



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESIS DOCTORAL

Análisis farmacocinético/farmacodinámico del tratamiento antimicrobiano en pacientes críticos con neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica

Presentada por

Adela Benítez-Cano Martínez

Para optar al grado de Doctora en la Facultad de Medicina
de la Universitat Autònoma de Barcelona

Directores de la tesis:
Santiago Grau Cerrato
Silvia Bermejo Martínez
Enric Samsó Sabe

Tutor de la tesis:
Manuel Pera Román

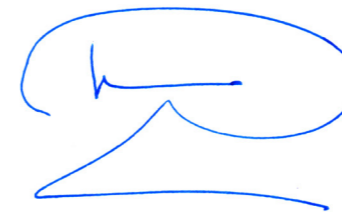
Departamento de Cirugía
Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas
Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2022

SANTIAGO GRAU CERRATO, Profesor Agregado Interino del Departamento de Farmacología de la Universitat Pompeu Fabra; ENRIC SAMSÓ SABE, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra; SILVIA BERMEJO MARTÍNEZ, Profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona y MANUEL PERA ROMÁN, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

HACEN CONSTAR:

Que la Tesis Doctoral “Análisis farmacocinético/farmacodinámico del tratamiento antimicrobiano en pacientes críticos con neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica”, presentada por la licenciada Adela Benítez-Cano Martínez, ha sido realizada bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa delante del tribunal correspondiente para aspirar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

Y, para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo el presente documento en Barcelona a 18 de febrero de 2022.



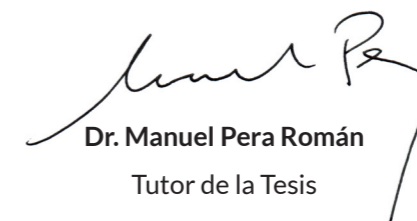
Dr. Santiago Grau Cerrato
Director de la Tesis



Dr. Enric Samsó Sabe
Director de la Tesis



Dra. Silvia Bermejo Martínez
Directora de la Tesis



Dr. Manuel Pera Román
Tutor de la Tesis

A mi padre. Gracias por enseñarme la importancia de amar lo que uno hace y nunca perder las ganas de aprender. Sé que te hubiera encantado leer este trabajo.

A mi madre, por transmitirme la fuerza y la pasión en todo lo que hace.

A ambos, por creer siempre en mí y darme su amor incondicional.

A mis abuelos, por una infancia maravillosa.

A Amelia y a su increíble familia, por estar siempre a mi lado y entenderme cuando ni yo lo hago.

A Chus, mi mitad, mi equilibrio y mi cordura.

ABREVIATURAS

AUC	<i>Área bajo la curva / Area under the curve</i>
BAL	<i>Lavado broncoalveolar / Bronchoalveolar lavage</i>
BGN	<i>Bacteria Gram negativa</i>
BGP	<i>Bacteria Gram positiva</i>
BLEE	<i>Betalactamasa de espectro extendido</i>
CL	<i>Aclaramiento/Clearance</i>
CMI	<i>Concentración mínima inhibitoria</i>
Cmin	<i>Concentración mínima</i>
Cmax	<i>Concentración máxima</i>
CMS	<i>Colistimetato de sodio</i>
CPM	<i>Concentración preventiva de mutantes</i>
DC	<i>Dosis de carga</i>
DS	<i>Desviación estándar</i>
ELF	<i>Líquido de revestimiento epitelial / Epithelial lining fluid</i>
EPA	<i>Efecto postantibiótico</i>
fT>CMI	<i>Tiempo por encima de la CMI</i>
FRGMR	<i>Factores de riesgo para gérmenes multirresistentes</i>
HPLC	<i>Cromatografía líquida de alta eficacia / High performance liquid chromatography</i>
MDR	<i>Multirresistente / Multidrug-resistant</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina / Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MUI	<i>Millón de Unidades Internacionales</i>
NAH	<i>Neumonía de adquisición hospitalaria</i>
NAVM	<i>Neumonía asociada a ventilación mecánica</i>
NN	<i>Neumonía nosocomial</i>

PC	<i>Perfusión continua</i>
PD	<i>Farmacodinámica</i>
PDR	<i>Panresistente / Pandrug-resistant</i>
PE	<i>Perfusión extendida</i>
PI	<i>Perfusión intermitente</i>
PK	<i>Farmacocinética</i>
PK/PD	<i>Farmacocinética/farmacodinámica</i>
PTA	<i>Tasa de probabilidad de éxito de tratamiento / Probability of Target Attainment</i>
TDM	<i>Monitorización terapéutica de antimicrobianos / Therapeutic Drug Monitoring</i>
TFG	<i>Tasa de filtrado glomerular</i>
RIQ	<i>Rango intercuartílico</i>
Vd	<i>Volumen de distribución</i>
VM	<i>Ventilación mecánica</i>
UCI	<i>Unidad de Cuidados Intensivos</i>
UCQ	<i>Unidad de Críticos Quirúrgicos</i>
XDR	<i>Extremadamente resistente / Extensively drug-resistant</i>

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto nació hace 7 años en Oporto cuando, a raíz de una beca sobre infecciones en el paciente crítico, descubrí lo que ya intuía: mi pasión por el mundo de las infecciones. A la vuelta con una idea, empezó a materializarse uno de los dos trabajos que conforman esta tesis. Buscando ayuda para ponerlo en marcha conocí, por el camino, a los profesionales que se dedican al mundo de la farmacocinética y la farmacodinámica de los antimicrobianos y que no sólo me ofrecieron su ayuda desinteresada, sino que además me aceptaron como una más del grupo, haciendo posible la realización del segundo trabajo de esta tesis y, paralelamente, de muchos otros. Por esto, mi agradecimiento a todas las personas que han participado en este proyecto.

Gracias a mis directores de tesis y a mi tutor.

Al Dr. Grau por ayudarme siempre, desde el día en que lo conocí, con este y prácticamente todos mis proyectos. Por transmitirme la pasión por la farmacología y la investigación y, sobre todo, por tener siempre una palabra amable.

A la Dra. Bermejo, por ser la primera persona que creyó en mí cuando era residente y me inició en el mundo de las neumonías con un proyecto que aún hoy compartimos. Por animarme siempre y darme buenos consejos y, sobre todo, por ser mi amiga.

Al Dr. Samsó, por transmitirme su pasión por la medicina, por estar siempre dispuesto a compartir conocimientos y, sobre todo, por enseñarme a no conformarme nunca con la respuesta fácil.

Al Dr. Pera, por ayudarme y guiarme con los pasos a dar durante estos años de trabajo doctoral.

A Luisa Sorlí y a Sonia Luque, por ayudarme en estos proyectos durante su realización, en el análisis de los datos y en la elaboración de las publicaciones. Gracias por permitirme formar parte de vuestro grupo, por ser mi ejemplo a seguir y, sobre todo, por vuestra amistad.

A Nuria Campillo, una gran profesional sin la cual no podríamos llevar a cabo ninguno de nuestros proyectos.

Gracias a mis compañeros de Anestesia que me han ayudado de alguna u otra forma durante estos años. En especial a dos personas a las que siempre he admirado, que en su día me transmitieron la pasión por el paciente crítico y que siempre han tenido un oído y mucha paciencia para escuchar mis múltiples quejas: Lluís Aguilera y Juan Carlos Álvarez.

Por supuesto, a Marc Sadurní, por su infinita paciencia conmigo y su gran amistad.

A Isabel Ramos, por ayudarme en la recogida de casos y, sobre todo, por ser mi compañera todos estos años.

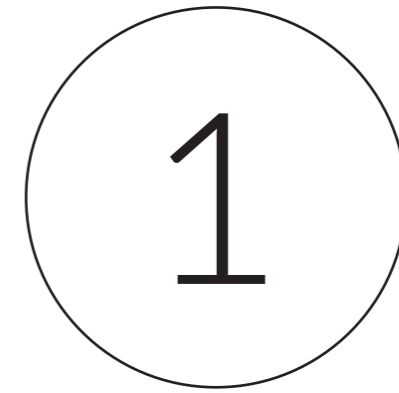
A las enfermeras, auxiliares y camilleros de Reanimación que de una forma u otra han participado desinteresadamente en estos proyectos y que hacen siempre mucho más de lo que les corresponde para asegurar el bienestar de nuestros pacientes.

A mis jefes. Al Dr. Escolano por ayudarme con la financiación de parte de los trabajos de esta tesis y por su ayuda en lo personal siempre que se la he pedido. Al Dr. Adalia, por ser un soplo de aire fresco, por su entusiasmo, por creer en este proyecto, en nuestra unidad y en nuestro servicio. Y más aún: por creer en mí.

Al Dr. Horcajada, por permitirme formar parte del Grupo investigación en patología infecciosa y antibioterapia del IMIM del cuál es coordinador.

Y, sobre todo, a mis pacientes y sus familias, sin los que no podríamos investigar y que hacen de esta profesión mucho más que un trabajo.

9	ABREVIATURAS
11	AGRADECIMIENTOS
15	1. INTRODUCCIÓN
17	1.1. Conceptos de farmacocinética y farmacodinámica
17	1.1.1. Principios básicos de farmacocinética y farmacodinámica
21	1.1.2. Alteraciones fisiopatológicas en pacientes críticos y su influencia en la farmacocinética de los antibióticos
24	1.1.3. Aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias en microorganismos implicados en la etiología de las infecciones del paciente crítico
24	1.1.4. Estrategias de optimización farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente crítico
26	1.1.4.1. Monitorización terapéutica de antimicrobianos
27	1.1.4.2. Modelos farmacocinéticos poblacionales y simulación de Montecarlo
29	1.2. Neumonía nosocomial en el paciente crítico
29	1.2.1. Definiciones: neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica
30	1.2.2. Etiología de la neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica
32	1.2.3. Elección del tratamiento antibiótico adecuado: factores de riesgo para la infección por gérmenes multirresistentes
33	1.2.4. Optimización farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento antimicrobiano de la NAH y la NAVM
34	1.2.5. Métodos de medición de las concentraciones plasmáticas e intrapulmonares de antibióticos
40	1.3. Carbapenémicos
40	1.3.1. Mecanismo de acción y características PK/PD
41	1.3.2. Características clínicas e indicaciones
43	1.3.3. Estrategias de optimización PK/PD
44	1.4. Polimixinas
44	1.4.1. Mecanismo de acción y características PK/PD
45	1.4.2. Características clínicas e indicaciones
46	1.4.3. Polimixinas nebulizadas
50	1.5. Antecedentes y justificación del estudio experimental realizado
55	2. HIPÓTESIS DE TRABAJO
59	3. OBJETIVOS
63	4. ESTUDIOS PUBLICADOS Y RESUMEN DE LOS MISMOS
97	5. DISCUSIÓN
111	6. CONCLUSIONES
115	7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos de farmacocinética y farmacodinámica

1.1.1. Principios básicos de farmacocinética y farmacodinámica

La **farmacocinética (PK)** es la ciencia que se encarga del estudio de los procesos a los que un fármaco es sometido durante su paso por el organismo. Dichos procesos comprenden la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.

Algunos de los parámetros PK más relevantes relacionados con los antimicrobianos son los siguientes:

- **Volumen de distribución (Vd):** volumen teórico en el que habría que disolver la cantidad total de un fármaco administrado para que su concentración en todos los órganos o compartimentos fuese igual a la del plasma. Se obtiene dividiendo la dosis del fármaco administrada entre la concentración plasmática observada. Se expresa en L/Kg.
- **Aclaramiento (CL):** es el volumen de plasma que queda libre de fármaco por unidad de tiempo. Se expresa en ml/h.
- **Concentración máxima o pico (Cmax):** máxima concentración alcanzada en un intervalo de tiempo. Se expresa en mg/dL.
- **Concentración mínima (Cmin):** mínima concentración en un intervalo de tiempo. Se expresa en mg/dL.
- **Concentración mínima eficaz (Cmin eficaz):** concentración por encima de la cual se observa el efecto terapéutico. Se expresa en mg/dL.
- **Tiempo máximo (Tmax):** Tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta que alcanza la Cmax. Se expresa en h.

- **Área bajo la curva (AUC):** corresponde a la integral de la concentración de un fármaco en plasma frente a un intervalo de tiempo definido. Las características de absorción, distribución y eliminación del antimicrobiano determinan la curva concentración/tiempo en plasma, de esta se infiere la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado donde, en definitiva, se requiere de este en concentraciones adecuadas para el control de la infección.

Una relación concentración-tiempo durante un período de 24 horas representa la exposición del microorganismo al fármaco durante ese tiempo (AUC_{0-24}). La AUC se expresa en $mg \times h/L$.

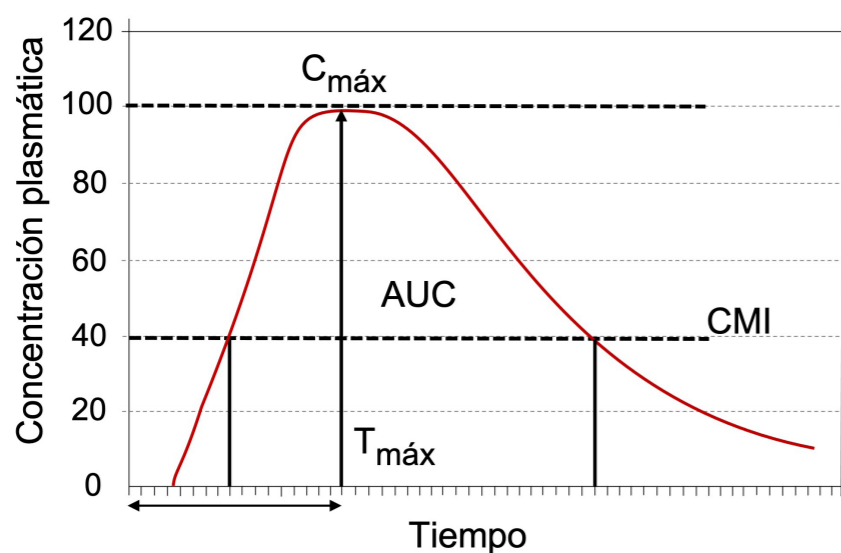


Figura 1. Representación parámetros farmacocinéticos

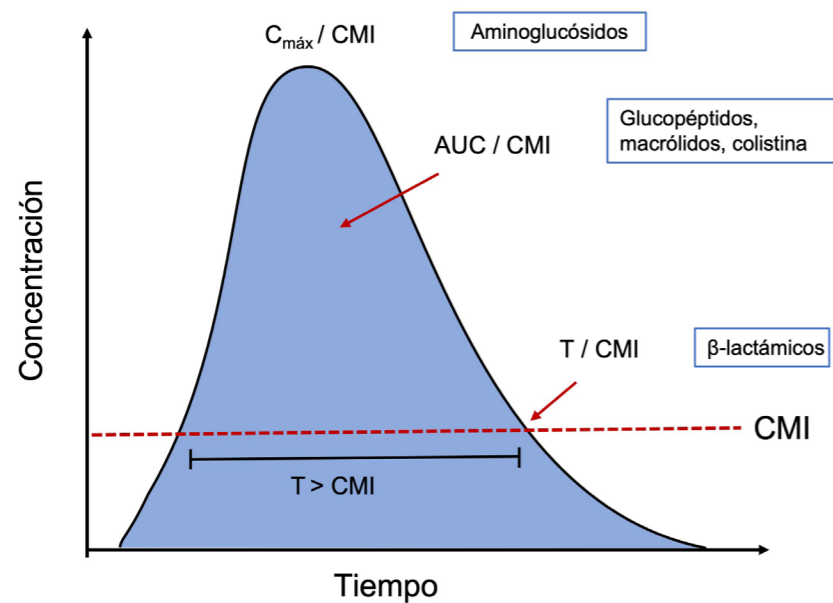
La **farmacodinámica (PD)** estudia la interacción entre el fármaco y su diana en el lugar de acción. En el caso de los antimicrobianos, la PD describe la capacidad del fármaco para eliminar el inóculo bacteriano o inhibir el crecimiento de un determinado microorganismo en el lugar de la infección, es decir, su actividad bactericida o bacteriostática. Este objetivo puede ser alcanzado integrando la información PK del antibiótico con la información sobre la susceptibilidad del microorganismo responsable a la acción de dicho antibiótico (por ejemplo, conociendo la concentración mínima inhibitoria, CMI). La CMI corresponde a la menor concentración del antimicrobiano

(expresada en mg/L o en $\mu g/ml$) que es capaz de inhibir el crecimiento visible de un microorganismo en condiciones estandarizadas ¹.

Los índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), describen la curva de concentración-tiempo asociada con la máxima muerte bacteriana. Es decir, los índices PK/PD cuantifican la actividad de un agente antimicrobiano la cual, a su vez, depende de las concentraciones alcanzadas en el lugar de acción, dependientes del comportamiento PK y de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como la CMI. Por todo esto, las estrategias de tratamiento antimicrobiano basadas en los índices PK/PD están diseñadas para mantener una concentración útil durante un tiempo adecuado en el foco infeccioso, maximizando de esa manera la acción bactericida.

Los antibióticos pueden clasificarse en tres grupos basándose en los índices PK/PD ^{2,3}:

- **Antibióticos concentración dependientes (C_{max}/CMI):** su cinética bactericida hace que se caractericen por ser más eficientes en su actividad a medida que se incrementa su concentración en el sitio de infección. Ejemplos de antimicrobianos con esta dinámica de respuesta son los aminoglucósidos.
- **Antibióticos tiempo dependientes:** su actividad depende del tiempo que las concentraciones libres del fármaco están por encima de la CMI del microorganismo ($fT > CMI$). En general, el hecho de prolongar el tiempo de exposición del fármaco mejora su capacidad bactericida. Un ejemplo de este grupo son los betalactámicos.
- **Antibióticos concentración y tiempo dependientes:** la relación que mejor describe su eficacia es el índice AUC_{0-24}/CMI . El efecto bactericida de este grupo es tiempo dependiente, pero difiere del grupo anterior en que posee efecto postantibiótico (EPA) moderado o prolongado. El EPA es el efecto antibiótico mantenido aún después de tener un nivel sérico por debajo de la CMI requerida para una bacteria en particular. Este es el perfil de actividad de antibióticos como los glucopéptidos, los macrólidos, las quinolonas y las polimixinas.



AUC, área bajo la curva de concentración vs tiempo; CIM, concentración inhibitoria mínima; Cmax, concentración máxima o concentración plasmática pico; Cmin, concentración mínima o concentración plasmática valle.

Figura 2. Curva concentración versus tiempo

Cada clase de antimicrobianos tiene sus propios índices PK/PD definidos por valores numéricos, los cuales pretenden predecir la capacidad de éxito terapéutico (respuesta clínica y microbiológica). Dichos índices varían en función del microorganismo implicado, de su inóculo, de la infección, de su localización y de las condiciones clínicas del paciente.

Tabla 1. Índices PK/PD y valores óptimos para los antibióticos de uso más común en neumonía intrahospitalaria. Adaptada de Sulaiman H et al ⁴.

Antibiótico	Índice PK/PD óptimo	Valor de PK/PD asociado a eficacia clínica
Piperacilina-Tazobactam	% fT > CMI	50
Ceftazidima	% fT > CMI	60
Imipenem	% fT > CMI	40
Meropenem	% fT > CMI	40
Doripenem	% fT > CMI	40
Colistina/Polimixina	AUC ₀₋₂₄ /CMI	20
Vancomicina	AUC ₀₋₂₄ /CMI	350-400
Levofloxacino	AUC ₀₋₂₄ /CMI	80 ^a
Ciprofloxacino	AUC ₀₋₂₄ /CMI	>125 ^a
Linezolid	AUC ₀₋₂₄ /CMI y % fT > CMI	80-100 85
Tigeciclina	AUC ₀₋₂₄ /CMI	>17.9

1.1.2. Alteraciones fisiopatológicas en pacientes críticos y su influencia en la farmacocinética de los antibióticos

Se puede definir un paciente en estado agudo crítico como aquel que presenta alteración de uno o más de los principales sistemas fisiológicos debido a lesiones o enfermedades, con pérdida de su autorregulación, que requiere soporte artificial de sus funciones vitales, asistencia continua y que es potencialmente recuperable. Los pacientes críticos presentan importantes alteraciones fisiopatológicas que pueden afectar al comportamiento PK de los antibióticos. Dichas alteraciones están causadas tanto por la propia enfermedad subyacente como por la multitud de intervenciones terapéuticas a las que estos pacientes se ven sometidos. Todos estos factores pueden alterar el comportamiento PK de los antibióticos, con especial repercusión sobre el Vd y el CL. Dichas alteraciones pueden dar lugar a concentraciones supra o infraterapéuticas de los fármacos cuando se administran a dosis estándares.

En pacientes críticos con infecciones, la expresión de mediadores inflamatorios y la liberación de toxinas procedentes de los microorganismos implicados derivan en alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo, daño endotelial y aumentos de la permeabilidad capilar. Los aumentos de permeabilidad dan lugar a una salida del

líquido intravascular hacia el espacio intersticial, ocasionando el conocido tercer espacio ⁵. El incremento del volumen del espacio intersticial causa un aumento del Vd con la consiguiente disminución de las concentraciones plasmáticas de los fármacos empleados. Esta pérdida aparente del volumen vascular es el motivo por el cual las estrategias de reanimación incluyen la administración agresiva de gran cantidad de líquidos intravenosos con el fin de restaurar el volumen intravascular. Sin embargo, esto produce una mayor pérdida de líquidos hacia el llamado tercer espacio. Los procesos sépticos y los estados de shock se acompañan de estados de hipoperfusión tisular y distintos grados de hipotensión arterial, siendo necesario, con frecuencia, el empleo de fármacos vasoactivos. Estas y otras intervenciones, como el empleo de ventilación mecánica (VM) y los circuitos de circulación extracorpórea, dan lugar a alteraciones en el Vd de muchos fármacos, principalmente los antibióticos que presentan características hidrofílicas como los betalactámicos y los aminoglucósidos.

Por otra parte, aunque en pacientes críticos es frecuente la presencia de distintos grados de fracaso renal, en ocasiones se observan estados hiperdinámicos, con un aumento del flujo sanguíneo a distintos órganos incluidos los riñones. Como resultado pueden aparecer disminuciones o aumentos en las tasas de filtrado glomerular (TFG). Se estima que hasta un 65% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan tasas de CL renal elevadas (hiperfiltración), definidas como $TFG > 130 \text{ mL/min}$ ⁶. Los pacientes jóvenes, los politraumáticos, aquellos en fases iniciales de la sepsis y los grandes quemados son susceptibles de presentar TFG elevadas ^{7,8}. Los incrementos en la TFG suponen un aumento del CL de los fármacos desde el compartimento central. Así mismo, en pacientes críticos es frecuente la presencia de distintos grados de insuficiencia renal, expresados como disminución de las TFG, lo cual conlleva un descenso del CL de aquellos fármacos eliminados por esta vía. Los cambios en el CL se relacionan de manera directa con las concentraciones plasmáticas de antibióticos y estas, a su vez, determinan la dosis de mantenimiento necesaria para mantener unos niveles estables del fármaco.

En general, el grado en el que los cambios fisiopatológicos afectan a la PK de los antibióticos depende de sus características fisicoquímicas. En este sentido, los antibióticos se clasifican en hidrofílicos y lipofílicos. Los fármacos hidrofílicos, como los betalactámicos, aminoglucósidos y la colistina presentan Vd pequeños, limitándose su distribución al

espacio intravascular, con escasa capacidad de penetración en el interior de las células y los tejidos. Estos antibióticos, por tanto, se ven enormemente alterados en relación con los cambios en el Vd. Cuando se produce un aumento del componente extracelular, las concentraciones del fármaco disminuyen. Así mismo, los cambios en el Vd deben tenerse en cuenta a la hora de elegir las dosis iniciales en este tipo de fármacos siendo, en muchas ocasiones, necesario el empleo de las llamadas dosis de carga (DC), a fin de alcanzar, lo antes posible, concentraciones terapéuticas ^{9,10}. Por otra parte, los fármacos hidrofílicos como los betalactámicos tienen un CL predominantemente renal, por lo que las alteraciones en las TFG conllevan distintos grados de modificaciones del CL de estos fármacos, dando lugar a su acumulación o a concentraciones subterapéuticas ⁶. Los antibióticos lipofílicos, con gran capacidad para penetrar en el interior de las células y el tejido adiposo, no se ven tan alterados por las modificaciones en el Vd ¹¹⁻¹³.

Muchos de los regímenes de dosificación empleados en la actualidad están estratificados únicamente dependiendo del grado de función renal y basados en la información obtenida en estudios realizados en voluntarios sanos o pacientes no críticos. Sin embargo, en los últimos años son muchas las publicaciones que han puesto de manifiesto la gran variedad de alteraciones fisiopatológicas que pueden estar presentes en el paciente crítico, afectando, a su vez, a las concentraciones de los fármacos empleados y sugiriendo la necesidad del diseño de nuevos regímenes de dosificación ^{6,7,9,11,14-16}.

Estudios recientes demuestran que hasta un 16% de los pacientes ingresados en UCI que recibe tratamiento antibiótico presenta niveles infraterapéuticos de fármacos a las dosis recomendadas hasta el momento ^{12,14,17}. El empleo de regímenes de dosificación inadecuados, que no tengan en cuenta las características especiales de este subgrupo de pacientes, conlleva un riesgo de exposición a concentraciones insuficientes de los fármacos, incrementando el riesgo de fracaso terapéutico y promoviendo la selección de microorganismos multirresistentes (MDR) ^{11,18}.

Los ajustes de dosificación basados en la información obtenida de la monitorización terapéutica de las concentraciones de antimicrobianos, así como el empleo de estrategias de optimización PK/PD han demostrado mejorar los resultados clínicos y disminuir el número de efectos adversos, especialmente en pacientes críticos con infecciones graves ^{12,13,15}.

1.1.3. Aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias en microorganismos implicados en la etiología de las infecciones del paciente crítico

La potencia de los antibióticos *in vitro* se basa en la medición de la CMI para un determinado microorganismo. La CMI es un elemento determinante, frecuentemente obviado, de los índices PK/PD a la hora de determinar la actividad antimicrobiana. Se ha descrito una tendencia a la presencia de CMI más elevadas en infecciones de pacientes críticos con sepsis o shock séptico en comparación con los pacientes fuera del contexto de UCI¹⁹⁻²³. Los incrementos en los valores de la CMI precisan incrementos en las dosis con el objetivo de aumentar las concentraciones de los antibióticos y conseguir alcanzar la máxima eficacia atendiendo a los valores ideales de los índices PK/PD, siempre sin superar el umbral de toxicidad de estas moléculas. Sin embargo, hasta hace algunos años las dosis utilizadas habitualmente en pacientes de UCI eran similares a las de pacientes en otras unidades de hospitalización, con el consiguiente riesgo de obtener concentraciones insuficientes y el subsiguiente fracaso terapéutico y desarrollo de resistencias¹².

Por otra parte, con el objetivo de suprimir el desarrollo de resistencias se ha propuesto el uso de regímenes de dosificación basados en el empleo de la concentración preventiva de mutantes (CPM) en lugar de la CMI. La CPM se define como la concentración de antibiótico que no permite el crecimiento de mutantes resistentes en una población sensible. La CPM es un objetivo numérico útil a la hora de prevenir o disminuir la probabilidad de desarrollo de resistencias durante un tratamiento^{24,25}. Sin embargo, las dosis necesarias para alcanzar la CPM conllevarían, en muchas ocasiones, concentraciones cercanas o que superan los niveles tóxicos, por lo que dicha estrategia no sería una opción viable para la mayoría de los antibióticos²⁶. Hasta el momento, muy pocos estudios han evaluado los regímenes de dosificación necesarios para alcanzar los objetivos PK/PD en función de la CPM.

1.1.4. Estrategias de optimización farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente crítico

A pesar de que en la actualidad está ampliamente aceptado el concepto del paciente crítico como una subpoblación “especial”, en la que están presentes una multitud de

factores que pueden alterar la PK de los antibióticos, en la práctica clínica no siempre se tienen en cuenta estas características²⁷. En general, hasta hace pocos años las guías internacionales centraban su interés en la elección del tratamiento antibiótico adecuado administrado en el momento correcto²⁸. Se define un tratamiento como adecuado si presenta actividad *in vitro* demostrada frente al microorganismo causal, es decir, si los microorganismos implicados en una determinada infección son sensibles *in vitro* al tratamiento empírico inicial escogido. Sin embargo, los datos de sensibilidad antibiótica no aportan información sobre las dosis, pudiendo encontrarnos ante situaciones de fracaso terapéutico a pesar de que la elección del antimicrobiano haya sido correcta. El éxito terapéutico no depende únicamente de la interacción entre el fármaco y el microorganismo, sino también de la capacidad del fármaco para alcanzar una determinada concentración en el lugar de la infección, de las defensas del huésped y de la virulencia de los microorganismos implicados²⁹. Los índices PK/PD tienen en cuenta la relación entre las concentraciones del antibiótico en el lugar de la infección y la CMI de un determinado microorganismo. El conocimiento de esta relación permite el cálculo de aquellas dosificaciones con mayor probabilidad de alcanzar una actividad bactericida máxima. Es así como se puede contribuir a alcanzar la antibioterapia óptima, definida como aquel régimen terapéutico basado en la elección del antibiótico y la dosis de este que consiga el mejor resultado clínico con el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias.

Las estrategias de optimización PK/PD del tratamiento antibiótico están basadas en el conocimiento acerca de las características fisicoquímicas de los fármacos, las alteraciones PK presentes en los pacientes y en las características PD de los antibióticos. Para antibióticos con actividad concentración-dependiente, cuyo objetivo es alcanzar una determinada Cmax respecto a la CMI (Cmax/CMI), los ajustes en la dosificación están basados en incrementos de la dosis. Para antibióticos tiempo-concentración dependientes, cuyo objetivo es lograr la máxima exposición del antimicrobiano (AUC/CMI) se emplean optimizaciones de las dosis gracias a la presencia de un efecto postantibiótico prolongado. Para los antibióticos tiempo-dependientes, cuyo objetivo es aumentar el tiempo durante el cual las concentraciones del fármaco se encuentran por encima de la CMI ($fT > CMI$), se emplean ajustes en la frecuencia o modos de administración (empleo de perfusiones extendidas (PE) o continuas (PC)) en lugar de intermitentes).

Estos conceptos pueden ser aplicados a un gran número de antibióticos en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, son los pacientes críticos con infecciones causadas por microorganismos con baja sensibilidad antibiótica aquellos que más pueden beneficiarse de este tipo de estrategias, habiéndose demostrado una disminución de los días de estancia hospitalaria, aumento de las tasas de curación clínica e incluso de la supervivencia asociada a su empleo³⁰⁻³².

1.1.4.1. Monitorización terapéutica de antimicrobianos

La monitorización terapéutica de niveles de antimicrobianos (TDM) es una estrategia clínica centrada en la cuantificación de las concentraciones de antimicrobianos en distintos líquidos corporales, generalmente en plasma, a partir de muestras sanguíneas. Los programas de TDM han sido clásicamente empleados con el objetivo de disminuir la toxicidad asociada al uso de determinados grupos de antibióticos como los aminoglucósidos y los glucopéptidos, aunque en los últimos años se han ampliado a un gran número de antibióticos con el objetivo de mejorar su eficacia.

Los programas de TDM se basan en el ajuste de dosis a partir de la medición de las concentraciones plasmáticas de un determinado antibiótico durante un intervalo de tiempo en función de sus características PK/PD. En muchas ocasiones, el empleo de nomogramas permite realizar ajustes de dosis a partir de una o más características del paciente que pueden alterar la PK de los fármacos a estudio³³. Los ajustes de dosificación basados en el empleo de nomogramas validados han demostrado mejorar la probabilidad de alcanzar los objetivos PD frente al uso de las dosis convencionales^{34,35}. Sin embargo, esta estrategia no tiene en cuenta la variabilidad intra e interindividual y está generalmente basada en estudios realizados en pacientes no críticos. En este sentido, se han diseñado métodos de estimación bayesiana para predecir las concentraciones séricas de los pacientes, permitiendo un ajuste de dosis más preciso e individualizado^{9,36}. Hay que destacar que la teoría de Bayes describe que la probabilidad “*a priori*” de una hipótesis se ve transformada en una probabilidad “*a posteriori*” una vez incorporada la evidencia que aportan los datos. De esta forma, interviene la información actual del paciente que son las concentraciones plasmáticas del fármaco obtenidas en equilibrio y una información previa que es el comportamiento farmacocinético en la población de característi-

cas fisiopatológicas similares al paciente monitorizado (modelo farmacocinético poblacional).

1.1.4.2. Modelos farmacocinéticos poblacionales y simulación de Montecarlo

Los **modelos PK poblacionales** describen la relación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas y una serie de covariables clínicas en una población de pacientes. Dichos modelos combinan información PD previa (derivada de estudios *in vitro* o clínicos) con datos clínicos PK, teniendo en cuenta la variabilidad. Su utilidad en el medio hospitalario está reconocida ya que permiten elaborar regímenes de dosificación en pacientes de los que no se dispone de parámetros PK individuales. Estos modelos tienen en cuenta la variabilidad PK presente en los pacientes críticos, realizando simulaciones para las dosis necesarias a fin de alcanzar distintos objetivos PD en varios escenarios clínicos (tipo de infección, severidad de la enfermedad, grado de inmunosupresión)³⁶. Se requieren suficientes datos de concentración sérica del fármaco para obtener estimaciones de los parámetros PK de cada individuo y suficientes individuos para que sean representativos de la población de pacientes. Las características de dicha población incluyen: 1) los valores medios de los parámetros, 2) la relación cuantitativa con las características fisiológicas del individuo (ej. peso corporal, función hepática, renal, cardíaca, etc.) y 3) su variabilidad entre la población de pacientes. Estos tres aspectos de la distribución de los parámetros PK son fundamentales para el diseño de regímenes de dosificación en un paciente concreto³⁷.

Estos modelos suelen tener como objetivo valorar la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico en una población, infección y microorganismos determinados.

Dada la gran variabilidad PK presente en pacientes críticos con distintas patologías y el escaso número de pacientes que es posible incluir en los estudios PK poblacionales, el empleo de estrategias de maximización de datos es una herramienta útil para guiar la práctica clínica cuando se dispone de información PK suficiente. La **simulación de Montecarlo** es una técnica matemática computarizada que permite “expandir” el tamaño de una muestra, permitiendo realizar predicciones sobre todos los resultados posibles asociados a diferentes estrategias terapéuticas como cambios en la dosis o frecuencia de administración y las posibles consecuencias que estos tienen en relación

con el resultado clínico ³⁸. La simulación de Montecarlo es un método estadístico utilizado para resolver problemas matemáticos complejos a través de la generación de variables aleatorias. Debe su nombre al casino del principado de Mónaco, donde la ruleta es el juego más famoso y también el ejemplo más sencillo de mecanismo que permite generar números aleatorios. El objetivo principal de la simulación de Montecarlo es intentar imitar el comportamiento de variables reales para poder analizar o predecir cómo van a evolucionar. Este tipo de técnicas permiten una mejor toma de decisiones en condiciones de incertidumbre teniendo en cuenta la variabilidad de los parámetros PK y PD. La simulación de Montecarlo nos permite calcular la probabilidad de que con un determinado tratamiento antimicrobiano se alcance el valor PK/PD relacionado con eficacia (AUC_{0-24} , C_{max}/CMI o $fT > CMI$). Este valor de probabilidad se conoce como probabilidad de éxito terapéutico (PTA). Se consideran indicativos de eficacia valores de $PTA > 90\%$. Aplicadas al ajuste del tratamiento antimicrobiano, posibilita el diseño de regímenes de dosificación que permitan alcanzar una tasa de probabilidad de éxito determinada basada en índices PK/PD. La PTA expresa el porcentaje de individuos que alcanzarían el éxito terapéutico con un esquema antibiótico en particular.

Para la realización de simulaciones es necesaria la construcción previa de un modelo PK bien definido con los correspondientes parámetros PK (distribución y covarianza), un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros PK en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas y un modelo PD con una relación definida entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos ³⁸. Para ello es esencial disponer de una información lo más precisa posible sobre el comportamiento PK del antibiótico a estudio en una población similar a la de los pacientes a tratar y con un número suficiente de pacientes que permita conocer la variabilidad presente en la muestra/población. Por otra parte, es importante conocer la sensibilidad microbiana de la población a estudio o al menos la distribución de valores de CMI en nuestro medio.

Se ha propuesto que las simulaciones de Montecarlo estén basadas en el análisis de datos PK “del pasado” para tratar de responder mediante la simulación a respuestas del “futuro” ³⁹.

1.2. Neumonía nosocomial en el paciente crítico

1.2.1. Definiciones: neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica

La neumonía nosocomial (NN) es aquella infección respiratoria que aparece en pacientes tras al menos 48 horas de hospitalización y que no estaba presente en el momento del ingreso ⁴⁰. En función de la presencia o no de tubo orotraqueal y de ventilación mecánica (VM), se diferencian dos tipos:

- **Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM):** infección del parénquima pulmonar en pacientes expuestos a VM tras al menos 48 horas desde la intubación orotraqueal.
- **Neumonía de adquisición hospitalaria (NAH):** infección del parénquima pulmonar que aparece en pacientes tras al menos 48 horas de ingreso hospitalario y que no estaba presente en el momento del ingreso.

La NN es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes en el ámbito hospitalario. Según un estudio de prevalencia reciente llevado a cabo en Estados Unidos ⁴¹, supone un 22% del total de infecciones adquiridas en el hospital. En el paciente crítico, las infecciones respiratorias son el tipo de infección nosocomial más prevalente ⁴². Se estima que entre un 5-40% de pacientes que reciben VM invasiva durante más de 2 días desarrollarán NAVVM. La incidencia es muy variable entre países, dependiendo de los criterios empleados para el diagnóstico y del tipo de UCI. En España, según los datos del registro ENVIN-HELICS del 2019, la tasa de incidencia de NAVVM se sitúa en torno a 5,41 episodios/1000 días de VM ⁴³. Un gran número de trabajos se han centrado en el estudio de NAVVM debido a la alta incidencia en pacientes que requieren VM respecto a aquellos que no la precisan. Las tasas de mortalidad crudas asociadas a la NAVVM son elevadas, situándose entre el 24 y el 72% ⁴⁴. Los datos más recientes estiman una mortalidad atribuible del 13%, mayor para pacientes quirúrgicos ⁴⁵. Sin embargo, tanto en Europa como en Estados Unidos se ha observado en los últimos años una disminución de la incidencia de NAVVM, probablemente en relación con la aplicación de medidas de prevención ^{46,47}. Por otro lado, aquellos pacientes a los cuales

se les diagnostica una NAH presentan una mayor mortalidad, una mayor necesidad de ingreso en UCI y un aumento de la estancia hospitalaria comparada con aquellos pacientes hospitalizados que no desarrollan la infección⁴⁸. A pesar de que tradicionalmente se ha considerado que la mortalidad en pacientes con NAVM es mayor que la de aquellos con NAH, actualmente se sabe que la mortalidad es similar para el grupo de pacientes con NAVM y aquellos con NAH de adquisición durante el ingreso en UCI. Así mismo, la mortalidad es aún mayor en aquellos pacientes con NAH que requieren ingreso en UCI y empleo de VM⁴⁹. Por otra parte, ambas entidades (NAH y NAVM) comparten etiología⁵⁰, por lo que se tiende a pensar que los resultados clínicos y la mortalidad dependen de factores propios del paciente y de la presencia de factores de riesgo más que del tipo de neumonía.

1.2.2. Etiología de la neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica

Existe una importante variabilidad en la etiología de las infecciones respiratorias y la distribución de los patrones de resistencia de los microorganismos implicados. Estas diferencias están presentes no sólo entre distintas regiones geográficas sino incluso entre distintos hospitales o unidades dentro de un mismo hospital. Es, por tanto, esencial un registro continuado de las infecciones en las distintas unidades hospitalarias, que permita tener un conocimiento exhaustivo de la flora local, así como los patrones de sensibilidad antimicrobiana a la hora de plantear esquemas de tratamiento.

En términos generales, los patógenos implicados con mayor frecuencia en la etiología de la NN son las bacterias Gram negativas (BGN), siendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* los patógenos más frecuentes, seguidos de Enterobacterales (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., etc.) y otros BGN no fermentadores como *Stenotrophomonas maltophilia*. Un 35-39% de los casos de NN están causados por bacterias Gram positivas (BGP), siendo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., y *Streptococcus pneumoniae* los más frecuentes dentro de este grupo. En último lugar se sitúan las NN de origen no bacteriano (fúngicas y víricas). A pesar de que continúan siendo poco frecuentes en pacientes no inmunodeprimidos, *Aspergillus* spp. y algunos virus como Citomegalovirus o Virus Herpes Simple Tipo 1 y Tipo 2 pueden causar infecciones pulmonares en pacientes con distrés respiratorio del adulto y están

relacionados con el desarrollo de NAH a pesar de que se desconoce su verdadero impacto clínico⁵¹⁻⁵⁴.

En los últimos años, el aumento exponencial de resistencias antimicrobianas de los principales patógenos implicados en las neumonías del paciente crítico ha dificultado enormemente el manejo de estas infecciones al limitar el arsenal terapéutico disponible^{55,56}.

Existen en la literatura diferentes definiciones para caracterizar los patrones de resistencia presentes en distintas bacterias. Con la finalidad de unificar dichas definiciones, un grupo de expertos procedentes del *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) y del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), elaboraron hace unos años un documento de consenso a fin de estandarizar la terminología con la que se describen las resistencias adquiridas en las principales bacterias responsables de infecciones nosocomiales⁵⁷. Se estableció la siguiente clasificación:

- **Multirresistencia** (MDR): presencia de resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos.
- **Resistencia extrema** (XDR): resistencia adquirida a al menos un agente en todos excepto dos o menos categorías de antimicrobianos (es decir, aquellas bacterias que presentan sensibilidad únicamente a una o dos categorías de antibióticos).
- **Panresistencia** (PDR): resistencia adquirida a todos los agentes antimicrobianos en todas las categorías de antibióticos.

En pacientes críticos con NN, las principales bacterias potencialmente resistentes implicadas en su etiología son *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), Enterobacterales resistentes a carbapenémicos y *S.aureus* resistente a meticilina (MRSA).

1.2.3. Elección del tratamiento antibiótico adecuado: factores de riesgo para la infección por gérmenes multirresistentes

La resistencia antibiótica es un problema de salud a escala global. El gran incremento de bacterias MDR, XDR y PDR en pacientes con NN ha supuesto un aumento de la dificultad en su manejo, con una dramática disminución del número de opciones terapéuticas disponibles, dando lugar a tratamientos antibióticos inadecuados con el consiguiente incremento en mortalidad^{58,59}.

Es por ello esencial realizar la elección del tratamiento antibiótico empírico en función de la epidemiología local de aquellos microorganismos causantes de neumonía, así como de sus patrones de resistencia. Además, a la hora de elegir el tratamiento empírico también se ha de considerar la presencia de factores de riesgo individuales para presencia de microorganismos resistentes, así como la presencia de datos microbiológicos previos del paciente referente tanto a infecciones como a colonizaciones.

Existen una serie de factores de riesgo que predisponen a la colonización e infección por gérmenes multirresistentes (FRGMR): tratamiento antibiótico en los 90 días previos y hospitalización durante 5 o más días en el momento del diagnóstico, presencia de shock séptico, antecedente de síndrome de distrés respiratorio del adulto o necesidad de terapias de reemplazo renal durante el ingreso (excluidos pacientes en programa de hemodiálisis)^{40,60}.

La presencia de estos factores en un paciente con NN obliga a realizar una cobertura antibiótica empírica teniendo en cuenta la presencia microorganismos con alta incidencia de resistencia antibiótica como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., MRSA y BGN productores de BLEE^{40,61-64}.

Hoy en día es indiscutible que el inicio precoz de un tratamiento antimicrobiano adecuado es parte esencial del resultado en el tratamiento de la NN⁶⁵. Múltiples estudios han demostrado peores resultados clínicos asociados a una elección inapropiada del tratamiento o a un retraso en su inicio, especialmente en aquellas infecciones causadas por BGN MDR⁶⁶⁻⁷¹. Es por tanto esencial la elección del tratamiento antibiótico empírico, valorando el riesgo-beneficio asociado al empleo de antibioterapias de

amplio espectro en función de la presencia de factores de riesgo y a la severidad de la enfermedad.

En un esfuerzo para facilitar dicha labor, expertos nacionales e internacionales han publicado guías de manejo terapéutico del paciente con NAH y NAVM. En 2016 la *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) publicó la última versión de sus guías⁴⁰ y un año después se publicaron de forma conjunta las guías de las sociedades europeas y latinoamericanas: *European Respiratory Society* (ERS), *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)⁶⁰. Ambas guías sugieren el empleo de estrategias basadas en la presencia de factores de riesgo para infecciones causadas por gérmenes MDR, aunque con algunas diferencias. En el caso de las guías de la ATS/IDSA se recomienda tener en cuenta los datos de microbiología local sumados a la presencia de FRGMR en el paciente⁴⁰, mientras que las guías de la ERS/ESICM/ESCMID/ALAT sugieren el empleo de un algoritmo basado en la microbiología local, la presencia de factores de riesgo y la severidad⁶⁰. Las guías de la ATS/IDSA fueron las primeras en incluir recomendaciones sobre el empleo de los conocimientos PK/PD a la hora de calcular la dosificación de antibióticos⁴⁰.

1.2.4. Optimización farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento antimicrobiano de la NAH y la NAVM

Como se ha descrito previamente, el inicio precoz de un tratamiento antibiótico adecuado es parte esencial en el manejo del paciente crítico con infecciones graves. Sin embargo, el hecho de obviar las profundas alteraciones fisiopatológicas de los pacientes críticos y el efecto que estas pueden tener sobre los fármacos a la hora de elegir los regímenes de dosificación conlleva un riesgo de fracaso terapéutico incluso cuando la elección del antibiótico es correcta^{12,17,72}.

En el tratamiento de pacientes con neumonía, un aspecto importante a tener en cuenta es la capacidad del antibiótico para alcanzar niveles adecuados en el lugar de la infección. La mayoría de los estudios PK en antibióticos se basan en la información obtenida a partir de las muestras sanguíneas. No obstante, se deben asegurar con-

centraciones adecuadas del fármaco en el sitio de acción. En el caso de las infecciones pulmonares, el lugar de acción no es el plasma sino el parénquima pulmonar.

El líquido intersticial y los macrófagos alveolares son los lugares donde se acumulan de forma más significativa los microorganismos patógenos y donde se deben conseguir concentraciones adecuadas de antibióticos. Es decir, para alcanzar una actividad bactericida óptima en el pulmón es necesario conseguir una elevada penetración del antibiótico en el tejido pulmonar. Dicha penetración se define como la tasa de penetración en el líquido de revestimiento epitelial (ELF) con relación al plasma (ELF/plasma)¹⁴. El ELF se considera el tipo de muestra más representativo para estudiar las concentraciones de antibiótico en el pulmón en pacientes con neumonía. Aunque las concentraciones plasmáticas de un determinado antibiótico alcancen el objetivo PK/PD adecuado, no se puede asegurar que dichas concentraciones estén presentes también en la zona tisular pulmonar. En pacientes críticos, las alteraciones en la microcirculación pueden dar lugar a alteraciones en la distribución de los fármacos, principalmente en sitios de infección como el líquido cefalorraquídeo, partes blandas y compartimento alveolar. Se han descrito alteraciones significativas en las ratios de penetración tisular de múltiples fármacos hidrofílicos y concentraciones tisulares subterapéuticas en pacientes críticos con shock séptico, incluso en aquellos con concentraciones plasmáticas óptimas⁷³⁻⁷⁶. Estos hallazgos ponen de manifiesto la ausencia de una relación lineal constante entre las concentraciones plasmáticas y tisulares, no pudiendo confiar en el uso de las primeras como predictoras de las segundas. Es, por tanto, esencial el estudio de las concentraciones de antimicrobianos en el ELF en pacientes críticos con neumonía, el cual podría ayudar al diseño de regímenes de dosificación más eficaces⁷⁷.

1.2.5. Métodos de medición de las concentraciones plasmáticas e intrapulmonares de antibióticos

Existen varios métodos para la cuantificación de concentraciones de fármacos. En nuestro medio se emplea la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), para la determinación de las concentraciones de meropenem tanto en plasma como en muestras pulmonares. El cromatógrafo de HPLC consta de al menos 5 módulos: bomba, inyector, columna, detector y sistema de recogida de datos (Figura 3).

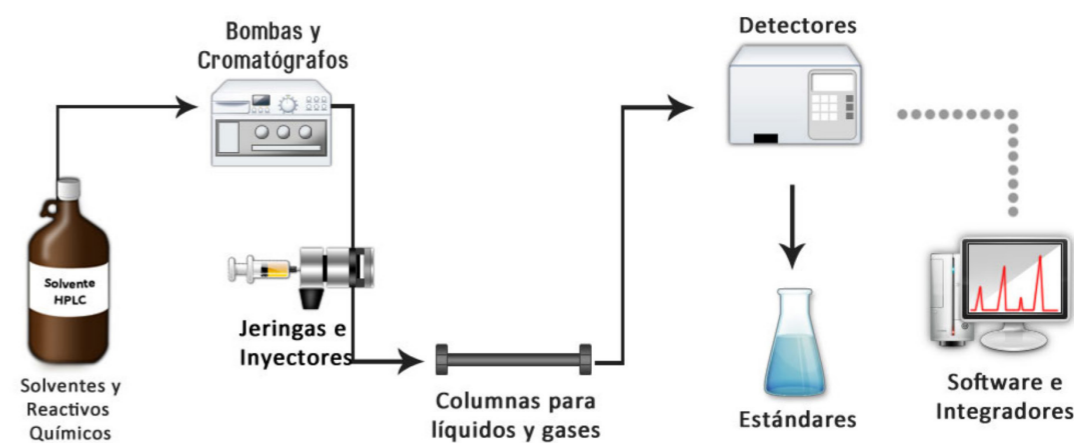


Figura 3. Componentes del cromatógrafo de HPLC.

Adaptado de: <https://www.cromatografia.com.mx/index.php?q=cromatografia>.

Los métodos cromatográficos permiten la separación y posterior análisis de los distintos componentes de una mezcla compleja. Los solutos se separan según la distinta velocidad de desplazamiento cuando son arrastrados por una fase móvil a través de un lecho cromatográfico que contiene una fase estacionaria (columna), (Figura 4 y Figura 5).

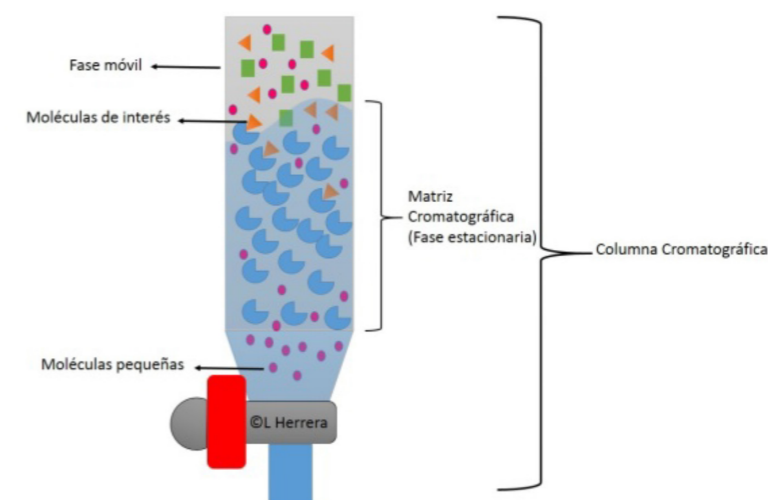
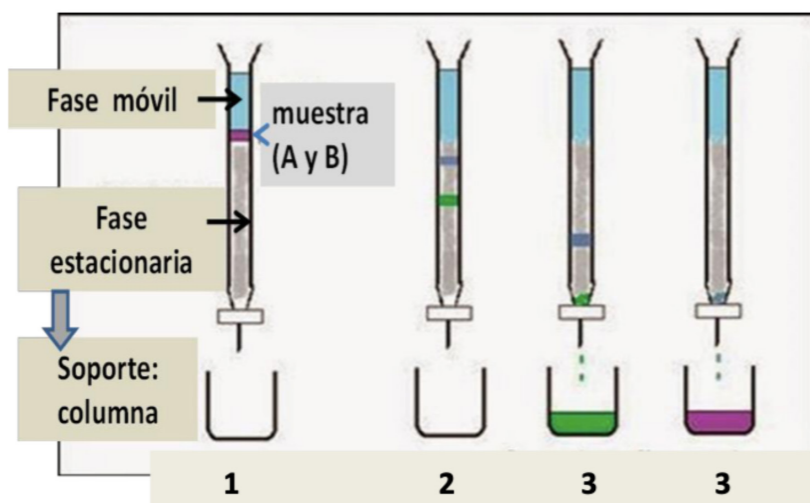


Figura 4. La columna cromatográfica rellena de micropartículas.

Adaptado de: <https://biotaetscientia.wordpress.com/2016/04/14/principios-de-cromatografia/>



1 representa la inyección de la muestra; 2 el desarrollo de la cromatografía y 3 representa la elución de analitos.

Figura 5. Representación esquemática de las etapas de una cromatografía en columna.

Adaptado de: https://aulavirtual.agro.unlp.edu.ar/pluginfile.php/43719/mod_resource/content/2/Cromatograf%C3%ADa.pdf

En el caso de las infecciones respiratorias, existen múltiples sitios en los cuales se pueden medir las concentraciones de antibióticos a fin de describir su capacidad de penetración (esputo, secreciones bronquiales, macrófagos alveolares, ELF, biopsia de tejido). Hoy en día, el ELF es considerado como el lugar más representativo para el estudio de infecciones en la zona intrapulmonar ⁷⁷.

Las muestras para el análisis de ELF se obtienen mediante la realización de un lavado broncoalveolar (BAL) a través de un procedimiento fibrobronoscópico estandarizado.

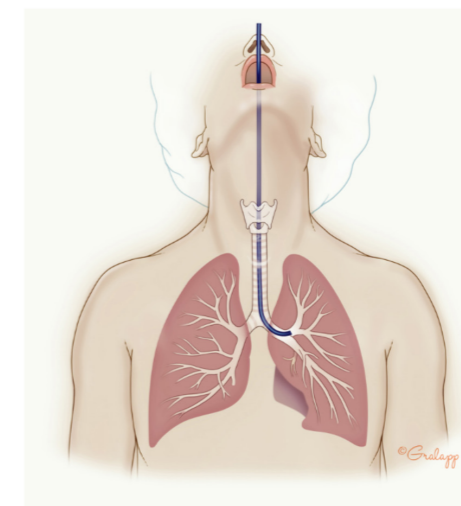


Figura 6. Fibrobronoscopia.

Adaptado de: <https://psnet.ahrq.gov/web-mm/one-bronchoscopy-two-errors#references> (Ilustración © 2018 Chris Gralapp.)

A continuación se describe el procedimiento empleado en nuestro hospital para la obtención y procesamiento de muestras intrapulmonares para la medición de concentración de antimicrobianos, usando como ejemplo el antibiótico meropenem.

Las muestras de BAL se obtienen mediante la realización de una fibrobronoscopia a través de la instilación de tres alícuotas de solución salina estéril al 0,9% (20 ml, 40 ml y 40 ml). La obtención de muestras para análisis de ELF mediante BAL implica una importante dilución de las muestras. Para cuantificar el volumen aparente de ELF obtenido en el BAL se emplea la urea como marcador endógeno de la dilución de ELF. La urea, al ser una molécula de pequeño tamaño y relativamente poco polarizada, difunde libremente a través de las distintas membranas del organismo, incluyendo la membrana alveolar, siendo las concentraciones en ELF y plasma similares en un mismo momento. Gracias a ello, se puede calcular el volumen de ELF usando la fórmula del principio de dilución ⁷⁸. Se estableció, a partir de estudios previos, que el tiempo transcurrido entre el inicio del BAL y la recuperación total de los tres alícuotas no debe exceder los 2 min para reducir al mínimo la difusión libre de urea a través del epitelio alveolar, que puede dar lugar a concentraciones falsamente elevadas de urea en las muestras del BAL ^{78,79}. El líquido recuperado de la primera alícuota es rechazado, ya que no se considera realmente representativo del ELF ⁸⁰. El líquido restante (a partir de alícuotas segunda y tercera) es mezclado y centrifugado a 3000 rpm durante 5 min, reservando parte de la muestra de sobrenadante para el análisis de urea.

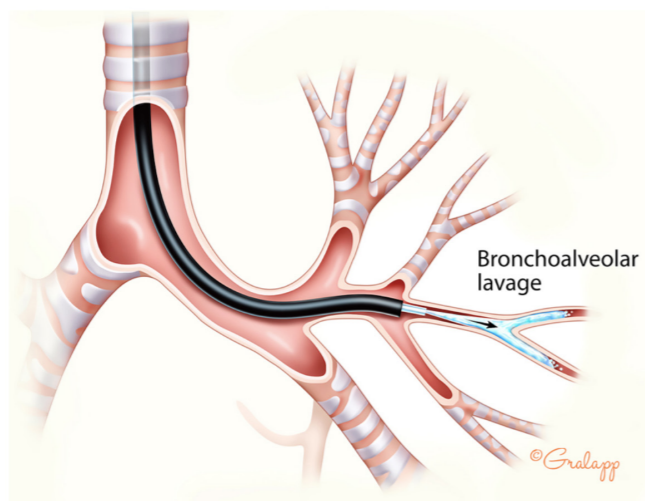


Figura 7. Lavado broncoalveolar.

Adaptado de: <https://psnet.ahrq.gov/web-mm/one-bronchoscopy-two-errors#references>
(Illustration © 2018 Chris Gralapp.)

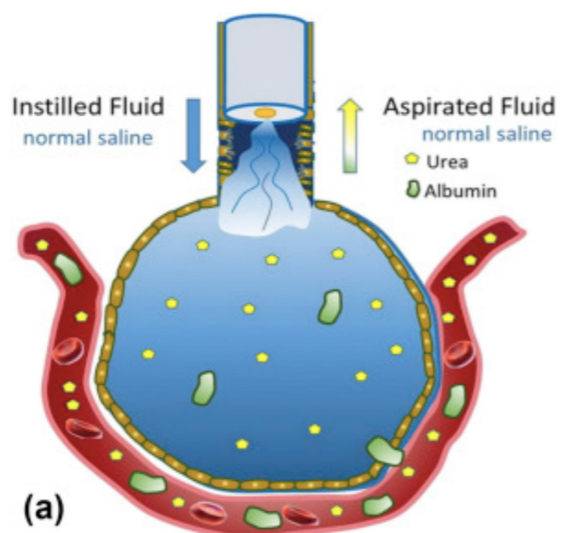


Figura 8. Representación esquemática del lavado broncoalveolar.

Adaptado de Xu C et al ⁸¹.

La concentración de meropenem libre en ELF (MRP_{ELF}) se determina de la siguiente manera, usando la urea como marcador endógeno ⁸²⁻⁸⁴.

$$MRP_{ELF} = MRP_{BAL} \times \frac{urea_{SER}}{urea_{BAL}}$$

Donde MRP_{BAL} es la concentración de meropenem libre medida en BAL, $Urea_{SER}$ es la concentración de urea en plasma y $Urea_{BAL}$ es la concentración de urea en el BAL.

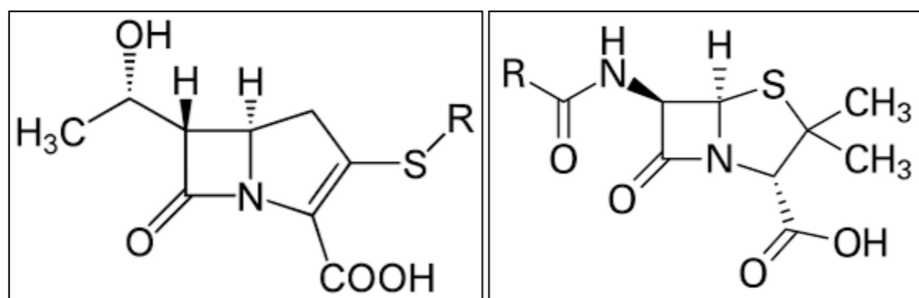
A continuación, se describen los grupos de antibióticos que intervienen en los trabajos publicados expuestos en la presente tesis.

1.3. Carbapenémicos

Los antibióticos carbapenémicos son uno de los antibióticos más eficaces y de mayor uso debido a sus especiales características farmacológicas y su amplio espectro de acción^{85,86}. Durante mucho tiempo, estos fármacos han sido parte esencial del manejo terapéutico de pacientes con infecciones graves o causadas por gérmenes MDR. Desafortunadamente, en los últimos años se ha observado un incremento progresivo en el porcentaje de microorganismos con resistencia a carbapenémicos^{87,88} producido por su uso inadecuado y, en ocasiones, por resistencias derivadas de la administración de otras familias de antibióticos como las quinolonas⁸⁹. Es por este motivo que, desde hace unos años, se están llevando a cabo una serie de iniciativas a fin de mejorar el conocimiento y empleo de este tipo de fármacos: 1/ mejora de las políticas de uso hospitalario, 2/ establecimiento de los regímenes óptimos de dosificación, 3/ uso del fármaco en monoterapia o combinación y 4/ empleo de modos de administración que permitan optimizar las concentraciones en función de índices PK/PD.

1.3.1. Mecanismo de acción y características PK/PD

Los carbapenémicos, dentro del grupo de los betalactámicos, tienen una estructura química similar al resto de penicilinas, con modificaciones en las uniones de carbono, las cuales les confieren mayor potencia y estabilidad frente a otros betalactámicos⁸⁶.



Carbapenem

Penicilina

Se trata de fármacos con actividad bactericida, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión irreversible a un complejo enzimático “penicillin-binding-protein” responsable de la síntesis del peptidoglicano de la pared bacteriana, causando así su disrupción y la inviabilidad de la célula bacteriana.

Respecto a sus propiedades PK, en general, la mayoría de carbapenémicos presentan similares características en cuanto a su vida media, sin acumulación significativa en pacientes sin fracaso renal. Tienen una escasa biodisponibilidad oral, por lo que su administración es esencialmente intravenosa. Excepto el ertapenem, su unión a proteínas plasmáticas es muy escasa (entre el 2 y el 20%). Son fármacos hidrofílicos, con una distribución principalmente en el espacio extracelular y de forma amplia en un gran número de tejidos. Su eliminación es, fundamentalmente, por vía renal. Respecto a su toxicidad, se ha descrito nefrotoxicidad, neurotoxicidad y efectos inmunomoduladores asociados a su empleo^{90,91}. Así mismo, se ha descrito selección de resistencias a carbapenémicos asociadas a alteraciones en la microbiota intestinal tras su empleo prolongado^{92,93}.

1.3.2. Características clínicas e indicaciones

Los carbapenémicos presentan actividad frente a BGP (excepto MRSA, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* excepto para imipenem) y frente a un gran número de BGN (excepto *S. maltophilia*), incluidas Enterobacterales productoras de BLEE. El ertapenem es inactivo frente a *P.aeruginosa* y *A.baumannii*. En general, imipenem, panipenem y doripenem (estos dos últimos no disponibles en España) son antibióticos con elevada actividad frente a BGP mientras que meropenem y ertapenem son más activos frente a BGN⁹⁴.

Tabla 2. Características de los antibióticos carbapenémicos.

Antibiótico	Farmacocinética	Actividad antimicrobiana
Imipenem	T _{1/2} : 1h Fijación proteica: 15% Vd: 0,27 L/kg Metabolismo: parcial, en los tejidos. Excreción: renal	Activo frente a <i>Streptococo pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa-negativos (excepto estafilococos resistentes a meticilina). Activo frente a <i>Enterobacteriaceae</i> (excepto especies productoras de carbapenemasas), <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i> . No activo frente a <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Burkholderia</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
Meropenem	T _{1/2} : 1,2h Fijación proteica: 2% Vd: 0,25 L/kg Metabolismo: hepático. Excreción: renal	Más activo frente a organismos Gram (-). Menos activo que imipenem frente a Gram (+), <i>Enterococcus spp.</i>
Ertapenem	T _{1/2} : 4h Fijación proteica: 95% Vd: 0,15 L/kg Metabolismo: hidrólisis 30% Excreción: 80% renal, 40% inmodificado, 10% fecal	No activo frente a <i>Enterococcus spp.</i> , estafilococos resistentes a meticilina, <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de carbapenemasas ni frente a bacilos Gram (-) no fermentadores (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>).

Las principales indicaciones de los carbapenémicos son las infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, pancreatitis aguda, neumonía nosocomial, meningitis bacteriana, pacientes con fibrosis quística y neutropenia febril⁹⁵. Otra indicación potencial es su empleo en el manejo de infecciones causadas por *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos, habiéndose reportado incluso disminuciones de la mortalidad asociadas al uso de meropenem en tratamientos combinados^{96,97}.

Se han descrito beneficios en términos de mortalidad relacionados con el empleo de carbapenémicos en el tratamiento de pacientes con NAH con relación a otras clases de antibióticos^{40,98}. Los resultados de un metaanálisis reciente mostraron una menor mortalidad con el empleo de carbapenémicos frente a otras clases de antibióticos en pacientes con NAH/NAVM. Dicho beneficio sólo se mantuvo en aquellos estudios con un alto porcentaje de pacientes con NAVM, en pacientes con menor gravedad al ingreso (APACHE score < 17⁹⁹) y para aquellos estudios en los que se empleó imipenem o meropenem¹⁰⁰. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que el empleo de carbapenémicos se ha relacionado con una probabilidad de desarrollo de resistencia del 96%¹⁰⁰. Por tanto, consideramos esencial el empleo de regímenes de dosificación encaminados no sólo a aumentar la eficacia sino a disminuir el desarrollo de resistencias.

1.3.3. Estrategias de optimización PK/PD

Los carbapenémicos, al igual que el resto de betalactámicos, son antibióticos tiempo-dependientes. Múltiples estudios han demostrado que, en pacientes críticos con infecciones graves, las concentraciones de betalactámicos son, con frecuencia, inadecuadas cuando se administran a las dosis habituales, especialmente en infecciones causadas por microorganismos con CMI elevadas^{101,102}.

Por este motivo, se han desarrollado una serie de estrategias encaminadas a mejorar los objetivos PK/PD. Dichas estrategias consisten en el empleo de altas dosis, aumento de la frecuencia de administración o el uso de PE (perfusiones de más de 4 horas de duración) o PC^{4,9,10}. De entre todas ellas, el empleo de PE/PC ha demostrado conseguir mejores concentraciones del fármaco en relación con la administración intermitente en bolus al incrementar el tiempo que dichas concentraciones del fármaco están por encima de la CMI del microorganismo^{72,103-105}. A pesar de que los beneficios clínicos aún no están claramente demostrados, estudios recientes sugieren una relación entre el empleo de este tipo de perfusiones y la mejoría en las tasas de curación clínica, erradicación microbiológica e incluso en términos de supervivencia¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

Por este motivo, el empleo de este tipo de estrategias se ha extendido ampliamente en los últimos años^{17,27}. Sin embargo, se han de tener en cuenta una serie de aspectos claves como la necesidad del uso de dosis de carga para compensar el aumento de Vd presente con frecuencia en pacientes críticos, y que es especialmente importante cuando se emplean PE/PC con el fin de conseguir disminuir el tiempo necesario para alcanzar concentraciones terapéuticas. Por otra parte, hay que considerar las características fisicoquímicas de los distintos antibióticos y su estabilidad a temperatura ambiente, ya que no todos los carbapenémicos son aptos para este tipo de perfusiones. Se ha demostrado estabilidad de meropenem hasta 8 horas a una temperatura inferior a 25°C, mientras que imipenem no es estable en infusiones de más de 4 horas de duración^{111,112}. Por último, es importante tener en cuenta el espacio muerto presente en las vías de administración en el que permanece parte del fármaco que no es administrado al paciente a fin de asegurar que la totalidad de la dosis sea administrada, especialmente cuando se emplean pequeños volúmenes de dilución¹¹³.

1.4. Polimixinas

Las polimixinas, polimixina B y polimixina E (colistina), son un grupo de antibióticos polipéptidos descubiertos a mediados del siglo pasado, con indicación para el tratamiento de las infecciones por BGN ^{114,115}, excepto las producidas por *Proteus*, *Providencia* o *Serratia*. Su uso se abandonó durante muchos años debido en gran parte a su toxicidad, pero también al desconocimiento sobre sus características PK/PD que dificulta el diseño de regímenes óptimos de dosificación. Sin embargo, en las últimas décadas el interés por este tipo de antibióticos ha resurgido debido a la emergencia de BGN MDR, muchas de las cuales están implicadas en la etiología de la NAH y NAVM ^{114,116} y frente a las que no se dispone de otras alternativas.

1.4.1. Mecanismo de acción y características PK/PD

Tanto polimixina B como colistina tienen estructuras químicas similares, difiriendo únicamente en un aminoácido ¹¹⁷, siendo, por tanto, su espectro de acción bastante similar. Aún no está del todo claro cuál es el mecanismo de acción exacto de las polimixinas. Se cree que el fármaco actúa mediante su unión a los lipopolisacáridos de la membrana externa de las BGN, alterando su permeabilidad. Se considera que actúan como *jabones* sobre la membrana celular de la bacteria al producir la disrupción de su estructura.

Una de las principales diferencias entre ambos fármacos es la forma de administración. Mientras que polimixina B se administra directamente en forma activa, colistina se administra por vía parenteral en forma de profármaco inactivo, colistimetato de sodio (CMS) ¹¹⁸. Debido a su gran tamaño, ambos presentan una escasa absorción por vía oral, por lo que para el tratamiento de infecciones sistémicas graves se emplea la vía intravenosa o la nebulización en el caso de las infecciones del tracto respiratorio. Una vez administrado, el CMS es hidrolizado a una serie de derivados metanosulfonados y colistina. La cantidad de CMS hidrolizado es variable, dependiendo del tiempo de permanencia de este en el plasma. El Vd de CMS y colistina formada es significativamente mayor en pacientes críticos que en voluntarios sanos ^{119,120}. Administradas por vía sistémica, las concentraciones en ELF de CMS y colistina formada son prácticamente indetectables ^{120,121}. El CMS es principalmente eliminado por vía renal mientras que

la colistina formada tiene una eliminación renal prácticamente inexistente ya que posee muy extensa reabsorción tubular y un CL predominantemente extrarrenal por un mecanismo no bien conocido aún. Dado que la colistina se acumula en los túbulos renales proximales, en pacientes con fracaso renal se ha de realizar un ajuste de dosis para evitar que la disminución del CL renal de CMS conlleve una mayor conversión de este a colistina formada. La eliminación de polimixina B es extrarrenal, sin existir relación entre el CL de polimixina y la función renal en pacientes críticos.

Respecto a su toxicidad, se han descrito nefrotoxicidad y neurotoxicidad relacionadas con la administración de polimixinas por vía parenteral ^{114,122}. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el empleo de estos fármacos es más seguro de lo que inicialmente estaba descrito si se administran las dosis adecuadas según función renal y se monitoriza esta estrechamente, siendo además dichos efectos tóxicos generalmente reversibles tras la retirada del fármaco ¹²³.

El conocimiento sobre las características PD de las polimixinas deriva de estudios *in vitro* ¹²⁴⁻¹²⁶, habiéndose observado un efecto bactericida concentración-dependiente con EPA a altas concentraciones ^{114,125}.

1.4.2. Características clínicas e indicaciones

El espectro de acción de las polimixinas comprende un gran número de BGN, incluyendo cepas MDR y XDR de *P.aeruginosa*, *A.baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*. Las polimixinas han sido empleadas en el tratamiento de la NN, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones de piel y partes blandas y del sistema nervioso central. A pesar de que faltan estudios bien diseñados que demuestren claramente su eficacia, se ha descrito su uso eficaz en el tratamiento de NAH y NAVM causadas por BGN MDR como *P.aeruginosa* o *A. baumannii* ^{115,116,127,128}. Sin embargo, sigue siendo considerado hoy en día un fármaco de segunda línea en el tratamiento de pacientes con NAH y NAVM debido a su escasa penetración pulmonar y a un importante grado de toxicidad sistémica, sobre todo cuando se emplea a dosis altas ^{129,130}.

1.4.3. Polimixinas nebulizadas

La vía nebulizada de los antimicrobianos se ha considerado como una de las estrategias a explorar en el futuro con múltiples familias de antibióticos, ya que se ha relacionado con una mayor disponibilidad de estas moléculas en el tracto respiratorio y una disminución de las concentraciones a nivel sistémico, situación que se relacionaría con una toxicidad menor.

Existe una amplia experiencia derivada del empleo de polimixina inhalada en pacientes con fibrosis quística, aunque la información derivada de su empleo en pacientes críticos con infecciones respiratorias por BGN es mucho menor. La mayoría de los datos proceden del empleo de CMS ya que la administración de polimixina B se asocia con más frecuencia a broncoespasmo por su acción liberadora de histamina.

Se han demostrado concentraciones intrapulmonares mucho más elevadas de CMS y colistina formada tras su administración por vía nebulizada en comparación con la administración endovenosa, con mínimos efectos adversos sistémicos gracias a una escasa biodisponibilidad sistémica^{121,131,132}. Aunque no existe suficiente evidencia científica que demuestre la eficacia del empleo de CMS por vía nebulizada para el manejo de pacientes críticos con NN¹³³, su empleo se recomienda como terapia coadyuvante en el tratamiento de NAH y NAVM causadas por BGN MDR, especialmente aquellas especies únicamente sensibles a polimixinas^{40,134}. El empleo de tratamiento coadyuvante con CMS por vía inhalada ha demostrado mejoría en las tasas de curación clínica frente al tratamiento intravenoso aislado, sin aumento de la toxicidad ni efectos en mortalidad⁴⁰. Así mismo, el empleo de CMS por vía inhalada se ha relacionado con una disminución de los días de VM^{135,136}.

El empleo de antibióticos por vía nebulizada permite alcanzar altas concentraciones del fármaco en la zona intrapulmonar con escasa exposición sistémica y en algunos estudios se ha demostrado un potencial efecto beneficioso al disminuir la necesidad de antibioterapia sistémica¹³⁷. Sin embargo, se han de tener en cuenta una serie de consideraciones a la hora de la administración de antibióticos por esta vía tales como la formulación galénica empleada, los dispositivos empleados para su administración (tipo de nebulizador), las dosis y los modos de ventilación¹³⁸. La eficacia de la aerosoli-

zación depende de la cantidad de aerosol que es capaz de ser depositado en el pulmón. A su vez, la cantidad de partículas depositadas está directamente relacionada con el tamaño de las partículas y con el tipo de nebulizador. El diámetro ideal de las partículas de aerosol está entre 1 y 5 μm ya que las de mayor tamaño quedan depositadas generalmente en el circuito, el tubo orotraqueal y la vía aérea proximal¹³⁹. En cuanto a los nebulizadores, encontramos principalmente tres tipos: nebulizadores en jet, nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de malla vibrante.

- **Nebulizadores en jet:** funcionan mediante la exposición del antibiótico a un flujo de aire presurizado u oxígeno (**Figura 9**). Son los de uso más frecuente gracias a su tamaño, bajo coste y a que son dispositivos de un único uso, lo que disminuye el riesgo de contaminación. No obstante se ha demostrado que son los nebulizadores menos eficientes, siendo capaces de administrar únicamente el 15% del fármaco a los pulmones debido a su alto volumen residual y a que gran cantidad de partículas quedan impactadas en el circuito.

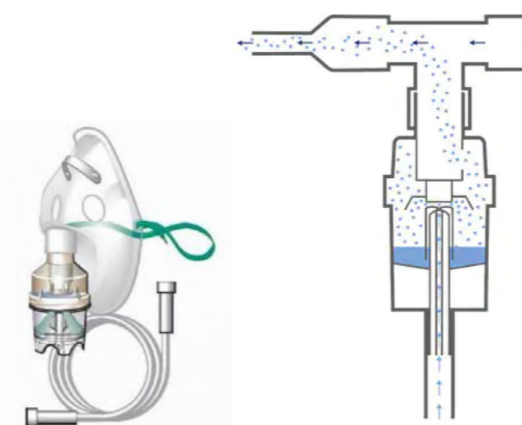


Figura 9. Funcionamiento de un nebulizador en jet

Adaptado de: <https://www.philips.es/c-e/hs/respiratory-care/what-is-nebulizer-therapy.html>

- **Nebulizadores ultrasónicos:** funcionan gracias a la presencia de un cristal de cuarzo piezoeléctrico capaz de generar aerosoles (**Figura 10**). Con este tipo de nebulizador la eficiencia mejora, siendo capaces de administrar hasta un 30-40% de la totalidad del fármaco. Sin embargo, la vibración produce un aumento significativo de la temperatura (de hasta 10-15°), lo cual puede alterar la estabilidad del fármaco. Así mismo, son de mayor tamaño y precio, precisando esterilización tras su uso.

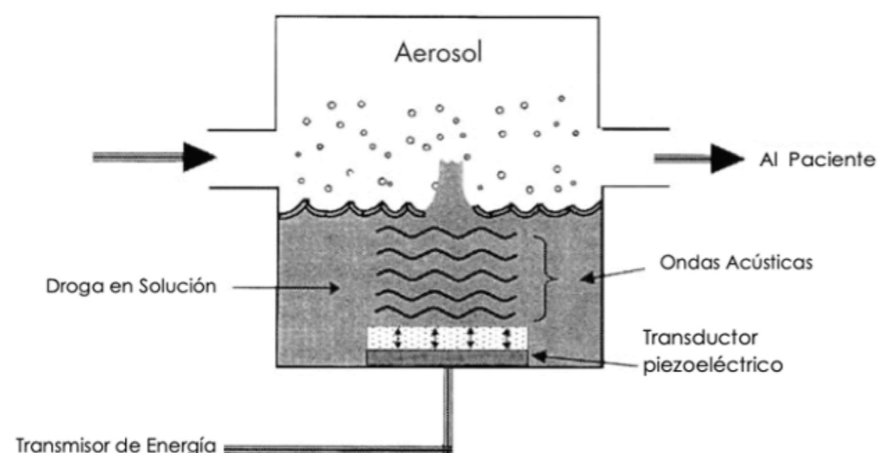


Figura 10. Componentes de un nebulizador ultrasónico

Adaptado de: https://irccouncil.org/wp-content/icrc-documents/aerosol_delivery_spanish.pdf

- **Nebulizadores de malla vibrante:** El líquido pasa desde un reservorio a través de los orificios de una malla vibrante (**Figura 11**). Se produce una aerosolización más homogénea, con partículas de un tamaño de entre 1 a 5 μm (dependiendo del tamaño de los poros de la malla). Son dispositivos mucho más eficientes, con escaso volumen residual y sin degradación del fármaco secundaria al incremento de temperatura. Así mismo, son dispositivos no reutilizables, por lo que son más higiénicos. Entre sus desventajas se encuentran su coste y la dificultad de administrar ciertas sustancias viscosas.

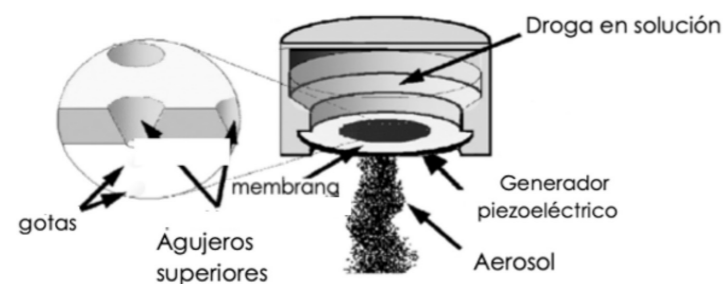


Figura 11. Nebulizador de malla vibrante

Adaptado de: https://irccouncil.org/wp-content/icrc-documents/aerosol_delivery_spanish.pdf

A pesar de que el empleo de antibióticos por vía nebulizada en pacientes con infecciones respiratorias es una práctica que en los últimos años se ha extendido de forma exponencial, existe aún una falta de estandarización en la dosificación, los modos de administración y una falta de evidencia científica de calidad sobre su eficacia y seguridad ¹⁴⁰.

1.5. Antecedentes y justificación del estudio experimental realizado

El presente trabajo nace de la necesidad de valorar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ingresados en la Unidad de Críticos Quirúrgicos (UCQ) del Parc de Salut Mar con diagnóstico de NAVM y NAH.

En un estudio observacional llevado a cabo en nuestra unidad, se analizaron las características clínicas y microbiológicas de los pacientes ingresados entre enero de 2010 y enero de 2018 con diagnóstico de NN y presencia de FRGMR. Se incluyó un total de 195 pacientes, con una edad media de 70 ± 29 años, los cuales habían presentado al menos un episodio de NN durante el ingreso¹⁴¹. Se incluyeron y analizaron de forma conjunta los episodios de NAH y NAVM. Se analizaron un total de 267 episodios. En el 70% de los episodios (206) se obtuvieron cultivos microbiológicos positivos. Aproximadamente en un tercio de los episodios de neumonía (31%) el microorganismo causal fue una bacteria MDR, un 15% de las cuales correspondió a *P. aeruginosa* MDR o XDR, un 12% a BGN productoras de BLEE y un 4% a MRSA.

Son varios los estudios que recomiendan el empleo de combinaciones de antibióticos para el tratamiento de las neumonías causadas por *P. aeruginosa*, especialmente en pacientes críticos con infecciones graves^{40,60,142,143}. En el caso de las infecciones causadas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, el empleo de combinaciones de antibióticos carbapenémicos y polimixinas ha demostrado sinergismo *in vitro*^{144,145}. En general, son pocas las alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de patógenos, por lo que según la literatura y el estudio previamente descrito¹⁴¹ y dada la alta prevalencia de *P. aeruginosa* MDR y XDR y de Enterobacterias productoras de BLEE en nuestra unidad, se elaboró un protocolo antibiótico basado en la combinación de un antibiótico carbapenémico (meropenem) y la polimixina disponible en España (colistina administrada en forma de CMS nebulizada).

Por otra parte, en los últimos años, el empleo de estrategias de optimización del uso de antimicrobianos basados en principios PK/PD ha demostrado aumentar las tasas de curación clínica y disminuir la mortalidad^{4,12,146}. En el caso de los antibióticos betalactámicos como el meropenem, cuya eficacia depende del $fT > CMI$, el empleo de dosis altas en PE o PC del fármaco permite alcanzar niveles óptimos según objetivos

PK/PD, mejorando así los resultados clínicos^{30,103,104}. Sin embargo, la mayoría de los estudios existentes hasta el momento se basan en las concentraciones plasmáticas de antibióticos, no siendo este el lugar de la diana terapéutica, es decir, donde se produce de forma predominante la interacción entre el fármaco y el patógeno. Existen muy pocos estudios hasta el momento que midan las concentraciones de carbapenémicos en la zona intrapulmonar¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ y sólo algunos de ellos están realizados en pacientes críticos^{148,150}. Hasta el momento, ningún estudio ha medido dichas concentraciones cuando el fármaco se administra en PC. Pensamos que el empleo de PC del fármaco podría mejorar las concentraciones intrapulmonares, consiguiendo alcanzar concentraciones óptimas a este nivel basadas en principios PK/PD.

Por otra parte, colistina es una alternativa terapéutica en pacientes con NAH y NAVM causadas por gérmenes Gram negativos MDR como *P. aeruginosa* o *A. baumannii*^{115,116,127}. No obstante, sigue siendo hoy en día considerado un fármaco de segunda línea para el tratamiento de pacientes críticos con neumonía, debido a la toxicidad sistémica asociada a su uso y a una escasa penetración pulmonar^{129,130}. Aquellos antibióticos con dificultad para el paso de membranas y con estrecho margen terapéutico son los ideales para su empleo localmente, siendo la colistina por vía nebulizada un buen ejemplo de ellos. Su administración por vía nebulizada se recomienda de forma coadyuvante para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos conflictivos como *P. aeruginosa* y *A. baumannii* MDR y XDR^{40,60,134}. Si bien es cierto que hasta el momento no existen estudios que demuestren de forma clara los beneficios clínicos del empleo de colistina por vía nebulizada frente al tratamiento endovenoso, aquellos trabajos en los que se utilizaron dosis altas del fármaco por vía nebulizada mostraron una eficacia clínica similar al tratamiento por vía sistémica¹⁵¹⁻¹⁵⁴. Consideramos necesario el empleo de dosis altas de colistina por vía nebulizada a fin de asegurar concentraciones intrapulmonares suficientes. Sin embargo, se desconoce si el empleo de dosis tan altas puede conllevar un aumento de la absorción hacia la vía sistémica y, por tanto, de su toxicidad.

Otra de las estrategias ya comentada, empleada con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento antibiótico, es el ajuste de dosificación mediante la monitorización terapéutica de los niveles de antimicrobianos. Desafortunadamente, hoy en día son muy pocos los hospitales en los que se realicen este tipo de prácticas de forma ru-

tinaria. En un estudio llevado a cabo hace algunos años en nuestro país en el que se incluyeron 220 hospitales, se puso de manifiesto que en casi un 20% de estos no se efectuaba medición de las concentraciones de antibióticos, limitándose en el resto a la monitorización de antibióticos en aquellos que presentan un estrecho margen terapéutico y que suelen determinarse por técnicas de ELISA “Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay” (aminoglucósidos, glucopéptidos) ¹⁵⁵. A pesar de que la monitorización terapéutica de antimicrobianos está recomendada en pacientes críticos con sepsis ¹⁵⁶, son pocos los hospitales en los que se puede realizar la determinación de las concentraciones de antibióticos de uso habitual en unidades de críticos y aún menos los que aplican estos datos en la práctica clínica diaria ¹⁵⁵. Por este motivo, es indispensable la realización de estudios clínicos que ayuden a diseñar regímenes de dosificación eficaces y seguros que puedan servir de guía para la práctica clínica diaria en pacientes críticos con NAH y NAVM.

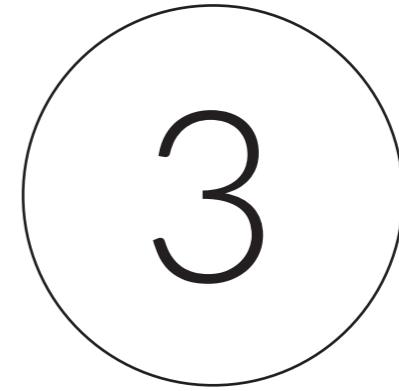


HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con lo expuesto anteriormente se han formulado las siguientes hipótesis de trabajo:

- El empleo de PC de meropenem permite alcanzar un objetivo PK/PD óptimo en pulmón frente a otros regímenes de dosificación en pacientes críticos con neumonía nosocomial.
- El empleo de colistina nebulizada a altas dosis tiene escasa absorción sistémica y, por tanto, es un tratamiento seguro en pacientes críticos con neumonía nosocomial.



OBJETIVOS

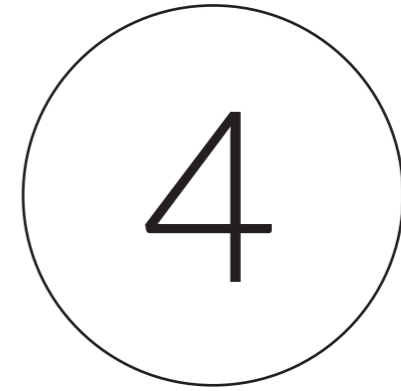
OBJETIVOS

Para llevar a cabo las hipótesis planteadas se han realizado dos estudios con los siguientes objetivos:

Objetivo general: evaluar el comportamiento PK/PD de los antibióticos meropenem intravenoso y colistina nebulizada empleados para el tratamiento de la neumonía nosocomial en pacientes críticos para proponer regímenes de dosificación eficaces y seguros.

Objetivos específicos:

1. Evaluar si la administración de meropenem en PC permite alcanzar concentraciones intrapulmonares óptimas según objetivo PK/PD.
2. Describir la variabilidad farmacocinética de las concentraciones de meropenem en líquido de revestimiento epitelial y en plasma mediante el diseño de un modelo poblacional farmacocinético.
3. Calcular la tasa de probabilidad de éxito de tratamiento (PTA) mediante una simulación de Montecarlo para valorar la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD para las distintas dosis de meropenem.
4. Evaluar la relación entre la PK/PD de meropenem en el líquido de revestimiento epitelial y los resultados clínicos.
5. Medir los niveles plasmáticos de colistina tras la administración de dosis altas de colistimetato de sodio por vía nebulizada.
6. Valorar las diferencias en las concentraciones plasmáticas de colistina formada con los distintos tipos de nebulizadores empleados.
7. Describir la presencia de potenciales efectos adversos relacionados con la administración de colistimetato de sodio nebulizado y su relación con las concentraciones plasmáticas de colistina.



ESTUDIOS PUBLICADOS Y
RESUMEN DE LOS MISMOS

ESTUDIOS PUBLICADOS Y RESUMEN DE LOS MISMOS

La presente tesis doctoral se basa en el estudio del comportamiento PK/PD de dos antibióticos empleados en combinación para el tratamiento de NAH y NAVM en pacientes ingresados en la UCQ. Con la finalidad de llevar a cabo esta tesis se han realizado dos trabajos de investigación que han sido publicados en la literatura médica. El primer estudio evalúa dos dosis diferentes de meropenem administrado en PC por vía intravenosa y el segundo trabajo estudia la colistina a altas dosis administrada mediante nebulización.

RESEARCH

Open Access



Intrapulmonary concentrations of meropenem administered by continuous infusion in critically ill patients with nosocomial pneumonia: a randomized pharmacokinetic trial

Adela Benítez-Cano^{1,2*}, Sonia Luque^{2,3,4*}, Luisa Sorlí^{2,5,6,7}, Jesús Carazo¹, Isabel Ramos¹, Nuria Campillo^{2,3}, Víctor Curull^{7,8}, Albert Sánchez-Font^{7,8}, Carles Vilaplana⁹, Juan P. Horcajada^{2,5,6,7}, Ramón Adalia^{1,10}, Silvia Bermejo^{1,7}, Enric Samsó^{1,11}, William Hope^{4†} and Santiago Grau^{2,3,7†}

Abstract

Background: Optimal antimicrobial drug exposure in the lung is required for successful treatment outcomes for nosocomial pneumonia. Little is known about the intrapulmonary pharmacokinetics (PK) of meropenem when administered by continuous infusion (CI). The aim of this study was to evaluate the PK of two dosages of meropenem (3 g vs 6 g/day by CI) in the plasma and epithelial lining fluid (ELF) in critically ill patients with nosocomial pneumonia.

Methods: Thirty-one patients (81% male, median (IQR) age 72 (22) years) were enrolled in a prospective, randomized, clinical trial. Sixteen patients received 1 g/8 h and 15 2 g/8 h by CI (8 h infusion). Plasma and ELF meropenem concentrations were modeled using a population methodology, and Monte Carlo simulations were performed to estimate the probability of attaining (PTA) a free ELF concentration of 50% of time above MIC (50% $fT > MIC$), which results in logarithmic killing and the suppression of resistance in experimental models of pneumonia.

Results: The median (IQR) of meropenem $AUC_{0-24 h}$ in the plasma and ELF was 287.6 (190.2) and 84.1 (78.8) mg h/L in the 1 g/8 h group vs 448.1 (231.8) and 163.0 (201.8) mg h/L in the 2 g/8 h group, respectively. The penetration ratio was approximately 30% and was comparable between the dosage groups. In the Monte Carlo simulations, only the highest approved dose of meropenem of 2 g/8 h by CI allowed to achieve an optimal PTA for all isolates with a MIC < 4 mg/L.

(Continued on next page)

* Correspondence: ABenitez-cano@parcdesalutmar.cat; sluque@parcdesalutmar.cat

This manuscript will be part of a PhD thesis for the Universitat Autònoma de Barcelona.

†Adela Benítez-Cano, Sonia Luque, William Hope and Santiago Grau contributed equally to this work.

¹Department of Anaesthesiology and Surgical Intensive Care, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

²Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (IPAR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IHIM), Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Conclusions: An increase in the dose of meropenem administered by CI achieved a higher exposure in the plasma and ELF. The use of the highest licensed dose of 6 g/day may be necessary to achieve an optimal coverage in ELF for all susceptible isolates (MIC ≤ 2 mg/L) in patients with conserved renal function. An alternative therapy should be considered when the presence of microorganisms with a MIC greater than 2 mg/L is suspected.

Trial registration: The trial was registered in the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT-no. 2016-002796-10). Registered on 27 December 2016.

Keywords: Meropenem, Population pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Critically ill patients, Nosocomial pneumonia, Lung penetration, Dose selection

Key points

This is the first article assessing the lung penetration of different doses of meropenem administered by continuous infusion in critically ill patients with nosocomial pneumonia. A dose increase leads to higher plasma and epithelial lining fluid concentrations allowing to achieve an optimal probability of target attainment for all susceptible microorganisms.

Background

The relatively high incidence, rising rates of antimicrobial resistance, and suboptimal clinical outcomes of patients with nosocomial pneumonia provide the impetus to optimize the use of existing antibiotics [1–4].

Meropenem is a carbapenem antibiotic with potent activity against many of the pathogens that cause nosocomial pneumonia [1]. It exhibits time-dependent pharmacodynamics (PD); the fraction of the dosing interval that free plasma concentrations are above the MIC ($fT > MIC$) is the PK/PD index that best describes its antimicrobial efficacy [2, 3]. Although the maximal bactericidal activity for meropenem has been associated with a $fT > MIC$ of 40–50% [4], a higher pharmacodynamic target of 50–100% $fT > MIC$ has been suggested for critically ill patients [5]. Continuous (CI) (or extended) infusion of β -lactam antibiotics increases the $fT > MIC$ and has been linked to improved clinical outcomes in some clinical studies [6–8]. The emergence of resistance is another important endpoint, so regimens must be designed to provide drug exposures that minimize the development of resistance [9, 10].

Plasma drug exposures are frequently used as a proxy for effect-site concentrations. However, in some cases, they may be misleading, and measurement of antimicrobial concentrations at the site of infection might be more relevant for predicting clinical response [11]. The epithelial lining fluid (ELF) is the most clinically relevant compartment to estimate intrapulmonary drug concentrations [12, 13]. In a murine pneumonia model for meropenem, a $fT > MIC$ of 50% in ELF has been associated with logarithmic bacterial killing and suppression of resistant subpopulation amplification [14].

In this study, we investigated the utility of CI to achieve drug exposures in the human lung which are predicted to be effective and suppress the emergence of resistance. Specifically, we sought to (1) estimate plasma and ELF concentrations of meropenem in critically ill patients with nosocomial pneumonia receiving 3–6 g/day by CI, (2) describe the population pharmacokinetics (popPK) of meropenem in this population, and (3) estimate regimens that achieve effective drug exposures in ELF against Gram-negative pathogens with MIC likely to be encountered in patients with pneumonia.

Methods

Study design, settings, and patients

This was a single-center, prospective, open-label, randomized, comparative PK clinical trial that was conducted at a tertiary surgical intensive care unit (ICU) at the Parc de Salut Mar in Barcelona, Spain, between January 2017 and February 2019. The study was approved by the local ethics committee (Comitè Ètic d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar; approval no. 2016/7125) and the Spanish Medicines and Health Product Agency (AEMPS; registration no. 16-0774). Furthermore, the trial was registered in the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT-no. 2016-002796-10). Written informed consent was obtained from the patients or their legal representatives.

The inclusion criteria were as follows: age ≥ 18 years, diagnosis of nosocomial pneumonia and risk factors for multidrug-resistant (MDR) pathogens [*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., and extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-producing Gram-negative *Bacilli*] [15], and glomerular filtration rate (GFR) ≥ 50 mL/min/1.73 m² (estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula [16]). The exclusion criteria were allergy to β -lactams, previous use of carbapenems within 15 days, GFR < 50 mL/min/1.73 m², severely impaired liver function [cirrhosis grade C by Child-Pugh classification [17]], obesity (body mass index (BMI) > 30), pregnancy, life expectancy < 3 days, and colonization [respiratory secretions or surveillance

cultures (oropharyngeal and rectal swabs)] with pathogens known to be resistant to meropenem.

The diagnosis of pneumonia was based on standard clinical and laboratory criteria and defined as a new or progressive radiological pulmonary infiltrate plus two or more of the following characteristics: temperature > 38 °C or < 35 °C, leucocyte count > 11,000 or < 4000 cells/mm³, or purulent respiratory secretions [15].

Data collection

The following data were collected at the onset of treatment: demographics, BMI, Charlson Comorbidity Index [18], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE) score [19] and SOFA score, type of pneumonia [hospital-acquired (HAP) or ventilator-associated (VAP)], sepsis or septic shock [20], presence of fluid overload, and mechanical ventilation. HAP was defined as pneumonia not incubating at the time of hospital admission and occurring ≥ 48 h after admission. VAP was defined as pneumonia occurring > 48 h after endotracheal intubation [15]. Laboratory data such as renal function (GFR and serum urea at baseline and on day 3), biomarkers [C-reactive protein (CRP), pro-calcitonin (PCT)], serum albumin, and total serum proteins were collected.

Clinical cure at the end of treatment, length of ICU and hospital stay (LOS), 7- and 30-day all-cause mortality, in-hospital mortality, and microbiological data (isolated organism, MIC value, and microbiological eradication) were recorded. Clinical cure was defined as the resolution of signs and symptoms present at enrolment and the resolution or lack of progression of radiological signs of pneumonia during follow-up (7 to 10 days after treatment initiation) [21]. Microbiological eradication was defined as the eradication of the microorganisms cultured from respiratory samples at baseline and at the end of treatment [22]. Seven and 30-day all-cause mortality was considered as death from any cause during the 7 or 30 days following the end of treatment, and in-hospital mortality was defined as death occurring during the hospital stay. Antibiotic susceptibility testing of the isolated pathogens was determined using the Vitek2® automated system (Biomerieux, France) and interpreted according to EUCAST breakpoints (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [23]. In a few cases, susceptibility was confirmed by E-test (Biomerieux, France). Adverse events potentially associated with meropenem were collected such as local (inflammation, pain, phlebitis or edema at the injection site), cutaneous (rash, pruritus), gastrointestinal (diarrhea, nausea/vomiting, constipation), neurological (headache, insomnia, agitation, delirium, confusion, dizziness, seizure, nervousness, paresthesia, hallucinations, somnolence), drug-induced liver injury (increased alanine

aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, bilirubin), or *Clostridioides difficile*-associated diarrhea (CDAD).

Randomization

Based on previous PK-related studies [24, 25], an initial sample size of 30 patients was considered for the desired level of significance. All included patients were randomized to receive 3 g or 6 g of i.v meropenem per day. Randomization was performed by an individual not related to the study using the SISA computer program (simple interactive statistical analysis). Randomization was balanced (1:1) without blocks or stratification. All patients received meropenem (Meropenem Accord-pharma®; Accord Healthcare, S.L.U. Barcelona, Spain) at an initial loading dose (LD) of 2 g (in 50 mL of 0.9% saline infused by a central line in 15 min) followed by a CI of 3 g or 6 g/day (1 g or 2 g of meropenem over 8 h every 8 h). Meropenem by CI was diluted in 100 mL of 0.9% saline solution and injected into a central venous catheter via a volumetric pump (Braun Mesulgen, Mesulgen, Germany) with an infusion dead space of < 2 mL [26]. A maximum infusion time of 8 h was chosen based on the available meropenem stability data [27] and a stability study performed in our laboratory to confirm the previous results (data not shown). All patients received empirical combination therapy with 3 MIU/8 h of nebulized colistimethate sodium (CMS) (Accord®, Accord Healthcare, Barcelona, Spain). Nebulization was performed using a vibrating-mesh nebulizer (Aeroneb Pro®, Aerogen, Galway, Ireland) as it was described in a previous study [28].

Pharmacokinetic study

Blood and ELF samples were obtained after the third or fourth day of treatment once a steady state had been achieved. Blood samples were collected pre-infusion and at 1.5, 3, 6, and 8 h after the start of meropenem infusion. ELF samples were obtained simultaneously at 6 h post-infusion by bronchoalveolar lavage (BAL) during a standardized fiberoptic bronchoscopy using a bronchoscopic BAL catheter procedure (Combicath®, Prodimed, Le Plessis Bouchard, France) by instilling three aliquots of sterile 0.9% saline (20 mL, 40 mL, and 40 mL). The time between the beginning of BAL and the total recovery of the three aliquots did not exceed 2 min for each, in order to minimize the free diffusion of urea through the alveolar epithelium, which might lead to falsely elevated concentrations of urea in the BAL fluid [29]. The liquid recovered from the first aliquot was rejected, since it is not considered representative of ELF [30]. Blood and ELF samples were centrifuged at 4 °C, and the supernatant was frozen at - 80 °C until analysis.

Bioanalytical methods

Meropenem concentrations were measured using a validated high-performance liquid chromatography (HPLC) method [31] at the Pharmacy Department of Hospital del Mar. The assay was linear from 0.5 to 80 mg/L and 0.03 to 1 mg/L in the plasma and BAL, respectively. Precision and accuracy were ≤ 15% at high, medium, and low concentrations. The limit of quantification was 0.5 and 0.03 mg/L in the plasma and BAL, respectively. Normal serum saline (0.9%) was used to prepare the standard calibrators of meropenem in BAL.

Concentrations of urea in the plasma and ELF were determined with the Urea/BUN kit (Roche® professional Diagnostics, Mannheim, Germany) being the LOQ 3 mg/dL in the plasma and 0.078 mg/dL in ELF.

Meropenem concentration in ELF (MER_{ELF}) was determined according to the following formula, using urea as an endogenous marker, to correct the meropenem concentrations in ELF following dilution from the BAL [32, 33]:

$$MER_{ELF} = MER_{BAL} \times Urea_{SER} / UREA_{BAL}$$

where MER_{BAL} is the meropenem concentration measured in BAL, Urea_{SER} is the urea concentration in the plasma, and Urea_{BAL} is the urea concentration in BAL.

Population pharmacokinetic model

Population pharmacokinetic modeling was performed using the nonparametric adaptive grid (NPAG) approach embedded in Pmetrics (Los Angeles, CA, USA) [34, 35]. One-, two-, and three-compartment structural models were fitted to the data and evaluated. Elimination from the central compartment and intercompartmental distribution were modeled as first-order processes. Data were weighted using the inverse of the estimated assay variance, and additional process noise was modeled using gamma as a multiplicative error term.

Age, gender, actual body weight (ABW), APACHE score, serum creatinine, GFR, serum albumin, total serum proteins, serum urea, CRP, PCT, presence of septic shock, presence of fluid overload, and mechanical ventilation were evaluated as covariates using stepwise linear regression. Potential covariates were separately entered into the model and retained if their inclusion resulted in a statistically significant improvement in the log likelihood value and/or in the observed-predicted plots.

The fit of each model to the data was assessed using a linear regression of observed-predicted values both before and after the Bayesian step. The mean prediction error and the mean bias-adjusted squared prediction error were used to assess bias and imprecision,

respectively. Models were compared by calculating twice the difference in the log likelihood values.

The final model was also evaluated graphically and statistically by visual predictive checks (VPCs) performed from normalized prediction distribution errors (NPDEs) [36]. One thousand datasets were simulated using the final population model parameters. For the VPCs, the 5th, 50th, and 95th percentiles of the simulated concentrations were processed using the R platform, plotted against elapsed time, and compared to observed concentrations. For a model in which random effects are well estimated, approximately 90% of the observed data are expected to be within the 5th to 95th prediction interval. NPDE results were summarized graphically by default as provided by the NPDE R package (version 1.2) using (i) a Q-Q plot (where Q is quantile) of the NPDE and (ii) a histogram of the NPDE.

Other pharmacokinetic calculations

The average AUC in the plasma and ELF for each patient was estimated using the Bayesian posterior parametric estimates from the final model using the trapezoidal rule in Pmetrics. The daily average AUC (AUC₀₋₂₄) was calculated by dividing the cumulative AUC of each patient by the total time in hours and multiplying the obtained result by 24 h. The partitioning of meropenem into ELF was described using the ratio of AUC_{0-24 h} ELF/AUC_{0-24 h} plasma.

Monte Carlo simulations

Monte Carlo simulations ($n = 1000$) of plasma concentrations were employed to calculate the $f_{T \geq MIC}$ in ELF on the third day of treatment (from 48 to 72 h post-treatment) Three different meropenem regimens (2 g of LD followed by a maintenance dose of 1 g/8 h in CI, 2 g of LD followed by a maintenance dose of 2 g/8 h in CI, and 3 g of LD followed by a maintenance dose of 3 g/8 h in CI) against a range of MIC values (0.002–16 mg/L) were examined. Human protein binding of 2% in the plasma was used to estimate free drug concentrations in the plasma [37] while measured total concentrations in ELF were regarded as equivalent to the free fraction because protein binding is expected to be negligible [38]. A probability of target attainment (PTA) ≥ 90% was considered optimal. The AUC_{48-72 h} in the plasma and ELF with two different dosages of meropenem were also simulated.

The potential toxicity of the different regimens was estimated by calculating the probability of achieving the threshold meropenem concentrations in the plasma associated with 50% risk of developing a neurotoxicity event, which has been defined as a minimum concentration (C_{min}) in the plasma ≥ 64.2 mg/L [39].

Statistical analysis

Dichotomous variables were compared using the chi-square test and Fisher's exact test. Quantitative data were expressed as medians [interquartile range (IQR)] and compared using the Mann-Whitney *U* test. Correlations were analyzed using Spearman's correlation. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. The SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) version 24.0 statistical package was used throughout.

Results

Enrolment and characteristics of study patients

Thirty-one patients were enrolled: 16 in the 1 g/8 h group and 15 in the 2 g/8 h group. A subject in the 1 g/8 h group was excluded due to problems with BAL sample processing. To compensate, an additional patient was recruited and randomized (Fig. 1). The demographic and clinical characteristics of both groups are summarized in Table 1. Most patients were male (81%), with a median (IQR) age of 72 (22) years and APACHE score of 15 (8). No significant differences in any demographic or clinical variable were observed between the two groups except for a higher Charlson score in the 2 g/8 h group.

In total, 25 pathogens (20 Gram-negative, 4 Gram-positive, and 1 virus) were isolated in respiratory cultures from 17 patients (9 in the 1 g/8 h group and 8 in the 2 g/8 h group). In 14 (45%) patients, no pathogen was isolated. Five patients had a polymicrobial infection. All patients with Gram-positive and viral isolates were in the 2 g/8 h group (2 methicillin-susceptible and 2 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and 1 influenza B virus).

More patients in the 2 g/8 h group had a positive culture in BAL fluid (10/15 (66.7%) compared to 5/16 (31.3%) in the 1 g/8 h group (*P* = 0.049). Five patients had positive blood cultures with Gram-negative bacteria being 3 in the 1 g/8 h group and 2 in the 2 g/8 h group with no differences between the groups (*P* > 0.999). Only those patients with Gram-negative isolates were included in the PK/PD analysis. The Gram-negative isolates were 3 *Haemophilus influenzae*, 6 Enterobacteriaceae (2 susceptible *Escherichia coli* and 2 ESBL-*E. coli*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, and 1 ESBL-*K. pneumoniae*), and 5 *P. aeruginosa* (2 multi-susceptible, 1 MDR, and 2 extensively drug-resistant *P. aeruginosa*). Microbiological data and distributions of MICs in the two groups are shown in Table 1. All included patients initially received an empirical combination therapy of intravenous meropenem

Table 1 Patient's characteristics and clinical data comparing the two study groups

Characteristics	1 g/8 h group (N = 16)	2 g/8 h group (N = 15)	<i>P</i> value
Demographic and clinical data			
Male, <i>n</i> (%)	12 (75)	13 (86.7)	0.654
Age (years)	64.0 (20.0)	75.0 (14.0)	0.202
Body weight (kg)	74.0 (14.8)	70.0 (15.0)	0.495
BMI (kg/m ²)	26.8 (3.8)	25.5 (6.4)	0.338
Charlson Comorbidity Index	4.0 (3.5)	6.0 (4.0)	0.033
APACHE II score ^a	13.0 (10.8)	15.0 (6.0)	0.423
Other clinical data ^b			
Type of pneumonia, <i>n</i> (%)			> 0.999
Ventilator-associated pneumonia	4 (25)	4 (26.7)	
Hospital-acquired pneumonia	12 (75)	11 (73.3)	
SOFA score	5 (4)	5 (5)	0.830
Septic shock, <i>n</i> (%)	4 (25)	3 (20)	> 0.999
Sepsis, <i>n</i> (%)	10 (62.5)	12 (80)	0.433
Concomitant bacteremia, <i>n</i> (%)	3 (18.8)	2 (13.3)	> 0.999
Fluid overload, <i>n</i> (%)	2 (12.5)	6 (40)	0.113
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	4 (25)	4 (26.7)	> 0.999
GFR (mL/min/1.73 m ²)	103.0 (33.0)	85.0 (30.0)	0.281
GFR < 90 mL/min/1.73 m ² , <i>n</i> (%)	6 (37.5)	9 (60.0)	0.210
GFR > 120 mL/min/1.73 m ² , <i>n</i> (%)	2 (12.5)	3 (13.3)	> 0.999
C-reactive protein (mg/dL)	15.0 (26.9)	17.5 (14.1)	0.654
Procalcitonin (ng/mL)	0.8 (2.1)	0.9 (3.6)	0.375
Total serum protein (g/dL)	5.2 (1.4)	5.1 (1.0)	0.830
Serum albumin (g/dL)	2.9 (0.9)	2.8 (0.6)	0.599
Clinical and microbiological outcomes			
Clinical cure, <i>n</i> (%)	13 (81.3)	11 (73.3)	0.685
Length of ICU stay (days)	19.9 (15.8)	18.2 (17.4)	0.730
Length of hospital stay (days)	39.5 (54.8)	28.0 (55.0)	0.682
Microbiological eradication, <i>n</i> (%)	4 (25.0%)	7 (46.7%)	0.494
Seven-day all-cause mortality, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	> 0.999
Thirty-day all-cause mortality, <i>n</i> (%)	1 (6.3)	1 (6.7)	> 0.999
In-hospital mortality, <i>n</i> (%)	1 (6.3)	1 (6.7)	> 0.999
Microbiological data: specie, <i>n</i> (%) / MIC (mg/L) ^c			
Gram-negative bacteria	6 (37.5)	7 (46.7)	0.605
MDR Gram-negative bacteria	3 (18.8)	2 (13.3)	> 0.999
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA)	3 (18.8)	2 (13.3)	> 0.999
Multi-susceptible PA	2 (12.5) / ≤ 2	0 (0)	0.484
MDR PA	0 (0)	1 (6.7) / 16	0.484
XDR PA	1 (6.3) / 8	1 (6.7) / 32	> 0.999
Enterobacteriaceae	3 (18.8)	3 (20.0)	> 0.999
ESBL producers	3 (18.8) / ≤ 2	0 (0)	0.226
Other Gram-negative bacteria	1 (6.3) / ≤ 2	3 (20.0) / ≤ 2	0.333

MDR multidrug-resistant, XDR extensively drug-resistant, ESBL extended-spectrum beta-lactamases

^aCalculated at the beginning of ICU admission

^bData at the onset of treatment

^cBased on EUCAST breakpoints

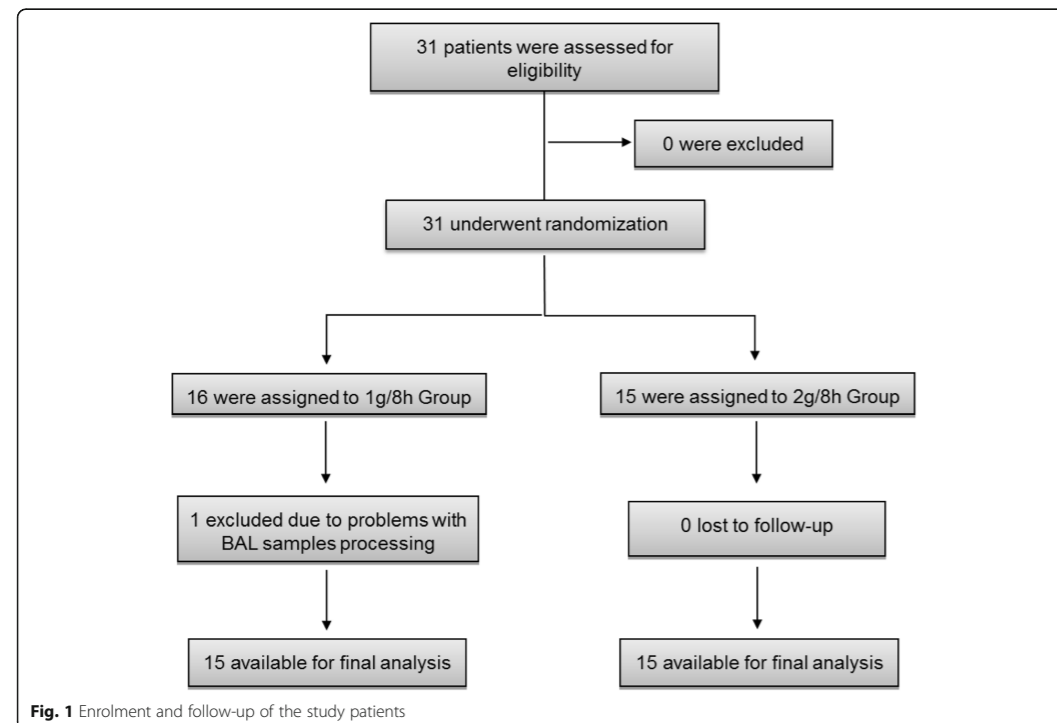


Fig. 1 Enrolment and follow-up of the study patients

plus 3 MIU/8 h of nebulized colistimethate sodium due to the high prevalence of MDR *P. aeruginosa* in our unit. After having the results of the microbiological cultures, meropenem was finally used empirically in 18 patients (58%) and as targeted therapy in 13 (42%) patients. In those cases with a MDR or XDR *P. aeruginosa* isolation, the initial combination therapy of meropenem plus nebulized CMS was maintained and monotherapy with meropenem was used only when a more susceptible Gram-negative bacteria were isolated. When a Gram-negative bacterium resistant to meropenem was cultured (2 patients in the 2 g/8 h group and 1 patient in the 1 g/8 h group), escalation was done being ceftolozano-tazobactam plus CMS the most frequent combination.

In seven patients clinical cure was not achieved (three in the 1 g/8 h group and four in the 2 g/8 h group), but only two of them died, one in each group. In three patients, the initial treatment with meropenem was changed by ceftolozane-tazobactam with late favorable clinical response (one in the 1 g/8 h group and two in the 2 g/8 h group). In two patients, the clinical cure was achieved after a long treatment of meropenem plus nebulized CMS plus linezolid (one of each group). Finally, the other two died, one in the 1 g/8 h group due to a stroke on the eighth day of treatment with no documented clinical cure at that point and the other in the high dose group due to MRSA pneumonia.

No adverse events related to meropenem treatment were observed in any patient. The BAL procedure was well tolerated in all cases.

Pharmacokinetic data

The concentration-time profiles of meropenem in the plasma and ELF in both groups are shown in

Fig. 2. Median (IQR) meropenem plasma concentrations in the 2 g/8 h group were statistically higher at all times points compared to the 1 g/8 h group. In ELF, concentrations were also higher in the 2 g/8 h group, but this difference did not reach statistical significance (6.6 (8.3) mg/L vs 3.9 (3.2) mg/L), respectively ($P=0.102$). A high interindividual variability was observed in ELF exposure within both groups.

Population pharmacokinetic model

A total of 151 meropenem plasma concentrations and 30 ELF concentrations were included in the population analysis. A 3-compartment linear model, with zero-order input and first-order clearance from the central compartment, best described the data. Concentrations of meropenem in ELF were modeled by assuming ELF was a homogenous compartment with volume, V_{ELF} . Compartments were connected by first-order intercompartmental rate constants.

Despite different covariates, such as BMI, serum creatinine, and GFR, having a relationship with the estimated clearance, they were not included in the final model because they did not improve the goodness-of-fit. Estimates for central tendency, dispersion, and 95% credibility limits for the population PK parameters are shown in Table 2.

The observed-predicted values for meropenem concentrations in the plasma and ELF before and after the Bayesian step are shown in Fig. 3. After maximum a posteriori probability (MAP)-Bayesian estimation, a linear regression of the observed-vs-predicted values in the plasma had an intercept and slope of 0.0159 (CI95 -0.685-0.717) and 1.02 (CI95 0.984-1.05), respectively, and an $R^2=0.956$. The bias and

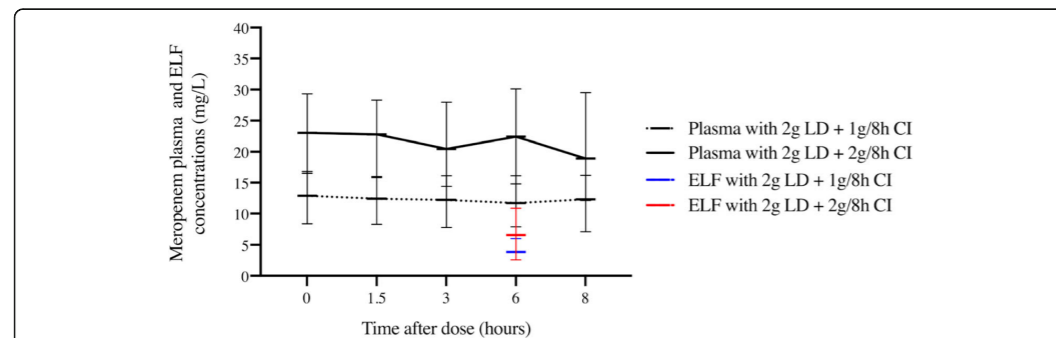


Fig. 2 Meropenem plasma and ELF concentration-time profiles. Meropenem plasma and ELF concentration time profiles of patients receiving a loading dose of 2000 mg i.v. followed by a maintenance dose of 1 g q8h and 2 g q8h i.v. Intensive sampling was performed after the second day of treatment. A statistically significant difference was observed in plasma concentrations at any time points between the two groups (meropenem plasma concentrations of 12.9 (8.4) vs 23.0 (12.8) at pre-dose; 13.4 (7.3) vs 23.9 (16.7) at 1.5 h; 13.3 (8.3) vs 21.4 (15.5) at 3 h; 11.7 (8.2) vs 22.4 (15.3) at 6 h, and 12.3 (9.1) vs 18.9 (17.4) at 8 h, in the 1 g/8 h and 2 g/8 h groups, respectively).

Table 2 Population pharmacokinetic parameters of meropenem

Parameter (units)	Median	Mean	95% credibility limits	Standard deviation
CL (L/h)	11.219	12.464	8.539–15.589	5.570
V (L)	10.143	12.500	8.385–17.194	6.929
K_{12} (h^{-1})	26.696	22.987	23.706–27.897	8.072
K_{21} (h^{-1})	7.601	11.721	3.853–21.014	9.730
K_{13} (h^{-1})	18.539	17.317	13.124–21.815	5.611
K_{31} (h^{-1})	25.614	24.451	23.575–28.602	5.892
V_{ELF} (L)	19.424	25.319	19.321–28.525	10.735

CL clearance; V volume of the central compartment; K_{12} , K_{21} , K_{13} , and K_{31} first-order intercompartmental rate constants; V_{ELF} volume of the ELF compartment

imprecision were both acceptable (bias = -0.0803 mg/L and imprecision 1.23 mg/L). For ELF, the observed-vs-predicted plot had an intercept and slope of -0.0784 (CI95 -0.211-0.0546) and 1.00 (CI95 0.988-1.02), respectively, and an $R^2=0.999$. The bias and imprecision were both acceptable (bias = 0.114 mg/liter and imprecision 0.189 mg/L).

Visual predictive check plots of the different doses (1 g/8 h and 2 g/8 h) in the plasma and ELF based on 1000 simulations with the final model are given in Fig. 7. The normal distribution of normalized prediction distribution errors (NPDEs) in the plasma and ELF confirmed the adequacy of the model for dosing simulations. Median (IQR) average values of AUC_{0-24} in the plasma and ELF estimated using the Bayesian

posterior parametric estimates for each patient are shown in Table 3. Both AUC_{0-24} in the plasma and ELF, were statistically higher in the 2 g/8 h group than in the 1 g/8 h group. The penetration ratio was similar between the groups.

The AUC_{0-24} in ELF showed a moderate positive linear correlation with AUC_{0-24} in the plasma, age, and APACHE score (Spearman rho = 0.533, 0.575, and 0.537, respectively) ($P < 0.05$) and an inverse correlation with patients' ABW, BMI, and GFR (Spearman rho = -0.688, -0.598, and -0.376, $P < 0.05$). Figure 4 shows the comparison between the individual predicted AUC_{48-72} h using the Bayesian posteriors (red diamonds) and the simulated AUC_{48-72} h (black diamonds) in the plasma and ELF with two different dosages of meropenem.

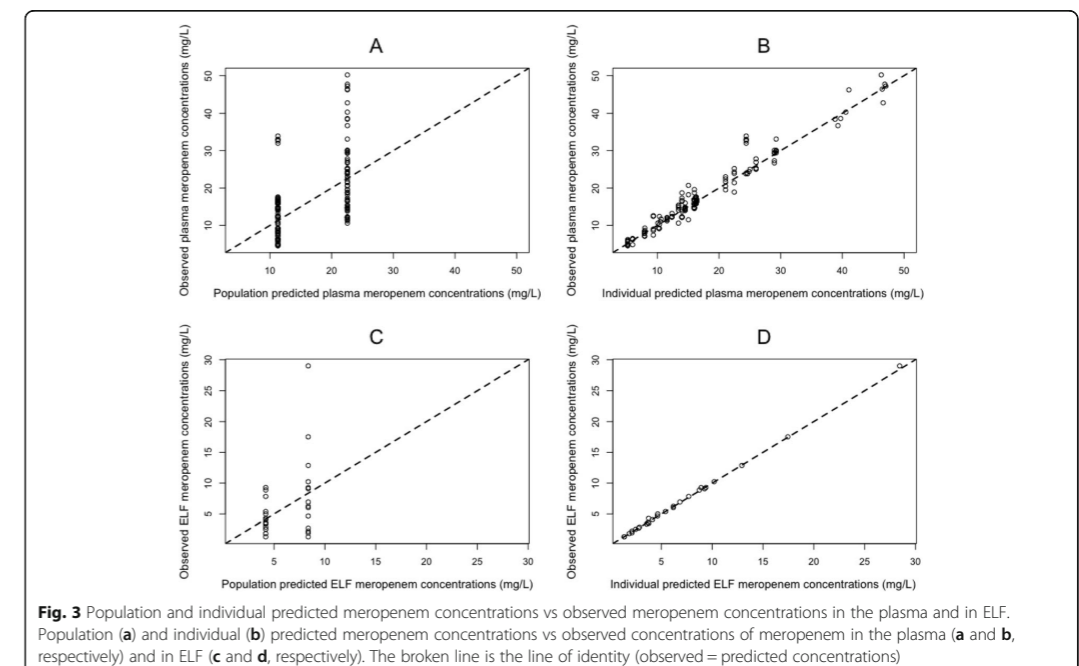


Fig. 3 Population and individual predicted meropenem concentrations vs observed meropenem concentrations in the plasma and in ELF. Population (a) and individual (b) predicted meropenem concentrations vs observed concentrations of meropenem in the plasma (a and b, respectively) and in ELF (c and d, respectively). The broken line is the line of identity (observed = predicted concentrations)

Table 3 Median (IQR) average $AUC_{48-72\text{ h}}$ in the plasma and ELF in the two dose groups estimated using the Bayesian posterior parametric estimates for each patient

	1 g/8 h group (N = 16)	2 g/8 h group (N = 15)	P
AUC_{0-24} in the plasma (mg h/L)	322.7 (225.6)	492.3 (354.1)	0.004
AUC_{0-24} in ELF (mg h/L)	101.5 (78.7)	175.9 (258.7)	0.047
Ratio AUC_{ELF}/AUC_{plasma} (%)	31.8 (33.9)	36.4 (44.4)	> 0.999

Probability of target attainment

The probability of target attainment (PTA) for achieving 50% $fT > MIC$ in ELF for the three different meropenem doses on day 3 of treatment is shown in Fig. 5. With the lowest dose (2 g LD + 1 g/8 h by CI), an optimal PTA could be achieved for isolates with MICs of < 2 mg/L. With the administration of a double maintenance dose (2 g LD + 2 g/8 h), a PTA $\geq 90\%$ in ELF could be attained for isolates with MIC up to 2 mg/L, which is the current susceptibility breakpoint [23]. A dosage increases to 3 g LD + 3 g/8 h by CI did not result in significantly greater coverage of MIC. We also estimated the dose needed for isolates with intermediate susceptibility (MIC between 2 and ≤ 8 mg/L) that was estimated to be as high as 8 g/8 h, which is four times higher than the maximum licensed meropenem dose. Figure 6 shows the simulated meropenem concentration-time profiles in ELF of each tested regimen.

Similar results were obtained with the administration of meropenem in an extended infusion of 4 h. The probability of target attainment (PTA) for achieving 50% $fT > MIC$ in ELF was also assessed on day 3 of treatment for three different meropenem doses (1 g/8 h, 2 g/8 h, and 3 g/8 h) administered by extended infusion (4 h) (Fig. 7). With the lowest dose of 1 g/8 h, an optimal PTA could be achieved for isolates with MICs of < 2 mg/L, and with higher doses (2 g/8 h and 3 g/8 h), the coverage increased to a MIC up to 2 mg/L.

From the point of view of toxicity, the probability of achieving a C_{min} in the plasma of meropenem ≥ 64.2 mg/L

during the first 3 days of treatment was estimated to be 0% for the two lowest doses and 1.7% for the 3 g/8 h dose. In comparison, the use of the highest dose (8 g/8 h) resulted in nearly half of the patients (49.0%) achieving this potentially toxic trough concentration.

PK/PD in ELF and clinical outcomes

Twelve patients with documented Gram-negative bacterial infections were eligible for the PK-PD sub-study.

All patients that achieved clinical cure had a $fT > MIC > 50\%$ in ELF in both groups, compared to patients who failed treatment ($fT > MIC$ 33.3%, $P = 0.045$). Regarding the microbiological results, a higher proportion of patients with eradication achieved an optimal ELF target, but this difference was not statistically significant (88.9% vs 66.7%, $P = 0.455$). No correlation was found between the duration of mechanical ventilation (days) and meropenem ELF or plasma meropenem concentrations (data not shown).

Discussion

Meropenem is a licensed agent for the treatment of nosocomial pneumonia [15]. As for other β -lactams, the pharmacodynamics of meropenem is optimized with the use of prolonged infusions, especially CI [6–8]. In recent years, higher meropenem dosages are being recommended to avoid suboptimal exposure [40], but the clinical benefits are still unknown.

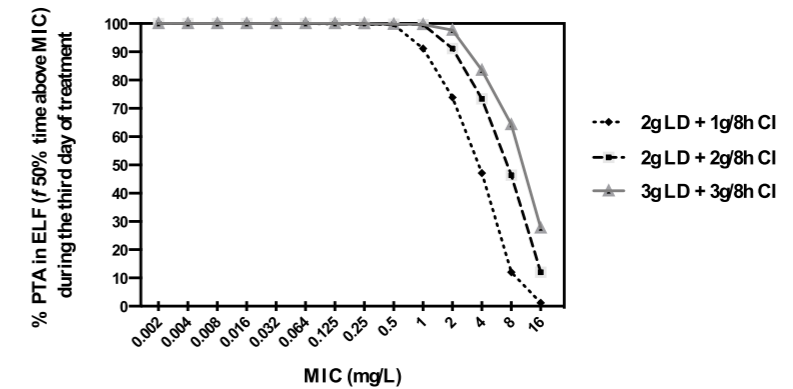


Fig. 5 Probability of target attainment (PTA) in ELF of different dosages of meropenem: 2 g loading dose (LD) followed by 1 g/8 h, 2 g LD followed by 2 g/8 h, and 3 g LD followed by 3 g/8 h; administered as a continuous infusion during the third day of treatment (from 48 to 72 h after the start of the treatment)

Several studies have identified the administration of carbapenems as an independent risk factor for the emergence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients [41, 42]. In this scenario, one proposed strategy to minimize the emergence of resistance of meropenem is the administration to achieve sufficient drug exposures to kill both susceptible and prevent the emergence of resistant subpopulations [43, 44]. Tam et al. reported that selective amplification of subpopulations of *P. aeruginosa* with reduced susceptibilities to meropenem was suppressed with a C_{min}/MIC of ≥ 6.2 in the plasma [43]. In fact, some authors consider that no single agent can achieve an adequate exposure to provide a cell kill sufficient to allow optimal clinical outcomes and simultaneously suppress amplification of less susceptible subpopulations of organisms in infections caused by some bacteria, such as *P. aeruginosa* [44].

In pneumonia, a PK/PD target at the site of the infection of $fT > MIC$ of 50% in ELF has been associated with bacterial killing and suppression of resistant subpopulation amplification in a murine model of pneumonia [14]. Unlike other PK/PD targets calculated in the plasma [45, 46], this has been more precisely defined at the site of the infection. This was the pharmacodynamic target used in this analysis and is higher than that often cited for the efficacy of the carbapenem class.

Several studies have assessed the PK/PD of meropenem in ELF [10, 47–49], but only two of them have focused on critically ill patients [10, 48]. Both studies assessed ELF meropenem concentration and lung penetration with the use of both intermittent and 3-h extended infusion. Although a higher penetration ratio (AUC_{ELF}/AUC_{plasma}) of meropenem was observed with the use of an extended infusion, none of the two regimens achieved an optimal PK/PD target in ELF [48].

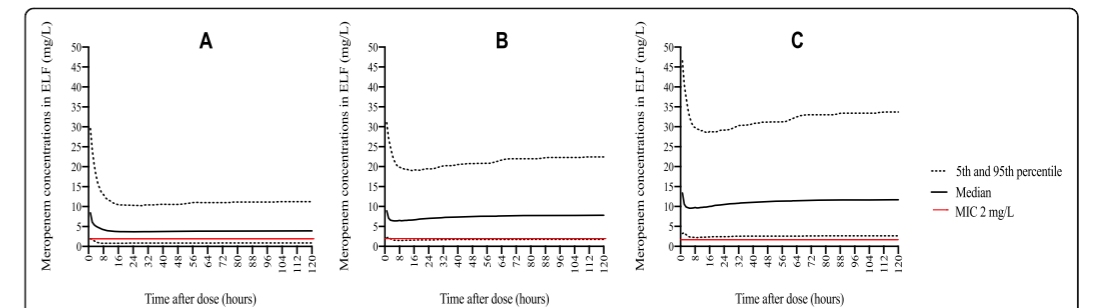


Fig. 6 Comparison of the time course of meropenem concentrations simulated in ELF during 4 days with different dosing regimens of meropenem as a continuous infusion (2 g loading dose (LD) followed by 1 g/8 h (a), 2 g LD followed by 2 g/8 h (b), and 3 g LD followed by 3 g/8 h (c))

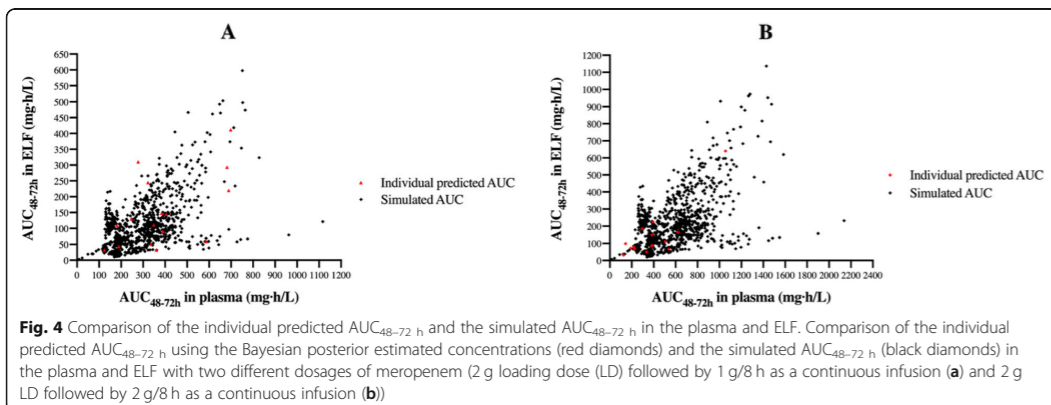


Fig. 4 Comparison of the individual predicted $AUC_{48-72\text{ h}}$ and the simulated $AUC_{48-72\text{ h}}$ in the plasma and ELF. Comparison of the individual predicted $AUC_{48-72\text{ h}}$ using the Bayesian posterior estimated concentrations (red diamonds) and the simulated $AUC_{48-72\text{ h}}$ (black diamonds) in the plasma and ELF with two different dosages of meropenem (2 g loading dose (LD) followed by 1 g/8 h as a continuous infusion (a) and 2 g LD followed by 2 g/8 h as a continuous infusion (b))

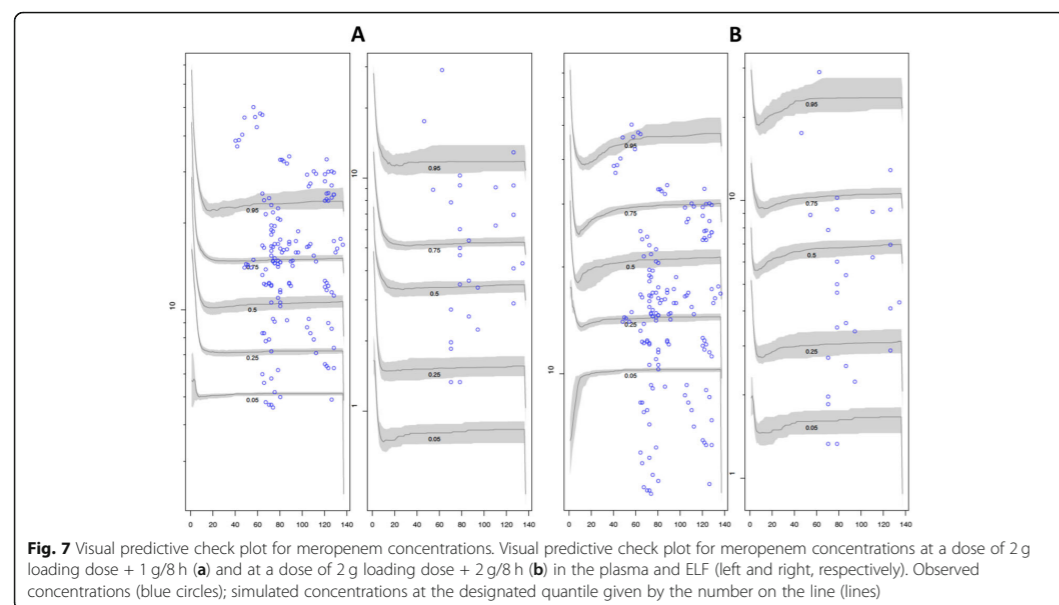


Fig. 7 Visual predictive check plot for meropenem concentrations. Visual predictive check plot for meropenem concentrations at a dose of 2 g loading dose + 1 g/8 h (a) and at a dose of 2 g loading dose + 2 g/8 h (b) in the plasma and ELF (left and right, respectively). Observed concentrations (blue circles); simulated concentrations at the designated quantile given by the number on the line (lines)

To our knowledge, this is the first population PK study of meropenem in critically ill patients with nosocomial pneumonia which compared two different dosages administered as a CI. Our results showed that the administration of 2 g/8 h of meropenem as a CI allowed to achieve higher meropenem concentrations in the plasma and ELF compared to the 1 g/8 h dose, although a high interindividual variability in the meropenem concentrations in ELF was observed. However, even the administration of the highest licensed dose (2 g/8 h) of meropenem by CI in patients with conserved renal function did not result in an optimal ELF target attainment for a substantial fraction of the population.

The median penetration ratio into the lungs was approximately 30% and was comparable between both groups. Similar penetration ratios (AUC_{ELF}/AUC_{plasma}) have been reported in other contexts [10, 14, 48]. Lodise et al. simulated a penetration of 26% in patients with VAP after the administration of a single dose of 2 g meropenem given over 3 h [10], and the authors also reported a substantial variability in the lung penetration ratio (10th and 90th percentiles of 3.7% and 178.0%, respectively). In the same way, the PROMESSE study performed in 55 critically ill patients with severe pneumonia treated with 1 g/8 h reported a statistically higher AUC penetration ratio in the extended infusion group (3 h) compared to the intermittent group [mean (SD) 29 (\pm 3) % vs 20 (\pm 3) % ($P=0.047$)] [48]. In our study, all ELF samples were obtained at the same time; hence, a precise estimate

of the concentration-time profile of meropenem in ELF was not possible.

In our study, AUC in ELF was positively correlated with AUC in the plasma, suggesting that plasma exposures are a potential surrogate marker of lung exposures. However, the correlation was not especially strong, and plasma concentrations cannot be used to confidently predict lung concentrations. Although we acknowledge that routine measurement of drug levels in ELF is infeasible in all critically ill patients with pneumonia, direct lung measurement in those patients at risk of treatment failure (especially if pathogens with high MIC values are suspected) may be reasonable and should be considered.

In our study, a higher proportion of patients with clinical cure achieved an optimal PK/PD ratio at the infection site compared to those who failed. Although our findings suggest an association between the achievement of an optimal PK/PD of meropenem in lungs and better clinical outcomes in patients with Gram-negative respiratory infections, this was not an objective in our study. In addition, all patients received concomitant treatment with nebulized CMS, which could have influenced patients' clinical outcomes, especially on microbiological eradication. Due to all these reasons, our results have to be confirmed in a larger prospective clinical study.

Our work is the first study assessing the achievement of a PK/PD target at the site of infection with the use of different dosages of meropenem administered by CI. Our results suggest that an optimal PTA can be achieved

for MIC values < 2 mg/L with a dose of 1 g/8 h and for MIC values < 4 mg/L with a higher dose of 2 g/8 h. A lower coverage (a lower MIC dilution) was reported with the use of the same doses of meropenem administered by extended infusion (over 3 h) in the PROMESSE study. The authors used a similar target, 54% $fT>MIC$ in ELF, a value associated with microbiological response in a clinical study of Li et al. [50], and observed that an optimal PTA could only be attained for MIC breakpoints of 0.5 mg/L and 1 mg/L with meropenem doses of 1 g/8 h and 2 g/8 h, respectively, administered by extended infusion (3 h). Similarly, Drusano et al. confirmed that even with the highest licensed meropenem dose, the 50% $fT>MIC$ in ELF target could not be achieved even at very low MIC values (0.25 mg/L) [14]. Although the administration of meropenem by CI seems to improve drug exposure in ELF compared with extended infusion [48], it might not be sufficient to cover all intermediate Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia in critically ill patients with conserved renal function. In those cases, alternative strategies may be required, especially when pathogens with high MIC values (> 2 mg/L) may be present. In fact, we estimate the meropenem dose by CI needed to achieve an optimal PTA for all considered intermediate strains (MIC between 2 and 8 mg/L) [23] that would have to be as high as 8 g/8 h, a dose that is four times higher than the highest approved meropenem dose, and that is related to a high probability of toxicity.

Our study has several limitations. Firstly, it is a relatively small single-center study. Secondly, all ELF measurements were performed at a single time point. The collection of ELF samples at different times would have allowed a more precise determination of the concentration-time profile in ELF. However, a recent study demonstrated that ELF models constructed with concentrations from sparse ELF sampling time points result in exposure estimates similar to those constructed from robustly sampled ELF profiles [51]. Thirdly, all samples were collected on the same day, so intraindividual variability during the treatment period could not be measured [52]. ELF samples were all collected in the infected lung; as distribution of inflammation is heterogeneous, the collection of samples in the clear lung could have led us to know the differences in the antibiotic diffusion. Finally, the relatively limited sample size and the use of combination therapy with nebulized CMS made difficult to correlate the PK/PD target in ELF with clinical and microbiological outcomes. Nevertheless, this study provides important and useful information about the meropenem dosages that should be used in clinical practice for treating nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria in critically ill patients, considering both the achievement of clinical cure and possibly the prevention of the emergence of resistance.

Conclusions

In conclusion, the administration of meropenem by continuous infusion improves drug exposure in the ELF, but the use of the highest licensed dose (2 g/8 h) is still needed to achieve a target attainment in ELF of > 90% for isolates with an MIC up to 2 mg/L in patients with conserved renal function. Alternative therapeutic strategies may be required for the treatment of nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria in critically ill patients when MDR strains with high MIC values are suspected.

Abbreviations

ABW: Actual body weight; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BAL: Bronchoalveolar lavage; BMI: Body mass index; CDAD: *Clostridioides difficile*-associated diarrhea; CI: Continuous infusion; CI95: Confidence interval of 95%; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; C_{min} : Minimum concentration; CMS: Colistimethate sodium; CRP: C-reactive protein; ELF: Epithelial lining fluid; ESBL: Extended-spectrum beta-lactamases; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; $fT>MIC$: Percentage of time remaining concentration above MIC; GFR: Glomerular filtration rate; HAP: Hospital-acquired pneumonia; HPLC: High-performance liquid chromatography; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; LD: Loading dose; LOS: Length of hospital stay; MDR: Multidrug-resistant; MER_{BAL} : Meropenem concentration in BAL; MER_{ELF} : Meropenem concentration in ELF; MIC: Minimal inhibitory concentration; PCT: Procalcitonin; PD: Pharmacodynamic; PK: Pharmacokinetic; popPK: Population pharmacokinetic; PTA: Probability of target attainment; SD: Standard deviation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; $Urea_{BAL}$: Urea concentration in BAL; $Urea_{SER}$: Urea concentration in the plasma; VAP: Ventilator-associated pneumonia; XDR: Extensively drug-resistant

Acknowledgements

We gratefully received support from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (grant number BA18/00005), the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) to do this work thanks to the research travel grant received by SL.

Authors' contributions

AB-C made substantial contributions to the conception, study design, data collection, sample and data analysis, interpretation of the data, and drafting of the manuscript. SL made substantial contributions to the study design, sample and data analysis, interpretation of the data, and drafting of the manuscript. LS and ES made substantial contributions in revising the manuscript for intellectual content. JC and IR made substantial contributions to the conception, data collection, analysis and interpretation of the data, and drafting of the manuscript. NC and CV made substantial contributions to the study design, data collection, sample analysis, and interpretation of the data. VC and AS-F made substantial contributions to the conception, study design, data collection, sample analysis, and interpretation of the data. JPH and RA made substantial contributions in revising the manuscript for intellectual content. SB made substantial contributions to the conception, study design, data collection, and data analysis. WH and SG made substantial contributions to the concept, study designs, sample and data analysis, interpretation of the data, drafting and revising of the manuscript for intellectual content. All authors approved the final version to be published.

Funding

The authors received no specific funding for this work.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval was obtained from the local ethics committee (Comitè Ètic d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar, approval no. 2016/7125). Written

informed consent was obtained either from the patient or their appointed legal guardian.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Anaesthesiology and Surgical Intensive Care, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain. ²Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (IPAR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain. ³Pharmacy Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain. ⁴Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Antimicrobial Pharmacodynamics and Therapeutics, University of Liverpool and Royal Liverpool Broadgreen University Hospital Trust, Liverpool, UK. ⁵Infectious Diseases Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain. ⁶CEXS-Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain. ⁷Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁸Respiratory Medicine Department, Hospital del Mar-IMIM (Hospital del Mar Research Institute) and CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), ISCIII, Barcelona, Spain. ⁹Laboratory Department, Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona, Spain. ¹⁰Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ¹¹Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

Received: 27 October 2019 Accepted: 6 February 2020

Published online: 17 February 2020

References

- Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis*. 2008;47(Suppl 1):32–40.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840–51.
- Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:289–300.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1–10.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL, International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498–509.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:681–91.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J, BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1298–305.
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Dulhunty J, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Roberts JA, DALI Study Group. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:196–207.
- Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:3178–83.
- Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1606–10.
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl 1):103–10.
- Boselli E, Breilh D, Saux MC, Gordien JB, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:2059–62.
- Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:637–64.
- Drusano GL, Lodise TP, Melnick D, Liu W, Oliver A, Mena A, VanScoy B, Louie A. Meropenem penetration into epithelial lining fluid in mice and humans and delineation of exposure targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3406–12.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e61–111.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646–9.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Gianguiliani G, Mancini A, Gui D. Validation of a severity of illness score (APACHE II) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1989;15:519–22.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
- Weiss E, Zahar JR, Alder J, Asehnoune K, Bassetti M, MJM B, Chastre J, De Waele J, Dimopoulos G, Eggimann P, Engelhardt M, Ewig S, Kollef M, Lipman J, Luna C, Martin-Loeches I, Pagani L, Palmer LB, Papazian L, Poulakou G, Prokocimer P, Rello J, Rex JH, Shorr AF, Talbot GH, Thammikittul V, Torres A, Wunderink RG, Timsit JF. Elaboration of consensus clinical endpoints to evaluate antimicrobial treatment efficacy in future hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1912–8.
- Muller AE, Punt N, Moutona JW. Exposure to ceftobiprole is associated with microbiological eradication and clinical cure in patients with nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2512–9.
- Clinical Breakpoints-Bacteria. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed 8 Jan 2019.
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:227–31.
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. 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.
- Lam WJ, Bhowmick T, Gross A, Vanschooneveld TC, Weinstein MP. Using higher doses to compensate for tubing residuals in extended-infusion piperacillin-tazobactam. *Ann Pharmacother*. 2013;47:886–91.
- Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carry S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1073–5.
- Benítez-Cano A, de Antonio-Cuscó M, Luque S, Sorlí L, Carazo J, Ramos I, Bermejo S, Campillo N, Horcajada JP, Samsó E, Grau S. Systemic pharmacokinetics and safety of high doses of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3268–73.
- Chiu LM, Amsden GW. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibacterial agents: implications for therapeutics. *Am J Respir Med*. 2002;120:1–9.
- Meyer KC, Raghunath G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B, American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1004–14.
- Huwylter T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, Karmime A, Uçkay I, von Dach E, Lescuyer P, Harbarth S, Huttner A. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:454–9.
- Dargaville PA, South M, Vervaart P, McDougall PN. Validity of markers of dilution in small volume lung lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:778–84.
- Yamazaki K, Ogura S, Ishizaka A, Oh-hara T, Nishimura M. Bronchoscopic microsampling method for measuring drug concentration in epithelial lining fluid. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1304–7.
- Tatarinova T, Neely MN, Bartroff J, van Guilder M, Yamada W, Bayard D, Jelliffe R, Leary R, Chubatiuk A, Schumitzky A. Two general methods for population pharmacokinetic modeling: non-parametric adaptive grid and non-parametric Bayesian. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2013;40:189–99.
- Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. 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.
- Comets E, Brendel K, Mentré F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. *Comput Methods Prog Biomed*. 2008;90:154–66.
- Meropenem-Product data Sheet. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>. Accessed 12 June 2019.
- Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:24–36.
- Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2891–7.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58:1072–83.
- Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, Bronchard R, Lepeule R, Lucet JC, El Mniai A, Wolff M, Montravers P, Plésiat P, Andremont A. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;7:1488–95.
- Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, Kraniotaki H, Zervakis D, Koutsoukou A, Nanas S, Paniara O, Roussos C, Giamarellos-Bourboulis E, Routsis C, Zakynthinos SG. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2007;33:1524–32.
- Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4920–7.
- Louie A, Grasso C, Bahniuk N, Van Scoy B, Brown DL, Kulawy R, Drusano GL. The combination of meropenem and levofloxacin is synergistic with respect to both *Pseudomonas aeruginosa* kill rate and resistance suppression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2646–54.
- Bergan PJ, Bullitta JB, Kirkpatrick CMJ, Rogers KE, McGregor MJ, Wallis SC, Paterson DL, Nation RL, Lipman J, Roberts JA, Landersdorfer CB. Substantial impact of altered pharmacokinetics in critically ill patients on the antibacterial effects of meropenem evaluated via the dynamic hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02642–16.
- Tam VH, Chang KT, Zhou J, Ledesma KR, Phe K, Gao S, Van Bambeke F, Sánchez-Díaz AM, Zamorano L, Oliver A, Cantón R. Determining β -lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1421–8.
- Allegranzi B, Cazzadori A, Di Perri G, Bonora S, Berti M, Franchino L, Biglino A, Cipriani A, Concia E. Concentrations of single-dose meropenem (1 g iv) in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluid. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:319–22.
- Frippiat F, Musuamba FT, Seidel L, Albert A, Denouz R, Charlier C, Van Bambeke F, Wallemaecq P, Descy J, Lambertmont B, Lajios N, Damas P,

- Moutschen M. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:207–16.
- Conte JE Jr, Golden JA, Kelley MG, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:449–56.
- Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1725–30.
- Motos A, Kuti JL, Li Bassi G, Torres A, Nicolau DP. Is one sample enough? β -lactam target attainment and penetration into epithelial lining fluid based on multiple bronchoalveolar lavage sampling time points in a swine pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e01922–18.
- Zander J, Döbbele G, Nagel D, Maier B, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jung J, Frey L, Vogeser M, Zoller M. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients - a prospective observational study. *Crit Care*. 2016;20:79.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Resumen del estudio titulado: **Concentraciones intrapulmonares de meropenem administradas en PC en pacientes críticos con neumonía nosocomial**

En el presente trabajo se estudió la farmacocinética plasmática y pulmonar (ELF) de dos dosis distintas de meropenem (3g vs 6g) administradas en PC (perfusión de 8 horas de duración cada 8 horas) por vía intravenosa en pacientes críticos con diagnóstico de neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica.

Pacientes y métodos

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y unicéntrico en el que se incluyeron un total de 31 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: 16 pacientes fueron incluidos en el grupo de meropenem 1g/8h y 15 en el grupo de meropenem 2g/8h. Un paciente del grupo meropenem 1g/8h fue excluido por problemas con el procesamiento de la muestra del BAL, por lo que un nuevo paciente fue incluido y aleatorizado.

Las muestras de sangre y de ELF fueron obtenidas al tercer día de tratamiento, una vez alcanzado el estado estacionario. Las muestras de sangre se recogieron en distintos momentos de forma similar en ambos grupos: previa a la administración de la dosis, a las 1.5, 3, 6 y 8 horas tras el inicio de la perfusión de meropenem. Las muestras de ELF se obtuvieron a las 6 horas desde el inicio de la perfusión de la dosis del fármaco mediante muestras a partir de un BAL obtenido mediante fibrobroncoscopia siguiendo la metodología descrita en el apartado 1.2.2 (pg. 30-39).

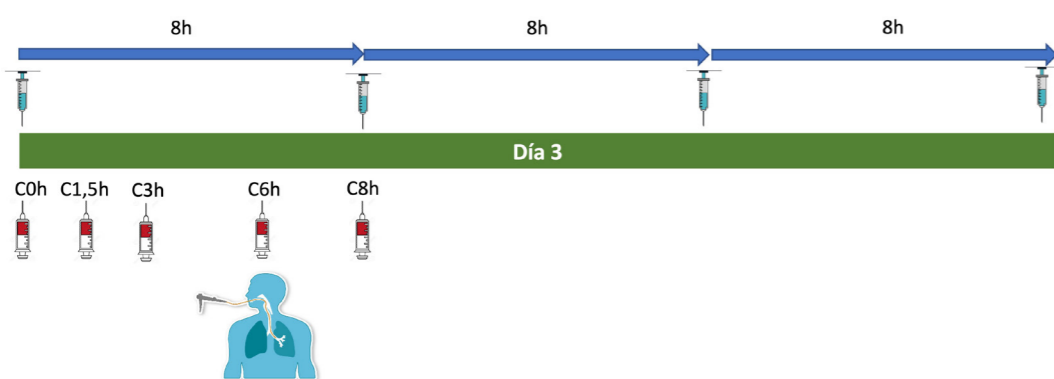


Figura 12. Mediciones en plasma y ELF de meropenem al tercer día de tratamiento

La determinación de las concentraciones de meropenem para los dos tipos de muestra se realizó mediante HPLC según un método previamente validado¹⁵⁷. Se realizó el cálculo de los valores de AUC en plasma y ELF para cada paciente usando la estimación Bayesiana paramétrica posterior y se construyó un modelo farmacocinético poblacional a partir del cual se llevaron a cabo simulaciones mediante la técnica de Montecarlo, a fin de calcular el $fT \geq CMI$ en ELF para distintos regímenes de dosificación. Se consideró óptima una $PTA \geq 90\%$.

El resto de los detalles referentes a la metodología del estudio, así como el análisis estadístico, se pueden consultar en el apartado *Methods* del primer artículo de esta tesis.

Resultados

La mayoría de los pacientes fueron hombres (81%), con una mediana (rango intercuartílico (RIQ)) de edad de 72 (22) años y una puntuación media de 15 puntos en el score APACHE⁹⁹. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características demográficas y clínicas entre ambos grupos, excepto un mayor número de comorbilidades (representada por una mayor puntuación en el índice de Charlson)¹⁵⁸, en el grupo de 2g/8h.

En cuanto a los datos microbiológicos, se aislaron un total de 25 patógenos (20 BGN, 4 BGP y un virus) en las muestras respiratorias procedentes de 17 pacientes (55%). En 14 de los 31 pacientes (45%) no se aisló ningún patógeno en muestras respiratorias. En 5 pacientes (16%) se aisló más de un microorganismo en muestras respiratorias, considerando por tanto la infección polimicrobiana. Sólo aquellos pacientes con aislamientos positivos para BGN fueron incluidos en el análisis PK/PD.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento empírico con meropenem (DC inicial de 2g de meropenem y PC según aleatorización) en combinación con colistina nebulizada 3 MUI (millón de unidades internacionales) / 8h (en forma de CMS), debido a la alta prevalencia de *P.aeruginosa* MDR en nuestra unidad. Una vez obtenido el resultado de las muestras respiratorias, el meropenem se continuó de forma empírica en 18 pacientes (58%) y como tratamiento dirigido en 13 pacientes (42%). La combinación inicial se mantuvo en aquellos casos en los que se aisló *P.aeruginosa*

MDR o XDR, empleando monoterapia con meropenem únicamente en aquellos casos en los que se aislaron cepas sensibles. Cuando se aisló un BGN resistente a meropenem (2 pacientes en el grupo de 2g/8h y 1 paciente en el grupo de 1g/8h), se realizó escalada antibiótica con ceftolozano-tazobactam asociada a colistina nebulizada.

En total 7 pacientes no alcanzaron curación clínica, 3 en el grupo de 1g/8h y 4 en el grupo de 2g/8h, sin detectarse diferencias estadísticas entre ambos grupos.

No se registraron efectos adversos relacionados con el tratamiento con meropenem ni las fibrobronoscopias. Los lavados broncoalveolares fueron bien tolerados en todos los casos.

Resultados farmacocinéticos

Las concentraciones medianas de meropenem en plasma fueron significativamente superiores en el grupo de 2g/8h en todos los puntos medidos en comparación con el grupo de 1g/8h. Las concentraciones de meropenem en las muestras de ELF también fueron superiores en el grupo de 2g/8h, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística [6.6 (8.3) mg/L en el grupo 2g/8h vs 3.9 (3.2) mg/L en el grupo 1g/8h; $P = 0.102$]. Se observó una alta variabilidad interindividual en las concentraciones en ELF en ambos grupos (**Figura 13**).

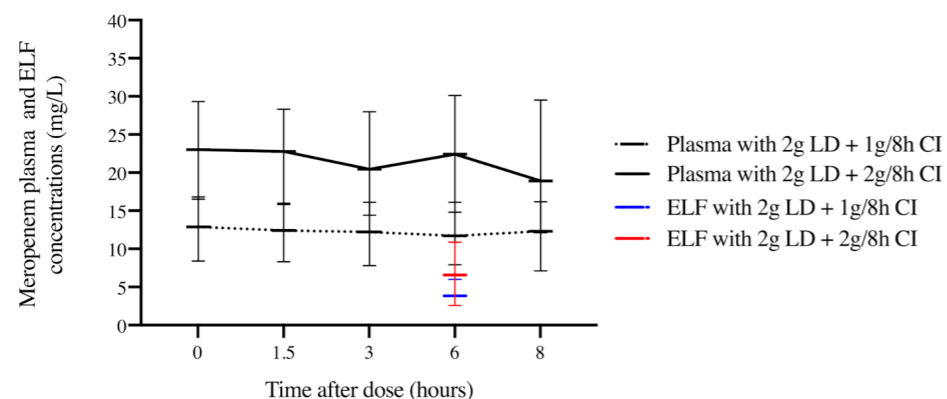


Figura 13. Curvas de concentración-tiempo de meropenem en plasma y ELF para los dos grupos de dosis. Las muestras se obtuvieron al tercer día de tratamiento en ambos grupos.

Modelo poblacional farmacocinético

En el análisis poblacional se incluyeron un total de 151 concentraciones plasmáticas de meropenem y un total de 31 muestras en ELF. Los valores medios de AUC_{0-24} tanto en plasma como en ELF se calcularon usando una estimación Bayesiana paramétrica para cada paciente. Los datos de AUC_{0-24} tanto para plasma como para ELF fueron significativamente superiores en el grupo de 2g/8h frente al grupo de 1g/8h. La tasa de penetración fue similar para ambos grupos.

Los datos de AUC_{0-24} en ELF mostraron una relación lineal moderadamente positiva respecto a los valores de AUC_{0-24} en plasma, la edad y los valores de la escala APACHE (Spearman $\rho = 0,533, 0,575$ y $0,537$, respectivamente) ($P < 0,05$) y una relación inversa con los datos de peso ajustado, índice de masa corporal y TFG (Spearman $\rho = -0,688, -0,598$ y $-0,376$, respectivamente) ($P < 0,05$).

Cálculo de la tasa de probabilidad de éxito de tratamiento (PTA)

Se calcularon las probabilidades de que tres dosis distintas de meropenem alcanzaran el objetivo PK/PD ($50\% fT > CMI$) en ELF al tercer día de tratamiento mediante una simulación de Montecarlo. Se consideró valor óptimo de tratamiento aquel que alcanzó una probabilidad de éxito $\geq 90\%$ ($PTA \geq 90\%$). Con la dosis menor (2g de DC + 1g/8h en PC), se pudieron obtener PTA óptimos para aislamientos de BGN con CMI < 2 mg/L. Con la dosis de 2g/8h (2 g DC + 2g/8h en PC), se pudieron alcanzar PTA óptimos en ELF para aislamientos de bacterias con CMI de hasta 2 mg/L. Un incremento de las dosis de hasta 3g DC + 3g/8h en PC no consiguió un incremento significativo de concentraciones que mejorara la cobertura para CMI mayores de 2 mg/L. Se estimó que para la cobertura de bacterias con CMI consideradas de sensibilidad intermedia (CMI entre > 2 y ≤ 8 mg/L), serían necesarias dosis de hasta 8g/8h, siendo estas dosis cuatro veces mayores a las permitidas según ficha técnica. Así mismo, se realizaron simulaciones para la administración de las tres dosis estudiadas previamente en PE de 4 horas. De forma similar, la probabilidad de alcanzar $50\% fT > CMI$ se obtuvo con la menor dosis (1g/8h) para aislamientos con CMI < 2 mg/L y con 2g/8h y 3g/8h para aislamientos con CMI de hasta 2 mg/L.

Desde el punto de vista de toxicidad, la probabilidad de alcanzar una C_{min} en plasma > 64 mg/L (concentración a partir de la cual hay un riesgo del 50% de desarrollar neurotoxicidad)¹⁵⁹ durante los primeros tres días de tratamiento fue del 0% con las dosis de 1g/8h y 2g/8h y del 1,7% con la dosis de 3g/8h. Sin embargo, la probabilidad de alcanzar el umbral de toxicidad fue del 49% con el uso de la dosis de 8g/8h necesaria para alcanzar el objetivo PK/PD para las cepas de sensibilidad intermedias.

PK/PD en ELF y resultados clínicos

Un total de 12 pacientes con infección documentada por BGN fueron finalmente incluidos en el sub-estudio PK/PD. Todos los pacientes del estudio con curación clínica documentada tuvieron una $fT > CMI > 50\%$ en ELF, en comparación con aquellos pacientes en los que se objetivó un fracaso en el tratamiento ($fT > CMI$ 33,3%, $P = 0,045$).

Respecto a los resultados microbiológicos, una mayor proporción de pacientes con erradicación microbiológica alcanzaron un objetivo PK/PD en ELF óptimo, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (88,9% vs 66,7%, $P = 0,455$). No se encontró relación significativa entre los días de ventilación mecánica y las concentraciones de meropenem en plasma o ELF.

Systemic pharmacokinetics and safety of high doses of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia

Adela Benítez-Cano^{1†}, Marta de Antonio-Cuscó², Sonia Luque^{3*}, Luisa Sorlí⁴, Jesús Carazo¹, Isabel Ramos¹, Silvia Bermejo¹, Nuria Campillo², Juan P. Horcajada⁴, Enric Samsó⁵ and Santiago Grau³

¹Department of Anaesthesiology and Surgical Intensive Care, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Paseo Marítimo 25–29, Barcelona 08003, Spain; ²Department of Pharmacy, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Paseo Marítimo 25–29, Barcelona 08003, Spain; ³Department of Pharmacy, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Universitat Autònoma de Barcelona, Paseo Marítimo 25–29, Barcelona 08003, Spain; ⁴Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Universitat Autònoma de Barcelona, Paseo Marítimo 25–29, Barcelona 08003, Spain; ⁵Department of Anaesthesiology and Surgical Intensive Care, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Universitat Pompeu Fabra, Paseo Marítimo 25–29, Barcelona 08003, Spain

*Corresponding author. E-mail: sluque@parcsalutmar.cat

†This manuscript will be part of a PhD thesis for the Universitat Autònoma de Barcelona.

Received 28 April 2019; returned 2 June 2019; revised 16 July 2019; accepted 16 July 2019

Objectives: To assess the pharmacokinetics of formed colistin in plasma and the safety of two different high doses of colistimethate sodium administered via nebulization in critically ill surgical patients with hospital-acquired pneumonia (HAP) or ventilator-associated pneumonia (VAP).

Patients and methods: Formed colistin plasma concentrations were measured in critically ill surgical patients with pneumonia treated with two different doses of nebulized colistimethate sodium (3 MIU/8 h versus 5 MIU/8 h). Adverse events possibly related to nebulized colistimethate sodium were recorded.

Results: Twenty-seven patients (15 in the 3 MIU/8 h group and 12 in the 5 MIU/8 h group) were included. Colistin plasma concentrations were unquantifiable (< 0.1 mg/L) in eight (53.3%) patients in the 3 MIU/8 h group and in seven patients (58.3%) in the 5 MIU/8 h group. Median (IQR) quantifiable colistin plasma concentrations before nebulization and at 1, 4 and 8 h were 0.17 (0.12–0.33), 0.20 (0.11–0.24), 0.17 (0.12–0.23) and 0.17 (0.11–0.32) mg/L, respectively, in the 3 MIU/8 h group and 0.20 (0.11–0.35), 0.24 (0.12–0.44), 0.24 (0.10–0.49) and 0.23 (0.11–0.44) mg/L, respectively, in the 5 MIU/8 h group, with no differences between the two groups at any time. Renal impairment during nebulized treatment was observed in three patients in each group, but was unlikely to be related to colistimethate sodium treatment. Nebulized colistimethate sodium therapy was well tolerated and no bronchospasms or neurotoxicity events were observed.

Conclusions: In this limited observational case series of critically ill patients with HAP or VAP treated with high doses of nebulized colistimethate sodium, systemic exposure was minimal and the treatment was well tolerated.

Introduction

Colistin is a last-resort treatment for hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by MDR and XDR Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.¹ Colistin has a narrow therapeutic window, with nephrotoxicity being its main adverse effect. Nebulized administration of colistimethate sodium, the prodrug, allows high concentrations of colistin, the active compound, at the infection site while minimizing systemic toxicity.² However,

nebulization of parenteral antibiotics can be poorly tolerated, inducing bronchial irritation and bronchospasm.³ Furthermore, the optimal colistimethate sodium dosage regimens for these difficult-to-treat microorganisms are still not clearly defined and the dosages used in clinical practice are heterogeneous. In recent years, there has been a tendency to administer higher doses of nebulized colistimethate sodium, ranging from 6 to 15 million international units (MIU)/day administered in two or three daily doses.⁴ Few studies have assessed the pharmacokinetics (PK), systemic

exposure and safety of these higher nebulized colistimethate sodium doses.

The main objective of this study was to assess the PK of formed colistin in plasma and the safety of two different high doses of colistimethate sodium (3 MIU/8 h and 5 MIU/8 h) administered via nebulization in critically ill surgical patients with HAP or VAP.

Patients and methods

Study design

Ethics approval was obtained from the Comitè Ètic d'Investigació, CEIC-Parc de Salut Mar (approval number 2018/8133/I). The need for written consent was waived. A prospective observational single-centre PK study was conducted in 27 consecutive critically ill patients admitted to the surgical ICU (SICU) of a university hospital from January 2017 to April 2018. All patients were aged ≥ 18 years and had HAP or VAP treated with high doses of nebulized colistimethate sodium (3 MIU/8 h or 5 MIU/8 h) for ≥ 72 h. Patients receiving concomitant intravenous colistimethate sodium and those with any contraindications to its use (such as previous hypersensitivity to colistimethate sodium or a personal or family history of myasthenia gravis) were excluded.

Due to the high prevalence of XDR *P. aeruginosa* infections in our SICU, nebulized colistimethate sodium treatment using doses of 3 MIU/8 h and 5 MIU/8 h was included in our empirical antibiotic guidelines in patients with nosocomial pneumonia and those at risk for XDR *P. aeruginosa* infections.³⁻⁵ The selection of the dose of colistimethate sodium was at the discretion of the treating physician. Nebulized colistimethate sodium was used in both empirical and pathogen-directed treatments.

Patients received 3 MIU/8 h [100 mg of colistin base activity (CBA)/8 h] or 5 MIU/8 h (166.67 mg of CBA/8 h) of colistimethate sodium (Accord[®], Accord Healthcare, Barcelona, Spain). Nebulization of colistimethate sodium was performed using a vibrating-mesh nebulizer with a maximum fill volume of 6 mL (Aeroneb Pro[®], Aerogen, Galway, Ireland) or a jet nebulizer operated with an air/oxygen mixture (Kendall[™], Covidien, Dublin, Ireland). The administration of 3 MIU/8 h of colistimethate sodium required 6 mL of diluent and the nebulizer chamber was filled once and nebulized for 30 min. For the dosage of 5 MIU/8 h of colistimethate sodium, dilution was made in 10 mL and the nebulizer chamber needed to be filled twice (5 mL for each administration, nebulized for 30 min).^{6,7} In patients with mechanical ventilation using a vibrating-mesh nebulizer, the humidifier was removed and the nebulizer was placed in the inspiratory limb, 15 cm away from the T-piece, which is the most efficient position for the vibrating-mesh nebulizer.⁸ In patients with assist-control mode ventilation receiving sedation, ventilation was performed with a constant flow targeting an inspiration to expiration time ratio of 0.5 and respiratory rates of 12–14 cycles/min. Otherwise, if patients were not sufficiently sedated to allow adjustments of the ventilator settings, these were not performed in order to avoid oversedation.

The following data were collected: demographic characteristics, infection type (HAP/VAP), comorbidities [chronic kidney disease (CKD) and pulmonary diseases (COPD, pulmonary resection and acute pulmonary oedema)], severity on SICU admission (SOFA score at admission),⁹ renal function [estimated glomerular filtration rate (GFR) at baseline and at the end of colistimethate sodium treatment and incidence of acute kidney injury (AKI) during colistimethate sodium treatment], colistimethate sodium daily dose, formed colistin plasma levels, type of ventilation (mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation and spontaneous breathing), type of nebulizer, use of concomitant drugs (bronchodilator and nephrotoxic drugs), adverse events possibly related to nebulized colistimethate sodium (bronchospasm, neurotoxicity and nephrotoxicity) and microbiological data.

Outcomes at the end of colistimethate sodium treatment were also recorded: clinical cure, length of SICU and hospital stay and 30 day all-cause mortality.

HAP was defined as pneumonia not incubating at the time of hospital admission and occurring ≥ 48 h after admission. VAP was defined as pneumonia occurring >48 h after endotracheal intubation.⁵ GFR was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula.¹⁰ Nephrotoxicity was defined as the development of AKI during colistimethate sodium treatment by using the Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease (RIFLE) criteria.¹¹ CKD was defined as kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m² for ≥ 3 previous months, irrespective of cause.¹²

Clinical cure was defined as either the absence of symptoms or as a consistent improvement in the signs and symptoms of the infection. Thirty-day all-cause mortality was considered as death from any cause during the 30 days after the end of treatment.

PK study

Blood samples were collected on day 3–4 of treatment, immediately before and at 1 h, 4 h and 8 h after colistimethate sodium nebulization. Samples were immediately centrifuged and plasma was stored at -80°C until analysis. Plasma colistin concentrations were measured using a validated HPLC method.¹³ The limit of quantification (LOQ) of colistin in plasma was 0.10 mg/L. C_{max} and T_{max} were determined from the concentration-versus-time profiles after colistimethate sodium nebulization. The area under the concentration-versus-time profile from the time of initiation of nebulization to the last sampling time ($\text{AUC}_{0-\infty}$) was calculated by the linear trapezoidal rule.

Statistical analysis

Dichotomous variables were compared using the χ^2 test and the Fisher exact test. Normally distributed continuous data are expressed as mean (SD) and were compared using Student's *t*-test. Otherwise, values are presented as median (IQR) and were compared using the Mann-Whitney *U*-test. Correlations were analysed using the Spearman correlation. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. The STATA (Statistics/Data Analysis) version 13.0 statistical package was used throughout.

Results

Twenty-seven patients were included: 15 (55.6%) in the 3 MIU/8 h group and 12 (44.4%) in the 5 MIU/8 h group. Most patients were elderly men with severe concomitant pulmonary diseases. Demographic, clinical and microbiological characteristics are presented in Table 1. No differences in any of the variables were found between the two groups.

Colistin plasma concentrations were under the LOQ (<0.1 mg/L) in eight (53.3%) patients in the 3 MIU/8 h group and in seven (58.3%) patients in the 5 MIU/8 h group ($P=0.795$).

Median (IQR) quantifiable formed colistin in plasma concentrations immediately before colistimethate sodium nebulization and at 1 h, 4 h and 8 h after nebulization were 0.17 (0.12–0.33), 0.20 (0.11–0.24), 0.17 (0.12–0.23) and 0.17 (0.11–0.32) mg/L, respectively, in the 3 MIU/8 h group and 0.20 (0.11–0.35), 0.24 (0.12–0.44), 0.24 (0.10–0.49) and 0.23 (0.11–0.44) mg/L, respectively, in the 5 MIU/8 h group. No differences in the median concentrations were observed at any timepoint between the two groups ($P>0.05$). Median (IQR) C_{max} was 0.21 (0.12–0.33) mg/L in the 3 MIU/8 h group versus 0.24 (0.12–0.44) mg/L in the 5 MIU/8 h group ($P=0.43$); median (IQR) T_{max} was 1 (1–8) h in the 3 MIU/8 h group

Table 1. Demographic, clinical and microbiological characteristics for the two nebulized colistimethate sodium (CMS) doses

	3 MIU/8 h (N=15)	5 MIU/8 h (N=12)	<i>P</i>
Demographic and clinical data			
male, <i>n</i> (%)	13 (86.7)	7 (58.3)	0.09
age (years), mean (SD)	72±9.7	75±12.9	0.53
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.9±6.1	29±7.1	0.23
SOFA score, mean (SD)	7±4.2	6±3.6	0.52
pulmonary diseases, <i>n</i> (%)			
acute pulmonary oedema	3 (20)	4 (33.3)	0.43
COPD	8 (53.3)	5 (41.6)	0.55
pulmonary resection	2 (13.3)	2 (16.6)	0.81
CKD ^a , <i>n</i> (%)	6 (40)	3 (25)	0.69
type of pneumonia, <i>n</i> (%)			
VAP	4 (26.6)	2 (16.6)	0.53
HAP	11 (73.3)	10 (83.3)	
type of ventilation, <i>n</i> (%)			
mechanical ventilation	9 (60)	3 (25)	0.07
non-invasive mechanical ventilation	1 (6.6)	3 (25)	0.29
spontaneous breathing	5 (33.3)	6 (50)	0.45
daily CMS nebulized dose (MIU/kg/day), mean (SD)	0.13±0.03	0.2±0.07	<0.001
type of nebulizer, <i>n</i> (%)			
vibrating-mesh nebulizer	10 (66.6)	7 (58.3)	0.66
jet nebulizer	5 (33.3)	5 (41.6)	
patients with bronchodilators, <i>n</i> (%)			
patients with nephrotoxic drugs, <i>n</i> (%)	10 (66.6)	11 (91.6)	0.12
type of nephrotoxic drug, <i>n</i> (%)	13 (86.6)	10 (83.3)	0.81
amikacin (30 mg/kg)	7 (46.6)	4 (33.3)	0.48
vancomycin (20 mg/kg)	1 (6.6)	0 (0)	0.36
furosemide	11 (73.3)	7 (58.3)	0.41
acetazolamide	2 (13.3)	1 (8.3)	0.68
Toxicity data			
bronchospasm, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1
GFR ^b (mL/min/1.73 m ²), mean (SD)			
baseline	67.1±36.8	72.1±32.9	0.99
end of treatment	71.3±43.8	71±37.3	0.71
AKI ^c , <i>n</i> (%)	3 (20)	3 (25)	0.76
neurotoxicity, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1
Clinical outcomes			
treatment duration (days), median (IQR)	7 (5–11)	5 (4–6)	0.05
clinical cure, <i>n</i> (%)	11 (73.3)	8 (66.7)	0.71
length of ICU stay (days), mean (SD)	32.3±21.2	28.3±9.2	0.68
length of hospital stay (days), mean (SD)	66.7±31.5	54.8±50.8	0.76
30 day all-cause mortality, <i>n</i> (%)	3 (20)	5 (41.6)	0.22
Microbiological isolates, <i>n</i> (%)			
susceptible <i>P. aeruginosa</i>	3 (20)	1 (8.3)	0.60
XDR <i>P. aeruginosa</i>	4 (26.7)	4 (33.3)	0.99
ESBL Enterobacteriaceae	4 (13.3)	0 (0)	0.31
total of Gram-negative bacteria	12 ^d (66.7)	6 ^e (50)	0.58

^aCKD was defined as kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m² for 3 months or more, irrespective of cause.

^bGFR was calculated according to the CKD-EPI formula.

^cAKI during CMS treatment was defined as a 1.5-fold or greater increase in serum creatinine and/or a decrease in GFR of $>25\%$ according to RIFLE classification.

^dTwelve Gram-negative bacteria isolated in 10 patients (two ESBL Enterobacteriaceae isolated simultaneously in 2 patients).

^eSix Gram-negative bacteria isolated in 12 patients.

versus 1 (1–8) mg/L in the 5 MIU/8 h group ($P>0.99$) and median (IQR) AUC_{0-8} was 1.43 (0.91–2.07) mg·h/L in the 3 MIU/8 h group versus 1.88 (0.85–3.35) mg·h/L in the 5 MIU/8 h group ($P=0.53$).

Colistin plasma levels were not correlated with the nebulized colistimethate sodium dose (Spearman $\rho = -0.014$; $P=0.94$) or baseline GFR (Spearman $\rho = 0.19$; $P=0.33$).

After normalization by colistimethate sodium dose, quantifiable formed colistin concentrations in plasma after colistimethate sodium nebulization were compared between the two types of nebulizers (Figure 1). Higher median (IQR) plasma colistin concentrations were observed in the vibrating-mesh nebulizer group at all timepoints measured ($P<0.05$). In contrast, no differences in colistin levels were observed at any time between patients receiving different types of ventilation (data not shown).

Regarding potential toxicity, no differences between GFR at the beginning and at the end of nebulized colistimethate sodium treatment were observed in either group. At the end of treatment, AKI was observed in six patients, three in each group ($P=0.757$), but was unlikely to be related to systemic colistin exposure due to the undetectable or very low colistin plasma concentrations in both groups. In addition, all patients were receiving other concomitant nephrotoxic drugs (Table 1). During colistimethate sodium treatment, none of the patients showed symptoms suggestive of neurotoxicity or episodes of bronchospasm.

Discussion

The strategy of administering antimicrobials through nebulization has been used for years, with good therapeutic results and reduced systemic toxicity. Knowledge of the PK behaviour of antibiotics administered through this route is scarce, especially for colistin, which is the last option for treating serious infections caused by MDR microorganisms. Although the ESCMID guidelines on inhaled antimicrobials advise against the use of inhaled colistimethate sodium due to lack of evidence,¹⁴ the most recent IDSA guidelines and the polymyxins international consensus guidelines recommend its use as adjunctive therapy in patients with suspected or documented XDR Gram-negative HAP or VAP.^{5,15}

This study evaluated and compared the PK of formed colistin in plasma and the safety of two high doses of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with VAP or HAP. No significant differences in plasma exposure, PK parameters or tolerability were observed between the two different high colistimethate sodium doses.

Previous studies have demonstrated that lower doses of nebulized colistimethate sodium, ranging from 0.5 MIU/8 h to 2 MIU/8 h, led to low plasma colistin concentrations (0.03–1.2 mg/L),^{2,16,17} but limited information is available on the systemic absorption and safety of much higher doses.^{18,19} A recent study reported the absence of toxicity with doses as high as 4 MIU/8 h, but unfortunately that study did not measure colistin plasma levels.³

Our study shows the achievement of very low colistin plasma concentrations even when very high doses were nebulized, confirming the poor systemic absorption through this route. The steady-state plasma concentrations of formed colistin in our study are lower than those reported in a previous study after a first nebulization of a 2 MIU colistimethate sodium dose,¹⁷ but are similar to those reported by a recent study by Yapa et al.¹⁸ after nebulization of two single consecutive doses of 2 MIU and 4 MIU. In fact, there

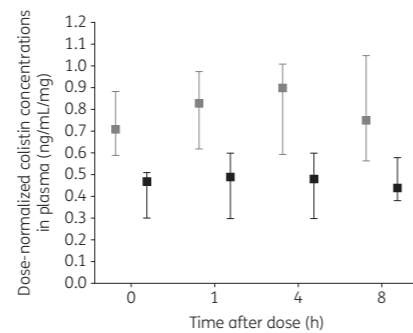


Figure 1. Median (IQR) quantifiable dose-normalized colistin concentrations comparing the two types of nebulizers [vibrating-mesh nebulizer (grey) and jet nebulizer (black)]. Only data from 12 patients with quantifiable concentrations are plotted (7 in the 3 MIU/8 h group and 5 in the 5 MIU/8 h group). Colistin plasma concentrations are normalized to the nebulized colistimethate sodium dose (mg) of each patient. A statistically significant difference in colistin plasma concentrations was observed at all timepoints between the two nebulizers ($P<0.05$).

is wide variability in the reported intrapulmonary and plasma concentrations of colistin across the published studies,^{7,17,18} which can probably be explained by the lack of homogeneity between them (single versus multiple doses, patients with different pathophysiological status and the use of distinct nebulization delivery systems). In addition, most previous studies have been performed in patients with VAP^{2,3,16,17} and information on systemic absorption with other types of ventilation is scarce, hampering comparison of our results.

Nevertheless, all these studies have reported colistin plasma concentrations much lower than those defined as potentially nephrotoxic (about 2.5 mg/L),²⁰ despite the dose and mode of ventilation used.^{2,16-18}

In our study, colistin plasma levels were not correlated with baseline GFR. While animal studies have described a predominantly non-renal mechanism for colistin CL,¹ Garonzik et al.²¹ identified CL_{CR} as an important covariate for colistin CL. In our study, the lack of correlation between colistin plasma levels and renal function may be explained by the small sample size and the relatively narrow range of GFR values [median (range) of 72 (44.5–90) mL/min/1.73 m² in the 3 MIU/8 h group versus 75.5 (44.2–95.5) mL/min/1.73 m² in the 5 MIU/8 h group].

Median (IQR) plasma colistin concentrations were higher with the use of vibrating-mesh nebulizers, thus reflecting the higher efficiency of these new-generation devices.²² Although the residual volume of the drug is considered negligible in vibrating-mesh nebulizers,²³ the rate of aerosol production with jet nebulizers varies widely, with reports of large residual volumes remaining in the chamber at the end of nebulization.²⁴ Consequently, the use of a jet nebulizer in some patients may have increased the difficulty of the drug reaching the lower respiratory tract, leading to less pulmonary absorption.²²

In terms of toxicity, nebulized colistimethate sodium showed good tolerability with no cases of neurotoxicity or bronchospasm

in any of our patients. Although a high proportion of patients were already receiving bronchodilators at the start of the colistimethate sodium treatment, no changes were needed in the bronchodilator treatment (dosage increase, need for rescue inhalers). Equally, there were no signs or symptoms of bronchospasm among those patients not using bronchodilators. Nevertheless, the possible influence of bronchodilator treatment on the absence of bronchospasm cannot be completely excluded.

An *in vitro* study reported that nebulized polymyxin B and colistin may cause potential pulmonary adverse effects in human lung epithelial cells.²⁵ However, no significant cell death was observed with colistimethate sodium, which was less cytotoxic. The authors reported a minimal conversion of colistimethate sodium to colistin (<5%) at 24 h. Unfortunately, we do not know how much colistimethate sodium was converted to colistin in the lungs of our patients and the low proportion of formed colistin may be an explanation for the good tolerability of nebulized colistimethate sodium.

Regarding nephrotoxicity, although some patients developed AKI during nebulized colistimethate sodium treatment, it was unlikely to be associated with this treatment because colistin plasma levels in those patients were much lower than those defined as potentially nephrotoxic (about 2.5 mg/L).²⁰ In addition, more than 80% of the patients were also receiving other concomitant nephrotoxic drugs.

Our study has some limitations, such as the small sample size and the lack of measurement of intrapulmonary colistin concentrations to assess colistin lung penetration. Moreover, urinary colistin CL could not be measured for a better assessment of systemic exposure of formed colistin after colistimethate sodium nebulization. In addition, in some patients, specific ventilator settings were not adjusted to minimize an undesirable increase in sedation, which may have limited aerosol delivery and reduced pulmonary and systemic exposure.²⁶ Finally, the study included patients with different ventilator types and nebulizers and, although no differences were found in colistin plasma levels between patients with different types of ventilation, the limited sample size hampers assessment of the effect of each factor on the systemic absorption of nebulized colistimethate sodium.

Conclusions

Systemic exposure of formed colistin after the administration of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with HAP or VAP was minimal, even at very high doses. Nebulized colistimethate sodium was well tolerated and it seems to be a safe option for the treatment of critically ill patients with HAP or VAP.

Acknowledgements

Presented at Euroanaesthesia 2019, Vienna, Austria (Abstract 3384).

Funding

This study was supported by internal funding.

Transparency declarations

None to declare.

References

- Li J, Nation RL, Turnidge JD et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; **6**: 589–601.
- Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; **38**: 1779–86.
- Abdellatif S, Triffi A, Daly F et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care* 2016; **6**: 26.
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; **51**: 1–9.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; **63**: e61–111.
- Bihan K, Zahr N, Becquemin MH et al. Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 1639–46.
- Wallace SJ, Li J, Royner CR et al. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 3047–51.
- Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care* 2010; **55**: 837–44.
- Vincent J, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; **22**: 707–10.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604–12.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; **8**: R204–12.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; **379**: 165–80.
- Li J, Milne RW, Nation RL et al. A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extraction cartridges and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; **761**: 167–75.
- Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017; **23**: 629–39.
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019; **39**: 10–39.
- Boisson M, Jacobs M, Grégoire N et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**: 7331–9.
- Boisson M, Grégoire N, Cormier M et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 2607–12.

Benitez-Cano et al.

- 18 Yapa SWS, Li J, Patel K et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**: 2570-9.
- 19 Landersdorfer CB, Nguyen TH, Lieu LT et al. Substantial targeting advantage achieved by pulmonary administration of colistin methanesulfonate in a large-animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; **61**: e01934-16.
- 20 Horcajada JP, Sorli L, Luque S et al. Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate. *Int J Antimicrob Agents* 2016; **48**: 725-7.
- 21 Garonzik SM, Li J, Thamilkittul V et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 3284-94.
- 22 Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP et al. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care* 2016; **6**: 35.
- 23 Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 2008; **29**: 277-96.
- 24 Ehrmann S, Chastre J, Diot P et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Ann Intensive Care* 2017; **7**: 78.
- 25 Ahmed MU, Velkov T, Lin YW et al. Potential toxicity of polymyxins in human lung epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; **61**: e02690-16.
- 26 Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; **21**: 45-60.

Downloaded from https://academic.oup.com/jac/advance-article-abstract/doi/10.1093/jac/dkz356/5565273 by guest on 11 September 2019

Resumen del estudio titulado: **Farmacocinética sistémica y seguridad de altas dosis de colistimetato de sodio nebulizado en pacientes críticos con neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica**

En el presente trabajo se estudió la farmacocinética en plasma y la seguridad de colistina tras la administración de dos dosis elevadas de CMS por vía nebulizada (3 MUI/8h vs 5 MUI/8h) en pacientes críticos quirúrgicos con NAH y NAVM. Para ello se midieron las concentraciones plasmáticas de colistina formada tras la administración de CMS por vía nebulizada a partir del tercer día de tratamiento, registrando así mismo los posibles eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional farmacocinético y unicéntrico en 27 pacientes consecutivos ingresados en la Unidad de Críticos Quirúrgicos con diagnóstico o sospecha de NAH y NAVM y tratados con CMS por vía nebulizada a dosis altas.

Se recogieron muestras de sangre al tercer-cuarto día desde el inicio del tratamiento con CMS nebulizada. La extracción sanguínea se realizó en varios momentos de forma similar en ambos grupos: previa a la administración de la primera dosis del día, a las 1, 4 y 8 horas tras la nebulización de dicha dosis de CMS.

La medición de las concentraciones de colistina formada en sangre se realizó mediante HPLC según un método validado previamente¹⁵⁹. Se empleó la regla trapezoidal para el cálculo del AUC_{0-8} .

El resto de los detalles referentes a la metodología del estudio, así como el análisis estadístico se pueden consultar en el apartado *Patients and Methods* del segundo artículo de esta tesis.-

Resultados

De los 27 pacientes incluidos, 15 pacientes (55,6%) se distribuyeron en el grupo de 3 MUI/8h y 12 pacientes en el grupo de 5 MUI/8h (44,4%). La mayoría de los pacientes fueron hombres (74%) con una media (desviación estándar (DS)) de edad de 73 (10,8) años y una alta frecuencia de enfermedades pulmonares concomitantes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema agudo de pulmón, resecciones pulmonares). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a las características basales.

Resultados farmacocinéticos

En 8 pacientes del grupo de 3 MUI/8h y en 7 pacientes del grupo de 5 MUI/8h las concentraciones en plasma de colistina se mantuvieron por debajo del límite de cuantificación (<0,1mg/L), siendo por tanto indetectables ($P=0,795$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los momentos medidos el tercer día de tratamiento ($P >0,05$). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en la población estudiada comparando los dos grupos se muestra en la **Tabla 3**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los valores analizados.

Tabla 3. Valores de las medianas (RIQ) y datos farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de colistina formada comparando ambos grupos.

	3 MUI/8h	5 MUI/8h	P
Concentraciones plasmáticas colistina formada (mg/L), mediana (RIQ)			
Pre-dosis	0,17 (0,21)	0,20 (0,24)	>0,05
1h post-administración	0,20 (0,13)	0,24 (0,32)	>0,05
4h post-administración	0,17 (0,11)	0,24 (0,39)	>0,05
8h post-administración	0,17 (0,21)	0,23 (0,33)	>0,05
Cmax (mg/L), mediana (RIQ)	0,21 (0,21)	0,24 (0,32)	0,43
Tmax (h), mediana (RIQ)	1 (1-8) h	1 (1-8) h	>0,99
AUC ₀₋₈ (mg.h/L), mediana (IQR)	1,43 (1,16)	1,88 (2,5)	0,53

Cmax, concentración máxima; Tmax, tiempo máximo; AUC₀₋₈, área bajo la curva de las concentraciones entre las horas 0 y 8.

Las concentraciones de colistina en plasma no se correlacionaron con la dosis de CMS nebulizado (Spearman rho = - 0,014; $P=0,94$) ni con la TFG basal (Spearman rho=0,19; $P=0,33$).

A continuación, se realizó un análisis comparativo entre los dos tipos de nebulizadores empleados tras realizar una normalización en función de la dosis. Se observaron mayores concentraciones plasmáticas de colistina formada en el grupo en el que se empleó nebulizador de tipo malla vibrante en todos los puntos medidos ($P <0,05$).

Resultados de toxicidad del fármaco

Respecto a la toxicidad, no se encontraron diferencias entre la TFG medida al inicio y a la finalización del tratamiento con CMS nebulizada. Se documentó insuficiencia renal aguda durante el tratamiento en 6 pacientes, 3 en cada grupo ($P=0,757$). La probabilidad de que el fracaso renal estuviera relacionado con el tratamiento con colistina fue muy baja debido a que en todos los casos las concentraciones de colistina fueron indetectables o muy bajas. Por otra parte, todos los pacientes recibieron de forma concomitante otros tratamientos potencialmente nefrotóxicos. Ningún paciente mostró síntomas sugestivos de neurotoxicidad o episodios de broncoespasmo durante el tratamiento con CMS nebulizada.



DISCUSIÓN

Concentraciones intrapulmonares de meropenem administradas en PC en pacientes críticos con neumonía nosocomial

El presente trabajo es el primer estudio farmacocinético poblacional llevado a cabo en pacientes críticos con neumonía nosocomial, en el que se evalúan dos dosis distintas de meropenem administradas en PC. Nuestros resultados muestran que la administración de dosis de hasta 2g/8h en PC permite alcanzar mayores concentraciones en plasma y en ELF comparada con la administración de 1g/8h, observándose una importante variabilidad interindividual en las concentraciones de meropenem en ELF. A pesar de ello, la administración de la dosis de 2g/8h (mayor dosis permitida según ficha técnica) en pacientes con función renal conservada no consiguió alcanzar el objetivo óptimo de concentración en ELF en una parte importante de la población.

La eficacia de meropenem, al igual que el resto de los antibióticos betalactámicos, depende del tiempo que las concentraciones del fármaco se encuentran por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias del microorganismo a tratar ^{11,160}. Estudios realizados en los últimos años muestran que los pacientes críticos presentan con frecuencia concentraciones plasmáticas subterapéuticas de antibióticos a las dosis empleadas de forma habitual ^{12,30,72,161} y que estas están asociadas a peores resultados clínicos. El uso de dosis altas de fármacos asociadas al empleo de perfusiones prolongadas se ha demostrado como estrategia útil a la hora de optimizar los tratamientos en este tipo de pacientes ^{30,103,104}. En este sentido, el empleo de PC de algunos antibióticos podría suponer una ventaja terapéutica aún mayor, disminuyendo el riesgo de obtener concentraciones subterapéuticas.

El meropenem, gracias a su estabilidad, permite su administración en perfusión de hasta 8 horas de duración, posibilitando así su uso en PC ¹⁶². Sin embargo, hasta el momento no disponíamos de estudios clínicos que evaluaran el comportamiento de dicho fármaco cuando se administra en PC en pacientes críticos con neumonía nosocomial.

Por otra parte, en los últimos años, la emergencia de microorganismos multirresistentes ha puesto de manifiesto la necesidad de elaborar regímenes de dosificación que tengan en cuenta no sólo la eficacia terapéutica en cuanto a la capacidad bactericida del fármaco sobre la población sensible, sino también aquellas concentraciones que consigan prevenir la selección de mutantes resistentes^{25,163}. La administración de meropenem se ha demostrado como un factor asociado de forma independiente a la aparición de BGN resistentes a carbapenémicos^{164,165}. Son fundamentales el desarrollo de estrategias terapéuticas que intenten minimizar la emergencia de este tipo de microorganismos. Tam VH et al. postularon que eran necesarias $C_{min}/C_{MI} \geq 6,2$ en plasma para conseguir suprimir la amplificación selectiva de subpoblaciones resistentes de *P.aeruginosa*¹⁶⁶. De hecho, algunos autores consideran que ningún agente antibiótico de forma aislada puede aportar una exposición adecuada que consiga tanto éxito terapéutico como la supresión de la amplificación de aquellas subpoblaciones menos sensibles en infecciones causadas por gérmenes como *P.aeruginosa*¹⁶⁷.

Otro aspecto importante al hablar de neumonías es considerar las concentraciones alcanzadas en el foco de infección, es decir, del lugar de acción del antibiótico. En este sentido, un objetivo PK/PD $fT > C_{MI} 50\%$ en ELF ha sido asociado tanto con actividad bactericida como con la supresión de la amplificación de subpoblaciones resistentes en un modelo animal en ratones¹⁶⁸. Consideramos que este objetivo PK/PD es más preciso que aquellos definidos para plasma^{169,170} y es el empleado para el análisis en el presente estudio.

Hasta el momento existen varios estudios que han evaluado el comportamiento PK/PD de meropenem en ELF¹⁴⁷⁻¹⁵⁰, aunque únicamente dos de ellos se han llevado a cabo en pacientes críticos^{148,150}. En ambos estudios se evaluaron las concentraciones en ELF y el grado de penetración intrapulmonar de meropenem tras su administración por vía intravenosa de forma intermitente y en PE de 3-4 horas respectivamente. Con el empleo de PE se observó un mayor grado de penetración de meropenem en la zona intrapulmonar, entendido como la relación AUC_{ELF}/AUC_{plasma} . Sin embargo, ninguno de los dos regímenes de administración consiguió alcanzar el objetivo PK/PD óptimo en ELF¹⁴⁸.

En nuestro estudio, la tasa de penetración pulmonar fue aproximadamente del 30%, similar para ambos grupos. En estudios previos se han reportado datos de penetración (AUC_{ELF}/UAC_{plasma}) muy parecidos^{148,150,168}. En el trabajo de Lodise et al. se estimó una ratio de penetración del 26% en pacientes con NAVM tras la administración de una dosis única de 2g de meropenem en perfusión de 3 horas de duración. Dichos autores observaron una importante variabilidad interindividual en las ratios de penetración intrapulmonar (percentiles 10 y 90 del 3,7% y 178%, respectivamente)¹⁵⁰. En la misma línea, el estudio PROMESSE, llevado a cabo en 55 pacientes críticos con neumonía severa tratados con 1g/8h de meropenem, comparaba el uso de perfusión intermitente (PI) frente a PE de 3 horas de duración. En dicho estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de penetración pulmonar, observando una mayor tasa de penetración en el grupo de PE frente a la administración en PI [media (DS) 29 (\pm 3) % vs 20 (\pm 3) % ($P = 0,047$)]¹⁴⁸.

En la siguiente tabla (**Tabla 4**), se muestran las principales diferencias entre los estudios previos y el presente trabajo.

Tabla 4. Principales diferencias entre los dos trabajos más representativos de determinación de meropenem en ELF en pacientes críticos y el presente estudio.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	Lodise et al. ¹⁵⁰	Frippiat et al. ¹⁴⁸	Benítez-Cano et al. ¹⁷¹
Año de publicación	2011	2015	2020
Tipo de pacientes	UCI-NAVM	UCI-NAH/NAVM	UCI-NAH/NAVM
Número de pacientes	39	55	30
Régimen de dosificación	2g/8h en perfusión de 3h	1g/8h en 30 min (n = 30)	DC 2g en 15 min + 1g/8h en perfusión de 8h (n = 15)
		1g/8h en perfusión de 3h (n = 25)	DC 2g en 15 min + 2g/8h en perfusión de 8h (n = 15)
Escalas de severidad (media ± (DS) o mediana (RIQ))	APACHE II 19,6 ± 6,9	SAPS III 73,4 ± 13,7	APACHE II 13,0 (10,8)
		SAPS III 76,5 ± 13,3	APACHE II 15,0 (6,0)
AUC _{ELF} /AUC _{plasma}	0,25	0,20	0,32
		0,29	0,36

UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; NAVM, neumonía asociada a ventilación mecánica; NAH, neumonía de adquisición hospitalaria; DC, dosis de carga; PC, perfusión continua; APACHE II score ⁹⁹, Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SAPS III ¹⁷², Simplified Acute Physiology Score III; AUC_{ELF}/AUC_{plasma}, área bajo la curva de las concentraciones de meropenem en líquido de revestimiento epitelial (ELF) en relación al plasma.

En nuestro estudio se observó una relación positiva entre las concentraciones de meropenem en ELF (AUC) y las plasmáticas. Sin embargo, esta relación no fue lo suficientemente fuerte como para considerar las concentraciones en plasma como subrogadas de aquellas en ELF. Aunque no podamos recomendar la medición rutinaria de las concentraciones intrapulmonares del fármaco debido a las limitaciones de la técnica en esta población, sí sugerimos plantearlas en aquellos pacientes en los que exista especial riesgo de fracaso en el tratamiento (principalmente cuando estén implicadas cepas con CMI cercanas al punto de corte).

El subgrupo de pacientes en los que se alcanzó la curación clínica presentó valores PK/PD óptimos en ELF comparados con aquellos pacientes en los que se documentó fracaso terapéutico. A pesar de que nuestros resultados sugieren una asociación entre la obtención de objetivos PK/PD óptimos en pulmón y una mejor respuesta clínica, el estudio no fue diseñado para encontrar diferencias en este punto. Por otra parte, todos los pacientes recibieron tratamiento combinado con CMS nebulizado, lo cual pudo haber influido en la evolución clínica de los pacientes, especialmente en lo referente a erradicación microbiológica. Por todo ello, estos resultados deberán ser confirmados en un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes.

Nuestro estudio es el primero en evaluar las posibilidades de alcanzar un determinado objetivo PK/PD en pulmón tras la administración de dos dosis diferentes de meropenem administradas en PC. Los resultados sugieren que se puede alcanzar una tasa óptima de posibilidades de éxito de tratamiento para bacterias con CMI < 2mg/L con la dosis de 1g/8h de meropenem y para aislamientos con CMI de hasta 2 mg/L con la dosis de 2g/8h de meropenem. En el estudio de Frippiat F. et al. ¹⁴⁸, se consiguió una cobertura menor (menores concentraciones) con la administración de la PE de 3 horas. Los autores emplearon un objetivo en ELF similar al presente estudio (54% fT>CMI), que es un valor asociado a respuesta microbiológica ya estudiado previamente ¹⁷³. Mediante simulación de Montecarlo se estimó que podía conseguirse una probabilidad de éxito de tratamiento óptima para bacterias con CMI 0,5 mg/L y 1 mg/L con 1g/8h y 2g/8h de meropenem respectivamente, administradas en PE de 3 horas de duración. De forma similar, Drusano et al. observaron que, incluso con la mayor dosis permitida, el objetivo de 50% fT>CMI en ELF no podía ser alcanzado ni siquiera para cepas con CMI < 0,25 mg/L ¹⁶⁸. En este sentido, la administración de meropenem en PC sí parece presentar ventajas

frente a la administración extendida ¹⁴⁸, a pesar de que parece ser insuficiente para cubrir todos los patógenos Gram negativos con susceptibilidades intermedias implicados en las neumonías nosocomiales en pacientes críticos con función renal conservada.

Es, por este motivo, que pensamos que se deberían plantear estrategias terapéuticas alternativas en aquellos casos en los que los patógenos implicados presenten valores de CMI > 2mg/L. De hecho, según nuestros resultados, la dosis necesaria estimada de meropenem para obtener posibilidades de éxito terapéutico óptimas para aquellas cepas de sensibilidad intermedia (CMI entre 2 y 8 mg/L) ¹⁷⁴ sería de 8g/8h, cuatro veces por encima de la máxima dosis permitida y asociadas a una alta probabilidad de desarrollo de toxicidad.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Se trata de un estudio unicéntrico con un tamaño muestral pequeño. Por otra parte, la extracción de muestras para análisis del ELF se realizó en un único momento durante el tratamiento. La obtención de muestras de ELF en diferentes momentos durante la administración del fármaco hubiera permitido una determinación más precisa de las curvas de concentración-tiempo en ELF. En el presente estudio no se incluyeron pacientes con TFG por debajo de 50 mL/min/1,73m² por lo que nuestros resultados no pueden ser extrapolados a esta población. Por otra parte, el cálculo del tamaño muestral se realizó según las características farmacocinéticas del meropenem. Por tanto, el número de pacientes incluidos, así como el uso concomitante de CMS por vía nebulizada, no permiten extraer conclusiones sólidas acerca de datos de curación clínica y erradicación microbiológica. Por último, además de las limitaciones presentes en los modelos PK derivadas del número y las características de los pacientes, la extrapolación de nuestros resultados a la población general se debe realizar con cautela. En este sentido, el futuro de la aplicación de las estrategias PK/PD pasa por la individualización de la terapia antimicrobiana, principalmente en el paciente crítico.

Consideramos que nuestro trabajo aporta información útil y valiosa acerca de las dosis de meropenem necesarias en la práctica clínica para el tratamiento de neumonías nosocomiales causadas por BGN en pacientes críticos, teniendo en cuenta no sólo las posibilidades de curación clínica, sino también la prevención del desarrollo de resistencias.

Farmacocinética sistémica y seguridad de altas dosis de colistimetato de sodio nebulizado en pacientes críticos con neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica

El presente estudio evalúa y compara la farmacocinética y la seguridad de la colistina formada en plasma tras la administración de dos dosis elevadas de CMS por vía nebulizada en pacientes críticos con NAH y NAVM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a las concentraciones plasmáticas de colistina formada en plasma, los parámetros farmacocinéticos y la tolerancia entre ambas dosis de CMS.

La administración de antibióticos por vía nebulizada es una estrategia terapéutica ampliamente utilizada desde hace años. A pesar de ello, aún son pocos los estudios sobre el comportamiento farmacocinético de los antibióticos tras su administración por esta vía, en concreto para antibióticos como la colistina que en muchas ocasiones supone la última opción para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes ^{112,113}.

Hoy en día no está claro qué régimen de dosificación es aquel que conlleva una mayor eficacia clínica y las dosis reportadas en la literatura son muy heterogéneas ¹⁴⁰. Sin embargo, existe una clara tendencia al empleo de dosis mayores a las recomendadas inicialmente, variando entre los 6 y los 15 MUI/día repartidas en dos o tres dosis ¹⁵⁴. A pesar de ello, muy pocos estudios han evaluado la farmacocinética y seguridad del fármaco cuando se emplean dosis tan elevadas ^{131,175}.

Estudios previos evaluaron las concentraciones plasmáticas tras administración de dosis menores de CMS nebulizado (0,5 MUI/8h-2 MUI/8h). En todos los casos la absorción sistémica de colistina fue escasa, dando lugar a concentraciones de colistina en plasma de entre 0,03-1,2 mg/L ^{121,132,176}. Sin embargo, existe poca información sobre la absorción sistémica y seguridad con el empleo de dosis mayores del fármaco ^{131,175}. Un estudio reciente demostró la ausencia de toxicidad tras el empleo de dosis de hasta 4 MUI/8h, aunque no se realizaron mediciones de las concentraciones plasmáticas de colistina ¹⁵¹.

En nuestro estudio se observaron concentraciones muy bajas de colistina en plasma incluso tras la administración de dosis muy altas del fármaco por vía nebulizada, confirmando así la escasa absorción sistémica que conlleva el empleo de esta vía de administración. Las concentraciones plasmáticas observadas en estado estacionario en nuestro trabajo son menores que las descritas en un estudio previo de Boisson et al. En este estudio se evaluaron las concentraciones plasmáticas tras la administración de una única dosis de 2 MUI de CMS por vía nebulizada ¹³². Así mismo, las concentraciones plasmáticas de colistina publicadas en el estudio de Yapa et al. tras la nebulización de dos dosis únicas consecutivas de 2 MUI y 4 MUI ¹³¹, fueron similares a las observadas en nuestro trabajo. De hecho, existe una importante variabilidad en las concentraciones intrapulmonares y plasmáticas de colistina formada reportada en los distintos estudios, lo cual podría explicarse en parte por la heterogeneidad en el diseño de estos (dosis única frente a múltiples dosis, pacientes con diferentes estados fisiopatológicos y el empleo de distintos sistemas de nebulización) ^{131,132,176}. Además, la mayor parte de los estudios han sido llevados a cabo en pacientes con NAVM ^{132,151,176}, existiendo muy escasa información sobre la absorción sistémica con otros tipos de ventilación. Todo esto hace difícil poder extrapolar dichos resultados a otros contextos clínicos. De todos modos, todos los estudios publicados hasta el momento describen concentraciones de colistina formada en plasma muy por debajo del considerado umbral de nefrotoxicidad (2,5 mg/L) ¹⁷⁷ independientemente de la dosis y del modo de ventilación empleado ^{131,132,175,176}. En la siguiente tabla (Tabla 5), se muestran las principales diferencias entre los trabajos previos más representativos y el presente estudio.

Tabla 5. Principales diferencias entre los trabajos más representativos que miden colistina en plasma tras la administración de CMS nebulizado en pacientes críticos y el presente estudio.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	Athanassa et al. ¹⁷⁶	Boisson et al. ¹²¹	Benítez-Cano et al. ¹⁷⁸
Año de publicación	2012	2014	2019
Tipo de pacientes	UCI-TBAVM	UCI-NAVM	UCI-NAH/NAVM
Número de pacientes	20	12	27
Régimen de dosificación	1 MUI CMS dosis única	2 MUI CMS dosis única	3 MUI CMS/8h 5 MUI CMS/8h
Escalas de severidad (media ± (DS) o mediana (RIQ))	APACHE II 15,90 (6-27)	SAPS II 38 ± 14	APACHE II 13,0 (10,8) APACHE II 15,0 (6,0)
Cmax colistina plasma (mg/L), mediana (RIQ)	1,6 (1,5-1,9)	0,15-0,73	0,21 (0,12-0,33) 0,24 (0,12-0,44)
AUC ₀₋₈ plasma (mg · h/L), mediana (RIQ)	6,8 (6,2-8,2)	ND	1,43 (0,91-2,07) 1,88 (0,85-3,35)

UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; TBAVM, traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica; NAVM, neumonía asociada a ventilación mecánica; NAH, neumonía de adquisición hospitalaria; CMS, colistimetato de sodio; APACHE II score ⁹⁹, Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SAPS II ¹⁷⁹, Simplified Acute Physiology Score II; Cmax, concentración máxima tras la administración de una dosis; AUC₀₋₈, área bajo la curva de las concentraciones de colistina en plasma en un período de 8 horas.

Los niveles de colistina en plasma no se correlacionaron con la TFG basal. Mientras que estudios en animales describen mecanismos principalmente no renales como responsables del CL de colistina ¹¹⁴, Garonzik et al. ¹⁸⁰ identificaron que este era un factor determinante en su eliminación. En nuestro estudio, la ausencia de correlación entre los niveles de colistina en plasma y la función renal de los pacientes podría ser explicada en parte por el pequeño tamaño muestral y la relativa escasa variabilidad en los valores de TFG en ambos grupos [valores medianos (RIQ) de 72 (44,5–90) mL/min/1,73m² en el grupo de 3 MUI/8h frente a 75,5 (44,2–95,5) mL/min/1,73m² en el grupo de 5 MUI/8h].

Los valores medios de las concentraciones de colistina en plasma fueron mayores con el uso de nebulizadores de malla vibrante, lo cual es en parte reflejo de la mayor eficiencia conseguida con el empleo de nebulizadores de última generación ¹³⁸. Aunque el volumen residual en los dispositivos es despreciable en los nebulizadores de malla vibrante ¹⁸¹, la tasa de producción de aerosoles varía ampliamente con los nebulizadores de tipo jet, habiéndose reportado volúmenes importantes residuales del fármaco que permanecen en la cámara al final de la nebulización ¹⁸². Este factor podría contribuir a una mayor dificultad para el acceso de la droga al tracto respiratorio inferior, explicando así una menor absorción pulmonar ¹³⁸.

En cuanto a la toxicidad, la administración de CMS nebulizado fue bien tolerada, sin observarse casos de neurotoxicidad o broncoespasmo. Aunque si bien es cierto que una alta proporción de pacientes estaban recibiendo tratamiento broncodilatador al inicio del tratamiento con CMS, no se precisaron modificaciones en dicho tratamiento (aumentos de dosis o necesidad de nuevos broncodilatadores de rescate). En el mismo sentido, tampoco se registraron signos de broncoespasmo en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento broncodilatador. Sin embargo, no podemos excluir completamente la posible influencia del tratamiento broncodilatador en la ausencia de broncoespasmo.

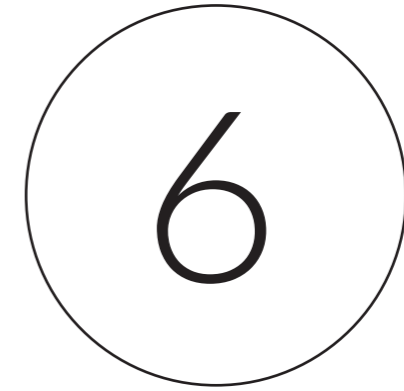
Un estudio reciente demostró un potencial efecto lesivo en la zona celular epitelial pulmonar in vitro con el uso de polimixina B y colistina ¹⁸³. No obstante, en dicho estudio no se observó muerte celular con el uso de CMS que fue menos tóxica. Los autores reportaron una mínima conversión de CMS a colistina a las 24 horas (<5%).

En nuestro estudio no evaluamos la cantidad de CMS convertida a colistina en la zona intrapulmonar, pero una escasa proporción de colistina formada podría explicar la buena tolerancia del CMS nebulizado.

El umbral de nefrotoxicidad asociado a colistina ha sido descrito para concentraciones aproximadas de 2,5 mg/L ¹⁷⁷. En nuestro estudio, las concentraciones medias de colistina en plasma se mantuvieron muy por debajo de dicha concentración (**Tabla 5**), por lo que difícilmente podemos relacionar estas concentraciones con el desarrollo de fracaso renal. Durante el tratamiento, algunos pacientes presentaron insuficiencia renal probablemente debido a otras causas ya que más del 80% de ellos recibieron otros fármacos nefrotóxicos durante el tratamiento con colistina.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la inclusión de pacientes con diferentes tipos de ventilación, lo cual por una parte refleja la realidad de las unidades de críticos, pero por otra parte aumenta la heterogeneidad de la muestra. En segundo lugar, a pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con distintos tipos de ventilación, el limitado número de pacientes impide que se realicen comparaciones entre los distintos sistemas de ventilación y su posible efecto sobre la absorción pulmonar.

En este estudio hemos conseguido demostrar la seguridad, en términos de toxicidad sistémica, asociada al empleo de CMS por vía nebulizada a altas dosis para el tratamiento de la neumonía nosocomial en pacientes críticos.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Mediante este trabajo de investigación y sus correspondientes publicaciones se ha podido demostrar que en pacientes críticos con diagnóstico de neumonía nosocomial y función renal normal:

1. La administración de meropenem en PC permite alcanzar concentraciones intrapulmonares óptimas para tratar microorganismos con CMI de hasta 2 mg/L de este carbapenémico.
2. Los valores de AUC_{0-24} en ELF mostraron una correlación lineal moderadamente positiva con el AUC_{0-24} en plasma, la edad y el APACHE, y una correlación inversa con el peso ajustado, el índice de masa corporal y la TFG.
3. Es necesario el empleo de la dosis máxima autorizada de meropenem en PC (2g/8h) para alcanzar una probabilidad de éxito del tratamiento mayor del 90% para microorganismos con CMI de hasta 2 mg/L de este carbapenémico.
4. Todos los pacientes con curación clínica documentada tuvieron valores óptimos de PK/PD en ELF en comparación con aquellos pacientes en los que se objetivó un fracaso en el tratamiento.
5. Se observa una mínima exposición sistémica de colistina formada en plasma tras administración de dosis altas de CMS por vía nebulizada.
6. Los nebulizadores con malla vibrante parecen más eficaces para la administración de CMS sin aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.
7. El tratamiento con dosis altas de CMS por vía nebulizada muestra una buena tolerabilidad y ausencia de toxicidad sistémica.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48 Suppl 1:5-16.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26:1-10.
3. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17:479-501.
4. Sulaiman H, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamics-Optimized Antimicrobial Therapy in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38:271-86.
5. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med.* 2010; 363:689-91.
6. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012; 142:30-9.
7. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49:1-16.
8. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2015; 35:1063-75.

9. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14:498-509.
10. Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28:497-504.
11. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009; 37:840-51.
12. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014; 58:1072-83.
13. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1127-53.
14. Jamal JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Defining Antibiotic Dosing in Lung Infections. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2013; 20:121-8.
15. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. β -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39:489-96.
16. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 2070-82.
17. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:152.

18. Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care.* 2016; 20:133.
19. Ferrer M, Difrancesco LF, Liapikou A, Rinaudo M, Carbonara M, Li Bassi G, et al. Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. *Crit Care.* 2015; 19:450.
20. Guzek A, Korzeniewski K, Tomaszewski D, Rybicki Z, Zwolińska E. Bacteriological Assessment of Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria in Patients Hospitalized in Intensive Care Unit. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 955:39-46.
21. Fernández-Barat L, Ferrer M, De Rosa F, Gabarrús A, Esperatti M, Terraneo S, et al. Intensive care unit-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance. *J Infect.* 2017; 74:142-52.
22. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22:316-25.
23. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37:1288-1301.
24. Dong Y, Zhao X, Kreiswirth BN, Drlica K. Mutant prevention concentration as a measure of antibiotic potency: studies with clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44:2581-4.
25. Hansen GT, Zhao X, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27:120-4.

26. Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC. Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:2692-5.
27. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:2671-7.
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 4:580-637.
29. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berghe-van Raffe M, Michel MF. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in normal and leukopenic rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30:403-8.
30. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:196-207.
31. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013; 17:R279.
32. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10:e0116769.
33. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:2704-9.
34. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, et al. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60:4750-6.
35. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. 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; 56:6343-8.
36. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52:9-22.
37. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica.* 2004; 23:417-22.
38. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:227-31.
39. Bonate PL. A brief introduction to Monte Carlo simulation. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40:15-22.
40. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e61-e111.
41. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014; 370:1198-208.

42. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1170-9.
43. ENVIN-HELICS. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. Informe 2019. Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. [cited 2021 May 19].
44. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care.* 2015; 19:219.
45. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:665-71.
46. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/incidence-and-attributable-mortality-healthcare-associated-infections-intensive>. [cited 2021 May 19].
47. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit Care Med.* 2018; 46:181-8.
48. Micek ST, Chew B, Hampton N, Kollef MH. A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes. *Chest.* 2016; 150:1008-14.
49. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med.* 2010; 36:971-8.
50. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36:1999-2006.
51. Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, Dhanani JA, Kollef M, Lipman J, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive Care Med.* 2020; 46:2168-83.
52. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016; 42:28-37.
53. Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:935-42.
54. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Horn J, et al. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:1204-10.
55. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microb Drug Resist.* 2016; 22:412-31.
56. World Health Organization (WHO) Global Antimicrobial Resistance and use Surveillance System (GLASS) Report: 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>. [cited 2021 May 19].
57. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:268-81.

58. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. How Should We Treat HAP/VAP Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae? *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38:301-10.
59. Bassetti M, Kollef MH, Poulakou G. Principles of antimicrobial stewardship for bacterial and fungal infections in ICU. *Intensive Care Med.* 2017; 43:1894-7.
60. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017; 50:1700582.
61. Rello J, Díaz E, Rodríguez A. Etiology of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005; 26:87-95.
62. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. *Pharmacotherapy.* 2008; 28:235-49.
63. Helfand MS, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases in multidrug-resistant *Escherichia coli*: changing the therapy for hospital-acquired and community-acquired infections. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:1415-6.
64. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005; 50:742-63.
65. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43:304-77.

66. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barroso S, 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:R111.
67. Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med.* 2015; 43:2133-40.
68. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42:1749-55.
69. Watkins RR, Van Duin D. Current trends in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *F1000Res.* 2019; 8:F1000 Faculty Rev-121.
70. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24:385-93.
71. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2008; 23:91-100.
72. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014; 40:1340-51.

73. Varghese JM, Jarrett P, Wallis SC, Boots RJ, Kirkpatrick CM, Lipman J, et al. Are interstitial fluid concentrations of meropenem equivalent to plasma concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy? *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:528-33.
74. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. 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.
75. Tegeder I, Schmidtko A, Bräutigam L, Kirschbaum A, Geisslinger G, Lötsch J. Tissue distribution of imipenem in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71:325-33.
76. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009; 37:926-33.
77. Rodvold KA, Yoo L, George JM. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antifungal, antitubercular and miscellaneous anti-infective agents. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50:689-704.
78. Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol (1985).* 1986; 60:532-8.
79. Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:24-36.
80. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:1004-14.

81. Xu C, Zhu C, Zhou M, Guo R, Lu L, Yu Y. 'Aspergillus galactomannan detection in exhaled breath condensate compared to bronchoalveolar lavage fluid' by Husain, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24:1021-2.
82. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmelé T, Chassard D, et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004; 30:976-9.
83. Dargaville PA, South M, Vervaart P, McDougall PN. Validity of markers of dilution in small volume lung lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:778-84.
84. Yamazaki K, Ogura S, Ishizaka A, Oh-hara T, Nishimura M. Bronchoscopic micro-sampling method for measuring drug concentration in epithelial lining fluid. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:1304-7.
85. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:23-37.
86. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:4943-60.
87. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:1791-8.
88. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:785-96.
89. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49:52-9.

90. Hantson P, Léonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics? *Acta Clin Belg.* 1999; 54:80-7.
91. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020; 27:31-7.
92. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodríguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32:534-7.
93. Tsai HT, Wang JT, Chen CJ, Chang SC. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 62:298-305.
94. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007; 67:1027-52.
95. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs.* 2008; 68:803-38.
96. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:2322-8.
97. Pascale R, Giannella M, Bartoletti M, Viale P, Pea F. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019; 17:819-27.
98. Siempos II, Vardakas KZ, Manta KG, Falagas ME. Carbapenems for the treatment of immunocompetent adult patients with nosocomial pneumonia. *Eur Respir J.* 2007; 29:548-60.

99. Giangiuliani G, Mancini A, Gui D. Validation of a severity of illness score (APACHE II) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1989; 15:519-22.
100. Howatt M, Klompas M, Kalil AC, Metersky ML, Muscedere J. Carbapenem Antibiotics for the Empiric Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021; 159:1041-54.
101. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36:332-9.
102. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010; 14:R126.
103. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192:1298-305.
104. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194:681-91.
105. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016; 42:1535-45.
106. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43:403-11.

107. Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care*. 2012; 2:37.
108. Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care*. 2012; 16:R113.
109. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:272-82.
110. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:236-44.
111. Swanson DJ, DeAngelis C, Smith IL, Schentag JJ. Degradation kinetics of imipenem in normal saline and in human serum. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986; 29:936-7.
112. Carlier M, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anesthesiol*. 2015; 81:283-7.
113. Claus B, Buyle F, Robays H, Vogelaers D. Importance of infusion volume and pump characteristics in extended administration of β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:4950.
114. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25:11-25.

115. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1333-41.
116. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:589-601.
117. Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure--activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem*. 2010; 53:1898-916.
118. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15:225-34.
119. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53:3430-6.
120. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest*. 2010; 138:1333-9.
121. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58:7331-9.
122. Ceccato A, Di Giannatale P, Nogas S, Torres A. Safety considerations of current drug treatment strategies for nosocomial pneumonia. *Expert Opin Drug Saf*. 2021; 20:181-90.

123. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res.* 2006; 4:138-46.
124. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39:255-60.
125. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:781-5.
126. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47:905-9.
127. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care.* 2015; 3:3.
128. Lyu C, Zhang Y, Liu X, Wu J, Zhang J. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:296.
129. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:879-84.
130. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:380.

131. Yapa SWS, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:2570-9.
132. Boisson M, Grégoire N, Cormier M, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:2607-12.
133. Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, et al. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2017; 126:890-908.
134. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019; 39:10-39.
135. Doshi NM, Cook CH, Mount KL, Stawicki SP, Frazee EN, Personett HA, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13:45.
136. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013; 144:1768-75.
137. Palmer LB. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 2011; 32:559-74.

138. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care*. 2016; 6:35.
139. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001; 18:228-42.
140. Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, et al. Intratracheal Administration of Antimicrobial Agents in Mechanically Ventilated Adults: An International Survey on Delivery Practices and Safety. *Respir Care*. 2016; 61:1008-14.
141. Benítez-Cano A, Bermejo S, Castelltort L, Bosch L, García-Bernedo CA, Vallés J. Microbiological characteristics of nosocomial pneumonia in surgical patients: one size doesn't fit all. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35: eS56.
142. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010; 38:1651-64.
143. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2010; 38:1773-85.
144. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57:5104-11.
145. Montero MM, Domene Ochoa S, López-Causapé C, VanScoy B, Luque S, Sorlí L, et al. Colistin plus meropenem combination is synergistic in vitro against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, including high-risk clones. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 18:37-44.

146. Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:961-79.
147. Allegranzi B, Cazzadori A, Di Perri G, Bonora S, Berti M, Franchino L, et al. Concentrations of single-dose meropenem (1 g iv) in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluid. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46:319-22.
148. Frippiat F, Musuamba FT, Seidel L, Albert A, Denooz R, Charlier C, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70:207-16.
149. Conte JE Jr, Golden JA, Kelley MG, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26:449-56.
150. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:1606-10.
151. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016; 6:26.
152. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015; 43:527-33.
153. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012; 117:1335-47.

154. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51:1-9.
155. Alvarez-Lerma F, Grau S, Marín-Casino M, Olaechea P, Sánchez M, Martín E, et al. Monitorización de concentraciones plasmáticas de antibióticos en hospitales españoles [Monitoring plasma antibiotic concentrations in Spanish hospitals]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24:14-9.
156. Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC); Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Farmacología Clínica; Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC), Alvarez F, Olaechea P, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI [Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients]. *Farm Hosp*. 2008; 32:113-23.
157. Huwylar T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23:454-9.
158. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40:373-83.
159. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72:2891-7.
160. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2:289-300.

161. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014; 18:R99.
162. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:1073-5.
163. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 Suppl 3:S147-56.
164. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57:1488-95.
165. Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, Kraniotaki H, Zervakis D, Koutsoukou A, et al. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2007; 33:1524-32.
166. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:4920-7.
167. Louie A, Grasso C, Bahniuk N, Van Scoy B, Brown DL, Kulawy R, et al. The combination of meropenem and levofloxacin is synergistic with respect to both *Pseudomonas aeruginosa* kill rate and resistance suppression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:2646-54.
168. Drusano GL, Lodise TP, Melnick D, Liu W, Oliver A, Mena A, et al. Meropenem penetration into epithelial lining fluid in mice and humans and delineation of exposure targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:3406-12.

169. Bergen PJ, Bulitta JB, Kirkpatrick CMJ, Rogers KE, McGregor MJ, Wallis SC, et al. Substantial Impact of Altered Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on the Antibacterial Effects of Meropenem Evaluated via the Dynamic Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61:e02642-16.
170. Tam VH, Chang KT, Zhou J, Ledesma KR, Phe K, Gao S, et al. Determining β -lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1421-8.
171. Benítez-Cano A, Luque S, Sorlí L, Carazo J, Ramos I, Campillo N, et al. Intrapulmonary concentrations of meropenem administered by continuous infusion in critically ill patients with nosocomial pneumonia: a randomized pharmacokinetic trial. *Crit Care.* 2020; 24:55.
172. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1345-55.
173. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:1725-30.
174. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf. [cited 2021 Jun 22].
175. Landersdorfer CB, Nguyen TH, Lieu LT, Nguyen G, Bischof RJ, Meeusen EN, et al. Substantial Targeting Advantage Achieved by Pulmonary Administration of Colistin Methanesulfonate in a Large-Animal Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 61:e01934-16.

176. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012; 38:1779-86.
177. Horcajada JP, Sorlí L, Luque S, Benito N, Segura C, Campillo N, et al. Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48:725-7.
178. Benítez-Cano A, de Antonio-Cuscó M, Luque S, Sorlí L, Carazo J, Ramos I, et al. Systemic pharmacokinetics and safety of high doses of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74:3268-73.
179. Allyn J, Ferdynus C, Bohrer M, Dalban C, Valance D, Allou N. Simplified Acute Physiology Score II as Predictor of Mortality in Intensive Care Units: A Decision Curve Analysis. *PLoS One.* 2016; 11:e0164828.
180. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:3284-94.
181. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med.* 2008; 29:277-96, vi.
182. Ehrmann S, Chastre J, Diot P, Lu Q. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Ann Intensive Care.* 2017; 7:78.
183. Ahmed MU, Velkov T, Lin YW, Yun B, Nowell CJ, Zhou F, et al. Potential Toxicity of Polymyxins in Human Lung Epithelial Cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61:e02690-16.

