



ACADEMIA HISPANOAMERICANA DE DOCTORES

DISCURSO DE INGRESO PRONUNCIADO POR LA

ILMA. DRA. D.^a ELISA ESCUDERO PASTOR

EN EL ACTO DE INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

EN LA RIOJA, EL DÍA 2 DE MAYO DE 2025

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia Hispanoamericana de Doctores. Ilustres académicos de número que hoy me honran con su acogida en esta docta casa. Distinguidos colegas, autoridades, amigos y amigas.

Comparecer en este solemne escenario de la Villa de Laguardia genera en mí una emoción inefable. Nos encontramos en un territorio donde la tierra habla a través del vino, un lugar donde el rigor del conocimiento se entrelaza con la paciencia de la naturaleza para alcanzar la excelencia. Asumo este ingreso con profunda gratitud, consciente de que mi escaño no es solo un honor personal, sino un compromiso con la defensa de la vida en su concepción más integral.

Laguardia, asentada sobre un cerro en plena Rioja Alavesa, es testigo silencioso de una tradición milenaria que enseña una lección fundamental: la excelencia no se improvisa, se cultiva con paciencia, con observación y con respeto por los ritmos de la naturaleza. Así como el viticultor aprende a leer el suelo, el clima y la cepa para obtener un vino excepcional, el farmacólogo debe aprender a leer los signos del organismo, del patógeno y del fármaco para restaurar la salud. Esta analogía no es un mero recurso retórico; es el reconocimiento de que ambas disciplinas —la viticultura y la farmacología— comparten un mismo fundamento: la comprensión profunda de los equilibrios que sostienen la vida.



La Academia Hispanoamericana de Doctores, desde su fundación, ha sido un faro de pensamiento crítico y de compromiso con la verdad científica. Ocupar un escaño en esta institución es recibir el testigo de una tradición intelectual que trasciende fronteras y generaciones. Es asumir la responsabilidad de contribuir, desde el rigor y la evidencia, a los grandes debates de nuestro tiempo. Y pocos debates son tan urgentes como el que hoy nos convoca: la crisis silenciosa de la resistencia antimicrobiana.

Memoria de la Tierra y el Despertar de una Vocación

Permítanme iniciar con una confesión personal. Hoy, al recibir esta distinción, mi pensamiento viaja a los paisajes de mi infancia, al silencio elocuente de las explotaciones ganaderas donde aprendí que la salud no es un estado estático, sino un equilibrio frágil que debemos custodiar. Recuerdo la mirada de aquellos que cuidan del ganado, hombres y mujeres para quienes la salud animal era, y es, el sustento de la salud del pueblo.

En aquellas tempranas mañanas, cuando el rocío aún cubría los prados, observaba cómo el veterinario o el ganadero detectaban en un cambio de comportamiento, en una mirada apagada o en un leve temblor, el primer síntoma de enfermedad. Aquella sensibilidad, forjada por generaciones de convivencia con los animales, me enseñó que la salud es un lenguaje que se expresa en múltiples registros: el físico, el conductual, el ambiental. La enfermedad no era entonces un concepto abstracto, sino una realidad tangible que amenazaba el sustento de familias enteras.

Nunca imaginé que, décadas después, dedicaría mi carrera a descifrar la matemática invisible que rige la lucha entre el fármaco y la bacteria. Y, sin embargo, al hacerlo, no he hecho sino honrar el lema que desde 1922 guía nuestra profesión: "Higia Pecoris, Salus Populi" (La higiene del ganado es la salud del pueblo). Como bien señala la historia de la medicina, el descubrimiento de los antibióticos fue la revolución que transformó enfermedades mortales



en problemas tratables, regalándonos décadas de esperanza de vida. Pero hoy, esa esperanza se enfrenta a su mayor desafío.

La resistencia antimicrobiana (RAM) ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una de las principales amenazas para la salud pública mundial (World Health Organization, 2025). Las infecciones bacterianas resistentes contribuyeron a 1,27 millones de muertes en 2019, una cifra que, según las proyecciones, podría aumentar drásticamente en las próximas décadas si no se adoptan medidas contundentes (Nature Sustainability, 2026). La gravedad de la situación es tal que, en septiembre de 2024, la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó la Declaración Política sobre la RAM, movilizándolo a los gobiernos para prevenir, contener y mitigar este fenómeno mediante planes de acción nacionales multisectoriales (Communications Medicine, 2025).

FARMACOLOGÍA, RESILIENCIA Y LA ALIANZA POR UNA ÚNICA SALUD

1. Introducción

Mundialmente, los antibióticos constituyen uno de los grupos de fármacos más utilizados en Medicina Humana y Veterinaria. Su uso en Medicina Humana está indicado en el tratamiento y profilaxis de enfermedades infecciosas, pero en el caso de Veterinaria, muchos de ellos, además, se han utilizado durante décadas con fines zootécnicos como promotores del crecimiento.

El descubrimiento de los antibióticos revolucionó el mundo, mejorando el tratamiento de las enfermedades infecciosas y transformando lo que hasta entonces eran enfermedades en problemas de salud tratables. Este hecho supuso un antes y un después en la medicina, por lo que a la época previa al uso de los antibióticos se la conoce como era pre-antibiótica (Mohr, 2016). Los antibióticos han supuesto un impulso de la medicina y cirugía moderna debido a



que son capaces de prevenir o tratar enfermedades infecciosas, con lo que han mejorado drásticamente el desarrollo y la capacidad de realizar intervenciones quirúrgicas complejas (trasplantes, reemplazo de articulaciones, cirugías cardíacas, etc.) o mejorar y prolongar la calidad de vida de pacientes sometidos a quimioterapia, con enfermedades crónicas (diabetes, estados finales de enfermedad renal, artritis reumatoide, etc.) o inmunodeprimidos. Por ello han contribuido al aumento de la esperanza de vida, que a principios del siglo XX se situaba en torno a 56 años y que actualmente se halla alrededor de los 80 años (Ventola, 2015a).

Después de la introducción de los antibióticos, en la práctica clínica se pensaba que las infecciones serían historia, por lo que se descuidó su pauta de administración, empleándose de forma masiva tanto en medicina humana como veterinaria. Sin embargo, de manera casi simultánea a su descubrimiento, se observó que las bacterias eran capaces de desarrollar mecanismos que las hacían resistentes a los antibióticos (Ventola, 2015a). En general, la mayoría de los genes que codifican esos mecanismos de resistencia están presentes de forma natural en nuestro entorno, por lo que el uso de los antibióticos conduce inevitablemente a la aparición de resistencias (Collignon, 2015). Es por ello que, cuando se lanzaba al mercado un nuevo antibiótico, no transcurría mucho tiempo hasta que se detectaban los primeros aislados resistentes (Mohr, 2016). Sin embargo, pese a que la resistencia antimicrobiana es un proceso evolutivo natural, el abuso e incorrecta utilización de los antibióticos en medicina humana, veterinaria y en agricultura ha favorecido y acelerado de manera drástica el desarrollo, selección y la evolución de la resistencia (Ventola, 2015a).

Sin embargo, el desarrollo de nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica, una estrategia que había sido eficaz para combatir las bacterias resistentes en el pasado, se ha estancado esencialmente debido a obstáculos económicos y regulatorios. Quince de las dieciocho compañías farmacéuticas más grandes han abandonado el campo de los antibióticos; además, las fusiones entre compañías farmacéuticas han reducido sustancialmente el número y la diversidad de los equipos de investigación. Por otro lado, la



investigación sobre antibióticos llevada a cabo en el mundo académico se ha reducido como resultado de recortes de fondos debido a la crisis. El desarrollo de antibióticos ya no se considera una inversión económicamente rentable para la industria farmacéutica, debido a que se usan durante períodos relativamente cortos y a menudo son curativos, a diferencia de lo que sucede con los medicamentos que tratan enfermedades crónicas, como la diabetes, asma, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, gastroenteritis o reflujo esofágico.

Otro factor, que hace que el desarrollo de antibióticos carezca de atractivo económico, es el costo relativamente bajo de los antibióticos frente a fármacos utilizados en otras áreas clínicas como oncología o hematología. La disponibilidad, facilidad de uso y, en general, el bajo costo de los antibióticos también ha llevado a una percepción de bajo valor entre los usuarios y la población en general. Además, los microbiólogos y los especialistas en enfermedades infecciosas recomiendan moderación con respecto al uso de las nuevas moléculas, con lo que, una vez que se comercializa un nuevo antibiótico, a menudo se mantiene este nuevo agente en reserva solo para los casos más graves debido al temor de promover el desarrollo de resistencias al mismo, factor este último que también puede influir en reducir su vida útil. Tradicionalmente, la dosis y la administración de los antibióticos se han optimizado para asegurar la eficacia clínica (ej., curación clínica y microbiológica), asumiendo como daño colateral la selección de patógenos resistentes. Pero los datos actuales de emergencia de patógenos resistentes están enfatizando el hecho de que no sólo se debe primar y maximizar el resultado clínico, sino que debe incluirse como objetivo prioritario la disminución, o a ser posible la supresión, del riesgo de aparición de resistencias. La aplicación de los principios farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) ha demostrado que es posible minimizar el riesgo de la aparición de resistencias, evitando la exposición a concentraciones subeficaces de los antibióticos, que ejercen consecuentemente una presión selectiva sobre los patógenos más que su erradicación. Esta presión selectiva causa la eliminación de los patógenos más susceptibles, pero no de las colonias más resistentes, permitiendo futuras colonizaciones e



infecciones potenciales con patógenos poco susceptibles y, en la mayoría de los casos, multirresistentes.

La resistencia a los antibióticos es, según la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el mayor problema sanitario del siglo XXI. Con la crisis de la COVID-19, parece que la resistencia a antimicrobianos ha dejado de tener trascendencia, pero en el momento que se controle esta pandemia, la problemática volverá a surgir. En el caso de las resistencias a los antibióticos, lo más probable es que reaparezcan en mayor grado, ya que durante esta crisis sanitaria el uso de antibióticos en Medicina humana a nivel hospitalario se ha incrementado con respecto a los valores de consumo registrados antes de marzo de 2019, con lo que la probabilidad de empeoramiento del problema, tanto en España como a nivel mundial, es muy elevada.

De acuerdo con los análisis del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), en España, el incremento del consumo hospitalario del 40 % en marzo de 2020 respondió a la incertidumbre diagnóstica en el inicio de la pandemia, así como a la prescripción de antibióticos en pacientes COVID-19 con coinfección o sobreinfección bacteriana, de acuerdo con los protocolos de manejo clínico establecidos. Por el contrario, la disminución de la actividad en los centros de salud durante el confinamiento impulsó una reducción del consumo en el ámbito comunitario en torno al 40% (abril-mayo), con lo que los valores globales de consumo (a nivel hospitalario y en atención primaria) no modificaron la tendencia a la baja conseguida durante la aplicación del 1.er Plan Nacional frente a las resistencias (2014-2018).

En sanidad animal, la pandemia ha reforzado las estrategias que ya se aplicaban de acuerdo con las recomendaciones del PRAN para prevenir infecciones, frenar su transmisión y reducir así la necesidad de utilizar antibióticos, como son: mejoras en la bioseguridad de las



instalaciones, programas de formación específicos para los trabajadores, organización del trabajo enfocada en la minimización de riesgos y gestión de los residuos.

En este sentido, de las lecciones aprendidas tras la pandemia destaca la importancia de continuar trabajando con el enfoque “One Health” o de “una única salud” para proteger la salud de todos. Y es que la COVID-19, infección de origen zoonótico o compartida de forma natural entre animales y humanos, ha vuelto a destacar la conexión entre la salud humana, la sanidad animal y el medioambiente, que en la actualidad articula todas las estrategias frente a las resistencias bacterianas.

Así, se ha coincidido en la idea de que “el SARS-Cov-2 ofrece una oportunidad de aprendizaje para combatir las mismas patologías en salud humana y sanidad animal, frenando así futuras pandemias”. Como ejemplo de este aprendizaje “One Health”, los especialistas en sanidad animal destacan que la COVID-19 ha puesto de manifiesto que las medidas fundamentales para frenar la transmisión del virus son las que ya funcionaban en granjas y explotaciones ganaderas: la mejora de las medidas de prevención/higiene (lavado de manos, mascarilla) y bioseguridad (distanciamiento y aforos).

2. Aplicación de la Farmacología Clínica a los Antibióticos

En una era donde el incremento de la emergencia de resistencias a los antibióticos junto con una falta de desarrollo de nuevos fármacos, existe una necesidad creciente de optimizar el uso de los antibióticos disponibles para el tratamiento de infecciones de manera que preservemos su eficacia frente a los distintos patógenos. Aunque la eficacia de los nuevos antibióticos y las relaciones dosis-respuesta está razonablemente descrita, no sucede así en el caso de agentes más antiguos. En las últimas décadas se ha realizado un gran progreso para elucidar las relaciones entre la exposición y la respuesta a antimicrobianos, particularmente en relación a los principios de farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD). Quizás es



incluso más importante la creciente concienciación de que la optimización de las terapias antiinfecciosas no solo debe maximizar los resultados clínicos y reducir su toxicidad, sino que debe minimizar el riesgo de aparición de resistencias durante el tratamiento, tanto en el patógeno infectante como en la flora saprófita normal. Sin embargo, las relaciones de exposición-respuesta para conseguir eficacia o selección de resistencias son a menudo claramente diferentes. La optimización de resultados está dirigida a nivel del paciente individual, mientras que la aparición de resistencia es una cuestión ecológica, por lo que la armonización entre ambos objetivos no siempre es fácil de alcanzar.

La optimización del uso de antimicrobianos de acuerdo con los principios de FC/FD se ha estudiado extensamente y se ha demostrado que se asocia con una mejora de los resultados clínicos, aunque las evidencias de los estudios publicados, a menudo, es defectuosa por cuestiones metodológicas (McAleenan et al., 2020). La optimización de los parámetros FC/FD para contener la resistencia se ha investigado menos extensamente en la práctica clínica, aunque parece razonable que, cuando se logra la erradicación microbiológica, se contenga la resistencia.

Para optimizar la FC/FD de un antibiótico se requiere un buen conocimiento básico de lo que sucede en distintas poblaciones de pacientes. Es importante tener en mente que la FC/FD de un fármaco específico puede variar según la edad, raza, sexo, función renal, patologías asociadas, etc., ya que la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos puede estar influenciada y modificarse significativamente por estos factores.

Lamentablemente, no se dispone de datos detallados sobre la FC/FD para numerosos antimicrobianos «antiguos», ya que estos fueron comercializados cuando no se requerían estos datos para su autorización por parte de las autoridades reguladoras y la capacidad técnica era limitada (p. ej., en lo que respecta a la medición precisa de los niveles de fármaco y las simulaciones FC/FD informatizadas). Además, es posible que se disponga de datos



FC/FD únicamente para poblaciones específicas (p. ej., individuos sanos) y, por tanto, puede resultar difícil extrapolarlos a otros grupos (Adembri et al., 2020).

La monitorización farmacoterapéutica, que supone la determinación de la concentración de un fármaco en un líquido corporal (generalmente en sangre), se ha ido incorporando a muchos antimicrobianos, especialmente en pacientes críticos, lo que ha facilitado en gran medida las tareas de optimización de regímenes posológicos para que cumplan los principios FC/FD, ya que incluso en una población de pacientes específica hay grandes variaciones interindividuales. Estas variaciones son determinantes en el caso de enfermos críticos, donde se necesitan intervenciones médicas agresivas para contrarrestar cambios fisiopatológicos importantes que pueden acontecer en horas, como insuficiencia renal, shock circulatorio, alteración de la permeabilidad vascular y reducción de los niveles de albúmina, por mencionar algunos, que suelen acompañar a la sepsis (Roberts et al., 2014). De forma esquemática, las alteraciones en los pacientes sépticos de la UCI pueden ser debidas a la sepsis, disfunción orgánica y/o a la intervención iatrogénica; todos ellos afectan la terapia antimicrobiana y deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir el tratamiento.

Entre las acciones de los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA, “Antimicrobial Stewardship”) se encuentra el uso correcto de antimicrobianos desde un punto de vista farmacológico, lo que significa excluir factores farmacológicos que potencialmente aceleren la aparición de resistencias, como una selección inadecuada del agente antimicrobiano, errores en la dosificación y modalidad de administración y, por último, la duración excesiva de los tratamientos (MacDougall y Polk, 2005). Este último aspecto será tratado en un apartado posterior.

2.1. Principios FC/FD



El resultado de una infección bacteriana viene determinado por muchos factores, en la mayoría de los cuales no puede influir el clínico:

- . La virulencia del microorganismo y la aparición de resistencia a los antibióticos
- . la respuesta inmune del hospedador, y
- . las propiedades farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD) del antimicrobiano

Un factor que es, hasta cierto punto, susceptible de modificación por parte del profesional sanitario es la farmacocinética del antimicrobiano.

La farmacocinética se puede definir como la parte de la Farmacología que estudia «las interacciones características entre un fármaco y el organismo en términos de su absorción, distribución, metabolismo y excreción» o, de forma menos científica, como «lo que le hace el organismo al fármaco»; por el contrario, la farmacodinamia es «lo que le hace el fármaco al organismo».

El objetivo de la farmacocinética consiste en estudiar la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de fármaco y sus metabolitos en fluidos orgánicos y tejidos, así como su respuesta farmacológica, y construir modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos. Esta interpretación tiene como objetivo elaborar predicciones, con una base científica, sobre los resultados que se obtendrían con el tratamiento, ya que la respuesta farmacológica viene determinada por la cantidad de fármaco que accede a los lugares de acción, y este acceso está condicionado por la concentración sanguínea del fármaco.

A pesar de que no podemos influir en el metabolismo de un fármaco específico, podemos incidir en la forma en que se administra (la vía, la hora del día, la dosis, la frecuencia y la velocidad de administración).



Con respecto a la farmacodinamia, y en el caso de los antimicrobianos, la actividad beneficiosa que obtenemos en el organismo es secundaria a la actividad *per se* del fármaco, que va dirigida a interferir en un mecanismo molecular sobre el microorganismo causal, que interferirá su multiplicación y/o supervivencia e indirectamente supondrá la superación de la enfermedad en el organismo superior (Mouton et al., 2011). El indicador más utilizado que valora el efecto de los antibióticos es la CMI o concentración mínima inhibitoria, que proporciona información de la susceptibilidad del patógeno al ser expuesto al antibiótico. Se define como la concentración mínima de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano. Su estimación es simple mediante diferentes metodologías en el laboratorio (difusión disco-placa, test de Épsilon, microdilución y macrodilución). Sin embargo, el uso de valores de CMI como único marcador de la eficacia de un antibiótico puede ser equívoco, pues el resultado clínico está condicionado por interacciones complejas entre los tres elementos que intervienen en la terapia antimicrobiana: el hospedador, el microorganismo y el fármaco.

Las características FC/FD de los antibióticos describen la relación entre la eficacia, que es la susceptibilidad *in vitro* de un microorganismo a un fármaco (generalmente expresada como concentración inhibitoria mínima, CMI), y la exposición *in vivo* al fármaco, que depende de la farmacocinética específica de la molécula y la dosis. El "objetivo de FC/FD se define como el valor mínimo de un índice FC/FD que se asocia con una alta probabilidad de éxito del tratamiento". Es posible extrapolar resultados derivados de diferentes modelos *in vivo* obtenidos incluso en diferentes especies, ya que el objetivo del antimicrobiano es el microorganismo y no el huésped (Mouton et al. 2011).

El efecto de los antibióticos en las bacterias —es decir, la eliminación de los microorganismos o la inhibición de su crecimiento— se puede describir fundamentalmente mediante tres índices FC/FD, que relacionan los parámetros farmacocinéticos con los parámetros microbiológicos:



a) El tiempo durante el cual la concentración de antibiótico (libre) en el lugar de la infección es superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI), de forma abreviada «tiempo por encima de la CMI» o simplemente «**T>CMI**». Algunas moléculas, como los betalactámicos, muestran una actividad dependiente del tiempo, y las concentraciones del fármaco libre por encima de la CMI para el patógeno específico, en el sitio de infección, durante un tiempo relativamente prolongado son necesarias para optimizar la exposición. La duración del tiempo en que la concentración del fármaco supera la CMI en relación al intervalo de dosificación y la frecuencia de administración es determinante para un buen resultado. Los fármacos dependientes del tiempo presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico (EPA). Sin embargo, se ha demostrado que el mantenimiento de concentraciones superiores o iguales a $4 \times \text{CMI}$ previene la resistencia (Osthoﬀ et al. 2016).

b) El cociente de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) de antibiótico (libre) en el lugar de la infección y la concentración mínima inhibitoria (CMI): **$C_{\text{máx}}/\text{CMI}$** . Los fármacos dependientes de la concentración muestran una actividad bactericida máxima cuando sus concentraciones son altas en comparación con el valor de CMI, incluso si estas concentraciones se mantienen durante un tiempo relativamente corto. Por lo tanto, estos medicamentos se administran generalmente a dosis altas y con intervalos prolongados (es decir, una sola dosis diaria o no más de dos dosis diarias); además, estas moléculas suelen mostrar un efecto postantibiótico extenso. Un ejemplo típico de estos fármacos lo representan los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

c) El cociente del «área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo» (AUC) durante 24 horas y la CMI: **$\text{AUC}_{0-24}/\text{CMI}$** . Este grupo incluye glicopéptidos, oxazolidinonas, colistina y fosfomicina y su actividad es dependiente de la concentración y del tiempo: para estos antimicrobianos, el objetivo es maximizar la cantidad de fármaco administrado diariamente (Osthoﬀ et al., 2016; Adembri et al., 2020; Tabla 1).



	Características Farmacodinámicas		
	Tiempo dependientes	Concentración dependientes	Concentración y tiempo dependientes
Antibióticos	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemas Macrólidos naturales Lincosamidas Oxazolidinonas	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas Fosfomicina Colistina Metronidazol Daptomicina	Fluoroquinolonas Aminoglucósidos Fosfomicina Colistina Glicopéptidos Macrólidos semisintéticos Tetra y Gliciliclinas Oxazolidinonas
Índice FC/FD óptimo	$T > CMI$ e.g. 50–100% $T > CMI$ para β -lactámicos	$C_{max} > CMI$ e.g. C_{max}/CMI 8–10 para aminoglicósidos	AUC_{0-24}/CMI e.g. $AUC_{0-24}/CMI \geq 400$ para vancomicina
Objetivo	Maximizar la duración de la exposición	Maximizar la concentración	Maximizar la cantidad de la exposición al fármaco
Medidas	Dosis administradas frecuentemente o en infusión continua o prolongada	Administración infrecuente (una vez al día) de dosis altas	Administración diaria de dosis totales altas

* La eficacia terapéutica de algunos antibióticos puede correlacionarse con más de un índice farmacocinético/farmacodinámico (como sucede con aminoglucósidos y fluoroquinolonas)

Tabla 1: Propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas de antibióticos seleccionados que se correlacionan con eficacia (Osthoﬀ et al., 2016; Adembri et al., 2020)

En la Figura 1 se muestran las relaciones principales entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que definen la actividad de los antibióticos tiempo dependientes y los dependientes de la concentración. En el caso de los antibióticos dependientes del tiempo, la concentración en el lugar de la infección debe mantenerse el mayor tiempo posible por encima de la CMI. En el caso de los antibióticos dependientes de la concentración, es la relación entre la concentración máxima con respecto a la CMI la que es verdaderamente determinante para su acción, aunque haya periodos en los que la concentración caiga por debajo de la CMI.



Un factor adicional, anteriormente mencionado, que afecta a la farmacodinamia antimicrobiana es el efecto postantibiótico (EPA) del agente, que cuantifica la persistencia de la supresión bacteriana después de que los niveles del fármaco caen por debajo de la CMI, aumentando así la duración general del efecto antimicrobiano. Los agentes que alteran la síntesis de las proteínas o los ácidos nucleicos de la bacteria, como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas, tienden a mostrar un EPA prolongado contra cualquier organismo susceptible, ya que las bacterias tardan mucho más en regenerar estos elementos que los componentes de la pared celular. Por lo tanto, se pueden establecer intervalos de dosificación más largos entre dosis sin comprometer la eficacia del tratamiento. Por el contrario, los β -lactámicos prácticamente no mantienen un EPA contra Gram-negativos patógenos (≤ 1 hora), por lo que la mayoría requieren de múltiples dosis diarias o infusiones para asegurar una cobertura adecuada. Una excepción son los carbapenémicos, que han mostrado un EPA prolongado de horas contra patógenos Gram-negativos, lo que concuerda con su requisito de un índice $fT > CMI$ más bajo en comparación con otros β -lactámicos (f “free fraction” fracción de fármaco libre, no unida a proteínas plasmáticas).

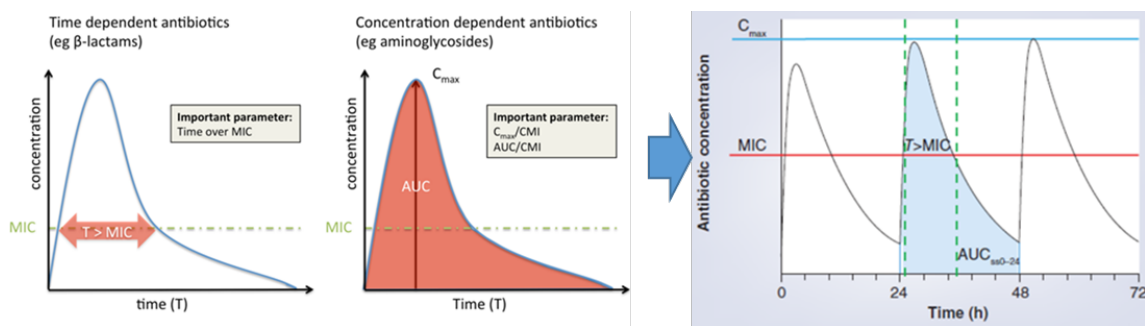


Figura 1: Gráficos que muestran la relación FC/FD que modula la actividad de los antibióticos

Otros conceptos e hipótesis relacionados con los descriptores de resistencia que han surgido como consecuencia de un mejor conocimiento de los principios FC/FD de antibióticos son la ventana de selección de mutantes (VSM) y la concentración preventiva de mutantes (CPM),



que se han propuesto como potencial explicación de la razón por la cual dosis subterapéuticas pueden aumentar la selección de bacterias resistentes (Figura 2).

Como ya se ha mencionado anteriormente, toda población bacteriana tiene, con una frecuencia variable, mutantes resistentes que coexisten con la población sensible mayoritaria. Bajo determinadas circunstancias, como cuando se somete una población bacteriana a la acción de un antimicrobiano, los mutantes resistentes pueden sobrevivir y constituirse en la población bacteriana dominante, al ser eliminados aquellos microorganismos sensibles al antibiótico. Se ha observado que este proceso de selección de mutantes resistentes se produce en un rango de concentraciones específicas del antimicrobiano que va desde la concentración mínima inhibitoria (CMI, límite inferior) de la población bacteriana sensible dominante hasta la CMI de la subpoblación más resistente, límite superior o concentración preventiva de mutantes (CPM).

Por ello, la ventana de selección de mutaciones (VSM) se define como el intervalo o rango crítico de concentraciones comprendido entre la concentración mínima inhibitoria (límite inferior) y la concentración preventiva de mutantes (CPM, límite superior) para un microorganismo determinado, donde puede producirse el enriquecimiento y amplificación de su población. La concentración de selección de mutantes se ha asumido tradicionalmente como la CMI de la cepa salvaje, pero se ha evidenciado en numerosos estudios que es de 10 a 100 veces más baja y, por tanto, la selección de mutantes resistentes ocurre a concentraciones por debajo de la CMI.

La concentración preventiva de mutantes (CPM) es la concentración que previene el crecimiento de microorganismos, en determinaciones en las que se utilizan inóculos con elevadas cantidades de bacterias ($>10^9$), empleando el método de dilución en agar. La CPM hace referencia a la concentración que previene el crecimiento de mutantes resistentes de primer escalón, o concentración de antibiótico que únicamente permite el crecimiento de



microorganismos que poseen dos mutaciones simultáneamente. Por lo tanto, las concentraciones de antibiótico por encima de la CPM, al contrario que la CMI, proporcionan un índice del efecto bactericida óptimo y de supresión de la aparición de resistencias (Abdul-Aziz et al., 2015).

Estos parámetros se utilizan como predictores de la aparición de mutantes resistentes, en función de la exposición que pueda sufrir una población determinada de microorganismos a concentraciones de antibiótico pertenecientes a la ventana de selección de mutantes y, sobre todo, han sido descritos para las fluoroquinolonas y cada vez más para otras clases de antibióticos (Gianvecchio et al., 2019). Pero la tasa de adquisición de resistencias depende de la competencia establecida entre la cepa salvaje y la mutante resistente, que depende de muchos factores como la tasa de mutación, régimen de selección, el tamaño de la población, etc. En casos de poblaciones elevadas y bajas tasas de mutación, la ventaja selectiva de una mutación que surge se convierte en el factor clave para determinar la dinámica evolutiva de dicha cepa. Gianvecchio et al. (2019) encontraron que, incluso en ambientes muy controlados a nivel laboratorial, la concentración preventiva de mutantes (CPM) varía ampliamente, no solo por diferencias en la cepa bacteriana y el antibiótico, sino en replicados de la misma cepa y antibiótico, por lo que otros factores deben ser cruciales, como la concentración de unidades formadoras de colonias (UFC), tipo de mutación y tamaño del inóculo. Todo ello se complica aún más si se intenta investigar estos factores en caso de resistencias adquiridas múltiples por intercambio de material genético entre bacterias, como ocurre en la realidad clínica. Quizás por ello estos conceptos no se han desarrollado más para su aplicación clínica y sigue siendo la CMI el parámetro farmacodinámico más utilizado.

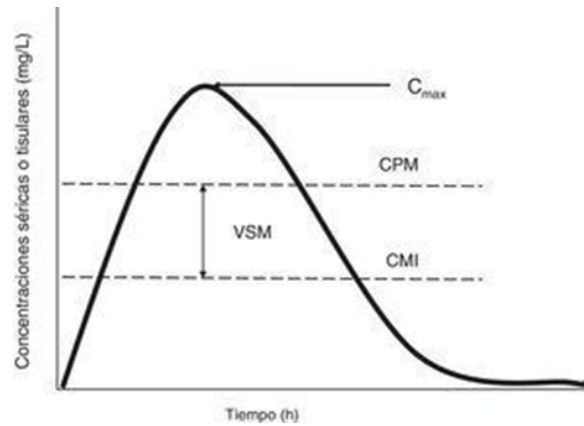


Figura 2: Representación esquemática de la Ventana de selección de mutantes (VSM) y la Concentración Preventiva de mutantes (CPM), parámetros relacionados con el riesgo de aparición de resistencias.

En cualquier evento, es esencial que las decisiones clínicas estén basadas en las relaciones exposición-respuesta. En algunas ocasiones, esta información está inmediatamente disponible, pero no se pone en práctica por distintos motivos y, en muchos casos, es inexistente, con lo que la investigación específica estaría más que justificada. El conocimiento obtenido de una investigación profunda provee de herramientas para cambios en la política/reglamentos del uso de los antimicrobianos, pero puede también facilitar la implementación de las guías ya existentes.

Por ello, inicialmente hablaré de las relaciones generales de exposición y respuesta a los antibióticos y, posteriormente, de los conocimientos/experiencia sobre los principios FC/FD que pueden ser utilizados para optimizar la terapia antimicrobiana, sobre todo focalizados en la Medicina Humana. En un apartado específico señalaré las particularidades y complejidad de su investigación y aplicación de manera global en las especies animales.

2.2. Relaciones entre FC/FD y la exposición/respuesta a antimicrobianos

Las relaciones FC/FD de un agente antimicrobiano describen la relación triangular entre la potencia de un fármaco contra un microorganismo, sujeto a la exposición de dicho fármaco (concentración del antibiótico disponible para ejercer su efecto en un tiempo determinado) y



el efecto del fármaco (Figura 3). Esta relación es algo diferente de aquella para fármacos no antimicrobianos porque el receptor sobre el que recae la acción del antibiótico está localizado en el microorganismo, en vez de en una célula del organismo superior. Por lo tanto, los efectos beneficiosos deseados en el hospedador serán secundarios a la erradicación o inhibición del crecimiento del patógeno. Desde este punto de vista, la terapia antimicrobiana es solo uno de los factores que contribuyen a la cura del paciente, si bien uno significativo en la mayoría de infecciones (Mouton et al., 2011).

La optimización de los regímenes de dosificación se logra mediante la elección de la dosis e intervalo de dosificación que resulta en una exposición que alcanzará el objetivo primario de la terapia (éxito clínico, supresión de resistencias o un grado específico de efecto microbiológico).

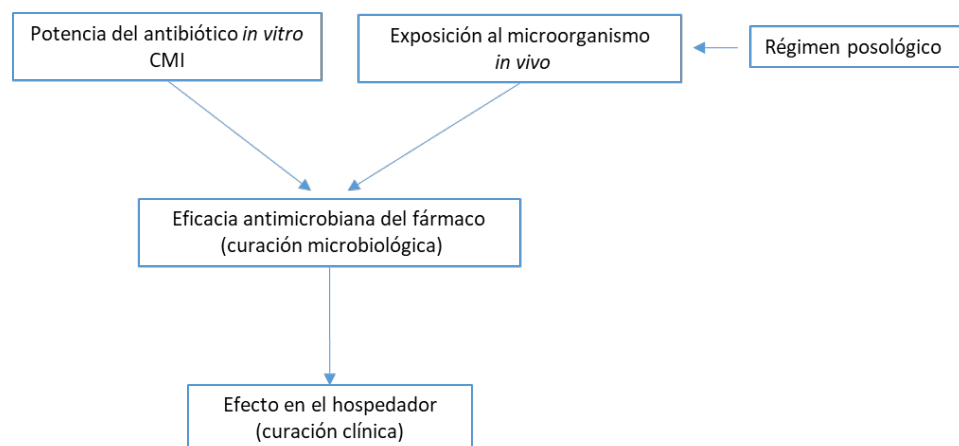


Figura 3. Relación triangular entre la potencia de un fármaco frente a un microorganismo (expresada generalmente como CMI), la exposición al antimicrobiano (concentración del fármaco disponible para ejercer su acción en el tiempo) y efectos antimicrobianos del fármaco. La exposición va a depender de las propiedades farmacocinéticas y el régimen posológico de ese fármaco (Mouton et al., 2011).



2.2.1. Efecto de la exposición

Para determinar la exposición óptima a un fármaco, es necesario disponer de una medida cuantitativa. La medida más a menudo utilizada es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) durante 24 horas ($AUC_{0 \rightarrow 24h}$) (Figura 4).

El AUC puede ser descrita como la integración de la concentración del fármaco a lo largo del tiempo y, por lo tanto, representa la exposición “total” al antimicrobiano durante un periodo específico y se expresa en unidades de concentración por tiempo. Una de las características del AUC, para muchos fármacos, es que se correlaciona con la dosis de manera lineal. Por lo tanto, si la dosis se incrementa con un factor de 2, se producirá un aumento doble en el AUC. Sin embargo, en fármacos con vidas medias relativamente prolongadas, la acumulación afectará a esta correlación durante los primeros días del tratamiento.

Las relaciones exposición-respuesta se han estudiado en sistemas experimentales *in vitro*, así como en otros hospedadores diferentes a la especie final donde se ha de utilizar. El propósito primario de estos estudios es determinar la exposición resultante en la obtención de ciertos efectos y, consecuentemente, deducir la exposición óptima necesaria para obtener la curación del paciente.

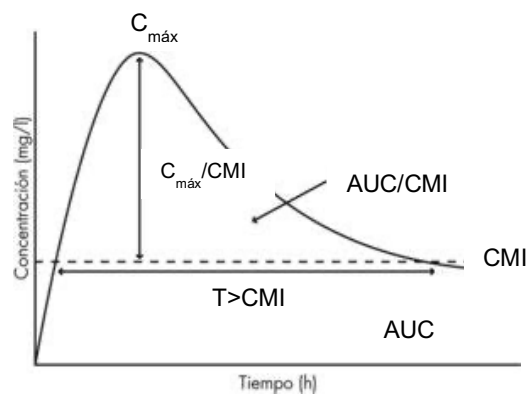


Figura 4: Índices farmacocinético/farmacodinámicos



Típicamente, esta relación se estudia en animales de experimentación, siendo los más comunes el modelo de infección en muslo o de neumonía en ratones neutropénicos, o el modelo de pielonefritis. También se utilizan subconjuntos de aislados clínicos representativos de múltiples mecanismos de resistencia para producir infecciones graves, por ejemplo, en ratones no neutropénicos (Bulita et al., 2019). En los modelos donde se utilizan ratones neutropénicos, para evitar la influencia de su sistema inmune, los animales son infectados con un inoculum específico de 10^6 bacterias en el muslo o en el pulmón. Posteriormente, se inicia el tratamiento y tras 24-48 h se determina el recuento de bacterias total para cada órgano. Se utilizan distintas dosis e intervalos de dosificación, lo que permite obtener rangos de exposición que se representan frente al número de unidades formadoras de colonias (UFC), proporcionando relaciones de exposición-respuesta.

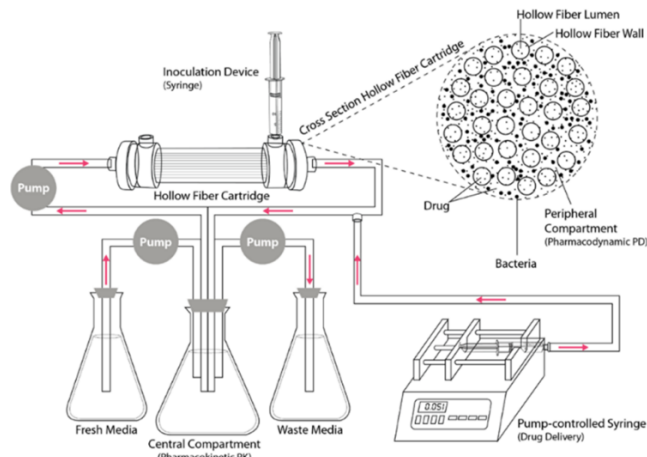


Figura 5: Sistema *in vitro* de infección en fibra hueca

Otro modelo muy usado es el de infección en fibra hueca (“hollow fiber infection model”, HFIM), que puede ser muy útil, ya que permite superar algunas limitaciones asociadas con los estudios murinos (Figura 5). El modelo de infección en fibra hueca permite simular una amplia gama de perfiles de concentración-tiempo clínicamente relevantes, se pueden usar inóculos tan elevados como los que ocurren en infecciones graves (10^8 UFC/mL), y



finalmente son útiles para identificar las dosis de antibióticos potencialmente capaces de suprimir la amplificación de las subpoblaciones mutantes resistentes (Tängdén et al., 2017). Otras ventajas de dicho sistema son que permite un muestreo repetitivo, la simulación de tiempos cortos o prolongados independientemente de la estabilidad de los fármacos, permite investigar las relaciones de sinergia o antagonismo entre asociaciones o combinaciones dobles o triples de antibióticos dependiendo de la dosis y la concentración, y medir los rangos de tiempo y la capacidad del antibiótico para la eliminación completa del patógeno, entre otras.

En la Figura 6 se ilustra un ejemplo que muestra el efecto de diferentes dosis de minociclina en ratones neutropénicos con infección pneumocócica frente a *Acinetobacter baumannii* (Zhou et al., 2017) y, por tanto, las relaciones entre la exposición-respuesta al antibiótico.

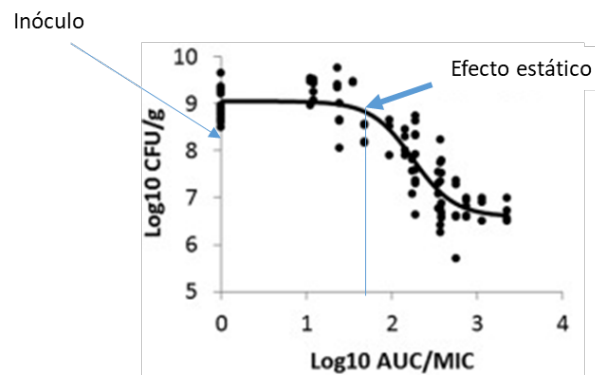


Figura 6: Relaciones de exposición-respuesta (área bajo la curva de concentración-tiempo AUC frente a unidades formadoras de colonias UFC) de minociclina y *Acinetobacter baumannii* (Zhou et al., 2017)

Es evidente que, para relaciones AUC/CMI relativamente bajas, virtualmente no se observa efecto (hay incluso un aumento del crecimiento hasta 10^9 CFU), mientras que a valores elevados de este parámetro se aprecia un efecto significativo. La relación se puede describir como una curva sigmoide y monótona. Particularmente, puesto que la farmacocinética en ratón difiere de aquella obtenida en el hombre o en otras especies, las relaciones dosis-respuesta serán marcadamente diferentes, mientras que la exposición-respuesta serán



similares. Esto último ha sido demostrado en distintos estudios, sintetizados por Ambrose et al. (2007) (Tabla 2), donde mostraron que la exposición requerida para cierta respuesta en estudios preclínicos se correlaciona bien con la exposición requerida para obtener la curación en el hombre.

Mientras que para la mayoría de antibióticos el AUC se correlaciona con el efecto, la eficacia en los beta-lactámicos depende más del tiempo en que la concentración permanece por encima de la CMI, como se mencionó anteriormente. Consecuentemente, tanto la exposición como el perfil de la curva concentración tiempo y la frecuencia de dosificación son los que van a determinar la eficacia de los tratamientos antiinfecciosos (Mouton et al., 2011).

Patología, Antibiótico	Índice FC/FD clínico estimado	Modelo de infección Patógeno	Índice FC/FD experimental estimado
Neumonía adquirida a nivel hospitalario			
Quinolonas	AUC/CMI ₀₋₂₄ 62-75	Muslo de ratón neutropénico Bacilos gram-negativos	AUC/CMI ₀₋₂₄ 70-90
Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad			
Quinolonas	AUC/CMI ₀₋₂₄ 34	Muslo de ratón inmunocompetente Streptococcus pneumoniae	AUC/CMI ₀₋₂₄ 25-34
Betalactámicos	T>CMI 40% del intervalo posológico	Muslo de ratón inmunocompetente Streptococcus pneumoniae	T>CMI 30-40% del intervalo posológico
Telitromicina	AUC/CMI ₀₋₂₄ 3375	Muslo de ratón neutropénico Streptococcus pneumoniae	AUC/CMI ₀₋₂₄ 1000 para bacteriostasis
Bacteriemia			
Orivatacina	fT>CMI 22% del intervalo posológico	Muslo de ratón neutropénico Staphylococcus aureus	fT>CMI 20% del intervalo posológico
Linezolid	AUC/CMI ₀₋₂₄ 85	Muslo de ratón neutropénico Staphylococcus aureus	AUC/CMI ₀₋₂₄ 83 para bacteriostasis
Infecciones complicadas de piel			
Tigeciclina	AUC/CMI ₀₋₂₄ 17,9	Muslo de ratón neutropénico Staphylococcus aureus	AUC/CMI ₀₋₂₄ 15-20 para bacteriostasis
Linezolid	AUC/CMI ₀₋₂₄ 110	Muslo de ratón neutropénico Staphylococcus aureus	AUC/CMI ₀₋₂₄ 83 para bacteriostasis

Tabla 2: Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos derivados de infecciones en modelos animales y de datos clínicos (Ambrose et al., 2007).



2.2.2. Efecto de la Concentración Mínima Inhibitoria

Como se indicó anteriormente, la eficacia de un antimicrobiano depende de la exposición, así como de su potencia contra el microorganismo, generalmente expresada CMI, en el caso de los antibióticos. Para antimicrobianos en los que el efecto depende del AUC, hay una relación entre la exposición, la CMI y la respuesta en el sentido de que la respuesta depende de la relación entre exposición y potencia, o AUC/CMI. La Figura 7 muestra la supervivencia de cuatro grupos de ratas infectadas con cepas isogénicas de *Pseudomonas aeruginosa* con diferentes valores de CMI y tratadas con dosis variables de la fluoroquinolona lomefloxacino (Drusano, 2004).

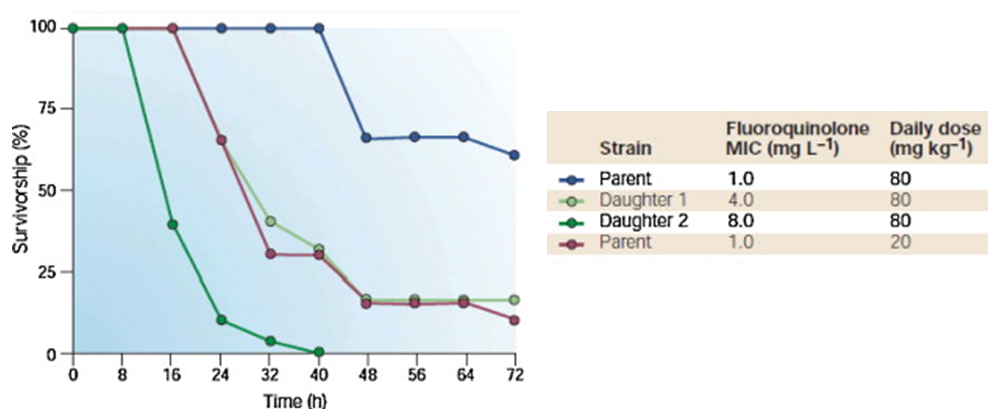


Figura 7: Supervivencia de 4 grupos de ratas neutropénicas infectadas con tres cepas isogénicas de *Pseudomonas aeruginosa* (10^8 CFU/mL) tratadas con lomefloxacino. Los grupos tratados con la misma proporción AUC/CMI (líneas roja y verde), aunque a dosis distintas, muestran una tendencia similar (Drusano, 2004).

Los dos grupos que presentan la misma relación AUC/CMI, aunque con diferentes CMIs y valores de AUC (expresados indirectamente como dosis), muestran la misma tendencia en la respuesta.

Se debe enfatizar que hay un rango de valores de AUC y CMI, pero es la relación entre ellos lo que determina el resultado. Por tanto, si se conoce o se establece que cierta exposición es



requerida para un cierto efecto, las CMI que podrían estar cubiertas por esa exposición se pueden obtener de la relación AUC/CMI y el efecto, y viceversa.

La dosificación óptima se deriva entonces de la farmacocinética del fármaco (que varía de un individuo a otro) y las CMI del microorganismo (que varía de una cepa a otra).

2.3. Relaciones de exposición-respuesta y aparición de resistencia

Anteriormente, se dio una descripción cuantitativa con respecto a la relación entre la intensidad de la exposición (ej.: la relación AUC/CMI) y la eficacia, que es sigmoidea y monótona. Es decir, en valores muy bajos de intensidad de exposición, no hay efecto, mientras que, en valores elevados, a mayor intensidad de exposición, mayor es el efecto bactericida hasta alcanzar un valor máximo, que se evidencia en el estudio de Tam et al. (2005) (Figura 8).

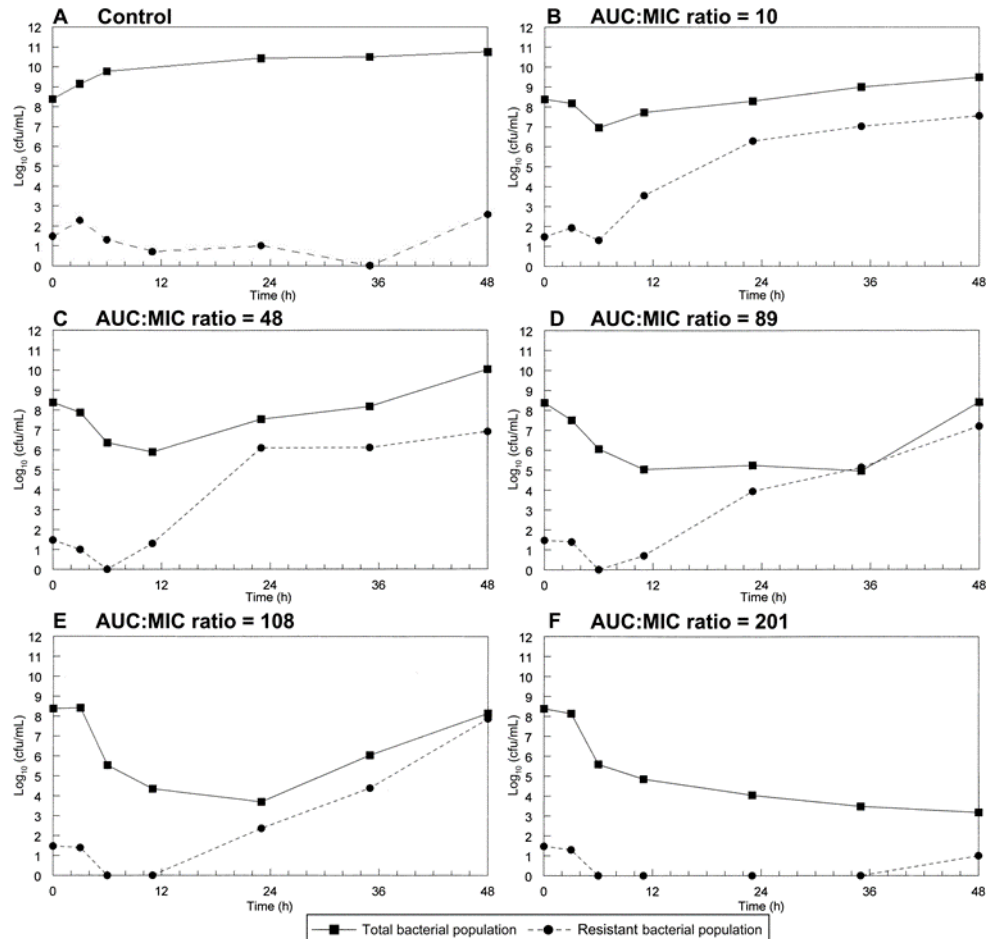


Figura 8. Respuesta de *Pseudomonas aeruginosa* a varios niveles de exposición a garenoxacino, comportamiento del total de las cepas y de las resistentes (Tam et al., 2005).

Sin embargo, no es absolutamente el caso si lo que se desea es suprimir la selección de resistencias durante el tratamiento. Para suprimir el desarrollo de resistencias, la relación entre la exposición y la selección de resistencias es claramente no monótona y tiene la forma de una "U" invertida u hormética. La relación hormética es debida a la presencia de dos subpoblaciones bacterianas, una de ellas susceptible y otra resistente. A exposiciones bajas del antibiótico, la subpoblación susceptible es eliminada, pero la resistente se amplifica. Sin embargo, cuando la exposición es elevada, ambas subpoblaciones son erradicadas.



Tam y colegas demostraron esta relación para varias cepas de bacterias en un modelo de infección de muslo de ratón (Tam et al., 2005) y también en un modelo de infección en fibra hueca (HFIM), donde se investigó el efecto de garenoxacino contra *P. aeruginosa* (Tam et al., 2007a). Al final del experimento, el tamaño de la subpoblación resistente se representó frente a la relación AUC/CMI. Como se puede ver en la Figura 9, donde el primer punto es el número de colonias resistentes al inicio del tratamiento, incluso las exposiciones pequeñas causan una considerable amplificación de la subpoblación resistente; posteriormente, se alcanza un valor máximo, después del cual el aumento de exposición provoca una disminución en el número de colonias resistentes que se aproxima hacia la línea de base. La línea azul demuestra la intensidad del régimen necesario para devolver el número de colonias resistentes a la línea de base (en este caso una relación AUC/CMI alrededor de 190). La intensidad del régimen de dosificación es marcadamente mayor para la supresión de resistencia que la exposición requerida para la eficacia clínica, también demostrada en la Figura 8. La mayoría de los regímenes de dosificación se han optimizado para su eficacia, pero la forma de la curva en la Fig. 9 indica que los valores requeridos para la eficacia pueden amplificar las subpoblaciones resistentes. Por tanto, es importante identificar una exposición (y consecuentemente la dosis) que suprime la resistencia, además de proporcionar un buen efecto bactericida.

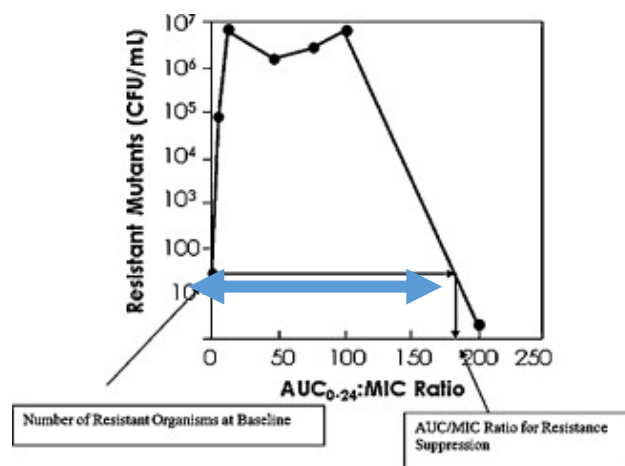


Figura 9: Cambios en la susceptibilidad de una subpoblación poco susceptible de *P. aeruginosa* a garenoxacino en función de la relación AUC/CMI (Tam et al., 2007a).



Esta distribución hormética o en “U” invertida también ha sido evidenciada por VanScoy et al. (2013) (Figura 10). En este estudio se utilizó intencionadamente un inóculo inicial elevado (10^8 CFU/ml) para aumentar la probabilidad de la presencia de subpoblaciones resistentes. Este inóculo elevado es clínicamente relevante en circunstancias clínicas como la neumonía o infecciones en espacios cerrados como son la meningitis o abscesos intraabdominales. La dosificación de 750-375 mg de ceftolozan-tazobactam e incluso más elevadas evitó la amplificación de la resistencia a la asociación, demostrando que existe una relación entre la intensidad del régimen y la capacidad para destruir microorganismos en el sitio de infección primaria.

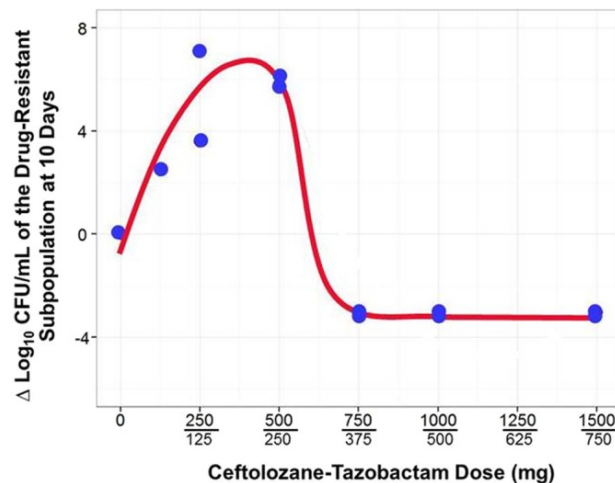


Figura 10. Relación entre la exposición de *Escherichia coli* a ceftolozan-tazobactam y cambios en la densidad bacteriana de la subpoblación resistente al antibiótico (Vanscoy et al. 2013).

Considerando que la relación general entre exposición y emergencia de resistencia se puede describir por un patrón de “U” invertida, hay tres factores que generalmente tienen un impacto en el valor de la forma máxima y exacta de la curva: el primero es el número de bacterias presentes o el tamaño del inóculo inicial. El segundo es la duración de la terapia y el tercero, la presencia y actividad de un sistema inmunológico competente en el individuo.



El tamaño del inóculo inicial favorece la aparición de mutantes resistentes, sobre todo si la población total está sometida a una presión antibiótica (Tam et al., 2005; 2007a, VanScoy et al., 2013). Pero otro principio simple e importante es que cuanto más prolongada es la terapia, más difícil es suprimir la amplificación de una subpoblación resistente. Un régimen que solo dura de 4 a 5 días puede proporcionar buen efecto bactericida y ser adecuado para minimizar la amplificación de una subpoblación mutante resistente. Sin embargo, extendiendo ese régimen a 10 días, puede causar el fracaso de la terapia por la aparición de resistencia, si no todas las bacterias fueron erradicadas.

Tam y col. (2007b) examinaron el efecto de la garenoxacina contra *Staphylococcus aureus*. Los autores evaluaron dos regímenes basados en modelos matemáticos extensos; un régimen con una relación AUC/CMI de 100 y otro con una relación de 280. El régimen de menor intensidad se eligió para suprimir la amplificación de la resistencia durante 4-5 días, mientras que el régimen más intenso fue elegido para suprimir dicha amplificación durante 10 días. De interés, se predijo que los regímenes proporcionarían la misma tasa máxima de muerte durante 4-5 días. El resultado se muestra en la Figura 11; como se predijo prospectivamente a partir del modelo matemático, ambos regímenes tienen exactamente la misma tasa de muerte a los 5 días sobre las bacterias susceptibles y las resistentes (Fig. 11A). Después de este período, el régimen menos intenso deja de ser eficaz, debido a la amplificación de la subpoblación resistente. Si la terapia se hubiese terminado el día 4 o 5, hubiese habido poca o ninguna amplificación de la población mutante resistente. Sin embargo, para eliminar las cepas menos susceptibles, fue necesaria la utilización de una exposición mucho más elevada, como puede evidenciarse en la Figura 11B.

Por lo que, para obtener una óptima relación exposición-respuesta, los regímenes deben ser muy intensos para maximizar el efecto bactericida y, a su vez, lo más cortos posible con el fin de suprimir al máximo la amplificación de las resistencias.

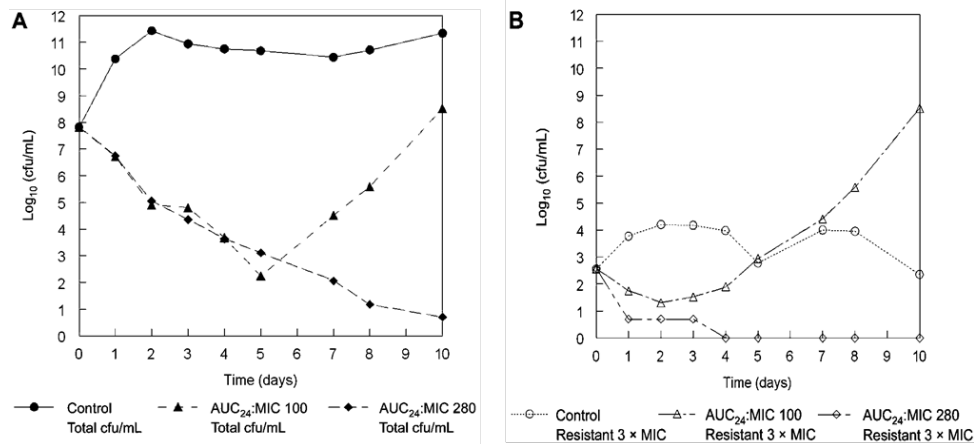


Figura 11: Efecto de la duración de dos regímenes de dosificación de garenoxacino sobre una cepa resistente de *Staphylococcus aureus* (Tam et al. 2007b). A) Población bacteriana susceptible. B) Población bacteriana resistente.

En la clínica real, la mayoría de los pacientes tienen un sistema inmunológico funcional; en particular, los pacientes tienen granulocitos que contribuyen a la muerte bacteriana. Drusano et al. (2010) demostraron que, dependiendo de la especie, los granulocitos pueden erradicar microorganismos hasta aproximadamente 10^5 - 10^6 UFC/g. Para *S. aureus* y *P. aeruginosa*, los granulocitos pueden eliminar hasta 50 UFC/g/día. En consecuencia, si el tratamiento antimicrobiano disminuye la población total del microorganismo aproximadamente de 10^2 - 10^3 UFC, como se evidencia en la Fig. 11, es muy probable que, si la terapia finaliza a los 5 días, la actividad del sistema inmune permita erradicar la población residual con una amplificación mínima de mutantes resistentes. Mantener un sistema inmunológico funcional es, por lo tanto, imprescindible para reducir la aparición de resistencias.

Además de reducir el uso innecesario de antibióticos, una de las formas más simples y efectivas para reducir la exposición es acortar los ciclos de tratamiento con antibióticos y profilaxis. Con raras excepciones (por ejemplo, bacteriemia debida a *S. aureus*, endocarditis, osteomielitis), no hay evidencia que respalde la mayoría de los regímenes posológicos de antibióticos de 10 a 14 días, que se basan más en la sabiduría convencional que en evidencias



sólidas. Las terapias de corta duración están ganando adeptos lentamente para infecciones del tracto urinario, otitis media aguda, amigdalofaringitis, la sinusitis y la neumonía (Mouton et al., 2011). El paradigma del curso corto es, en principio, ampliamente extensible a la amplia gama de prescripciones de antibióticos (incluida la profilaxis antibiótica perioperatoria) utilizada por cirujanos en entornos hospitalarios y ambulatorios (Oppelaar et al., 2019). Sin embargo, la problemática continúa respecto a la prolongación innecesaria de la profilaxis antibiótica perioperatoria a pesar de la amplia evidencia que sostiene una duración corta o incluso la administración de una dosis única (Saxer et al., 2009). Un gran estudio de cohorte demostró que la profilaxis antibiótica extendida después de la cirugía cardiovascular no disminuyó el riesgo de infección del sitio quirúrgico, pero en cambio aumentó el riesgo de aparición de portadores de patógenos resistentes a los antibióticos (Harbarth et al., 2000).

La curación clínica no necesariamente indica cura microbiológica porque el sistema inmunológico es capaz de eliminar las bacterias remanentes tras el tratamiento; por lo tanto, en un paciente no inmunodeprimido, las terapias más cortas no se asocian con peores resultados. Sin embargo, esto también depende del tipo de paciente/tipo de infección. El artículo de Chastre et al. (2003) fue fundamental para evidenciar en un ensayo controlado aleatorizado que comparó 8 frente a 15 días de terapia antimicrobiana para el tratamiento de neumonía asociada a la ventilación asistida, que los pacientes que recibieron el ciclo más corto tenían infecciones pulmonares recurrentes con menor frecuencia por patógenos multirresistentes (42,1% frente a 62%, corto frente a largo $p < 0,05$). Sin embargo, cuando ciertos patógenos como *Pseudomona aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* están involucrados, o en ciertas localizaciones, un enfoque personalizado que integre el juicio clínico, los biomarcadores y los resultados microbiológicos, parece más prudente que una estricta adhesión a un protocolo/duración fija de la terapia.



Otras estrategias que se han utilizado para controlar el desarrollo de resistencias es la utilización cíclica y secuencial de antibióticos. Pero múltiples estudios han demostrado que esta práctica fomenta la aparición de altos niveles de resistencia múltiple a los antibióticos utilizados, aumentando el riesgo de expansión a otras poblaciones bacterianas, dadas las posibilidades de adquisición de material genético exógeno presentes en las bacterias. En cuanto a la utilización de combinaciones de antibióticos, está justificado en pacientes críticos o en infecciones específicas con microorganismos que presenten con frecuencia fenotipos hipermutantes, como es el caso de *Pseudomonas* (Mouton et al., 2011).

Dado que a veces es difícil distinguir clínicamente la resolución de la infección cuando la respuesta inflamatoria aún está en curso, los biomarcadores pueden ayudar a tener criterios objetivos para detener la terapia antimicrobiana. Entre los posibles biomarcadores disponibles (IL6 y CPR, etc.), la procalcitonina (PCT) es la mejor estudiada de estos marcadores y en varios estudios clínicos controlados, ha demostrado ser útil para reducir el uso inadecuado de antibióticos y guiar la duración del tratamiento, excepto en dos condiciones, en la disfunción renal y el fallo cardíaco congestivo (Covington et al., 2018). La PCT es un péptido precursor de la hormona calcitonina; el nivel de PCT se eleva en respuesta a varios estímulos proinflamatorios, como la cirugía por traumatismos graves y las infecciones. Durante la insuficiencia renal, el aclaramiento de PCT se reduce; pero por lo general, muestra una disminución rápida en las mediciones de seguimiento cuando el paciente se recupera y su monitorización dinámica puede ser útil. La aplicación de la terapia guiada por PCT se ha utilizado principalmente para infecciones respiratorias y sepsis. Se ha demostrado que la cinética dinámica de la PCT a lo largo del tiempo (disminución del 80-90% de la concentración máxima) reduce los eventos adversos asociados a la infección, la mortalidad a los 28 días y el costo de hospitalización en la sepsis (Kyriazopolou et al., 2020) y en el caso de infecciones respiratorias leves ha permitido reducir en un 60-70% el inicio de la terapia antibiótica (Adembri et al., 2020). En casos de neumonía, la monitorización dinámica de la PCT permite una interrupción más temprana de la terapia antimicrobiana con



reducciones en la duración del tratamiento antibiótico que oscilan entre el 25% y el 40% según el cuadro clínico. En un metanálisis, que incluyó 1075 pacientes sépticos, hubo una reducción de la duración del tratamiento con antibióticos (6 días frente a 8 días) después de la terapia guiada por PCT en comparación con la atención estándar, sin un peor resultado clínico [Prkno et al., 2013).

La proteína reactiva C (CRP) es otro biomarcador disponible y validado clínicamente que puede ser útil para guiar la duración de la terapia con antimicrobianos. La especificidad y sensibilidad mostrada en el diagnóstico de infecciones bacterianas es menor que en el caso de la procalcitonina, aunque de momento no hay estudios sobre su uso para reducir la duración de los tratamientos antibióticos, dada la tendencia actual puede que pronto haya información relacionada con la resolución de la infección y su prognosis (Heffernan et al., 2018).

Por todo lo anteriormente expuesto, es fundamental promover estrategias de tratamiento temprano y eficaz para reducir el incremento del microorganismo infeccioso y maximizar el efecto antibacteriano, evitando la infradosificación para suprimir o disminuir la amplificación potencial de subpoblaciones mutantes resistentes, así como controlar la duración de los tratamientos que podrían contribuir a dicha amplificación. Para una revisión exhaustiva de potenciales biomarcadores para monitorización de patologías infecciosas son muy recomendables los artículos recientemente publicados por Zandstra et al (2021) y Qureshi y Niazi (2021).

2.4. Consideraciones FC/FD y dosis de antibióticos antiguos y nuevos

El desarrollo de un nuevo medicamento puede necesitar entre 12 y 15 años desde que se empieza a investigar un principio activo hasta que está disponible para su aplicación clínica. Hay múltiples etapas en el proceso de investigación y desarrollo que se indican en la Figura



12, tras las cuales el fármaco llega a comercializarse. Del número de moléculas que inicialmente se proponen, pocas llegan al final del proceso, puesto que deben cumplir los múltiples requisitos de eficacia y seguridad necesarios para su comercialización.

Los antimicrobianos son diferentes a otros fármacos porque el receptor final se encuentra en el microbio y el efecto del fármaco, y por tanto la relación exposición-respuesta, involucra más al microorganismo que a un efecto/modificación de un mecanismo fisiológico en el organismo superior. Por ello, es posible el estudio de la relación exposición-respuesta para optimizar las dosis en sistemas experimentales para su posterior traslación a la especie de destino.

El estudio de la farmacocinética del fármaco permite estimar el régimen de dosificación que debe dar como resultado la exposición deseada en los modelos experimentales e *in vitro*. Por ello, facilita una elección racional entre los fármacos candidatos en estudios preclínicos y apoya la determinación de la dosis y exposiciones en los estudios de Fase 3.

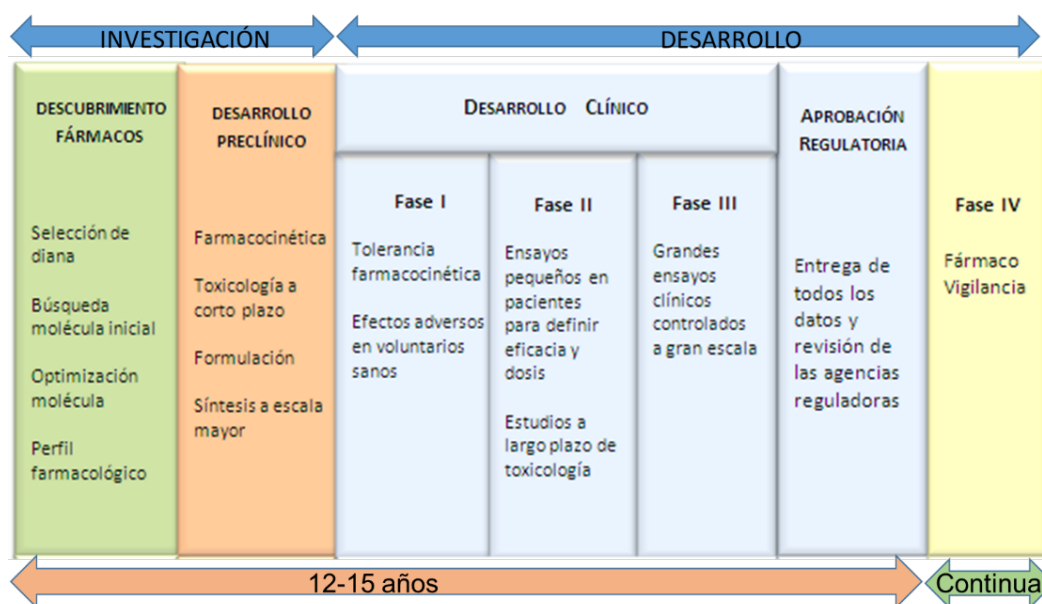


Figura 12: Etapas en la investigación y desarrollo de un nuevo fármaco (tomado de Ritter et al., 2020)



Cuando se desea un cierto índice objetivo de FC/FD (por ejemplo, la relación AUC/CMI) para cada individuo dentro de la población, esto debería ser cierto no solo para la media de la población, sino también para la parte de la población con una tasa de eliminación superior y, por tanto, una exposición inferior a la media. Por ello se han desarrollado programas informáticos de farmacocinética poblacional que realizan simulaciones virtuales, integrando los datos obtenidos de modelos *in vitro* e *in vivo* o de datos clínicos y engloban todas las variables, para poder realizar predicciones sobre las relaciones exposición-respuesta más adecuadas frente a un patógeno dado. Estas simulaciones pueden dirigir las condiciones a fijar en las distintas fases de desarrollo de los fármacos (dosis, intervalos de dosificación, puntos de corte óptimos para asegurar la eficacia frente a distintas CMI de un patógeno dado, etc.), o incluso posteriormente pueden ser trasladadas al entorno específico de grupos de pacientes con condiciones y necesidades específicas. Uno de los programas más utilizados es la simulación de Monte Carlo, que puede trabajar con diferentes grados de complejidad y que puede aplicarse incluso para predecir el efecto de estrategias de dosificación inadecuadas, en el caso de pacientes con necesidades incrementadas debido a sus condiciones patológicas de base (Adembri et al, 2020).

En el pasado, los agentes antimicrobianos se desarrollaron más en base a métodos de prueba y error y muchos obtuvieron la licencia de comercialización antes de que los ensayos clínicos se hicieran obligatorios (Podolsky, 2010). En consecuencia, para estos fármacos, la información para optimizar los regímenes de dosificación mediante el uso de relaciones exposición-respuesta no está disponible fácilmente; en todo caso, no está claro si los regímenes de dosificación utilizados actualmente son óptimos o incluso eficaces en la mayoría de los casos. Por otro lado, incluso si los ensayos comparativos se realizaron en el pasado para determinar si un antibiótico era o no inferior o superior a otro, los regímenes de dosificación a menudo se modifican con el tiempo.



Estos cambios en los regímenes de dosificación plantean un problema importante porque los antibióticos antiguos sin patente son cada vez más recetados a los pacientes, ahora que la resistencia emergente crea un desafío cada vez mayor en el tratamiento antimicrobiano, en particular de bacterias Gram-negativas. En muchos casos, los microorganismos ahora son completamente resistentes a los medicamentos de uso común y algunos de estos agentes antiguos se utilizan como último recurso, de ahí la limitación actual de aplicación en ámbitos veterinarios donde habían quedado relegados. Ejemplos de estos microorganismos incluyen productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) o metalo-beta-lactamasas Nueva Delhi (NDM-1). Fármacos antiguos, como la colistina y la fosfomicina, se deben usar sin ninguna certeza de que se están aplicando los regímenes de dosificación correctos (Adembri et al 2020). Es necesario por ello una reevaluación urgente de estos fármacos, incluyendo el establecimiento de las relaciones FC/FD y la dosis óptima.

Además, se deberían establecer como prioridades el desarrollo de criterios para reevaluar la aprobación e indicación de todos los antimicrobianos actualmente disponibles, dando prioridad a los agentes más antiguos que son necesarios para el manejo de patógenos multirresistentes, y establecer un proceso obligatorio para la reevaluación de las indicaciones y los regímenes de dosificación. La autorización para la comercialización debería ser otorgada por un período de tiempo limitado (por ejemplo, 5 años) en lugar de una duración ilimitada, puesto que la sensibilidad de los microorganismos puede variar y por tanto, afectar a los puntos de corte y en definitiva, a la dosificación a emplear en los pacientes.

2.5. Aplicaciones FC/FD de antibióticos a grupos de población específicos

Como ya se ha ido exponiendo, para prevenir o minimizar la aparición de resistencias, los regímenes de dosificación deben exhibir una alta eficacia no solo para las bacterias susceptibles, sino, preferiblemente, también para las bacterias con diversos grados de



resistencia que pueden existir en pequeñas cantidades dentro de la población. La dosificación subóptima de antimicrobianos se ha atribuido a peores resultados clínicos; sin embargo, se ha demostrado que cuando se alcanzan índices farmacocinéticos/farmacodinámicos que maximizan la actividad antibiótica frente a un patógeno dado, se obtienen mayores porcentajes de curación clínica y menor mortalidad. La dosificación óptima de antimicrobianos para lograr adecuados objetivos de FC/FD en pacientes individuales continúa siendo un desafío, puesto que, en general, las dosis registradas para los antibióticos se obtienen con frecuencia de estudios realizados solo en voluntarios sanos y a menudo no tienen en cuenta las diferencias farmacocinéticas relevantes que se dan en pacientes afectados por distintas patologías de base.

En el caso de pacientes críticos, las diferentes patologías subyacentes pueden influir de forma determinante en la cinética de los fármacos y por tanto, provocar una exposición de los microorganismos a concentraciones inadecuadas de antibióticos. Si no se tienen en cuenta las necesidades específicas y se realiza un ajuste racional de la dosis, los cambios en la concentración pueden predisponer al fallo clínico, emergencia de resistencias antibióticas e incluso la aparición de efectos tóxicos derivados del fármaco (Roberts et al., 2014; Abdul-Aziz et al., 2015; Adembri et al., 2020).

Por ello, la monitorización farmacoterapéutica (MFT), es decir, la determinación de la concentración de un fármaco en un líquido corporal (generalmente en sangre), se ha ido incorporando a muchos antimicrobianos, lo que ha facilitado en gran medida las tareas de optimización de la FC/FD, ya que incluso en una población de pacientes específica hay grandes variaciones interindividuales en los procesos LADME.

En particular, el paciente crítico puede estar afectado por variaciones en los parámetros farmacocinéticos que se pueden resumir en la siguiente figura:

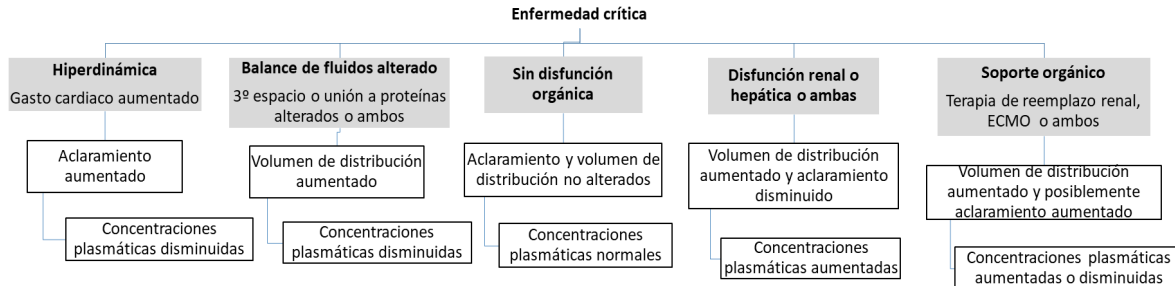


Figura 13: Rango de alteraciones patofisiológicas en pacientes críticos y sus efectos en la concentración plasmática (Roberts et al., 2015).

Pero hay que destacar que, en el mismo paciente, la situación patológica puede cambiar en cuestión de horas, con lo que la monitorización farmacoterapéutica es fundamental, especialmente en pacientes sépticos donde la cobertura antimicrobiana es decisiva para la supervivencia del individuo (Adembri et al 2020).

Al aplicar los principios farmacocinéticos, el clínico puede determinar si una dosis adecuada de antimicrobiano llegará al patógeno o patógenos. Los estudios FC describen parámetros como la concentración máxima (C_{max}) y la exposición acumulada (AUC) para un período de tiempo determinado. Pero las propiedades fisicoquímicas del antimicrobiano también deben considerarse para predecir su disposición. Primero, la solubilidad relativa del antimicrobiano tiene un impacto significativo en su volumen de distribución (V_d) y afectará a la selección de fármacos y las dosis que se espera alcancen una penetración adecuada en el sitio de la infección. Debido a que las infecciones pueden ocurrir fuera del sistema vascular, la concentración de antibiótico medida en el plasma es a menudo solo una estimación de la concentración real en el lugar de la infección y puede sobrestimar o subestimar la concentración real de antimicrobiano que llegará al patógeno. Algunos antibióticos se distribuyen mal por ciertos compartimentos anatómicos como son los huesos, el líquido cefalorraquídeo o la piel (Abdul-Aziz et al., 2015).



Por ejemplo, la mayoría de los β -lactámicos tienen una relación hueso: suero entre 0,1 y 0,3. Este hecho concuerda con la naturaleza hidrofílica de estos antibióticos, por lo que, en el caso del tratamiento de osteomielitis, serían necesarias dosis dentro del rango más alto para alcanzar concentraciones adecuadas. En contraste, las fluoroquinolonas son lipofílicas y tienen V_d elevados y, por lo tanto, pueden lograr relaciones de concentración hueso:plasma más altas que van desde 0.35 (ciprofloxacino) a 0.75 (levofloxacino). En general, un V_d alto implica que el fármaco se distribuye ampliamente a los tejidos (lipófilo), mientras que un V_d bajo, que es similar al de agua extracelular (0.1 a 0.7 L/kg), sugiere que el fármaco se localiza fundamentalmente en plasma (hidrofílico).

La reanimación con fluidoterapia o la alteración del medio interno que provocan muchas patologías graves puede aumentar mucho el volumen donde deben distribuirse los antibióticos, lo que, en el caso de fármacos hidrofílicos, puede producir cambios muy significativos; por ello se requerirá del uso de dosis de carga para asegurar la adquisición temprana de concentraciones terapéuticas. Los antibióticos lipofílicos, por otro lado, no están muy influenciados por los cambios de volumen del medio interno y pueden no requerir de modificaciones en la dosificación inicial (Roberts et al., 2015).

Como la albúmina es la principal proteína de unión en plasma, para la mayoría de los antibióticos, sus concentraciones deben ser consideradas al implementar y ajustar los regímenes de dosificación. La hipoalbuminemia (<25 g/L) tiene un impacto directo en la FC de los antibióticos, particularmente en aquellos que se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, como ceftriaxona y ertapenem. Los niveles bajos de albúmina en plasma, en estos casos, aumentan la fracción libre de fármaco, que es la que está disponible para ejercer su actividad antimicrobiana. Al aumentar el fármaco libre, la hipoalbuminemia probablemente aumenta el V_d y el aclaramiento del antimicrobiano, lo que lleva a concentraciones más bajas y posiblemente subóptimas hacia el final del intervalo de dosificación (Hoo et al., 2017).



La eliminación es el parámetro farmacocinético final a considerar. El riñón puede excretar antimicrobianos y sus metabolitos por filtración glomerular o por secreción a nivel de túbulo contorneado proximal. Los medicamentos que son hidrofílicos y que generalmente están sujetos a aclaramiento renal también suelen eliminarse mediante diálisis. Sin embargo, moléculas grandes (> 1000 Da), como la vancomicina, se eliminan mal por hemodiálisis, aunque la disponibilidad de filtros de alto flujo ha aumentado la eliminación de estos fármacos. Las moléculas más pequeñas, como los antibióticos β -lactámicos y aminoglucósidos, son eliminadas en gran medida por la hemodiálisis, aunque el grado de aclaramiento es típicamente menor que con una función renal normal. Si bien la eliminación renal puede reducirse en caso de insuficiencia renal aguda o fallo renal, las condiciones hiperdinámicas como la sepsis, aumento de la precarga ventricular después de una fluidoterapia agresiva y la administración de vasoconstrictores, pueden aumentar el aclaramiento renal, aumentando la perfusión renal hasta el triple de la tasa normal, lo que puede ocasionar el fracaso del tratamiento a pesar de la elección adecuada de antimicrobianos.

A pesar de que estos principios se aplican, en teoría, a todos los fármacos críticos, la optimización de la FC/FD se ha aplicado principalmente, en la práctica clínica, a los betalactámicos, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. De todos modos, no es posible en esta exposición tratar de incluir toda la información disponible en los distintos grupos de antibióticos, de la que existen buenas revisiones; por ello solo apuntaré algunas conclusiones a las que se ha llegado con algunos grupos.

Perfusión continua o prolongada de betalactámicos

Los β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) son fármacos tiempo dependientes y su actividad depende del porcentaje acumulativo de tiempo en el que la



concentración de fármaco libre supera la CMI ($f T > CMI$). Para conseguir bacteriostasis, la concentración de fármaco libre debe superar la CMI en un 35-40%, 30% y 20% del intervalo de dosificación para cefalosporinas, penicilinas y carbapenémicos, respectivamente. Sin embargo, para conseguir el máximo efecto bactericida, se requiere una cobertura del 60-70%, 50% y 40%, respectivamente, para estas clases de β -lactámicos. Los diferentes valores de $T > CMI$ requeridos para suprimir la resistencia pueden explicarse en parte por las diferentes características farmacodinámicas de los diferentes betalactámicos. Hay moléculas, como la piperacilina, que actúan solo en 1 proteína de fijación a penicilina (PFP) tienen una actividad bactericida baja o casi ausente y son más dependientes del efecto del inóculo. Por el contrario, los carbapenémicos, que inhiben más de 2 de las principales PFPs, no se ven afectados por el efecto del inóculo y muestran una alta actividad bactericida. Las cefalosporinas, como la ceftazidima, que es capaz de inhibir no más de 2 PFPs, tienen un comportamiento intermedio (Adembri et al, 2020).

Para mejorar la consecución del objetivo de FC/FD, se pueden administrar β -lactámicos en dosis mayores, con mayor frecuencia o mediante una infusión prolongada o continua, junto con una dosis de carga inicial. Numerosos estudios han demostrado que la infusión prolongada (≥ 3 horas) o la infusión continua permite el mantenimiento de concentraciones por encima de la CMI durante un período más largo dentro del intervalo de dosificación y tiene una mayor probabilidad de alcanzar los objetivos de FC/FD que la dosificación en bolos intermitentes estándar. Aunque se han realizado muchas revisiones y metaanálisis para comparar los beneficios clínicos de la administración prolongada (infusión continua y extendida) versus bolos intermitentes, hasta la fecha los resultados no son concluyentes debido a diferencias en los parámetros de inclusión de los pacientes en los estudios, dosis diferentes, patógenos con diferente susceptibilidad o la administración concomitante de otros antibióticos (Dulhunty et al., 2015; Williams et al. 2019).



La mayoría de los antibióticos β -lactámicos son estables durante al menos 24 horas a temperatura ambiente y, por tanto, pueden administrarse como infusión continua de 24 horas o como infusión prolongada. Sin embargo, ciertos β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos (imipenem, meropenem y doripenem), ampicilina y algunas cefalosporinas no son estables a temperatura ambiente durante 24 horas completas. Como resultado, estos antibióticos son más adecuados para administrarlos en infusión prolongada o extendida, para mejorar la exposición mientras se mantiene la estabilidad. Factores adicionales a considerar en la utilización de infusiones prolongadas incluyen el acceso intravenoso limitado, compatibilidad con fármacos usados concomitantemente y la restricción de la movilidad del paciente. Es probable que la infusión prolongada tenga el mayor beneficio en los enfermos y/o en pacientes con infecciones secundarias por patógenos con CMI más altas, y su uso debe ser racionalizado por los médicos en función de los factores de riesgo y el entorno clínico (Williams et al. 2019).

La monitorización terapéutica es probable que no esté justificada en infecciones relativamente leves y/o de bajo riesgo de patógenos menos susceptibles. Sin embargo, en poblaciones con grandes variaciones y FC impredecible, como en pacientes críticamente enfermos, obesos, con quemaduras y neutropenia febril, o aquellos con infecciones debidas a patógenos con CMI altas, la monitorización de β -lactámicos puede tener más relevancia clínica. Además, se justifica con cierto escepticismo si esta estrategia incide de forma importante en el control de las resistencias a los antimicrobianos. No obstante, y teniendo en cuenta que las desventajas son mínimas, la perfusión continua o prolongada de betalactámicos se ha convertido en el tratamiento de referencia.



Aminoglucósidos

La monitorización farmacoterapéutica para esta clase de fármacos hace tiempo que forma parte de la rutina en la práctica clínica en muchos centros, principalmente con el objetivo de disminuir la toxicidad (especialmente la nefrotoxicidad y la ototoxicidad).

Los aminoglucósidos son el típico ejemplo de antibióticos dependientes de la concentración, con el cociente $C_{\text{máx}}/\text{CMI}$ ($> 8-10$ para una eficacia óptima) como el índice FC/FD más importante, lo que hace que la administración de una única dosis diaria de esta clase de fármacos sea la opción lógica; además, este modo de administración puede reducir la nefrotoxicidad. Sin embargo, sigue habiendo una cierta incertidumbre sobre el modo óptimo de administración cuando se desea una sinergia con antibióticos betalactámicos, como ocurre en el tratamiento de la endocarditis enterocócica (Adembri et al, 2020).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estudios con animales, sigue defendiéndose la administración de varias dosis al día de aminoglucósidos para estas situaciones, a pesar de que las recomendaciones actuales suelen recomendar la administración de dos dosis diarias en lugar de tres, y algunas incluso recomiendan la dosis única, incluyendo las infecciones por bacterias Gram positivas. Si se utiliza una única dosis diaria, no es necesario controlar los niveles máximos, ya que la alta dosis administrada asegura una concentración máxima suficiente. Únicamente se deben controlar los niveles mínimos para descartar la acumulación del fármaco y, por tanto, la posible toxicidad.

Colistina

El parámetro FC/FD que mejor describe el éxito de la terapia y la probabilidad de supresión de la aparición de resistencia con colistina es la relación AUC/CMI. Una dosis de carga del profármaco colistimetato parece apropiada para evitar la subexposición en el tratamiento de



infecciones graves. El fundamento de este enfoque se basa en el lento aumento de las concentraciones plasmáticas de la colistina formada (de muchas horas a días) (Tsuji et al., 2019). La terapia inhalada también parece ser útil, ya que la nebulización ayuda a lograr una alta exposición pulmonar (Athanasia et al., 2012). La colistina, debido a su alta probabilidad de inducir resistencia, nunca se debe administrar sola, incluso si se administra en dosis altas.

Fluoroquinolonas

Comparadas con otros antibióticos, las fluoroquinolonas tienen una curva de concentración plasmática-tiempo más plana, C_{max} más baja y una vida media más prolongada. Esta C_{max} más baja puede ser debida a su mayor penetración en tejidos debido a una baja unión a proteínas plasmáticas. Para este grupo, el índice asociado a la supresión de resistencias es el cociente AUC/CMI, con valores descritos por encima de 250. La terapia con fluoroquinolonas en pacientes de UCI ha disminuido durante los últimos años, debido a la rápida aparición de resistencias después de su uso (Adembri et al, 2020). A pesar de la potencial actividad sinérgica de los betalactámicos y las fluoroquinolonas, se ha evidenciado que existe un riesgo incrementado de emergencia de resistencia de Enterobacteriaceas con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), no observado con la asociación con aminoglucósidos, probablemente debido a mutagénesis por exposición a las fluoroquinolonas (Heffernan et al., 2018).

3. Aproximaciones futuras no antibióticas para combatir enfermedades bacterianas

En un futuro próximo, posiblemente haya herramientas no farmacológicas y/o terapias no antibióticas para combatir las enfermedades bacterianas. Existen ya estrategias avanzadas en este sentido que enumeraré brevemente y que se presentan en la Tabla 3.



La inmunoterapia es el enfoque alternativo más desarrollado para combatir las infecciones bacterianas mediante la aplicación de anticuerpos monoclonales. De hecho, el bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal IgG₁ desarrollado en ratones transgénicos, es capaz de unirse y neutralizar la toxina B de *Clostridium difficile*, responsable de diarreas asociadas al uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente en ancianos, y que ya se ha aprobado por la FDA (Giacobbe et al. 2020). El actoxumab, desarrollado por los mismos laboratorios, está en fase III, y es capaz de unirse a la toxina A.

Otra estrategia está representada por la utilización de bacteriófagos modificados genéticamente que pueden diseñarse para distintos fines, como producir enzimas que degraden las biopelículas bacterianas tras la infección, para sobreexpresar genes capaces de reprimir los sistemas de reparación del ADN bacteriano, liberar genes capaces de producir patógenos más susceptibles a los antibióticos o para expresar péptidos y toxinas antimicrobianos, información extensamente revisada por Dabrowska y Abedon (2019). Actualmente, ya existe una formulación constituida por un bacteriófago que ha recibido la aprobación de la FDA para su aplicación limitada a la industria alimentaria (Luong et al., 2020).

Los ejemplos más relevantes de otros enfoques potencialmente adecuados para tratar infecciones bacterianas son los siguientes:

. Interferencia con "Quorum sensing" (Figura 14). El quorum sensing es el sistema de comunicación bacteriano para coordinar el comportamiento y la producción de factores de virulencia e inhibición de la expresión del gen que controla las fluctuaciones en la densidad de la población bacteriana. Este sistema produce y libera moléculas señalizadoras denominadas autoinductores que aumentan de concentración en función de la densidad celular. La detección de umbrales estimulatorios mínimos de autoinductores lleva a una alteración de la expresión de genes. Los beneficios que logran los gérmenes en entornos con



elevadas densidades de población, como ocurren en las biopelículas o biofilms, es el aumento de la resistencia bacteriana a detergentes y antibióticos, puesto que la densa matriz extracelular y las membranas externas de las células protegen el interior de la comunidad. Son responsables de infecciones bacterianas asociadas a: endocarditis, caries dentales, infecciones del oído medio, osteomielitis, infecciones médicas relacionadas con implantes, catéteres, infecciones pulmonares crónicas, etc. En algunos casos, la resistencia a antibióticos puede incrementarse más de 1000 veces (Mukherjee y Bassler, 2019).

. Lisinas, como las proteínas sintetizadas por bacteriófagos que degradan el peptidoglicano, las endolisinas pueden manipularse genéticamente y se encuentran actualmente en ensayos clínicos (Gutiérrez et al., 2018; Mirski et al., 2019).

. Fármacos sintéticos que imitan a los péptidos antimicrobianos naturales (“Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides”, SMAMPs) que, además de mostrar cierta actividad contra las bacterias, también son capaces de volver a sensibilizar las bacterias resistentes a los antibióticos tradicionales (Mirski et al., 2019; Ghosh et al., 2019).

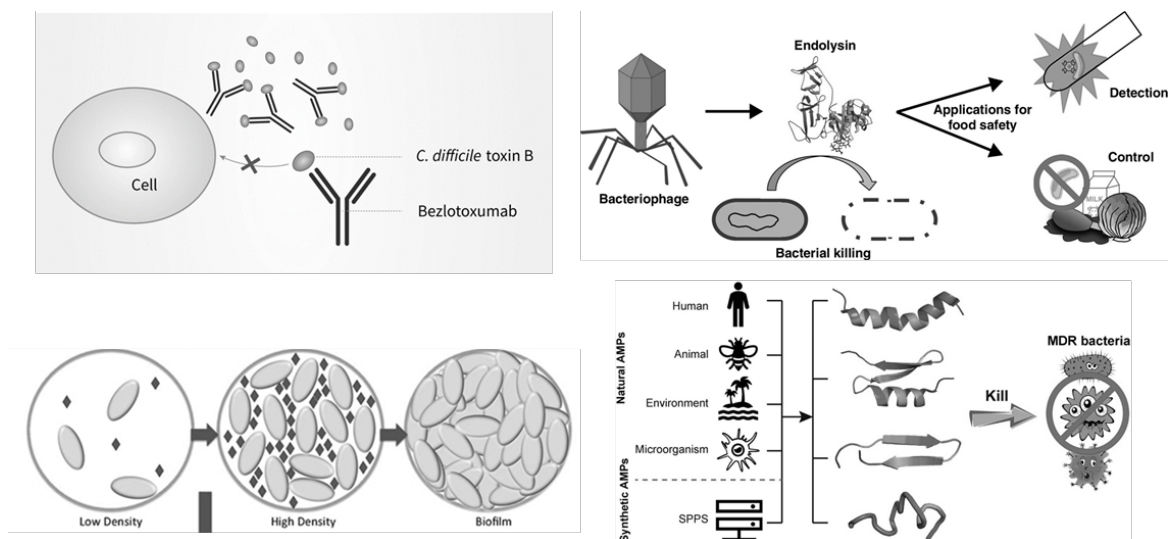


Figura 14. Aproximaciones no antibióticas en desarrollo para el tratamiento de infecciones bacterianas



. Péptidos Reguladores de la defensa innata (IDR) que, aunque dotados únicamente de actividad inmunomoduladora, han demostrado proteger a los animales de la muerte debido a infecciones bacterianas graves (Ghosh et al., 2019).

. Transplante Fecal que involucra la introducción de microbioma desde un donante sano a un intestino enfermo. Aunque el mecanismo de acción no está claramente dilucidado, se utiliza para infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* debidas a disbiosis gastrointestinal.

. Probióticos, también utilizados para disbiosis gastrointestinales. Dentro de las especies utilizadas se incluyen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* y cepas no patógenas de *E. coli* y *Bacillus* spp.

. Ingeniería genómica: utilizando el sistema CRISPR-Cas 9 (“clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats-CRISP-associated protein 9”), componente clave del sistema inmunitario adaptativo bacteriano, que tiene como objetivo neutralizar "la invasión de material genético extraño", como bacteriófagos, plásmidos y transposones. CRISPR-Cas9 se une a secuencias específicas “extrañas” y provoca cortes en el ADN guiado por pequeñas moléculas de ARN; por último, las escinde utilizando la actividad nucleasa del sistema. Mediante esta tecnología se podrían eliminar los genes de virulencia y de resistencia a los antibióticos en bacterias patógenas (Ghosh et al., 2019; Majumder et al, 2020).

Estrategia	Ventajas frente a terapia convencional con antibióticos	Posibles desventajas
Terapia con Fagos	• Selectividad frente a cepas específicas de bacterias • Abierto a ingeniería genética • Productos farmacéuticos auto-replicantes	• Inmunogenicidad • Farmacocinética • Liberación de endotoxinas bacterianas • Preparaciones inadecuadas que fallen eliminando endotoxinas y pirógenos • Desarrollo de resistencias
Lisinas	• Abierto a ingeniería genética • Selectividad frente a cepas específicas de bacterias • No propenso al desarrollo de resistencias	• Producción • Falta de conocimiento suficiente



CRISPR/Cas9	• Puede ajustarse para variedad de aplicaciones antimicrobianas • Revertir el uso de antibióticos • Especificidad por cepas patogénicas	• Producción a gran escala costosa • Toxicidad
Péptidos antimicrobianos	• No propenso al desarrollo de resistencias • Actividad de amplio espectro, dependiendo de la aplicación	• Producción a gran escala costosa • Toxicidad • Susceptibles a proteólisis
Bacteriocinas	• Especificidad por cepas patogénicas • Resistencia al calor y UV	• Producción a gran escala costosa • Susceptibles a proteólisis
SMAMPs	• Fácil síntesis • No propenso al desarrollo de resistencias • Actividad de amplio espectro, dependiendo de la aplicación	• Toxicidad • Ruta de administración
Péptidos IDR	• Modulan el sistema inmune • No desarrollan resistencias, pues no tienen actividad directa antimicrobiana	• Producción a gran escala costosa • Susceptibles a proteólisis
Probióticos	• Disponibilidad fácil	• Mayoritariamente para infecciones intestinales
Anticuerpos	• No dañan la microflora • Selectividad para cepas específicas de bacterias	• Altos costes de producción • Pobre vida útil

Tabla 3: Alternativas más importantes a los antibióticos: ventajas y desventajas (Ghosh et al., 2019). SMAMP: Miméticos sintéticos de péptidos antimicrobianos; IDR: Péptidos reguladores de las defensas innatas.

Sin embargo, de momento, a pesar de todas las investigaciones que se están llevando a cabo, los antimicrobianos siguen siendo la columna vertebral del tratamiento de las infecciones bacterianas, por lo que el uso prudente de los mismos es imprescindible para preservar su valiosa actividad.

4. Particularidades de la Optimización del uso de Antibióticos en Medicina Veterinaria

El uso de antibióticos en Medicina Veterinaria se inició paralelamente al uso en Medicina Humana. Su utilización en animales de producción no solo estuvo orientada al tratamiento y



prevención de enfermedades infecciosas, sino también a su uso como promotores del crecimiento, en donde niveles subterapéuticos de antibióticos producían un aumento de los parámetros productivos (Economou y Gousia, 2015). Las hipótesis de los mecanismos de acción por los cuales producen este efecto promotor son, entre otros, el que puedan producir la estimulación de la síntesis intestinal de vitaminas, la reducción del número de bacterias en el tracto intestinal y por tanto, de la competencia por los nutrientes entre microorganismos y hospedador, la inhibición de bacterias dañinas, la reducción de la estimulación del sistema inmune o la modificación del metabolismo de la flora saprofita a nivel ruminal que modificaría los índices de conversión de los alimentos (Giguere, 2013). El uso como promotores de crecimiento está desde 2006 prohibido en la Unión Europea, pero sigue siendo aceptado en otros países como Estados Unidos y China (Economou y Gousia, 2015).

La rápida emergencia y diseminación de los mecanismos de resistencia antimicrobiana, junto con la baja disponibilidad de nuevos antibióticos, ha cambiado completamente la situación de la medicina actual, retornándonos a la época donde la mortalidad por enfermedades infecciosas era elevada. Este aumento de la mortalidad, junto con el incremento de los costes sanitarios, convierte a la resistencia a los antibióticos en una de las mayores amenazas para la Salud Pública a nivel mundial, pues pone en peligro todos los avances conseguidos por la medicina moderna (Ventola, 2015).

El resistoma bacteriano está formado por todos los elementos genómicos presentes en una bacteria que codifican la resistencia antimicrobiana, pudiéndose encontrar tanto expresados como silenciados. Estos elementos son potencialmente transferibles de unas bacterias a otras a través de elementos genéticos móviles bien conocidos. Esta transferencia puede darse entre bacterias de la misma y de distintas especies, entre bacterias patógenas, comensales y oportunistas, de animales, humanos o que se encuentren presentes en el medio ambiente. Así mismo, las bacterias resistentes son capaces de transmitirse entre humanos, animales y el medio ambiente. Por lo tanto, para poder frenar el avance de la resistencia antimicrobiana, es



necesario que la abordemos en su totalidad a través del concepto One Health, Una Sola Salud, por el cual se reconocen las interconexiones directas e indirectas que existen entre los sectores humano-animal-medioambiental, y se solicita la colaboración e interacción entre los expertos de los tres campos para abordar el problema de la resistencia (Piffaretti, 2016). Los veterinarios siempre hemos tenido interiorizado el concepto ONE HEALTH, ya que nuestro lema en el escudo desde 1922 es “HIGIA PECORIS, SALUS POPULI”, la higiene del ganado, la salud del pueblo.

Con el aumento reciente en la prevalencia de bacterias multirresistentes en muchas partes del mundo y la ausencia de nuevos antibióticos en un futuro inmediato, hay un interés creciente en optimizar la administración de los antibióticos ya existentes con el fin de mejorar los resultados clínicos, reducir la toxicidad y evitar o, al menos, disminuir la posibilidad de selección y aparición de resistencias a los antimicrobianos. La presencia de bacterias resistentes en los animales es una preocupación en la sanidad pública, ya que pueden actuar como reservorios de genes de resistencia, facilitando su mantenimiento, evolución y expansión (Labro y Bryskier, 2014). La transferencia de bacterias resistentes a los humanos por los animales de granja se observó por primera vez hace más de 35 años, cuando se encontraron altas tasas de resistencia a los antibióticos en la flora intestinal tanto de los animales de granja como de los granjeros. Más recientemente, los métodos de detección molecular han demostrado que las bacterias resistentes en animales de granja llegan a los consumidores a través del consumo de productos cárnicos. Esto ocurre a través de la siguiente secuencia de eventos: 1) el uso de antibióticos en animales destinados a la producción de alimentos elimina o suprime bacterias susceptibles, permitiendo prosperar a las bacterias resistentes a los antibióticos; 2) las bacterias resistentes se transmiten a los humanos a través del consumo de alimentos; 3) estas bacterias pueden causar infecciones en humanos que pueden tener consecuencias adversas para la salud.



En este sentido, los animales de abasto han sido más estudiados que los de compañía. Sin embargo, el contacto estrecho que se produce entre las mascotas y sus dueños y la coyuntura de que, para ambos, se utilicen los mismos antibióticos para resolver infecciones, ha adquirido recientemente relevancia (Labro y Bryskier, 2014). De hecho, ya se ha descrito un aumento en la incidencia de bacterias Gram negativas resistentes e incluso de cepas productoras de carbapenemasas indiferenciables de las encontradas en humanos (Rubin y Pitout, 2014).

El uso agrícola de antibióticos también afecta al microbioma del medio ambiente. Hasta el 90% de los antibióticos administrados al ganado se excreta en la orina y las heces; luego se dispersa ampliamente a través de fertilizantes, aguas subterráneas y escorrentía superficial. Además, antibióticos como las tetraciclinas y la estreptomicina se han utilizado para fumigación en árboles frutales para actuar como pesticidas, aunque este tipo de aplicación representa una proporción mucho menor del uso general de antibióticos, la extensión geográfica resultante puede ser considerable. Esta práctica también contribuye a la exposición de microorganismos en el medio ambiente a agentes que inhiben su crecimiento, alterando la ecología ambiental, aumentando la proporción de microorganismos resistentes frente a sensibles. También pueden contribuir al problema los productos antibacterianos vendidos con fines higiénicos o de limpieza, ya que pueden limitar el desarrollo de inmunidad a antígenos ambientales en la población humana y animal. En consecuencia, la versatilidad del sistema inmunológico puede estar comprometida, posiblemente aumentando la morbilidad y mortalidad debida a infecciones que normalmente no serían virulentas (Whatkins y Bonomo, 2016).

A lo largo del siglo XX, la producción global ganadera se ha incrementado drásticamente, lo que ha sido posible mediante la intensificación de la producción animal y la selección genética dirigida a la eficacia en los índices de conversión del alimento. Sin embargo, esta intensificación ha supuesto un coste; existe una evidencia contrastada de que estas elevadas



densidades de población y el estrés productivo al que se ven sometidas incrementan el riesgo de aparición de enfermedades infecciosas en los animales. La vacunación y el uso de antimicrobianos han sido los instrumentos fundamentales para mitigar el impacto de las enfermedades infecciosas en la sanidad, el bienestar y la producción animal. Sin embargo, muchas enfermedades limitantes de la producción en el ganado no pueden ser controladas satisfactoriamente con la vacunación, particularmente en aquellos individuos muy seleccionados por su productividad, donde las fuentes metabólicas se redirigen hacia la producción a expensas del sistema inmune. Por ello, algunos sistemas ganaderos altamente productivos dependen de los antimicrobianos para controlar la producción que se vería mermada por enfermedades infecciosas complejas. Por lo que los ganaderos se enfrentan a un importante desafío: deben reducir el uso de antibióticos sin reducir la salud, bienestar e índices productivos de sus animales (Economou y Gousia, 2015).

Para resolver los problemas (como, por ejemplo, de protección inadecuada y salud pública) relacionados con el uso incorrecto o abuso de los agentes antimicrobianos veterinarios, es esencial establecer su uso racional mediante la optimización de los regímenes posológicos. La utilización de modelos FC/FD es una herramienta que permite investigar y optimizar los regímenes de dosificación, vinculándolos con sus efectos clínicos. Actualmente, estos principios se utilizan en el desarrollo de antibióticos específicamente dirigidos para su uso en Medicina Veterinaria, así como en investigación para establecer regímenes que permitan eliminar las bacterias patógenas que afectan a las especies domésticas, reduzcan la probabilidad del desarrollo de portadores y disminuyan la probabilidad de aparición de bacterias resistentes en el campo de la veterinaria (Toutain et al., 2002; McKellar et al., 2004; Ahmad et al., 2016; Luo et al., 2019). El uso racional de antimicrobianos es una inquietud de nuestro grupo de trabajo desde hace muchos años. De hecho, nuestro equipo ha publicado numerosos artículos de investigación con distintos grupos antibióticos en especies animales desarrollando estos aspectos. De ahí que seamos capaces de apreciar una serie de características diferenciales con respecto a lo que sucede en Medicina Humana. Por enumerar



algunas características que pueden hacer difícil establecer generalidades, señalar que el número de especies a estudiar es mucho más numeroso, cada una de ellas con características específicas que las hacen muy diferentes a nivel farmacocinético; incluso existen diferencias según el fin productivo al que se dedique su explotación (ganado de carne o de leche), la raza, la edad; la aparición de efectos tóxicos puede darse en unas especies y no en otras, etc.

En el ámbito de la Salud Humana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualiza de manera periódica desde 2005 el listado de antimicrobianos de importancia crítica para la Medicina Humana, agrupándolos en tres categorías: de importancia crítica, muy importantes o importantes.

En el caso de la Sanidad Animal, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2019) ha publicado la última actualización de la categorización de los antibióticos de uso veterinario que incluye todos los tratamientos y los clasifica según el riesgo que representa su uso en la potencial transmisión de resistencias a la especie humana. Esta clasificación distingue 4 categorías (Tabla 4):

La categoría A ("Evitar") incluye antibióticos que actualmente no están autorizados en medicina veterinaria en la UE. Estos medicamentos no pueden usarse en animales productores de alimentos y pueden administrarse en animales de compañía y équidos (no dirigidos al consumo humano) solo en circunstancias excepcionales.

La categoría B ("restringir") incluye antibióticos de importancia crítica en medicina humana, cuyo uso debe restringirse con el objetivo de mitigar el riesgo para la salud pública.

La categoría C ("Precaución") cubre los antibióticos para los cuales existen alternativas en medicina humana en la UE, pero solo algunas alternativas están disponibles en ciertas



indicaciones veterinarias. Estos antibióticos solo deben usarse cuando no haya opciones disponibles en la categoría D que sean clínicamente efectivas.

La categoría D ("Prudencia") incluye antibióticos que deben usarse como tratamientos de primera línea, siempre que sea posible. Deben usarse de manera prudente, evitando su uso innecesario y los largos periodos de tratamiento, y el tratamiento grupal debe limitarse a situaciones en las que el tratamiento individual no es factible.

En esta revisión de la categorización se incorpora como novedad una serie de factores a tener en cuenta:

. Vía de administración: La EMA, en su propósito de evitar o minimizar el riesgo de aparición de resistencias, acordó considerar más a fondo la ruta de administración como un criterio para refinar la categorización. En función de la vía elegida, la probabilidad de selección de mutantes resistentes varía. Así, considera que el mayor reservorio de resistencias a antimicrobianos, después de la administración de un antibiótico, ocurre tras la exposición de la flora intestinal.

. Indicaciones para uso veterinario y disponibilidad de antimicrobianos alternativos de menor riesgo, por lo que en parte el enfoque de la categorización va dirigido al impacto en la salud animal.



Categoría		Familia antibiótica
Categoría A (Evitar uso)	• Carbapenems y otros penems • Lipopéptidos • Fosfomicina • Cefalosporinas de última generación • Glicopéptidos • Gliciliclinas • Monobactámicos	• Amidinopenicilinas • Ácido pseudomónico • Oxazolidinonas • Carboxipenicilinas y ureidopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasa • Riminofenazinas • Antibióticos para el tratamiento de tuberculosis y otros micobacterianos
Categoría B (Restringir)	• Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	• Polimixinas • Quinolonas
Categoría C (Precaución)	• Aminoglucosidos • Aminopenicilinas combinadas con betalactamasas • Anfenicoles • Rifamicinas	• Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación • Macrólidos • Lincosamidas • Pleuromutilinas
Categoría D (Prudencia)	• Aminopenicilinas • Polipéptidos cíclicos (bacitracina) • Nitrofuranos • Nitroimidazoles • Tetraciclinas	• Penicilinas: naturales, de espectro estrecho y sensibles a betalactamasas • Antibacterianos esteroideos (ácido fusídico)* • Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato reductasa y combinaciones

Tabla 4: Categorización de los antibióticos en medicina veterinaria.

En base a esto, establece una clasificación de vías de administración:

- Tratamiento local (ej: antimamíticos, gotas óticas u oculares).
- Tratamiento parenteral individual (IV, IM o SC).
- Tratamiento oral individual (comprimidos o bolo oral).
- Tratamiento inyectable a grupo (metafilaxia justificada apropiadamente).
- Tratamiento oral en agua a grupo (metafilaxia justificada apropiadamente).
- Tratamiento oral en premix a grupo (metafilaxia justificada apropiadamente).

El objetivo de esta clasificación es establecer Guías de “buenas prácticas” en la prescripción y administración de antimicrobianos en veterinaria. Estas guías, como recoge el texto,



deberán tener en cuenta tanto la categoría de los antimicrobianos como la vía de administración.

La categorización de antibióticos en base al riesgo de generación de resistencias en humana depende de numerosos factores que varían con el tiempo (usos prácticos en cada país, eficacia del antimicrobiano, nuevas indicaciones, nuevas resistencias...), por lo que debe considerarse un aspecto complejo y dinámico que deberá estar sujeto a revisiones periódicas. Es muy importante señalar que, mientras no se contemple en la legislación, no existe infracción posible por este concepto, pero debe ser obligación moral en la práctica veterinaria su seguimiento por la repercusión que puede tener en la salud pública y en la salud animal.

Otro aspecto muy importante para la elección racional de los antibióticos dentro de la categorización expuesta es disponer de herramientas asequibles y rápidas para realizar el diagnóstico bacteriológico y de test de susceptibilidad antimicrobiana (TSA) para las infecciones que afectan a las especies domésticas, de manera que aseguren la optimización y control de la prescripción y uso de los antibióticos.

Los test de susceptibilidad antimicrobiana (TSA), tanto en medicina veterinaria como en humana, proporcionan una predicción del resultado clínico de un tratamiento antibiótico, aunque no siempre sean infalibles. Pero el problema adicional en veterinaria para la interpretación de los TSA es que no hay criterios interpretativos específicos de especie (ej., puntos de corte clínicos), como sí los hay en medicina humana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Los TSA se consideran uno de los factores más importantes en la selección de antibióticos para el uso clínico veterinario; los tres objetivos fundamentales a alcanzar son: la selección del antibiótico más apropiado en interés del bienestar del animal que ha de ser tratado, asegurar unas buenas prácticas que tengan en cuenta los riesgos en salud pública y la



provisión de buenos datos de vigilancia epidemiológica, que son una herramienta fundamental para la detección de nuevos mecanismos de resistencia (Mather et al., 2016).

En 2015, se estableció el Comité Veterinario para los test de susceptibilidad antimicrobiana (VetCAST), dependiente del EUCAST, con el objetivo de asesorar en todos los aspectos relacionados con las bacterias patógenas de origen animal y de aquellas con potencial zoonótico. Sus fines son la estandarización de métodos para la realización de TSA, por un lado, para asegurar la reproducibilidad de los datos y por tanto, la validez de las estimaciones de prevalencia de resistencias y, por otro, el establecimiento de criterios de interpretación apropiados para dichas pruebas (Toutain et al., 2017).

Pero en el caso de veterinaria existen múltiples factores a considerar. Por ejemplo, para intentar establecer Puntos de Corte Clínicos para cada especie, cada antibiótico puede ser administrado por varias vías, usando formulaciones de duración corta, intermedia o prolongada. La administración por vía oral se puede realizar de forma única o aplicarla a colectividades en forma de piensos medicados o en el agua de bebida. Para estos productos y especialmente en la vía oral, la biodisponibilidad puede ser muy variable, porque la extensión y velocidad de absorción depende del comportamiento individual o del grupo animal. La consecuencia es que existen amplias diferencias interindividuales en el perfil farmacocinético que afectan a la exposición sistémica de los antimicrobianos y por tanto, a su resultado terapéutico. Algunas modalidades de administración son específicas de medicina veterinaria, como es el caso de la administración intramamaria en especies productoras de leche, donde incluso no hay un concepto de cómo desarrollar un punto de corte clínico basado en concentraciones del antibiótico en leche tras su administración local en la ubre. Por otro lado, dentro de una misma especie hay diferencias en la disposición de los fármacos y su respuesta (por ejemplo, entre pre-rumiantes y rumiantes adultos); incluso la selección genética ha ocasionado características bien diferenciadas entre razas, lo que es particularmente evidente en perros y aves. Si a este complejo panorama añadimos las



variaciones farmacocinéticas ocasionadas por la enfermedad respecto a individuos sanos y las variaciones dentro de los antibióticos de un mismo grupo, el establecimiento de los Puntos de Corte Clínicos basados en los principios FC/FD se hace mucho más complicado en Medicina Veterinaria (Toutain et al., 2017).

En humana, el Punto de Corte FC/FD fijado por el EUCAST se toma como la CMI más alta para la que un índice FC/FD puede ser alcanzado en una población determinada, dados unos regímenes de dosificación estándar y teniendo en cuenta los intervalos de predicción más bajos del 95-99% para la población. Para los antibióticos veterinarios no existen datos clínicos robustos que puedan respaldar esos Puntos de Corte Clínicos, por lo que solo se pueden establecer tras la exploración de las CMI posibles (no probables) entre las que la curación clínica es probable, estimada de la aplicación de los principios FC/FD en datos clínicos y pre-clínicos. En resumen, VetCAST computa una serie de Probabilidades de Alcanzar el Objetivo (“Probability of Target Attainment” o PTA) del tratamiento a partir de perfiles de concentración plasmática, sin considerar datos clínicos. Por poner un ejemplo, en caso de enfermedades asociadas con varios patógenos como el Síndrome Respiratorio Bovino (SRB), se utilizará la CMI más alta de los gérmenes causales para establecer el punto de corte óptimo del índice FC/FD (Toutain et al., 2017). Por lo que será necesario conocer:

- . la farmacocinética del antibiótico en la especie de destino tras la administración por una ruta específica
- . el valor objetivo de un índice FC/FD para el patógeno que proporcione una alta probabilidad de curación clínica o bacteriológica
- . el rango usual de CMI de un patógeno dado para esa enfermedad específica

Muy recientemente, el 13 de enero de 2021, el Comité para Productos Medicinales de Uso Veterinario (CVMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA/CVMP/849775/2017) publicó un documento de reflexión para revisar y ajustar las dosis establecidas para



antibióticos veterinarios con el fin de mantener su efectividad y limitar la selección de patógenos resistentes. En él se establece que un cambio en la dosis puede tener implicaciones en la seguridad del animal a tratar, en los tiempos de supresión, riesgos en el medio ambiente y, cuando es aplicable, en el consumidor final. Este documento realiza una revisión exhaustiva de los principios FC/FD aplicables y presenta dos ejemplos desarrollados para amoxicilina y oxitetraciclina (y sus distintas formulaciones). No pretende ser una guía de uso con instrucciones regladas, sino una aplicación de principios para intentar una aproximación en la armonización del uso de los antibióticos en las especies animales, tal y como se ha establecido en Medicina Humana. Pero evidencia la complejidad inherente al establecimiento de estos puntos de corte clínicos en Medicina Veterinaria, dada la variedad de especies animales a tratar, vías de administración, formulaciones aplicadas y periodos de supresión necesarios para evitar la aparición de residuos antibióticos en los productos dirigidos al consumo humano y reducir su impacto a nivel medioambiental.

5. Alternativas a los Antibióticos en producción animal

Para proponer alternativas al uso de los antimicrobianos y reducir su consumo, se debe considerar que el objetivo primordial de los mismos es el tratamiento de las enfermedades infecciosas, y que estas pueden prevenirse mediante inmunización y la aplicación de estrictas medidas de higiene y bioseguridad.

En España, se ha conseguido una reducción importante del consumo de antibióticos en los animales de renta, gracias a la implementación de los Programas Reduce que se pusieron en marcha con el primer Plan Nacional (PRAN 2014-18) y que se ha ampliado a otras especies en el nuevo Plan (PRAN 2019-21). Según los últimos datos publicados por el PRAN, en el ámbito de la sanidad animal, en 2019 se ha registrado una reducción del 13,6 % en las ventas de antibióticos veterinarios (27,2 mg/PCU). Con estas últimas cifras, las ventas totales de antibióticos de uso veterinario muestran una reducción del 58,8 % entre 2014 y 2019.



Pasando así España de los 418,8 mg/PCU registrados en 2014 a los 172,4 mg/PCU en 2019, más cerca de la media europea (107 mg/PCU) en 2018.

Aun así, se deben explorar alternativas para intentar reducir más aún el uso de los antibióticos y la amplificación de resistencias, no solo transmisibles entre los animales, sino a la especie humana. A continuación, voy a tratar de forma resumida algunas posibilidades que se encuentran avanzadas, sobre todo en porcino, bovino y aves, muchas de ellas anteriormente citadas para Medicina Humana.

Aparte de la inmunización, otra forma de prevenir la aparición de enfermedades es la mejora de la flora bacteriana intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, fitoquímicos, polifenoles, extractos de plantas o fitobióticos, aceites esenciales de plantas, enzimas y ácidos orgánicos, según lo revisado por Callaway et al. (2008), Tellez et al. (2015) y Tellez y Latorre (2017), para mejorar la resistencia a la enfermedad, especialmente en los sistemas intensivos de producción animal.

Es un hecho que el uso indiscriminado de antibióticos puede inducir una alteración del microbioma intestinal, provocando una menor producción de ácidos grasos de cadena corta y aumentando el pH a nivel luminal del tracto gastrointestinal distal. El número de especies bacterianas valiosas excede con creces el de especies patógenas y son esenciales para la vida (Tellez y Latorre, 2017). La salud del microecosistema microbiano intestinal contribuye en gran medida a la funcionalidad del sistema inmunológico, al aprovechamiento de los nutrientes y proporciona menos espacio para la colonización de patógenos. En aves, se ha demostrado una disminución significativa de la colonización por *Salmonella* después de la administración de bacterias anaerobias comensales. El bajo número de *Butyricoccus pullicaecorum*, recientemente descubierto aislado del ciego de pollos de engorde, se ha correlacionado positivamente con la enfermedad inflamatoria intestinal, y la enfermedad se revirtió después de la administración oral de dicha bacteria. Además, las levaduras



seleccionadas con propiedades adecuadas, o ciertas cepas modificadas genéticamente, podrían usarse como probióticos. Aunque la mejora de la salud intestinal parece prometedora, es necesario investigar la eficacia y los mecanismos subyacentes (Tellez et al., 2015).

El uso de fagos está bastante investigado, ya que se caracterizan por la especificidad y la neutralización selectiva del patógeno de interés durante la fase lítica de su ciclo de vida. Además, el uso de fagos es compatible con el uso de otros antimicrobianos, ya que no existe influencia entre estos tratamientos. Aunque prometedor, el uso de fagos se ha limitado al tratamiento de infecciones tópicas en humanos, neutralización de patógenos transmitidos por alimentos en animales y control de patógenos de plantas. Aunque se consideran más específicos que los antibióticos, presentan una especificidad variable, influenciada principalmente por el título de fagos. Por lo tanto, se deben considerar los efectos de los fagos sobre la microbiota, aunque se espera que sean menores que los de los antibióticos (Pollock et al., 2020).

La investigación sobre péptidos antimicrobianos está aumentando y el conocimiento adquirido está mostrando el camino para futuras aplicaciones farmacéuticas. Los péptidos antimicrobianos pueden ser una alternativa a los antibióticos tradicionales, aunque se ha demostrado que algunos de ellos tienen efectos tóxicos en las células de mamíferos. Una categoría de péptidos antimicrobianos que carecen de toxicidad son las bacteriocinas, que son péptidos sintetizados ribosómicamente, algunas ya utilizadas como conservantes de alimentos. La nisina A, una bacteriocina producida por las bacterias del ácido láctico, se usa actualmente en más de 50 países, y la FDA de los Estados Unidos propone una ingesta diaria de hasta 2.9 mg por persona por día. En general, se pueden incorporar en un producto alimenticio como aditivo en forma de compuesto purificado, como fermento, o añadiendo el microbio productor como cultivo iniciador. Aun así, se ha informado que las bacteriocinas en los sistemas de producción de alimentos reducen la *Listeria* en solo 1 o 2 unidades log₁₀. Por lo tanto, las bacteriocinas podrían ser suficientes para la destrucción de patógenos solo si



forman parte de un sistema en el que se utilizan varios tratamientos antimicrobianos de baja eficacia para producir un producto alimenticio seguro. Además, la optimización de la producción de bacteriocinas, posiblemente a través de ingeniería genética, podría incrementar su eficacia. Aunque su aplicación de momento solo se está utilizando en la obtención de productos alimenticios, se han propuesto para el control de zoonosis, pero antes deben determinarse su estabilidad *in vivo*, la ruta de administración adecuada y posibles problemas de toxicidad (Vidovic y Vidovic, 2020).

Otra posible alternativa a los antimicrobianos es el uso de bacterias depredadoras. *Bdellovibrio* y microorganismos asociados han mostrado una actividad potencial contra ciertas bacterias patógenas en varias localizaciones. El arsenal de DNasas y proteasas que poseen muestra una actividad inespecífica contra bacterias Gram-negativas. Una de las principales ventajas de estas bacterias depredadoras es que actúan con bastante eficacia incluso en biopelículas bacterianas. Se ha demostrado que *Bdellovibrio bacteriovorus* y *Micavibrio aeruginosavorus* pueden destruir patógenos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas putida*, sin discriminar entre cepas resistentes y sensibles a antibióticos. Otro factor interesante de su biología es que podrían servir como organismos antibióticos y probióticos. La administración de *B. bacteriovorus* redujo el contenido en ciego de *Salmonella enterica*. Además, se han utilizado eficazmente en el tratamiento de enfermedades oculares como la provocada por *Shigella flexneri* en conejos y *Moraxella bovis* en vacas. Por el contrario, existen algunas limitaciones en cuanto a su posible aplicación, ya que la eliminación de bacterias no es completa, quedando una pequeña cantidad de bacterias indemne (Bratanis et al., 2020). Además, aunque se consideran aeróbicos, o al menos microaerófilos, pueden destruir la flora natural de las cavidades corporales y en ambientes en los que existen bacterias Gram-positivas, podría disminuir la eficacia de la depredación. Por lo tanto, es evidente que se necesita más investigación sobre la interacción entre las bacterias depredadoras, el huésped y la microbiota comensal (Economou y Gousia, 2015).



Otras alternativas que se han explorado son la utilización de nanopartículas (NPs) portadoras de distintas moléculas (óxido de zinc, plata, capsaicina, óxido nítrico u otros iones) que son capaces de inducir estrés oxidativo sobre las estructuras bacterianas a las que se unen; inmunoglobulinas (IgY) de la yema de huevo útiles en infecciones intestinales en aves; inhibidores del “quorum sensing”; utilización de inmunoestimulantes aplicados en pienso como: minerales (selenio, zinc), aminoácidos (arginina, leucina), vitaminas (A, E, C), plantas (*Astragalus*, *Echinacea*), polisacáridos naturales (polisacáridos de algas, chitosan, ganoderan, lentinan, etc), preparaciones microbianas (vacuna BCG, subunidad B de la toxina del cólera, muroetasina, *Mycobacterium phlei*, prodigiosin), extractos bacterianos (β -glucano, peptidoglicano), adyuvantes inmunológicos (Freund, liposomas, aluminio, propolis), hormonas y análogos (hormona del crecimiento, metalotioneina, timopentina, timosinan), químicos (cimetidina, imiquimod, levamisol, ácido poliinosínico, ubenimex) y citoquinas biológicas. Y otras alternativas ampliamente revisadas por Sharma et al. (2018), Pollock et al. (2020) y Bajagai et al. (2020).

6. Futuras aproximaciones al tratamiento de infecciones

Actualmente, se están investigando estrategias que no impliquen la destrucción de las bacterias, como son desarmar los mecanismos que causan la enfermedad (por ejemplo, inhibir la producción de endotoxinas), privar de nutrientes a los microorganismos de manera que no puedan proliferar en el hospedador (ej. hierro), modular la respuesta del hospedador frente al patógeno o proteger el microbioma del hospedador mediante probióticos.

Los descubrimientos que utilizan la genómica molecular han proporcionado los medios para comprender mejor los microorganismos capaces de producir antibióticos y los patógenos, además de la transmisión de genes de resistencia entre bacterias. Se han examinado los genomas de organismos que producen antibióticos naturales, como las especies de



Streptomyces del suelo, organismos marinos y plantas, y se han identificado las vías biosintéticas. La manipulación genética de tales vías ha producido nuevos metabolitos con actividad antibiótica y ha demostrado que existe un número sustancial de posibles nuevas dianas en las bacterias, incluidas aquellas que podrían reducir la virulencia. Los genes fundamentales para la supervivencia de los patógenos también son posibles nuevos objetivos, así como mecanismos de acción que no han sido previamente investigados, como la ADN polimerasa III, la proteína de división celular FtsZ o proteínas de unión a fibronectina (Adembri et al., 2020). Los avances en química analítica, biología sintética y bioinformática también están haciendo posible superar las barreras al descubrimiento de nuevos fármacos antibióticos. Utilizando estas técnicas, se puede sintetizar una gran cantidad de nuevos compuestos y luego analizar su actividad utilizando química combinatoria. Se espera que estas estrategias, en un futuro próximo, sean capaces de generar nuevos compuestos con nuevas actividades antimicrobianas que palién la deficiencia actual, en síntesis, investigación y comercialización de nuevos antibióticos.

Epílogo y Compromiso Académico

En conclusión, la ciencia no viene a sustituir la intuición clínica, sino a elevarla. Cuando optimizamos una dosis basada en un modelo de Monte Carlo o en una simulación PK/PD, estamos honrando la misma curiosidad que llevó a los pioneros de la era antibiótica a salvar millones de vidas.

La farmacología es, en esencia, el control magistral sobre la interacción entre la materia y la vida. Mi compromiso firme es seguir integrando el rigor de la Farmacología Clínica en la salud pública contemporánea, no desde la frialdad del laboratorio, sino desde la calidez de quien entiende que curar es un acto de amor y responsabilidad hacia todas las especies.



La lucha contra la resistencia antimicrobiana requiere una alianza global sin precedentes. Requiere que científicos, clínicos, veterinarios, ambientólogos, políticos y ciudadanos trabajemos juntos bajo el paraguas de Una Sola Salud. Requiere que reconozcamos nuestra interdependencia con los animales, con los ecosistemas y con las generaciones futuras. Como bien señala el marco de One Health para la gestión global y local a lo largo del ciclo de vida de los antimicrobianos, la gestión integral —desde la innovación hasta la eliminación— es esencial para preservar la eficacia de los antimicrobianos, mitigar la resistencia y salvaguardar la salud global, la salud animal, la seguridad alimentaria y los ecosistemas (Communications Medicine, 2025).

La pandemia de COVID-19 nos mostró con crudeza que los patógenos no respetan fronteras. La resistencia antimicrobiana nos muestra que los genes de resistencia tampoco lo hacen. Viajan en el agua que bebemos, en los alimentos que consumimos, en el aire que respiramos. No hay soluciones nacionales para un problema global; no hay soluciones sectoriales para un problema sistémico.

Asumo este escaño con toda la responsabilidad del mundo, bajo el firme lema que guía nuestro trabajo y que hoy, en esta tierra de Laguardia, resuena con más fuerza que nunca:

"Higia Pecoris, Salus Populi" (La higiene del ganado es la salud del pueblo).

Que nuestra labor académica sirva para iluminar el camino hacia un futuro donde los antibióticos sigan siendo ese milagro que salva vidas, donde la resistencia sea contenida por la inteligencia y la colaboración, y donde la salud de todos los seres —humanos, animales y ecosistemas— sea protegida como el bien preciado que es.

Muchas gracias.



Referencias

- Abdul-Aziz, M.H., Lipman, J., Mouton, J.W., Hope, W.W., Roberts, J.A. (2015) Applying Pharmacokinetic/pharmacodynamics principles in critical ill patients: Optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med*, 36: 136-153
- Ahmad, I., Huang, L., Hao, H., Sanders, P., Yuan, Z. (2016) Application of PK/PD Modeling in Veterinary Field: Dose Optimization and Drug Resistance Prediction. *Biomed Res Int* :5465678.
- Ambrose, P.G., Bhavnani, S.M., Rubino, C.M., Louie, A., Gumbo, T., Forrest, A., Drusano, G.L. (2007) Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*, 44(1):79-86.
- Athanassa, Z.E., Markantonis, S.L., Foustieri, M.Z., Myrianthefs, P.M., Boutzouka, E.G., Tsakris, A., Baltopoulos, G.J. (2012) Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* , 38: 1779–1786.
- Bajagai, Y.S., Alsemgeest, J., Moore, R.J., Van, T.T.H., Stanley, D. (2020) Phytogetic products, used as alternatives to antibiotic growth promoters, modify the intestinal microbiota derived from a range of production systems: an in vitro model. *Appl Microbiol Biotechnol*, 104(24):10631-10640.
- Bratanis, E., Andersson, T., Lood, R., Bukowska-Faniband, E. (2020) Biotechnological Potential of *Bdellovibrio* and Like Organisms and Their Secreted Enzymes *Frontiers in Microbiology*, 11: 662.
- Bulitta, J.B., Hope, W.W., Eakin, A.E., Guina, T., Tam, V.H., Louie, A., Drusano, G.L., Hoobver, J.L. (2019) Generating Robust and Informative Nonclinical In Vitro and In Vivo Bacterial Infection Model Efficacy Data To Support Translation to Humans. *Antimicrob. Agents Chemother*, 63: e02307-18.
- Callaway, T.R., Edrington, T.S., Anderson, R.C., Harvey, R.B., Genovese, K.J., Kennedy, C.N, Venn, D.W., Nisbet, D.J. (2008) Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. *Anim Health Res Rev*, 9(2): 217-225.



Chastre, J., Wol, M., Fagon, J.Y., Chevret, S., Thomas, F., Wermert, D., Clementi, E., Gonzalez, J., Jusserand, D., Asfar, P., Perrin, D., Fieux, F., Aubas, S. and the Pneum A Trial Group. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA*, 290: 2588–2598.

Collignon P. (2015) Antibiotic resistance: are we all doomed? *Intern Med J*, 45(11):1109-15.

Covington, E.W., Roberts, M.Z., Dong, J. (2018) Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*, 38(5):569-581.

Dabrowska, K. y Abedon, S.T. (2019) Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev*, 83(4): e00012-e00019

Drusano, G.L. (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of ‘bug and drug’. *Nat. Rev. Microbiol* 2, 289–300.

Drusano, G.L., Fregeau, C., Liu, W., Brown, D.L., Louie, A. (2010) Impact of burden on granulocyte clearance of bacteria in a mouse thigh infection model. *Antimicrob. Agents Chemother*, 54, 4368–4372.

Dulhunty, J.M., Roberts, J.A., Davis, J.S., Webb, S.A., Bellomo, R., Gomersall, C., Shirwadkar, C., Eastwood, G.M., Myburgh, J., Paterson, D.L., Starr, T., Paul, S.K., Lipman, J.; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group (2015) A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(11): 1298-1305.

Economou, V. y Gousia, P. (2015) Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infect Drug Resist*, 8:49-61.

EMA/CVMP (2021) Reflection paper on dose review and adjustment of established veterinary antibiotics in the context of SPC harmonisation (EMA/CVMP/849775/2017) <https://www.ema.europa.eu/en/dose-review-adjustment-established-veterinary-antibiotics-context-summary-product-characteristic-spc>.



Gadde, U., Kim, W.H., Oh, S.T., Lillehoj, H.S. (2017) Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. *Anim Health Res Rev*, 18(1):26-45.

Giacobbe, D.R., Dettori, S., Di Bella, S., Vena, A., Granata, G., Luzzati, R., Petrosillo, N., Bassetti, M. (2020) Bezlotoxumab for Preventing Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Studies. *Infect. Dis Ther*, 9: 481–494.

Gianvecchio, C., Lozano N.A., Henderson C., Kalhori P., Bullivant A., Valencia A., Su L., Bello G., Wong M., Cook E., Fuller L., Neal J.B., Yeh P. J. (2019) Variation in Mutant Prevention Concentrations. *Frontiers in Microbiology*, 10 Article 42.

Goldstein, R.C., Husk, G., Jodlowski, T., Mildvan, D., Perlman, D.C., Ruhe, J.J. (2014) Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: The risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control*, 42: 539–41

Giguère, S. (2013) Antimicrobial drug action and interaction. In: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editors. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 5th ed. Ames (IA): Blackwell Publishing; pp.: 1–10.

Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., Haldar, J. (2019) Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends Microbiol*, 27(4): 323–338.

Hara, G.L., Kanj, S.S., Pagani, L., Abbo, L., Endimiani, A., Wertheim, H.F., Amábile-Cuevas, C., Tattevin, P., Mehtar, S., Lopes Cardoso, F., Unal, S., Gould, I. (2016) Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*, 48(3):239-246.

Harbarth, S., Samore, M.H., Lichtenberg, D., Carmeli, Y. (2000) Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*, 101: 2916–2921.



- Heffernan, A.J., Sime, F.B., Lipman, J., Roberts, J.A. (2018) Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs*, 78(6):621-641.
- Hoo, G.S.R, Liew, Y.X., Kwa, A.L. (2017) Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamics principles. *In J Med Microb*, 35(3): 340-346.
- Hoelzer, K., Wong, N., Thomas, J., Talkington, K., Jungman, E., Coukell, A. (2017) Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence? *BMC Vet Res*, 13(1): 211.
- Kyriazopoulou, E., Liaskou-Antoniou, L., Adamis, G., Panagakim, A., Melachroinou, N., Drakou, E., Marousis, K., Chrysos, G., Spyrou, A., Alexiou, N., Symbardi, S., Alexiou, Z., Lagou, S., Kolonia, V., Gkavogianni, T., Kyprianou, M., Anagnostopoulos, I., Poulakou, G., Lada, M., Makina, A., Roulia, E., Koupetori, M., Apostolopoulos, V., Petrou, D., Nitsotolis, T., Antoniadou, A., Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2021) Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 203(2):202-210.
- Labro, M.T., Bryskier, J.M. (2014) Antibacterial resistance: an emerging 'zoonosis'? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 12(12):1441-1461.
- Liu, Y., Shi, J., Tong, Z., Jia, Y., Yang, B., Wang, Z. (2021) The revitalization of antimicrobial peptides in the resistance era. *Pharmacol Res*, 163: 105276
- Luo, W., Chen, D., Wu, M., Li, Z., Tao, Y., Liu, Q., Pan, Y., Qu, W., Yuan, Z., Xie, S. (2019) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents. *J Vet Sci*, 20(5):e40.
- Luong, T., Salabarria, A.C., Roach, D.R. (2020) Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? *Clin Ther*, 42(9):1659-1680.
- MacDougall, C. y Polk, R.E. (2005) Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*, 18(4):638-656.
- Majumder, M.A.A., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M., Gittens-St Hilaire, M. (2020) Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist*, 13:4713-4738.



- Mather, A. E., Reeve, R., Mellor, D. J., Matthews, L., Reid-Smith, R. J., Dutil, L., Haydon, D.T., Reid, S.W. (2016). Detection of rare antimicrobial resistance profiles by active and passive surveillance approaches. *PLOS ONE*, 11(7): e0158515.
- McAleenan, A., Ambrose, P.G., Bhavnani, S.M., Drusano, G.L., Hope, W.W., Mouton, J.W., Higgins, J.P.T., MacGowan, A.P. (2020) Methodological features of clinical pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of antibacterials and antifungals: A systematic review. *J. Antimicrob. Chemother*, 75, 1374–1389.
- McKellar, Q.A., Sanchez Bruni, S.F., Jones, D.G. (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6):503-14.
- Mirski, T., Lidia, M., Nakonieczna, A., Gryko, R. (2019). Bacteriophages, phage endolysins and antimicrobial peptides – the possibilities for their common use to combat infections and in the design of new drugs. *Ann Agric Environ Med*, 26(2), 203-209.
- Mohr, K.I. (2016) History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*, 398:237-272.
- Mouton, J.W., Ambrose, P.G., Canton, R., Drusano, G.L., Harbarth, S., MacGowan, A., Theuretzbacher, U., 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.
- Mukherjee, S., Bassler, B.L. (2019) Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol*, 17(6):371-382
- Oppelaar, M.C., Zijtveld, C., Kuipers, S., Ten Oever, J., Honings, J., Weijs, W., Wertheim, H.F.L. (2019) Evaluation of Prolonged vs Short Courses of Antibiotic Prophylaxis Following Ear, Nose, Throat, and Oral and Maxillofacial Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 145(7): 610-616.
- Osthoff, M., Siegemund, M., Balestra, G., Abdul-Aziz, M.H., Roberts, J.A. (2016) Prolonged administration of beta-lactam antibiotics—a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly*, 146, w14368.



- Piffaretti, J.C. (2016) Antibiotic resistance: the emergence of plasmid-mediated colistin resistance enhances the need of a proactive one-health approach. *FEMS Microbiol Lett*, 363(5): fnw034.
- Pollock, J., Low, A., McHugh, R., Muwonge, A., Stevens, M. P., Corbishley, A., & Gally, D. L. (2020). Alternatives to antibiotics in a One Health context and the role genomics can play in reducing antimicrobial use. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12): 1617 - 1621
- Prkno, A., Wacker, C., Brunkhorst, F.M., Schlattmann, P. (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 17(6): R291.
- Qureshi A., Niazi J.H. (2021) Biosensors for detecting viral and bacterial infections using host biomarkers: a review. *Analyst*, 145(24):7825-7848.
- Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., Loke, Y.K., MacEwan, D., Rang, H.P. (2020) Rang y Dale. Farmacología. 9ª ed. Elsevier. Pp: 792.
- Roberts, J.A., Abdul-Aziz, M.H., Lipman, J., Mouton, J.W., Vinks, A.A., Felton, T.W., Hope, W.W., Farkas, A., Neely, M.N., Schentag, J.J., Drusano, G., Frey, O.R., Theuretzbacher, U., Kuti, J.L., and International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*, 14(6):498-509.
- Rubin, J.E. y Pitout, J.D.D. (2014) Extended-spectrum β -lactamase, carbapenemase and AmpC producing Enterobacteriaceae in companion animals. *Veterinary Microbiology*, 170 (1-2): 10-18..
- Saxer, F., Widmer, A., Fehr, J., Soka, I., Kibatala, P., Urassa, H., Frei, R., Smith, T., Hatz, C. (2009) Benefit of a single preoperative dose of antibiotics in a sub-Saharan district hospital: minimal input, massive impact. *Ann Surg*, 249: 322–326.
- Sharma, C., Rokana, N., Chandra, M., Singh, B. P., Gulhane, R.D., Gill, J.P. S., Ray, P., Puniya, A. K., Panwar, H. (2018) Antimicrobial Resistance: Its Surveillance, Impact, and Alternative Management Strategies in Dairy Animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 4: 237



Tängdén, T., Ramos Martín, V., Felton, T.W., Nielsen, E.I., Marchand, S., Brüggemann, R.J., Bulitta, J.B., Bassetti, M., Theuretzbacher, U., Tsuji, B.T., Wareham, D.W., Friberg, L.E., De Waele, J.J., Tam, V.H., Roberts, J.A. (2017) The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med*, 43: 1021–1032.

Tam, V.H., Louie, A., Deziel, M.R., Liu, W., Leary, R., Drusano, G.L. (2005) Bacterial-population responses to drug-selective pressure: examination of garenoxacin's effect on *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*, 192(3): 420-428.

Tam, V.H., Louie, A., Deziel, M.R., Liu, W., Drusano, G.L. (2007a) The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: a new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(2): 744-747.

Tam, V.H., Louie, A., Fritsche, T.R., Deziel, M., Liu, W., Brown, D.L., Deshpande, L., Leary, R., Jones, R.N., Drusano, G.L. (2007b) Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis*, 195(12): 1818-1827.

Téllez, G., Lauková, A., Latorre, J.D., Hernandez-Velasco, X., Hargis, B.M., Callaway, T. (2015) Food-producing animals and their health in relation to human health. *Microb Ecol Health Dis*, 26:25876.

Téllez, G. y Latorre, J.D. (2017) Editorial: Alternatives to Antimicrobial Growth Promoters and Their Impact in Gut Microbiota, Health and Disease. *Front Vet Sci*, 4: 196.

Toutain, P.L., Bousquet-Mélou, A., Damborg, P., Ferran, A.A., Mevius, D., Pelligand, L. Veldman, K.T. y Lees, P. (2017) En route towards European Clinical Breakpoints for Veterinary Antimicrobial Susceptibility Testing: a position paper explaining the VetCAST Approach. *Frontiers in Microbiology*, 8: Article 2344.

Trivedi, A., Lee, R.E., Meibohm, B. (2013) Applications of pharmacometrics in the clinical development and pharmacotherapy of anti-infectives. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 6(2):159-70.



- Tsuji, B.T., Pogue, J.M., Zavascki, A.P., Paul, M., Daikos, G.L., Forrest, A., Giacobbe, D.R., Viscoli, C., Giamarellou, H., Karaikos, I., Kaye, D., Mouton, J.W., Tam, V.H., Thamlikitkul, V., Wunderink, R.G., Li, J., Nation, R.L., Kaye, K.S. (2019) International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*, 39: 10–39.
- Vanscoy, B., Mendes, R.E., Castanheira, M., McCauley, J., Bhavnani, S.M., Forrest, A., Jones, R. N., Okusanya, O.O., Friedrich, L.V., Steenbergen, J., Ambrose, P.G. (2013). Relationship between ceftolozane-tazobactam exposure and drug resistance amplification in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(9): 4134–4138.
- Ventola, C.L. (2015a) The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*, 40(4): 277-283.
- Ventola CL. (2015Bb) The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P T*, 40(5):344-352.
- Vidovic, N., Vidovic, S. (2020) Antimicrobial Resistance and Food Animals: Influence of Livestock Environment on the Emergence and Dissemination of Antimicrobial Resistance. *Antibiotics (Basel)*, 31;9(2):52.
- Watkins, R.R., Bonomo, R.A. (2016) Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. *Infect Dis Clin North Am*, 30(2):313-322.
- Williams, P., Cotta, M.O., Roberts, J.A. (2019) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of β -Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. *Semin. Respir. Crit. Care Med*, 40: 476–487.
- Zandstra J, Jongerius I, Kuijpers TW. (2021) Future Biomarkers for Infection and Inflammation in Febrile Children. *Front Immunol.*, 12: 631308.
- Zhou, J., Ledesma, K.R., Chang, K.T., Abodakpi, H., Gao, S., Tam, V.H. (2017) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Minocycline against *Acinetobacter baumannii*



in a Neutropenic Murine Pneumonia Model. *Antimicrob Agents Chemother*, 61(5):e02371-16