish, D. N., & Chow, A. T. (1997). The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clinical Pharmacokinetics*, 32(2), 101-119.

Florez, J. (6º Ed) (2014). *Farmacología humana*. España: Editorial Elsevier.

Fonseca, W., Hoppu, K., Rey, L. C., Amaral, J., & Qazi, S. (2003). Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 997-1001.

Francis, N. A., Gillespie, D., Nuttall, J., Hood, K., Little, P., Verheij, T., GRACE Project Group. (2012). Antibiotics for acute cough: An international observational study of patient adherence in primary care. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 62(599), 429-437.

Furlanut, M., Brollo, L., Lugatti, E., Di Qual, E., Dolcet, F., Talmassons, G., & Pea, F. (2003). Pharmacokinetic aspects of levofloxacin 500 mg once daily during sequential intravenous/oral therapy in patients with lower respiratory tract infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1), 101-106.

Gabrielsson J, W. D. (2000). *Pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis: Concepts and applications*. Suecia. Editorial: Apotekarsocieten Sweden Pharmaceutical.



Garcia Rodriguez, J. A. (2006). The magnitude of in-hospital drug resistance. [Dimension de las resistencias en el hospital] *Revista Española de Quimioterapia*, 19(1), 81-82.

Gillespie W, Weiner D. (2000). Introduction to population PK/PD modelling workshop. Pharsight Corporation. Cary, North Carolina.

Goodman L, and Gilman.A. (11^o Ed) (2006). Las bases farmacológicas de la terapeutica.España: Editorial Mc Graw Hill

Goodwin, S. D., Gallis, H. A., Chow, A. T., Wong, F. A., Flor, S. C., & Bartlett, J. A. (1994). Pharmacokinetics and safety of levofloxacin in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(4), 799-804.

Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., & ESAC Project Group. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet*, 365(9459), 579-587.

Gotfried, M. H., Danziger, L. H., & Rodvold, K. A. (2001). Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*, 119(4), 1114-1122.

Gould, I. M., Harvey, G., Golder, D., Reid, T. M., Watt, S. J., Friend, J. A., Douglas, J. G. (1994). Penetration of amoxicillin/clavulanic acid into bronchial mucosa with different dosing regimens. *Thorax*, 49(10), 999-1001.

Grange, J. D., Gouyette, A., Gutmann, L., Amiot, X., Kitzis, M. D., Islam, S., Jaillon, P. (1989). Pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid in serum and ascitic fluid in cirrhotic patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 23(4), 605-611.

Grasela, J., & Sheiner, LB. (1991) Pharmacostatistical modeling for observational data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 19(3), 255-375

Grosjean, P., & Urien, S. (2012). Reevaluation of moxifloxacin pharmacokinetics and their direct effect on the QT interval. *Journal of Clinical Pharmacology*, 52(3), 329-338.



Gumbo, T. (2008). Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict outcomes in antibacterial therapy. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 11(1), 32-42.

Gunderson, B. W., Ross, G. H., Ibrahim, K. H., & Rotschafer, J. C. (2001). What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? *Pharmacotherapy*, 21(11 Pt 2), 302S-318S.

Haeseke, M., Havenith, T., Stolk, L., Neef, C., Bruggeman, C., & Verbon, A. (2014). Is the estándar dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacology & Toxicology*, 15, 38-6511-15-38.

Han, P. Y., Duffull, S. B., Kirkpatrick, C. M., & Green, B. (2007). Dosing in obesity: A simple solution to a big problem. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 82(5), 505-508.

Hanley, M. J., Abernethy, D. R., & Greenblatt, D. J. (2010). Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical Pharmacokinetics*, 49(2), 71-87.

Harrison, C. J., Woods, C., Stout, G., Martin, B., & Selvarangan, R. (2009). Susceptibilities of haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(3), 511-519.

Hershberger, E., & Rybak, M. J. (2000). Activities of trovafloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin against penicillin-resistant streptococcus pneumoniae in an in vitro infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(3), 598-601.

Hites, M., Taccone, F. S., Wolff, F., Cotton, F., Beumier, M., De Backer, D., Jacobs, F. (2013). Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(2), 708-715.

Hogberg, L. D., Heddini, A., & Cars, O. (2010). The global need for effective antibiotics: Challenges and recent advances. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(11), 509-515.



Holford, N. H., Kimko, H. C., Monteleone, J. P., & Peck, C. C. (2000). Simulation of clinical trials. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 40, 209-234.

Holford, N., Ma, S. C., & Ploeger, B. A. (2010). Clinical trial simulation: A review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 88(2), 166-182.

Hooper, D. C. (2000). New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 30(2), 243-254.

Horber, F. F., Frey, F. J., Descoeudres, C., Murray, A. T., & Reubi, F. C. (1986). Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29(4), 614-619.

Huang, D. T., Weissfeld, L. A., Kellum, J. A., Yealy, D. M., Kong, L., Martino, M., GenIMS Investigators. (2008). Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Annals of Emergency Medicine*, 52(1), 48-58.

Hughes, D. (2006). Less is more: Medicines that require less frequent administration improve adherence, but are they better. *Pharmacoeconomics*, 24(3), 211-213.

Hughes, D. A. (2008). Estimation of the impact of noncompliance on pharmacokinetics: An analysis of the influence of dosing regimens. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(6), 871-878.

Humbert, G., Spyker, D. A., Fillastre, J. P., & Leroy, A. (1979). Pharmacokinetics of amoxicillin: Dosage nomogram for patients with impaired renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 15(1), 28-33.

Hyatt, J. M., McKinnon, P. S., Zimmer, G. S., & Schentag, J. J. (1995). The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clinical Pharmacokinetics*, 28(2), 143-160.



Hyde, T. B., Gay, K., Stephens, D. S., Vugia, D. J., Pass, M., Johnson, S., Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. (2001). Macrolide resistance among invasive streptococcus pneumoniae isolates. *Jama*, 286(15), 1857-1862.

Ito, F., Ohno, Y., Toyoshi, S., Kaito, D., Koumei, Y., Endo, J., Minatoguchi, S. (2016). Pharmacokinetics of consecutive oral moxifloxacin (400 mg/day) in patients with respiratory tract infection. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 10(1), 34-42.

Jacobs, M. R. (2001). Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 7(11), 589-596.

Janmahasatian, S., Duffull, S. B., Chagnac, A., Kirkpatrick, C. M., & Green, B. (2008). Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(6), 964-965.

Jiménez NV, Casabó VG, Sancho V. (1997). *Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1a ed. AFAHPE. 1997.*

Johnson, B. F., & Whelton, A. (1994). A study design for comparing the effects of missing daily doses of antihypertensive drugs. *American Journal of Therapeutics*, 1(4), 260-267.

Johnson, D. M., Stilwell, M. G., Fritsche, T. R., & Jones, R. N. (2006). Emergence of multidrug-resistant streptococcus pneumoniae: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2003). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 56(1), 69-74.

Jones, R. N., Sader, H. S., Mendes, R. E., & Flamm, R. K. (2013). Update on antimicrobial susceptibility trends among streptococcus pneumoniae in the United States: Report of ceftaroline activity from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-2011). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 75(1), 107-109.

Jumbe, N., Louie, A., Leary, R., Liu, W., Deziel, M. R., Tam, V. H., Drusano, G. L. (2003). Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(2), 275-285.



Kardas, P. (2002). Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(6), 897-903.

Kardas, P. (2007). Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: Results of a randomized trial. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(3), 531-536.

Kardas, P., Devine, S., Golembesky, A., & Roberts, C. (2005). A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(2), 106-113.

Kees, M. G., Weber, S., Kees, F., & Horbach, T. (2011). Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(10), 2330-2335.]

Kervezee, L., Stevens, J., Birkhoff, W., Kamerling, I. M., de Boer, T., Droge, M., Burggraaf, J. (2016). Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: A population pharmacokinetic approach. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(2), 256-268.

Kiem, S., Ryu, S. M., Lee, Y. M., Schentag, J. J., Kim, Y. W., Kim, H. K., Ghim, J. L. (2015). Population pharmacokinetics of levofloxacin in Korean patients. *Journal of Chemotherapy*, 28(4), 308-313.

Kiffer, C. R., & Pignatari, A. C. (2011). Pharmacodynamic evaluation of commonly prescribed oral antibiotics against respiratory bacterial pathogens. *BMC Infectious Diseases*, 11, 286-295.

Kollef, M. H., Sherman, G., Ward, S., & Fraser, V. J. (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 115(2), 462-474.

Koomanachai, P., Bulik, C. C., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2010). Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clinical Therapeutics*, 32(4), 766-779.



Kosaka, T., Yamada, Y., Kimura, T., Kodama, M., Fujitomo, Y., Masaki, N. Fujita, N. (2016). Susceptibility of clinically isolated bacteria strains to respiratory quinolones and evaluation of antimicrobial agent efficacy by Monte Carlo simulation. *The Japanese Journal of Antibiotics*, 69(1), 27-40.

Kruger, S., & Welte, T. (2012). Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6(2), 203-214.

Lacy, M. K., Lu, W., Xu, X., Tessier, P. R., Nicolau, D. P., Quintiliani, R., & Nightingale, C. H. (1999). Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against streptococcus pneumoniae in an in vitro model of infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(3), 672-677.

Landersdorfer, C. B., Kinzig, M., Bulitta, J. B., Hennig, F. F., Holzgrabe, U., Sorgel, F., & Gusinde, J. (2009). Bone penetration of amoxicillin and clavulanic acid evaluated by population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(6), 2569-2578.

Leroy, B., Uhart, M., Maire, P., & Bourguignon, L. (2012). Evaluation of fluoroquinolone reduced dosage regimens in elderly patients by using pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulations. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(9), 2207-2212.

Levy, G., Zamacona, M. K., & Jusko, W. J. (2000). Developing compliance instructions for drug labeling. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 68(6), 586-591.

Li, M., Anderson, G. D., Phillips, B. R., Kong, W., Shen, D. D., & Wang, J. (2006). Interactions of amoxicillin and cefaclor with human renal organic anion and peptide transporters. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(4), 547-555.

Li, M., Andrew, M. A., Wang, J., Salinger, D. H., Vicini, P., Grady, R. W., Anderson, G. D. (2009). Effects of cranberry juice on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics following oral administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(7), 2725-2732.]



Lim, T. P., Garey, K. W., & Tam, V. H. (2008). Pharmacokinetic/pharmacodynamic antimicrobial individualization and optimization strategies. *Current Opinion Disease Respiratory*, *10*(1), 9-13.

Lim, W. S., Baudouin, S. V., George, R. C., Hill, A. T., Jamieson, C., Le Jeune, I., Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Estándars of Care Committee. (2009). BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: Update 2009. *Thorax*, *64 Suppl 3*, 1-55.

Lismond, A., Carbonnelle, S., Verhaegen, J., Schatt, P., De Bel, A., Jordens, P. Van Bambeke, F. (2012). Antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae isolates from vaccinated and non-vaccinated patients with a clinically confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia in Belgium. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *39*(3), 208-216.

Lister, P. D., & Sanders, C. C. (1999). Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against streptococcus pneumoniae. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43*(1), 79-86.

Llor, C., Arranz, J., Morros, R., Garcia-Sangenis, A., Pera, H., Llobera, J., Miravittles, M. (2013). Efficacy of high doses of oral penicillin versus amoxicillin in the treatment of adults with non-severe pneumonia attended in the community: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Family Practice*, *14*, 50-2296-14-50.

Longo, C., Bartlett, G., Macgibbon, B., Mayo, N., Rosenberg, E., Nadeau, L., & Daskalopoulou, S. S. (2013). The effect of obesity on antibiotic treatment failure: A historical cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *22*(9), 970-976.

Lonks, J. R., Garau, J., Gomez, L., Xercavins, M., Ochoa de Echaguen, A., Gareen, I. F., Medeiros, A. A. (2002). Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant streptococcus pneumoniae. *Clinical Infectious Diseases*, *35*(5), 556-564.

Lopardo, G., Basombrio, A., Clara, L., Dese, J., De Vedia, L., Di Libero, E., Scapellato, P. (2015). Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. [Neumonia adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atencion] *Medicina*, *75*(4), 245-257.



Lopez-Simarro, F., Brotons, C., Moral, I., Cols-Sagarra, C., Selva, A., Aguado-Jodar, A., & Miravet-Jimenez, S. (2012). Inertia and treatment compliance in patients with type 2 diabetes in primary care. [Inercia y cumplimiento terapeutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atencion primaria] *Medicina Clinica*, *138*(9), 377-384.

Lu, C., Zhang, Y., Chen, M., Zhong, P., Chen, Y., Yu, J., Zhang, J. (2016). Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of meropenem in cerebrospinal fluid and plasma in patients with meningitis after neurosurgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*

Ludwig, E., Konkoly-Thege, M., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2006). Optimising antibiotic dosing regimens based on pharmacodynamic target attainment against pseudomonas aeruginosa collected in Hungarian hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *28*(5), 433-438.

Lujan, M., Gallego, M., & Rello, J. (2006). Optimal therapy for severe pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Medicine*, *32*(7), 971-980.

Lukas, J., Suarez, E. Panselina, M. (2017). A dose-dependent pharmacokinetic model for amoxicillin and its application in pediatrics. Population approach Group in Europe. Budapest.

Lutz, M., Espinoza, J., Arancibia, A., Araya, M., Pacheco, I., & Brunser, O. (1987). Effect of structured dietary fiber on bioavailability of amoxicillin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *42*(2), 220-224.

MacGowan, A. P., & Bowker, K. E. (1997). Pharmacodynamics of antimicrobial agents and rationale for their dosing. *Journal of Chemotherapy*, *9 Suppl 1*, 64-73.

MacGowan, A. P., Bowker, K. E., Wootton, M., & Holt, H. A. (1999). Activity of moxifloxacin, administered once a day, against streptococcus pneumoniae in an in vitro pharmacodynamic model of infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *43*(7), 1560-1564.

Mahmood I. (2005). *Interspecies pharmacokinetic scaling: Principles and application of allometric scaling*. USA: Editorial Pine house publishers.

Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., American Thoracic Society. (2007). Infectious diseases society of america/american thoracic



society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 44 Suppl 2, S27-72.

Marin, M., & Gudiol, F. (2003). Beta-lactam antibiotics. [Antibióticos betalactámicos] *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 21(1), 42-55.

Marrie, T. J., & Huang, J. Q. (2005). Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: An emergency department-based study. *Canadian Respiratory Journal*, 12(3), 139-142.

Martinez, M. N., Papich, M. G., & Drusano, G. L. (2012). Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 2795-2805.

McKinnon, P. S., & Davis, S. L. (2004-a). Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 23(4), 271-288.

McKinnon, P. S., & Yu, V. L. (2004-b). Pharmacologic considerations in antimicrobial therapy, with emphasis on pharmacokinetics and pharmacodynamics: Reviews for the practicing clinician. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 23(4), 231-232.

Mehvar, R. (2006). Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(5), 96.

Menendez, R., Torres, A., Aspa, J., Capelastegui, A., Prat, C., Rodríguez de Castro, F., & Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. (2010). Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish society of chest diseases and thoracic surgery (SEPAR). [Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)] *Archivos De Bronconeumología*, 46(10), 543-558.

Mills, G. D., Oehley, M. R., & Arrol, B. (2005). Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: Meta-analysis. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 330(7489), 456.



Miravittles, M., & Anzueto, A. (2008). Moxifloxacin: A respiratory fluoroquinolone. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(10), 1755-1772.

Montgomery, M. J., Beringer, P. M., Aminimanizani, A., Louie, S. G., Shapiro, B. J., Jelliffe, R., & Gill, M. A. (2001). Population pharmacokinetics and use of Monte Carlo simulation to evaluate currently recommended dosing regimens of ciprofloxacin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(12), 3468-3473.

Mould, D. R., & Upton, R. N. (2012). Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 26(1):e6.

Mould, D. R., & Upton, R. N. (2013). Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2, e38.

Mouton, J. W., Ambrose, P. G., Canton, R., Drusano, G. L., Harbarth, S., MacGowan, A., Turnidge, J. (2011). Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist.Updat.* 14(2), 107-117.

Mouton, J. W., Dudley, M. N., Cars, O., Derendorf, H., & Drusano, G. L. (2005). Estándarization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: An update. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(5), 601-607.

Muller, A. E., Dorr, P. J., Mouton, J. W., De Jongh, J., Oostvogel, P. M., Steegers, E. A., Danhof, M. (2008). The influence of labour on the pharmacokinetics of intravenously administered amoxicillin in pregnant women. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(6), 866-874.

Musher, D. M., Dowell, M. E., Shortridge, V. D., Flamm, R. K., Jorgensen, J. H., Le Magueres, P., & Krause, K. L. (2002). Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 346(8), 630-631.

Nakashima, E., Tsuji, A., Kagatani, S., & Yamana, T. (1984). Intestinal absorption mechanism of amino-beta-lactam antibiotics. III. Kinetics of carrier-mediated transport across the rat small intestine in situ. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, 7(7), 452-464.



Nicolau, D. P., & Ambrose, P. G. (2001). Pharmacodynamic profiling of levofloxacin and gatifloxacin using Monte Carlo simulation for community-acquired isolates of streptococcus pneumoniae. *The American Journal of Medicine*, *111 Suppl 9A*, 13S-18S.

Nielsen, E. I., & Friberg, L. E. (2013). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs. *Pharmacological Reviews*, *65*(3), 1053-1090.

Nightingale, C. H. (2000). Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: A review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. *Pharmacotherapy*, *20*(3), 245-256.

Nightingale, C. H., Grant, E. M., & Quintiliani, R. (2000). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy*, *46 Suppl 1*, 6-14.

Noreddin, A. M., & Elkhatib, W. F. (2010). Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *8*(5), 505-514.

Noreddin, A. M., Elkhatib, W. F., Cunnion, K. M., & Zhanel, G. G. (2011). Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: Critical appraisal and role in therapy. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, *3*, 59-68.

Noreddin, A. M., Hoban, D. J., & Zhanel, G. G. (2005). Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regimens to hospitalised patients with community-acquired pneumonia: Pharmacodynamic target attainment study using North American surveillance data for streptococcus pneumoniae. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *26*(2), 120-125.

Noreddin, A. M., Marras, T. K., Sanders, K., Chan, C. K., Hoban, D. J., & Zhanel, G. G. (2004). Pharmacodynamic target attainment analysis against streptococcus pneumoniae using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *International Journal of Antimicrobial Agents*, *24*(5), 479-484.

Noreddin, A. M., Reese, A. A., Ostroski, M., Hoban, D. J., & Zhanel, G. G. (2007). Comparative pharmacodynamics of garenoxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin in community-



acquired pneumonia caused by streptococcus pneumoniae: A Monte Carlo simulation analysis. *Clinical Therapeutics*, 29(12), 2685-2689.

Oh, D-M, Sinko, P. J., & Amidon, G. L. (1992). Characterization of the oral absorption of several aminopenicillins: Determination of intrinsic membrane absorption parameters in the rat intestine in situ. *International Journal of Pharmaceutics*, 85(1-3), 181-187.

Olofsson, S. K., & Cars, O. (2007). Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clinical Infection Disease*, 45 Suppl 2, S129-36

OMS (Organización mundial de la salud). (2004). Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Citado en <https://npin.cdc.gov/publication/adherencia-los-tratamientos-largo-plazo-pruebas-para-la-accion>, consultado el 15/12/2016

Osterberg, L. G., Urquhart, J., & Blaschke, T. F. (2010). Understanding forgiveness: Minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 88(4), 457-459.

Pai, M. P., & Bearden, D. T. (2007). Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*, 27(8), 1081-1091.

Pai, M. P., Cojutti, P., & Pea, F. (2014). Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI ≥ 40 kg/m²) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(8), 753-762.

Pai, M. P., Cojutti, P., & Pea, F. (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: A step toward dose optimization for the treatment of severe gram-negative bacterial infections. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(9), 933-941.

Paintaud, G., Alvan, G., Dahl, M. L., Grahnen, A., Sjøvall, J., & Svensson, J. O. (1992). Nonlinearity of amoxicillin absorption kinetics in human. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43(3), 283-288.



Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E. N., Squier, C., Singh, N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 133(1), 21-30.

Payne, K. D., & Hall, R. G., 2nd. (2014). Dosing of antibacterial agents in obese adults: Does one size fit all? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(7), 829-854.

Pea, F., & Viale, P. (2006). The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases*, 42(12), 1764-1771.

Pechere, J. C., Hughes, D., Kardas, P., & Cornaglia, G. (2007). Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: A global survey. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29(3), 245-253.

Peloquin, C. A., Hadad, D. J., Molino, L. P., Palaci, M., Boom, W. H., Dietze, R., & Johnson, J. L. (2008). Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(3), 852-857.

Perez-Trallero, E., Martin-Herrero, J. E., Mazon, A., Garcia-Delafuente, C., Robles, P., Iriarte, V., Spanish Surveillance Grp Resp Path. (2010). Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: Latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(7), 2953-2959.

Pichichero, M. E., & Reed, M. D. (2009). Variations in amoxicillin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters may explain treatment failures in acute otitis media. *Paediatric Drugs*, 11(4), 243-249.

Pickerill, K. E., Paladino, J. A., & Schentag, J. J. (2000). Comparison of the fluoroquinolones based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Pharmacotherapy*, 20(4), 417-428.

Piotrovskij, V. K., Paintaud, G., Alvan, G., & Trnovec, T. (1994). Modeling of the saturable time-constrained amoxicillin absorption in humans. *Pharmaceutical Research*, 11(9), 1346-1351.



Preston, S. L., Drusano, G. L., Berman, A. L., Fowler, C. L., Chow, A. T., Dornseif, B., Corrado, M. (1998-b). Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 279(2), 125-129.

Preston, S. L., Drusano, G. L., Berman, A. L., Fowler, C. L., Chow, A. T., Dornseif, B., Corrado, M. (1998-a). Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(5), 1098-1104.

Rajapakse, N. S., Vayalunkal, J. V., Vanderkooi, O. G., Ricketson, L. J., & Kellner, J. D. (2016). Time to reconsider routine high-dose amoxicillin for community-acquired pneumonia in all Canadian children. *Paediatrics & Child Health*, 21(2), 65-66.

Reed, M. D. (1996). Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 15(10), 949-954.

Reed, M. D. (1998). The clinical pharmacology of amoxicillin and clavulanic acid. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(10), 957-962.

Roberts, J. A., Kirkpatrick, C. M., & Lipman, J. (2011). Monte Carlo simulations: Maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(2), 227-231.

Rosenbaum, J. F., Fava, M., Hoog, S. L., Ascroft, R. C., & Krebs, W. B. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*, 44(2), 77-87.

Roson, B., Carratala, J., Fernandez-Sabe, N., Tubau, F., Manresa, F., & Gudiol, F. (2004). Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine*, 164(5), 502-508.

Rubio, A., Cox, C., & Weintraub, M. (1992). Prediction of diltiazem plasma concentration curves from limited measurements using compliance data. *Clinical Pharmacokinetics*, 22(3), 238-246.



Sanchez Navarro, A. (2005-a). New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: A pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(11), 1097-1115.

Sanchez Navarro, A. (2005-b). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to optimize antibacterial treatments: Prediction of efficacy by using monte-carlo simulation techniques. *Revista Española De Quimioterapia*, 18(3), 230-235.

Sheiner, L. B., & Beal, S. L. (1981). Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 9(4), 503-512.

Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., Padwal, R. S., Tsuyuki, R. T., Varney, J., & Johnson, J. A. (2006). A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *British Medical Journal*, 333(7557):15.

Sinko, P. J., & Amidon, G. L. (1989). Characterization of the oral absorption of beta-lactam antibiotics. II. Competitive absorption and peptide carrier specificity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78(9), 723-727.

Sjovall, J., Alvan, G., & Huitfeldt, B. (1986). Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxycillin and ampicillin to elderly volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 21(2), 171-181.

Sjovall, J., Alvan, G., & Westerlund, D. (1985-a). Dose-dependent absorption of amoxycillin and bacampicillin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38(3), 241-250.

Sjovall, J., Alvan, G., Akerlund, J. E., Svensson, J. O., Paintaud, G., Nord, C. E., & Angelin, B. (1992). Dose-dependent absorption of amoxicillin in patients with an ileostomy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43(3), 277-281.

Sjovall, J., Westerlund, D., & Alvan, G. (1985-b). Renal excretion of intravenously infused amoxycillin and ampicillin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 19(2), 191-201.

Sligl, W. I., & Marrie, T. J. (2013). Severe community-acquired pneumonia. *Critical Care Clinics*, 29(3), 563-601.



Spyker, D. A., Rugloski, R. J., Vann, R. L., & O'Brien, W. M. (1977). Pharmacokinetics of amoxicillin: Dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *11*(1), 132-141.

Staniforth, D. H., Jackson, D., Clarke, H. L., & Horton, R. (1983). Amoxycillin/clavulanic acid: The effect of probenecid. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *12*(3), 273-275.

Stass, H., & Kubitz, D. (1999). Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43 Suppl B*, 83-90.

Stass, H., Dalhoff, A., Kubitz, D., & Schuhly, U. (1998). Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *42*(8), 2060-2065.

Stass, H., Kubitz, D., & Schuhly, U. (2001). Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration. *Clinical Pharmacokinetics*, *40 Suppl 1*, 1-9.

Stearne, L. E., Goessens, W. H., Mouton, J. W., & Gyssens, I. C. (2007). Effect of dosing and dosing frequency on the efficacy of ceftizoxime and the emergence of ceftizoxime resistance during the early development of murine abscesses caused by bacteroides fragilis and enterobacter cloacae mixed infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *51*(10), 3605-3611.

Suarez E , Carral N, Estrade O, Jauregizar N, Lukas JC.(2016). How delayed or missed doses influence efficacy of amoxicillin in outpatients with community-acquired pneumonia: A pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation analysis. Population approach group in Europe. Publicado en <http://www.page-meeting.org/?abstract=5735>. Consultado 21 diciembre 2016.

Sullivan, J. T., Woodruff, M., Lettieri, J., Agarwal, V., Krol, G. J., Leese, P. T., Heller, A. H. (1999). Pharmacokinetics of a once-daily oral dose of moxifloxacin (bay 12-8039), a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *43*(11), 2793-2797.



Sullivan, J. T., Lettieri, J. T., Liu, P., & Heller, A. H. (2001). The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. *Clinical Pharmacokinetics*, 40 Suppl 1, 11-18.

Tam, V. H., Louie, A., Deziel, M. R., Liu, W., & Drusano, G. L. (2007-b). The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: A new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(2), 744-747.

Tam, V. H., Louie, A., Fritsche, T. R., Deziel, M., Liu, W., Brown, D. L., Drusano, G. L. (2007-a). Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of staphylococcus aureus resistance to a quinolone antimicrobial. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(12), 1818-1827.

Tanigawara, Y., Nomura, H., Kagimoto, N., Okumura, K., & Hori, R. (1995). Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 18(2), 315-320.

Thomas, J. K., Forrest, A., Bhavnani, S. M., Hyatt, J. M., Cheng, A., Ballow, C. H., & Schentag, J. J. (1998). Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(3), 521-527.

Thompson, C., Peveler, R. C., Stephenson, D., & McKendrick, J. (2000). Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: A randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *The American Journal of Psychiatry*, 157(3), 338-343.

Tipper, D. J. (1979). Mode of action of beta-lactam antibiotics. *Reviews of Infectious Diseases*, 1(1), 39-54.

Todd, P. A., & Benfield, P. (1990). Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 39(2), 264-307.

Torres, A., & Liapikou, A. (2012). Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(8), 1203-1212.



Torres, A., Barberan, J., Falguera, M., Menendez, R., Molina, J., Olaechea, P., Grupo de la Guia Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonia Adquirida en la Comunidad. (2013). Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia. [Guia multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonia adquirida en la comunidad] *Medicina Clinica*, 140(5), 223.e1-223.e19.

Torres, A., Muir, J. F., Corris, P., Kubin, R., Duprat-Lomon, I., Sagnier, P. P., & Hoffken, G. (2003). Effectiveness of oral moxifloxacin in estándar first-line therapy in community-acquired pneumonia. *The European Respiratory Journal*, 21(1), 135-143.

Torres-Molina, F., Peris-Ribera, J. E., Garcia-Carbonell, M. C., Aristorena, J. C., & Pla-Delfina, J. M. (1992). Nonlinearities in amoxycillin pharmacokinetics. II. Absorption studies in the rat. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 13(1), 39-53.

Traynor, A. M., Nafziger, A. N., & Bertino, J. S., Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, (1995) 39(2), 545-548.

Trivedi, A., Lee, R. E., & Meibohm, B. (2013). Applications of pharmacometrics in the clinical development and pharmacotherapy of anti-infectives. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(2), 159-170.

Turnidge, J. (1999). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs*, 58 Suppl 2, 29-36.

Turnidge, J. D. (1998). The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clinical Infectious Diseases*, 27(1), 10-22.

Urquhart, J., & Vrijens, B. (2016). Commentary on "A framework for quantifying the influence of adherence and dose individualization". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 99(4), 354-356.

Vrijens, B., & Urquhart, J. (2005). Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(5), 616-627.



Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppard, T., ABC Project Team. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691-705.

Waeber, B., Burnier, M., & Brunner, H. R. (2000). How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 35 Suppl 3, S23-6.

Wei, C., Ni, W., Cai, X., & Cui, J. (2015). A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infectious Diseases*, 47(12), 846-851.

Weismeier, K., Adam, D., Heilmann, H. D., & Koeppel, P. (1989). Penetration of amoxicillin/clavulanate into human bone. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 24 Suppl B, 93-100.

Wellig, P. (1997). Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(4):549-52

Wicha, S. G., Haak, T., Zink, K., Kees, F., Kloft, C., & Kees, M. G. (2015). Population pharmacokinetics and target attainment analysis of moxifloxacin in patients with diabetic foot infections. *Journal of Clinical Pharmacology*, 55(6), 639-646.

Wise, R., Andrews, J. M., Marshall, G., & Hartman, G. (1999). Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(6), 1508-1510.

Wise, R., Andrews, J. M., Marshall, G., & Hartman, G. (1999). Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(6), 1508-1510.

Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious



Diseases. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical Microbiology and Infection*, 17 Suppl 6, E1-59.

Yazdani-Brojeni, P., Garcia-Bournissen, F., Fujii, H., Tanoshima, R., & Ito, S. (2014). Relative bioequivalence of amoxicillin dissolved in breast milk. *Archives of Disease in Childhood*, 99(3), 258-261.

Zarowny, D., Ogilvie, R., Tamblyn, D., MacLeod, C., & Ruedy, J. (1974). Pharmacokinetics of amoxicillin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 16(6), 1045-1051.

Zelenitsky, S., Ariano, R., Harding, G., & Forrest, A. (2005). Evaluating ciprofloxacin dosing for pseudomonas aeruginosa infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(10), 4009-4014.

Zhanel, G. G. (2001). Influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles on antibiotic selection. *Current Infectious Disease Reports*, 3(1), 29-34.

Anexo



Wiley-Blackwell Corporate Sales
A world of advertising and sponsorship opportunities

You have free access to this content

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

© 2011 Nordic Pharmacological Society

BCPT



Special Issue: Abstracts for the 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 17-23 July 2010, Copenhagen, Denmark

July 2010

Volume 107, Issue Supplement s1

Pages 1-757

1. Abstracts for the 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology

1. Preface

You have free access to this content

[Preface \(page 1\)](#)

Article first published online: 22 JUN 2010 | DOI:
10.1111/j.1742-7843.2010.00597.x

■ [Abstract](#)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pto.2010.107.issu...> 11/11/2011



Preface

Between the 17th and the 23rd July 2010 a major event in pharmacology will take place in Copenhagen, the 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, or just WorldPharma2010. WorldPharma2010 is organized by the Danish Pharmacological Society together with the British Pharmacological Society under the auspices of the International Union of Basic and Clinical Pharmacology, IUPHAR.

The mission of WorldPharma2010 is to discuss how we can work together to meet the need for safe and effective medicines at affordable prices, and how to support the rational and wise use of drugs.

WorldPharma2010 is the first joint World congress for both basic and clinical pharmacology, and our slogan is: "WorldPharma2010 - Bridging Basic and Clinical Pharmacology". The high level bridge across the Øresound between Denmark and Sweden was a natural choice as logo.

By the deadline exactly three months before the closing of WorldPharma2010 nearly 2700 people have already registered, and many more will follow in what appears to be one of the most spectacular events in the nearly 50-year history of IUPHAR World congresses.

The first part of this book contains the abstracts from the opening lecture, the 50-year anniversary IUPHAR lecture and 24 plenary lectures as well 18 focused conferences including free oral communications, one sponsored symposium

and more than 30 congress workshops. The second and major part of the book contains the abstracts of nearly 2000 free communications that will be shown during the poster sessions.

The President and the Secretary General of WorldPharma2010 have served as special editors of the abstract book and we are indebted to the members of the local organising and scientific committees, the British Pharmacological Society as well the international scientific committee. We also want to thank all the international focused conference leaders and invited speakers and all the Congress delegates for making WorldPharma2010 such an outstanding event.

A special thanks to Rebecca Grove-Stephensen for her enthusiasm and enormous work in handling over 3000 abstracts.

The abstract book will be published and indexed as a special issue of the Nordic scientific journal *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* and we want to express our sincere gratitude for the technical as well as the enormous financial support of the Journal.

Kim Brøsen
President
Michael J. Mulvany
Secretary General

drugs and lipid-lowering agents. We identified patients with multiple prescriptions, non-rational combinations and uncoordinated prescription from multiple clinics, some tens of different drugs. The results from this retrospective analysis will be used for a prospective study of antimicrobial consumption and resistance prevalence in patients on immunosuppressants.

Paper No.: 2334

FOCUSED CONFERENCE GROUP: P13 - MAXIMISING BENEFITS AND MINIMIZING HARMS FROM DRUGS GENTAMICIN PHARMACOKINETICS ESTIMATED USING RAT MODEL OF EARLY SEPSIS WITH CAPILLARY LEAK SYNDROME

Sarka Studena(1), J Martinkova(1), J Chladek(1), D Slizova(2), O Krs(2), J Zahora(3)

- (1) Charles University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, HradecKralove, Czech Republic
- (2) Charles University Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Hradec Kralove, Czech Republic
- (3) Charles University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, HradecKralove, Czech Republic

A model of early sepsis with capillary leak syndrome (CLS) was developed using lipopolysaccharide (LPS) and interleukin-2 (IL-2). The goal was to explore the impact of CLS on pharmacokinetics (PK) of gentamicin (GE). Male Wistar rats (260–420 g) were divided to groups 1) intact rats (IR) given saline 30 min before GE (0.8 or 1.6 mg/kg by 20-minutes i.v. infusion); 2) LPSIL-2 rats given 1 mg/kg LPS + 15 µg/kg IL-2 prior to GE infusion. Biochemical, hematological data, respiratory and cardiac functions were analysed during 360 minutes. The PK of GE was estimated by Kinetica v4.4. In acid-base status hypocapnic alkalosis was diagnosed. Serum lactate was increased by 40% ($p = 0.001$) and plasma albumin decreased by 14% ($p = 0.001$). Serum creatinine increased by 34% ($P < 0.001$), while creatinine clearance differentiated insignificantly (3.6 vs. 2.4 mL/min. in IR vs. LPSIL-2, respectively; $p = 0.31$). Using the model of early sepsis, LPSIL-2 rats compared to IR examined by the light microscopy revealed: pulmonary interstitium and alveoli infiltrated with macrophages and inflammatory exudate. Disposal of Cardiogreen, which is linked to plasma proteins, manifested marked CLS in the lungs. The spleen was overfilled with erythrocytes. No changes were found in other organs. Pharmacokinetics of GE: Volume of distribution: 0.068 vs. 0.092 L/kg; $p = 0.055$. GE clearance: 1.1 vs. 2.6 mL/min/kg; $p = 0.02$. GE elimination half-life: 70 vs. 51 min.; $p = 0.041$ in intact rats vs. LPSIL-2 rats, respectively. A model of early sepsis with CLS showed significant differences in gentamicin pharmacokinetics that might be important for clinical practice.

Paper No.: 2369

FOCUSED CONFERENCE GROUP: P07 - SIMULATION AND DATA MODELLING IN DRUG DEVELOPMENT. .. INFLUENCE OF NON-COMPLIANCE ON ANTIMICROBIAL THERAPY WITH LEVOFLOXACIN BASED ON PHARMACOKINETIC/ PHARMACODYNAMIC SIMULATION

María Elena Suarez Gonzalez(1), N Carral(1), R Calvo Duo(1), J Lukas(2)

- (1) University of Basque Country, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Leioa, Vizcaya, Spain
- (2) University of Basque Country and Dynakin SL, Derio, Vizcaya, Spain

Introduction: Non-compliance with antibiotic therapy can impact treatment efficacy via failure to achieve optimum drug concentrations. The aim of this study was to assess the consequences of irregular patient

adherence to dose timing on the efficacy of levofloxacin in community-acquired pneumonia (CAP) using pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) methods. Methods: Free AUC_{0-24h} values after levofloxacin dosage (500 mg once daily) were derived from a previously published PK model of levofloxacin in CAP. MIC distribution data for *S. pneumoniae* were obtained from EUCAST data base and the index AUC_{0-24h}/MIC₉₀, a target PD predictor of bacterial eradication (target > 33.8 against *S. pneumoniae* in patients with CAP) was calculated. Simulated scenarios of levofloxacin PK/PD for different extended intervals between doses were studied. Results: The simulations showed that delays beyond the scheduled time for dose intake not always allow adequate AUC_{0-24h}/MIC₉₀ > 33.8 index values to be maintained. Particularly, delays above 6 hours beyond the scheduled time do not guarantee bacterial eradication. Conclusion: This type of analysis could be used to quantify the probability of success of antimicrobial therapy in non complying patients and also to explore the drug's capacity for "forgiveness".

Paper No.: 496

FOCUSED CONFERENCE GROUP: P01 - CLINICAL PHARMACOLOGY IN THE EMERGING COUNTRIES DEVELOPMENT AND VALIDATION OF BIOANALYTICAL METHOD OF AMLODIPINE BESYLATE IN HUMAN PLASMA

Ganesh P Subedi, GM Khan

Kathmandu University, Pharmacy Department, Dhulikhel, Kavre, Nepal

Amlodipine Besylate is a long acting dihydropyridine calcium antagonist developed for the treatment of angina and hypertension. In this study, a new reversed-phase high performance liquid chromatography method is developed for the bioanalytical assay of amlodipine besylate in human plasma. The instrumentation consisted of RP-HPLC of Shimadzu, solvent delivery system LC 20 AD, autosampler 20 AC, UV visible detector and the analytical column Luna 5 µmC18 (2)100A of size 250X4.6 mm. Two plasma extraction procedures were experimented, using dichloromethane without using nitrogen drying and methanol by using nitrogen drying method. Methanol with nitrogen drying method was optimized for analysis of large number of samples as it was easy and less time consuming. After the development of bioanalytical method the final mobile phase was Acetonitrile: Buffer (0.01M, pH 3.5), in the ratio of 35:65, the pH of the mobile phase was 3.5 adjusted with 10% v/v Orthophosphoric acid. The equipment settings were flow rate 2.0 ml/min, oven temperature 35°C and wavelength 239 nm. Under these conditions the retention time of propranolol hydrochloride (IS) 10 ng/ml and amlodipine besylate was 2.933 and 5.825 minutes respectively. The method was validated for accuracy, recovery, precision, linearity within day and between day analysis and calibration curve. The LOQ was 4 ng/ml and the %RSD and accuracy deviation were 6.75% and 9.23% at this concentration. The LOD was 2.5 ng/ml. The calibration curve was found to be linear at concentrations 4–20 ng/ml with coefficient of regression (r) to be 0.99 and mean %RSD of 13.01.

Paper No.: 765

FOCUSED CONFERENCE GROUP: PW04 - ANTIOXIDANTS AS THERAPEUTIC TARGETS UPREGULATION OF ENDOGENOUS ANTIOXIDANT AND PHASE 2 ENZYMES BY DIETARY SUPPLEMENTATION OF SCOPOLETIN, A PLANT DERIVED COUMARIN, IN RAT LIVER: POSSIBLE ROLE IN PROTECTION AGAINST CHRONIC DISEASES WITH AN UNDERLYING OXIDATIVE STRESS

Sudhakar Raja Subramaniam, EM Ellis

University of Strathclyde, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Glasgow, Scotland, UK





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Short Communication

Impact of poor compliance with levofloxacin and moxifloxacin on respiratory tract infection antimicrobial efficacy: A pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation study

N. Carral^a, J.C. Lukas^{a,b}, I. Oteo^a, E. Suarez^{a,*}^a Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Basque Country, 48940 Leioa, Spain
^b Dynakin, S.L., PTB 801, 14890 Derio, Vizcaya, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 May 2014

Accepted 18 August 2014

Keywords:

Pharmacokinetics/pharmacodynamics

Levofloxacin

Moxifloxacin

Non-adherence

Monte Carlo simulation

ABSTRACT

The purpose of this report was to assess the impact of poor compliance on the efficacy of levofloxacin (LFX) and moxifloxacin (MOX), two fluoroquinolones with different pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties, in respiratory infections. The $fAUC_{0-24h}$ and $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ ratio, a PK/PD index predictive of bacterial eradication, were extracted from previously described population PK models for LFX and MOX. The MIC_{90} was according to EUCAST. Monte Carlo simulations were used with LFX 500 mg every 24 h (q24h) or every 12 h (q12h), LFX 750 mg q24h and MOX 400 mg q24h in non-compliance scenarios to derive the proportion of patients achieving target ratios of $fAUC_{0-24h}/MIC_{90} > 33.8$ for *Streptococcus pneumoniae* and > 100 for *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* (PTA > 90%). In non-adherent dosing scenarios, LFX 500 mg q24h was not able to reach the PK/PD index guaranteeing clinical efficacy. With LFX 500 mg q12h or 750 mg q24h, this probability was maintained although patients can take the dose with delays of up to 12 h and 11 h, respectively, for the three bacterial types. With MOX 400 mg q24h, the probability of achieving this PK/PD index is maintained with delay in dosing up to 16 h. In conclusion, LFX 500 mg q24h is the least robust treatment against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in a non-adherence situation. A good choice is LFX 500 mg q12h, but in order to favour patient adherence, LFX 750 mg q24h or MOX 400 mg q24h appears as more appropriate.

© 2014 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

1. Introduction

A major problem in antimicrobial therapy is non-compliance with the treatment regimen [1]. Neglecting to take medication as prescribed is a major cause of variability in drug exposure and has been associated with the failure of many treatments. Efforts to improve patient adherence to medication regimens would include multidisciplinary patient interventions. Dimensions such as patient-related factors and therapy-related factors need to be considered [2].

The diversity of the pattern of poor compliance and the difficulty in improving compliance via changing patients' behaviour have led to an increased focus on the drug itself. In relation to therapy-related factors, antimicrobial drugs need to be taken on a relatively rigid dosage schedule in order to maintain plasma concentrations achieving drug exposure relative to the minimum inhibitory concentration (MIC) for the pathogen that guarantees

not only eradicating the dominant bacterial population, but also achieving an exposure preventing as much as possible the growth of resistant subpopulations [3].

Several authorities, including the European Society for Clinical Microbiology [4] and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society [5], recommended empirical therapy with fluoroquinolones, such as levofloxacin (LFX) and moxifloxacin (MOX), for the treatment of patients with lower respiratory tract infections, such as acute exacerbations of chronic bronchitis and mild-to-moderate community-acquired pneumonia, caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, especially when there are clinically relevant bacterial resistance rates.

However, it is not known which dosing regimen is most unaffected in its own right by lack of adherence. Different pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics of these alternative antimicrobial agents [6] could condition their potential that delayed or missing doses will not have any consequence on their expected efficacy [2,7]. It could be of importance for a prescriber to know whether they could authorise or should restrict variability in the time interval between two consecutive

* Corresponding author. Tel.: +34 94 601 5570; fax: +34 94 601 3220.
E-mail address: elena.suarez@ehu.es (E. Suarez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.08.011>

0924-8579/© 2014 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Table 1

Interindividual variability of pharmacokinetic parameters for levofloxacin (LFX) and moxifloxacin (MOX), and $fAUC_{0-24h}$ estimated for various drug dosing regimens in simulated patients.

Parameter	LFX		MOX	
	Mean (S.D.)	Range	Mean (S.D.)	Range
CL (L/h)	10.91 (0.86)	8.69–13.32	10.08 (1.93)	6.12–17.30
V_c (L)	77.01 (15.41)	49.70–129.80	141.0 (19.70)	85.40–213.0
K_a (h^{-1})	2.38 (fixed)		5.97 (fixed)	
K_{cp} (h^{-1})	0.40 (0.08)	0.23–0.58		
K_{pc} (h^{-1})	0.55 (0.12)	0.35–0.93		
Q (L/h)			4.77 (2.15)	0.84–9.62
F (%)	99 (fixed)		86 (fixed)	
f_a	0.69 (fixed)		0.52 (fixed)	
AUC_{0-24h} (mg h/L)				
LFX 500 mg q24 h	45.78 (3.72)	37.21–57.13		
LFX 750 mg q24 h	68.68 (5.58)	55.82–85.69		
LFX 500 mg q12 h	91.57 (7.34)	77.66–115.48		
MOX 400 mg q24 h			43.63 (8.60)	26.43–72.20
$fAUC_{0-24h}$ (mg h/L)				
LFX 500 mg q24 h	32.05 (2.60)	26.04–39.99		
LFX 750 mg q24 h	48.07 (3.90)	39.07–59.99		
LFX 500 mg q12 h	64.10 (5.14)	54.36–80.84		

$fAUC_{0-24h}$, free-drug 24-h area under the plasma concentration–time curve; S.D., standard deviation; CL, total clearance; V_c , central volume of distribution; K_a , absorption rate constant; K_{cp} , rate constant from the central compartment to the peripheral compartment; K_{pc} , rate constant from the peripheral compartment to the central compartment; Q, intercompartmental clearance; F, bioavailability; f_a , free drug fraction; AUC_{0-24h} , 24-h AUC; q24 h, every 24 h; q12 h, every 12 h.

administrations, and dosage errors that should not be exceeded for a specific drug.

Because of the consequences of non-compliance to therapeutic regimens, it is unethical to investigate this non-compliance in properly designed trials. Therefore, the aim of the present analysis was to evaluate the consequences of different types of poor adherence (irregular patient adherence to dose timing) for new fluoroquinolone efficacy, using simulation pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) methods.

2. Methods

2.1. Scenarios of patients and dosing regimens

Demographic variables for the virtual patients were extracted from a population similar to that described by Preston et al. [8]. The population was of younger age (<65 years), male, Caucasian patients with a mean weight of 70 kg, mean lean body mass (LBM) of 54 kg and mean creatinine clearance (CL_{Cr}) rate of 100 mL/min. The approximate interindividual variability for the demographic and physiological parameters used in the simulation was 20%.

The oral drug dosing regimens applied in the simulation over 7 days were: (i) 500 mg of LFX every 24 h (q24 h); (ii) 500 mg of LFX every 12 h (q12 h); (iii) 750 mg of LFX q24 h; and (iv) 400 mg of MOX q24 h.

For each of the LFX and MOX dosing protocols, simulation scenarios included irregular patient adherence to dose timing so that the dose for the fourth day of treatment was taken with delays of either 0 h (control), then, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19 and 24 h.

2.2. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation

Previously reported population PK models for LFX [8] and MOX [9] were used to simulate drug pharmacokinetics after dosing in patients similar to those populations. For LFX, the plasma concentration at steady-state was simulated by extracting from the population PK parameters using a two-compartment model with first-order absorption. Demographic and physiological variables (age, CL_{Cr} and weight) were included as predictors in the model [8]. For MOX, a similar two-compartmental model was used where

clearance (CL) and central volume of distribution (V) were a function of the patient's LBM [9].

Because the area under the plasma concentration–time curve (AUC) to MIC ratio (AUC/MIC) has been reported to have the strongest correlation with clinical outcomes and the development of resistance to fluoroquinolones, it was chosen as a criterion to evaluate treatment efficacy in this study [3,6]. This PK/PD index was calculated for each patient with the simulated drug concentrations and corresponding MICs. Micro-organism MIC_{90} values (MIC that inhibits 90% of bacterial isolates) from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [10] were obtained for *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* and *H. influenzae*, the most frequent micro-organisms associated with lower respiratory tract infections.

In total, 1000 virtual patients were extracted by Monte Carlo simulation to determine the probability of attaining a target free-drug 24-h AUC to MIC ratio ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) of 33.8 to assess bacterial eradication of *S. pneumoniae* and of 100 for *H. influenzae* and *M. catarrhalis* for all dosing schemes [6,11]. The probability of target attainment (PTA) (i.e. the probability of reaching the threshold ratio) must be >90% to assure clinical efficacy [6,11,12]. The $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ was determined by dividing the free-drug AUC_{0-24h} for each patient by the MIC_{90} of each bacterium. Monte Carlo simulation [12] was performed using NONMEM v.7 (Icon plc., Dublin, Ireland).

3. Results

PK parameters and complete PK profiles for LFX and MOX obtained via Monte Carlo simulation as well as the corresponding mean simulated $fAUC_{0-24h}$ for each regimen are listed in Table 1. The $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ was calculated for the alternative dosing protocols across degrees of loss of adherence. Finally, the PTA against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* was calculated (Tables 2 and 3).

Simulation of the LFX 500 mg q24 h regimen yielded probabilities of achieving $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ in the control situation only for 73% of patients for *S. pneumoniae* but 100% for *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. In the non-adherent dosing scenarios, this regimen was not capable of reaching the minimum PTA of the PK/PD index guaranteeing clinical efficacy (>90%), particularly for *S. pneumoniae*.

With the LFX 500 mg q12 h and 750 mg q24 h regimens, the probability of achieving the target of $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ in the

Table 2

Probability of target attainment (%PTA) of $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ ratios for levofloxacin administered 500 mg every 12 h (q12h), 500 mg every 24 h (q24h) or 750 mg q24h in control and delayed (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19 and 24 h) dose ingestion scenarios.

Scenario	$fAUC_{0-24h}$ (mean \pm S.D.)	Streptococcus pneumoniae ($MIC_{90} = 1$ mg/L) Target ratio ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) > 33.8	Haemophilus influenzae ($MIC_{90} = 0.064$ mg/L) Target ratio ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) > 100	Moraxella catarrhalis ($MIC_{90} = 0.064$ mg/L)
		%PTA	%PTA	%PTA
Levofloxacin 500 mg q24h				
Control	32.05 \pm 2.60	73	100	100
Delayed 1 h	31.66 \pm 2.57	70	100	100
Delayed 2 h	30.62 \pm 2.50	59	100	100
Delayed 3 h	30.17 \pm 2.46	51	100	100
Delayed 4 h	29.69 \pm 2.42	42	100	100
Delayed 6 h	28.62 \pm 2.33	27	100	100
Levofloxacin 500 mg q12h				
Control	64.10 \pm 5.14	100	100	100
Delayed 4 h	61.80 \pm 4.92	100	100	100
Delayed 8 h	59.50 \pm 4.66	100	100	100
Delayed 12 h	36.84 \pm 4.09	98	100	100
Delayed 16 h	32.46 \pm 3.90	69	100	100
Delayed 19 h	28.04 \pm 4.01	28	100	100
Delayed 24 h	16.68 \pm 5.47	1	100	100
Levofloxacin 750 mg q24h				
Control	48.07 \pm 3.90	100	100	100
Delayed 4 h	44.54 \pm 3.63	100	100	100
Delayed 8 h	41.04 \pm 3.33	100	100	100
Delayed 10 h	38.84 \pm 3.14	99	100	100
Delayed 11 h	37.60 \pm 3.03	91	100	100
Delayed 12 h	36.05 \pm 2.49	82	100	100
Delayed 13 h	34.82 \pm 2.77	62	100	100
Delayed 14 h	33.06 \pm 2.27	36	100	100
Delayed 16 h	29.56 \pm 2.01	2	100	100

$fAUC_{0-24h}$, free-drug 24-h area under the plasma concentration–time curve; MIC_{90} , minimum inhibitory concentration that inhibits 90% of bacterial isolates.

control situation was 100% for *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. For LFX 500 mg q12h, this probability was maintained although the patient can take the dose with a delay of up to 12 h for the three bacteria types. The probability is reduced to $\leq 69\%$ for *S. pneumoniae* (but not for *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, which remain covered at 100%) when the delay is longer than 12 h. Therefore, even skipping a dose of this LFX regimen allows maintaining the probability of efficacy of the antibiotic (Table 2). For LFX 750 mg q24h, the probability of reaching the desired target for the three bacteria is maintained up to a 11 h delay. It drops to $\leq 82\%$ for *S. pneumoniae* when the delay in dose ingestion is longer than 11 h.

With MOX 400 mg q24h, the probability of achieving the target of $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ in the control situation was 100% for *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. This success probability is maintained although the patient may have taken the dose up to 16 h later, especially for *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. The probability falls to $\leq 85\%$ at delays over 14 h for *M. catarrhalis* (Table 3).

4. Discussion

Dose omission and irregular timing of the dosing regimen are the most common types of non-adherence in outpatients receiving antibiotic therapy with dosing intervals of 12 h or 24 h, respectively. The consequences of these types of behaviour could produce unintended variability in drug exposure that can lead to loss of antimicrobial efficacy and thus increase the risk of appearance of resistance in causative micro-organisms.

To date, the majority of PK/PD discussions on antimicrobials have focused on PK/PD relationships evaluated at steady-state drug concentrations. However, assuming steady-state drug concentrations ignores events occurring while the pathogen is exposed to intermittent suboptimal systemic drug concentrations prior to attainment of a steady state. Suboptimal (inadequate) exposure can produce loss of efficacy and growth of resistant bacteria populations [3,13]. Therefore, random intermittent alterations

Table 3

Probability of target attainment (%PTA) of $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ ratios for moxifloxacin administered at 400 mg every 24 h in control and delayed (8, 12, 14, 16 and 24 h) dose ingestion scenarios.

Scenario	$fAUC_{0-24h}$	Streptococcus pneumoniae ($MIC_{90} = 0.25$ mg/L) Target ratio ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) > 33.8	Haemophilus influenzae ($MIC_{90} = 0.064$ mg/L) Target ratio ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$) > 100	Moraxella catarrhalis ($MIC_{90} = 0.125$ mg/L)
		%PTA	%PTA	%PTA
Control	22.69 \pm 4.47	100	100	100
Delayed 8 h	19.39 \pm 3.77	100	100	99
Delayed 12 h	17.31 \pm 3.71	100	100	95
Delayed 14 h	16.02 \pm 3.17	100	100	85
Delayed 16 h	15.97 \pm 3.56	100	100	81
Delayed 24 h	5.74 \pm 2.52	21	37	1

$fAUC_{0-24h}$, free-drug 24-h area under the plasma concentration–time curve; MIC_{90} , minimum inhibitory concentration that inhibits 90% of bacterial isolates.

in $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$, as occur in non-adherence, may significantly impact the expected clinical response and increase the possibility of resistance appearance.

Although missing (or delaying) a dose from the therapeutic regimen is a random process with no specific patterns, it is possible to assume some general representative scenarios for this situation that will allow formation of dosing recommendations in non-adherent patient behaviour. The difficulty in improving compliance through changes in patient behaviour has led to a focus on the drug and micro-organism itself, attempting to demonstrate which of the fluoroquinolones and dosing regimen shows most forgiveness with respect to loss of antimicrobial efficacy. Among the fluoroquinolones used to treat respiratory infections, not all have the same relationship between dose and concentration, and between concentration and antimicrobial effect, for respiratory micro-organisms [6].

Here PK/PD simulation has been used to evaluate the impact of patient adherence on fluoroquinolone efficacy against infections produced empirically by respiratory micro-organisms such as *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. Data from previously reported population analyses for LFX [8] and MOX [9] have been extracted, so the present results concern similar populations and covariate relations. In the simulation, delays of 0 h (control) and up to 24 h, e.g. in 2-h increments and with respect to the standard protocol, on the fourth post-treatment day were assumed. The fourth post-treatment day was chosen because typically patients observe an improvement in their infectious process by the 4th day, leading to increased probability of delaying or skipping a dose in self-medication.

A PTA > 90% of reaching the PK/PD index ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ ratio) was the threshold for efficacious therapy [6,12]. The consequences of non-compliance to that threshold could vary depending on the fluoroquinolone and dosing regimen for the same lack of adherence.

The results show that LFX is a fluoroquinolone that guarantees antimicrobial efficacy in non-adherence episodes but with a dependence on the dosing regimen. With the 500 mg q12 h regimen, delays of ≤ 12 h, including skipping a dose entirely, continue to guarantee efficacy in >90% of cases for $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ related to therapy for three major bacteria (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*). When a 500 mg q24 h dose is given, the probability of efficacious therapy is low with any adherence, even full adherence. In countries (e.g. some European states) where the approved schedules are for 500 mg q24 h or 500 mg q12 h (within European Medicines Agency guidelines) [14], this can be problematic. In contrast, the higher dose of 750 mg q24 h guarantees reaching the PK/PD target with delays of up to 11 h, so, also considering its once-daily interval, this may be the optimal regimen for LFX in patients with irregular adherence to dose timing.

For MOX, when a 400 mg q24 h dose is administered, the probability to reach $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ is >90% up to 16 h of delay, permitting comfortable margins in self-medication. But if the infectious process concerns *M. catarrhalis*, the probability is reduced significantly for delays ≥ 14 h.

The differential loss of efficacy for LFX and MOX in some of the combinations of regimen and non-adherence situations is related to the different PK and PD characteristics of LFX and MOX. The bioavailability (F) of both is elevated (99% for LFX and 86% for MOX) [7] and is nearly constant as it is not influenced by food intake. The parameter ranges in the studied population for the apparent systemic clearance (CL/F) were 8.69–13.32 L/h for LFX and 6.12–17.30 L/h for MOX. For LFX the variation in CL was linked to CL_C and age, whilst for MOX the dependence is on LBM.

The difference in free drug percent (52% for MOX and 69% for LFX) is related to the reduced $fAUC_{0-24h}$ of MOX. Protein binding may play an important role with these antibiotics. Assuming permeability of unbound drug into capillaries, therapeutic

concentrations at the site of action may be more quickly achieved by agents with low protein binding [15]. Indeed, here the $fAUC_{0-24h}$ for LFX is higher than MOX after the respective dose. However, this is compensated by the pharmacodynamics [10,11]. The MIC_{90} for respiratory bacteria shows that MOX is more potent than LFX, which apparently compensates for differences in exposure due to the pharmacokinetics, and both drugs reach high $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ ratios for *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. The MIC_{90} against *S. pneumoniae* is 1 mg/L for LFX and 0.25 mg/L for MOX. For *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, the MIC_{90} is 0.064 mg/L for LFX and 0.064 mg/L and 0.125 mg/L, respectively, for MOX [10].

Importantly, the relationship between exposure intensity ($fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$ ratio) and efficacy has a sigmoidal shape. At very low values of exposure intensity, there is no measurable effect, whereas at larger values, the greater the exposure intensity, the greater the bactericidal effect up to a maximum value. Therefore, in such antimicrobial treatments and risk of patients with irregular adherence to dose timing, it is imperative to seek a regimen that guarantees a high probability of maintaining elevated exposure in order to ensure efficacy. For patients with poor adherence to therapy, only the dose of 500 mg q24 h for LFX may not guarantee an elevated probability (>90%) of reaching efficacious $fAUC_{0-24h}/MIC_{90}$.

Maintenance of steady state is another condition for efficacy as it also maximises efficacious exposure. In patients, lack of adherence to recommended dose continuity leads to a loss of the PK equilibrium steady-state that produces antimicrobial efficacy coverage. Since the half-lives of LFX and MOX differ (6.9 h vs. 12.1 h), missing a dose implies different times to equilibrium recovery.

In conclusion, both fluoroquinolones show forgiveness in situations with lack of adherence in dosing. The dose of 500 mg q24 h for LFX is the least robust treatment against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, even under full compliance. A good choice is LFX 500 mg q12 h, but in order to maximally increase efficacy probability and increase the odds of adherence the once-daily regimens of LFX 750 mg q24 h or MOX 400 mg q24 h are clearly the best options.

Funding: This work was carried out with funds provided by University of Basque Country (Leioa, Spain) [grant EHU/UPV [GIU09/15] and UFI 11/23].

Competing interests: None declared.

Ethical approval: Not required.

References

- [1] Pechere JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:245–53.
- [2] Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2010;4:457–9.
- [3] Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of bug and drug. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289–300.
- [4] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garu J, Huchon G, Leven M, et al.: Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections—summary. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1–24.
- [5] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al.: Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27–72.
- [6] Zhanel GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:459–63.
- [7] Boisselet JP, Nony P. Using pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships to predict the effect of poor compliance. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1–6.
- [8] 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;42:1098–104.



- [9] Grosjean P, Urien S. Reevaluation of moxifloxacin pharmacokinetics and their direct effect on the QT interval. *J Clin Pharmacol* 2012;52:329–38.
- [10] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints [accessed 19.09.14].
- [11] Bhavnani SJ, Forrest A, Hammel JP, Drusano GL, Rubino CM, Ambrose PG. Pharmacokinetics–pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:99–101.
- [12] Ambrose PG, Graseola DM. The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:151–7.
- [13] Drusano GL. What are the properties that make an antibiotic acceptable for therapy of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:iii161–7.
- [14] European Medicines Agency Assessment report for Tavanic and associated names. EMA/543953/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tavanic/WC500132108.pdf [accessed 19.09.14].
- [15] Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updates* 2011;14:107–17.





[Close window](#)

PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe.
ISSN 1871-6032

Reference:

PAGE 25 (2016) Abstr 5735 [www.page-meeting.org/?abstract=5735]

How delayed or missed doses influence efficacy of amoxicillin in outpatients with community-acquired pneumonia: A pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation analysis	
Suarez E(1) , Carral N(1), Estrade O(1), Jauregizar N(1), Lukas JC(1,2).	
(1) Department of Pharmacology, School of Medicine, University of the Basque Country, Spain (2)Current affiliation: Drug Modeling & Consulting, Dynakin SL, Derio, Spain	M. Elena Suarez Gonzalez
Poster: Drug/Disease modeling - Infection	
PDF poster/presentation:	 Click to open
<p>Objective: The purpose of this study was to quantify the impact on efficacy of non adherence to treatment by amoxicillin in outpatients with community-acquired pneumonia.</p> <p>Methods: A dose dependent (absorption) amoxicillin population PK model parameters [extracted from Sjövall published data (1)] was used to simulate the pharmacokinetic profiles of amoxicillin after an empirical dosing protocol (1000 mg/8h) on pneumonia produced by <i>S Pneumoniae</i>. Virtual outpatients (weight 70 kg) were divided in subgroups according to age (young: 18-25 years; adults: 25-65 years; and elderly: 65-80 years) and interindividual variability in creatinine clearance calculated according the Cockcroft-Gault formula, based on demographic characteristics and serum creatinine (Cr_s) (0.7-1.3 mg/dl). Treatment control and non-compliance scenarios were applied in simulation across age and Cr_s levels, for a missed or delayed dose (1, 2, 3, 4, 6, 8h delays), and the impact on drug exposure calculated for patient proportions (Monte Carlo simulations). The probability of target attainment ($fT > MIC_{90}$ less than 50% as PK/PD predictor of antimicrobial efficacy), was calculated in each scenario, with a 90% clinical efficacy threshold (2).</p> <p>Results: The medium PK parameters estimated from the public domain model extraction were for absorption rate constant=0.63 , apparent volume of distribution = 23.3 L, and different range of apparent clearance were established depending on Cr_s= 13.2-24.6 L/hr (young adults), 10.8-20.1 L/hr (adults) and 7.2-13.4 L/hr (elderly), similar to those reported elsewhere. Monte Carlo simulations of amoxicillin plasma concentrations in 10k virtual patients were done using the model above. In patients with Cr_s= 0.7 mg/dL (elderly) the probability of target attainment was less than 90% for a delay in drug intake > 2 hours, but in young and adults no delay can be allowed. In patients with Cr_s between 0.8 and 0.9 mg/dL, efficacy impacting delay times are >1h (young); >2h (adults); >6h (elderly). In patients with Cr_s of 0.9-1.3 mg/dL the corresponding prohibitive delays are 2-3h, 4-6h and 8h in young, adult and elderly, respectively.</p> <p>Conclusion: In non-adherent dosing scenarios for virtual outpatients of different age and physiological interindividual variability on creatinine clearance, amoxicillin dose 1000 mg/8h was not always able to achieve the PK/PD index guaranteeing clinical efficacy in community-acquired pneumonia, especially in young patients with a Cr_s inferior to 0.9 mg/dL.</p>	

How delayed or missed doses influence efficacy of amoxicillin in outpatients with community-acquired pneumonia: A pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation analysis



Suarez E¹, Carral N¹, Estrade O¹, Jauregizar N¹, Lukas JC²
¹ Department of Pharmacology, University of the Basque Country, 48940 Leioa, Spain.
² Drug Modeling & Consulting, Dynakin SL, Derio, Spain

dk DynaKin | your drug development solution provider

BACKGROUND

For outpatients with community-acquired pneumonia by *S. pneumoniae*, empirical therapy with amoxicillin (AMOX) in high doses is recommended [1]. Treatment needs to be effective against this microorganism and should take the local prevalence of resistance into account. Due to its short half-life, AMOX requires to be administered thrice daily, and that complicates treatment adherence. Poor compliance can result in failure to achieve optimum drug concentrations and this has been linked with reductions in clinical success rates and with the development of antibiotic resistance [2]. AMOX pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics condition the potential that delayed or missing doses will have consequences in its expected efficacy [3]. AMOX is a drug with dose-dependent absorption and is eliminated fundamentally by the kidney, with a clear correlation with creatinine clearance [4]. Because it is unethical to investigate the consequences of non-compliance in designed trials, simulation PK/PD outcomes is used instead [5] and presented here for AMOX.

PURPOSE

To evaluate the impact on efficacy of non adherence (irregular timing dose and missed dose) to treatment by AMOX 1000 mg thrice daily in outpatients with community-acquired pneumonia, based on simulation PK/PD analysis of AMOX.

METHODS

Plasma AMOX concentrations reported by Sjöval et al [6] after doses of AMOX were used as the data source for developing a dose saturable PK model for AMOX. The study was performed in a group of 12 non-obese healthy subjects (>18 years old). In this group, AMOX was given in single oral doses of 375, 750, 1500 and 3000 mg. Blood samples for AMOX were drawn just before dosing and 30, 45, 60 and 90 minutes and 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 and 10 hours thereafter. The PK model was estimated using a mixed 1st and 0th order absorption monocompartment model. The PK model was parameterized in terms of PK parameters using NONMEM, ver 6 (Icon Development solutions, Elliot City, MD, USA). Clearance of AMOX is creatinine clearance-dependent, so this parameter was reparameterized as $CL = \text{THETA} \cdot \text{CL}_{Cr} / 102$ [4,7,8].

Virtual outpatients (weight 70 kg) were simulated in subgroups according to age (young: 18-25 years; adults: 25-65 years; and elderly: 65-80 years) and interindividual variability in creatinine clearance (CL_{Cr} calculated according the Cockcroft-Gault formula), based on demographic characteristics and serum creatinine (Cr_S) (0.7-1.3 mg/dl). Treatment control and non-compliance scenarios were applied in these virtual patients for a missed or delayed dose (1, 2, 3, 4, 6, 8 h delays), and the impact on drug exposure (target $fT_{>MIC}$ calculated for patient proportions (Monte Carlo simulations) as probability of target attainment (% PTA), MIC was obtained for *Streptococcus pneumoniae* from EUCAST [9]. Date of antimicrobial resistance surveillance in Europe (2014) were obtained [10]. The % PTA (50% $fT_{>MIC}$ as PK/PD predictor of antimicrobial efficacy), was calculated in each scenario, with a 90% clinical efficacy threshold [11].

RESULTS

The estimated PK parameter values (CV%) were: absorption rate constant (K_a) (0.635 (15.7)), Delay to start of 0th order absorption (ALAG 2) (0.19 (38.7)), 0th order dose duration, DZ (1.44 (18.3)), and dose scaling on the 0th order dose fraction as F2*1-Dose/(KD+Dose), KD (1300 (58.2)), apparent volume of distribution (Vd/F) (22.8 (15.7)) and apparent clearance (CL/F) (15.5 (20)). Global pharmacokinetic parameters calculated for the model were in the range of those described for AMOX in the scarce literature [4,7,12,13].

Table 1. Population PK parameters estimated for AMOX age subgroups at 5 levels of serum creatinine*. Mean ± standard deviations.

Young Group	Serum Creatinine (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Cl _{Cr} (ml/min)	161 ± 5	141 ± 5	125 ± 4	113 ± 4	86 ± 4
CL/F (L/h)	24.6 ± 4.5	21.6 ± 4.0	19.2 ± 3.5	17.2 ± 3.2	13.2 ± 2.5
V/F (L)	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9
t _{1/2} (h)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.3

Adult Group	Serum Creatinine (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Cl _{Cr} (ml/min)	131 ± 10	115 ± 9	102 ± 8	92 ± 7	70 ± 6
CL/F (L/h)	20.1 ± 4.0	17.6 ± 4.0	15.6 ± 3.1	14.1 ± 2.8	10.8 ± 2.1
V/F (L)	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9
t _{1/2} (h)	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.3

Elderly Group	Serum Creatinine (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Cl _{Cr} (ml/min)	87 ± 5	76 ± 4	68 ± 4	61 ± 3	47 ± 1
CL/F (L/h)	13.4 ± 2.5	11.7 ± 2.2	10.4 ± 2.0	9.4 ± 1.7	7.2 ± 1.4
V/F (L)	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9	23.3 ± 3.9
t _{1/2} (h)	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.4	2.3 ± 0.5

* Cl_{Cr} was calculated according the Cockcroft-Gault formula.

Table 2. Probability of attainment of target ratios of $fT_{>MIC}$ (% PTA) for AMOX administered 1000 mg thrice daily in control and delayed (1, 2, 3, 4 or 8h) dose regimen scenarios (MIC:0.064 mg/ml)¹.

Scenario	Group*				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Control	100	100	100	100	100
Delayed 1-2-4-6-8h	100	100	100	100	100

*Results for Young, Adult or Elderly Group
¹Countries with low *S. pneumoniae* resistance [10].

Table 3. Probability of attainment of target ratios of $fT_{>MIC}$ (% PTA) for AMOX administered 1000 mg thrice daily in control and delayed (1, 2, 3, 4, 6 or 8h) dose regimen scenarios (MIC:1 mg/ml)¹.

Young Group	Serum Creatinine (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Scenario			% PTA		
Control	50	77	91	97	100
Delayed 1h	19	46	69	86	99
Delayed 2h	6	17	38	85	94
Delayed 3h	2	9	20	85	87
Delayed 4h	0.5	2	8	62	68

Adult Group	Serum Creatinine (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Scenario			% PTA		
Control	86	96	99	100	100
Delayed 1h	59	82	93	98	100
Delayed 2h	30	56	76	89	100
Delayed 4h	7	17	36	57	93
Delayed 6h	0.8	4	9	18	65
Delayed 8h	0.4	2	6	11	53

Elderly Group	Serum Creatinine (mg/dl)				
	0.7	0.8	0.9	1	1.3
Scenario			% PTA		
Control	100	100	100	100	100
Delayed 1h	99	100	100	100	100
Delayed 2h	94	99	100	100	100
Delayed 4h	86	96	99	100	100
Delayed 6h	65	77	95	98	100
Delayed 8h	14	37	59	79	100

¹Countries with *S. pneumoniae* resistance [10].

CONCLUSION

In non-adherent dosing scenarios for virtual outpatients of different age and physiological interindividual variability on serum creatinine, amoxicillin dose 1000 mg thrice daily achieved the PK/PD index guaranteeing clinical efficacy in community-acquired pneumonia for Countries with low *S. pneumoniae* resistance.

However, in countries with resistance problems, this dose regimen would be not always able to reach this target especially in young patients with a serum creatinine lower to 0.9 mg/dl.

REFERENCES

- Woodhead M et al. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl 6): 1-24
- Drausio GL. Nat Rev Microbiol 2004; 2:289-300
- Osterberg LG et al. Clin Pharmacol Ther 2010; 4: 457-459
- Aranco A et al. Int J Clin Pharmacol 1982; 20:447-453
- Carral N et al. Int J Antimicrob Agent 2015; 45: 75-83
- Sjöval J et al. Clin Pharmacol Ther 1985;38:241-250
- Sjöval J et al. Br J Clin Pharmacol 1985; 19:191-201
- Carlier M et al. J Antimicrob Chemother 2013; 68:2600-2609
- EUCAST. http://www.eucast.org/point_prevalence_Acc15-01-2016
- ECDC. <http://ecdc.europa.eu/en/acc15-01-2016>
- Asim-Freito E et al. J Infect Chemother 2015; 21:319-329
- Sjöval J et al. Br J Clin Pharmacol 1985; 21: 171-179
- Aranco A et al. Antimicrob Agent Chemother 1980;17:199-202

ACKNOWLEDGMENTS

• Supported by GDU 09/15 and UFI 11/23 Grants. University of Basque Country EHU/UPV