



Universidad de Navarra

Facultad de Farmacia y Nutrición

Meropenem treatment optimization in critically ill patients using PK/PD criteria. Pharmacoeconomic analysis included.

Optimización con criterios PK/PD de la terapia con meropenem en el paciente crítico. Análisis farmacoeconómico de resultados.

Ana Isabel Idoate Grijalba

Tesis doctoral



Universidad de Navarra

Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas
Facultad de Farmacia y Nutrición

TESIS DOCTORAL

Optimización con criterios PK/PD de la terapia con meropenem en el paciente crítico. Análisis farmacoeconómico de resultados.

Trabajo presentado por
Dña. ANA ISABEL IDOATE GRIJALBA
para obtener el grado de Doctor en Farmacia

Fdo.: Ana Isabel Idoate Grijalba
Pamplona, 2019

Dra. AZUCENA ALDAZ PASTOR y Dra. IRENE AQUERRETA GONZÁLEZ, ambas Profesoras del Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas de la Universidad de Navarra,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, titulado "OPTIMIZACIÓN CON CRITERIOS PK/PD DE LA TERAPIA CON MEROPENEM EN EL PACIENTE CRÍTICO. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE RESULTADOS", presentado por Dña. ANA ISABEL IDOATE GRIJALBA para optar al Grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas de la Universidad de Navarra. Considerando finalizado el trabajo, autorizan su presentación a fin de que pueda ser juzgado y calificado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente:

Dra. Azucena Aldaz Pastor

(Directora)

Dra. Irene Aquerreta González

(Co-directora)

Pamplona, 2019

*A mis padres, hermanos, mi abuela Carmen y a Ion,
por su paciencia, amor y comprensión en todos mis proyectos*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi profundo agradecimiento a la Dra. Azucena Aldaz Pastor, Consultora del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra y directora de esta tesis doctoral, por su gran dedicación en el proyecto y por la confianza depositada en mí en estos últimos años, especialmente en los momentos más complicados. La considero un gran ejemplo de sacrificio, constancia e ilusión por el trabajo. Gracias por todo en mayúsculas.

A la Dra. Irene Aquerreta González, Consultora del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra y codirectora de esta tesis doctoral, por su apoyo y confianza depositada en mí. Gracias por enseñarme sus conocimientos como farmacéutico clínico del Área de Cuidados Críticos.

A la Dra. Ana Ortega Eslava, Consultora del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra, por la gran ayuda que me ha brindado en este trabajo. Gracias por enseñarme la importancia de la investigación y ser un gran ejemplo de trabajo constante diario.

Al Dr. Jean-Baptiste Woillard, profesor de la Universidad de Limoges, responsable del departamento de Farmacología biológica y Farmacocinética del hospital de Dupuytren de Limoges, por su generosa y desinteresada ayuda, por hacerme sentir como en casa durante los meses pasados en Francia, por enseñarme sus conocimientos siempre con una sonrisa, por resolver todas mis dudas y por estar siempre disponible para mí. Le deseo lo mejor en esta bonita etapa que le espera.

Al Dr. Roger Jelliffe, profesor de medicina emérito, fundador y exdirector del laboratorio de farmacocinética aplicada y bioinformática (LABK) en el Children's Hospital de Los Ángeles y consultor de Enfermedades Infecciosas del mismo hospital. No tengo palabras suficientes de agradecimiento por todo lo que me enseñaste en mi estancia en Los Ángeles. Gracias por tu generosidad desinteresada, tus ganas de enseñar, tu sonrisa permanente, tu bondad y tu gran sentido del humor. Eres un verdadero ejemplo de ilusión por el trabajo bien hecho. He tenido el enorme placer de compartir aquel mes contigo y estoy muy agradecida.

A todo el equipo de LABK del Children's Hospital de Los Ángeles, gracias a todos ellos. Destacar a Michael Neely, actual director de LABK, un gran referente en el mundo de la farmacocinética actual. Gracias por mostrarme rincones maravillosos del mundo de la farmacocinética. Gracias a Aida Bustad, por su ayuda desinteresada en mi aventura americana y por demostrarme la importancia de la simpatía y amabilidad con los compañeros del trabajo.

A todo el Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra por todo lo que me habéis enseñado en estos años tanto en lo profesional como en lo humano.

A todo el personal que trabaja en el Área de Cuidados Intensivos de la Clínica Universidad de Navarra, por trabajar en sintonía con el Servicio de Farmacia y fomentar la mejora continua orientada en el paciente.

A la Universidad de Navarra por todo lo que me ha enseñado durante estos últimos años, en el ámbito social, personal y profesional.

A todos los miembros implicados en este trabajo, por su generosidad, esfuerzo y dedicación. Gracias de corazón.

A toda mi familia, gracias por el apoyo incondicional en cualquier proyecto que me propongo, en especial a mis padres Antonio y Ana, mis hermanos Toño y Javi y a mi abuela Carmen. Habéis sido una pieza clave en la ejecución de este estudio.

A ti Ion, porque parte de esta tesis también es tuya. Gracias por estar siempre disponible cuando lo necesito, gracias por sacrificarte conmigo, gracias por tu inmensa y bendita paciencia y por darme luz en los momentos más oscuros.

Por último, deseo dar las gracias a mis amigas de toda la vida, por vuestro interés y confianza en mí. Gracias por acompañarme siempre allá donde voy.

ÍNDICE

GLOSARIO	17
ABSTRACT	23
RESUMEN	27
1. INTRODUCCIÓN	31
1.1. Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).....	33
1.1.1. Características de la UCI de la Clínica Universidad de Navarra (CUN)	33
1.2. El paciente crítico	34
1.2.1. Alteraciones fisiopatológicas del paciente crítico.....	34
1.2.2. Sepsis en el paciente crítico	38
1.3. Situación global de las resistencias antimicrobianas	40
1.4. Seguridad del paciente crítico	42
1.5. Papel del farmacéutico en UCI	45
1.6. Meropenem	49
1.6.1. Estructura química	49
1.6.2. Mecanismo de acción	50
1.6.3. Farmacocinética (PK)	52
1.6.3.1. Distribución	52
1.6.3.2. Metabolismo	53
1.6.3.3. Eliminación	54
1.6.4. Farmacodinamia (PD)	54
1.7. Monitorización farmacocinética de fármacos: concepto y utilidad	56
1.8. Importancia de la monitorización farmacocinética de carbapenemes en pacientes críticos.....	57
1.9. Bibliografía	59
2. OBJETIVOS	69

3. DESARROLLO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	73
3.1. Efectividad del tratamiento con meropenem, optimizado mediante monitorización farmacocinética, en pacientes críticos	75
3.1.1. Resumen	77
3.1.2. Introducción	80
3.1.3. Material y métodos	84
3.1.3.1. Farmacocinética	85
3.1.3.2. Criterio PK/PD	86
3.1.3.3. Efectividad clínica y microbiológica	86
3.1.3.4. Análisis estadístico	88
3.1.3.5. Aspectos éticos/Protección de los sujetos participantes	89
3.1.4. Resultados	89
3.1.5. Discusión	101
3.1.6. Conclusión	104
3.1.7. Bibliografía	105
3.2. Evaluation of a nonparametric modelling for meropenem in critically ill patients using Monte Carlo simulation	111
3.2.1. Abstract	113
3.2.2. Introduction	114
3.2.3. Methods	115
3.2.3.1. Sample Collection and Storage	116
3.2.3.2. HPLC Technique	116
3.2.3.3. Data Collection	116
3.2.3.4. Population pharmacokinetics model	117
3.2.3.5. Monte Carlo simulation and probability of target attainment (PTA)	118
3.2.3.6. Estimation of the $fC_{0/4MIC}$ value for observed MIC	118
3.2.4. Results	118
3.2.5. Discussion	129
3.2.6. Conclusion	131
3.2.7. References.....	132
3.3. Análisis coste-efectividad de la optimización posológica de meropenem en pacientes críticos.....	137
3.3.1. Resumen	139
3.3.2. Introducción	142
3.3.3. Material y métodos	144
3.3.3.1. Diseño del estudio	144
3.3.3.2. Optimización posológica de meropenem mediante PK/PD.....	146
3.3.3.3. Efectividad y variables clínicas	146
3.3.3.4. Costes	149
3.3.3.5. Coste-efectividad	152
3.3.3.6. Análisis de sensibilidad.....	153
3.3.3.7. Análisis estadístico....	154

3.3.3.8.	Aspectos éticos/Protección de los sujetos participantes	154
3.3.4.	Resultados	154
3.3.4.1.	Farmacocinética y ajustes PK/PD	158
3.3.4.2.	Efectividad.....	158
3.3.4.3.	Reacciones adversas	159
3.3.4.4.	Recursos consumidos.....	160
3.3.4.5.	Costes.....	161
3.3.4.6.	Coste efectividad.....	162
3.3.4.7.	Análisis de sensibilidad.....	163
3.3.5.	Discusión	166
3.3.6.	Conclusión	170
3.3.7.	Bibliografía	171
4.	DISCUSIÓN GENERAL	179
	4.1. Bibliografía	188
5.	CONCLUSIONES	191
	CONCLUSIONS	197

GLOSARIO

ADME: Proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

AIC: Acaike Information criterion

AHE: Intermediate unit of critically ill patients (Área de hospitalización especial)

AMFE: Análisis modal de fallos y efectos

APACHE II: Acute Physiology and chronic health evaluation

API: Agua para inyección

AUC: Área bajo la curva

BIC: Bayesian Information criterion

BLEAS: β -lactamasas de espectro ampliado

BMI: Body Mass Index

CA: Cohorte A

CB: Cohorte B

CCA: Critical Care Area

Celi: Concentración de eliminación

CF: Free meropenem concentration

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Fórmula de estimación del filtrado glomerular.

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

C_{máx}: Concentración máxima

C_{min}: Concentración mínima

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CMI_{centro}: Valor de CMI referencia en el centro hospitalario

CrCl: Aclaramiento de creatinina

CT: Total meropenem concentration

CUN: Clínica Universidad de Navarra

DE: Desviación estándar

EPA-OD: Post-authorization study

EPIC: Estudio de prevalencia de la infección en Cuidados Intensivos.

EUCAST: European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing

FQ: Fibrosis quística

Hb: Hemoglobina

HCe: Historia clínica electrónica

HPLC: High performance liquid chromatography

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICU: Intensive Care Unit

IF: Intervención farmacocinética

IMC: Índice de masa corporal

INT: Intubación

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRC: Insuficiencia renal crónica

Ke: Constante de eliminación.

MRSA: *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina

MSPS: Alianza mundial para la seguridad del paciente

MV: Ventilación mecánica

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica

NSLC: Adenocarcinoma de pulmón no microcítico

Obs: Observaciones

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

PK: Farmacocinética

PK/PD: Índice farmacocinético/farmacodinámico

PD: Farmacodinamia

PRM: Problema relacionado con los medicamentos

PROA: Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos.

PS: Propensity Score

PTA: Probability of Achieving the Objective

RA: Reacciones adversas

RMSE: Root mean Squared Error

RR: Riesgo relativo

SAPS III: Simplified Acute Physiology Score

SCr (mg/dL): Creatinina sérica

SD: Standar Deviations

SNC: Sistema Nervioso Central

SNS: Sistema Nacional de Salud

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

SRIS o SIRS: Systemic Inflammatory Syndrome (Sepsis)

TCI: Target concentration-intervention

TDM: Therapeutic Drug Monitoring (monitorización farmacocinética)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral

UFC: Unidad de farmacocinética clínica

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

V: Volumen de distribución

VPC: Visual predictive checks

ABSTRACT

Abstract

Meropenem is a broad-spectrum antibiotic, which belongs to the family of carbapenems. It is a drug usually reserved for the treatment of infections caused by multi-drug resistant microorganisms or in the empirical treatment of patients with risk factors for multi-drug resistant microorganisms. Therefore, its use is frequent in intensive care units (ICU). Critical patients features including severity of illness, physiopathological and pharmacokinetic changes, suffering invasive procedures, multiple comorbidities and infected by microorganisms with high minimum inhibitory concentration (MIC) make difficult calculating the optimal meropenem dose that achieve maximum efficacy and minimum risk of toxicity. The objective of our study was to analyze the use of clinical pharmacokinetics to optimize the therapy with meropenem in critically ill patients as a useful tool to maximize the response, prevent adverse events and new resistances and assess a possible pharmaco-economic benefit.

This retrospective, observational, naturalistic, cohort single-centre study was conducted in critically ill patients treated with meropenem admitted in the ICU at a university hospital. Subjects were divided into two cohorts; cohort A if they had pharmacokinetic intervention or cohort B if not. For the pharmacokinetic analysis, two serum samples were drawn from each patient (a peak sampled at the end of the infusion and a sample in the elimination phase) for quantification of the total and (for some patients) free meropenem concentrations. Meropenem was administered in infusions of 3 hours theoretically. Individual pharmacokinetic parameters were estimated by the method of Sawchuk and Zaske. The percentage of time in which the free drug concentration exceeded 4 times the MIC of the isolated microorganism (considered the maximum efficacy criterion PK/PD in critically ill patients) was estimated, and dose adjustment was made when necessary. When MIC was not available, the cut-off MIC considered was 1 mcg/mL taking into account the values observed in our hospital. All the variables required for the study (identification, analytical, clinical, microbiological, concentration, treatment, etc.) were obtained from the electronic medical record and the pharmacokinetic history.

The objectives of this study were to analyze and compare clinical and microbiological effectiveness and the safety of meropenem treatment in critically ill

patients in both cohorts. We evaluated the type of pharmacokinetic interventions (IFs) recommended in monitored patients according to the real MICs of the isolated germs. A cost-effectiveness analysis was carried out to analyze if pharmacokinetic monitoring of meropenem, in addition to having a clinical benefit, is associated with an economic saving. In addition, a non-parametric model of meropenem was developed for critically ill patients based on values derived from our actual clinical practice. Monte Carlo simulations were used to evaluate what meropenem dosage regimens achieved the PK/PD index associated with therapeutic efficacy in this subgroup of patients.

This study shows a great clinical and bacteriological benefit associated with the use of pharmacokinetic monitoring of meropenem in the infectious pathology in critically ill patients. Procalcitonin has proven to be a very useful biomarker for the use of antibiotics. In this review, it was necessary to optimize meropenem therapy in 66.23 % of the patients who were pharmacokinetic monitored (CA) and 90.19 % of these patients required a decrease in the daily dose of meropenem, which led to an important economic saving in the cohort A. There are no statistically significant differences in aspects related to safety between both cohorts. These results show that empirical dose of meropenem in critical patients usually proposed in the literature is not always adequate for real-world populations and tends to overdose this population, especially when MIC of the isolated germ is very low.

RESUMEN

Resumen

El meropenem es un antibiótico de amplio espectro, que pertenece a la familia de los carbapenemes. Se trata de un fármaco que se reserva habitualmente para tratamiento de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes o en el tratamiento empírico de pacientes críticos con factores de riesgo de gérmenes multirresistentes. Por ello su uso es relativamente frecuente en las unidades de cuidados intensivos, en las que se concentran pacientes graves en áreas cerradas, con cambios continuos fisiopatológicos, frecuentemente sometidos a procedimientos invasivos, que a menudo sufren múltiples comorbilidades y un gran número de ellos ingresan en UCI procedentes de centros de larga estancia colonizados/infectados por gérmenes resistentes. Teniendo en cuenta esta problemática, en nuestro estudio se ha analizado el empleo de la farmacocinética clínica para optimizar la terapia con meropenem en los pacientes críticos como herramienta útil para maximizar la respuesta, prevenir la aparición de resistencias y valorar un posible beneficio farmacoeconómico.

El análisis se ha desarrollado a través de un estudio naturalístico de cohortes, retrospectivo, unicéntrico, observacional, en pacientes críticos en tratamiento tanto empírico como dirigido de meropenem ingresados en un hospital de universitario. Los sujetos fueron divididos en dos cohortes en función de haber sufrido intervención farmacocinética (cohorte A) o no (cohorte B). Para el análisis farmacocinético se extrajeron dos muestras séricas, la primera al final de la infusión ($C_{m\acute{a}xima}$) y la segunda aproximadamente 4 horas tras la primera (Celiminación). El fármaco se administró en infusión de 3 horas teóricas. Los parámetros farmacocinéticos individuales se estimaron por el método de Sawchuk y Zaske. Se estimó el porcentaje de tiempo en el que la concentración libre excedía 4 veces la CMI del germen aislado, considerado el objetivo PK/PD en pacientes críticos, y se procedió al ajuste posológico cuando fue necesario. Cuando no se dispuso de CMI se empleó como referencia el punto de sensibilidad corregido por el centro hospitalario (CMI_{centro}) de 1 mcg/mL. Todas las variables requeridas para el estudio (de identificación, analíticas, clínicas, microbiológicas, de concentración, de tratamiento, etc) se obtuvieron de la historia clínica electrónica y de la historia farmacocinética. Los objetivos de este estudio fueron analizar de forma comparativa entre ambas cohortes, la efectividad tanto clínica como microbiológica y la

seguridad del tratamiento con meropenem en pacientes críticos. Se evaluaron los tipos de intervenciones farmacocinéticas (IFs) recomendadas en los pacientes monitorizados según las CMI reales de los microorganismos aislados y se realizó un análisis de coste-efectividad para analizar si realmente en este escenario la monitorización farmacocinética de meropenem además de tener un beneficio clínico está asociada a un uso eficiente de los recursos. Por último, se diseñó un modelo no paramétrico de meropenem en pacientes críticos basado en la práctica clínica real y se evaluó mediante simulaciones de Monte Carlo si los diferentes regímenes posológicos del carbapenem logran el índice PK/PD asociado a eficacia terapéutica en este subgrupo de pacientes.

El estudio muestra un gran beneficio clínico y bacteriológico asociado al empleo de la monitorización farmacocinética de meropenem en la atención de la patología infecciosa del paciente crítico. Se ha comprobado la idoneidad de la procalcitonina como biomarcador de elección para el empleo de los antiinfecciosos. En este trabajo fue necesario optimizar la terapia de meropenem en el 66,23 % de los pacientes que tuvieron monitorización farmacocinética (CA). El 90,19 % de dichos pacientes requirieron una disminución en la dosis diaria del carbapenem, hecho que condujo a un importante ahorro económico en la cohorte monitorizada. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en aspectos relacionados con la seguridad entre ambas cohortes. Estos resultados parecen indicar que los requerimientos posológicos empíricos en pacientes críticos propuestos habitualmente en la literatura tienden a sobreestimar la dosis de meropenem en esta población, especialmente cuando la CMI del microorganismo aislado es muy baja.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Unidades de cuidados intensivos

Según el documento “Estándares y recomendaciones” [1] elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social en el año 2010, se denomina Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a la organización de profesionales sanitarios capaces de ofrecer una asistencia sanitaria multidisciplinar en un área concreta hospitalaria, la cual debe cumplir una serie de requisitos funcionales, estructurales y organizativos con el fin de garantizar unas condiciones adecuadas de seguridad, calidad y eficiencia para atender a pacientes que requieren cuidados y monitorización estrecha.

Este servicio debe cumplir como mínimo con los siguientes requisitos:

- Disponibilidad del servicio las 24 horas.
- Disponer de servicios de apoyo diagnóstico y terapéutico.
- Contar con un área exclusiva con circulación restringida.
- Contar con un área de registro de los pacientes que ingresan al servicio.

En cuanto al nivel de asistencia sanitaria, las UCIs son capaces de atender pacientes que se encuentran en los niveles 2 y 3 de asistencia hospitalaria según la clasificación de Salud elaborada en el Reino Unido. El nivel 2 comprende a aquellos pacientes que requieren observación más frecuente o intervención, incluido el soporte a un sistema orgánico, o cuidados postoperatorios o aquellos que provienen de niveles más altos de cuidados. El nivel 3 se refiere a pacientes que requieren soporte respiratorio avanzado o soporte respiratorio básico junto con al menos, soporte a dos sistemas orgánicos. Este nivel incluye a todos los pacientes complejos con soporte por fallo multiorgánico.

1.1.1. Características de la UCI de la Clínica Universidad de Navarra (CUN)

La Clínica Universidad de Navarra es un centro hospitalario universitario privado certificada en calidad por la Joint Commission International. Actualmente cuenta con dos sedes, en Pamplona y Madrid. Se trata de un hospital de alta especialización con medicina de precisión centrada en el paciente. Destaca su Unidad de ensayos clínicos

capaz de gestionar más de 300 ensayos clínicos de 17 especialidades médicas diferentes siendo el centro privado que más ensayos clínicos promueve de España y el hospital de referencia de trasplantes de la Comunidad Foral de Navarra.

El centro dispone de un área de críticos (24 boxes) formada por una unidad de cuidados intensivos (UCI) y un área de hospitalización especial (AHE).

La UCI cuenta con 12 boxes individuales dotados de tecnología de última generación, de los cuales 2 cuentan con presión negativa para poder alojar pacientes infecciosos. En esta área cada enfermera tiene asignada un máximo de dos pacientes por turno. El tipo de pacientes que se atienden son: trasplantes, cirugías mayores, insuficiencias respiratorias, cardíacas, hepáticas y renales agudas (aquellas que requieren técnica de depuración extrarrenal), pacientes oncológicos en desequilibrio agudo que participan en algún ensayo clínico del centro y pacientes extremadamente críticos procedentes del Complejo Hospitalario de Navarra. Por todo ello no se puede considerar una UCI convencional y habrá que tenerlo en cuenta en el desarrollo de este estudio.

La AHE también cuenta con 12 boxes individuales y aloja pacientes complejos que requieren un seguimiento estrecho. Se trata de área de hospitalización intermedia entre la UCI y la planta de hospitalización convencional.

1.2. El paciente crítico

1.2.1. Alteraciones fisiopatológicas del paciente crítico

Los pacientes críticos requieren un abordaje muy diferente del resto de los enfermos que se encuentran en entornos de hospitalización convencional y muestran unas tasas de morbi-mortalidad significativamente superiores. Un elevado porcentaje de estos pacientes sufre estados de sepsis, shock y/o fallo renal agudo, asociados a cambios fisiopatológicos relevantes que requieren intervenciones médicas agresivas. Estos cambios que ocurren en el paciente crítico afectan de manera muy relevante al proceso ADME de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos,

modificando los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos de los mismos y por tanto, es importante tener este aspecto en cuenta en la validación de la prescripción rutinaria [2,3].

La biodisponibilidad de los fármacos administrados por vías alternativas a la vía intravenosa se encuentra influenciada por factores como la superficie de absorción, la motilidad intestinal o el PH. Todos estos factores son susceptibles de ser alterados en los pacientes críticos y por tanto la biodisponibilidad de los fármacos se puede ver afectada [4].

A nivel cardiovascular, de manera frecuente, los pacientes críticos presentan respuestas inflamatorias sistémicas de causa infecciosa o no infecciosa. Debido a esta situación y como consecuencia del daño que se produce en el endotelio y de la fuga capilar, ocurre la extravasación de fluidos al espacio intersticial. Dicha extravasación de fluidos conlleva hipotensión, y habitualmente requiere la repleción con elevados volúmenes de líquidos, contribuyendo a un mayor aumento del volumen intersticial. Del mismo modo, en este grupo de pacientes también es frecuente la situación de hipoalbuminemia. Según Blot et al. [3], más de un 40 % de los pacientes críticos presenta concentraciones séricas de albúmina $\leq 2,5$ g/dL. La hipoalbuminemia propicia un incremento de la fracción de fármaco libre y resulta clínicamente relevante en aquellos fármacos altamente unidos a proteínas (>85-90%) y cuyo aclaramiento es fundamentalmente mediante filtración glomerular. Tanto la administración de fluidos intravenosos como la hipoalbuminemia provocan un aumento en el volumen aparente de distribución de los fármacos, afectando sobre todo a fármacos hidrofílicos, como es el caso de antimicrobianos de tipo betalactámicos, aminoglucósidos, glicopéptidos y colistina. Esto hace que los pacientes críticos en ocasiones requieran dosis de carga y dosis de mantenimiento de dichos fármacos superiores para alcanzar el objetivo terapéutico [2,3].

La hipoalbuminemia se asocia a peor respuesta clínica en la población de pacientes críticos agudos y crónicos [5,6,7] y cuenta con una incidencia de 40-50% [8] entre los pacientes críticos. Algunos estudios demuestran que la concentración de albúmina medida entre las 24 y 48 horas tras el ingreso en UCI, representa un parámetro

tan sensible como el índice de gravedad APACHE II para predecir resultados [9]. Un metaanálisis incluyendo 90 estudios de cohortes en pacientes críticos, demostró que la hipoalbuminemia constituye por sí sola un predictor de mala respuesta clínica [10]. Se ha reportado también que por cada g/dL que disminuye la albúmina, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta en un 89 y 137 % respectivamente, y que la mortalidad asociada en pacientes con niveles de albúmina <2 g/dL se acerca al 100 % [5,11]. Del mismo modo, se ha documentado que la capacidad del paciente crítico para recuperar sus niveles de albúmina es un buen predictor de resultados [9] e incluso es capaz de ofrecer un efecto protector por sí misma [12].

Fisiopatológicamente en la mayoría de los pacientes críticos subyace una respuesta inflamatoria que provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y albúmina. La hipoalbuminemia secundaria a este fenómeno se considera un marcador de permeabilidad vascular aumentada más que un marcador de albúmina propiamente como tal. Por lo tanto, lo anterior implicaría que la corrección de la permeabilidad capilar más que de los niveles de albúmina plasmática, es lo que se correlacionaría a mejores o peores resultados [12].

La actividad hepática también puede encontrarse alterada en el paciente crítico debido a infecciones asociadas a daño hepatocelular o colestasis, hepatitis isquémica, hemólisis o daño directo por fármacos hepatotóxicos. Dichas situaciones provocan alteraciones en la concentración de proteínas plasmáticas, en la actividad de enzimas hepáticas y en el flujo sanguíneo hepático, comprometiendo el metabolismo de los fármacos [3]. En la sepsis grave y el shock séptico, la disfunción hepática puede reducir el metabolismo y la depuración del fármaco. Sin embargo, hay pocos datos disponibles para guiar el ajuste de la dosis de antibiótico en los pacientes críticamente enfermos con disfunción hepática.

Desde el punto de vista pulmonar [3], la neumonía es la infección más común en los pacientes críticos y una causa importante de morbilidad y mortalidad ya que en muchas ocasiones se presenta como una complicación de la ventilación mecánica. La administración óptima de antibióticos para los pacientes ventilados con diagnóstico de

neumonía nosocomial debe asegurar una adecuada penetración a nivel pulmonar sin efectos adversos significativos.

A nivel cardíaco [3], los pacientes críticos pueden generar disfunciones que provocan una disminución en la fracción de eyección generando mala perfusión tisular. Los fallos en los sistemas cardíaco, vascular o pulmonar afectan al aporte y el consumo de oxígeno que generan disfunciones orgánicas.

El shock séptico es la manifestación más grave de una infección. Esta se produce como consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica severa que conlleva a un colapso cardiovascular y/o microcirculatorio, y a hipoperfusión tisular y ocurre de forma más frecuente en los pacientes críticos.

Según Anand Kumar et al. [13] una administración adecuada de antibiótico durante la primera hora en la que el paciente infectado sufre hipotensión se correlaciona con una tasa de supervivencia del 80%. Sin embargo, cada hora de retraso durante las primeras 6 horas en la administración del antibiótico genera un descenso en la supervivencia de un 7,6 %.

Por otro lado, el fallo renal es una complicación común en UCI y puede manifestarse en ocasiones asociada a fallo multiorgánico múltiple y sepsis. Muchos antibióticos ampliamente utilizados en los pacientes críticos son eliminados por el riñón, y por lo tanto sus concentraciones estarán afectadas por las alteraciones de la función renal. Este fallo renal agudo, con la consecuente disminución del aclaramiento renal de los fármacos eliminados por esta vía tienen repercusión en la farmacocinética de aquellos fármacos hidrofílicos con eliminación renal [2,3,14]. Debe tenerse en cuenta que en algunos pacientes de UCI los valores de creatinina sérica normales pueden ser consecuencia de la disminución de la masa muscular del paciente. Para valorarlo puede ser necesario estimar un aclaramiento de creatinina en orina o una cistatina sérica que no se ve afectada por la masa muscular. En situaciones de lesión renal aguda grave, puede recomendarse el empleo de terapia de reemplazo renal para depurar exceso de fluidos, metabolitos tóxicos [15] y mediadores de inflamación. Este tratamiento puede incluir el reemplazo renal continuo, o la hemodiálisis intermitente o, una forma

combinada de ambos, como la diálisis sostenida de baja eficiencia. La terapia de reemplazo continua es la forma más usada en los pacientes críticamente enfermos, aunque cada vez se recurre más a las formas combinadas de hemofiltración.

Aunque en presencia de lesión renal aguda, generalmente se suele reducir las dosis de antibiótico para evitar sus efectos tóxicos, excepcionalmente algunos pacientes críticamente enfermos requieren la repleción con elevados volúmenes de líquidos y el uso habitual de agentes vasoactivos puede conducir a un incremento en el aclaramiento renal de los fármacos eliminados por esta vía. El aumento de la depuración renal, definida por un aclaramiento de creatinina de al menos 130 mL/min, es una causa posible de infradosificación, y por lo tanto, algunos pacientes críticamente enfermos pueden necesitar dosis de fármacos superiores a las convencionales. El aumento de la depuración renal deriva de la respuesta fisiopatológica a la infección y las intervenciones terapéuticas (por ej., líquidos de reanimación y vasopresores, ventilación mecánica, circuitos extracorpóreos y/o el drenaje postquirúrgico [16]), también se asocian a un aumento precoz del gasto cardíaco y un mayor flujo sanguíneo de los órganos diana. Por tanto, en los pacientes críticamente enfermos con valores de creatinina sérica normales puede observarse un aumento de la depuración renal especialmente en varones jóvenes (<55 años) con trauma, sepsis, quemaduras, neoplasias hematológicas o pancreatitis [16]. En el estudio Udy et al. [17], hasta el 42 % de los pacientes con depuración renal aumentada no alcanzaron las concentraciones terapéuticas de β -lactámicos adecuadas utilizando las dosis estándar.

1.2.2. Sepsis en el paciente crítico

Las infecciones en pacientes críticos suponen un aumento de la morbilidad de los mismos, estancias hospitalarias más prolongadas, mayor duración de la ventilación mecánica, y presentan una mayor tasa de mortalidad en comparación con pacientes que requieren hospitalización convencional [18]. En concreto la sepsis, afecta a aproximadamente a un 33 % de los pacientes de UCI y se encuentra asociada a una elevada tasa de mortalidad [19].

Las guías internacionales [20] definen la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El shock séptico es un subconjunto de sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica asociada con un mayor riesgo de mortalidad.

Tanto la sepsis como el shock séptico son importantes problemas de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo y además de ser frecuentes, pueden ser mortales [21,22]. Su diagnóstico es muy frecuente en UCI con una elevada tasa de morbi-mortalidad superior al 30 % [23] y se asocia con un elevado coste económico [22, 24,25,26].

Pacientes diagnosticados con sepsis se relacionan con un aumento de la estancia hospitalaria en UCI, mayor disfunción orgánica y mayor uso de recursos hospitalarios por monitorización permanente de signos vitales, ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal y consumo de medicamentos [18]. También aumenta el riesgo de sobreinfecciones, pudiendo ser superior a los servicios médicos generales [18].

Aunque la mortalidad por sepsis ha disminuido en los últimos años al mejorar el diagnóstico precoz y su manejo, es frecuente la aparición de complicaciones asociadas a la edad (mayor riesgo en la sexta década de la vida), sexo (más frecuente en hombres que en mujeres), comorbilidades (cáncer, disfunción orgánica crónica), daño pulmonar o renal agudo, presencia de infección nosocomial, iatrogenia, incluso factores genéticos como polimorfismos en los genes que regulan la inmunidad. [23,27,28,29,30].

En el tercer consenso Internacional de Sepsis (2016) [31] se actualizaron los criterios de diagnóstico y manejo de sepsis especialmente durante las primeras horas de sospecha del cuadro, que contemplan la resucitación inicial protocolizada, la búsqueda clínica de sepsis para su diagnóstico, el inicio precoz de la terapia antibiótica endovenosa, el control de la fuente de infección y la prevención de futuras infecciones [22,25,28,32].

En el proceso de sepsis se generan respuestas pro y anti-inflamatorias mediadas por interleukinas, factor de necrosis tumoral (TNF), y otras citoquinas [25]. Los estudios muestran que en el SIRS se liberan de manera excesiva y descontrola medidores pro-inflamatorios destinados a eliminar al patógeno y pueden a su vez ser las responsables

del daño colateral en los tejidos. Por otro lado, los mediadores anti-inflamatorios destinados a limitar la lesión, convierten al huésped susceptible de infecciones secundarias [23,25,33,34].

1.3. Situación global de las resistencias antimicrobianas

Aunque existen importantes variaciones demográficas, se estima que entre el 50% y 60% de todas las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos y en Europa están causadas por microorganismos resistentes [35,36].

Desde el inicio de la era antibiótica, la generación de resistencia antimicrobiana se ha incrementado considerablemente en pocas décadas tanto en microorganismos Gram positivos como en Gram negativos.

Entre los Gram positivos, la incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) ha aumentado vertiginosamente desde su primera descripción en 1961 siendo hoy el patógeno resistente más frecuente en los Estados Unidos y en Europa donde su frecuencia oscila entre el 30 % y 50 % siendo especialmente prevalente en el sur y en zonas mediterráneas [37]. Más rápida ha sido la diseminación del enterococo resistente a vancomicina, aunque afortunadamente en las UCIs de Europa la proporción de enterococos resistentes continúa siendo inferior al 5 % [38].

Entre los microorganismos Gram negativos es de especial preocupación la rápida diseminación de la resistencia mediada por betalactamasas de espectro ampliado (BLEAs) entre microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Estos microorganismos presentan con frecuencia resistencia a múltiples antimicrobianos como las cefalosporinas de tercera o cuarta generación además de aztreonam, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

En las UCIs hay una serie de factores que parecen estar relacionados con la aparición y desarrollo de resistencias como la gravedad de los pacientes, sus comorbilidades y el empleo de dispositivos y procedimientos invasivos como el empleo catéteres [39,40]. Otros factores son la prolongación de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria [41], el creciente número de ingresos procedentes de centros de

larga estancia colonizados/infectados por microorganismos resistentes [42] y la inadecuada adherencia a la aplicación de medidas de control de la infección. A pesar de todo ello, la inadecuada utilización de los antibióticos continúa siendo el factor más importante asociado a la generación de resistencias. Múltiples evidencias en la literatura sugieren una asociación causal entre el uso antibiótico y la generación de resistencias [43].

Diversos estudios clínicos han demostrado que muchos casos de tratamiento inadecuado de infecciones nosocomiales en UCI están relacionados con la presencia de patógenos resistentes a los antibióticos seleccionados [44-47]. Kollef et al. [44] analizaron 135 episodios consecutivos de neumonía asociada a ventilación mecánica observando que una cuarta parte de los casos de tratamiento inadecuado eran causados por bacilos Gram negativos resistentes. Los pacientes con tratamiento inadecuado presentaban mayor mortalidad y morbilidad que aquellos tratados adecuadamente (52 % versus 12 %). Más aún, algunos autores han demostrado que la modificación de la pauta antibiótica inadecuada tras el conocimiento de la etiología microbiológica no mejora el pronóstico de los pacientes inadecuadamente tratados desde el inicio [48]. Igualmente, cada vez existe más evidencia del impacto de la resistencia antimicrobiana en otras infecciones nosocomiales como son la bacteriemia [49], la peritonitis [46] y el shock séptico [47]. Todas ellas, cuando son causadas por microorganismos resistentes, tienen más probabilidad de ser inadecuadamente tratadas y ello se traduce en mayor morbi-mortalidad.

La asociación entre infección por microorganismos resistentes y empeoramiento en el pronóstico [50] se ha demostrado para la mayoría de las infecciones graves tratadas en la UCI tanto para microorganismos Gram negativos como Gram positivos.

Las estimaciones de la organización mundial de la salud (OMS) [51] indican que posiblemente la mitad del consumo total de antibióticos es innecesario. La estrategia mundial de la OMS proporciona un marco de intervenciones encaminadas a desacelerar la aparición y reducir la propagación de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos mediante las siguientes medidas:

1. Reducción de la carga de morbilidad y de la propagación de la infección
2. Mejora del acceso a los antimicrobianos apropiados
3. Mejora de la utilización de los antimicrobianos
4. Fortalecimiento de los sistemas de salud y de su capacidad de vigilancia
5. Cumplimiento de los reglamentos y de la legislación
6. Fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas apropiados.

Tomando como base los documentos "Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos" y " Promoción del uso racional de medicamentos" se han diseñado unas "Estrategias nacionales básicas para contener la resistencia a los antimicrobianos" [51].

En febrero de 2017 la OMS publicó un documento con los patógenos hacia los que debe dirigirse prioritariamente la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, estableciendo 3 categorías. Dentro de la categoría con máxima prioridad se encuentran: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems, ambos bacilos no fermentadores, y enterobacterias resistentes a carbapenems y productoras de betalactamasas de espectro extendido (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp.*, entre otros) [52].

Por último, es importante destacar el proyecto desarrollado en España denominado "Resistencia Zero", en cuyo objetivo destaca reducir la incidencia acumulada de pacientes con patógenos multirresistentes adquiridos en UCIs españolas en un 20 % [50].

1.4. Seguridad del paciente crítico

Otro aspecto importante a considerar en las UCIs es la seguridad de los pacientes, definida como el conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que

pretenden minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención de la salud o de mitigar sus consecuencias. Esos eventos incluyen errores, desvíos y accidentes. Los pacientes críticos son especialmente susceptibles de sufrir eventos adversos (RA) dada la gravedad de su situación y el elevado riesgo que suponen las intervenciones que requieren por parte del personal sanitario. El enorme incremento en la complejidad, la especialización y la segmentación de la asistencia, la práctica de procedimientos diagnósticos y tratamientos invasivos y la gran cantidad de información recibida, implican un mayor riesgo y posibles daños para el paciente crítico. Es preciso tener en cuenta también que es frecuente el empleo de medicamentos de alto riesgo en este subgrupo de pacientes y por tanto en caso de producirse RA derivadas de los mismos, pueden ser muy graves e incluso letales.

Según datos recientes de la Comisión Europea, se estima que entre el 8 y el 12 % de los pacientes hospitalizados sufre acontecimientos adversos y gran parte de ellos se consideran prevenibles [53]. Entre los eventos adversos más destacables encontramos infecciones relacionadas con la asistencia, errores de medicación, errores relacionados con la cirugía, fallo de dispositivos médicos, errores en el diagnóstico, *etc.*

Por todo ello se considera necesario adoptar medidas que permitan reducir el creciente número de efectos adversos derivados de la atención sanitaria y sus repercusiones en la vida de los pacientes.

En un estudio [54] realizado por la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias en 79 UCIs y en 1.017 pacientes se encontró que el 58,1 % presentaron algún incidente. Se notificaron 1.424 incidentes en 591 pacientes, de los cuales 943 fueron incidentes sin daño y 481 eventos adversos. Se produjeron 1,22 incidentes por cada paciente ingresado. La tasa de aparición de incidentes fue de 5,89 incidentes por cada 100 pacientes/hora. El 74 % de los incidentes comunicados estuvieron en relación con la medicación, aparatos, cuidados, accesos vasculares y sondas, vía aérea y ventilación mecánica. El 90 % de todos los incidentes y el 60 % de los efectos adversos (RA) fueron clasificados como evitables o posiblemente evitables [55,56].

En otros estudios acerca de seguridad llevados a cabo en UCIs, se estimó que entre un 45 % y un 90 % de los eventos adversos e incidentes eran evitables [55,57,58].

En este ámbito, la Organización Mundial de la Salud, ha tomado la iniciativa de lanzar la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente (MSPS), gracias a la asociación de otros socios como la Organización Panamericana de la Salud, el Departamento de Salud del Reino Unido, el Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos, y otros organismos.

En España, el MSPS en su responsabilidad de mejorar la calidad del sistema sanitario en su conjunto, como marca la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del SNS [59], ha considerado que la seguridad del paciente es un componente clave de la calidad, situada en el centro de la política sanitaria. Por tanto, los posicionamientos estratégicos en el ámbito de la seguridad del paciente y la gestión de riesgos se orientan en la detección de los errores, su registro sistemático, el análisis de la información recogida y la conversión de esta información en conocimiento útil para lograr la mejora continua de los servicios. De igual manera, se proporciona a los pacientes los medios necesarios para que puedan notificar los errores de los que, en muchas ocasiones, son ellos los primeros en descubrirlos.

Por todo ello se recomienda que el hospital fomente la creación y mantenimiento de una cultura de seguridad entre todos los profesionales del equipo multidisciplinar, entre los que se encuentra inmerso el farmacéutico. Es importante realizar reuniones periódicas por parte del equipo de UCI para analizar multidisciplinariamente los incidentes de seguridad relacionada con la medicación, que hayan ocurrido en la unidad y, especialmente, para establecer las medidas de prevención pertinentes.

La importancia y relativa frecuencia de esta clase de incidentes y eventos adversos demuestra la existencia de un amplio margen de mejora en este campo. Diferentes estrategias han demostrado ser efectivas para prevenir los incidentes y errores relacionados con medicamentos, como la estandarización de procedimientos, la utilización de los sistemas de notificación de incidentes, y la inclusión del farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinar que atiende al paciente [55].

Por último, es recomendable realizar un análisis de riesgos proactivo (AMFE o similar) de aquellos procedimientos o medicamentos que puedan suponer un mayor riesgo en la UCI y actualizar regularmente la información sobre seguridad del paciente y sobre prácticas basadas en la evidencia científica que hayan sido eficaces en la reducción de errores. El objetivo final es introducir nuevas medidas que puedan ser útiles y establecer mejoras continuas en la seguridad de los pacientes atendidos en la UCI.

1.5. Papel del farmacéutico en UCI

La creciente complejidad de los pacientes críticos, el soporte de múltiples órganos en fallo y los nuevos desafíos en la cirugía y en los trasplantes, enfrentan al médico y a la enfermera dedicados a estos pacientes graves a un desafío continuo en la toma de decisiones y en su exposición al error. La mayor complejidad de los tratamientos del paciente de UCI con empleo de medicamentos de alto riesgo, unido a la gravedad de su patología, hace que los pacientes críticos sean especialmente susceptibles a los errores de medicación capaces de desencadenar acontecimientos adversos prevenibles.

Los errores en la prescripción, validación, dispensación y administración de fármacos son una de las causas más importantes de los eventos adversos que generan morbilidad o muerte en el paciente hospitalizado. En el manejo del enfermo crítico, estos ocurren con mayor frecuencia.

Entre las medidas que pueden emplearse para prevenir errores de medicación en el paciente crítico se encuentran la prescripción electrónica asistida, la protocolización de esquemas y procedimientos, el empleo de bombas de infusión inteligentes, las alertas por dosis máxima o por interacción farmacológica y la incorporación del farmacéutico al equipo multidisciplinar de UCI.

Tradicionalmente en España, el farmacéutico de hospital ha desarrollado sus funciones propias de manera centralizada en el Servicio de Farmacia. Este sistema de trabajo permite acceder a un gran número de pacientes con pocos recursos humanos

pero presenta desventajas: dificulta la comunicación con el prescriptor, la integración en el equipo sanitario, la detección de errores de administración de fármacos, propicia la imagen de farmacéutico “fiscalizador, ahorrador y poco accesible” e impide tener un conocimiento amplio de los pacientes, actuando fundamentalmente a posteriori.

En Estados Unidos, aproximadamente en el año 1980, los profesionales farmacéuticos salieron de su área de trabajo habitual para incorporarse a distintas UCIs, tanto de pacientes adultos como pediátricos, a quirófanos y a unidades de Urgencias. Desde el inicio los farmacéuticos de las unidades de cuidados críticos desarrollaron programas de formación especializada y aumentaron su participación e intervención en estas áreas. A partir de entonces, la farmacia clínica es mucho más versátil y ha ido creciendo mucho como especialidad [60].

Actualmente, el papel del farmacéutico de hospital en España se está posicionando hacia una actividad más clínica, favoreciendo la salida del farmacéutico hacia las unidades de hospitalización de manera integrada en el equipo médico, con el objetivo de promover una farmacoterapia racional, segura y eficiente. El trabajo en equipo conlleva el diseño y monitorización del plan farmacoterapéutico del paciente con el objetivo de identificar, prevenir y resolver problemas relacionados con los medicamentos (PRM).

Un grupo de trabajo centrado en el papel de los Servicios de Farmacia en unidades de cuidados intensivos formado por miembros de la “Society of Critical Care Medicine” y el “American College of Clinical Pharmacy” definió en el año 2000, el nivel de práctica clínica y habilidades especializadas que deben caracterizar al farmacéutico de cuidados intensivos como clínico e investigador y definió los requisitos óptimos de los Servicios de Farmacia y del personal para el desarrollo de la atención farmacéutica a pacientes críticos [60].

Hasta la fecha, la intervención del farmacéutico en las UCIs resulta relevante, ya que ha demostrado tener un impacto positivo tanto a nivel clínico como económico. Los resultados de las distintas revisiones demuestran que las intervenciones farmacéuticas relativas a la optimización de los tratamientos están vinculadas a una mejoría

significativa del cuidado del paciente, y a una reducción en la duración de estancia en UCI, en la incidencia de eventos adversos y en la mortalidad; y todo ello conduce a un importante ahorro económico [61-67].

El farmacéutico clínico tiene la capacidad y la formación necesaria para optimizar la farmacoterapia de los pacientes, incluyendo los tratamientos antiinfecciosos con el objetivo de reducir las resistencias antimicrobianas [68].

Según un estudio llevado a cabo por Salazar et al. [69] la tasa de errores de medicación por fármaco prescrito se eleva al 34 % en paciente crítico adulto y destacaron los antibacterianos como el grupo terapéutico más susceptible de error.

En la Clínica Universidad de Navarra [70] se propuso desde el año 2000 un proyecto de prueba donde el farmacéutico debía integrarse dentro del grupo multidisciplinar de la UCI con el fin de ampliar y compartir sus conocimientos con el resto de profesionales sanitarios y poder realizar un seguimiento farmacoterapéutico estrecho del paciente.

La sistemática de trabajo fue la siguiente [70]:

1. Asistencia a primera hora de la mañana a la reunión del departamento para conocer los nuevos ingresos y la evolución de los pacientes que ya se encontraban ingresados.
2. Revisión de la historia clínica, medicación crónica, la analítica, constantes del paciente, los cultivos microbiológicos, el tratamiento farmacológico, la hoja de administración y valoraciones de enfermería. Una vez recogidos todos los datos se consultan las fuentes bibliográficas más adecuadas que nos permitan servir de base a las posibles recomendaciones de ajuste o modificación de los tratamientos de los pacientes.
3. Participación en el pase de visita junto con médicos y enfermeras. Comunicación de los PRM detectados, alternativas de tratamiento y sugerencias. Información de medicamentos al resto del equipo asistencial.
4. Colaboración con el médico en el momento de realizar las prescripciones de cada paciente.

5. Registro de las intervenciones realizadas en el programa CUN y resolución de consultas planteadas durante el pase.

Con el objetivo de valorar el impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial de la UCI, se llevó a cabo un estudio [71] en la Clínica Universidad de Navarra desde febrero del 2.002 a octubre del 2.005. Se analizaron 2.294 pacientes. Durante los 8 meses del estudio, los farmacéuticos realizaron un total de 2.545 intervenciones en 672 pacientes. Se detectaron 2.415 PRM (dentro de los cuales 999 fueron errores de medicación), es decir, 3,6 PRM/paciente sobre los que se realizaron intervenciones y se consiguió que el 60,66 % de los errores fueran modificados antes de alcanzar al paciente. El grupo terapéutico mayoritariamente implicado en las intervenciones del farmacéutico fueron los antibióticos con un 30,52 %.

Con respecto al impacto de las intervenciones farmacéuticas, un 65% eran relativas a la seguridad, 35 % a la eficiencia y 25 % a la efectividad del tratamiento. El 94,38% (2.402) de las propuestas realizadas fueron aceptadas. Las recomendaciones farmacéuticas aceptadas durante los 8 meses del estudio representaron un coste total evitado de 50.143 €. En el 71,4 % de los pacientes en los que se detectaron PRM se disminuyó el coste del tratamiento tras las intervenciones farmacéuticas.

Por otra parte, el farmacéutico del área de farmacocinética del hospital está muy relacionado con el farmacéutico clínico de UCI. Su actividad se centra en individualizar la terapia adaptándola a las necesidades de cada paciente. Para ello se determinan las concentraciones séricas del fármaco del paciente (monitorización farmacocinética) y gracias a diferentes programas y softwares basados en simulaciones bayesianas es posible relacionar la farmacocinética individual con los parámetros farmacocinéticos poblacionales y poder diseñar un régimen posológico óptimo para el paciente. Otras funciones no menos importantes del farmacéutico de la unidad de farmacocinética son la detección diagnóstica, con criterios farmacocinéticos, de respuestas anómalas que pueden obedecer a diferentes causas: incumplimiento, problemas de biodisponibilidad, errores de medicación, interacciones, cinética inusual o efectos farmacogenéticos, da respuesta a consultas y asesora en situaciones especiales, por ejemplo intoxicaciones

medicamentosas o empleo de técnicas de eliminación forzada y es capaz de realizar análisis retrospectivo de errores terapéuticos o tratamientos inadecuados.

Su actividad en nuestro centro mejora los resultados clínicos de los pacientes, al monitorizar farmacocinéticamente más de 60 fármacos, entre los que destacan: inmunosupresores, digitálicos, antibióticos, antiepilépticos y antifúngicos, todos ellos muy frecuentes en las medicaciones de pacientes complejos. Además, con sus intervenciones consigue en la mayoría de ocasiones reducir los costes asociados al fármaco monitorizado [72,73].

1.6. Meropenem

1.6.1. Estructura química

Se trata de un antibiótico del grupo de los carbapenemes caracterizado por tener condensado con el anillo principal β -lactámico otro no saturado de 5 átomos de carbono (doble enlace en C2 y C3) (Figura 1). En la posición C1 tiene un grupo metilo y en la posición C2 tiene un grupo dimetilcarbamoilpirrolidintio, principal responsable del aumento de actividad frente a *Pseudomonas spp.* y otros bacilos gram negativos en comparación con el imipenem.

Su estructura difiere de las penicilinas en que el átomo de azufre del anillo de tiazolidina, es externalizado y sustituido por un átomo de carbono.

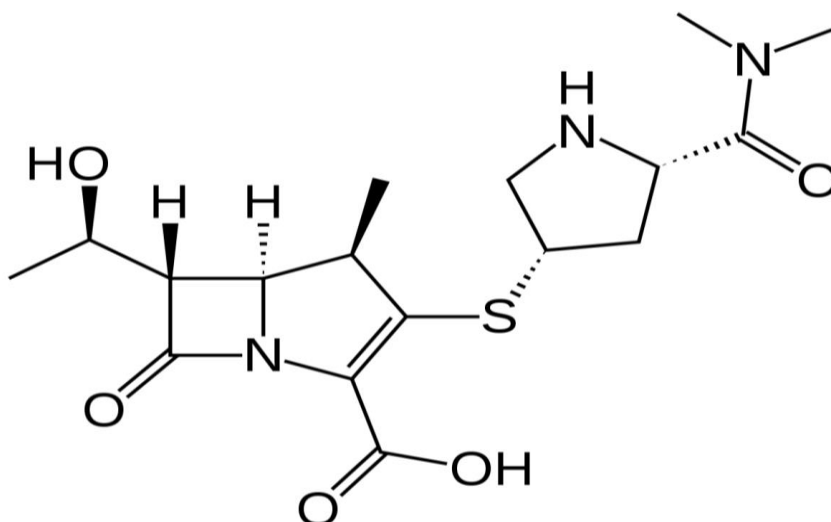


Figura 1. Estructura química de la molécula de meropenem.

Los carbapenemes (Figura 2) fueron descubiertos casi simultáneamente por investigadores de Beecham Research y Merck Sharp and Dohme. Los primeros identificaron 3 compuestos, MM4550, MM13902 y MM17880, a partir de un cultivo de *Streptomyces olivaceus*; tales compuestos y sus derivados se llaman ácidos olivánicos. Por otro lado, Merck Sharp and Dohme aisló la tienacinamida, procedente de *Streptomyces cattleya*.

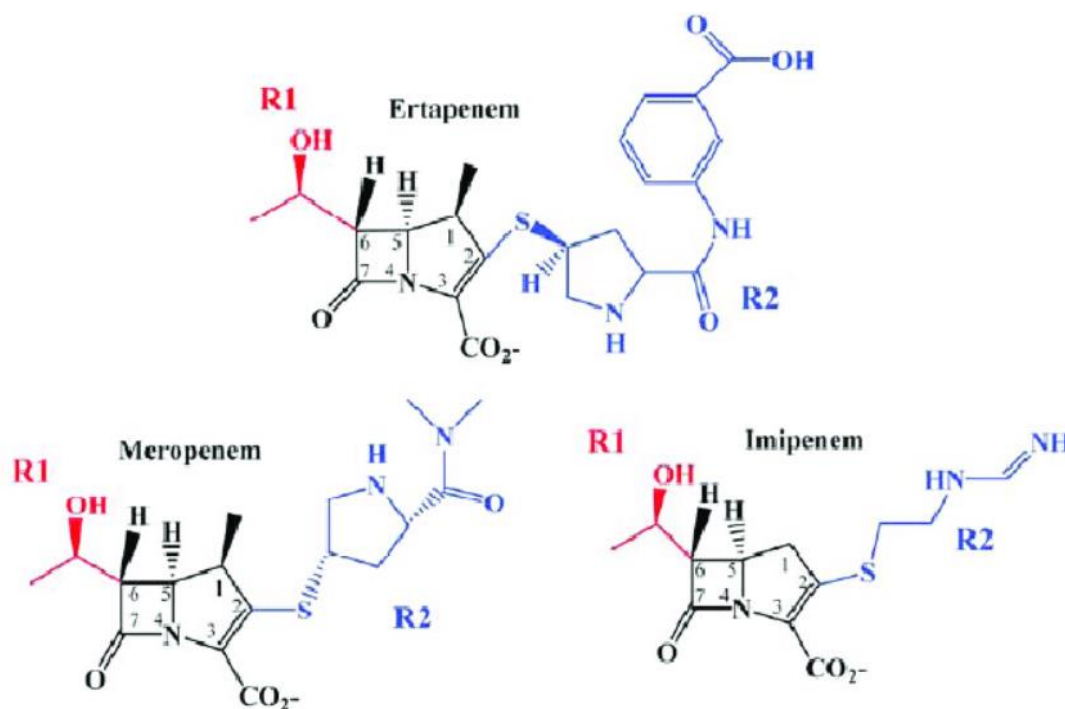


Figura 2. Estructura química de fármacos de la familia de los carbapenemes: ertapenem, meropenem e imipenem.

1.6.2. Mecanismo de acción

Los derivados de tienamicina tienen un mecanismo de acción (Figura 3) similar a las penicilinas al interferir en la última fase de la síntesis de peptidoglicano de la pared celular. Se unen a una transpeptidasa llamada PBP, responsable de la producción de enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos y le confieren mayor rigidez a la pared celular. Se trata de un efecto bactericida, tanto de Gram positivas como de Gram

negativas con mayor efecto en éstas últimas. Meropenem ha mostrado una elevada afinidad por la PBP 2, 3 y 4 de la *E. coli* y *P. aeruginosa* y PBP 1, 2 y 4 de *S. aureus*.

Al contrario que otros betalactámicos, no es sensible a la acción de las betalactamasas, como las penicilasas, cefalosporinasas o BLEAs, pero sí es degradado por metalobetalactamasas.

Poseen una estructura molecular pequeña que les permite ingresar fácilmente en el espacio periplásmico de los bacilos Gram negativos, pasando a través de las porinas como si fuesen nutrientes esenciales. Esta capacidad de ingreso, añadida a la alta fijación a las PBP y la estabilidad frente a las β -lactamasas, les confiere su amplio espectro antibacteriano.

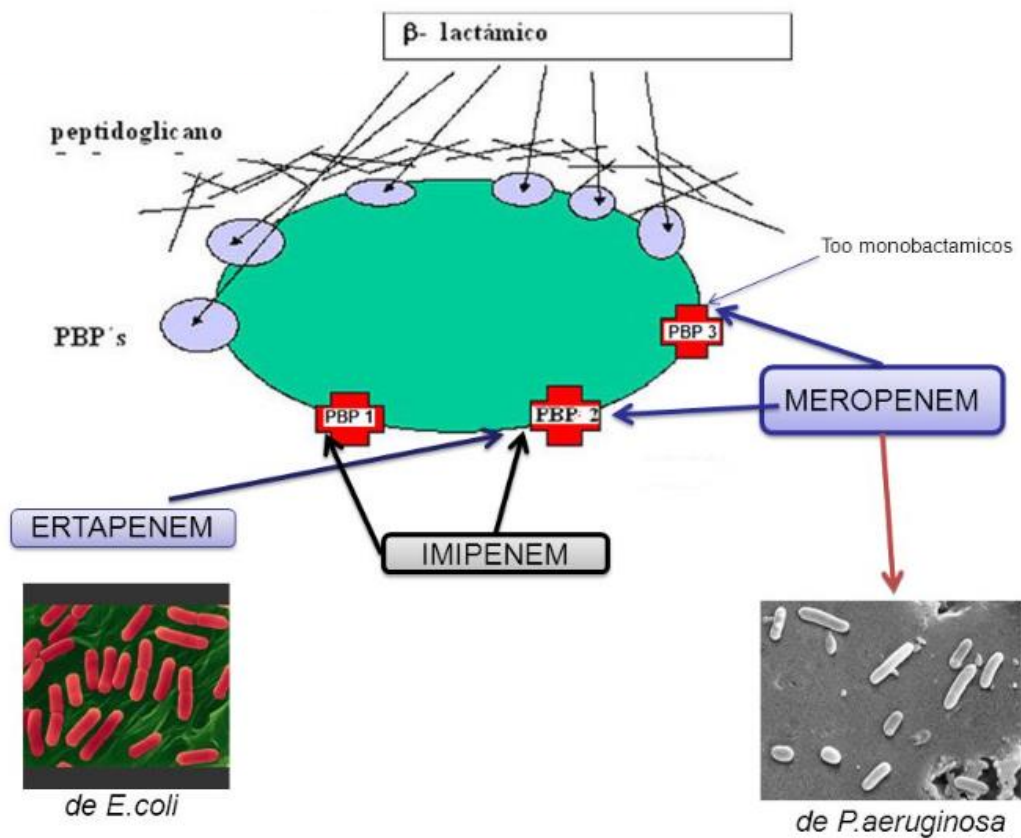


Figura 3. Mecanismo de acción de los carbapenemes

1.6.3. Farmacocinética (PK)

1.6.3.1. Distribución

Los β -lactámicos son antibióticos con actividad bactericida tiempo-dependiente, ya que su eficacia se correlaciona con concentraciones de fármaco libre por encima de la CMI durante el adecuado porcentaje de tiempo. Para estos agentes, un aumento en las concentraciones no aumenta su actividad bactericida, ya que los mejores resultados se logran optimizando la duración de exposición de concentraciones efectivas [74,75].

En individuos sanos la semivida media plasmática es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, cayendo a 205 ml/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos, proporcionan unos valores de C_{max} media de aproximadamente 23, 49 y 115 μ g/ml respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 μ g.h/mL. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 μ g/ml tras dosis de 500 y 1.000 mg respectivamente, según la información mostrada en diversas fuentes bibliográficas [76].

El meropenem es administrado vía intravenosa en infusión continua, intermitente o en bolus. La penetración de meropenem ha sido estudiada en varios tejidos y fluidos corporales y se considera rápida y sustancial en todos ellos.

Varios estudios [77] han demostrado alcanzar adecuados niveles de meropenem en infecciones intra-abdominales. Se analizaron muestras de tejidos y fluidos corporales de pacientes adultos que recibieron una sola dosis de meropenem de 1g, administrada durante 30 minutos inmediatamente después de la cirugía abdominal. Los resultados mostraron picos adecuados de meropenem en 1 h en bilis y en 2-4 horas en músculo tras la administración. La penetración en líquido peritoneal en 1h fue aproximadamente el 45% de la concentración en plasma a ese tiempo. Los niveles de meropenem en líquido peritoneal fueron de 12,2 μ g/mL, siendo superiores a la CMI₉₀ de los patógenos intraabdominales más comunes (0,03-4 μ g/mL) [78]. En otro estudio farmacocinético en paciente con infección intra-abdominal, 1 g de meropenem fue administrado cada 8 h y se analizaron muestras de sangre y orina, obteniéndose parámetros farmacocinéticos

diferentes de voluntarios sanos pero las concentraciones séricas fueron terapéuticas para microorganismos sensibles [78].

En pacientes de cirugía ginecológica, la penetración de meropenem fue registrada en líquido peritoneal y plasma tras una única dosis de 500 mg en 30 minutos tras la cirugía. Se observó una rápida penetración del carbapenem (1h) y se registraron concentraciones en tejidos ginecológicos del 14,3 - 63,9 % respecto al plasma en ese momento, siendo las concentraciones (1,9-8,5 µg/mL) superiores a la CMI₉₀ de los patógenos ginecológicos más comunes [79].

Meropenem también penetra bien en tejido pulmonar. Pacientes que recibieron 1 g en dosis única tras la cirugía de pulmón obtuvieron concentraciones en pulmón, mucosa bronquial y tejido pleural (media 3, 9, 6,6 y 2,8 µg/mL respectivamente) una hora más tarde de la administración [80].

La rápida penetración de meropenem en músculo cardíaco y tejido valvular también ha sido demostrada. 33 pacientes recibieron una dosis única de meropenem de 1 g a los 5-10 minutos tras la cirugía cardíaca y las concentraciones en plasma en esos pacientes mostraron niveles superiores (7,4-92,6 µg/mL) a los observados con el mismo régimen posológico en voluntarios sanos. Este hecho se atribuye a los efectos de la cirugía o a la competición en los mecanismos de excreción de otros antibióticos administrados concomitantemente [81].

Por último, la penetración de meropenem también fue observada en tejido de piel obteniéndose niveles de 55,6 µg/mL una hora tras la administración del fármaco y el porcentaje de penetración del antibiótico fue de 110,7 % [82].

Hay que tener en cuenta que en la mayoría de estudios no se recoge el tiempo en el que el antibiótico se encuentra por encima de la CMI, pero se conoce que sobrepasa la CMI₉₀ de la mayoría de microorganismos.

1.6.3.2. Metabolismo

La unión a proteínas plasmáticas es baja (en torno al 2%) y la semivida de eliminación en torno a 1,2 horas según Leroy et al [83]. Esto datos difieren de otros

carbapenemes, como ertapenem, con una unión a proteínas del 85-95 % y semivida de eliminación de 45 horas.

In vitro, meropenem muestra una sensibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I humana (DHP-I) en comparación con imipenem, y no se requiere la coadministración de un inhibidor de la DHP-I.

1.6.3.3. Eliminación

Meropenem se excreta inalterado en orina; aproximadamente el 70 % (50 – 75 %) de la dosis se excreta inalterada en 12 horas. Se recupera un 28 % adicional como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación en heces representa aproximadamente el 2 % de la dosis [76].

El aclaramiento renal determinado y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

1.6.4. Farmacodinamia (PD)

Los modelos farmacodinámicos han servido para determinar cómo las modificaciones de dosis o la manera de administrarlas pueden suponer una mejora en la exposición bactericida del fármaco.

Son varios los estudios [84,85] que demuestran que si en lugar de administrar el meropenem en 30 minutos, lo hacemos en infusión continua, se maximiza el % T > CMI.

Se dispone de evidencia científica sobre eficacia, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de meropenem en paciente crítico. Sin embargo, existen importantes limitaciones en estos estudios que dificultan asegurar si los regímenes de dosificación utilizados en la actualidad son los más adecuados.

Los autores están de acuerdo en demostrar una actividad bactericida tiempo-dependiente, considerando el porcentaje de tiempo en que la concentración de carbapenem en su forma libre se encuentra por encima de la CMI como el índice PK/PD predictor de mayor eficacia terapéutica.

La literatura científica sobre la acción de los carbapenemes en modelos animales infectados sugiere que, para alcanzar la máxima actividad bactericida, este parámetro mixto debe situarse próximo al 40 % [86,87].

Atendiendo a esta consideración, se ha sugerido que en pacientes críticos el criterio sea más estricto y se busque concentraciones 4-5 veces por encima de la CMI durante el 100 % del intervalo posológico [88], ya que existe mayor probabilidad de infección por cepas de BGN multirresistentes en esta población.

La principal limitación de los estudios es que las recomendaciones posológicas se realizan en base a los datos publicados por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) y el “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI), donde muestran el punto de corte de sensibilidad de meropenem para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en una CMI ≤ 2 mg.

La realidad en la práctica clínica es que muchos de los pacientes de la UCI no tienen unas CMI tan elevadas como el punto de corte establecido y por tanto puede que exista una tendencia a sobredosificar en la mayoría de ellos, contribuyendo a la emergencia de cepas resistentes.

Esta situación pone de manifiesto la urgente necesidad de desarrollar futuros estudios prospectivos que aumenten la evidencia sobre la eficacia de meropenem en el tratamiento de infecciones por bacilos gran negativos en la práctica habitual. Resulta importante desarrollar estudios que incluyan la determinación de niveles plasmáticos de meropenem para ampliar el conocimiento PK/PD, de tal manera que permitan diseñar nuevos regímenes de dosificación basados en las CMI reales individuales de cada paciente.

Con todo ello, se conseguiría optimizar la eficacia de meropenem, reducir y conocer realmente su toxicidad y evitar la aparición de resistencias. Un mejor conocimiento de su perfil PK/PD permitiría ajustar nuevos regímenes de dosificación, especialmente necesarios en poblaciones especiales como los pacientes críticos, con fibrosis quística (FQ) o con disfunción renal.

Por tanto, es preciso diseñar nuevos regímenes de dosificación de meropenem basados en las CMI reales de los pacientes críticos.

Además, resulta imprescindible evaluar las intervenciones del farmacéutico desde la unidad de farmacocinética del Servicio de Farmacia al monitorizar las concentraciones de meropenem de los pacientes de UCI en la práctica habitual.

1.7. Monitorización farmacocinética de fármacos: concepto y utilidad

El empleo de las concentraciones de fármacos para mejorar la farmacoterapia se sugirió ya en 1950 cuando los clínicos comprobaron, al analizar las concentraciones séricas de quinidina, que la variabilidad en la dosis-respuesta que ellos venían observando en pacientes con arritmias se podía explicar por la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos del fármaco. A partir de esa época se fueron seleccionando una serie de fármacos para los que la correlación entre concentración sérica/plasmática y la respuesta farmacológica es mucho más estrecha que entre la dosis y la respuesta alcanzada. Por tanto, se hizo evidente la necesidad de establecer, para este grupo de fármacos y especialmente en algunos tipos de pacientes, unos intervalos de concentraciones en los que la probabilidad de obtener beneficio terapéutico sea elevada y la de manifestarse efectos adversos, especialmente graves, sea mínima.

Los grupos farmacológicos cuyo empleo se optimiza por medio de la monitorización farmacocinética incluyen a los cardiotónicos, antiepilépticos, antidepressivos, antipsicóticos, citostáticos, inmunosupresores, broncodilatadores, antiinfecciosos, etc.

Los anglosajones acuñaron el término “Therapeutic Drug Monitoring” (TDM) para describir el proceso de utilizar los datos de las concentraciones de los fármacos junto a criterios de farmacocinética y farmacodinamia para optimizar la farmacoterapia en determinados pacientes. En la actualidad este término ha evolucionado a “Therapeutic Drug Management” por lo que siguen valiendo las mismas siglas que anteriormente. Este nuevo concepto pretende enfatizar que el proceso no sólo consiste en la lectura de las concentraciones séricas si no que se considera una parte esencial en el tratamiento del paciente.

Como se ha señalado anteriormente, los intervalos terapéuticos realmente consisten en rangos probabilísticos que sólo se deben usar para aproximar inicialmente el tratamiento. Lo importante y complejo es la interpretación clínica de los valores de concentración en suero junto a los datos clínicos de los pacientes, de co-medicación, etc.

El carácter probabilístico del intervalo terapéutico hace necesario analizar los efectos tanto terapéuticos como tóxicos en el paciente para seleccionar una concentración diana, óptima para su condición. Ello ha hecho que en ocasiones al proceso también se le denomine “Target concentration-intervention”(TCI) [89] que hace mayor énfasis en la consecución de una diana terapéutica individual.

Como se ha comentado anteriormente, una de las áreas de aplicación de TDM es el de la terapéutica antiinfecciosa [90] en el que los beneficios derivados de su aplicación son evidentes.

A pesar de la validez de esta herramienta, su implantación en los hospitales es más bien escasa y no es extraño que exista en ocasiones confusión entre “cuantificación” y “TDM” aunque la primera es sólo una parte del proceso y no es un requisito indispensable. Así, un número importante de hospitales cuantifica digoxina o vancomicina, pero son pocos los que realizan optimización posológica con valoración de variables clínicas, antropométricas, demográficas y analíticas. Uno de los argumentos que se esgrimen para justificar la ausencia de esta actividad es el consumo de recursos económicos que podrían ir asociados a la misma. Sin embargo, existe bibliografía, cada vez más numerosa, que describe el ahorro económico tras aplicar esta actividad si se hace una valoración económica completa considerando los resultados en salud y los costes evitados [90].

1.8. Importancia de la monitorización farmacocinética de carbapenemes en pacientes críticos

La estimación de la dosis óptima de los antibióticos en pacientes críticos es compleja debido a los cambios farmacocinéticos que presentan y puede modificarse en

un breve periodo de tiempo en un mismo paciente. Hoy en día la optimización de la terapia debería considerarse una obligación clínica, dada la alta morbi-mortalidad de infecciones graves en pacientes críticos y el descenso en la susceptibilidad antibiótica de muchos microorganismos.

En nuestro estudio no hubo una distribución aleatoria de los pacientes a los que se les realizó monitorización farmacocinética de meropenem, aunque sí hubo una tendencia a solicitar monitorización farmacocinética en pacientes con algún criterio añadido de gravedad como el hecho de recibir quimioterapia o requerir tratamiento quirúrgico mayor.

La impredecible farmacocinética de los pacientes críticos aumenta significativamente la posibilidad de fracasar en la obtención de concentraciones terapéuticas. Dada la fuerte asociación, entre una adecuada terapia antibiótica en pacientes críticos y la mortalidad, herramientas de ayuda como la monitorización farmacocinética (TDM; en inglés Therapeutic Drug Monitoring) puede ser de gran valor para optimizar la terapia de β -lactámicos, mejorar los resultados clínicos y reducir el desarrollo de resistencias antibióticas.

La optimización de dosis vía TDM ha sido comúnmente utilizada para aminoglucósidos y glucopéptidos por razones farmacodinámicas y toxicológicas fundamentalmente. Sin embargo, aunque los β -lactámicos son el grupo terapéutico más prescrito, no se ha incluido en la rutina de la mayoría de hospitales su monitorización, dado su amplio margen de seguridad. El valor de la TDM de β -lactámicos en paciente crítico es reducir los posibles fallos de tratamiento por inadecuada dosificación, reducir la emergencia de resistencias al corregir pautas posológicas erróneas, prevenir las reacciones adversas como neurotoxicidad y disminuir el coste del tratamiento en caso de sobredosificación.

Roberts et al. [88] llevaron a cabo un estudio para evaluar la utilidad en la práctica habitual de la TDM de β -lactámicos en la UCI de un hospital de tercer nivel. El objetivo perseguido era alcanzar concentraciones en estado estacionario de β -lactámicos 4-5 veces por encima de la CMI durante el 100 % del intervalo posológico. Se estudiaron 30 pacientes durante un periodo de 11 meses y se modificó el tratamiento

en aquellos en los cuales las concentraciones estaban hasta 4-5 veces por debajo de la CMI y hasta 10 veces por encima. El 74,2 % de los pacientes requirió ajuste de dosis, de los cuales un 50,4 % necesitaron aumentar dosis tras la primera monitorización y el 12,7 % de los pacientes sufrieron fracaso terapéutico. Un elevado índice APACHE y un elevado valor de creatinina en plasma se relacionaron con una mayor mortalidad.

1.9. Bibliografía

1. Unidad de Cuidados Intensivos. Estándares y recomendaciones. Ministerio De Sanidad y Política Social;2010 [acceso 28 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/UCI.pdf>
2. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 498-509.
3. Blot SI, Pea F, Lipman J, et al. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient-concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 77: 3-11.
4. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006; 22: 255-71.
5. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, et al. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 125-30.
6. Kuper M, Gunning MP, Halder S, et al. The short-term effect of hyperoncotic albumin, given alone or with furosemide, on oxygenation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia.* 2007; 62: 259-63.
7. Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg.* 2000; 91: 887-95.

8. Pacheco S, Wegner A, Guevara R, et al. Albumin in the critically ill patient: myth or real therapeutics?. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78: 403-413.
9. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ.* 1998; 317: 235-40.
10. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 373-9.
11. Charles A, Purtill M, Dickinson S, et al. Albumin use guidelines and outcome in a surgical intensive care unit. *Arch Surg.* 2008; 143: 935-9.
12. Beale RJ, Wyncoll DL, McLuckie A. Human albumin administration in critically ill patients. Analysis is superficial and conclusions exaggerated. *BMJ.* 1998; 317: 884.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1589-96.
14. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21: 412-20.
15. Salgado G, Landa M, Masevicius D, et al. Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico. *Rev Medicina Intensiva.* 2014; 271-336.
16. Torrasa TM. Augmented renal clearance: Much more is better? *Revista de medicina intensiva.* 2018; 461-516.

17. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012; 142: 30-39.
18. Winterboer TM, Lecci KA, Olsen KM. Continuing education: alternative approaches to optimizing antimicrobial pharmacodynamics in critically ill patients. *J Pharm Pract*. 2010; 23: 6-18.
19. Felton TW, Hope WW, Roberts JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79: 441-7.
20. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 [Internet]. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2017/03000/Surviving_Sepsis_Campaign___International.15.aspx.
21. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41: 580–637.
22. Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 11– 23.
23. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007; 335: 879–883.
24. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Rev Med Chil*. 2007; 135: 620–630.
25. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369: 840–851.
26. O'Brien JM, Ali N, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med*. 2007; 120: 1012–1022.
27. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet*. 2005; 365: 63–78.

28. Valenzuela F, Bohollo R, Monge I, et al. Shock séptico. *Med Intensiva*. 2005; 29: 192–200.
29. Llanos A, Díaz C, Barranco JL, et al. Factores que influyen sobre la aparición de infecciones hospitalarias en los pacientes de cuidados intensivos. *Ganita Sanit*. 2004; 18: 190–196.
30. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5: 4–11.
31. Singer M, Deutschman C, Warren C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801-810.
32. Palencia E, Bueno B. Nuevas guías de práctica clínica de la «Campaña sobrevivir a la sepsis». *Med intensiva*. 2014; 37: 600–604.
33. Kalil AA, Pinsky MR, Bailey KL. Septic Shock. *Medscape*. 2014; 1–31.
34. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence*. 2014; 5: 80–97.
35. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
36. Last-line antibiotics are failing: options to address this urgent threat to patients and healthcare systems [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2016 [Internet]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antibiotic-resistance-policy-briefing.pdf>
37. Harbarth S, Pittet D. MRSA: a European currency of infection control. *QJM* 1998; 91: 519-21.

38. Ayats J. Servicio de Microbiología. C. S. U. de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Resistencia a la vancomicina en el género *Enterococcus*. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/envancor.pdf>
39. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: A review of its use in patients in intensive care. *Drugs*. 2000; 59: 653-80.
40. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Nosocomial infections in intensive care units. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 320-7.
41. Trouillet JL, Chastre J, Vaugnât A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 531-9.
42. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia Coli* in nursing homes. *JAMA*. 1999; 281: 517-23.
43. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis*. 1983; 5: 1033-48.
44. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *CHEST*. 1999; 115: 462-74.
45. Alvarez-Lerma F. ICU-Acquired Pneumonia study group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 387-94.
46. Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intrabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 486-94.
47. Garnacho J, Garcia JL, Barrero A, et al. Impact of Adequate Empirical Antibiotic Therapy on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive care Unit with Sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31: 2742-52.

-
48. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. CHEST. 1997; 111: 676-85.
49. Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired Bloodstream Infection in critically ill adult patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. CHEST. 2003; 123: 1615-24.
50. Montero JG, Lerma FA, Gallego PR, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. Crit Care. 2015; 19: 114.
51. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Disponible en: http://www.antibioticos.mscbs.gob.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf
52. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. World Health Organization (WHO). 2017. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
53. Costs of unsafe care and cost effectiveness of patient safety programmes [Internet]. Luxembourg: Consumer, Health and Food Executive Agency. European Commission. 2016 [Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf
54. Incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Seguridad y riesgo en el enfermo crítico. SYREC 2009. [Internet]. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/sites/default/files/syrec.pdf>
55. Incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Seguridad y riesgo en el enfermo crítico (SYREC) 2007 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/SYREC.pdf>

56. Merino P, Martín MC, Alonso A, et al. Medication errors in Spanish intensive care units. *Med Intensiva*. 2013; 37: 391-9.
57. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1694-700.
58. Buckley TA, Short TG, Rowbottom YM, et al. Critical incident reporting in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1997; 52: 403-9.
59. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>.
60. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. *Crit Care Med*. 2000; 28: 3746-50.
61. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, et al. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45: 891-9.
62. Kopp BJ, Mersan M, Erstad BL, et al. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 2483-7.
63. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999; 282: 267-70.
64. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, et al. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med*. 2008; 36: 3184-9.
65. Montazeri M, Cook DJ. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994; 22: 1044-8.

66. Saokaew S, Maphanta S, Thangsomboon P. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. *Pharm Pract.* 2009; 7: 81-7.
67. Shulman R, McKenzie CA, Landa J, et al. Pharmacist's review and outcomes: Treatment-enhancing contributions tallied, evaluated, and documented. *Crit Care.* 2015; 30: 808-13.
68. The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotic medicines and averting antimicrobial resistance- A review of current policies and experiences in Europe [Internet]. Copenhagen: Health Technologies and Pharmaceuticals Programme. World Health Organization (WHO); 2014 [Internet]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2014/the-role-of-pharmacist-in-encouraging-prudent-use-of-antibiotic-medicines-and-averting-antimicrobial-resistance-a-review-of-current-policies-and-experiences-in-europe-2014>
69. Salazar LN, Jirón AM, Escobar O L, et al. Prospective assessment of medication errors in critically ill patients in a university hospital. *Rev Med Chil.* 2011; 139: 1458-64.
70. Aquerreta I, Ortega A, Aldaz A, et al. Impacto clínico y económico de la integración del farmacéutico en el equipo asistencial en la proximidad del paciente [Internet]. Disponible en: https://www.fundacionpfizer.org/sites/default/files/pdf/catedra/integracion_farmacaceutico.pdf
71. Arroyo C, Aquerreta I, Ortega A, et al. Impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial. *Rev Farmacia hospitalaria.* 2006; 284-290.
72. Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernández JM, et al. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60: 332-40.
73. Simoens S, De Corte N, Laekeman G. Práctica clínica y costes al tratar infecciones por catéter con teicoplanina o vancomicina. *Pharmacy Practice.* 2006; 4: 68-73.

-
74. Hatano K, Wakai Y, Watanabe Y, et al. Simulation of human plasma levels of β -lactams in mice by multiple dosing and the relationship between the therapeutic efficacy and pharmacodynamic parameters. *Chemotherapy*. 1994; 1-7.
75. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL, et al. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on β -lactam antibiotics; insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Pharmacotherapy*, 2006; 1320-32.
76. Ficha técnica de meropenem. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60639/60639_ft.pdf
77. Condon RE, Walker AP, Hanna CB, et al. Penetration of meropenem in plasma and abdominal tissues from patients undergoing intraabdominal surgery. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 181–3.
78. Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38: 151–4.
79. Gall S, Hemsell DL, McGregor JA, et al. Tissue penetration of meropenem in patients undergoing gynecologic surgery. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 178–80.
80. Byl B, Jacobs F, Roucloux I, et al. Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 681–2.
81. Newsom SWB, Palsingh J, Wells FC, et al. Penetration of meropenem into heart valve tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1995; 36: 57–62.
82. Wise R, Logan M, Cooper M, et al. Meropenem pharmacokinetics and penetration into an inflammatory exudate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34: 1515–7.
83. Leroy A, Fillastre JP, Borsa-Lebas F, et al. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in healthy subjects and in patients with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 2794-8

84. Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2071-8.
85. Mouton JW, Michael MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother.* 1991; 28: 911-8.
86. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC required for efficacy of beta-lactams in animal infection models [abstract 86]. *Proceedings and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995: 135.
87. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther.* 2004; 26: 1187-98.
88. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts M, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2010; 332-339.
89. Holford N. Target concentrations intervention: beyond Y2K. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 55S-59.
90. Petryszyn P, Wiela-Hojensa A. Economic issues in therapeutic drug monitoring. *Acta Pol Pharm.* 2016; 73: 599-604.

2. OBJETIVOS

1. Analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con meropenem optimizado mediante monitorización farmacocinética, en pacientes críticos y compararla con las observadas cuando el fármaco se dosifica de forma estándar realizando, cuando fuera necesario, los ajustes posológicos adecuados a la función renal de los pacientes.
2. Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de meropenem, en pacientes críticos, y evaluar mediante simulaciones de Monte Carlo la probabilidad que presentan los diferentes regímenes posológicos de este antibiótico de alcanzar el índice PK/PD asociado a eficacia terapéutica.
3. Realizar un análisis de coste-efectividad de la monitorización farmacocinética de meropenem y posterior individualización posológica del antibiótico (TDM), frente a la alternativa de dosificación estándar en base a las recomendaciones de ficha técnica (no TDM), en pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario. Se trata de analizar si realmente en este escenario la monitorización farmacocinética de meropenem además de tener un beneficio clínico está asociada a un uso eficiente de los recursos.

3. DESARROLLO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Capítulo 3.1

Efectividad del tratamiento con meropenem, optimizado mediante monitorización farmacocinética, en pacientes críticos

3.1.1. Resumen

Los pacientes críticos atendidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan habitualmente múltiples co-morbilidades que complican el abordaje terapéutico y hacen necesario un enfoque cuidadoso.

Una complicación frecuente en este tipo de pacientes es la infección severa, la cual presenta un alto índice de morbimortalidad y hace necesario el empleo de antibióticos bactericidas de amplio espectro como terapia inicial, siendo el grupo de los carbapenemes uno de los más empleados.

La evidencia de la necesidad de alcanzar un índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) determinado para este grupo de antibióticos unido a los cambios fisiopatológicos potenciales que pueden presentarse en estos pacientes y que condicionan la disposición de los fármacos, posicionan a la farmacocinética clínica como una herramienta importante en el empleo racional de la farmacoterapia.

Objetivo: Analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con meropenem, optimizado mediante monitorización farmacocinética, en pacientes críticos, y compararla con las observadas al utilizarlo a la dosis estándar, empleando el ajuste renal recomendado cuando fuera necesario.

Materiales y métodos: Estudio naturalístico de cohortes, retrospectivo, unicéntrico, observacional, realizado en pacientes críticos en tratamiento tanto empírico como dirigido de meropenem. Se llevó a cabo, en un hospital de tercer nivel, desde Mayo de 2011 a Diciembre de 2017. Los sujetos fueron divididos en dos cohortes en función de que la dosis de meropenem se hubiera corregido tras monitorización farmacocinética (cohorte A) o no (cohorte B). Para el análisis farmacocinético se extrajeron dos muestras séricas, la primera al final de la infusión ($C_{máxima}$) y la segunda aproximadamente 4 h tras la primera ($C_{eliminación}$ o C_{eli}). El fármaco se administró en infusión de 3 h teóricas. Los parámetros farmacocinéticos individuales se estimaron por el método de Sawchuk y Zaske [1]. Se estimó el porcentaje de tiempo en el que la concentración libre excedía 4 veces la CMI del germen aislado y se procedió al ajuste posológico cuando fue necesario. Cuando no se dispuso de CMI se empleó como referencia el punto de corte de sensibilidad seleccionado de acuerdo a la información microbiológica del centro

hospitalario (CMIcentro) de 1 mcg/mL. Todas las variables requeridas para el estudio (de identificación, analíticas, clínicas, microbiológicas, de concentración, de tratamiento, etc) se obtuvieron de la historia clínica electrónica y de la historia farmacocinética. Se excluyeron pacientes con duraciones de tratamiento inferiores a 72 h.

La respuesta clínica y bacteriológica fueron los criterios principales de valoración.

Se definió cura clínica a la desaparición de signos y síntomas propios de la infección, con normalización de la temperatura corporal, de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y de biomarcadores de sepsis como la procalcitonina (PCT). De entre estas variables de respuesta clínica se seleccionó la reducción a fin del tratamiento de al menos el 80% del valor de procalcitonina máximo registrado durante el tratamiento con meropenem, para comparar la efectividad entre ambas cohortes.

Se definió cura microbiológica como la negativización de los cultivos previamente positivos a los 5 días de finalizar el tratamiento. Se valoraron como variables de toxicidad alteraciones gastrointestinales, hematológicas, de SNC, dérmicas y hepatobiliares, potencialmente atribuibles al fármaco.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA® v.12.0. La normalidad de las variables fue analizada usando el test de Shapiro-Wilk. Las diferencias en las variables continuas entre ambas cohortes se analizaron mediante la prueba T de Student o U Mann-Whitney, en el caso de las variables cualitativas mediante la prueba Chi-Cuadrado y el test exacto de Fisher cuando el número de observaciones fue inferior a 5.

Se calculó el índice de propensión (PS) de cada uno de los sujetos de cada cohorte, se compararon y se emparejaron los pacientes de la cohorte A con los de la cohorte B que tuvieran PS similares (emparejamiento con algoritmo del valor más próximo sin reemplazamiento) con el fin de corregir el sesgo de selección propio de diseños no experimentales.

Resultados: Se incluyeron un total de 173 pacientes (80 en la cohorte A y 93 en la cohorte B) y tras la aplicación del índice de propensión (PS) se reclutaron 77 pacientes en cada cohorte. El 100% de los tratamientos antimicrobianos se iniciaron empíricamente. Cuando se dispuso de antibiograma se confirmó la sensibilidad del

germen aislado a meropenem en el 71,43% de los pacientes de la cohorte A y en el 72,73% de los de la cohorte B.

La mediana de duración de meropenem fue de 11 días (intervalo: 3-41 días). En la cohorte A, se realizó ajuste posológico en el 66,23 % (n=51) de los pacientes, que en un 90,19%(n=46) de los casos implicó la disminución de la dosis diaria.

El porcentaje de reducción en la procalcitonina fue significativamente superior ($p=0,004$) en la cohorte en la que se realizó la intervención farmacocinética. La variable principal de respuesta, definida como alcanzar al menos un 80% de reducción en la procalcitonina al final del tratamiento también fue claramente significativa para dicha cohorte, con un 18,18 % de diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo, a favor de la cohorte A. Otros parámetros de curación clínica como el porcentaje de pacientes que alcanzaron normalización en la PCR y en la procalcitonina (ambos estadísticamente significativos) y la respuesta bacteriológica tras finalizar el tratamiento con el antibiótico fueron también favorables a la cohorte A.

No hay diferencias estadísticamente significativas en aspectos relacionados con la seguridad entre ambas cohortes.

Conclusiones: La farmacocinética clínica ha demostrado ser una herramienta de probada utilidad para el manejo correcto de meropenem en pacientes críticos ya que permite obtener mejores resultados tanto clínicos como bacteriológicos. El hecho de que se redujeran las dosis diarias en cerca del 60% de los pacientes monitorizados hace esperar que además esta actividad se acompañe de un ahorro económico. Serían necesarios nuevos estudios para comprobar este supuesto. Nuestros resultados, que utilizan CMI reales ponen en duda la recomendación generalizada de mayores requerimientos posológicos en pacientes críticos. La literatura habitual sobre requerimientos posológicos empíricos en pacientes críticos podría sobreestimar la dosis de meropenem en esta población.

Palabras clave: Meropenem, farmacocinética, efectividad, seguridad.

3.1.2. Introducción

Se ha descrito que los pacientes críticos presentan importantes cambios fisiopatológicos y mayor incidencia de morbimortalidad. Las alteraciones fisiopatológicas que incluyen cambios en el contenido del líquido extracelular y/o en la función renal o hepática, pueden alterar la disposición de los antibióticos administrados, especialmente de los hidrofílicos (betalactámicos, aminoglucósidos, glucopeptidos, etc). Por ello, en la literatura científica se encuentran trabajos que describen incrementos significativos en su aclaramiento renal y en su volumen de distribución que influyen sobre los requerimientos posológicos [2].

Esto es especialmente importante si se considera que en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) confluyen múltiples factores que han demostrado su asociación con la aparición y desarrollo de resistencias antimicrobianas. Entre dichos factores destacan el hacinamiento de pacientes graves en áreas cerradas, el hecho de que se encuentren sometidos a procedimientos invasivos (empleo de sondas y catéteres etc.) y que a menudo presenten múltiples comorbilidades [3,4,5]. También deben considerarse en el desarrollo de resistencias otras circunstancias como la prolongación de la ventilación mecánica y de la estancia hospitalaria [6], el gran número de pacientes que ingresan en UCI procedentes de centros de larga estancia colonizados/infectados por gérmenes resistentes [7] y el inadecuado cumplimiento de los protocolos relacionados con el control de la infección [8].

A pesar de los factores anteriormente descritos, la utilización inapropiada de los antibióticos continúa siendo hoy en día el factor más importante asociado a la generación de resistencias y así lo reflejan distintos estudios [9].

Diferentes autores desde hace varios años han señalado a la procalcitonina como el biomarcador diagnóstico recomendado para informar acerca de la probabilidad de infección bacteriana y de resolución de la enfermedad. Recientemente, se ha publicado un consenso elaborado por expertos internacionales (10), sobre la administración de antibióticos guiada por este biomarcador, que confirma la idoneidad del uso de la procalcitonina como soporte en la toma de decisiones acerca de la terapia antiinfecciosa en pacientes con infecciones respiratorias agudas y sepsis de cualquier origen. En este consenso se desarrollan distintos algoritmos de uso de procalcitonina, diferenciando

entre pacientes en UCI o no, y dentro de estos últimos si presentan enfermedad grave o no. En los pacientes de UCI, se propone el valor de procalcitonina menor a 0,5 ng/mL o bien un descenso de la misma, de al menos el 80% respecto al nivel máximo como criterio para discontinuar el tratamiento antibiótico.

El empleo de este biomarcador ha demostrado que no sólo permite reducir la duración del tratamiento antibiótico sino lo que es más importante también se asocia con una mejoría en la supervivencia [11,12].

La morbimortalidad asociada a infecciones severas en los pacientes críticos justifica, en el abordaje inicial, el empleo empírico de antibióticos bactericidas de amplio espectro, siendo el grupo de los carbapenemes uno de los más empleados especialmente cuando existe sospecha de participación de gérmenes multirresistentes. Meropenem es probablemente uno de los carbapenemes más frecuentemente utilizado en las unidades de cuidados intensivos. Presenta una rápida acción bactericida con una amplia cobertura antibiótica (grampositivos con excepción de *S. aureus* meticilin resistente (MRSA), gramnegativos, aerobios y anaerobios). A diferencia de imipenem no necesita la administración conjunta de un inhibidor de la dehidropeptidasa renal humana al no ser degradado por la misma [13] y generalmente su administración es bien tolerada [14, 15].

Teniendo en cuenta el escaso desarrollo actual de nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica y el aumento de patógenos resistentes a las terapias actuales, es muy importante preservar la eficacia de los agentes disponibles. Un uso óptimo de dichos fármacos, además de maximizar la respuesta clínica, previene la aparición de resistencias y de reacciones adversas y puede suponer un beneficio farmacoeconómico.

Tan importante como seleccionar el antibiótico adecuado, es utilizarlo de forma óptima y además iniciarlo lo más precozmente posible. En el caso de pacientes críticos con infecciones severas se ha demostrado que el inicio temprano de una terapia adecuada, es un factor importante en la reducción de la mortalidad. Múltiples estudios han demostrado que retrasos en el inicio del tratamiento antibiótico se asocian a mayor mortalidad [16, 17, 18, 19]. Houch et al. [16] demostraron una disminución significativa

de la mortalidad en casos de neumonía comunitaria en los que la antibioterapia se administró en las primeras 4 horas tras el diagnóstico.

Así mismo, recientemente se ha demostrado que una demora superior a 3 horas en la administración del antibiótico en pacientes con meningitis neumocócica es un factor favorable de mortalidad [17]. Garnacho-Montero et al. [18] mostraron, en una cohorte de 224 pacientes con sepsis, que los dos factores asociados con la mortalidad hospitalaria fueron la gravedad al ingreso (APACHE II) (OR 1,18; IC95% 1,04 a 1,35) y el retraso en el inicio de antibioterapia adecuada (OR 1,09; IC 95%: 1,04 a 1,14). Al analizar los 114 pacientes con shock séptico, el único determinante de la mortalidad fue el retraso en administrar la antibioterapia adecuada (OR 1,06; IC95%: 1,01 a 1,10). Los autores consideraron que la terapia empírica fue adecuada si se inició al menos un antibiótico efectivo en las primeras 24 h tras el ingreso hospitalario.

Otro de los problemas a tener en cuenta es que estos pacientes habitualmente presentan alteraciones fisiopatológicas que podrían incidir sobre la farmacocinética de los antibióticos y que, por tanto, dificultan la predicción de las concentraciones plasmáticas de los fármacos. El aumento del volumen de distribución como consecuencia del edema secundario a una sepsis, un traumatismo, la sobrecarga de volumen o una situación de hipoalbuminemia, son factores determinantes capaces de aumentar la dilución de ciertos antibióticos. Así mismo el estado hiperdinámico de los pacientes sépticos o grandes quemados y la administración de fármacos vasoactivos favorecen el aclaramiento renal de ciertos agentes disminuyendo su disponibilidad en el lugar de la infección [20].

Aproximadamente el 30% de los pacientes críticos presenta cierto grado de alteración de la función renal y/o hepática lo que dificulta el aclaramiento y eliminación de los antibióticos, aumentando el riesgo de toxicidad. En este contexto se debe individualizar el esquema posológico de diferentes antibióticos, especialmente cuando se utilizan técnicas de reemplazo renal [21], con el fin de optimizar la exposición en el foco de infección [22,23].

Al igual que el resto de los carbapenemes, el meropenem es un fármaco que presenta actividad bactericida tiempo dependiente. El parámetro farmacocinético-

farmacodinámico (PK-PD) que mejor se correlaciona con el efecto antibiótico es el tiempo del intervalo de dosificación en el que las concentraciones plasmáticas o séricas libres del fármaco se sitúan por encima de concentración mínima inhibitoria (CMI) del germen. A menudo se expresa como %fT > CMI. La literatura científica sobre la acción de los carbapenemes en modelos animales infectados sugiere que, para alcanzar la máxima actividad bactericida, este parámetro mixto debe situarse próximo al 40 % [24,25]. En el caso de un efecto bacteriostático, es decir, que no se aprecien cambios en la densidad del recuento bacteriano tras 24 horas de tratamiento, este valor se ha estimado próximo al 20 % [24,26,27]. Estos parámetros no se ven alterados por la presencia de bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* [28] ni tampoco en el caso de hallarse frente a *Pseudomonas aeruginosa*. El valor reducido del porcentaje fT > CMI en el caso de los carbapenémicos, en comparación con otros betalactámicos, puede ser debido a su efecto post-antibiótico frente a las bacterias gram-negativas [29].

En estudios más recientes tanto in vivo [30] como in vitro [31], algunos autores han observado que la actividad bactericida máxima, así como la minimización del desarrollo de resistencias, se obtiene con criterios más agresivos cuando la concentración mínima de fármaco libre (fCmin) se mantiene entre 4-5 veces por encima de la CMI durante el 100 % del intervalo posológico.

Respecto al empleo de meropenem en pacientes críticos, se ha postulado que el objetivo PK-PD es alcanzar el 100 % fT > 4-5 CMI, es decir, conseguir durante todo el intervalo de dosificación, unas concentraciones de fármaco entre 4 y 5 veces la CMI del microorganismo aislado [32,33].

Han sido muchas las estrategias propuestas para alcanzar la diana PK/PD del fármaco entre las que destacan la prolongación del tiempo de infusión (ej. 3 h en lugar de 0,5 h), la perfusión continua [34], regímenes posológicos con dosis más bajas e intervalos posológicos más cortos [35] y también el empleo de elevadas dosis con el mismo intervalo de dosificación [36]. Así mismo, existen diversas publicaciones [37] en las que se predice la probabilidad de alcanzar el objetivo PK-PD, basándose en modelos farmacocinéticos poblacionales previamente definidos, aunque presentan la limitación de haberse obtenido en voluntarios sanos [38].

Otra importante limitación de los estudios disponibles es que las recomendaciones posológicas para alcanzar el criterio PK/PD diana se realizan en base al punto de corte de sensibilidad de meropenem para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (CMI ≤ 2 mcg/mL) propuesto por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) y el “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI).

Sin embargo, en la práctica clínica en numerosos aislamientos microbiológicos realizados en pacientes de la UCI, las CMI observadas son sensiblemente inferiores al valor de 2 mcg/mL lo que pone en duda las estimaciones posológicas realizadas.

Por todo ello, resulta importante desarrollar estudios clínicos que evalúen los regímenes posológicos óptimos para alcanzar el criterio PK/PD en pacientes críticos que incluyan la determinación de niveles plasmáticos de meropenem y empleen las CMI reales obtenidas en los aislamientos. En el trabajo de Woksepp et al. [39] se compara el cumplimiento del objetivo PK/PD considerando el límite epidemiológico de EUCAST (ECOFF) por un lado y la CMI real disponible, alcanzándolo en un 60 % y 89 % respectivamente. Por tanto, es posible que exista una tendencia a la sobredosificación en la prescripción clínica habitual de meropenem en pacientes críticos.

El objetivo de este estudio naturalístico es evaluar la efectividad y seguridad de la pauta de meropenem optimizada mediante monitorización farmacocinética en base a criterios PK/PD y compararlas con las observadas al utilizar la pauta empírica del antibiótico ajustada, cuando así se requiera, por función renal en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos.

3.1.3. Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio naturalístico de cohortes, retrospectivo, observacional, controlado, en la Clínica Universidad de Navarra, que es un hospital de universitario de tercer nivel que cuenta con 350 camas, 24 de ellas en el Área de Críticos para adultos. Se reclutaron pacientes adultos críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos entre Mayo de 2011 y Diciembre de 2017 en tratamiento activo con meropenem. El inicio del reclutamiento lo determinó la puesta a punto de una técnica cromatográfica optimizada para la cuantificación del meropenem.

Se excluyeron aquellos pacientes con una duración de tratamiento con el antibiótico inferior a 72 h.

Los sujetos fueron divididos en dos cohortes, ambas en tratamiento activo con meropenem. La cohorte A (CA) estaba formada por pacientes en los que el tratamiento con meropenem se optimizó mediante farmacocinética clínica mientras que los pacientes de la cohorte B (CB) siguieron terapia con meropenem a la dosis estándar. En esta segunda cohorte únicamente se realizaron los ajustes posológicos, indicados en la ficha técnica, en caso de alteración renal.

La duración de la infusión del antibiótico en ambas cohortes fue de 3 h teóricas. Las dosis de meropenem de los pacientes de ambas cohortes se prepararon en la Unidad de mezclas intravenosas del Servicio de Farmacia en condiciones de asepsia en campanas de flujo laminar horizontal.

3.1.3.1. Farmacocinética

Para el análisis farmacocinético se realizaron dos extracciones de suero por paciente, una a fin de infusión del tratamiento, correspondiente por tanto a la concentración pico ($C_{m\acute{a}xima}$), y otra transcurridas al menos 3 h desde la primera (Celiminación o Celi).

Los parámetros farmacocinéticos individuales de meropenem se estimaron por el método de regresión lineal de Sawchuk y Zaske [1]. Para poder aplicar dicho método se recogieron variables de tratamiento (dosis, intervalo de administración, fecha y hora de inicio del tratamiento) y farmacocinéticas (hora de inicio y fin de la dosis monitorizada, tiempo de extracción de las dos concentraciones indicadas anteriormente, hora de administración de la dosis previa y posterior a la monitorizada).

Las concentraciones de meropenem en las muestras de suero se midieron por cromatografía líquida de alta resolución, con un método optimizado en 2011 en la Unidad de Farmacocinética a partir del descrito por Mendez et al [40]. Cuando fue posible además de la concentración total se analizó la concentración libre, bien en las dos concentraciones extraídas o al menos en el punto de eliminación. La fracción libre

se obtuvo usando el sistema Centrifree® Ultrafiltration de Merck Millipore, centrifugando a 36°C durante 45 minutos a 3.600 rpm.

3.1.3.2. Criterios PK/PD

El índice mixto farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) propuesto para alcanzar eficacia con carbapenemes, en pacientes críticos, es el mantenimiento de la concentración libre del fármaco, 4-5 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del germen aislado durante el 100 % del intervalo posológico. En los tratamientos empíricos en los que no se dispuso de aislamiento microbiológico o bien no se proporcionaron las CMIs de los gérmenes aislados, para el cálculo del criterio PK/PD se empleó como CMI el punto de sensibilidad corregido por el centro hospitalario (CMIcentro) de 1 mcg/mL.

3.1.3.3. Efectividad clínica y microbiológica

El objetivo primario fue analizar la efectividad del tratamiento con meropenem en los pacientes críticos considerando como variable principal el alcanzar una reducción de al menos el 80 % en la procalcitonina a fin del tratamiento antibiótico, respecto al valor máximo observado y comparar si existían o no diferencias en dicha variable entre las dos cohortes definidas. Se seleccionó dicha variable de efectividad porque se ha considerado válida para la suspensión del tratamiento antibiótico. También se estimó el porcentaje de reducción de procalcitonina, en tanto por uno, en cada paciente.

Además, se analizó la respuesta clínica y bacteriológica del tratamiento. Se definió cura clínica a la desaparición de signos y síntomas propios de la infección, con normalización de la temperatura corporal, de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y de biomarcadores de sepsis como la procalcitonina (PCT). Se consideró normalización en PCR y procalcitonina, alcanzar el valor menor o igual a 0,5 mg/L y menor a 0,5 ng/mL, respectivamente.

Se definió cura microbiológica como la negativización de los cultivos previamente positivos a los 5 días de finalizar el tratamiento.

Como objetivos secundarios se analizaron: el número de días de estancia hospitalaria, número de días ingresado en UCI, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad

a los 14 del fin del tratamiento con meropenem y el cambio del valor SOFA más del 50% entre el SOFA más crítico durante la estancia y el SOFA al alta.

Para realizar el estudio se revisaron las historias clínicas de los pacientes recogiendo las siguientes variables: antropométricas (edad, sexo, talla, peso real, peso ideal, peso de dosificación, IMC, categoría de obesidad de la OMS, categoría de obesidad según criterio farmacocinético, superficie corporal), tipo de ingreso en UCI, motivo de ingreso, diagnóstico infeccioso y lugar de la infección, tipo de estancia en el hospital (UCI o planta), comorbilidades, cumplimiento de al menos dos criterios de sepsis durante la estancia hospitalaria, administración de quimioterapia durante el ingreso, cirugía durante la estancia hospitalaria y tipo de cirugía, presencia o no de fiebre con la anotación de la temperatura máxima diaria, parámetros analíticos (PCR, procalcitonina, leucocitos, neutrófilos, creatinina y albúmina plasmáticas al comienzo y al fin del tratamiento con meropenem y al inicio y al final del ingreso hospitalario, valor del índice de fallo orgánico secuencial (SOFA) al ingreso en UCI, índice SOFA más crítico durante la estancia en UCI e índice SOFA al alta de la Unidad de críticos, necesidad de ventilación mecánica y/o intubación durante estancia hospitalaria, ventilación mecánica y/o intubación previa al comienzo de meropenem, administración de fármacos vasoactivos de forma concomitante a meropenem y variables analíticas (pauta monitorizada, hora y día de las extracciones séricas y número de dosis recibidas).

Las comorbilidades recogidas incluyeron: diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diagnóstico y tipo de tumor sólido, diagnóstico y tipo de tumor hematológico, trasplante y tipo, diagnóstico de mielodisplasia, infarto agudo de miocardio (IAM) o valvulopatía, insuficiencia renal aguda y/o crónica (IRA y/o IRC) y cirrosis hepática.

Se consideró cuadro séptico si se cumplían al menos dos de los siguientes criterios: temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >90 lpm, frecuencia respiratoria >20 rpm. o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, recuento leucocitario $> 12.000 \text{ mm}^3$ o $< 4.000 \text{ mm}^3$ o $> 10\%$ de cayados.

El aclaramiento de creatinina (CrCl) al principio y al final de la terapia con meropenem se calculó mediante la ecuación de Cockcroft-Gault [41] con peso actual y

con la ecuación de Salazar-Corcoran [42] en caso de pacientes obesos. Cuando la creatinina plasmática fue inferior a 0,6 mg /dl, se consideró un valor de 0,6 mg/dl para el cálculo del CrCl.

Las variables microbiológicas recogidas fueron: indicación del tratamiento de meropenem (tratamiento empírico o dirigido), terapia antimicrobiana sistémica, inhalada y antifúngica previa y concomitante a meropenem y duración del tratamiento de meropenem. Antes y durante el tratamiento antimicrobiano se obtuvieron distintas muestras para cultivo microbiológico según el cuadro clínico del paciente (hemocultivo, esputo, piel/herida, LCR, aspirado bronquial, líquido ascítico, orina, líquido de drenaje, lavado broncoalveolar, heces, punta de catéter, bilis, exudado, líquido pleural, biopsia, prótesis) para identificar aislamientos de bacterias y conocer su antibiograma. Se analizó también si los pacientes eran portadores de algún microorganismo tomando muestras a nivel nasal, faríngeo y perineal.

A efectos de comparar resultados clínicos entre ambas cohortes se recogieron también datos de mortalidad hospitalaria (mortalidad por cualquier causa), tasa de mortalidad a los 14 días del fin del tratamiento con meropenem, readmisión hospitalaria en los primeros 30 días tras el alta y causa de la readmisión.

Se analizaron como variables de seguridad las alteraciones gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos), hematológicas (anemia o trombocitopenia post-tratamiento (Hemoglobina (Hb) < 8,5g/dL si el paciente no presentó anemia antes del inicio del tratamiento con meropenem o Hb < 7g/dL si el paciente presentaba anemia desde el inicio; trombocitopenia < 100.000/mm³ plaquetas post-tratamiento), en el Sistema Nervioso Central (SNC) (somnolencia y convulsiones), dérmicas (prurito, rash, etc) y alteraciones hepatobiliares (elevación de al menos 3 veces el valor normal de las transaminasas y 2 veces el de la fosfatasa alcalina) tras el fin de la terapia con meropenem.

3.1.3.4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el programa STATA® v.12.0.

Las diferencias entre las variables de los objetivos primarios: efectividad del tratamiento, cura clínica y microbiológica, entre ambas cohortes, se analizaron con las

pruebas estadísticas apropiadas a la normalidad o no de las variables correspondientes y a su naturaleza cuanti- o cualitativa.

La normalidad de las variables se valoró con el test de Shapiro-Wilk. Las variables continuas que cumplieron el supuesto de normalidad fueron comparadas mediante T de Student y si no lo cumplieron con la prueba U Mann-Whitney. Las diferencias en las variables cualitativas se estimaron mediante el test Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher si el número de observaciones fue inferior a 5.

Al tratarse de un estudio observacional se aplicó la metodología del índice de propensión (PS) con posterior emparejamiento con algoritmo de emparejamiento del vecino más próximo (nearest-neighbour -NN) sin reemplazamiento, con la intención de reducir el sesgo de selección inherente a este diseño.

3.1.3.5. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica del hospital tras confirmar los investigadores la confidencialidad de la información.

3.1.4. Resultados

En este estudio inicialmente fueron incluidos 173 pacientes, 80 en el grupo monitorizado o cohorte A y 93 en el grupo control o cohorte B. Tras el pareamiento por puntaje de propensión se incluyeron finalmente en el estudio 2 cohortes de 77 sujetos cada una. Las características de los pacientes antes y después del emparejamiento se pueden apreciar en la tabla 1.

Las principales covariables empleadas para realizar el emparejamiento a través del PS entre ambas cohortes fueron edad, presencia de valvulopatía o infarto agudo de miocardio (IAM) como comorbilidad, diagnóstico de sepsis, peor índice SOFA durante la estancia hospitalaria, quimioterapia durante el ingreso y cirugía, todas ellas significativas entre ambas cohortes inicialmente. En la tabla 1 mencionada anteriormente se refleja el efecto del emparejamiento en las variables descritas.

La media de duración de la infusión de cada dosis de meropenem fue $(2,77 \pm 0,45$ h: media \pm DE).

En la tabla 1 se puede apreciar que, tras el emparejamiento, aunque desaparecen las diferencias significativas entre ambas cohortes en el número de pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico o sufrieron cirugía durante su ingreso en la UCI, éstos siguen siendo más numerosos en la cohorte A. Además, en esta cohorte no sólo hubo mayor incidencia de intervenciones quirúrgicas, sino que además éstas se clasificaron como sucias con mayor frecuencia.

Respecto al tipo de tumor más prevalente en ambas cohortes, en la A se observó el adenocarcinoma de pulmón no microcítico (NSLC) y el cáncer gástrico (ambos con un 7,5 %) mientras que en la B lo fue el cáncer de mama con otro 7,5 %.

Tabla 1. Características de los pacientes de las cohortes A (CA) y B (CB) antes y después del emparejamiento.

	ANTES EMPAREJAMIENTO			DESPUES EMPAREJAMIENTO		
	Cohorte A (n=80)	Cohorte B (n=93)	Valor p	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)	Valor p*
<i>Características de los pacientes</i>						
Edad (años), media (SD*)	63,26 (15,11)	70,94 (14,26)	0,014^C	64,44 (13,98)	68,68 (14,20)	0,083 ^C
Sexo (hombres), n° (%)	49 (61,21)	59 (63,44)	0,767 ^B	47 (61,04)	46 (59,74)	0,869 ^B
Talla (cm), media (SD)	167,76 (9,30)	167,36 (8,87)	0,772 ^A	167,55 (9,41)	167,49 (8,94)	0,972 ^A
Peso real (kg), media (SD)	72,76 (19,40)	69,01 (14,15)	0,421 ^C	72,01 (18,58)	68,96 (14,51)	0,540 ^C
IMC , media (SD)	25,74 (5,90)	24,59 (4,39)	0,464 ^C	25,54 (5,63)	24,54 (4,54)	0,504 ^C
Categoría de peso (OMS)¹ , n° (%)			0,387 ^B			0,631 ^B
Bajo	7 (8,69)	6 (6,45)		7 (9,09)	6 (7,79)	
Normal	36 (45,00)	41 (44,10)		33 (42,86)	34 (44,16)	
Sobrepeso	24 (30,00)	35 (37,63)		24 (31,17)	28 (36,36)	
Obesidad I	8 (10,00)	10 (10,75)		8 (10,39)	8 (10,39)	
Obesidad II	5 (6,20)	1 (1,08)		4 (3,3)	1 (1,30)	
Peso ideal (kg), media (SD)	61,93 (10,40)	62,01(9,55)	0,937 ^A	61,66 (10,50)	62 (9,66)	0,833 ^A
Categoría de peso (peso real/ideal)^{2*}			0,449 ^B			0,485 ^B
Bajo	5 (6,20)	6 (6,40)		5 (6,49)	5 (6,49)	
Normal	55 (68,72)	71 (76,34)		53 (68,83)	59 (76,62)	
Obeso	20 (25,00)	16 (17,21)		19 (24,68)	13 (16,88)	
Peso dosificación (kg), media (SD)	65,12 (12,8)	63,42 (10,99)	0,358 ^A	64,61 (12,61)	63,33 (11,21)	0,506 ^A
Superficie corporal , media (SD)	1,78 (0,28)	1,77 (0,20)	0,757 ^C	1,77 (0,27)	1,77 (0,20)	0,944 ^C
<i>Comorbilidades, n (%)</i>						
Diabetes mellitus	15 (18,75)	25 (26,88)	0,206 ^B	15 (19,48)	19 (24,68)	0,437 ^B
Hipertensión	39 (48,75)	40 (43,01)	0,540 ^B	38 (49,35)	31 (40,26)	0,257 ^B
Dislipemia	21 (26,25)	24 (26,08)	0,851 ^B	21 (27,27)	19 (25,00)	0,749 ^B
EPOC*	12 (15,58)	9 (9,68)	0,257 ^B	12 (16,22)	6 (7,79)	0,110 ^B
Tumor sólido	41 (51,25)	45 (48,91)	0,760 ^B	40 (51,95)	38 (49,35)	0,810 ^B
Leucemia	7 (8,75)	2 (2,15)	0,056 ^D	5 (6,49)	2 (2,15)	0,260 ^D
Linfoma	4 (5,00)	5 (5,38)	0,912 ^D	4 (5,15)	4 (5,19)	1 ^D
Trasplante previo	9 (11,25)	9 (9,68)	0,736 ^B	9 (11,69)	8 (10,39)	0,797 ^B

IAM* o valvulopatía	21 (26,25)	43 (48,39)	0,007^B	21 (27,27)	31 (40,26)	0,088 ^B
IRC* (sin hemodiálisis)	11 (13,75)	20 (21,74)	0,174 ^B	11 (14,29)	16 (20,78)	0,272 ^B
Cirrosis	8 (10,00)	15 (16,13)	0,236 ^B	8 (10,39)	13 (16,88)	0,240 ^B
Características durante la estancia en el hospital, n (%)						
UCI* solo	2 (2,50)	9 (9,68)	0,054 ^B	2 (2,60)	6 (7,79)	0,146 ^B
UCI + planta	78 (97,50)	84 (90,32)	0,054 ^B	75 (97,40)	71 (92,21)	0,146 ^B
Tipo de ingreso en UCI, nº, %			0,367 ^B			0,590 ^B
Médico	56 (70,00)	71 (76,34)		54 (70,13)	57 (74,03)	
Quirúrgico	24 (30,00)	22 (23,66)		23 (29,87)	20 (25,97)	
Diagnóstico infeccioso	65 (81,25)	66 (70,97)	0,116 ^B	62 (80,52)	58 (75,32)	0,437 ^B
Sepsis	61 (76,25)	53 (56,99)	0,005^B	59 (76,62)	53 (68,83)	0,278 ^B
QT* durante ingreso	17 (21,25)	8 (8,60)	0,023^B	14 (18,18)	8 (10,39)	0,167 ^B
Cirugía durante estancia	45 (56,25)	32 (34,41)	0,004^B	42 (54,55)	31 (40,26)	0,076 ^B
Tipo de cirugía ^{3*}			0,131 ^B			0,255 ^B
Limpia	11 (24,44)	13 (40,63)		11 (26,19)	12 (38,71)	
Sucia	34 (75,56)	19 (59,38)		31 (73,81)	19 (61,29)	
Fiebre basal, n (%)	76 (95,00)	82 (88,17)	0,112 ^B	73 (94,81)	72 (93,51)	0,731 ^B
SOFA* al ingreso, mediana (intervalo)	4 (0-14)	4 (0-12)	0,418 ^C	4 (0-14)	4 (0-12)	0,867 ^C
Peor SOFA durante el ingreso	7 (1-14)	5 (1-13)	0,009^C	6 (1-14)	5 (1-13)	0,117 ^C
Ventilación mecánica (MV) o intubación (INT), n (%)						
MV* durante ingreso	54 (67,50)	53 (56,99)	0,156 ^B	52 (67,53)	47 (61,04)	0,400 ^B
INT* durante ingreso	40 (50,00)	33 (35,48)	0,054 ^B	39 (50,65)	31 (40,26)	0,195 ^B
MV antes de iniciar meropenem	21 (26,25)	27 (29,03)	0,684 ^B	21 (27,27)	24 (31,17)	0,595 ^B
INT antes de iniciar meropenem	19 (23,75)	20 (21,51)	0,725 ^B	18 (23,08)	19 (24,68)	0,850 ^B

1*Índice OMS :(Bajo: IMC<18.5, Normal: IMC 18.5-24.9, Sobrepeso: IMC ≥25, Obesidad 1: ≥30 y < 34,9, Obesidad 2: ≥35);

2* Categoría peso real/peso ideal: bajo: <0,8, normal: 0,8-1,29, obeso: ≥1,3

3*Tipo de cirugía: Sucia (abdominal, ginecológica o trasplante) y Limpia (las demás cirugías). Esta variable tiene sólo 45 (CA) y 32 (CB) observaciones antes de emparejamiento y 42 (CA) y 31 (CB) tras emparejar.

*IMC: Índice de masa corporal; nº: número; N.obs: observaciones; p: probabilidad al comparar; SD: desviación estándar; SOFA: valor del índice de fallo orgánico secuencial; basal: antes de iniciar el tratamiento con meropenem; IAM: Infarto agudo de miocardio; IRC: Insuficiencia renal crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; QT: quimioterapia; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; MV: Ventilación mecánica; INT: Intubación.

Significado de los superíndices de p-> A: test t-Student; B: Chi2, C: Mann-Whitney, D: Prueba exacta de Fisher.

Los datos de efectividad del tratamiento se muestran en la tabla 2 y como se puede apreciar, el porcentaje de reducción en la procalcitonina fue significativamente superior ($p=0,004$) en la cohorte en la que se realizó la intervención farmacocinética. La variable principal de respuesta, definida como alcanzar al menos un 80% de reducción en la procalcitonina al final del tratamiento también fue claramente significativa para dicha cohorte, con un 18,18 % de diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo, a favor de la cohorte A.

Tabla 2. Efectividad del tratamiento con meropenem

	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)	Valor p
Reducción \geq 80% en procalcitonina	55	41	0,02^B
n (%)	(71,43 %)	(53,25 %)	
% reducción de procalcitonina	93 (21)	85 (56)	0,004^C
Mediana (RIQ)			

RIQ: rango intercuartílico, n: número de pacientes.

Significado de los superíndices de p- \rightarrow B: prueba χ^2 , C: Test de Mann Whitney

Si se analiza la evolución en leucocitos y neutrófilos en ambas cohortes desde el inicio al fin del tratamiento con meropenem se observa una gran similitud entre ambas cohortes, con una normalización de ambas series celulares al finalizar el tratamiento con meropenem. En la cohorte A el porcentaje de reducción en leucocitos y neutrófilos fue, respectivamente del 24,34 % y 30,05 % siendo estos resultados en la cohorte B del 28 % y 32,59 % (Tabla 3).

Al finalizar el tratamiento de meropenem el número de pacientes en los que persistía la fiebre fue significativamente inferior ($p=0,036$) en la cohorte A respecto a la B.

Si a estos datos se les suma otros parámetros de curación clínica como el porcentaje de pacientes que alcanzaron normalización en la PCR y en la procalcitonina a fin del tratamiento con el antibiótico, que en ambos casos son significativamente favorables a la cohorte A, se resalta la utilidad de la monitorización farmacocinética.

La respuesta bacteriológica también fue favorable a los pacientes sujetos a monitorización farmacocinética, aunque no existieron diferencias significativas entre ambas cohortes.

Tabla 3. Curación clínica (parámetros analíticos y clínicos) y bacteriológica.

	DESPUÉS EMPAREJAMIENTO					
	Cohorte A INICIO* ¹ (n=77)	Cohorte B INICIO* ¹ (n=77)	Valor P	Cohorte A FIN* ² (n=77)	Cohorte B FIN* ² (n=77)	Valor P
<i>Parámetros analíticos</i>						
Leucocitos (10 E ⁹ /L)	11,34	12,50	0,821 ^C	8,58	9	0,774 ^C
Mediana (intervalo)	(0,02-52,86)	(0,04-37,9)		(0,09-32,29)	(0,8-32,4)	
Neutrófilos (10 E ⁹ /L)	9,32	9,36	0,798 ^C	6,52	6,31	0,948 ^C
Mediana (intervalo)	(0,01-50,76)	(0,02-31,8)		(0,04-28,65)	(0,14-25)	
Fiebre , n (%)	73 (91,25)	72 (77,42)	0,731 ^B	10 (12,99)	20 (25,97)	0,036^B
	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)	Valor P			
<i>Respuesta clínica, n (%)</i>						
Normalización de PCR (≤ 0,5 mg/L)	27 (35,06)	11 (14,29)		0,003^B		
Normalización de procalcitonina (≤ 0,5 ng/mL)	49 (63,64)	32 (41,56)		0,006^B		
<i>Respuesta bacteriológica, n (%)</i>						
Respuesta bacteriológica , n (%)				0,390 ^B		
Erradicación	66 (85,70 %)	62 (80,50 %)				
Persistencia	11 (14,30 %)	15 (19,50 %)				

Tabla 4: Otras variables de resultado

	<i>Otras variables de resultado</i>		
	Cohorte A	Cohorte B	Valor p
SOFA al alta , mediana (intervalo)	2 (0-10)	2 (0-13)	0,252 ^C
Hospital total (días), mediana (intervalo)	28 (5-219)	39 (4-343)	0,007^C
UCI (días) , mediana (intervalo)	8 (3-98)	7 (3-99)	0,473 ^C
Readmisión antes de 30 días , nº pacientes (%)	5 (6,49 %)	7 (9,09 %)	0,548 ^D
Causa readmisión , n (%) ^{1*}			0,187 ^D
Distrés respiratorio	1 (20 %)	1 (14,30 %)	
Complicación posquirúrgica	2 (40 %)	1 (14,30 %)	
Sepsis/Shock séptico	1 (20 %)	2 (28,60 %)	
Sangrado	0 (0 %)	0 (0 %)	
Infección respiratoria	1 (20 %)	0 (0 %)	
Accidente CV	0 (0 %)	2 (28,60 %)	
Otros	0 (0 %)	1 (14,30 %)	
Mortalidad intrahospitalaria , n (%)	20 (26,00 %)	20 (26,00 %)	1 ^D
Mortalidad 14 días , n (%)	2 (2,60 %)	3 (3,90 %)	0,649 ^D

*1Causa de readmisión: Es la única variable que en lugar de tener 77 observaciones por cohorte, hay 5 en la Cohorte A y 7 en la Cohorte B, por lo tanto el test estadístico empleado es la prueba exacta de Fisher.

PCR: Proteína C reactiva; p: probabilidad; SOFA: valor del índice de fallo orgánico secuencial; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CV: cardiovascular. Significado de los superíndices de p-> A: test t-Student; B: Chi-cuadrado, C: Mann-Whitney, D: Prueba exacta de Fisher

La duración total del ingreso hospitalario (tabla 4) fue significativamente superior en los pacientes de la cohorte B que en los de la cohorte A ($p=0,007$), a pesar de la incidencia superior de cirugías en los pacientes sujetos a monitorización farmacocinética. Los reingresos en esta cohorte no fueron por causa infecciosa, sino que se produjeron por factores asociados a la cirugía con complicaciones post-quirúrgicas y de sangrado que hacen que hasta un 30 % de los pacientes deban ser readmitidos en las unidades de cuidados intensivos [43]. Sin embargo, los reingresos en UCI en la cohorte B se debieron principalmente a episodios de sepsis y a accidentes cardiovasculares.

Respecto a aspectos relacionados con la seguridad, tal y como se muestra en la tabla 5, no se observaron diferencias significativas entre ambas cohortes.

Tabla 5. Variables resultado de seguridad tras finalizar meropenem (n, %)

	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)	Valor P
RA gastrointestinal	11 (14,29 %)	11 (14,29 %)	1 ^B
RA hematológica	40 (51,95 %)	31 (40,26 %)	0,148 ^B
RA SNC	4 (5,19 %)	10 (12,99 %)	0,093 ^D
RA dérmicas	3 (3,90 %)	2 (2,60 %)	0,649 ^D
RA hepatobiliares	36 (46,75 %)	36 (46,75 %)	1 ^B

RA: reacción adversa, SNC: Sistema nervioso central

Significado de los superíndices de p-> B= prueba de Chi², D= Prueba exacta de Fisher

En la Tabla 6 se muestran los tipos de cultivos con resultados positivos, así como los tipos de gérmenes aislados en los mismos, en ambas cohortes.

Tabla 6. Marcadores infección/inflamación tras el emparejamiento

	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)	Valor p	
Parámetros infecciosos				
Diagnóstico infeccioso, n (%)	62 (80,52)	58 (75,32)	0,437 ^C	
Cultivos positivos, n	122	100	0,0003 ^B	
Lugar de la infección (en cultivos positivos), n (%)				
Hemocultivo	18 (14,75 %)	22 (22,00 %)	0,463 ^A	
Espudo	18 (14,75 %)	15 (15,00 %)	0,556 ^A	
Herida/Piel	10 (8,20 %)	9 (9,00 %)	0,807 ^A	
LCR	0 (0 %)	1 (1,00 %)	0,316 ^A	
Aspirado bronquial	16 (13,11 %)	10 (10,00 %)	0,197 ^A	
Líquido ascítico	9 (7,38 %)	5 (5,00 %)	0,262 ^A	
Orina	13 (10,66 %)	18 (18,00 %)	0,316 ^A	
Líquido drenaje	13 (10,66 %)	3 (3,00 %)	0,008^A	
Lavado broncoalveolar	3 (2,46 %)	1 (1,00 %)	0,311 ^A	
Heces	2 (1,64 %)	2 (2,00 %)	1 ^A	
Punta catéter	5 (4,10 %)	1 (1,00 %)	0,096 ^A	
Exudado	4 (3,28 %)	2 (2,00 %)	0,405 ^A	
Líquido pleural	4 (3,28 %)	3 (3,00 %)	0,699 ^A	
Biopsia	1 (0,82 %)	0 (0 %)	0,316 ^A	
Abceso	6 (4,92 %)	6 (6,00 %)	1 ^A	
Prótesis	0 (0 %)	2 (2,00 %)	0,155 ^A	
	Cohorte A		Cohorte B	
Bacterias aisladas, n (%)	n, (%)	mediana CMI	n, (%)	mediana CMI
Total	128		130	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (11,72 %)		6 (4,62 %)	ND
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productor de metalobetalactamasa	0	ND*	1	0,5
Otras <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	1	5	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (2,34 %)	ND	1 (0,77 %)	ND
<i>Acinetobacter johsonii</i>	1	ND	0	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	ND	0	-
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	0	ND	1	ND
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (6,25 %)		7 (5,38 %)	ND
<i>Enterobacter</i> complejo cloacae	5	0,25	3	ND
<i>Enterobacter</i> complejo cloacae productor de carbapenemasa AmpC	2	0,5	2	0,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	ND	2	ND
<i>Klebsiella</i> spp.	11 (8,59 %)		8 (6,15 %)	ND
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp pneumoniae	9	0,625	6	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productor de carbapenemasa OXA-48	1	1	0	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,25	2	0,25
<i>Staphylococcus</i> spp.	21 (16,41 %)		31 (23,85 %)	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	ND	10	ND
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	ND	8	ND
Otros <i>Staphylococcus</i>	4	ND	13	ND
<i>Enterococcus</i> spp.	16 (12,50 %)		17 (13,08 %)	ND

Tabla 6. Continuación

<i>Bacterias aisladas, n (%)</i>	Cohorte A		Cohorte B	
	n, (%)	mediana CMI	n, (%)	mediana CMI
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	ND	9	ND
<i>Enterococcus faecium</i>	6	ND	6	ND
Otros <i>Enterococcus</i>	5	ND	2	ND
Streptococcus spp.	9 (7,03 %)		6 (4,62 %)	ND
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0,016	1	ND
Otros <i>Streptococcus</i>	6	ND	5	ND
Citrobacter spp.	5 (3,91 %)		7 (5,38 %)	ND
<i>Citrobacter freundii</i>	3	ND	4	ND
<i>Citrobacter freundii</i> productor de carbapenemasa AmpC	0	ND	1	0,19
Otros <i>Citrobacter</i>	2	0,006	2	ND
Otros				
<i>Escherichia coli</i>	9 (7,03%)	0,125	28 (21,54%)	ND
<i>Escherichia coli</i> productor de carbapenemasa AmpC	2 (1,56%)	ND	0 (0%)	-
<i>Escherichia coli</i> productor de carbapenemasa OXA-48	1 (0,78%)	0,313	0 (0%)	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (1,56%)	ND	1 (0,77%)	ND
<i>Morganella morganii</i>	2 (1,56%)	ND	2 (1,54%)	ND
<i>Morganella morganii</i> productor de carbapenemasa AmpC	2 (1,56%)	ND	0 (0%)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (3,13%)	ND	5 (3,85%)	ND
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (3,13%)	ND	2 (1,54%)	ND
<i>Serratia marcescens</i>	2 (1,56%)	ND	3 (2,30%)	ND
<i>Hafnia alveii</i>	1 (0,78%)	ND	1 (0,77%)	ND
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1,56%)	ND	1 (0,77%)	ND
Otros	9 (7,03%)	0.5	4 (3,08%)	ND

*ND: No disponible. Hay pacientes que en un mismo cultivo tienen aislados varios microorganismos.

*n: Número; LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Significado de los superíndices de p-> A: Chi-cuadrado, B: Mann-Whitney, C: T de student

Se obtuvieron cultivos positivos en 123 pacientes, 62 de la cohorte A y 58 de la cohorte B, identificándose un total de 128 bacterias en la cohorte A y 130 en la cohorte B.

Los aislamientos que resultaron con mayor frecuencia positivos fueron hemocultivos, esputo, aspirado bronquial, orina y líquido de drenaje. Los principales microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* (7,03 % en Cohorte A y 21,54 % en Cohorte B), *Pseudomonas aeruginosa* (11,72 % en Cohorte A y 4,62 % en Cohorte B),

Staphylococcus spp. (16,41 % en Cohorte A y 23,85 % en Cohorte B) y *Klebsiella spp* (8,59 % en Cohorte A y 6,15 % en Cohorte B).

Entre los aislamientos de la cohorte A se encontraron tres (2,34 %) bacterias productoras de carbapenemasas (2 de tipo AmpC y 1 de tipo OXA-48).

Entre los pacientes de la cohorte B, se observó el aislamiento de una (0,77%) *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasa, y dos (1,54 %) cultivos positivos a *Enterobacter complejo cloacae* productor de carbapenemasa de tipo AmpC.

Se dispuso de un 65,1 % de aislamientos con CMI informadas cuya mediana para meropenem fue de 0,25 mcg/mL (amplitud [0,006-2]). En nuestro estudio únicamente un 6,54 % de los aislamientos con CMI informados contaron con microorganismos con CMI \geq 1mcg/mL, entre los que destacan: 4 *Pseudomonas aeruginosa* con CMI 1mcg/mL y una de 2 mcg/mL, 2 *Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae* con CMI 1 mcg/mL y 4 *Escherichia coli* con CMI 1mcg/mL.

En la cohorte A, se analizaron un total de 154 concentraciones séricas totales de meropenem y 29 concentraciones séricas libres. El porcentaje (media \pm DE) de fármaco libre fue del 84,69 \pm 10,72 %.

Antes del emparejamiento, el ajuste posológico de meropenem, en la cohorte A, tras monitorización farmacocinética se realizó en 53 pacientes (66,25 %) de un total de 80 sujetos que formaban parte de dicha cohorte. En 47 pacientes fue necesario disminuir la dosis siendo en 44 de los mismos aumentando el intervalo de dosificación y en los 3 restantes disminuyendo la dosis unitaria. En 5 pacientes se acortó el intervalo de dosificación y en 1 paciente se aumentó la dosis unitaria sin modificar el intervalo de dosificación.

Tras emparejamiento, la monitorización farmacocinética de meropenem en la cohorte A hizo necesario el ajuste posológico para cumplir el objetivo PK/PD en 51 pacientes (66,23 %) de un total de 77 sujetos que formaban parte de esa cohorte. En 46 de los pacientes se realizó una disminución de la dosis diaria siendo en 43 de los mismos

por ampliación del intervalo de dosificación y en los 3 restantes por disminución de la dosis unitaria manteniendo el intervalo de dosificación. En 5 pacientes se acortó el intervalo entre dosis. Tras emparejamiento quedó eliminado del estudio el paciente que había requerido un aumento en la dosis unitaria de meropenem tras su monitorización.

En este trabajo los cocientes C_{min} libre/CMI a fin de intervalo fueron muy superiores al objetivo PK/PD, con una mediana de 24,26 (amplitud [0,27-46]).

El 100 % de los tratamientos antimicrobianos fueron prescritos sin la existencia de un antibiograma de inicio, es decir fueron tratamientos empíricos. Tras recibir el antibiograma informado en el 65,1 % de los sujetos, se confirmó la sensibilidad de los gérmenes aislados al meropenem en el 71,43 % de los pacientes de la cohorte A y en el 72,73 % de pacientes de la cohorte B.

El 96,10 % (n=74) de los pacientes de la cohorte A y el 97,40 % (n=75) pacientes de la cohorte B recibieron otro antibiótico de forma concomitante a meropenem.

En la tabla 7 se muestran los antibióticos prescritos de forma concomitante con meropenem, entre los que destaca vancomicina (hasta en un 53,2 % de los sujetos de la cohorte A), linezolid, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Los antibióticos dirigidos a gérmenes Gram positivos (vancomicina, linezolido y daptomicina) supusieron el 70,45 % de las prescripciones que incluían meropenem.

Tabla 7. Pacientes con antibioterapia concomitante a meropenem tras emparejamiento

Antibiótico(s) concomitantes n (%)	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)
Vancomicina	41 (53,25 %)	31 (40,25 %)
Linezolid	9 (11,69 %)	10 (12,98 %)
Daptomicina	5 (6,49 %)	4 (5,19 %)
Quinolona	11 (14,30 %)	13 (16,88 %)
Aminoglucósido	8 (10,4 %)	12 (15,58 %)
Metronidazol	5 (6,49 %)	1 (1,29 %)
Trimetropin/Sulfametoxazol	8 (10,4 %)	5 (6,49 %)
Azitromicina/Claritromicina	2 (2,59 %)	0 (0 %)
Colistimetato	3 (3,89 %)	0 (0 %)
Ampicilina	1 (1,29 %)	0 (0 %)

Hay pacientes con más de un ATB concomitante por eso el porcentaje no suma 100%.

*n: número.

Así mismo, el TDM de meropenem se asoció con una reducción superior al 50 % entre el valor de SOFA más crítico durante la estancia en UCI y el valor SOFA al alta (RR= 1,125; IC 95%: 0,85 a 1,50) y con un menor riesgo de mortalidad a los 14 días tras el fin de tratamiento (RR=0,667; IC 95%: 0,11 a 1,88).

Por tanto, los resultados mostraron que el ajuste de la dosis e intervalo de meropenem basado en la monitorización farmacocinética se asoció a una mayor efectividad del tratamiento, en pacientes críticos.

3.1.5. Discusión

En el presente trabajo se ha analizado si la monitorización farmacocinética de meropenem dirigida a alcanzar el objetivo PK/PD definido, resulta beneficiosa en los pacientes críticos en términos de efectividad y seguridad.

Una fortaleza de este estudio es su característica naturalística, reflejo de la actividad asistencial habitual sin selección de un escenario ideal.

El hecho de que se haya tratado de un estudio observacional limita la calidad de la evidencia que proporciona, aunque se tomaron medidas para reducir las limitaciones de este tipo de modelo de estudio como es la reducción de los sesgos de selección por aplicación del índice de propensión (PS). Tras su aplicación las cohortes quedaron equilibradas en la totalidad de las variables analizadas.

El motivo de ingreso fue muy variado, siendo un 70-74 % de tipo médico en ambas cohortes. El 80,52 % (n=62) de los sujetos de la cohorte A presentaron al ingreso un diagnóstico infeccioso. Se consideró que el cuadro infeccioso era un episodio de sepsis en 59 (76,62 %) de los pacientes de la cohorte A y en 53 (68,83 %) de los pacientes de la cohorte B. Estas diferencias no fueron significativas. Tampoco fue significativa la diferencia al ingreso en UCI, en el número de pacientes en ambas cohortes con temperatura basal > 38°C, situándose en cifras superiores al 90 %.

En la tabla 3 se observa que las diferencias en la cifra de leucocitos y neutrófilos entre ambas cohortes, al inicio y fin del estudio, no fue significativa. De hecho, el porcentaje de reducción de leucocitos en las cohortes A y B fue, respectivamente de 24,34 y 28 % y el porcentaje de reducción de neutrófilos en ambas cohortes al fin del estudio fue, respectivamente de 30,05 % y 32,59 %. En ambas cohortes, al fin del tratamiento, se normalizaron las cifras tanto de leucocitos como de neutrófilos y su elevación tan marcada al inicio de la terapia se relaciona, aunque no es exclusivo, con un proceso infeccioso. Ello quiere decir que el tratamiento antibiótico global resultó beneficioso, pero refleja que estos marcadores no permiten discriminar a favor de que tipo de actuación favoreció la normalización. Quizá la variable seleccionada que fue el recuento al inicio y fin del tratamiento no fue óptima para mostrar dichas diferencias y en su lugar se debería haber analizado el tiempo desde el inicio del tratamiento a la normalización de las cifras del leucograma. También estos resultados reflejan que para detectar diferencias en la efectividad de los antiinfecciosos, los leucocitos y neutrófilos son menos sensibles que otros marcadores como la PCR o la procalcitonina. Es decir, resultan de indudable valor clínico para objetivar la evolución individual de un paciente, pero no con fines de comparación, tal y como se ha planteado en el presente trabajo.

Los tipos de comorbilidad fueron similares en los pacientes de ambas cohortes.

Aunque la mediana del índice de gravedad SOFA al ingreso fue idéntica en ambas cohortes (mediana de 4 en ambas), en la cohorte A se observó el peor SOFA durante el ingreso (mediana de 6) aunque no se observaron diferencias significativas respecto a la cohorte B (mediana de 5).

El empleo de monitorización farmacocinética de meropenem en los pacientes críticos ha mostrado ser ventajoso, de manera significativa, en algunos parámetros relacionados tanto con la respuesta clínica como con la microbiológica, tal y como se muestra en las tablas 2 y 3. Es importante resaltar que este resultado se obtuvo aun cuando el número de casos en algunas variables de riesgo como el hecho de recibir

quimioterapia o sufrir cirugía especialmente sucia o presentar el valor más elevado de SOFA durante el ingreso, fue superior en la cohorte A que en la B.

Tal y como se ha comentado en el capítulo de resultados, no se observaron diferencias significativas en las variables de seguridad entre los pacientes de ambas cohortes, pero hay que considerar que la información se recogió de forma retrospectiva, sin haber diseñado una forma estandarizada para su recogida lo que dificulta la valoración de los efectos adversos. Por otra parte, la situación de los pacientes y la naturaleza inespecífica de los efectos adversos del meropenem hacen que la atribución de los efectos negativos observados al meropenem sea difícil y que dichos efectos tengan una naturaleza multicausal.

Aunque no fue uno de los objetivos del estudio, la frecuencia de disminución en la dosis total diaria como consecuencia de la monitorización farmacocinética, llevó a una consideración sencilla del posible beneficio económico de esta herramienta. Por su carácter aproximativo y de improvisación, se consideraron únicamente los costes del fármaco, de los materiales de preparación de la mezcla, de la monitorización farmacocinética y del personal de enfermería implicado en el proceso de preparación, administración y vigilancia de la infusión. Se observó un ahorro económico medio por paciente, en la cohorte A respecto a la cohorte B, en el tratamiento con meropenem de -64 (IC95%: -166; 38) euros. Como se indica en el párrafo anterior, este no es un análisis farmacoeconómico formal, sino una aproximación intuitiva que se llevó a cabo al observar la tendencia de las recomendaciones posológicas generadas por TDM.

El hecho de que los pacientes críticos incluidos en este trabajo requieran con frecuencia (66,23 %) una disminución en la dosis total diaria de meropenem, contrasta con la idea generalizada de los mayores requerimientos posológicos de meropenem necesarios en esta población de pacientes. Sin embargo, con excepción de 1 o 2 pacientes no se observó ningún enfermo con un aclaramiento renal ultrarrápido a diferencia de lo comentado en algunos trabajos publicados [23,44]. Así mismo, el hecho de disponer en la mayor parte de los aislamientos microbiológicos la CMI real del

microorganismo aislado, permitió evitar los puntos de corte de sensibilidad y por tanto permitió estimar unos índices PK/PD ajustados a la realidad y sensiblemente más favorables para el cumplimiento de dicho índice en pacientes críticos.

El valor de CMI más representativo de los gérmenes aislados en los pacientes críticos de nuestro centro hospitalario (1 mcg/mL) es muy inferior al punto de corte de sensibilidad de meropenem para enterobacterias según EUCAST de 2 mcg/mL, utilizado en la mayoría de los estudios de requerimientos posológicos de meropenem, en los que [3] se considera el criterio PK/PD de 100 % de intervalo de dosificación con concentraciones 4-5 veces superiores a la CMI. Esta discrepancia pone en duda si las recomendaciones posológicas de meropenem en la literatura representan la mayoría de los pacientes críticos ingresados en una UCI convencional.

Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, nuestros resultados deben valorarse con precaución y considerar que se trata de una investigación piloto. Es importante destacar que aunque el proyecto se llevó a cabo en un solo hospital y la muestra de pacientes incluida fue pequeña, refleja muy bien la gran variedad de diagnósticos infecciosos diferentes existentes en las unidades de cuidados intensivos durante la práctica clínica habitual.

Otra limitación de nuestro estudio es que, aunque la mejoría clínica se utiliza con frecuencia como variable de resultado, su definición no está estandarizada y ello dificulta la comparación con otros estudios.

3.1.6. Conclusión

En el trabajo realizado se ha mostrado claramente el beneficio clínico y bacteriológico asociado al empleo de la monitorización farmacocinética de meropenem en la atención de la patología infecciosa del paciente crítico. Anteriormente, este beneficio ya se había descrito para aminoglucósidos, entre otros antibióticos. Por distintos motivos ya discutidos en este trabajo las pautas posológicas empíricas desarrolladas en escenarios teóricos o ideales no reflejan la realidad de la práctica clínica

asistencial. En este trabajo fue necesario optimizar la terapia de meropenem en un 66,23 % de los pacientes que fueron sujetos de monitorización farmacocinética (CA) y el 90,19 % de dichos pacientes requirieron una disminución en la dosis diaria de meropenem, generalmente aumentando el intervalo entre dosis y en contadas ocasiones con disminución de la dosis. Esta herramienta además parece resultar costo-efectiva. Sería conveniente realizar un estudio con mayor número de pacientes para poder confirmar estos resultados.

3.1.7. Bibliografía

1. Rodvold KA, Blum RA. Predictive performance of Sawchuck-Zaske and Bayesian dosing methods for tobramycin. *J Clin Pharmacol.* 1987; 27: 419-24.
2. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of Pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 1009-34.
3. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4: 416-20.
4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999; 27: 887-92.
5. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, et al. The role of understaffing in central venous catheter associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996; 17: 150-8.
6. Trouillet JL, Chastre J, Vaugnât A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 531-539.

7. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebisella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA*. 1999; 281: 517-23.
8. Alfieri N, Ramotar K, Armstron P, et al. Two consecutive outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltohpilia*) in an intensive care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 553-6.
9. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis*.1983; 5: 1033-48.
10. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019.
11. De Jong E, Van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 819-27.
12. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2018; 22: 191.
13. Alvin G, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf*. 1995; 12: 305-13.
14. Lambert HP, O. Grady FW. Antibiotic and chemotherapy. 1992: 72-80.
15. Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother*.1995; 36: 207-23.

16. Houch PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcome for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 637-44.
17. Auburtin M, Wolf M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-no susceptible strains in adult Intensive Care Unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA Prospective Multicenter Study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2758-65.
18. Garnacho-Montero J, Albado-Pallas T, Garnacho-Montero MC, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care.* 2006; 10: 111.
19. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1589-96.
20. Lugo G, Castañeda-Hernandez G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetics variability of amikacin in critically ill patient with sepsis. *Crit Care Med.* 1997; 25: 806-11.
21. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 2002; 30: 134-44.
22. Binder L, Schworer H, Hoppe S, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with severe infections. *Ther Drug Monit.* 2013; 35: 63-70.
23. Tröger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J, et al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 40: 370-372.

24. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above the MIC (T>MIC) required for efficacy of beta-lactams in animal infection models. Prog. Abstr. 35th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San Francisco, CA American Society for Microbiology, Washington.1993.
25. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. Clin Ther. 2004; 26: 1187-98.
26. Maglio D, Banevicius MA, Sutherland C, et al. Pharmacodynamic profile of ertapenem against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in a murine thigh model. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 276-80.
27. Ong CT, Tessier PR, Li C, et al. Comparative in vivo efficacy of meropenem, imipenem, and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* expressing MexA-MexBOprM efflux pumps. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 57: 153-61.
28. DeRyke CA, Banevicius MA, Fan HW, et al. Bactericidal activities of meropenem and ertapenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a neutropenic mouse thigh model. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1481-6.
29. Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, et al. Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1984; 26: 678-82.
30. Li C, Du X, Kuti JL, et al. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1725-1730.
31. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, et al. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 4920-4927.

32. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts M, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010; 332-339.
33. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 1-16.
34. Mouton JW, Michael MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 28: 911-8.
35. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73: 27-36.
36. Aryun K, Kuti JL, Nicolau DP, et al. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31: 2765-78
37. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther*. 2004; 26: 1187-1198.
38. Pea F, Viale P, Cojutti P, et al. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 6343-6348.
39. Woksepp H, Hallgren A, Borgstrom S, et al. High target for β -lactam antibiotic in intensive care unit patients when actual minimum inhibitory concentrations are applied. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36: 553-563.

40. Méndez A, Steppe M, Schapoval E, et al. Validation of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form. *J Pharm Biomed Anal.* 2003; 33: 947-54.
41. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, et al. GFR estimation using the Cockcroft-gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 847–849.
42. Demirovic JA, Pai AM, Pai MP, et al. Estimation of Creatinine Clearance in Morbidly Obese Patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 642-648.
43. Dr. Miguel Alfaro, Profesor Universidad de Costa Rica. Factores de riesgo asociados a la infección de heridas quirúrgicas. Monografías salud [Internet]. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos95/factores-riesgo-asociados-infeccion-heridas-quirurgicas/factores-riesgo-asociados-infeccion-heridas-quirurgicas.shtml>
44. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?. *Crit Care.* 2013; 17: 84.

Capítulo 3.2.

Evaluation of a non-parametric modelling for meropenem in critically ill patients using Monte Carlo simulation

3.2.1. Abstract

Aims: In critically ill patients treated with meropenem, the proposed pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) efficacy index is to keep the free drug concentration 4-5 times above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the germ isolated, for 100 % of the interval regimen. The objectives were to design a population pharmacokinetics model for meropenem in critically ill patients and to evaluate different dosage schemes that achieve the optimal PK/PD objectives.

Methods: This retrospective, observational, single-centre study included 80 critically ill patients (154 samples) treated with meropenem between May 2011 and December 2017. Patient data, concentrations, treatment and bacteriological variables were collected from electronic medical records. Total and free concentrations of meropenem were modelled in Pmetrics®. Monte Carlo simulations were performed to assess the probability of achieving the PK/PD target for different dosage regimens (1 g/6 h, 1 g/8 h, 1 g/12 h, 1 g/16 h, 1 g/24 h and 500 mg/8 h with a 3-hour infusion rate and 1 g/8 h and 1 g/12 h with a 30-minute infusion rate). For patients with available data, the number of patients with a free concentration 4 times higher or lower than the observed MIC for the *P. aeruginosa* and *E. Coli* was investigated.

Results: A one-compartment model with first-order elimination adequately described serum total and free meropenem concentrations. The only variable that significantly influenced the elimination constant of meropenem was the creatinine clearance (CLcr) calculated using the CKD-EPI formula. The highest probability of achieving the pharmacodynamic objective was with 3-hour infusion dosage regimens. 60% and 89% of patients attained a free drug concentration 4 times above the MIC for *P. aeruginosa* and *E. Coli* respectively.

Conclusions: Dosage regimens recommended in the literature (1 g/6 h, 1 g/8 h) are not always suitable for real-world populations, especially when MIC of the isolated germ is very low. The nonparametric analysis using CLcr as covariate adequately predicted the

pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with a wide range of renal function.

Keywords: Meropenem, population pharmacokinetics, Pmetrics®, Probability of target attainment.

3.2.2. Introduction

Inadequate use of antimicrobials is associated with a higher rate of therapeutic failure, increased toxicity and mortality, incremented costs and development of resistance [1]. Dosage in critically ill patients is complicated due to pathophysiologic changes that may alter the pharmacokinetics (PK) of antibiotics and therefore their efficacy [2]. Indeed, sepsis, polytrauma, acute renal failure, ascites and fluid drainage from the site of the infection are some of the factors that may explain fluctuations in meropenem serum concentrations in these patients [2]. Additionally, these physiological alterations cause complications when adjusting meropenem dosage based only on the patient's creatinine levels.

Moreover, it is known that dosage regimens that have been applied to healthy volunteers or *in vitro* studies are not appropriate for critically ill patients [2].

Meropenem is a time-dependent antibiotic [3] and in many studies, its bactericidal activity has been associated with a free drug time more than 40 % above the MIC ($f\%T > MIC$) [3,4]. Other authors consider that, for specific diseases such as community-acquired pneumonia or respiratory tract infections, dosage regimens with $fT > MIC$ around 100 % are necessary [2,4,5]. Recently, it has been shown that in critically ill patients, the maximum efficacy criterion was associated with 100 % $fT > 4-5 \times MIC$ [6], meaning that free drug concentrations of 4 to 5 times more than the isolated organism's MIC should be achieved.

Another factor that significantly influences the achievement of the PK/PD target is the duration of meropenem infusion. The principal advantage of a bolus dose or a short infusion is that an infusion pump is not necessary and that the stability of the carbapenem does not need to be taken into account, unlike with continuous infusions. Studies have compared the probability of obtaining the PK/PD target if the drug is administered by infusion over half an hour or over 3 hours [7], with better results for the last.

The purpose of this study was to develop a non-parametric population pharmacokinetics model for free and total meropenem concentrations in critically ill patients and to compare different dosage regimens by simulation to attain the PK/PD target.

3.2.3. Methods

This retrospective, observational, single-centre study was conducted in the intensive care unit (ICU) between May 2011 and December 2017. The patients included in this study were aged over 18 years, admitted to ICU, treated with empirical or targeted therapy with meropenem, and had received at least 3 doses of meropenem prior to monitoring. All critically ill patients who had received renal replacement therapy were excluded. Meropenem dosage regimens prior to analysis were highly variable (1 g/6 h, 1 g/8 h, 1 g/12 h, 1g/24 h) and were prescribed according to the literature, taking into account the site of infection and the patient's renal function on the first days of meropenem treatment.

All meropenem solutions were prepared in the hospital pharmacy using aseptic techniques in a horizontal laminar flow cabinet. Each IV mixture was prepared by diluting the corresponding quantity of meropenem in 0.9 % NaCl to a volume of 50 ml per mixture. Ethical approval for the study was obtained from the hospital's research

ethics committee. This study was accepted and approved by AEMPS as a post-authorization study (EPA-OD).

3.2.3.1. Sample Collection and Storage

For the pharmacokinetic analysis, two serum samples were drawn from each patient (a peak sampled at the end of the infusion and a sample in the elimination phase) for quantification of the total and (for some patients when it was possible) free meropenem concentrations. Blood samples were collected in 5 mL glass test tubes without gel and centrifuged for 6 minutes at 6,000 RPM and a temperature of 18°C to separate the serum as quickly as possible. Free concentrations were obtained from 1 mL of serum using Centrifree® ultrafiltration devices at a temperature of 37°C. The total and free serum samples obtained were stored at a temperature between 2°C and 8°C if analysis was performed within 24 hours, or an aliquot (1.5 mL Eppendorf) was frozen at -30°C until analysis in the case of delayed drug measurement.

3.2.3.2. HPLC Technique

Serum meropenem concentrations were quantified by high performance liquid chromatography (HPLC) using an Xbridge Shield® RP18 2.5 µm 4.6x75 mm column, an Xbridge Shield® RP18 2.5 µm precolumn and an Ostro 96-Well Plate® 25 mg 1/Pkg solid-phase extraction plate. The mobile phase was prepared with 6.8 g of potassium dihydrogen phosphate dissolved in 1 litre of water and adjusted to a pH of 3.1 using phosphoric acid. The quantification range for the technique varies between 0.5 µg/mL and 100 µg/mL of meropenem and the detection limit is 0.05 µg/mL.

3.2.3.3. Data Collection

The study variables obtained from the electronic medical records and pharmacokinetics sheets were: anthropometric data (age, sex, height, real weight, BMI, ideal weight, body surface area), infectious diagnosis, acute and chronic kidney disease and hepatic failure) or others comorbidities, clinical prediction tools such as the SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) and the SAPS III (Simplified Acute

Physiology Score) on the first day of ICU, the worst SOFA score on admission, need for mechanical ventilation and intubation, use of vasopressors on the first day of ICU and evolution of clinical markers (procalcitonin, CRP, leucocytosis, analytical data (plasma creatinine, etc.), meropenem start date and dosage regimen, administration times, drawn serum samples times, days in ICU, intra-hospital mortality, mortality at 14 days after finishing treatment with meropenem and 30-day readmission. The main isolated germs were collected in blood, lung, abdominal and urinary tract cultures and the MIC values were recorded in these samples. The E-test was the method used to determine the value of MIC.

3.2.3.4. Population Pharmacokinetics Model

A meropenem population pharmacokinetics analysis was performed using a non-parametric method in Pmetrics® [8] software. The assay error polynomial equation was defined as: $SD=0.25+0.05C$ for each output equation with a multiplicative coefficient for residual errors (γ).

An initial analysis was conducted to estimate the parameters (constant elimination from the central compartment, distribution volume and bootstrapped median of both) of the structural model: one-compartment models with first-order elimination were explored. The relationship between free and total meropenem concentration was analysed.

The selection of the best structural model was based on the Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC) (lowest values) and visual examination of the diagnostic plots (observed concentration vs. individual predicted concentrations, weighted residuals vs. time or individual predicted concentrations).

Demographic and clinical characteristics were used as covariates to assess their effect on the pharmacokinetic parameters of meropenem. Linear and power relationships were evaluated graphically (using a scatterplot) and covariates were retained if they decreased the AIC and BIC, the bias and RMSE (Root Mean Squared

Error). The final model was evaluated using a visual predictive check. A total of 1,000 replicates of the original dataset were simulated using the final model to generate expected concentrations and the 85 % prediction intervals. The observed data were overlaid on the prediction intervals and compared visually.

3.2.3.5. Monte Carlo Simulation and Probability of Target Attainment (PTA)

The final pharmacokinetics model was used to perform semi-parametric Monte Carlo [9] simulations (n=1000) in Pmetrics® in order to determine the probability of PK/PD target attainment (PTA) 3 days after the start of treatment. Steady-state conditions were assumed whatever the dosage regimen was, given the short half-life of meropenem. The pharmacodynamic goal to achieve was 100 % $fT > 4xMIC$. The administration most frequently used of 1 g/6 h, 1 g/8 h, 1 g/12 h, 1 g/16 h, 1 g/24 h and 500 mg/8 h with a 3-hour infusion rate and 1 g/8 h and 1 g/12 h with a 30-minute infusion rate was simulated. The probability was evaluated for twelve different MIC values (0.016, 0.032, 0.038, 0.094, 0.125, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8 µg/mL) isolated in clinical practice in ICU patients in our hospital. Simulations were performed for different possible ranges of creatinine clearance: 8.3-29.9 mL/min, 30-59.5 mL/min, 59.6-89.4 mL/min, 89.5-140 mL/min. The dosage scheme simulated was considered as optimal if it achieved the objective for ≥ 85 % of the simulated profiles.

3.2.3.6. Estimation of the $fC_0/4MIC$ value for observed MIC

The $fC_0/4*MIC$ was estimated for the 2 more prevalent germs isolated (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia Coli*), according to the MIC values measured. A ratio lower than 1 is associated with a fC_0 value $<4MIC$ (underdose) while a ratio >1 is associated with a correct or overdose.

3.2.4. Results

One hundred and fifty-four total concentrations and 29 free concentrations sampled in 80 patients were used to build the model. The characteristics of these patients are described in Table 1. Samples were performed at peak (mean [min-

max]=186[140-240] minutes) after the beginning of the infusion and in the elimination phase (217 [97-435] minutes after the first sample. A one-compartment model best describes the serum meropenem free and total concentrations in our population using 66 support points (supplemental Figure 1 (Anexo 1)). Two different values of gamma (1, 1.3) were investigated as a residual error and gamma=1 was retained (BIC=248.6 for gamma=1 and 339.7 for gamma=1.3).

The best relationship between unbound and total concentrations was described using a proportional relationship as follows:

$$CF = \text{prop} \times CT$$

where CF is the free meropenem concentration, prop is a proportional term estimated individually and CT is the total meropenem concentration. The creatinine clearance (CLcr) estimated using the CKD-EPI formula [10] was the only covariate that significantly affected meropenem pharmacokinetics. This covariate was integrated into the elimination constant (Ke), using a power association, where CLcr is weighted by the population median (4.975 L/h per 1.73 m²) as follows:

$$Ke = Ke_1 \times (CLcr/4.975)^{Ke_2}$$

where Ke₁ is the value for a patient having the median value of CLcr and Ke₂ is the power term associated with CLcr.

Table 1. Demographic data in critically ill patients.

PATIENT CHARACTERISTICS		Nº. OBS.
AGE (YEARS), MEAN (SD) ^{1*}	63.26 (15.07)	80
SEX (MEN), Nº. (%)	49 (61.25%)	80
HEIGHT (CM), MEDIAN (RANGE)	168 (144-192)	80
REAL WEIGHT (KG), MEAN (SD)	72.76 (19.17)	80
BMI ^{2*} , MEAN (SD)	25.74 (5.93)	80
IDEAL WEIGHT (KG), MEAN (SD)	61.94 (10.40)	80
DOSAGE WEIGHT (KG), MEAN (SD)	65.12 (12.80)	80
BODY SURFACE AREA, MEAN (SD)	1.78 (0.28)	80
COMORBIDITIES (YES) Nº. (%)		
DIABETES MELLITUS	15 (18.75 %)	80
HYPERTENSION	39 (48.75 %)	80
DYSLIPIDAEMIA	21 (26.25 %)	80
COPD	12(15.00%)	80
SOLID TUMOUR	41 (51.25 %)	80
LEUKAEMIA	7 (8.75 %)	80
LYMPHOMA	3 (3.75 %)	80
PRIOR TRANSPLANT	9 (11.25 %)	80
AMI ^{3*} OR VALVE DISEASE	21 (26.25 %)	80
CKD (WITHOUT HAEMODIALYSIS)	11 (13.75 %)	80
CIRRHOISIS	8 (10.00 %)	80
DAYS OF HOSPITALISATION, MEDIAN (RANGE)		
ICU ^{4*}	7 (2-72)	62
AHE ^{5*}	2 (1-56)	32
WARD	14.50 (1-138)	78
INFECTIOUS DIAGNOSIS, (YES) Nº. (%)	65 (81.25)	80
SEPSIS, Nº. (%)	61 (76.25)	80
SOFA ^{6*} ON ADMISSION, MEDIAN (RANGE)	4 (0-14)	80
SAPS III ^{7*} ON ADMISSION, MEDIAN (RANGE)	66.50 (39-96)	80
WORST SOFA DURING ADMISSION, MEDIAN (RANGE)	7 (1-14)	80
MV ^{8*} DURING ADMISSION, (YES) Nº. (%)	54 (67.50 %)	80
INT ^{9*} DURING ADMISSION, (YES) Nº. (%)	40 (50.00 %)	80
IN-HOSPITAL MORTALITY, (YES) Nº. (%)	20 (25.00 %)	80
14-DAY MORTALITY, (YES) Nº. (%)	2 (2.50 %)	80
USE OF VASOPRESSORS ON THE FIRST DAY OF ICU	32 (40.00 %)	80
CREATININE AT BEGINNING OF MEROPENEM (MG/DL), MEDIAN (RANGE)	0.90 (0.20-5.50)	80
CLEARANCE AT BEGINNING OF MEROPENEM (ML/MIN PER 1.73M ²), MEDIAN (RANGE) ^{10*}	82.91 (14.33- 125.66)	80

1* SD: Standard Deviation, 2* BMI: Body Mass Index, 3*AMI: Acute infection of myocardium, 4* ICU: Intensive care unit, 5*AHE: Intermediate unit for critically ill patients, 6* SOFA: Sequential organ failure assessment, 7*SAPS III: Severity prognosis index in critically ill patients, 8* MV: Mechanical ventilation, 9*INT: Intubation, 10*: CKD-EPI eGFR, glomerular filtration rate estimated by the CKD Epidemiology Collaboration equation ($eGFR=141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{age} \times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [if black], where SCr is serum creatinine in mg/dL, K is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/K or 1, and max indicates the maximum of Scr/K or 1; *Nº OBS: Number of observations; *Nº: Number of patients.

The estimations of the population pharmacokinetics parameters are presented in Table 2. The observed concentration vs. individual predicted concentrations and population predicted concentrations of the final model for total and free meropenem concentrations are presented in Figure 1. The weighted residuals vs. time or individual predicted concentrations for total and free meropenem concentrations are presented in Figure 2. The visual predictive check for the total and free concentrations are presented in Figure 3 showing that the average prediction of the simulated data matched the observed concentration–time profiles and that the variability was reasonably accurately estimated. The probability of achieving the objective (free drug 100 % T > MIC or 100 % T > 4x MIC for MIC values= 1 (corresponding to the upper limit in our hospital) or MIC=2 (corresponding to the upper limit according EUCAST) for different simulated meropenem dosage regimens in patients with a different CLcr is presented in Table 3. The probability of target attainment, 100 % fT > 4x MIC for various meropenem dose regimens simulated for different ranges of creatinine clearance (CLcr): (A)140-89.5 mL/min, (B)89.4-59.6 mL/min, (C)59.5-30 mL/min, (D)29.9-8 mL/min, is represented in Figure 4.

Table 2. Summary of population parameters of a one-compartment pharmacokinetic model.

Variable	Median	Coefficient of variation (%)	Bootstrapped median [95% confidence interval of the median]
Ke₁(h⁻¹)	0.345	59.3	0.34 [0.30-0.42]
Ke₂	0.725	80.98	0.72 [0.45-1.18]
V(L)	25.10	71.15	25.1 [20.7-31.9]
prop	0.824	33.11	0.82 [0.75-0.88]

Ke₁ is the value of constant elimination from the central compartment for a patient having the median value of CLcr; Ke₂ is the power term associated with CLcr; V: Distribution volume in the central compartment; prop: proportional term that correlates free concentration and total concentration (CF= prop x CT), where CF is free meropenem concentration without binding, and CT is total meropenem concentration.

Among the 80 patients, the lungs (33.60 %), abdomen (21.31 %) and blood (14.75 %) were the main sites of infection. Forty-five percent (n=36) of patients had a measured MIC value (median =0.25 µg/mL [0.006-2]) and 72.2 % (n=26) of them attained the PK/PD

target after 48 h of the initial infusion, considering that the steady state has been reached.

Table 3. Probability (in %) of achieving the objective (free drug 100% T > MIC or 100% T > 4x MIC; when MIC is 1 or 2) with different simulated meropenem regimens in patients with different CLcr, using CKD-EPI formula.

CLcr (ml/min)	Objectives	1g/6h (3h)	1g/8h (3h)	1g/12h (3h)	1g/16h (3h)	1g/24h (3h)	0.5g/8h (3h)	1g/8h (0.5h)	1g/12h (0.5h)
8-29.9	100%T>MIC=1	99.7	97.6	88.2	79.2	55.7	92.6	94.5	85.7
	100%T>MIC=2	98.5	92.6	80.4	67.1	48.9	85.3	89	77.6
	4 times	93.9	85.3	69.9	57.3	44.5	76.2	81.6	64.7
	100%T>MIC=1								
	4 times	85.1	76.2	57.5	49.6	39	63.5	71.6	54.1
30-59.5	100%T>MIC=1	99	92.3	76.1	59.9	36.2	84.9	86.4	73
	100%T>MIC=2	95.7	84.9	67.3	45.3	28.6	75.7	78.5	58.9
	4 times	87.9	75.7	48.6	37.6	18.2	61.2	70.5	42.5
	100%T>MIC=1								
	4 times	77.5	61.2	35.6	28.7	9.4	40	50.6	34.5
59.6-89.4	100%T>MIC=1	94.9	84.3	53.6	16.5	4	78.2	78.5	35.9
	100%T>MIC=2	89.2	78.2	24.5	9.9	1.8	54.7	64.3	16.8
	4 times	81	54.7	11.3	5.3	0.4	21.9	34.5	7.8
	100%T>MIC=1								
	4 times	58.9	21.9	4	1.6	0.1	7.6	12.9	2.4
89.5-140	100%T>MIC=1	77.9	43.6	16.2	2.5	0.2	33.7	35.1	7
	100%T>MIC=2	65.8	33.7	3.3	0.8	0.1	18.7	23.8	2
	4 times	38.4	18.7	4	0.2	0	2.2	5.6	0.2
	100%T>MIC=1								
	4 times	23.5	2.2	0	0	0	0	0.6	0
	100%T>MIC=2								

* Results in bold exceed 85 % probability; CLcr is creatinine clearance; MIC is minimal inhibitory concentration.

The most frequently isolated germs in our study were *Pseudomonas aeruginosa* (n=15) with a median MIC of 1 (0.13-2) and *Escherichia coli* (n=9) with a median MIC of 0.25 (0.06-2).

Sixty percent of patients (n=9) with *Pseudomonas aeruginosa* infection attained the PK/PD target (free drug 4 times above the MIC) but with a median of 5.24 (range: 1.31-39.81) times higher than the marked point, taking into account the isolated MIC values that we measured. For *Escherichia coli*, 92.86 % of patients (n=13) attained the

PK/PD target with a mean 13.07 (1.95-30.25) times higher than the marked target (Figure 5).

Figure 1. Observed versus predicted plots of free meropenem concentrations: A, Population and B, Individual, or of total meropenem concentrations: C, Population and D, Individual.

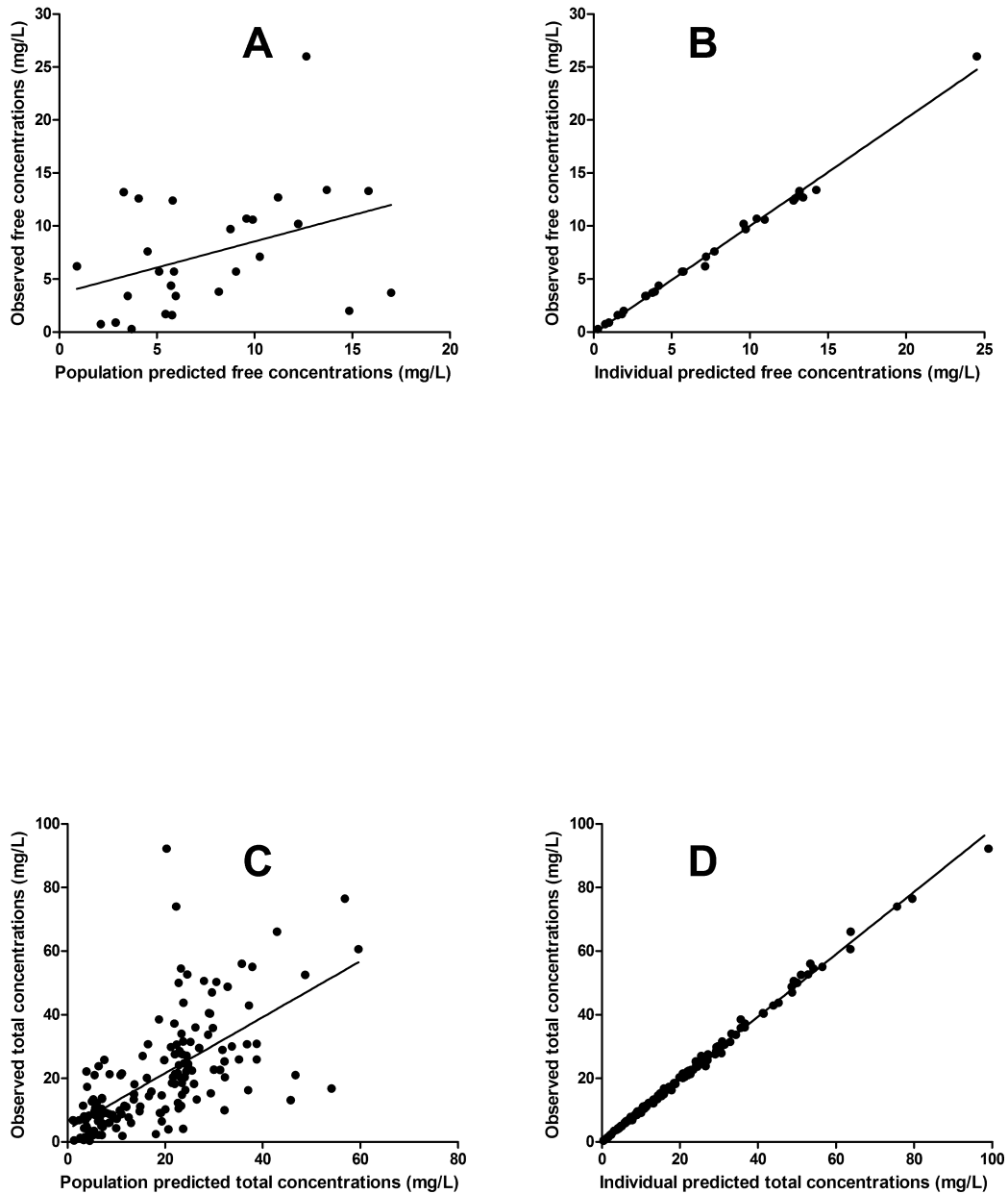


Figure 2. A) Weighted residuals for free concentrations as a function of individual predicted free concentrations (mg/L). B) Weighted residuals for total free concentration as a function of post-administration times (h). C) Weighted residuals for total concentrations as a function of individual predicted total concentrations (mg/L). D) Weighted residuals for total concentrations as a function of post-administration times (h).

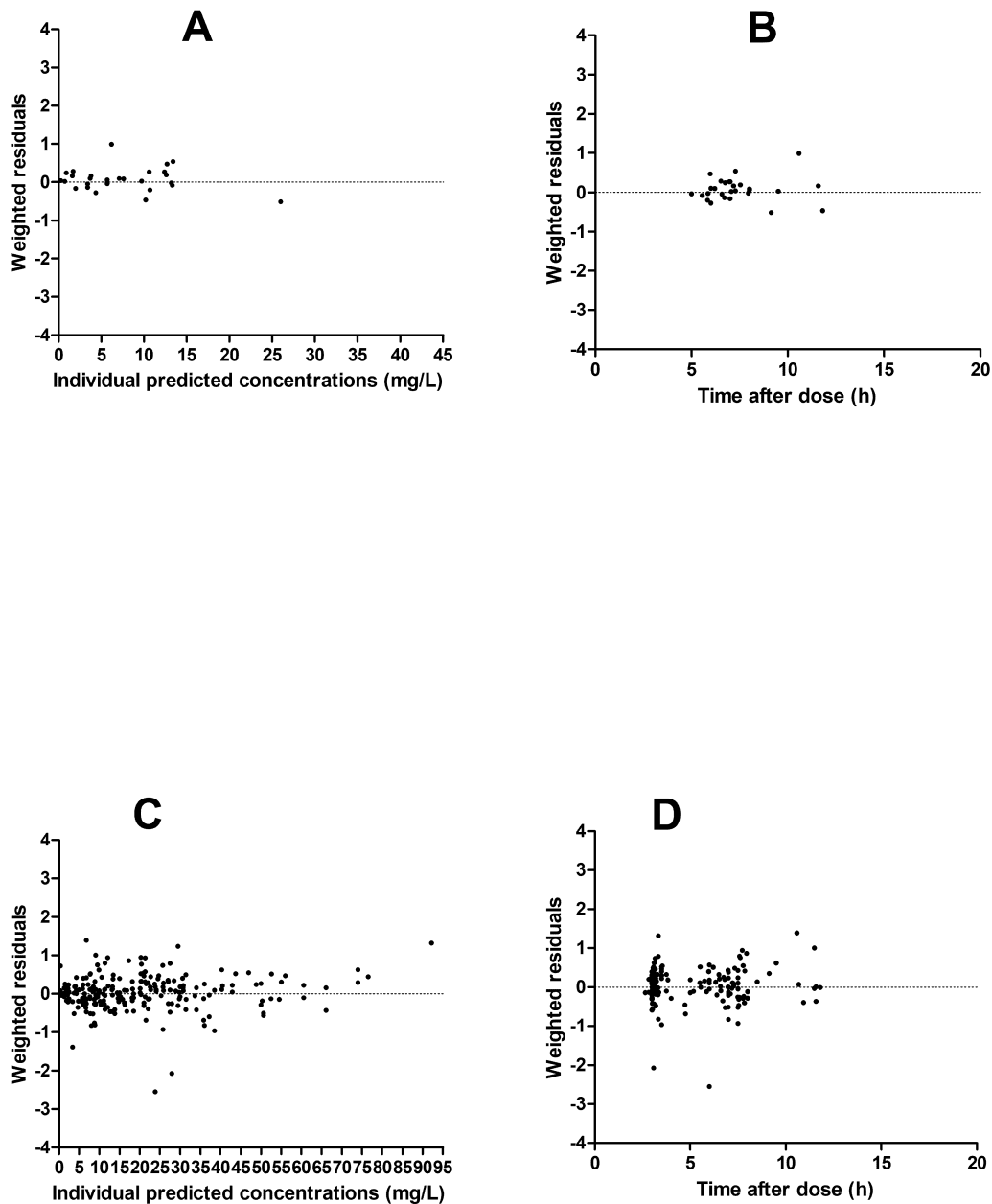


Figure 3. Visual predictive checks obtained for 1,000 simulated patients from the final model for total (A) and free (B) meropenem concentrations. Proportion of total and free concentrations between the 0.05 and the 0.95 quantiles were 0.916 and 0.893 respectively.

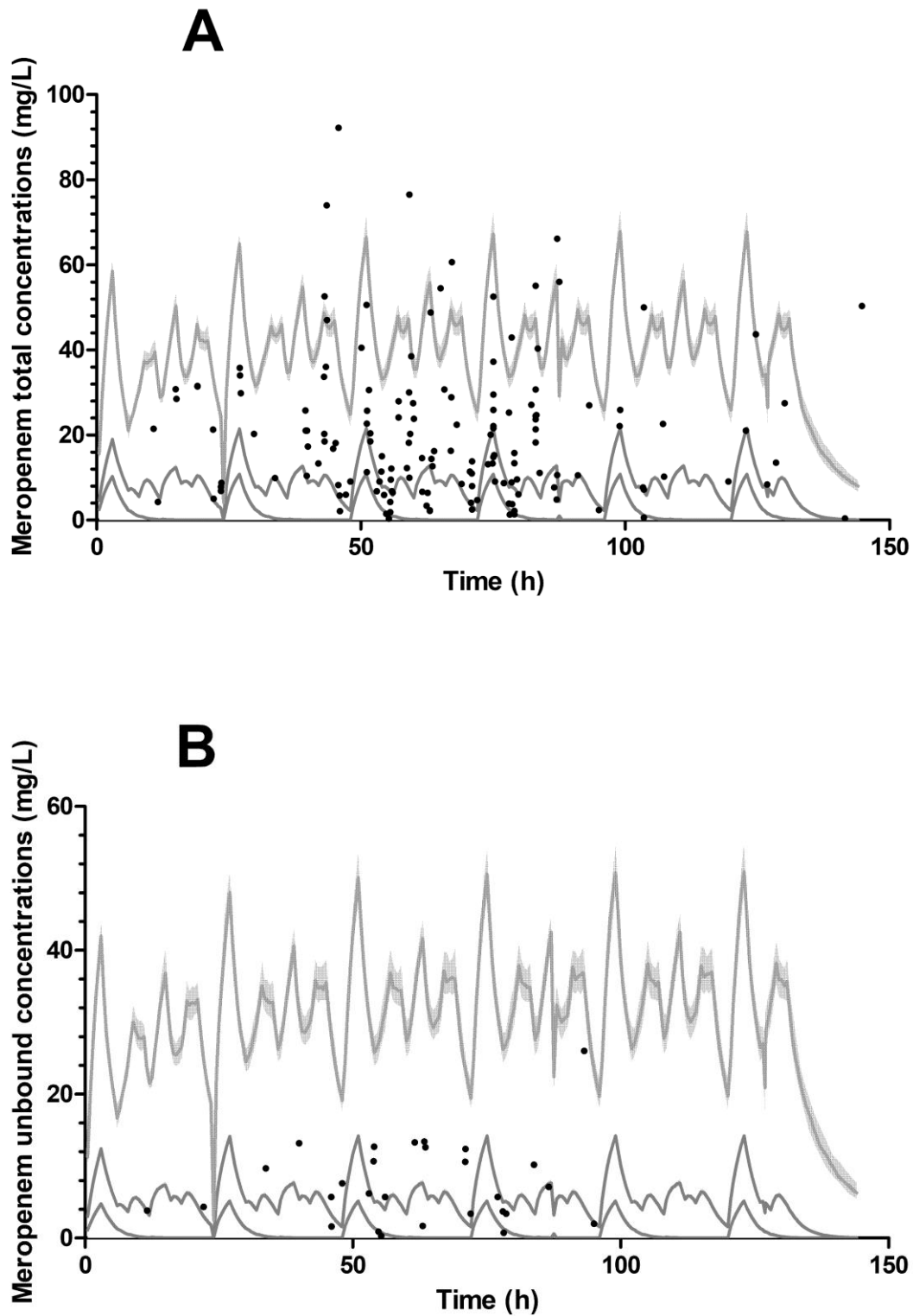
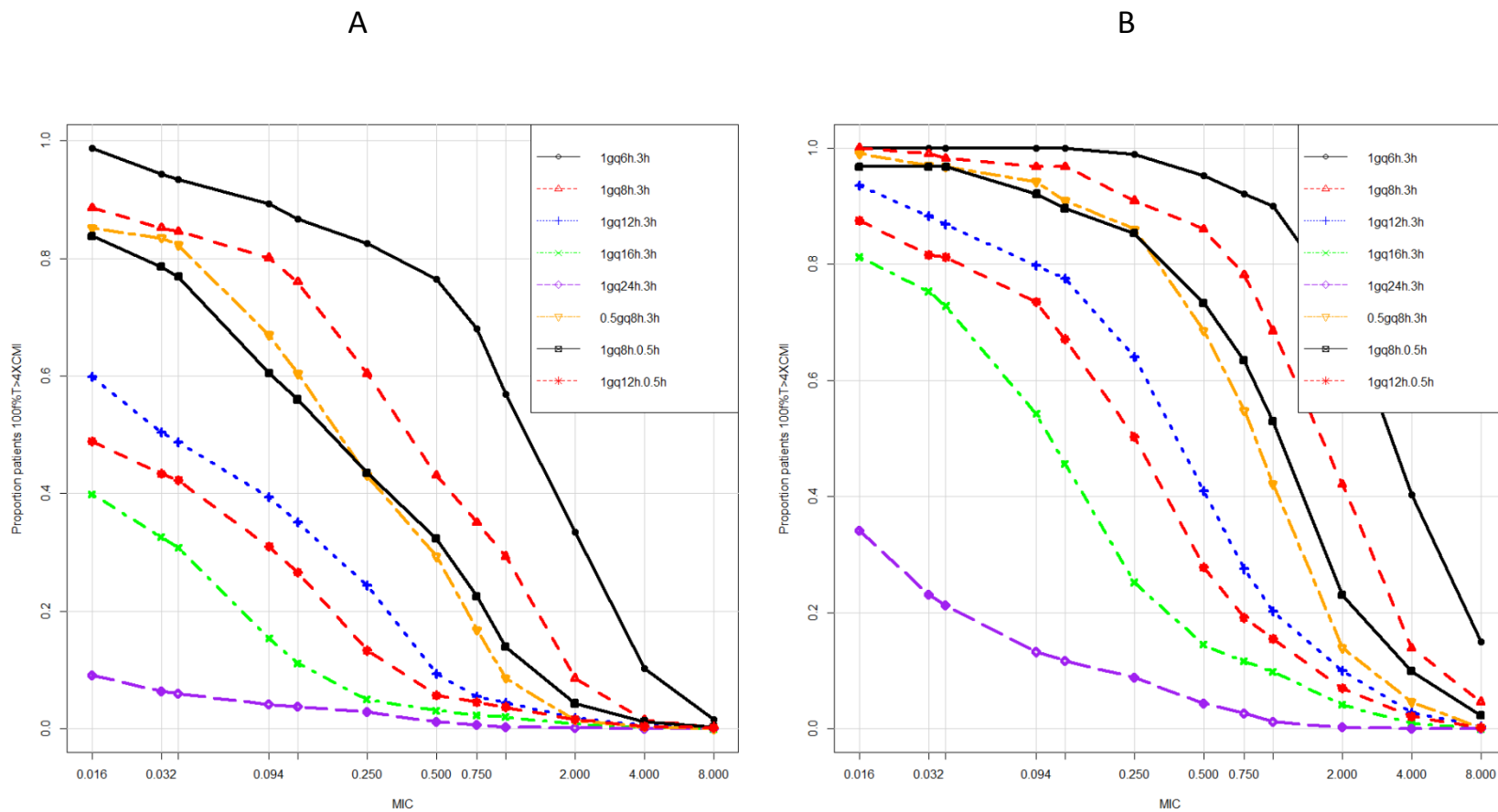
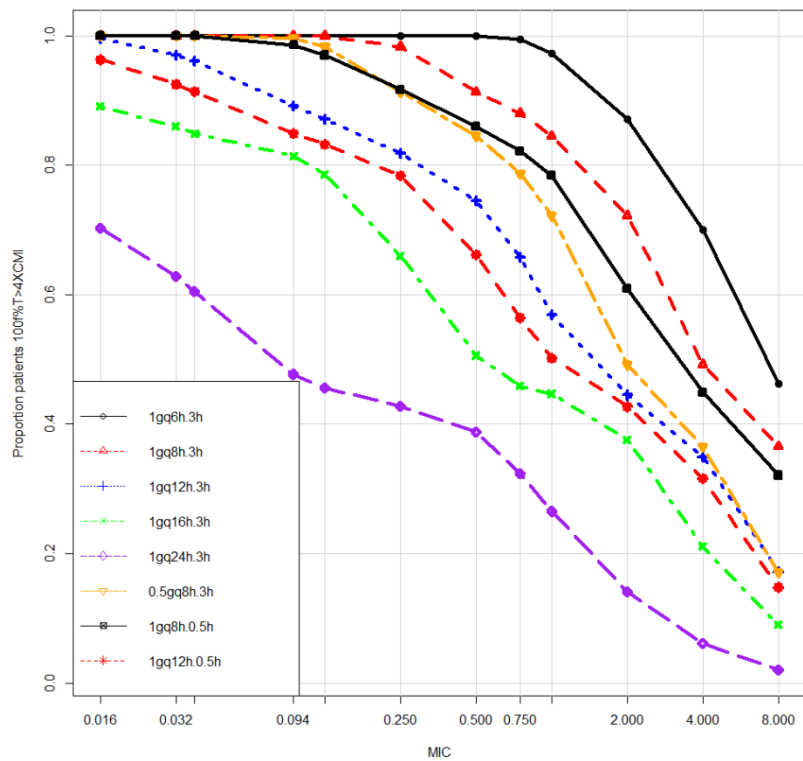


Figure 4. Probability of target attainment of 100% $fT > 4 \times MIC$ for several meropenem dose regimens simulated for different ranges of creatinine clearance (Clcr): (A) 140-89.5 mL/min, (B) 89.4-59.6 mL/min, (C) 59.5-30 mL/min, (D) 29.9-8 mL/min.



C



D

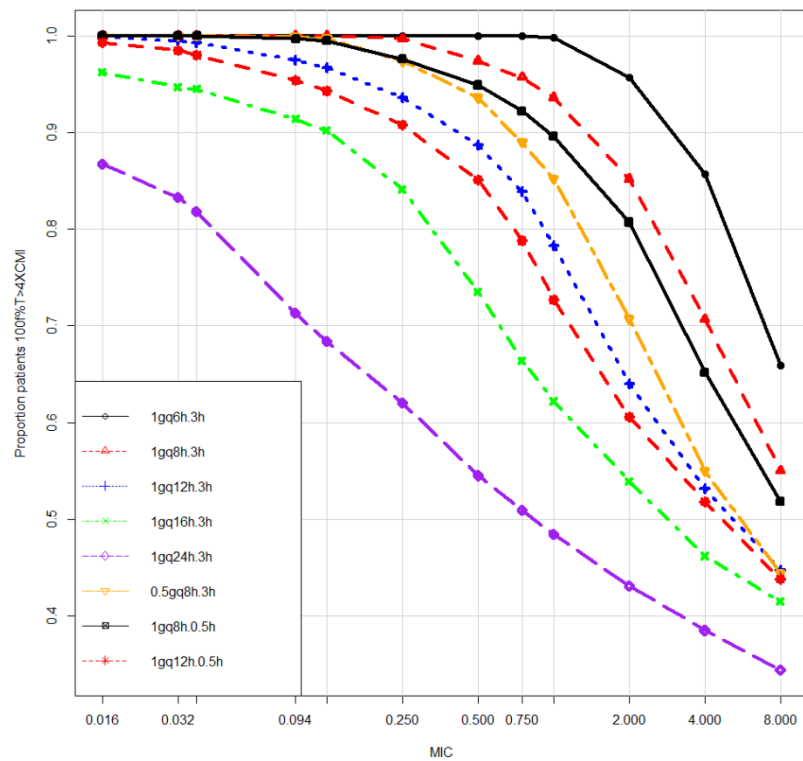
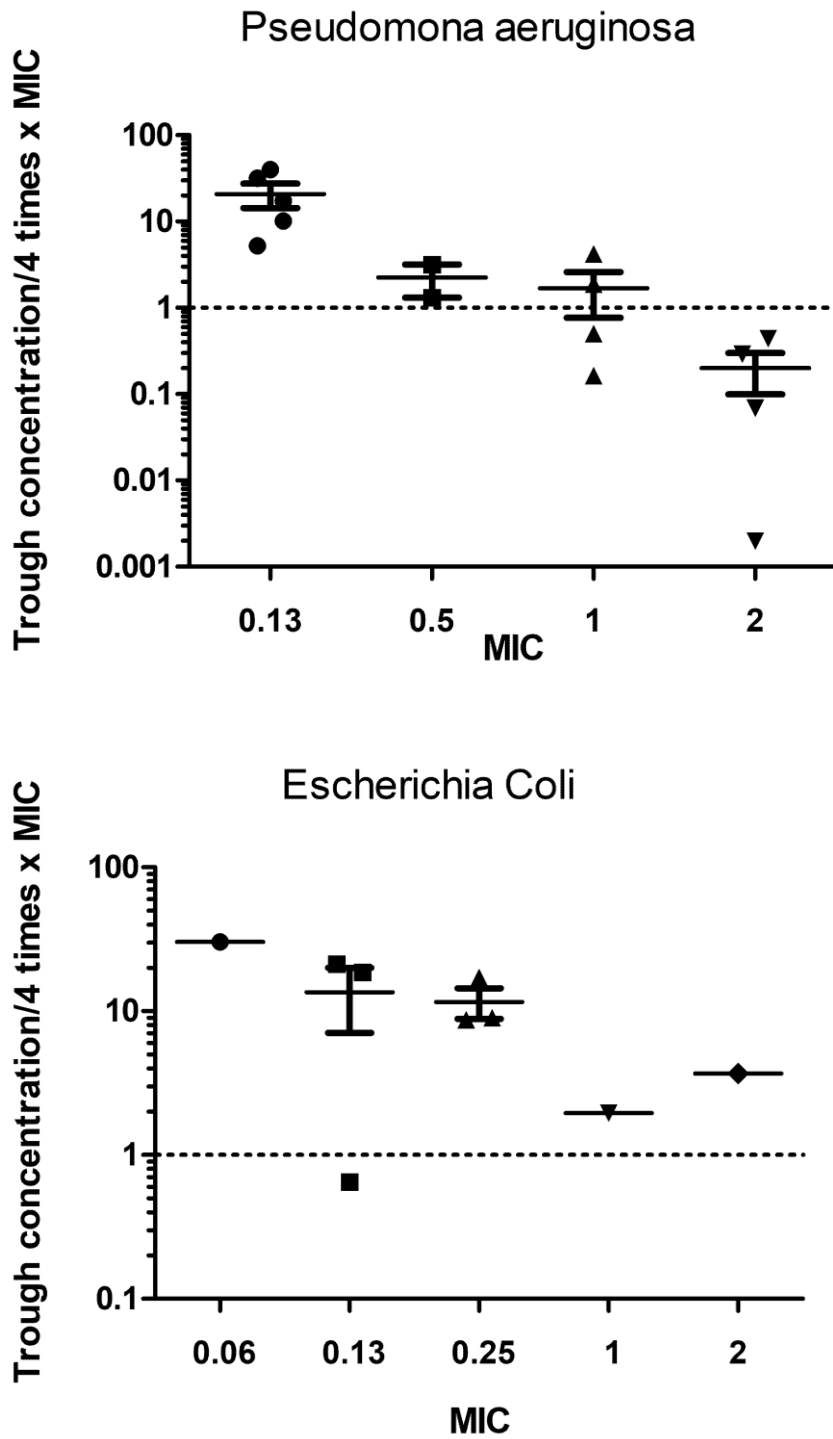


Figure 5. Represents the $fC_0/4 \cdot MIC$ estimated for the 2 more prevalent germs isolated (*Pseudomona aeruginosa* and *Escherichia Coli*), according to the MIC values measured. A ratio lower than 1 is associated with a fC_0 value $<4 \times MIC$ (underdose) while a ratio >1 is associated with a correct or overdose.



3.2.5. Discussion

The primary goal of this study was to develop a non-parametric pharmacokinetic model for meropenem, allowing us to describe the existing heterogeneity in the critically ill population. The secondary goal was to evaluate the ability of the intravenous meropenem dosage regimen adjusted for renal function to achieve free concentrations more than 4 times above the MIC of the organisms routinely present in the intensive care unit.

Eighty critically ill patients were included to develop our model, while the other published studies only included 12 [11], 34 [12] and 15 [13] patients. These studies evaluated the suitability of the initial standard dosage regimen (1 g/8 h) in a critically ill population. However, in our study, the initial regimen was highly heterogeneous; the meropenem dosage was adjusted based on renal function at the beginning of treatment, a situation that is more representative of routine clinical practice. The median SOFA score in the study by Roberts et al. [14] is 3 in the intermittent infusion group and 5 in the continuous infusion group, which is very similar to our study, in which a median of 4 was observed in the patients. Seven patients included in the study had leukaemia as a comorbidity, a condition that affects creatinine clearance, which is generally higher than in the healthy population and can therefore affect the dosage of drugs that are excreted by the kidney. In these situations, the recommendation is to use extended infusion regimens. In our study, dosage regimen of 0.5 g/4 h (3-hour infusion) offers the best results as this allows the target to be achieved in 61.1% of subjects with an MIC of 1 and in 30.8% of those with an MIC of 2. In the latter case, it is recommended that doctors combine several antibiotics to increase the percentage of therapeutic success.

There was huge variability in the estimated pharmacokinetic parameters. One possible explanation for this is the large number of physiological changes in critically ill patients due to diseases, mainly affecting the renal function. Pharmacokinetic studies of meropenem in critically ill patients showed elevated V and Cl values, with large inter-individual variability [14-16]. This high variability was also observed in our study, in

which the mean V was 32.77 L with a 71.15 % coefficient of variation for estimations using a non-parametric method needing reservation to interpret the mean and SD values. The variability in volume may be the result of changes in fluids and decreased fluid volume in the interstitial space [17]. This implies a limitation in our model, in which we observed a single compartment by having only 2 samples per patient and, therefore, we could consider the patient's situation at any given moment. The ideal approach would be to have more repeated samples per patient at different times of the treatment and to observe the variation of distribution volume according to the clinical changes. Conversely, the K_e values obtained in the present study are similar to the findings of other clinical studies [12] that include two-compartment models. This large variability highlights the need to monitor meropenem levels in critically ill patients.

In terms of covariates, only creatinine clearance calculated by CKD-EPI formula exhibited an effect on K_e . This effect makes sense if we consider that for meropenem, approximately 70 % (50 %-75 %) of the dose is excreted unaltered in 12 hours via the kidneys. No covariable significantly affecting the V was found. As expected, weight did not affect the V , as meropenem, like all beta-lactams, is primarily a hydrophilic compound. Approximately 30 % of adipose tissues contain water, so the V of meropenem is not heavily affected by the amount of adipose tissue, as observed by Wittau et al. [18]. Finally, it is obvious that creatinine clearance is a composite covariate that includes the patient's anthropometric data (weight, sex, creatinine), which when taken one by one may be non-significant.

The present article shows that 3-hour infusion regimens are superior in their attainment of PK/PD objectives to 0.5-hour infusions in the critically ill patients. In these cases, it would be necessary to rigorously monitor the ambient temperature. Indeed, it has been shown that the chemical and physical stability of a meropenem solution for intravenous injection is 3 hours at 25°C or 12 hours at 2°C-8°C. In our centre, meropenem preparations are dispensed to the ICU twice daily. They are stored in refrigerators (2°C-8°C) and the administration is completed within the mixture's stability

interval. The stability of meropenem must be taken into account before incorporating these dosage regimens in practice.

In intensive care units, the isolation of the same germ repeatedly over a short period of time may contribute to inadequate empirical treatment of patients, thus leading to the development of resistance. In both EPIC studies and prevention programmes in intensive care areas, there is a predominance of gram-negative organisms (55 %-65 %), followed by gram-positive organisms (25 %-35 %) and yeasts (10 %-20 %)[19-21]. The literature therefore reveals isolated organisms similar to those found in our study, in which we observed a prevalence of *P. aeruginosa* with a median MIC of 1 (0.13-2) and *E. coli* with a median MIC of 0.25 (0.06-2). These low MIC values are more susceptible to meropenem overdosing (up to 5.24 times for *P. aeruginosa* and 13.07 times for *E. coli*) as our study shows, probably without providing any extra benefit. This might lead to an increase in the occurrence of adverse effect and obviously to an increase in the cost of care, showing the importance of identifying the germ and performing therapeutic drug monitoring.

There is currently a tendency for studies to focus on the dosage of antibiotics in patients with very elevated MICs that approach the breaking point. However, the clinical reality is that most patients are on the other side. More studies are needed in these patients in order to decrease meropenem overdose and fight against resistance. In our hospital, up to 80 % of isolated organisms have MICs of less than 0.5, which means that the 1 g/8 h regimen is not always appropriate.

3.2.6. Conclusion

The utility and importance of pharmacokinetic monitoring of meropenem in critically ill patients has been confirmed as the dosage regimens recommended in the literature are not always adequate for real-world populations. We show the large individual variability of pharmacokinetic parameters in critically ill patients and the difficulty of adjusting the meropenem dosage regimen without the help of pharmacokinetic monitoring. It is worth mentioning that many patients are above the

PK/PD objective, using the most common dosage regimens found in the literature (1 g/6 h, 1 g/8 h), especially when MIC of the isolated germs are very low. This highlights the importance of therapeutic drug monitoring to fight against antimicrobial resistance, increase safety and reduce the cost of patient care.

Acknowledgements

The project was supported by FBCN (Fundación Bancaria Caja Navarra) through a “mobility grant for Ph.D. research studies” for Ana Isabel Idoate Grijalba. We are grateful to K. Poole for manuscript editing.

Competing interest

There are no competing interests to declare

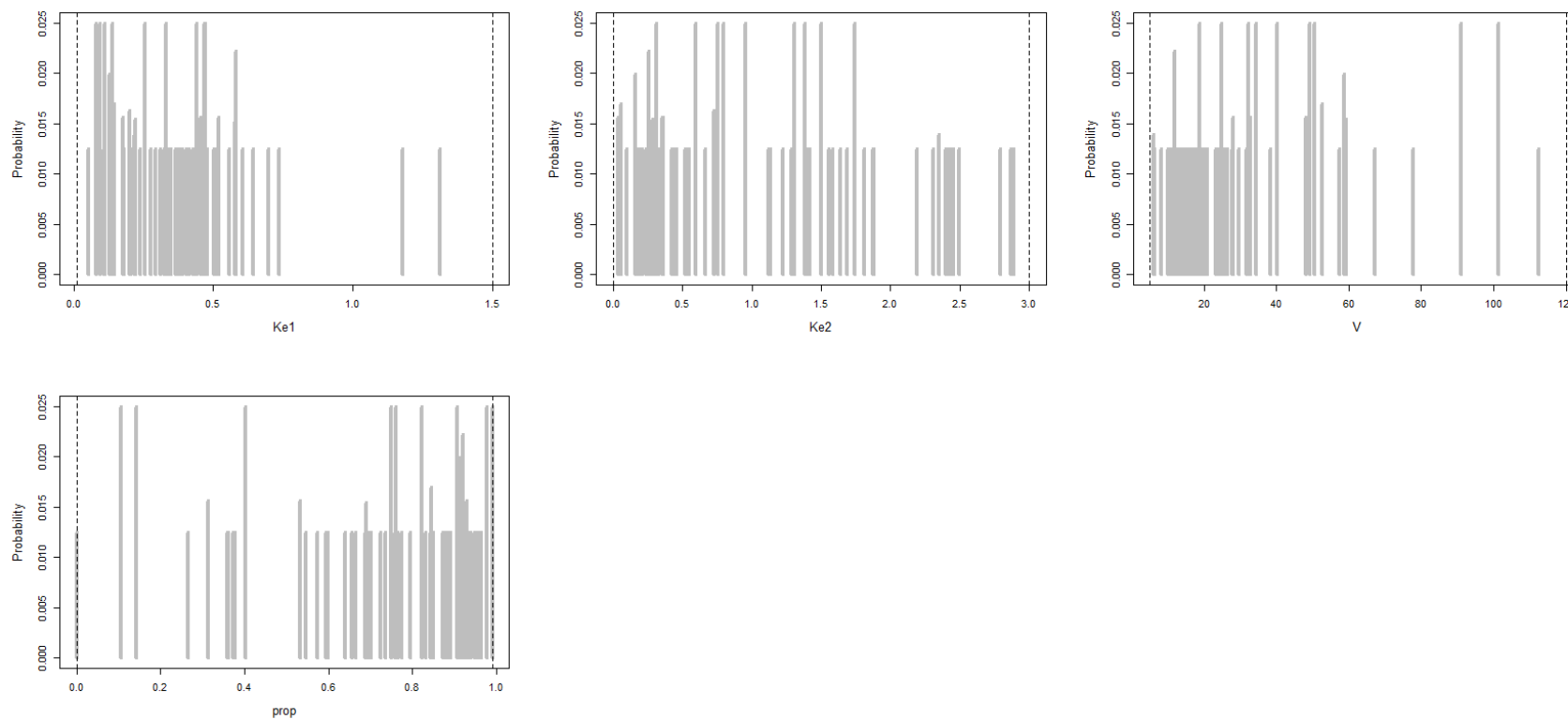
3.2.7. References

1. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 416-22.
2. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009; 37: 840-51.
3. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 32-40.
4. Perrott J, Mabasa VH, Ensom MHH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 557-64.
5. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care.* 2009; 13: 214.
6. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts M, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2010; 332-339.

7. Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2071-8.
8. Neely MN, Van Guilder MG, Yamada WM, et al. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit.* 2012; 34: 467-76.
9. Goutelle S, Bourguignon L, Maire PH, et al. Population modeling and Monte Carlo simulation study of the pharmacokinetics and antituberculosis pharmacodynamics of rifampin in lungs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 2974-81.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 247-54.
11. Ramon-Lopez A, Allen JM, Thomson AH, et al. Dosing regimen of meropenem for adults with severe burns: a population pharmacokinetic study with Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 882-90.
12. Mathew S, Mathew B, Neely M, et al. A Nonparametric pharmacokinetic approach to determine the optimal dosing regimen for 30-minute and 3-hour meropenem infusions in critically ill patients. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2016; 38: 593-599.
13. Goncalves-Pereira J, Silva NE, Mateus A, et al. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014; 15:21.
14. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 142-50.

15. Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 1337-9.
16. De Stoppelaar F, Stolk L, Van Tiel F, et al. Meropenem pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 150-1.
17. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 677-702.
18. Wittau M, Scheele J, Kurlbaum M, et al. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Intraperitoneal Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 6241-7.
19. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, et al. Epidemiology and impact of nosocomial infections]. *Med Intensiva.* 2010; 34: 256-67.
20. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995; 274: 639-44.
21. Mertens K, Morales I, Catry B. Infections acquired in intensive care units: results of national surveillance in Belgium, 1997-2010. *J Hosp Infect.* 2013; 84: 120-5.

ANEXO: Supplemental figure 1. A one-compartment model best describes the serum meropenem free and total concentrations in our population using 66 support points.



Capítulo 3.3

Análisis coste-efectividad de la optimización posológica de meropenem en pacientes críticos.

3.3.1. Resumen

Introducción: La monitorización farmacocinética de meropenem, en los pacientes críticos siguiendo criterios PK/PD presenta un beneficio clínico y bacteriológico, aunque su implantación en la práctica clínica es muy limitada. El análisis económico de las consecuencias de esta actividad podría aportar información clave para facilitar su empleo.

Objetivo: Realizar un análisis de coste-efectividad de la monitorización farmacocinética de meropenem en pacientes críticos y posterior individualización posológica del antibiótico (TDM), frente a la alternativa de dosificación estándar en base a las recomendaciones de ficha técnica.

Materiales y métodos: Estudio observacional, naturalístico, de cohortes, retrospectivo, unicéntrico, realizado en pacientes críticos en tratamiento con meropenem reclutados entre Mayo-2011 y Diciembre-2017. Se analizaron dos cohortes de pacientes: una que incluía los pacientes cuyas pautas de meropenem se optimizaron mediante TDM (cohorte A) y otra cohorte siguiendo pautas estándar (cohorte B).

Se utilizó como variable principal de efectividad el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 80% en el valor de procalcitonina al final del tratamiento con meropenem respecto al valor máximo del biomarcador registrado durante el tratamiento. Como variables secundarias de efectividad se analizaron el porcentaje de reducción de la procalcitonina al final del tratamiento con meropenem y el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de procalcitonina menor a 0,5 ng/mL al final del tratamiento con meropenem.

Se incluyeron los siguientes costes directos en el análisis: meropenem, materiales para la preparación de las dosis del antibiótico, administración, preparación y vigilancia de la infusión por parte de enfermería, reacciones adversas (RA) atribuibles al fármaco, días de estancia en UCI y reingresos en UCI.

Para el desarrollo del análisis basal de coste-efectividad se estimó la diferencia de costes y de efectividad entre ambas cohortes y el intervalo de confianza del 95% de esta

diferencia mediante técnicas de Bootstrap. Para analizar el efecto de la incertidumbre de algunas variables en los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y análisis de sensibilidad determinísticos.

La normalidad de las variables se valoró mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación entre cohortes de las variables continuas que cumplieron el supuesto de normalidad se realizó mediante la prueba T de Student y si no lo cumplieron con la prueba U Mann-Whitney. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-Cuadrado y el test exacto de Fisher cuando el número de observaciones fue inferior a 5.

La estimación de la diferencia en las variables, entre cohortes, y sus intervalos de confianza en cuanto a los recursos consumidos y los costes, se realizó mediante técnicas de Bootstrap.

Al tratarse de un estudio observacional se aplicó la metodología de índice de propensión (PS) con posterior emparejamiento con algoritmo del valor más próximo sin reemplazamiento, con la intención de reducir el sesgo de selección inherente a este diseño.

Resultados: Se reclutaron un total de 154 pacientes y tras la aplicación del índice de propensión se incluyeron 77 pacientes en cada cohorte. Se realizó ajuste posológico de meropenem siguiendo criterios PK/PD en el 66,23 % (n=51) de los pacientes monitorizados, de los cuales el 90,19 % estaban sobredosificados. La variable principal de efectividad fue claramente significativa para la cohorte A, con un 18,18% de diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo, a favor de dicha cohorte. Otras variables de respuesta como el porcentaje de reducción de la procalcitonina y el de los pacientes que alcanzaron un nivel de este biomarcador inferior a 0,5 ng/mL fueron también significativamente favorables a la cohorte A (p= 0,004 y p=0,006, respectivamente). No se encontraron diferencias en cuanto a seguridad entre ambas cohortes. El coste medio por paciente con monitorización farmacocinética y posterior individualización posológica de meropenem fue de 10.016 €, mientras que en los pacientes de la cohorte B fue de 11.470 €. Ello supuso una disminución media en el coste por paciente de -1.454 € (IC95%: -4.627 a 1.720 €) al aplicar TDM al empleo de

meropenem. Tanto el intervalo de confianza de esta diferencia, -1.454 € (IC95% -4.627 a 1.720 €) como el análisis de sensibilidad reflejan que existe imprecisión en torno a este valor, principalmente debida a la inseguridad en el coste de la estancia. El coste medio por paciente tanto en meropenem como en los materiales y tiempo de personal de enfermería, es significativamente inferior en el grupo con ajuste posológico por PK/PD, siendo estas diferencias, respectivamente, de -62 € (IC95% -116; -4), -12 € (IC95% -29; 4) y -38 € (IC95% -71; -4) menos en los pacientes con monitorización. La disminución en estos costes supera el coste adicional de la monitorización, 46 €. El coste medio relativo a la estancia en los pacientes con TDM fue de 8.912 € vs 10.325 € en los pacientes sin TDM, $p=0,363$. El análisis de sensibilidad probabilístico indica que la probabilidad de que la monitorización sea más efectiva y más barata (dominante) a la alternativa de elección es muy alta, superior al 75 %.

Conclusiones: El ajuste posológico de la terapia con meropenem mediante criterios PK/PD es una estrategia más efectiva, de seguridad similar y está asociada a menores costes. Por lo tanto se considera costo-efectiva, frente a la dosificación estándar en base a ficha técnica. Por ello, es una práctica a implantar en las unidades hospitalarias de pacientes críticos.

Palabras clave: meropenem, farmacocinética, costes

3.3.2. Introducción

La unidad de cuidados intensivos (UCI) representa actualmente el mayor coste para las estructuras de salud [1]. Se estima que estas unidades ocupan en Estados Unidos entre el 5 y el 10 % del total de camas, utilizando entre un 20 y un 34 % de los recursos hospitalarios [2]. En España representan también del 5 al 10 % de las camas hospitalarias y consumen alrededor del 30 % de los recursos disponibles [3]. La sepsis es un determinante importante en estos datos. De hecho, el coste derivado de la atención a los pacientes con sepsis en España se estima en 70 millones de euros anuales [4]. Moerer et. al [5] demuestran que los pacientes con sepsis tienen costes diarios más elevados que los no sépticos (con una media de 1.090 € ± 422 versus 745 € ± 255 ($p < 0,0001$)), independientemente del tipo de hospital y ello podría atribuirse a un mayor consumo de recursos incluyendo fármacos. Algunos autores han identificado como otros factores también asociados con mayores costes la edad avanzada, la cirugía de emergencia, la sepsis grave y el shock séptico adquirido en el hospital o en UCI [6]. Respecto a los índices de gravedad, Graf et al. [7] no observan asociación entre el SAPS II [8] y SOFA [9] y los costes. Sin embargo, Moerer et al. [10] encuentran asociación significativa entre los índices de severidad APACHE II [11], SAPS II y SOFA con mayor porcentaje de mortalidad y mayor coste. Las amplias variaciones en el coste y la carga de trabajo invitan a identificar subgrupos con más probabilidades de beneficiarse de tratamientos de alto coste y de prevención [12].

En los últimos años, la monitorización farmacocinética (TDM) ha destacado como una herramienta útil capaz de enriquecer la calidad de la farmacoterapia adaptándola a cada paciente, buscando el máximo beneficio terapéutico sin toxicidad o con un nivel de toxicidad aceptable. La monitorización terapéutica de fármacos no es un objetivo en sí misma, sino una herramienta en la que apoyarse para implantar un buen manejo terapéutico en los pacientes y/o fármacos más complejos. La intervención del farmacéutico de la Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC) del Servicio de Farmacia resulta clave en la optimización de la terapia de los pacientes más críticos, ya que además de la optimización posológica, alerta sobre interacciones farmacológicas y otras situaciones que pueden alterar la disponibilidad del fármaco y por consiguiente el éxito del tratamiento.

En nuestro centro, la prescripción de meropenem es relativamente frecuente en pacientes críticos, hecho que enfatiza la importancia de su adecuada dosificación en estos pacientes tan frágiles. Su potencial crecimiento de prescripción, su condición de antibiótico de uso restringido y la poca evidencia disponible relativa a la monitorización de carbapenemes en la práctica clínica diaria, han motivado la realización del presente estudio. En el capítulo 3.1. concluimos que la farmacocinética clínica ha demostrado ser una herramienta de probada utilidad para el manejo correcto de meropenem en pacientes críticos ya que permite obtener mejores resultados tanto clínicos como bacteriológicos. El hecho de que se redujeran las dosis diarias en cerca del 66 % de los pacientes monitorizados hace esperar que además esta actividad se acompañe de un ahorro económico y sería necesario comprobar este supuesto. Para ello son adecuados los estudios de coste-efectividad que comparan diferentes alternativas en términos de costes y de efectos sobre la salud. En el caso que nos ocupa las alternativas a comparar serían la optimización posológica de la terapéutica con meropenem con criterios PK/PD frente a la dosificación en base a pautas recomendadas en la ficha técnica del medicamento.

A ello hay que añadir que, en tiempos de creciente presión financiera para los hospitales, teniendo en cuenta las grandes limitaciones presupuestarias se requieren medidas objetivas que justifiquen la rentabilidad de una Unidad de Farmacocinética clínica. Existen varios enfoques para la evaluación de la rentabilidad. En 1966, Donabedian [13] propuso el método orientado a la estructura, el proceso y los resultados para la evaluación de la calidad de la atención médica. Schumacher et al. [14] tradujeron este método a la actividad de TDM. El componente de la estructura incluye el personal, la dotación de material y las instalaciones de la Unidad; el componente del proceso comprende el muestreo, medición, cálculo farmacocinético, interpretación e intervención; y el componente de resultado se refiere al efecto clínico de la intervención de TDM, incluida la velocidad de recuperación, el número de efectos adversos, la morbilidad, la mortalidad, así como también el ahorro de costes de TDM.

La mayor parte de la literatura sobre análisis de costes y coste-efectividad en TDM está centrada en los antibióticos aminoglucósidos [15, 16] aunque también se han analizado glucopéptidos, en especial vancomicina [17,18].

El objetivo de este trabajo es realizar, dentro de un escenario naturalístico, un análisis de coste-efectividad de la monitorización farmacocinética de meropenem en pacientes críticos y posterior individualización posológica del carbapenem, frente a la alternativa de dosificación tradicional de meropenem, únicamente ajustado a función renal en los casos necesarios.

En definitiva, se trata de analizar si realmente en este escenario la monitorización farmacocinética de meropenem, además de tener un beneficio clínico, está asociada a un uso eficiente de los recursos.

3.3.3. Material y métodos

3.3.3.1. Diseño del estudio

Se realizó un análisis de coste-efectividad comparativo de la optimización posológica de meropenem con criterios PK/PD frente a la dosificación según la pauta recomendada en la ficha técnica del producto en pacientes críticos. El análisis se realizó desde el punto de vista del sistema sanitario y el horizonte temporal considerado fue el del ingreso del paciente en la unidad de críticos (UCI).

Para ello se llevó a cabo un estudio observacional, naturalístico, de cohortes, retrospectivo, controlado, en un hospital universitario de tercer nivel que cuenta con 24 camas en el área de críticos para adultos. Se reclutaron aquellos pacientes ingresados en esta unidad entre Mayo del 2011 y Diciembre del 2017 en tratamiento inicialmente empírico con meropenem.

Se excluyeron aquellos pacientes con una duración de meropenem inferior a 72 h y aquellos que habían recibido técnica de depuración extrarrenal, tanto continua como intermitente, durante su estancia en la unidad de críticos.

Los sujetos fueron divididos en dos cohortes. La cohorte A (CA) estaba formada por pacientes a los que el tratamiento con meropenem se optimizó mediante farmacocinética clínica (TDM), mientras que los pacientes de la cohorte B (CB) siguieron terapia con meropenem a la dosis estándar. En esta segunda cohorte únicamente se

realizaron los ajustes posológicos en caso de alteración renal indicados en la ficha técnica.

Las dosis de meropenem de los pacientes de ambas cohortes se prepararon en la Unidad de mezclas intravenosas del Servicio de Farmacia en condiciones de asepsia en campanas de flujo laminar horizontal.

El proceso de elaboración y administración de la mezcla de meropenem se realizó en base al protocolo del centro:

- Dilución del principio activo incluido dentro del vial de meropenem con 18 ml de agua para inyección (API) a través de la bomba de infusión BAXA®.
- Extracción del vial de la cantidad correspondiente de principio activo prescrito mediante una jeringa de 20 ml (no luerlock) conectada a una aguja de punta roma.
- Inserción de la jeringa cargada en la bolsa de cloruro sódico (NaCl) 0,9 % de 50 mL.
- Impresión de la etiqueta e identificación de la mezcla con el nombre del paciente, su número de historia, su localización en el hospital, el nombre del contenido de la mezcla, la dosis y las condiciones de conservación.
- Limpieza del vial con una toallita desechable antes de desecharlo en el correspondiente recipiente de residuos.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física de una solución de meropenem preparada para inyección intravenosa es de 3 horas cuando la mezcla se mantiene hasta 25°C o de 12 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8°C). Al recibir las mezclas, en cada una de las dos dispensaciones diarias desde el Servicio de Farmacia, las enfermeras de la UCI refrigeran las mezclas de meropenem hasta 10 minutos antes de la administración. Para la misma, la enfermera conecta la mezcla de meropenem al gotero de la bomba de infusión (IVAC) y éste a su vez a la llave de 3 vías colocada en el paciente. La bomba de perfusión es programada para que la duración de la infusión sea de 3 horas teóricas. Este proceso se aplicó en ambas cohortes.

3.3.3.2. Optimización posológica de meropenem mediante PK/PD

Para la optimización posológica de meropenem mediante PK/PD se realizó un análisis farmacocinético de las muestras, se interpretaron los resultados de acuerdo a la situación clínica del paciente, se elaboró un informe con la recomendación posológica y se realizó un seguimiento estrecho de la evolución de cada sujeto.

El análisis farmacocinético se llevó a cabo mediante dos extracciones séricas por paciente, una a fin de infusión del tratamiento (Cmax) y otra transcurridas al menos 3 h desde la primera (concentración de eliminación o Celi).

Los parámetros farmacocinéticos individuales se estimaron por el método de Sawchuk y Zaske [19]. Para su interpretación se recogieron variables de tratamiento (dosis, intervalo de administración, fecha y hora de inicio del tratamiento) y farmacocinéticas (hora de inicio y fin de la dosis monitorizada, tiempo de extracción de las dos concentraciones indicadas anteriormente, hora de administración de la dosis previa y posterior a la administrada).

Las concentraciones de meropenem en las muestras de suero se midieron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)[20]. En la concentración pico se midió exclusivamente la concentración total y en la concentración de eliminación se analizó la concentración total y además cuando fue posible, la concentración libre. La fracción libre se extrajo de la muestra de suero usando el sistema Centrifree[®] Ultrafiltration de Merck Millipore.

Como criterio farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) para alcanzar eficacia con carbapenemes, en pacientes críticos, se utilizó el mantenimiento de la concentración libre del fármaco 4 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del germen aislado durante el 100 % del intervalo posológico. En los tratamientos empíricos en los que no se dispuso de aislamiento microbiológico o bien no se proporcionaron las CMIs de los gérmenes aislados, para el cálculo del criterio PK/PD se empleó como CMI el límite epidemiológico medio del centro hospitalario (CMIcentro) de 1 mcg/mL.

3.3.3.3. Efectividad y variables clínicas

Para el análisis de coste-efectividad se utilizó como variable principal de efectividad el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 80% en el valor de procalcitonina al final del tratamiento con meropenem, respecto al valor máximo registrado de este biomarcador durante el tratamiento con este antibiótico. Como variables secundarias de efectividad se analizaron el porcentaje de reducción de la procalcitonina al final del tratamiento con meropenem respecto al principio de dicho tratamiento y el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de procalcitonina menor a 0,5 ng/mL al final del tratamiento con meropenem.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas (HCE) de los pacientes recogiendo las siguientes variables: edad, sexo, talla, peso real, peso de dosificación, IMC, categoría de la OMS del peso real, categoría cinética del peso, superficie corporal, tipo de ingreso en UCI, motivo de ingreso, diagnóstico infeccioso y lugar de la infección, tipo de estancia en el hospital (UCI o planta), comorbilidades, cumplimiento de al menos dos criterios de sepsis durante la estancia hospitalaria, administración de quimioterapia durante el ingreso, cirugía durante la estancia hospitalaria y tipo de cirugía, presencia o no de fiebre con la anotación de la temperatura máxima diaria, parámetros analíticos (PCR, procalcitonina, leucocitos, neutrófilos, creatinina y albúmina plasmática) al comienzo y al fin del tratamiento con meropenem y al inicio y al final del ingreso hospitalario, valor del índice de fallo orgánico secuencial (SOFA) al ingreso en UCI, índice SOFA más crítico durante la estancia en UCI e índice SOFA al alta de la unidad de críticos, necesidad de ventilación mecánica y/o intubación durante estancia hospitalaria, ventilación mecánica y/o intubación previa al comienzo de meropenem.

Se recogieron también las comorbilidades del paciente: diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diagnóstico de tumor sólido y tipo, diagnóstico de leucemia, diagnóstico de linfoma, trasplante y tipo, diagnóstico de mielodisplasia, infarto agudo de miocardio (IAM) o valvulopatía, insuficiencia renal crónica (IRC) y cirrosis.

Se consideró cuadro séptico si se cumplían al menos dos de los siguientes criterios: temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca >90 lpm, frecuencia respiratoria >20 rpm. o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, recuento leucocitario > 12.000 mm^3 o < 4.000 mm^3 o $> 10\%$ de cayados.

El aclaramiento de creatinina (Clcr) al principio y al final de la terapia con meropenem se calculó mediante la ecuación de Cockcroft-Gault con peso actual y con la ecuación de Salazar-Corcoran en caso de pacientes obesos. Cuando la creatinina plasmática fue inferior a $0,6$ mg / dl, se consideró un valor de $0,6$ mg/dl para el cálculo de CrCl.

Las variables microbiológicas recogidas fueron: muestras para cultivo microbiológico obtenidas antes y durante el tratamiento antibiótico (hemocultivo, esputo, piel/herida, LCR, aspirado bronquial, líquido ascítico, orina, líquido de drenaje, lavado broncolaveolar, heces, punta de catéter, bilis, exudado, líquido pleural, biopsia, prótesis), aislamientos de bacterias y su antibiograma. Se analizó también si los pacientes eran portadores de algún microorganismo y en caso de resultado positivo, las características del mismo.

Las variables de tratamiento anti-infeccioso recogidas fueron: indicación del tratamiento con meropenem (tratamiento empírico o dirigido), pauta posológica con meropenem y duración del tratamiento, terapia antimicrobiana sistémica, inhalada y antifúngica previa y concomitante a meropenem.

Como variables de seguridad se recogieron las alteraciones gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos), hematológicas (anemia o trombocitopenia post-tratamiento ($\text{Hb} < 8,5$ g/dL si el paciente no presentaba anemia antes del inicio del tratamiento con meropenem o $\text{Hb} < 7$ g/dL si el paciente ya presentaba anemia desde el inicio; trombocitopenia con $< 100 \cdot 10^9$ plaquetas/Lpostratamiento), en SNC (somnolencia y convulsiones), dérmicas (prurito, rash, etc) y alteraciones hepatobiliares (elevación de al menos 3 veces las transaminasas y 2 veces la fosfatasa alcalina) tras la terapia con meropenem.

3.3.3.4. Costes

Para el cálculo de los costes se cuantificaron los recursos consumidos por los pacientes de ambas cohortes durante el ingreso hospitalario y se multiplicaron por los costes unitarios.

Los **recursos consumidos** incluidos en el análisis fueron:

- 1) Meropenem: Número de viales de meropenem de 1 g administrados a cada paciente. La información se recogió de la historia clínica electrónica del paciente (HC_e). No se ha considerado aprovechamiento de viales si la dosis del paciente es fracción de 1 g porque esto sólo se produjo en el 1,94% (n=3) de los pacientes.
- 2) Material empleado en la preparación de la mezcla: Se recogió de la HC_e el número de administraciones y por tanto el número de mezclas de meropenem administradas a cada paciente. De acuerdo con el protocolo descrito anteriormente para cada mezcla se utilizaron: 1 ampolla de agua para inyección (API) 20 mL, jeringa 20 mL, aguja punta roma, suero fisiológico (NaCl 0,9 %) 50mL, el gotero de la bomba IVAC 591, etiqueta identificativa de la mezcla y toallita para limpiar el vial. Se incluyó el coste asociado al uso de cabina de preparación de estériles. No se incluyó la bomba BAXA® ya que esta bomba no es exclusiva del tratamiento de meropenem, sino que se emplea en general en todas las preparaciones de mezclas intravenosas que requieren dilución. Tampoco se tuvo en cuenta el perfusor IVAC empleado en la planta de críticos para su administración en 3 horas por el mismo motivo. Los goteros de la bomba IVAC tienen una caducidad de 24 h y son recambiados por la enfermera responsable del paciente todos los días a las 8 h de la mañana.
- 3) Prueba de monitorización: incluye el tiempo de la enfermera de extracciones, tiempo de medición de la muestra por parte del personal de la UFC, los reactivos y los calibradores específicos de la prueba, el material necesario para la extracción y conservación de las muestras de meropenem y la interpretación del resultado por parte del farmacéutico. Se extrajeron dos muestras séricas por paciente en la cohorte de pacientes TDM (C_{max} y C_{eli}). En C_{max} se midió la concentración total y dos controles. En la concentración de eliminación (C_{eli}) se

midió concentración total, concentración libre y 2 controles. Tras la cuantificación de las muestras el farmacéutico interpretó los resultados, realizó los cálculos pertinentes y elaboró el informe farmacocinético.

- 4) Tiempo de enfermería/técnico: Se cuantificó el número de dosis administradas por paciente y por cada una de ellas se consideraron los siguientes tiempos:
 - a) Tiempo de preparación de la mezcla en cabina de flujo laminar horizontal: 3 minutos por mezcla [21].
 - b) Tiempo de administración: 2 minutos por mezcla administrada [21].
 - c) Tiempo de vigilancia: 12 minutos por mezcla; calculado al considerar 1 minuto de vigilancia por parte de la enfermera de la unidad de críticos por cada 15 min de infusión [21] para una duración total de 3h por mezcla.
- 5) Días de hospitalización en la unidad de críticos: Se recogieron de la HC_e los días de hospitalización en la UCI.
- 6) Reingresos en la unidad de críticos: Se consideró reingreso si tras haber recibido el alta de la UCI, el paciente volvió a ingresar en esta unidad durante al menos 2 días durante el ingreso del paciente en el hospital. En caso de reingreso se recogió el número de días del mismo de la HC_e del paciente.
- 7) Reacciones adversas (RA): Se recogió de la HC_e si el paciente había sufrido alguna reacción adversa de las indicadas en el apartado 3.3.3.3. durante el tratamiento con meropenem al considerar que existe la posibilidad de que pudieran atribuirse al meropenem aunque la etiología no estuviera confirmada.

Los costes unitarios utilizados en el análisis basal se muestran en la tabla 1 y fueron los siguientes:

- 1) Medicamentos: se utilizó el precio de laboratorio (PVL) más el impuesto al valor agregado en España a partir de Junio de 2016 que es un 4% [22].
- 2) Material sanitario: se utilizó el precio de compra del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra más el impuesto al valor agregado en España a partir de Junio de 2016 que es un 21% para los productos sanitarios.
- 3) Preparación en cabina de productos estériles: 1,16 € por preparación realizada en la cabina de flujo de aire laminar horizontal en nuestro centro.

- 4) Monitorización: se consideró el coste de la CUN. El coste de una Cmax en la que se mide la concentración total y dos controles es de 10,1 €. El coste de una Celi en la que se mide concentración total, concentración libre y 2 controles es de 17,9 €. Si se incluye el coste del análisis (incluyendo las 2 extracciones con 2 mediciones de concentración total, una de concentración libre) y la elaboración del informe farmacocinético, el coste total asciende a 46 € por paciente.
- 8) Tiempo de enfermera/técnico: Se consideró el coste para la empresa de una enfermera, sueldo base anual + turnicidad + el 34,55% del sueldo base correspondiente al complemento específico + el 2% del sueldo base correspondiente al complemento de riesgo + el pago de la empresa por el trabajador. El sueldo base se ha obtenido de las tablas oficiales de retribuciones de Navarra del año 2018 [23] multiplicado por un 2,25 % para adaptarlas a las retribuciones actuales del 2019 (salario base: 22.075,90 € x 2,25 %= 22.572,61 €; turnicidad: 1.324,54 € x 2,25%= 1.354,34 €) . Por tanto, el coste anual de una enfermera en Navarra considerado en este estudio es 42.796 €. El salario corresponde a 1.592 horas anuales [23], lo que resulta en 26,2 €/hora o bien 0,44 €/minuto.
- 9) Día de hospitalización en la UCI: El coste se obtuvo de nuestro centro, 750 € por día.
- 10) Una reacción adversa: La Comisión Europea en el año 2016 [24], recoge una estimación del coste asociado a una reacción adversa con un valor mínimo de 294 € y un valor máximo de 5.689 €. En el análisis basal se empleó el valor de 294 €.

Tabla 1. Costes unitarios utilizados en el análisis basal

	Coste (€)	Fuente
Vial meropenem 1g	12,257	BotPlus [22]
Material de preparación y CFL* por mezcla		
1. Ampolla agua para inyección (API) 20 mL	0,353	BotPlus [22]
2. Jeringa 20 mL	0,133	CUN*
3. Aguja punta roma	0,060	CUN
4. Suero fisiológico (NaCl 0,9%) 50 ml	0,884	BotPlus [22]
5. Etiqueta identificativa	0,043	CUN
6. Toallita de limpieza del vial	0,018	CUN
7. Coste de CFL para preparación de una mezcla	1,160	CUN
Sumatorio de 1 a 7	2,651	
Gotero de la bomba de perfusión IVAC	3,483	CUN
Prueba de monitorización		
1. Cmax (concentración total + 2 controles)	10,1	CUN
2. Celi (concentraciones total y libre + 2 controles)	17,9	CUN
3. Informe farmacocinético	18,0	CUN
Sumatorio de 1 a 3	46,0	
Tiempo de enfermería: 1 hora	26,2	[23]
Día de ingreso en la unidad de críticos	750	CUN
Reacción adversa	294	Comisión Europea [24]

CUN: Clínica Universidad de Navarra; CFL: Cabina Flujo Laminar

3.3.3.5. *Coste-efectividad*

Para el análisis basal de coste-efectividad se estimó:

1. La diferencia de costes entre ambas cohortes y el intervalo de confianza del 95 % de esta diferencia mediante técnicas de bootstrap.
2. La diferencia de efectividad entre ambas cohortes y su intervalo de confianza. Se utilizó como medida de efectividad la variable principal de efectividad que se definió como la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de la procalcitonina al final del tratamiento con respecto máximo valor registrado de este biomarcador durante el tratamiento con meropenem.

Si una de las alternativas resulta más efectiva y de menor coste que la otra se considera que es dominante y por tanto la alternativa de elección.

Si una de las alternativas es más efectiva pero tiene mayor coste, se calcula la razón coste-efectividad incremental (RCEI). La RCEI se calcula como la diferencia de costes dividido por la diferencia de efectividades. Para su cálculo se emplea la diferencia de costes por paciente y la diferencia de efectividades por paciente. De este modo se puede conocer el coste adicional si un paciente responde más con un método respecto al otro, y por tanto es posible valorar si el uso de los recursos adicionales es eficiente.

3.3.3.6. Análisis de sensibilidad

Para analizar el efecto de la incertidumbre de algunas variables en los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad de dos tipos; varios análisis de sensibilidad probabilísticos y varios análisis de sensibilidad determinísticos.

En el análisis de sensibilidad probabilístico se analizó el impacto en los resultados de los posibles valores de la diferencia de costes y de la diferencia de efectividades así como de sus distribuciones de probabilidad. Para ello se utilizaron técnicas de bootstrap. Se calculó la probabilidad de que la optimización de la terapéutica de meropenem con criterios PK/PD fuera una estrategia dominante respecto a la dosificación según ficha técnica.

También se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariantes con las variables y los valores que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Valores utilizados en el análisis basal y en los análisis de sensibilidad determinísticos.

Parámetro	Valor utilizado (Análisis basal)	Valor utilizado (Análisis de sensibilidad)
Coste de una RA	294 €	5.689€ [24]
Coste por día de ingreso en la unidad de críticos	750 €	1.490,68 [25]
Coste de la monitorización	46 €	25 € [26; Valencia 2018] 70 € [26; Baleares 2018]
Costes asociados a las posibles RAs	Incluido	No incluido
Costes de hospitalización en la unidad de críticos	Incluido	No incluido
Variable de efectividad	Disminución de la procalcitonina al final del tratamiento con meropenem de > 80 %	Porcentaje de disminución del nivel de procalcitonina al final del tratamiento con meropenem <0,5 ng/mL.

RA: Reacción adversa

3.3.3.7. Análisis estadístico

La normalidad de las variables se valoró mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación entre cohortes de las variables continuas que cumplieron el supuesto de normalidad se realizó mediante la prueba de T de Student y si no lo cumplieron con la prueba U Mann-Whitney. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-Cuadrado y la prueba exacta de Fisher cuando el número de observaciones fue inferior a 5.

La estimación de la diferencia, y sus intervalos de confianza, entre cohortes en cuanto a los recursos consumidos y los costes se realizó mediante técnicas de Bootstrap.

Al tratarse de un estudio observacional se aplicó la metodología de índice de propensión (PS) con posterior emparejamiento con algoritmo del valor más próximo sin reemplazamiento, con la intención de reducir el sesgo de selección inherente a este diseño. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA® v.12.0.

3.3.3.8. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica del hospital tras confirmar los investigadores la confidencialidad de la información.

3.3.4. Resultados

En este estudio inicialmente fueron reclutados 109 pacientes en la cohorte A o grupo monitorizado, de los cuales sólo 80 cumplían criterios de inclusión. El grupo B o grupo control estaba formado por 93 pacientes, tal y como refleja la Tabla 3. Como se puede observar en la cohorte monitorizada predominaron pacientes más jóvenes, sufrieron mayor número de cirugías y registraron un valor de SOFA crítico más alto durante la estancia en UCI. Tras el emparejamiento mediante el índice de propensión (PS) quedaron en el estudio 2 cohortes de 77 sujetos cada una (Figura 1), cuyas características no se diferenciaron de forma estadísticamente significativa (Tabla 3). Todo el análisis posterior se realizó con estas dos cohortes de 77 sujetos cada una.

El 100% de los pacientes iniciaron el tratamiento con meropenem de forma empírica y posteriormente se comprobó, de acuerdo a los resultados del antibiograma, que los gérmenes eran sensibles al carbapenem en el 71,43% de los pacientes de la cohorte A y en el 72,73% de los pacientes de la cohorte B. No se aplicaron técnicas de desescalado antibiótico durante los 5 primeros días del tratamiento porque la evolución de la mayoría de los pacientes críticamente enfermos fue favorable y era necesario reducir la presión antimicrobiana en los primeros días de tratamiento.

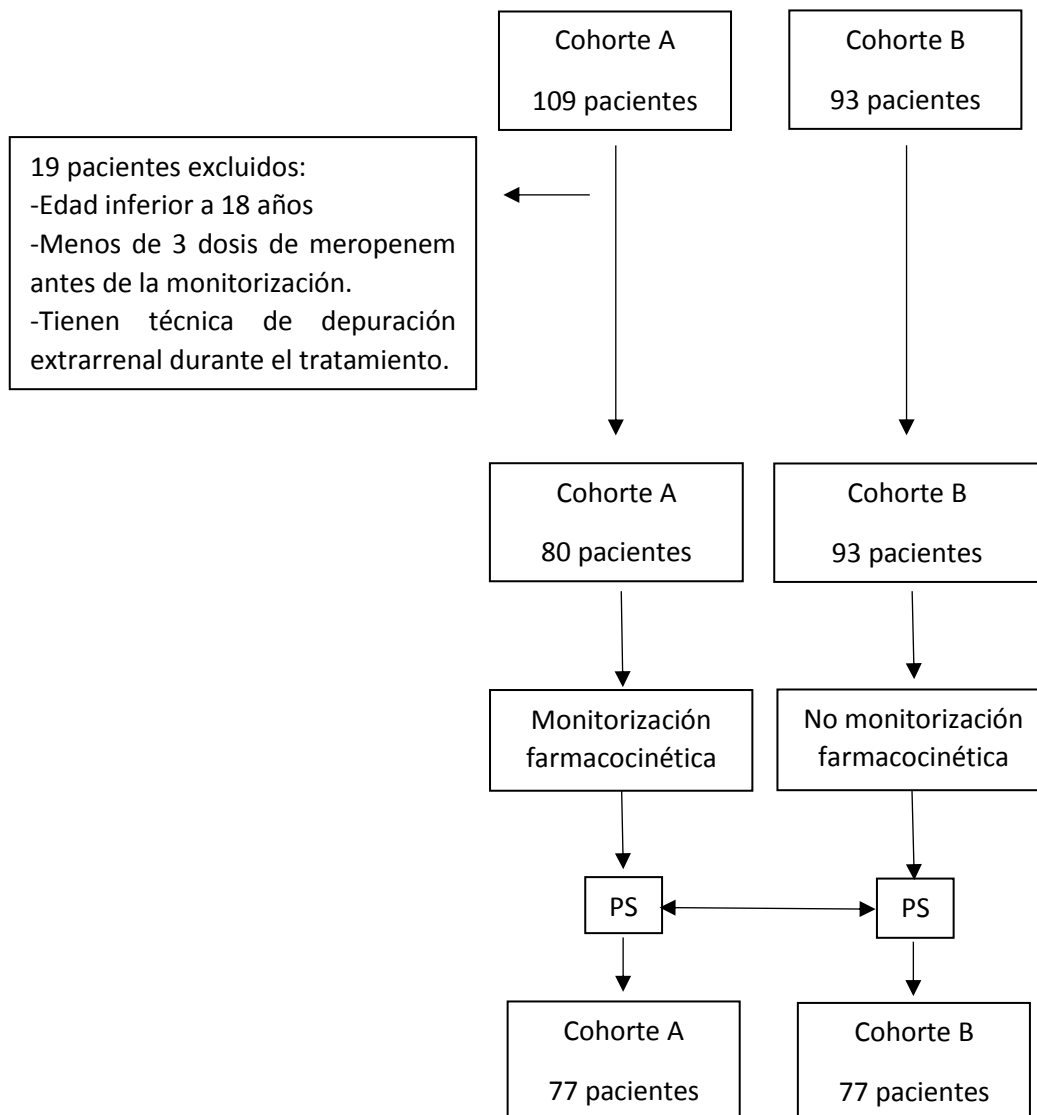


Figura 1. Pacientes reclutados e incluidos en el análisis (diagrama de flujo).

Tabla 3. Características antropométricas, demográficas y comorbilidades de los pacientes críticos antes y después del pareamiento por puntaje de propensión

Tabla 3	ANTES EMPAREJAMIENTO					DESPUÉS EMPAREJAMIENTO				
	nº obs*	Cohorte A (n=80)	nº obs	Cohorte B (n=93)	Valor p	nº obs	Cohorte A (n=77)	nº obs	Cohorte B (n=77)	Valor p*
<i>Características antropométricas y demográficas</i>										
Edad (años), media (SD*)	80	63,26 (15,11)	93	70,94 (14,26)	0,014^C	77	64,44 (13,98)	77	68,68 (14,20)	0,083 ^C
Sexo (hombres), n (%)	80	49 (61,21)	93	59 (63,44)	0,767 ^B	77	47 (61,04)	77	46 (59,74)	0,869 ^B
Talla (cm), media (SD)	80	167,76 (9,30)	93	167,36 (8,87)	0,772 ^A	77	167,55 (9,41)	77	167,49 (8,94)	0,972 ^A
Peso real (kg), media (SD)	80	72,76 (19,40)	93	69,01 (14,15)	0,421 ^C	77	72,01 (18,58)	77	68,96 (14,51)	0,540 ^C
IMC*, media (SD)	80	25,74 (5,90)	93	24,59 (4,39)	0,464 ^C	77	25,54 (5,63)	77	24,54 (4,54)	0,504 ^C
<i>Comorbilidades, n (%)</i>										
Diabetes mellitus	80	15 (18,75)	93	25 (26,88)	0,206 ^B	77	15 (19,48)	77	19 (24,68)	0,437 ^B
Hipertensión	80	39 (48,75)	93	41 (44,10)	0,540 ^B	77	38 (49,35)	77	31 (40,26)	0,257 ^B
Dislipemia		21 (26,25)		23 (24,73)	0,851 ^B	77	21 (27,27)	77	19 (25,00)	0,749 ^B
EPOC*	80	12 (15,00)	93	9 (9,68)	0,257 ^B	77	12 (16,22)	77	6 (7,79)	0,110 ^B
Tumor sólido	80	41 (51,25)	93	46 (49,50)	0,760 ^B	77	40 (51,95)	77	38 (49,35)	0,810 ^B
Leucemia	80	7 (8,75)	91	2 (2,15)	0,056 ^B	77	5 (6,49)	77	2 (2,59)	0,260 ^D
Linfoma	80	4 (5,00)	93	5 (5,38)	0,912 ^B	77	4 (5,15)	77	4 (5,19)	1 ^D
Trasplante previo	80	9 (11,25)	93	9 (9,68)	0,736 ^B	77	9 (11,69)	77	8 (10,39)	0,797 ^B
IAM* o valvulopatía	80	21 (26,25)	93	43 (46,23)	0,007^B	77	21 (27,27)	77	31 (40,26)	0,088 ^B
IRC* (sin hemodiálisis)	80	11 (13,75)	92	20 (21,74)	0,174 ^B	77	11 (14,29)	76	16 (20,78)	0,272 ^B
Cirrosis	80	8 (10,00)	93	15 (16,13)	0,236 ^B	77	8 (10,39)	77	13 (16,88)	0,240 ^B
SOFA* al ingreso, mediana (intervalo)	80	4 (0-14)	93	4 (0-12)	0,418 ^C	77	4 (0-14)	77	4 (0-12)	0,867 ^C
Peor SOFA durante ingreso, mediana (intervalo)	80	7 (1-14)	93	5 (1-13)	0,009^C	77	6 (1-14)	77	5 (1-13)	0,117 ^C
Diagnóstico infeccioso	80	65 (81,25)	93	66 (70,97)	0,116 ^B	77	62 (80,52)	77	58 (75,32)	0,437 ^B
Sepsis	80	61 (76,25)	93	53 (56,99)	0,005^B	77	59 (76,62)	77	53 (68,83)	0,278 ^B

Tabla 3. Continuación

Cirugía durante estancia	80	45 (56,25)	93	32 (34,41)	0,004^B	77	42 (54,55)	77	31 (40,26)	0,076 ^B
Tipo de cirugía^{1*}	45		32		0,131 ^B	42		31		0,255 ^B
Limpia		11 (24,44)		13 (40,63)			11 (26,19)		12 (38,71)	
Sucia		34 (75,56)		19 (59,40)			31 (73,81)		19 (61,29)	
QT* durante ingreso	80	17 (21,25)	93	8 (8,60)	0,023^B	77	14 (18,18)	77	8 (10,39)	0,167 ^B

^{1*} Tipo de cirugía: Sucia (abdominal, ginecológica o trasplante) y Limpia las demás cirugías.

*IMC: Índice de masa corporal; IAM: Infarto agudo de miocardio, IRC: Insuficiencia renal crónica, nº: número; nº.obs: observaciones; p: probabilidad al comparar; SD: desviación estándar; SOFA: valor del índice de fallo orgánico secuencial; basal: antes de iniciar el tratamiento con meropenem; QT: Quimioterapia. Significado de los superíndices de p-> A: test t-Student; B: Chi2, C: Mann-Whitney, D: Prueba exacta de Fisher.

3.3.4.1. *Farmacocinética y ajustes PK/PD*

La monitorización farmacocinética de meropenem en la cohorte A hizo necesario el ajuste posológico para cumplir el objetivo PK/PD en 51 pacientes (66,23 %) de los 77 sujetos que formaban parte de dicha cohorte (Tabla 4). En 46 de los pacientes se realizó una disminución de la dosis diaria siendo en 43 de los mismos por ampliación del intervalo de dosificación y en los 3 restantes por disminución de la dosis unitaria manteniendo el intervalo de dosificación. En 5 pacientes se acortó el intervalo entre dosis. Tras emparejamiento quedó eliminado del estudio el paciente que había requerido un aumento en la dosis unitaria de meropenem tras su monitorización.

Tabla 4. Pautas iniciales de los pacientes de la cohorte A (n=77) y pautas finales recomendadas tras la monitorización.

Tipo modificación	Pacientes n (%)	Pauta inicial			Pauta final		
		Pauta	n *	Pauta	n		
Aumento intervalo	43 (55,84 %)	1g	c/6h	4	1g	c/8h	2
					1g	c/12h	1
					1g	c/16h	1
		1g	c/8h	35	1g	c/12h	27
					1g	c/16h	8
Disminución intervalo	5 (6,49 %)	1g	c/12h	4	1g	c/16h	4
		1g	c/8h	2	1g	c/6h	2
		1g	c/12h	1	1g	c/8h	1
Aumento dosis	0 (0 %)			2	1g	c/12h	1
					1g	c/16h	1
Disminución dosis	3 (3,89 %)	1g	c/8h	1	0,5g	c/8h	1
		1g	c/12h	1	0,5g	c/12h	1
		2g	c/8h	1	1g	c/8h	1

*n: número de pacientes

3.3.4.2. *Efectividad*

Los resultados de la variable principal de efectividad, definida como la reducción de la menos el 80% del valor de procalcitonina a fin del tratamiento antibiótico, respecto al valor máximo observado durante el tratamiento con meropenem, así como los

resultados de las otras dos variables de efectividad contempladas en este análisis farmacoeconómico se muestran en la Tabla 5. En esta tabla se puede observar como mediante la optimización posológica de meropenem mediante criterios PK/PD se consiguen mejores resultados de efectividad que con las pautas estándar, independientemente de la variable seleccionada relacionada con la procalcitonina.

Tabla 5. Efectividad del tratamiento con meropenem

	Cohorte A (n=77)	Cohorte B (n=77)	Diferencia (IC95%)	Valor p
Reducción \geq 80% en procalcitonina, n (%)	55 (71,43 %)	41(53,25 %)	18,18 % (3,15-33,21)	0,020*
% reducción de procalcitonina mediana (P25-P75)	93 (77-97)	85 (69-95)		0,004**
Procalcitonina <0,5 ng/mL al finalizar el meropenem, n (%)	49 (63,64 %)	32 (41,56 %)	22,08 % (6,70-37,46)	0,006*

*Chi² **Test de Wilcoxon. P25: percentil 25, P75: percentil 75, n: número de pacientes, IC95%: intervalo de confianza del 95%

El porcentaje de reducción de la procalcitonina no siguió una distribución normal, por lo que la estimación de la diferencia entre ambas cohortes varía según si se estima la media de esta diferencia que es de un 75 % (IC95% 3 a 147), o si se estima la mediana de la diferencia que es del 8 % (IC95% de -5 a 21), ambas estimadas mediante bootstrap.

3.3.4.3. Reacciones adversas

Los pacientes experimentaron con mayor frecuencia efectos adversos de tipo hematológicos y alteraciones hepatobiliares, tal y como se puede apreciar en la Tabla 6, aunque no se observaron diferencias estadísticamente entre ambas cohortes.

Solo fue necesario suspender el tratamiento con meropenem un día en un único paciente por presentar convulsiones durante su ingreso. Este paciente presentó en ese momento valores séricos supratrapéuticos de meropenem. Pasado ese día de reposo

de antibiótico se le ajustó la pauta y pudo continuar con el fármaco sin otra complicación de interés.

Tabla 6. Pacientes que experimentaron reacciones adversas y comparación entre cohortes

Reacciones adversas	Pacientes con monitorización (Cohorte A, n=77)	Pacientes sin monitorización (Cohorte B, n=77)	Diferencia absoluta en % entre cohortes IC95%	Valor de p
	n (%)	n (%)		
Gastrointestinales	11 (14,29 %)	11 (14,29 %)	0 (-0,1;0,1)	1,000*
Hematológicas	39 (50,65 %)	31 (40,26 %)	10,4 (-5,2;26,0)	0,195*
De sistema nervioso central	5 (6,49 %)	8 (10,39 %)	-4,8 (-12,7;4,9)	0,384*
Dérmicas	3 (3,89 %)	2 (2,60 %)	1,3 (-4,3;6,9)	1,000**
Hepatobiliares	35 (45,45 %)	36 (46,75 %)	-1,3 (-17,0;14,4)	0,872*

*Chi-cuadrado, **Prueba exacta de Fischer, IC95 %: intervalo de confianza del 95%, n: número de pacientes, p: probabilidad.

3.3.4.4. Recursos consumidos

Los recursos consumidos por paciente se encuentran recogidos en la tabla 7. Destaca la menor cantidad de fármaco empleado, el menor número de preparaciones y administraciones y por consiguiente menor tiempo dedicado por el personal de enfermería en su elaboración, vigilancia y administración en los pacientes con optimización posológica de meropenem (cohorte A). Este hecho parece ser consecuencia directa de la monitorización, ya que en 43 (55,84 %) pacientes se recomendó aumentar el intervalo posológico reduciendo el número de administraciones y en otros 3 pacientes se recomendó disminuir la dosis manteniendo el intervalo de dosificación por lo que el coste del fármaco fue menor.

Tabla 7. Recursos consumidos por paciente

	Cohorte A media (min-max)	Cohorte B media (min-max)	Diferencia media (IC95%)*	Valor p
Nº viales meropenem 1g	29,79 (7-89)	34,80 (9-93)	-5,01 (-9,5; -0,51)	0,029
Nº preparaciones	29,79 (7-89)	34,80 (9-93)	-5,01 (-9,5; -0,51)	0,029
Nº días con meropenem (nº goteros)	12,29 (3-27)	11,92 (3-31)	0,37 (-1,29; 2,02)	0,667
Nº de monitorizaciones	1,02 (1-2)	0	-	-
Tiempo enfermera/técnico				
En preparación (min)	89,22 (21-267)	104,42 (27-279)		
En administración (min)	59,48 (14-178)	69,61 (18-186)		
En vigilancia (min)	356,88 (84-1068)	417,66 (108-1116)		
Total tiempo enfermera (min)	505,58 (119-1513)	591,69 (153-1581)	-86,10 (-163,01; -9,19)	0,026
Días de ingreso en críticos	11,74 (1-99)	13,40 (2-71)	-1,66 (-5,73; 2,41)	0,423
Días de reingreso en críticos	0,14 (0-3)	0,36 (0-6)	-0,22 (-0,51; 0,07)	0,141
Nº de RA posiblemente relacionadas con meropenem	1,18 (0-4)	1,10 (0-3)	0,08 (-0,17; 0,32)	0,534

*Estimado mediante Bootstrap.

Min: mínimo, Max: máximo, Nº: número, RA: Reacción adversa, IC95%: intervalo de confianza del 95%

3.3.4.5. Costes

Los costes por paciente se calcularon multiplicando los recursos consumidos por los costes unitarios. En la tabla 8 se recogen los costes totales por paciente y los costes de los diferentes conceptos para cada una de las alternativas analizadas, así como las diferencias entre las cohortes. Los costes son menores para la cohorte con ajuste posológico de meropenem, lo que indica que el ahorro en medicamento, tiempo de personal, preparaciones, etc, compensa el coste adicional de la monitorización, aunque la diferencia en los costes totales no es estadísticamente significativa, pero sí lo es la diferencia en los costes de meropenem y de tiempo de enfermería. Se observan también intervalos de confianza amplios, por lo que es importante el análisis de sensibilidad que se realiza más adelante.

Tabla 8. Costes (€) por paciente y diferencias de costes entre las cohortes

	COHORTE A CON TDM (N=77)	COHORTE B SIN TDM (N=77)	DIFERENCIA ENTRE COHORTES (€)* media (IC95%)	Valor p*
	COSTE (€) media (min-max)	COSTE (€) media (min-max)		
1. Meropenem 1g	364 (86-1.091)	427 (110-1.140)	-62 (-116; -4)	0,027
2. Material preparación				
Material de preparación	79 (19-236)	93 (24-246)		
Gotero	43 (10-94)	41 (10-108)		
Total : Preparación + gotero	122(29-330)	134 (55-354)	-12 (-29; 4)	0,147
3. Monitorización	47 (46-92)	0		
4. Tiempo de enfermera (min)				
En preparación mezcla	39 (9-117)	46 (12-123)		
En administración mezcla	26 (6-78)	31 (8-82)		
En vigilancia infusión	157 (37-470)	184 (47-491)		
Total enfermera	222 (52-666)	260 (67-696)	-38 (-71; -4)	0,026
TOTAL (1-4)	756 (213-2.133)	821 (233-2.191)	-64 (-166; 38)	0,217
5. Reacciones adversas	347 (0-1.176)	324 (0-882)		
TOTAL (1-5)	1.104 (258-2.133)	1.145 (233-2.484)	-41 (-170; 87)	0,529
6. Estancia en críticos				
Ingreso en críticos	8.805 (750-74.252)	10.052 (1.500-53.250)	-1.247 (-4.313; 1.820)	0,423
Reingreso en críticos	107 (0-2.250)	273 (0-4.500)	-166 (-381; 50)	0,132
Total : Estancia en críticos	8.912 (750-74.250)	10.325 (1.500-53.250)	-1.412 (-4.455; 1.631)	0,363
TOTAL (1-6)	10.016 (1.602-75.473)	11.470 (2.251-54.387)	-1454 (-4.627; 1.720)	0,369

*Estimado mediante Bootstrap.

min= mínimo, max= máximo; IC95%= intervalo de confianza del 95%, p=probabilidad.

3.3.4.6. Coste-efectividad

Como se ha observado, la optimización de la terapéutica con meropenem mediante monitorización farmacocinética es una estrategia más efectiva, se consigue un 18,18 % más de pacientes con una disminución de la procalcitonina superior al 80%, con una seguridad similar y está asociada a menor coste, de media 64 € menos si no se consideran los costes de estancia y RA, o de 1.454 € menos si se consideran estos, en comparación con la dosificación según pautas estándar. Por lo tanto, se trata de una

estrategia dominante (más eficaz y de menor coste). Sin embargo, existe incertidumbre respecto a estos valores y hace necesaria la realización de un análisis de sensibilidad.

3.3.4.7. Análisis de sensibilidad

En la figura 2 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico representados en el plano coste-efectividad. En el eje Y se representa la diferencia de coste total por paciente (incluyendo costes de la estancia en críticos y costes de las RAs), es decir, coste por paciente de la cohorte A menos coste por paciente de la cohorte B. En el eje X se representa la diferencia de eficacia entre ambas cohortes. Cada uno de los puntos representa un posible resultado de diferencia de costes y diferencia de efectividades entre ambas cohortes. La mayor densidad de puntos indica que esos valores son más probables. Como se puede observar lo más probable es que la estrategia de monitorización esté asociada a menores costes y sea más efectiva. El 78,2 % de estos puntos están en el cuadrante inferior derecho, es decir la optimización es más efectiva y de menor coste, por lo tanto, dominante. Y no hay ningún punto en el cuadrante superior izquierdo, es decir la probabilidad de que la optimización por PK/PD sea menos efectiva y más cara que utilizar la dosificación estándar es del 0 %.

En la tabla 9 se muestran los resultados de diferentes análisis de sensibilidad, en los que se puede observar que la probabilidad de que la monitorización tenga menores costes, sea más efectiva o ambos en diferentes escenarios, ej considerando diferentes costes o diferentes variables de resultados, es en todos los casos mayor al 70 %.

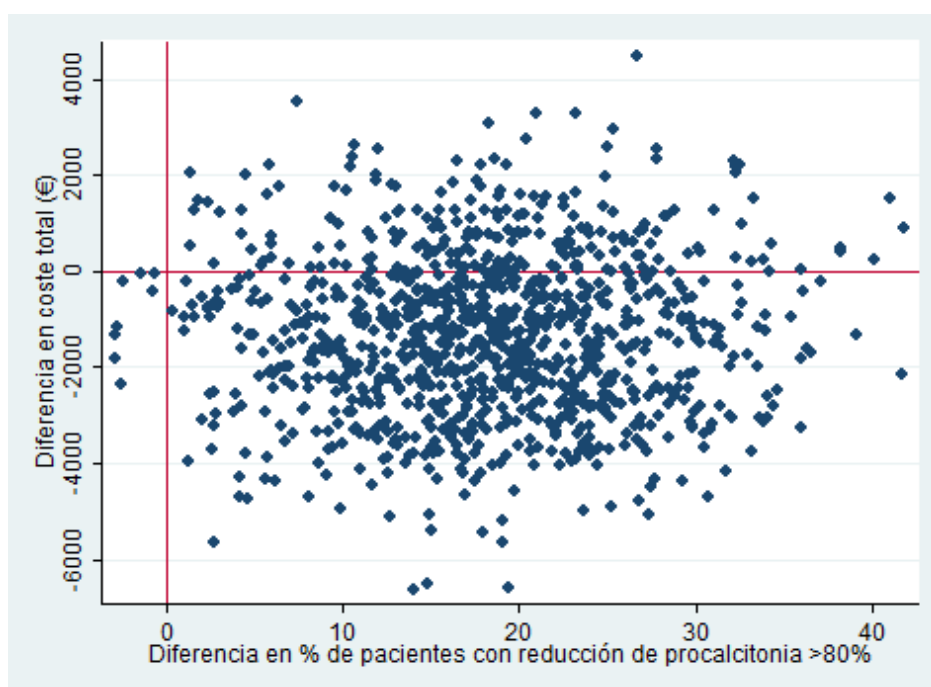


Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico

Tabla 9. Resultados de diferentes análisis de sensibilidad probabilísticos en diferentes escenarios.

TDM vs no TDM	Probabilidad
Análisis basal	
Menor coste total	79,0 %
Mayor respuesta (% con disminución de procalcitonina ≥ 80 %)*	92,0 %
Mayor respuesta y menor coste (DOMINANTE)	78,2 %
Otros análisis	
Menor coste (excluyendo la estancia)	74,2 %
Menor coste (sin estancia) y mayor respuesta (DOMINANTE)	73,5 %
Menor coste (excluyendo estancia y RA)	89,3 %
Menor coste (sin estancia y sin RA) y mayor respuesta (DOMINANTE)	88,5 %
Mayor respuesta (como % con procalcitonina < 0,5 ng/mL)**	98,0 %
Mayor respuesta (mayor % de reducción de procalcitonina)	88,9 %
Menor coste total y mayor respuesta (como % con procalcitonina < 0,5 ng/mL)	78,8 %
Menor coste total y mayor respuesta (como % de reducción de la procalcitonina)	70,6 %
Menor coste (sin estancia) y mayor respuesta (como % con procalcitonina < 0,5 ng/mL)	74,0 %
Menor coste (sin estancia) y mayor respuesta (como % de reducción de la procalcitonina)	65,5 %
Menor coste (sin estancia y sin RA) y mayor respuesta (como % con procalcitonina < 0,5 ng/mL)	89,2 %
Menor coste (sin estancia y sin RA) y mayor respuesta (como % de reducción de la procalcitonina)	79,0 %

RA: Reacción adversa; TDM: Therapeutic drug monitoring (monitorización farmacocinética)

* % de pacientes con disminución de procalcitonina ≥ 80 % al final del tratamiento con meropenem

** % de pacientes con procalcitonina < 0,5 ng/mL al final de tratamiento con meropenem

En la tabla 10 se muestran los resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos, la representación gráfica de estos se observa en la figura 3. En ambos se puede observar que el coste de la hospitalización en la unidad de críticos es la variable con mayor influencia en los resultados.

Tabla 10. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

Escenario	Valor en el análisis de sensibilidad	Diferencia en el COSTE TOTAL (€) Media (IC95%)*
Análisis basal		-1.454 (-4.627; 1.720)
Coste de una RA*	5.689 €	-1.022 (-4.429; 2.362)
Coste de un día de estancia en la unidad de críticos	1.491€	-2.685 (-8.684; 3.313)
Coste de la monitorización	25 €	-1.475 (-4.589; 1.638)
Coste de la monitorización	70 €	-1.429 (-4.440; 1.582)

*RA: Reacción adversa, IC95%: intervalo de confianza del 95%

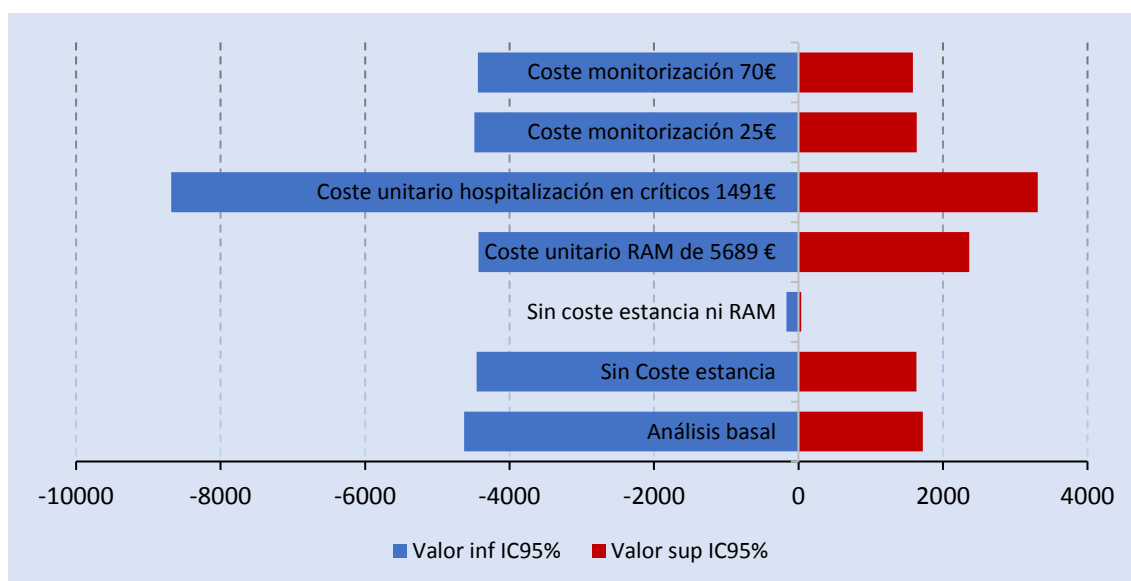


Figura 3. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos. Influencia de diferentes variables en la diferencia en costes (€) entre las cohortes.

3.3.5. Discusión

En la cohorte de pacientes críticos analizados el coste total medio por paciente asociado a la terapia con meropenem fue menor en el grupo de pacientes con monitorización farmacocinética de este medicamento que en el grupo de pacientes sin esta monitorización. Este dato unido a la mayor efectividad en los pacientes con ajuste posológico de meropenem por PK/PD, hace de la monitorización una estrategia costo-efectiva y que se presenta como una estrategia a implantar en la práctica clínica.

Se trata del primer estudio en analizar el beneficio de la labor realizada por el farmacéutico de la unidad de farmacocinética de un Servicio de Farmacia en la terapia con meropenem de estos pacientes, incluyendo los resultados económicos.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que han evaluado el servicio TDM han sido de aminoglucósidos, los cuáles han mostrado reducciones significativas en las dosis de aminoglucósidos, incidencias de nefrotoxicidad, duración de la terapia y duración de la estancia hospitalaria. Además, estos estudios han demostrado una resolución más rápida de la infección en pacientes que recibieron consultas de servicio farmacocinético clínico en comparación con pacientes que no lo hicieron. Estas revisiones de aminoglucósidos también encontraron ahorros significativos en los costes del grupo de TDM en comparación con el grupo de control [27-30]. Existen también estudios que evalúan la efectividad de la monitorización de Beta-láctamicos como cefepima [31] o ceftazidima [32] o de fluorquinolonas [33,34], aunque no relacionan sus resultados clínicos ni microbiológicos con los costes que supone la intervención.

Este estudio se ha llevado a cabo en la práctica habitual del área de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel y posee gran relevancia ya que el meropenem es un fármaco de uso común en el paciente crítico. La administración precoz del antimicrobiano adecuado en la infección del paciente complejo influye en su evolución clínica. Además, una pauta inadecuada puede favorecer a largo plazo la aparición de flora emergente y condicionar cambios en las resistencias en aquellos patógenos que

forman parte del ecosistema de los hospitales. Por ello es necesario la existencia de una política antibiótica hospitalaria capaz de mejorar y optimizar el empleo de los antibióticos de uso restringido, como puede ser el meropenem.

En este hospital existe la figura del farmacéutico clínico, el cual está integrado en el equipo multidisciplinar del área de cuidados Intensivos del hospital y a su vez forma parte del Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) del centro. La estrecha relación entre el farmacéutico clínico, el cual trabaja in situ en el área de críticos, con el farmacéutico clínico responsable del área de farmacocinética nos ha permitido detectar rápidamente las prescripciones de meropenem realizadas en estos pacientes complejos para poder llevar a cabo la optimización de la terapia mediante monitorización farmacocinética.

La gran mayoría de los pacientes monitorizados fueron detectados por el farmacéutico clínico a través de la validación de la prescripción. Esto justifica el valor agregado de las intervenciones, tanto del farmacéutico clínico de UCI como del farmacéutico clínico encargado de la farmacocinética, en la terapia antimicrobiana de forma independiente al equipo PROA.

Ambas figuras se convierten por tanto en pilares indiscutibles del equipo de Cuidados intensivos para el manejo del paciente crítico. Algunos estudios han valorado la incorporación del farmacéutico clínico al equipo multidisciplinar de UCI. Kucukarslan et al. [35] fue capaz de encontrar una reducción de hasta un 78 % las RA previsibles si el farmacéutico clínico formaba parte del equipo de UCI, mientras que Leape et al. [36] observaron un descenso de hasta el 66 % de RA previsibles. Sin embargo, no existen estudios capaces de demostrar la efectividad de la labor del farmacéutico de la unidad de farmacocinética asociado a la monitorización de carbapenemes en la práctica clínica habitual, solo son simulaciones [37], por lo que este estudio puede considerarse pionero en este ámbito.

En nuestro estudio fue necesario optimizar la terapia a más del 66 % de los pacientes críticos analizados (n=51) (cohorte A), de los cuales hasta el 90 % de los

pacientes estaban sobredosificados. Se requirió ampliar el intervalo posológico en 43 pacientes o reducir la dosis en 3 pacientes. Los cambios más drásticos entre la pauta prescrita y la monitorizada se produjeron en pacientes con aislamiento de *Enterobacter complejo cloacae* dados los bajos valores de CMI informados en nuestro centro. Por tanto, queda demostrado que las pautas descritas en la literatura [38] no siempre reflejan la realidad poblacional y existe una posible tendencia a la sobredosificación, factor importante que puede contribuir a la emergencia de cepas resistentes. En el estudio de Wong G et al. [39], tras la medición de las concentraciones séricas de meropenem de 330 pacientes, se recomendó aumentar la dosis en un 33 % de los pacientes para alcanzar el objetivo $100\% T > CMI$ y en un 63 % si el objetivo era $100\% T > 4x CMI$. Únicamente en el 17 % de los pacientes fue necesario recomendar un descenso de dosis ya que los pacientes se encontraban por encima $100\% T > 10x CMI$. Nuestros resultados son opuestos a lo descrito, enfatizan la importancia de la medición de las concentraciones séricas libres de meropenem, tal y como muestran algunos autores [38] y resaltan la importancia de disponer la CMI real del microorganismo aislado en cada caso.

El tratamiento inicial con meropenem fue empírico en el 100% de los casos hasta que pasados 5 días, el antibiograma mostró que los gérmenes eran sensibles al carbapenem en el 71,43 % de los pacientes de la cohorte A y en el 72,73 % de los pacientes de la cohorte B. Existe concienciación en tratar de reducir estos porcentajes iniciales y reservar el empleo de los carbapenemes exclusivamente en casos de fallo de la terapia estándar o en infecciones recurrentes con microorganismos BLEE, pero hay margen de mejora en este campo.

En el presente trabajo se han analizado los costes asociados a la terapia con meropenem, no sólo los costes del antibiótico como ocurre en muchos estudios disponibles [40,41], sino también los costes de materiales, el tiempo de personal, la hospitalización, el reingreso en UCI, el coste asociado a las RAs como apoyan también otros autores [42], y la monitorización. Los costes aplicados a la prueba de

monitorización en nuestro centro son semejantes a los publicados por otros autores [17,18,43].

Como conclusión general se extrae que los costes en los pacientes con monitorización farmacocinética de meropenem fueron menores que los costes en los pacientes sin esta. De hecho, se puede comprobar que el coste medio por paciente tanto en meropenem, como en tiempo de personal técnico o de enfermería es significativamente inferior en el grupo con ajuste posológico por PK/PD, siendo estas diferencias en el coste medio de -62€ (IC95% -116; -4), -38€ (IC95% -71; -4) menos en los pacientes con monitorización en estos dos conceptos, respectivamente. Y se puede observar que los costes menores en estos dos conceptos superan el coste adicional de la monitorización.

Otros costes analizados en este estudio fueron los correspondientes a la hospitalización y las reacciones adversas, sin embargo, un cambio en ambos es más difícilmente atribuible al tratamiento con meropenem y requieren un tamaño de muestra amplio para mostrar diferencias estadísticamente significativas. El presente estudio tiene un número de pacientes limitado y a pesar de haberse observado un coste medio inferior en la estancia de los sujetos monitorizados, tanto en el ingreso inicial como en el reingreso, esta diferencia no es estadísticamente significativa debido a la incertidumbre en torno a esta estimación. Esta incertidumbre se traslada al cálculo del coste total por paciente incluyendo todos los conceptos y al ser el componente con mayor carga económica se traduce en que la diferencia en el coste total entre los pacientes de ambas cohortes no sea estadísticamente significativa y su intervalo de confianza sea amplio.

Como la monitorización se asoció a una mayor efectividad, medida no sólo como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una disminución mayor del 80 % en el nivel de procalcitonina al final del tratamiento con meropenem respecto al valor máximo registrado de este biomarcador durante el tratamiento con este antibiótico, sino con cualquiera de las variables asociadas a los resultados en procalcitonina, y estar

probablemente asociada a menores costes, se puede considerar una estrategia dominante y por tanto costo-efectiva respecto a la dosificación de meropenem en base a la ficha técnica. Aunque esta afirmación está sujeta a incertidumbre, el análisis de sensibilidad probabilístico indica que la probabilidad de que la monitorización sea dominante y la alternativa de elección es muy alta, superior al 75 %.

Resulta importante valorar estos resultados teniendo en cuenta algunas características que podrían influir negativamente en la evolución clínica y que tuvieron mayor incidencia en la cohorte A, como el SOFA más crítico en la estancia en UCI o la presencia de tumores hematológicos o de cirugía.

Como se ha venido comentando nuestro estudio presenta ciertas limitaciones principalmente debidas a su diseño observacional, la recogida retrospectiva de los datos y el tamaño de muestra limitado. El diseño observacional presenta la desventaja del sesgo de selección, sin embargo, ha sido posible corregir en parte éste gracias al emparejamiento de los sujetos de ambas cohortes mediante el índice de propensión.

Además, este diseño permite reflejar la realidad y la práctica clínica mejor que un ensayo clínico randomizado. Y, en particular para la estimación de los costes, los estudios observacionales evitan la inclusión de costes que no se dan en la práctica clínica propios de ensayos clínicos, y evitan gran cantidad de estimaciones realizadas en modelos.

Respecto a la recogida de datos retrospectivos, los costes incluidos en el presente análisis se recogen de forma adecuada en la historia clínica de los pacientes con la única limitación de las reacciones adversas, cuya documentación puede ser más limitada. Sin embargo, su contribución al coste total es también limitada.

3.3.6. Conclusión

El ajuste posológico de la terapia con meropenem mediante criterios PK/PD es una estrategia más efectiva, de seguridad similar y está asociada a menores costes, y por lo tanto se considera costo-efectiva, frente a la dosificación estándar en base a ficha

técnica. Por ello, es una práctica que implantar en las unidades de pacientes críticos hospitalarias.

3.3.7. Bibliografía

1. Medicina Intensiva y las Unidades de Cuidados Intensivos Definición-Desarrollo Histórico-Utilización de sus Recursos. [Internet]. Honduras. Revista Médica Hondureña. Perdomo R; 1992. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1992/pdf/Vol60-1-1992-13.pdf>
2. Elguea E, Cerón U, Esponda J, et al. Calidad y costo-efectividad en la atención del paciente Crítico. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2012; 26: 42-50.
3. Indicadores de calidad en el enfermo crítico actualización 2011. [Internet]. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. 2011. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/actualizacion_indicadores_calidad_2011.pdf
4. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, et al. A. Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study. Med Intensiva. 2006; 30 :197-203.
5. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Med. 2002; 28: 1440-1446.
6. Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, et al. The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. Crit Care Med. 1999; 27: 1760-1777.
7. Graf J, Graf C, Janssens U. Analysis of resource use and cost-generating factors in a German medical intensive care unit employing the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28). Intensive Care Med. 2002; 28: 324-331.

8. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993; 270: 2975-2963.
9. Vincent J, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/ failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *CritCareMed*. 1998; 26: 1793-1800.
10. Moerer O, Plock E, Mgbor U, et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 Intensive Care Units. *Crit Care*. 2007; 11: 69.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *CritCareMed*. 1985; 13: 818-829
12. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. Delafontaine Hospital, Saint Denis, France. *J Crit Care*. 2005; 20: 46-58.
13. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q*. 1966; 44: 166-206.
14. Schumacher GE, Barr JT. Economic and outcome issues for therapeutic drug monitoring in medicine. *Ther Drug Monit*. 1998; 20: 539-542.
15. Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Ther Drug Monit*. 1987; 9: 306-10.

16. Ibrahim M, Abdelrahim H, Ab Rahman A. Cost evaluation of the therapeutic drug monitoring of gentamicin at a teaching hospital in Malaysia. *Pharmacy Practice*. 2014; 12: 372.
17. Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernández JM, et al. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *ClinPharmacolTher*. 1996; 60: 332-40.
18. Simoens S, De Corte N, Laekeman G. Práctica clínica y costes al tratar infecciones por catéter con teicoplanina o vancomicina. *PharmacyPráctice*. 2006; 4: 68-73.
19. Rodvold KA, Blum RA. Predictive performance of Sawchuck-Zaske and Bayesian dosing methods for tobramycin. *J Clin Pharmacol*. 1987; 27: 419-24.
20. Shulamit L. High performance liquid chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis. *Medtechnica*. 2010. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470571224.pse407>
21. Pérez-Encinas M, González-González E, Sanmartin P, et al. Aplicación de un modelo farmacoeconómico para la evaluación de costes de antibióticos en el ámbito hospitalario. *Rev Calidad Asistencial*. 2001; 16: 269-275.
22. Bot Plus 2.0 [Data base en Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
23. Retribuciones 2018 de los empleados públicos [Internet]. Gobierno de Navarra; 2016. Disponible en: <https://gobiernoabierto.navarra.es/es/open-data/datos/retribuciones-2018>

24. Costs of unsafe care and cost effectiveness of patient safety programmes [Internet]. European Commission; 2016 [Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf
25. Boletín Oficial de Navarra (Nº 14). 22 de enero de 2019 [Internet]. Disponible en: www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/Boletines/2019/14/boletin.pdf
26. BBDD de salud [Internet]. Disponible en: <http://esalud.oblikue.com/>
27. Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Ther Drug Monit.* 1987; 9: 306-10.
28. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, et al. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit.* 1990; 12: 419-26.
29. Destache CJ, Meyer SK, Rowley KM. Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit.* 1990; 12: 427-33.
30. Bertino Jr. JS, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 26: 71-81.
31. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, et al. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010; 1111-1116.
32. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;900-906.

33. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, et al. Pharmacodynamics of fluorquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2001;2793-2797.
34. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993; 1073-1081.
35. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, et al. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2014-8.
36. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999; 282: 267-70.
37. Mathew S, Mathew B, Neely M, et al. A Nonparametric pharmacokinetic approach to determine the optimal dosing regimen for 30-minute and 3-hour meropenem infusions in critically ill patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2016; 38: 593-599.
38. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. *Nature Reviews Microbiology*. 2004; 2: 289-300.
39. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73: 3087-3094.
40. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, et al. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33: 208-14.

41. Grill E, Weber A, Lohmann S, et al. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 739-46.
42. Nesbit TW, Shermock KM, Bobek MB, et al. Implementation and pharmaco-economic analysis of a clinical staff pharmacist practice model. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58: 784-90.
43. Vacani PF, Malek MMH, Davey PG. Cost of gentamicin assays carried out by microbiology laboratories. *J ClinPathol.* 1993; 46: 890-895.

4. DISCUSIÓN GENERAL

La optimización de la posología de los antibióticos guiada por la farmacocinética clínica es una práctica habitual en aquellos hospitales que disponen de una Unidad de Farmacocinética Clínica. Sin embargo, el empleo de algoritmos posológicos o de nomogramas para la adaptación posológica bien por un deterioro orgánico, habitualmente renal, o por ajuste antropométrico no se considera optimización posológica y así se ha demostrado siempre que se ha comparado con el ajuste cinético [1,2]. De hecho, los algoritmos y nomogramas quedan reservados únicamente para la dosificación inicial.

A pesar de ser, como se ha comentado, una práctica habitual, en la mayor parte de los hospitales la monitorización terapéutica de los antibióticos se centra en los aminoglucósidos y en vancomicina. El hecho de que los betalactámicos no sean sujeto habitual de monitorización radica fundamentalmente en la percepción general sobre su seguridad clínica y en el hecho de requerir de métodos cromatográficos para la cuantificación de sus concentraciones séricas.

El desarrollo de “kits” comerciales para cuantificación de fármacos facilita en gran medida la implantación de su monitorización farmacocinética en los hospitales pero para su desarrollo deben cumplirse positivamente los estudios de mercado de las empresas desarrolladoras.

En el caso de los carbapenemes y en concreto del meropenem, las concentraciones en suero o plasma deben medirse por métodos cromatográficos. En este trabajo se empleó un método de cromatografía líquida puesto a punto en la Unidad de Farmacocinética de nuestro hospital que posteriormente fue validado. Este método utiliza ceftazidima como estándar interno y permite la comparabilidad de resultados con los proporcionados por otros autores.

En escenarios especiales, por la complejidad de la patología o la situación de morbilidad del paciente resulta crítico alcanzar los criterios PK/PD establecidos para lograr la máxima eficacia del tratamiento seleccionado controlando la potencial toxicidad derivada del mismo.

En este trabajo se ha utilizado como criterio PK/PD el aparentemente establecido para carbapenemes en paciente críticos que es el mantenimiento de concentraciones libres en suero todo el intervalo de dosificación al menos 4-5 veces por encima de la CMI del germen a tratar. Este criterio dista del inicialmente planteado para este grupo de antibióticos, tras estudios en fase preclínica y en otras poblaciones de pacientes con menor gravedad, en los que se busca que las concentraciones de meropenem se sitúen por encima un 40 % del intervalo de dosificación [3,4] alrededor de 4-5 veces por encima de la CMI. La evidencia científica disponible, sitúa como máxima acción bactericida concentraciones séricas libres 4-5 veces superiores a la CMI [5] del germen aislado, sin embargo las recomendaciones de la literatura sobre el porcentaje de tiempo del intervalo de dosificación en que estas concentraciones deben tener dicha relación no es tan clara y realmente, en paciente crítico, un solo trabajo indica que debería mantenerse por encima de la CMI alrededor del 75 % del intervalo de dosificación [6]. Algunos autores como Wittau et al. [7], han utilizado el criterio del 75 % del intervalo en sus estudios, aunque basados en simulaciones de Monte Carlo.

No obstante, se decidió aplicar en la monitorización de meropenem en UCI el criterio extendido ya mencionado de al menos 4-5 veces por encima de la CMI el 100 % del intervalo.

Un problema para el correcto establecimiento de los criterios PK/PD es que muchos de los trabajos se basan en simulaciones estadísticas de Monte Carlo que emplean los puntos de corte epidemiológicos proporcionados tanto por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) [8] como por el “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) [9], con valores de sensibilidad de meropenem para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* de ≤ 2 mg/mL.

Según se ha comprobado en este trabajo, en la práctica clínica de los pacientes de UCI de nuestro hospital la mayoría de los microorganismos aislados presentan CMIs con valores sensiblemente inferiores al punto de corte empleado en las simulaciones teóricas. Ello hace que mientras que en la literatura científica algunos trabajos

concluyen la necesidad de dosis más elevadas diarias de meropenem en pacientes críticos, en la práctica clínica, al menos según nuestros datos, eso no es necesario.

Únicamente un 6,54 % de los aislamientos con CMI informados en nuestro hospital contaron con microorganismos con CMI \geq 1mcg/mL.

Ello demuestra que las recomendaciones de meropenem en pacientes críticos podrían estar enfocadas a menos del 10 % de los sujetos, al menos en un hospital con un control adecuado de resistencias antimicrobianas.

En ocasiones, es natural que la gravedad de los pacientes con infecciones severas genere la necesidad psicológica de realizar un tratamiento farmacoterapéutico de amplia cobertura y dosis elevadas. Sin embargo, al igual que ocurre con el tratamiento del cáncer o de la inmunosupresión, no siempre más es mejor ya que los efectos adversos pueden limitar las ventajas del tratamiento y además hay que tener en cuenta los aspectos económicos nada despreciables dada la limitación de recursos disponibles y la obligatoriedad moral de hacer un uso correcto de los mismos.

En el análisis farmacocinético-farmacodinámico, descrito en el artículo 3.1 de la memoria se observó una ventaja significativa tanto en la cura clínica como bacteriológica en la cohorte de pacientes en los que la dosis de meropenem se individualizó en base a sus parámetros farmacocinéticos individuales, frente a los datos obtenidos en la cohorte de pacientes que siguieron dosificación estándar. La variable principal de respuesta clínica, definida como alcanzar al menos un 80 % de reducción en la procalcitonina al final del tratamiento fue claramente significativa para la cohorte A, con un 18,18 % de diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo, a favor de dicha cohorte. Otros parámetros de curación clínica como el porcentaje de pacientes que alcanzaron normalización en la PCR y en la procalcitonina (ambos estadísticamente significativos) tras finalizar el tratamiento con el antibiótico fueron también favorables a la cohorte A.

También se incluyó en la definición de respuesta clínica la normalización en la serie blanca del hemograma, sin embargo, en este caso, aunque se observa una clara respuesta en ambas cohortes, la variable no tiene la sensibilidad necesaria para mostrar diferencias significativas entre las mismas.

En cuanto a la respuesta bacteriológica, los cultivos de seguimiento mostraron una erradicación, de los microorganismos involucrados en la infección, estadísticamente significativa a favor de la cohorte que recibió el control farmacocinético (cohorte A).

El hecho de que la cohorte A requiriera, en un elevado porcentaje de pacientes, la reducción en la dosis diaria de meropenem para alcanzar el criterio PK/PD mencionado anteriormente, resalta el hecho del efecto negativo de la sobredosificación.

En este trabajo al no ser uno de los objetivos planteados no se recogieron variables en la metodología que pudieran explicar este hecho, pero la importancia de este plantea la conveniencia de llevar a cabo nuevos trabajos que ayuden a identificar la causa subyacente en los hallazgos de respuesta clínica obtenidos. Resulta especialmente relevante si se observa que antes del emparejamiento en el análisis del puntaje de propensión (Propensity score), los datos de pronóstico negativos como el hecho de sufrir mayor número de cirugías sucias, recibir tratamiento previo de quimioterapia o presentar el SOFA más crítico durante la estancia en UCI son más frecuentes en los pacientes monitorizados, y a pesar de ello y de las reducciones en las dosis de meropenem, tanto la respuesta clínica como microbiológica fue mejor al introducir la herramienta de farmacocinética clínica. Existen distintos trabajos que muestran la utilidad de la monitorización farmacocinética como el llevado a cabo por Barreau et al. [10] con daptomicina por citar un ejemplo.

En la optimización posológica, existe amplia evidencia de que el método con mayor capacidad predictiva es el bayesiano y para su aplicación clínica es necesario disponer de un modelo farmacocinético poblacional que represente al tipo de pacientes en los que se desee realizar la estrategia de dosis y que haya sido validado. En los últimos

años se han producido grandes avances en la metodología farmacocinética poblacional, aunque hasta hace relativamente poco tiempo han primado los métodos paramétricos sobre los no paramétricos. Sin embargo, como se deduce del concepto paramétrico, el asumir una distribución normal para los parámetros farmacocinéticos limita la estimación correcta de la variabilidad interindividual y conduce a clasificar a algunos pacientes como “anómalos” cuando la realidad es que forman parte de la misma población.

En el caso del meropenem los estudios poblacionales publicados se han realizado generalmente con softwares paramétricos [11,12].

La mayor parte de análisis comparativos entre métodos paramétricos y no paramétricos muestran la mayor consistencia matemática de estos últimos y el hecho de que, aunque las medias obtenidas de los parámetros puedan ser similares con ambos métodos, la variabilidad interindividual es sensiblemente superior al emplear los no paramétricos. Por ello, ya que en nuestro trabajo se ha utilizado metodología de farmacocinética no paramétrica (NPAG) incluida en el software Pmetrics® [13] no es de extrañar la amplia variabilidad interindividual observada en los parámetros farmacocinéticos de meropenem. Así, el coeficiente de variación estimado para el volumen aparente de distribución (V) fue del 71,15 %, similar al hallado por otros autores [14]. Estos investigadores, aunque emplean un modelo bicompartimental en lugar del monocompartimental obtenido en el presente trabajo por disponer de un número mucho mayor de muestras por paciente, encuentran también un valor similar de la constante de eliminación del compartimento central y de su variabilidad.

En relación con las covariables incluidas en el modelo farmacocinético poblacional, únicamente el aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula CKD-EPI, mostró un efecto sobre la constante de eliminación (K_e). Ello es lógico, si se considera que aproximadamente el 70 % (50 % -75 %) de la dosis de meropenem se excreta inalterada, en 12 horas, por vía renal. La gran variabilidad farmacocinética

interindividual observada en nuestro estudio apoya la necesidad de monitorización terapéutica de las concentraciones séricas de meropenem en pacientes críticamente enfermos, entre otras poblaciones. De hecho, entre los requisitos que debe cumplir un fármaco para ser sujeto de monitorización farmacocinética se encuentra el presentar una amplia variabilidad interindividual y baja variabilidad intraindividual. Esta última medida de variabilidad no ha sido bien caracterizada en el estudio ya que en la práctica habitual rara vez se han confirmado los parámetros farmacocinéticos con una segunda o tercera monitorización. En los pocos casos en los que se ha realizado un segundo control farmacocinético ha sido por cambio brusco en la función renal del paciente o en los balances hídricos por lo que no es esperable una similitud en los parámetros cinéticos.

Las simulaciones de Monte Carlo estimadas en este modelo no paramétrico mostraron que los regímenes de infusión de 3 horas tienen mayor probabilidad de alcanzar el objetivo de PK / PD respecto a las infusiones de 0,5 horas en los pacientes críticos, algo por otra parte que ya había sido demostrado por otros investigadores [15,16,17]. La administración en 3 horas también es factible desde el punto de vista de estabilidad fisicoquímica ya que el meropenem en solución de cloruro sódico 0,9 % es estable a temperatura ambiente durante al menos 12 h [18].

Además de los beneficios clínicos, la integración de la monitorización farmacocinética de meropenem en pacientes críticos en la práctica clínica habitual disminuye los costes respecto a la dosificación con pauta estándar. El coste por paciente tanto en meropenem, como en los materiales para preparación y administración, como en tiempo de personal de enfermería, es significativamente inferior en el grupo con ajuste posológico por PK/PD y esta disminución de costes supera ampliamente el coste adicional de la monitorización.

Otros costes analizados en este estudio fueron los correspondientes a la hospitalización y las reacciones adversas, sin embargo, un cambio en ambos es más difícilmente atribuible al tratamiento con meropenem y requieren un tamaño de

muestra más amplio para mostrar diferencias estadísticamente significativas. El presente estudio tiene un número de pacientes limitado y a pesar de haberse observado un coste medio inferior en la estancia, esta diferencia no es estadísticamente significativa, debido a la incertidumbre en torno a esta estimación. Esta incertidumbre se traslada al cálculo del coste total por paciente, incluyendo todos los conceptos, y al ser el componente con mayor carga económica se traduce en que la diferencia en el coste total entre los pacientes de ambas cohortes no sea estadísticamente significativa y su intervalo de confianza sea amplio.

Entre las fortalezas del análisis económico realizado se encuentra que se han incluido otros costes asociados a la terapia con meropenem como materiales de preparación y administración, tiempo del personal sanitario, hospitalización y reacciones adversas, y no solamente sólo los costes de los medicamentos como otros estudios [19,20]. Es preciso recalcar la ventaja de ser un estudio naturalístico y, por tanto, es capaz de reflejar la práctica clínica asistencial, y no se trata de un escenario no real como el de un ensayo clínico. Además, no ha sido necesario realizar gran cantidad de estimaciones como ocurre con los análisis basados en modelos.

El hecho de que se haya tratado de un estudio observacional limita la calidad de la evidencia que proporciona, aunque se tomaron medidas para reducir las limitaciones de este tipo de modelo de estudio como es la reducción de los sesgos de selección por aplicación del índice de propensión (PS). Tras su utilización las cohortes quedaron equilibradas en la totalidad de las variables analizadas y por tanto los resultados obtenidos son fiables.

Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, nuestros resultados deben valorarse con precaución y considerar que se trata de una investigación piloto. Es importante resaltar que, aunque el proyecto se llevó a cabo en un solo hospital y la muestra de pacientes incluida fue pequeña, refleja muy bien la gran variedad de diagnósticos infecciosos diferentes existentes en las unidades de cuidados intensivos durante la práctica clínica habitual.

Otra limitación de nuestro estudio es que, aunque la mejoría clínica se utiliza con frecuencia como variable de resultado, su definición no está estandarizada y ello dificulta la comparación con otros estudios.

4.1. Bibliografía

1. Miles MV, Li L, Lakkis H, et al. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. *Ther Drug Monit.* 1997; 19 : 265-270.
2. Avent ML, Teoh JL, Lees J, et al. Comparing 3 methods of monitoring gentamicin concentrations in patients with febrile neutropenia. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 592-601.
3. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 32-40.
4. Perrott J, Mabasa VH, Ensom MHH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 557-64.
5. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2974–2978.
6. Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 32–38.
7. Wittau M, Scheele J, Kurlbaum M, et al. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after

- Laparoscopic Intraperitoneal Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 6241-7.
8. EUCAST: Clinical breakpoints for bacteria [Internet]. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 9. CLSI: Standards documents for public review [Internet]. Disponible en: <https://clsi.org/standards-development/documents-for-public-review/>
 10. Barreau S, Benaboud S, Kerneis S, et al. Staphylococcus aureus osteo-articular infection: usefulness of the determination of daptomycin serum concentration to explain a treatment failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016; 54: 923-927.
 11. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 1337-9.
 12. De Stoppelaar F, Stolk L, Van Tiel F, et al. Meropenem pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 150-1.
 13. Neely MN, Van Guilder MG, Yamada WM, et al. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit.* 2012; 34: 467-76.
 14. Mathew S, Mathew B, Neely M, et al. A Nonparametric pharmacokinetic approach to determine the optimal dosing regimen for 30-minute and 3-hour meropenem infusions in critically ill patients. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2016; 38: 593-599.

15. Wang Z, Shan T, Liu Y, et al. Comparison of 3-hour and 30-minute infusion regimens for meropenem in patients with hospital acquired pneumonia in intensive care unit: a randomized controlled clinical trial. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014; 26: 644-9.
16. Zhenwei Yu, Xiaoping Pang, Xuqi Wu, et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. 2018 [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201667>
17. Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, et al. Evaluation of Meropenem Extended Versus Intermittent Infusion Dosing Protocol in Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care*. 2018 [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/088506661878426>
18. Carlier M, Stove V, Verstraete AG, et al. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 81: 283-287.
19. Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Ther Drug Monit*. 1987; 9: 306-10.
20. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, et al. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit*. 1990; 12: 419-26.

5. CONCLUSIONES

1. La monitorización farmacocinética de meropenem ha demostrado ser una estrategia terapéutica útil al conducir a una mayor efectividad en el tratamiento antiinfeccioso de los pacientes críticos ya que consigue que cada paciente alcance el cumplimiento del criterio PK/PD acorde a sus características y a las del germen implicado.
2. El beneficio terapéutico se ha observado tanto al evaluar parámetros clínicos como la normalización de la PCR, de la procalcitonina o de la temperatura corporal como parámetros microbiológicos al conseguir la erradicación significativa de los microorganismos previamente aislados. Se ha comprobado la idoneidad de la procalcitonina como biomarcador de elección para el empleo de los antiinfecciosos.
3. En un 66,23 % de los pacientes se requirió modificar el régimen posológico estándar y en el 90,1 % de los mismos fue necesaria la disminución de la dosis diaria de meropenem. A pesar de dicha reducción los resultados clínicos y bacteriológicos fueron superiores a las pautas estándares lo que hace necesario plantear la hipótesis de los efectos negativos de la sobredosificación, que a menudo se obvian en el empleo de los antibióticos betalactámicos. También los resultados obtenidos indican la necesidad de reflexionar sobre las recomendaciones de empleo de altas dosis de meropenem en pacientes críticos preconocidas en base a datos teóricos.
4. Se ha observado que los datos de concentración sérica de meropenem se describen adecuadamente con un modelo monocompartimental con constante de eliminación de primer orden. El hecho de emplear para la modelización farmacocinética un programa no paramétrico permite describir la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de una manera más ajustada a la realidad.

5. A pesar de haber utilizado numerosas variables para el estudio de su efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de meropenem únicamente se encontró significativa la creatinina sérica en relación con la constante de eliminación, algo por otra parte, lógico por la dependencia renal de la eliminación de este antibiótico.
6. En contraste con los datos clínicos reales mostrados en el capítulo 3.1, las simulaciones de Monte Carlo realizadas en el capítulo 3.2 empleando una CMI epidemiológica y diferentes esquemas de dosificación muestran un escenario de mayor dificultad en la consecución del objetivo PK/PD. Esto pone énfasis en la necesidad de la lectura experta de las publicaciones que realizan simulaciones de Monte Carlo con parámetros epidemiológicos y es importante poner especial precaución al emplear sus recomendaciones en la práctica clínica.
7. Las simulaciones de Monte Carlo realizadas muestran que los regímenes de infusión de meropenem en 3 horas son superiores en el logro de los objetivos PK/PD a las infusiones de 0,5 horas, en los pacientes críticos, aunque se podría deber al empleo en dichas simulaciones de CMI elevadas.
8. El ajuste posológico de meropenem mediante PK/PD, en los pacientes críticos estudiados, tiene un menor coste asociado a la terapia con este antibiótico que la dosificación estándar en base a ficha técnica debido a la reducción en las dosis diarias del antibiótico.

9. Los pacientes con monitorización farmacocinética de meropenem presentan significativamente menores costes en este medicamento, en el material necesario para su preparación y administración, y en el tiempo del personal sanitario que los pacientes que reciben la dosis del antibiótico según ficha técnica. Esta disminución de costes supera ampliamente el coste adicional de la monitorización. También se observa una disminución, no significativa, del coste medio atribuible a la hospitalización en los sujetos con ajuste mediante PK/PD.

10. No se ha podido demostrar la ventaja del empleo de la monitorización farmacocinética de meropenem en la incidencia de efectos adversos. Uno de los principales motivos para ello es la falta de estandarización en la recogida de estos efectos en la historia clínica. Se recomienda realizar un estudio con mayor número de pacientes, multicéntrico, prospectivo y controlado para confirmar estos resultados.

CONCLUSIONS

1. Therapeutic drug monitoring of meropenem therapy is a useful strategy that leads to greater effectiveness in the treatment of infection in critically ill patients and it ensures that each patient achieves the PK/PD criterion according to their characteristics and those of the germ involved.
2. Therapeutic benefit was observed in terms of clinical parameters, such as CRP level reduction, procalcitonin level reduction, and body temperature decline, as well as microbiological parameters when significant eradication of previously isolated microorganisms is achieved. Procalcitonin has proven to be a useful biomarker for the use of antibiotics.
3. 66.23 % of patients required standard treatment regimen modification, and 90.1 % of them required meropenem dose reduction in order to achieve PK/PD criterion. Regardless, clinical and bacteriologic results were superior in these patients what makes necessary to evaluate on further studies the negative effects of overdosification that are often overlooked during beta-lactam antibiotic use. It is important to reflect on recommendations for the use of high doses of meropenem based on theoretical data.
4. Meropenem serum concentrations were adequately described using a mono-compartmental model associated to a first-order elimination rate constant. The use of a non-parametric program for pharmacokinetic modeling rendered a more accurate description of pharmacokinetic parameter variability.
5. Several variables were employed to analyze its influence on meropenem pharmacokinetic parameters. Serum creatinine was the only variable found to be relevant in terms of its relationship to the elimination rate constant. This seems logical due to the known effect of renal function in the elimination of this antibiotic.

6. In contrast to the clinical data shown in chapter 3.1, the Monte Carlo simulations described in chapter 3.2, employing an epidemiologic MIC and different dose regimens, uncover a scenario where the PK/PD objective was harder to achieve. This emphasizes the need for expert review of publications using Monte Carlo simulations with epidemiologic data and it is important to be especially careful when we use their recommendations in clinical practice.
7. The Monte Carlo simulations proved that 3-hour infusion regimens are superior in their attainment of PK/PD objectives to 0.5-hour infusions in the critically ill patients, although it may be due to the use of simulations with high MICs.
8. Meropenem optimization according to PK/PD has lower costs associated to this drug therapy than standard dosage regimens guided by the product information due to the reduction in daily doses of the antibiotic.
9. Patients with meropenem optimization according to PK/PD have significantly lower drug, preparation and administration, and health personnel costs than those that receive standard meropenem dosage regimens. This decrease in cost greatly exceeds the cost of the therapeutic drug monitoring. A non-significant decrease in mean hospitalization cost is also observed with PK/PD.
10. The advantage of meropenem pharmacokinetic monitoring in the incidence of adverse effects has not been proven. One of the main reasons for this is the lack of standardization in the collection of these effects in the electronic medical records. It is necessary a multicentre, prospective, controlled study that includes a larger number of patients to confirm these results.