

Artículo de Revisión

Optimización del régimen de dosificación de antibióticos a través de la integración farmacocinética/farmacodinámica: una revisión

Optimization of antibiotic dosing regime through pharmacokinetics/ pharmacodynamics integration: a review

Larissa Alexandra Felix¹, Beatriz Monte Egito¹, Gonzalo Suárez², Marcos Ferrante¹

RESUMEN

El uso indiscriminado de antimicrobianos devino en la aparición de la resistencia a los antimicrobianos (AMR), por lo que el uso racional de estos medicamentos se vuelve sumamente necesario. Por lo tanto, una alternativa es el uso de la integración farmacocinética / farmacodinámica (PK/PD), una herramienta utilizada en medicina humana y veterinaria, para determinar la optimización del régimen de dosis. La optimización de la pauta posológica permite establecer terapias con mayor precisión y probabilidad de éxito clínico, además de minimizar la toxicidad y la propagación de la resistencia antimicrobiana. Los estudios de integración PK/PD están incluidos en las pautas de la *European Medicines Agency* (EMA) para evaluar productos médicos; sin embargo, esta herramienta debe ser más generalizada. Además, en 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció optimizar las dosis de antimicrobianos como uno de los cinco puntos críticos para ayudar a reducir la propagación de la ARM, donde la integración PK/

¹ Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil

² Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

* E-mail: Autor para correspondencia: Marcos Ferrante; marcos.ferrante@ufla.br

Recibido: 11 de agosto de 2023

Aceptado para publicación: 10 de mayo de 2024

Publicado: 28 de junio de 2024

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

PD se puede usar para esto propósito. Por lo tanto, esta revisión tuvo como objetivo dilucidar los aspectos de la integración de PK/PD en la selección y optimización de los regímenes de dosificación para aumentar la conciencia sobre su desarrollo y uso por parte de los médicos veterinarios.

Palabras clave: terapia con antibióticos, farmacometría, régimen de dosificación, resistencia antimicrobiana

ABSTRACT

The indiscriminate use of antimicrobials led to the emergence of antimicrobial resistance (AMR), so the rational use of these medications becomes extremely necessary. Thus, an alternative is the use of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) integration, a tool used in human and veterinary medicine, to determine dosing regimen optimization. Optimizing the dosage regimen makes it possible to establish therapies with greater precision and probability of clinical success, in addition to minimizing toxicity and the spread of antimicrobial resistance. PK/PD integration studies are included in the European Medicines Agency (EMA) guidelines for evaluating medical products; however, this tool needs to be more widespread. Additionally, in 2015, the World Health Organization (WHO) established optimizing antimicrobial doses as one of the five critical points to help reduce the spread of AMR, so PK/PD integration can be used for this purpose. Therefore, this review aimed to elucidate the aspects of PK/PD integration in the selection and optimization of dosing regimens to increase awareness of their development and use by veterinary practitioners.

Key words: antibiotic therapy, pharmacometrics, dosage regimen, antimicrobial resistance

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (AMR, del término en inglés *antimicrobial resistance*) es un problema grave y global, siendo declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los 10 problemas que amenazan la salud pública mundial (Rodríguez-Gascón *et al.*, 2021). Murray *et al.* (2022), en su estudio estimaron cerca de 5 millones de muertes por año asociadas con AMR en 2019 en el mundo y 1.27 millones asociadas con infección bacteriana. La OMS estima que para 2050 las muertes aumentarán a 10 millones de personas por año (Mi *et al.*, 2022).

A causa de la AMR, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el cuerpo, lo que aumenta la morbilidad, la mortalidad y el riesgo de propagar infecciones. Además, existe un impacto económico significativo que dificulta la capacidad de tratar enfermedades infecciosas e impide avances en el campo de la medicina (Zhu *et al.*, 2022). La selección de microorganismos resistentes aumenta con el uso innecesario e indiscriminado de antimicrobianos, uso de antimicrobianos de amplio espectro, sub-dosificaciones y terapias con duración inadecuada (Guardabassi *et al.*, 2018). Por lo tanto, dosificar con precisión un tratamiento antimicrobiano es crucial para aumentar la eficacia terapéutica, dismi-

nuir el riesgo de inducir AMR y afectar la microbiota del huésped (Rawson *et al.*, 2021).

La Medicina Veterinaria también contribuye a la propagación de la AMR, lo que conlleva importantes costos para la salud y la economía de la población (Innes *et al.*, 2020). Souza *et al.* (2020) aislaron bacterias de infecciones en pequeños animales de Paraná, Brasil, encontrando 64.3% (151/235) de aislados clasificados como multirresistentes y 15.3% como extensivamente resistentes, demostrando el aumento en el número de agentes multirresistentes entre los animales domésticos. Esto representa un riesgo para todos aquellos que entran en contacto directo o indirecto con animales infectados o portadores, incluso a través del entorno (Souza *et al.*, 2020). Es así que la *European Medicines Agency* (EMA) desarrolló lineamientos (EMA, 2016a) para regular el registro de medicamentos veterinarios, el cual también se utiliza como base para optimizar las dosis de medicamentos veterinarios disponibles en el mercado (Guardabassi *et al.*, 2018).

La optimización de los protocolos terapéuticos antimicrobianos, según lo propuesto en el cuarto objetivo del Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos de la OMS (WHO, 2015), puede llevarse a cabo mediante el modelado farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD). Este enfoque ya se ha utilizado para el desarrollo de fármacos, con el fin de seleccionar para estudios clínicos los regímenes de dosificación apropiados (dosis, intervalo y frecuencia de administración) con potencial efectividad (Jorda y Zeitlinger, 2020; Toutain *et al.*, 2021).

Este abordaje ya se ha llevado a cabo en Medicina Veterinaria como una estrategia para optimizar los regímenes de dosificación de los medicamentos en el mercado. Como ejemplo, se tiene el estudio de Ferrante (2018) evaluar la eficacia de un régimen de dosificación de florfenicol contra *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida* en llamas y posteriormente en alpacas (Ferrante y Wosiacki, 2019). Otros ejemplos incluyen los

trabajos de Lees *et al.* (2015) con amoxicilina contra *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida* en terneros, y por Dorey *et al.* (2017) con florfenicol contra *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* en cerdos. El objetivo de esta revisión fue abordar los aspectos metodológicos del proceso de optimización de dosis de antibióticos.

Conceptos Iniciales

La farmacocinética estudia los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación (ADME) de los fármacos. En términos generales, representa lo que el cuerpo hace con la droga. Por otro lado, la farmacodinámica estudia el efecto farmacológico/toxicológico; es decir, lo que la droga le hace al organismo (Fan y de Lannoy, 2014; Roberts *et al.*, 2016). El conocimiento del comportamiento del fármaco en el organismo es esencial para definir un régimen de dosificación racional, ya sea para su empleo en estudios clínicos de eficacia y toxicidad o para optimizar los regímenes utilizados de forma rutinaria (Cavalheiro y Comarella, 2016).

La farmacometría es definida por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos como «la ciencia que cuantifica la información sobre medicamentos, enfermedades y ensayos para ayudar en el desarrollo de medicamentos eficaces y/o decisiones regulatorias» (Zhu, 2021). Utiliza modelos matemáticos de fisiología, farmacología y enfermedades para describir y cuantificar las interacciones fármaco-paciente; es decir, utiliza modelos farmacocinéticos (PK), farmacodinámicos (PD), de exposición-respuesta (modelos PK/PD) y de progresión de la enfermedad (Janssen *et al.*, 2022).

Modelos Matemáticos

Debido a los avances tecnológicos tales como la mayor digitalización de datos en hospitales y clínicas, la calidad de los datos recolectados, los exámenes de laboratorio

realizados y la estandarización de procedimientos, entre otros, se dispone de bases de datos muy robustas. Como resultado, existe una mayor atención sobre la oportunidad de aplicar el *machine learning* y la inteligencia artificial como una innovación en el campo de la farmacometría, con el fin de integrarlos en el modelado y la simulación (Chaturvedula *et al.*, 2019; McComb *et al.*, 2022).

Los modelos matemáticos son representaciones de un sistema que utilizan ideas y lenguaje matemáticos para producir una descripción aproximada del sistema real. A partir del modelo es posible realizar simulaciones con el fin de predecir el comportamiento del sistema bajo ciertas condiciones (Hasan *et al.*, 2022). En el campo de la farmacología, el sistema representado es el organismo animal; así, el modelo permite describir y comprender el tiempo de exposición a un fármaco y la respuesta farmacológica tras la administración de diferentes dosis o formulaciones de un fármaco (Mould y Upton, 2012). Se han utilizado modelos matemáticos en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos y en la predicción de la toxicidad inducida por fármacos (Mody *et al.*, 2020).

Modelo farmacocinético (PK)

Existen dos enfoques utilizados para el entendimiento de la farmacocinética de un fármaco: el análisis PK no compartimental (NCA) y el análisis PK compartimental.

NCA es independiente del modelo, y reside en ecuaciones algebraicas que se usan para estimar los parámetros PK, permitiendo que el análisis sea menos complejo, más rápido y económico que los métodos compartimentales (Allucent, 2021). Los principales parámetros farmacocinéticos son el área bajo la curva (ABC), la vida media ($T_{1/2}$), la concentración máxima (C_{max}), el tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}), el volumen de distribución (Vd) y el Clearance (Cl) (PKanalix, 2023).

Los modelos farmacocinéticos describen la relación entre el fármaco administrado y su concentración a lo largo del tiempo en el organismo. El modelo PK tiene como objetivo describir los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos (Mould y Upton, 2012). Así, en el análisis PK compartimental, el organismo se representa como un sistema de uno o más compartimentos, que no representan los mecanismos anatómicos y fisiológicos (Mi *et al.*, 2022). Los modelos pueden ser de un solo compartimento o bicompartimental (Figura 1), que incluye el compartimento central (tejidos más vascularizados, como el corazón, riñones y cerebro) y un compartimento periférico o multicompartmental (Hang *et al.*, 2016). Solo los modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK) describen el proceso ADME basado en mecanismos fisiológicos, bioquímicos y fisicoquímicos, permitiendo simular la concentración de fármacos en diversos tejidos y fluidos corporales, en diferentes escenarios biológicos (Lin *et al.*, 2016).

Como se ejemplifica en el modelo anterior, los principales parámetros farmacocinéticos de los modelos compartimentales son la constante de absorción (K_a), que describe la velocidad a la que se absorbe el fármaco desde el sitio de aplicación hacia la sangre; el volumen de distribución (Vd), que representa la distribución del fármaco inicialmente en un compartimento central y, posteriormente, en compartimentos periféricos; y Clearance (Cl), que representa la eliminación del fármaco (Fan y de Lannoy, 2014).

Los modelos farmacocinéticos compartimentales pueden utilizarse para evaluar el comportamiento de los más diversos tipos de fármacos y en una amplia variedad de especies, como se evidencia en el trabajo de Tameirão *et al.* (2022) con florfenicol en tilapia (*Oreochromis niloticus*) sometida a diferentes temperaturas, y por Grabowski *et al.* (2018) quienes evaluaron el impacto de la producción de leche en la farmacocinética de diferentes fármacos.



Figura 1. Modelo farmacocinético de dos compartimentos. Fuente: Adaptado de Rang y Dale (2016)

Modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK)

Los modelos farmacocinéticos poblacionales estudian la farmacocinética a nivel poblacional, a fin de entender y analizar el impacto de covariables como edad, sexo, raza y condición corporal, entre otras, sobre la farmacocinética y, en consecuencia, sobre la farmacodinámica (FDA, 2022). Así, en el estudio de Tameirão *et al.* (2022) se determinó el efecto de la temperatura de crianza sobre la farmacocinética del florfenicol en tilapias (*O. niloticus*), demostrando que la constante de absorción y el Clearance eran menores a temperaturas más bajas, probablemente asociado con una disminución en el metabolismo del animal a temperaturas más bajas.

La variabilidad farmacocinética se define como fija cuando las causas de la variabilidad son medibles y predecibles o residual cuando las causas de la variabilidad no se pueden identificar definitivamente (Rawson *et al.*, 2021). La variabilidad puede ser

interindividual, estando asociada, por ejemplo, a la edad, raza, obesidad, medicamentos, comorbilidades, entre otras, o intraindividual, asociada al desequilibrio hídrico, disfunción renal o hepática, entre otros (Mould y Upton, 2013).

Los datos recopilados de individuos en una población determinada pueden evaluarse en forma simultánea mediante un modelo de efectos mixtos no lineales (NLMEM). Esta herramienta permite cuantificar la variabilidad en la disposición y respuesta farmacológica según las características de los individuos de la población (Bon *et al.*, 2018). El término «no lineal» se refiere al hecho de que la variable dependiente (p. ej., la concentración) está relacionada de forma no lineal con los parámetros del modelo y con las variables independientes. Los «efectos mixtos» se refieren a la parametrización, los parámetros que no varían entre individuos se denominan «efectos fijos» y los parámetros que varían entre individuos se denominan «efectos aleatorios» (Mould y Upton, 2013).

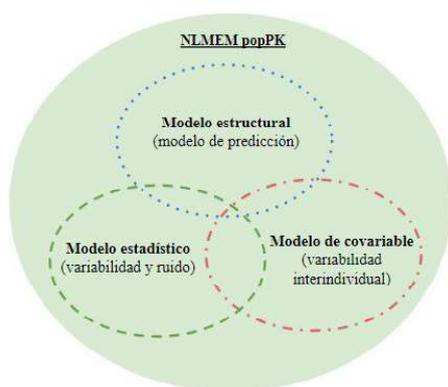


Figura 2- Estructura del modelo farmacocinético poblacional (popPK). NLEM: Modelo de efectos mixtos no lineales; popPK: Modelo farmacocinético poblacional. Fuente: Adaptado de Bon *et al.* (2018)

Los modelos PopPK están compuestos por datos, modelo estructural (describe la concentración x tiempo), modelo estadístico (describe la variabilidad residual), modelo de covariables y el software responsable del modelado (Mould y Upton, 2013; Bon *et al.*, 2018). En general, la estructura del modelo se puede representar mediante el esquema indicado en la Figura 2.

Modelo farmacodinámico (PD)

Los modelos farmacodinámicos describen la relación entre la exposición al fármaco y la respuesta; es decir, el efecto farmacológico que proporciona información más sólida sobre la acción del fármaco. Esto permite estudiar los aspectos fisiológicos y bioquímicos de fármacos, así como los agentes patológicos en el organismo (Nielsen y Friberg, 2013). Los parámetros de los modelos farmacodinámicos representan la relación exposición-efecto, por lo que están asociados con el tiempo de aparición del efecto (p. ej., inmediato o retardado), si la acción es de inhibición o estimulación y el comportamiento de la relación concentración-efecto (sigmoide, lineal o de máximo efecto) (Upton y Mould, 2014).

Ejemplos de documentos que abordan el modelado farmacodinámico incluyen el de Gonzaga *et al.* (2021), que evalúa el efecto de diferentes dosis de detomidina en caballos; el de Gaddini *et al.* (2022), que verifica el efecto sedativo y los cambios fisiológicos en caballos sometidos a la administración intramuscular de detomidina y morfina; y el de Ferrante *et al.* (2018) que simula el efecto sedativo de altas dosis de detomidina en caballos.

Al igual que los modelos PK, los modelos PD también se analizan a nivel poblacional usando el enfoque NLMEM, teniendo una estructura similar a la representada en la Figura 2. La variabilidad en la farmacodinámica puede estar asociada con la respuesta inmune del huésped, el tamaño del inóculo, el sitio de infección, la formación de biopelículas, la concentración mínima inhibitoria (CIM) del organismo, la resistencia antimicrobiana, la penetración de fármacos, y el efecto pos-antibiótico, entre otros (Rawson *et al.*, 2021).

Enfoque traslacional y traslacional inverso

Se utilizan modelos animales en el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos para caracterizar la fisiopatología de la enfermedad, evaluar el mecanismo de acción de los fármacos y establecer relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas, todo esto con el fin de estimar regímenes de dosificación clínica y determinar márgenes de seguridad y toxicidad (McGonigle y Ruggeri, 2014). Los resultados obtenidos en estudios preclínicos en animales se extrapolan luego a humanos, siendo este enfoque conocido como traslacional (Bhagunde *et al.*, 2019; Scheetz *et al.*, 2021). Sin embargo, como alternativa en las primeras etapas de investigación y desarrollo de fármacos, se propuso la ciencia traslacional inversa, cuyo objetivo es aprovechar la información disponible de humanos y animales que comparten enfermedades similares para desarrollar mejores predicciones y terapias en medicina veterinaria (Figura 3) (Kasicha-yanula y Venkatakrishnan, 2018; Schneider *et al.*, 2018).

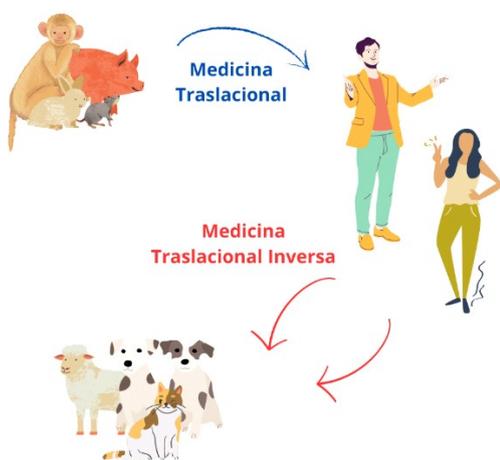


Figura 3. Esquema de medicina traslacional y medicina traslacional inversa. Fuente: Adaptado de Schneider *et al.* (2018)

Con base en esta metodología, el equipo de investigación construyó un modelo de cloxacilina sódica en cabras mediante la integración de modelos farmacocinéticos de cloxacilina sódica en ovejas y cabras (Figura 4).

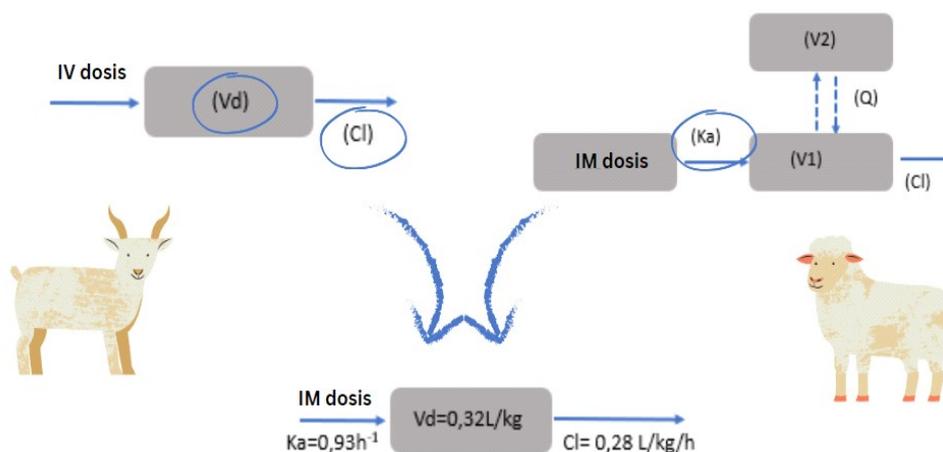


Figura 4. Representación esquemática de los modelos farmacocinéticos de la cloxacilina sódica. Leyenda: IV - Intravenosa; Vd - Volumen de distribución; Cl - Liquidación; Ka - Constante de absorción; V1 - Volumen del compartimento central (la mayoría de los órganos vascularizados); V2 - Volumen del compartimento periférico; Q - Tránsito entre compartimentos; IM – Intramuscular. Fuente: Felix *et al.* (2023)

Para ello, los datos de la constante de absorción obtenidos del modelo ovino se integraron con el volumen de distribución (Vd) y aclaramiento (Cl) del modelo caprino, como se observa en el esquema de la figura (Felix *et al.*, 2023).

Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)

Los modelos PK/PD permiten describir la relación entre la concentración del fármaco y el efecto farmacológico, con el fin de evaluar la variación del efecto farmacológico en función de la variación de la concentración del fármaco (Mould y Upton, 2012). El modelado farmacocinético / farmacodinámico (PK/PD) ha sido una herramienta ampliamente utilizada en la selección y optimización de los regímenes de dosificación, en particular para los antimicrobianos (Toutain *et al.*, 2021). Este enfoque se discute más adelante. En la Figura 5 se muestra una representación gráfica de los perfiles de concentración-tiempo (modelos PK), efecto-tiempo (modelo PD) y concentración-efecto (modelo PK/PD).

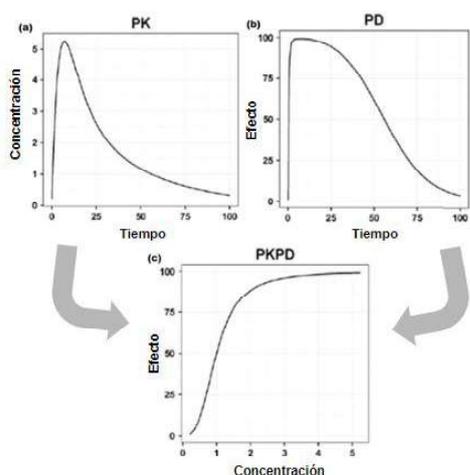


Figura 5. Relación entre modelos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD). Título: a. Modelo farmacocinético (PK) – perfil de concentración en función del tiempo; b. Modelo farmacodinámico (PD) – efecto en función del tiempo; c. Modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD): perfil de efectos en función de la concentración. Fuente: Adaptado de Rawson *et al.* (2021)

Integración Farmacocinética / Farmacodinámica para Optimizar el Régimen de Dosificación de Antimicrobianos

La optimización del uso de antimicrobianos en animales y humanos está en el punto de mira debido a la preocupación mundial sobre la resistencia a los antibacterianos, uno de los 10 principales problemas mundiales que amenazan la salud pública. En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, siendo la optimización una de las estrategias prioritarias (WHO, 2015; Zhu *et al.*, 2022).

El documento *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products* (EMA/CHMP/594085/2015) de la EMA (2016b) establece el uso de la integración PK/PD para determinar regíme-

nes de dosis con mayor potencial de eficacia terapéutica. Además, orienta los puntos a considerar para determinar un régimen de dosis adecuado. La optimización se basa en el conocimiento de la relación antimicrobiano y agente, para integrar la concentración mínima inhibitoria (CIM) y los índices PK/PD en las simulaciones *in silico*, utilizando simulaciones de Monte Carlo para determinar la probabilidad de alcanzar el objetivo, estableciendo si el régimen es eficaz.

Los puntos por considerar para determinar/optimizar los regímenes de dosificación son (EMA, 2016b):

- Aspectos microbiológicos: distribución de la población de CIM y curva de muerte bacteriana, que apoyará el conocimiento de la relación entre exposición y efecto antimicrobiano;
- Determinación del índice PK/PD y su magnitud a partir de estudios no clínicos o de estudios de curvas de muerte bacteriana;
- Datos farmacocinéticos de la población diana (estudios clínicos);
- Determinación de la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) a partir de simulaciones;
- Evaluación de las relaciones clínicas de exposición-respuesta (E-R) utilizando datos que se recopilan durante los estudios clínicos que evalúan los resultados clínicos y microbiológicos en los pacientes.

Índices farmacocinéticos farmacodinámicos (PK/PD)

Los fármacos pasan por procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolización y excreción - ADME) desde su ingreso al organismo, influenciando su concentración en plasma y tejidos y, en consecuencia, en su efecto. En el caso de los antibióticos, estos son capaces de promover un efecto bactericida o bacteriostático sobre el microorganismo al llegar al sitio de acción en la concentración adecuada (Asín-Prieto *et al.*, 2015).

La Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) es el mayor indicador del efecto de un antimicrobiano, ya que informa la susceptibilidad del patógeno a un determinado antibiótico (Nielsen *et al.*, 2011). La CIM puede determinarse por microdilución en placa, macrodilución en tubo o E-test, y debe seguirse los estándares establecidos por el *Clinical Laboratory Standards Institute - CLSI* (CLSI, 2024) o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, 2024a,b) (CLSI, 2018).

La CIM utilizada es representativa de varios aislamientos de la misma especie, por lo que para cada aislado se determina la CIM, obteniendo una distribución poblacional. Siempre se debe describir la metodología utilizada para realizar el CIM (EMA, 2016b). A partir de la distribución de las CIM se puede calcular la CIM₅₀ y la CIM₉₀, que representan los valores de la CIM donde se inhibe el 50 y 90% de la población de aislados, respectivamente. Sin embargo, CIM₅₀ y CIM₉₀ no son capaces de diferenciar las cepas *wild type* (cepas silvestres) de las cepas con un mecanismo de resistencia adquirido (Turnidge *et al.*, 2006). Las *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) define las cepas *wild type* como aquellas especies que no muestran un mecanismo de resistencia adquirida fenotípicamente detectable al agente antimicrobiano en cuestión (EUCAST, 2016).

Una alternativa para determinar el valor de la CIM que cubre solo las cepas *wild type* es calcular el punto de corte epidemiológico (ECOFF). CLSI proporciona el software ECOFFinder (ECOFFinder v. XL 2010 v2.1; <https://clsi.org/meetings/microbiology/ecoffinder/>), programa basado en la metodología descrita por Turnidge *et al.* (2006), que permite analizar la distribución poblacional de CIM y estimar una población *wild type* y el punto de corte epidemiológico. En Medicina Veterinaria se han realizado estudios con esta metodología para optimizar la dosis de florfenicol frente a *Piscirickettsia salmonis* en salmón (San Martín *et al.*, 2019) y de

oxitetraciclina frente a *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida* aisladas de terneros (Lees *et al.*, 2018).

La Figura 6 muestra la distribución de la CIM y la determinación del Punto de Corte (*Cutoff*) Epidemiológico (ECOFF) para los aislamientos de *M. haemolytica* y *P. multocida*. Se tiene que para ambos aislamientos existen dos distribuciones de CIM. Así, para *M. haemolytica* se tiene una primera distribución que va de 0.25 a 2 µg/mL, y una segunda en 4 µg/mL, lo que puede sugerir cepas con cierta resistencia. Por lo tanto, ECOFF permite separar estas cepas y establecer un punto de corte basado en las cepas de tipo silvestre presentes en la primera distribución. Por lo tanto, en ese caso, el ECOFF de oxitetraciclina para *M. haemolytica* fue de 1 µg/mL.

Se sabe que la CIM por sí sola no es capaz de reflejar la interacción entre patógeno, huésped y antimicrobiano, factores que también condicionan la respuesta clínica. Sin embargo, el análisis de la relación PK/PD de los antimicrobianos permite integrar las propiedades PK y PD para optimizar la terapia antimicrobiana (Figura 7) (Landersdorfer y Nation, 2021; Rodríguez-Gascón *et al.*, 2021).

Las relaciones de exposición antimicrobiana al microorganismo se estudian a partir de modelos PK/PD. Estos modelos pueden ser *in vitro*, *ex vivo* y/o *in vivo*, considerándose metodologías complementarias (Luo *et al.*, 2019; Rodríguez-Gascón *et al.*, 2021). La agencia reguladora EMA ha establecido pautas para garantizar la calidad de los medicamentos antimicrobianos (EMA, 2016a, 2016b, 2022). Las relaciones PK/PD de los antimicrobianos se pueden clasificar en tres índices PK/PD, que predicen la eficacia clínica, que fueron estandarizados por Mouton *et al.* (2005) como: tiempo que la concentración del fármaco estuvo por encima de la CIM ($T > CIM$), concentración máxima dividida por CIM (C_{max}/CIM) y área bajo la curva de concentración-tiempo dividida por CIM (ABC/CIM) (Nielsen y Friberg, 2013). La relación PK/PD de los antimicrobianos se muestra en la Figura 8.

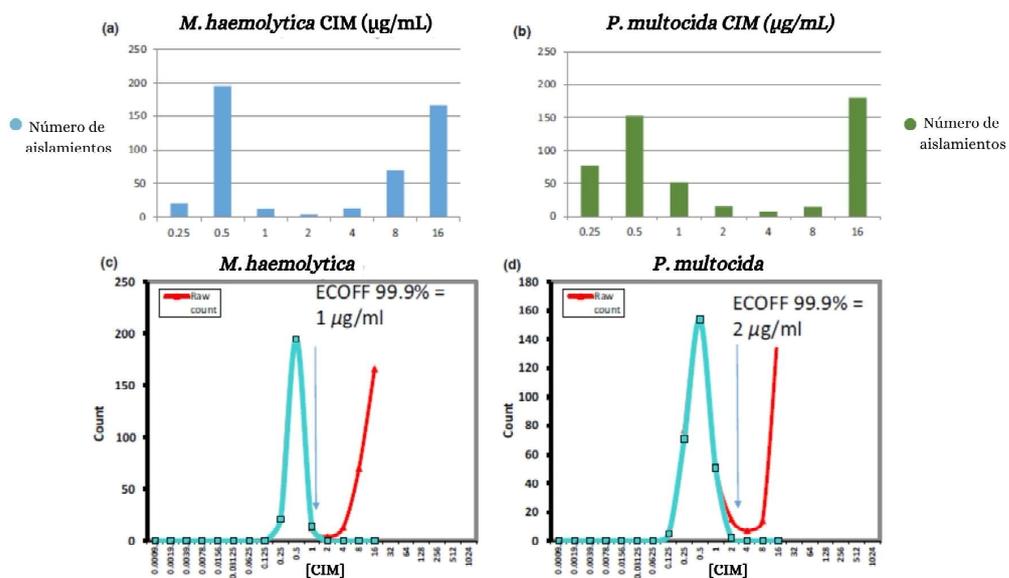


Figura 6. Distribución de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y determinación del Punto de Corte Epidemiológico (ECOFF) para los aislamientos de *M. haemolytica* y *P. multocida*. Leyenda: Distribuciones de CIM para *P. multocida* (498 cepas, a) y *M. haemolytica* (481 cepas, b). La determinación de las cepas de *wild type* se determinó estadísticamente según Turnidge *et al.* (2006) para calcular el percentil 99.9 del ECOFF. Las distribuciones de *wild type* para *P. multocida* (c) y *M. haemolytica* (d) se ajustaron con una curva azul. Fuente: Adaptado de Lees *et al.* (2018)

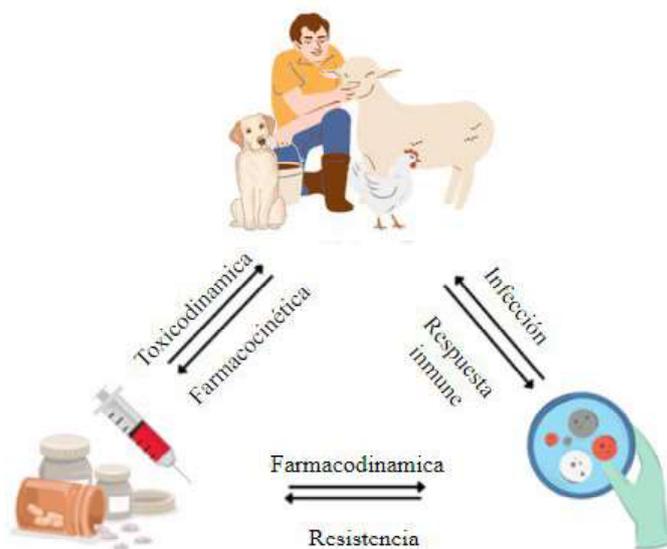


Figura 7. Factores relacionados con la eficacia antimicrobiana: microorganismo, huésped y antimicrobiano. Fuente: Adaptado de Asín-Prieto *et al.* (2015)

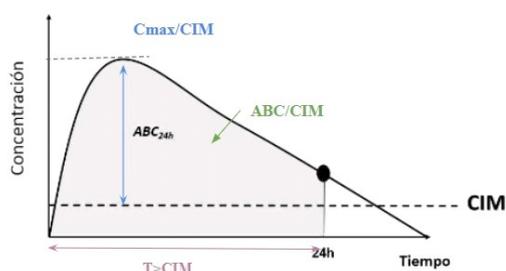


Figura 8. Representación de los índices farmacocinéticos / farmacodinámicos (PK/PD) asociados a la eficacia de los antimicrobianos *in vivo*. Leyenda: CIM. Concentración inhibitoria mínima; ABC. Área bajo la curva; C_{max} . Concentración máxima de fármaco en plasma; $T>CIM$. Tiempo en que la concentración del fármaco estuvo por encima de la CIM; ABC/CIM . Área bajo la curva de concentración-tiempo durante 24 horas dividida por la CIM; C_{max}/CIM . Concentración máxima dividida por CIM. Si no está presente un subíndice que indique otro periodo de tiempo, se supone que el ABC es de 24 h. Fuente: Adaptado de Asín-Prieto *et al.* (2015) y Papich (2014)

Para determinar el índice PK/PD más adecuado es necesario realizar un ensayo de curva de muerte en caldo Muller-Hinton o plasma/suero, leche, entre otros, dependiendo del agente a estudiar (Zhang *et al.*, 2022). Así, el efecto del antibiótico (reducción del conteo bacteriano, expresado en unidades formadoras de colonias – UFC) es evaluado por un modelo matemático a través de la ecuación de Hill, describiendo un modelo Sigmoid E_{max} (Ecuación 1: $E = E_0 + (E_{max} * X^N) / EC_{50}^N + X^N$), durante 24 horas de tratamiento (Lees, *et al.*, 2004; Mouton *et al.*, 2012).

En la ecuación, E_0 es el crecimiento bacteriano después de 24 h de incubación en ausencia de antibiótico sustraído del inóculo inicial, y se expresa como \log_{10} UFC/mL; E_{max} es la inhibición máxima del crecimiento

bacteriano, determinada como el cambio desde el recuento inicial en \log_{10} CFU/mL en 24 h de incubación con el fármaco; X es la variable independiente (el índice PK/PD), y N es el coeficiente de Hill, que describe la pendiente de la curva; EC_{50} es el valor del índice PK/PD que produce el 50% del efecto antibacteriano máximo (Lees *et al.*, 2015). Se debe aplicar el coeficiente de regresión (R^2) para evaluar la relación entre los parámetros PK/PD y el efecto antibacteriano (Figura 9); de modo que cuanto mayor sea el valor de R^2 , más correlacionado estará el efecto con los parámetros PK/PD (Zhang *et al.*, 2022).

Cuando se estima el índice PK/PD en medios donde no se considera la unión a proteínas plasmáticas, como en ensayos *in vitro* con caldo Muller-Hinton, el fármaco estará totalmente libre en el medio. Esto es importante porque solo la fracción libre (f) realiza la acción. Por lo tanto, los índices PK/PD que no consideran la fracción libre pueden sobrestimar la exposición del microorganismo al antimicrobiano. Así, estos índices a menudo se representan de la siguiente manera: $fT>CIM$, fC_{max}/CIM o $fABC/CIM$ (Papich, 2014).

Una vez conocido el patrón de actividad del fármaco a través de la ecuación de Hill, se debe establecer la magnitud del índice PK/PD necesario para que tenga un efecto antibacteriano. Así, el objetivo farmacodinámico (*pharmacodynamic target* - PDT) corresponde a un valor numérico, de magnitud, en el que se alcanzan los niveles deseables de respuesta prevista. Esto, a su vez, se puede cuantificar en tres niveles de inhibición del crecimiento: acción bacteriostática, acción bactericida y erradicación bacteriana (Figura 10). Los valores para acciones bacteriostáticas, bactericidas y de erradicación se definen como aquellos valores que producen $E = 0$ (ningún cambio en el recuento bacteriano después de 24 h de incubación), $E = 3$ (reducción de 3 log o 99.9% del recuento bacteriano). contar el inóculo inicial después

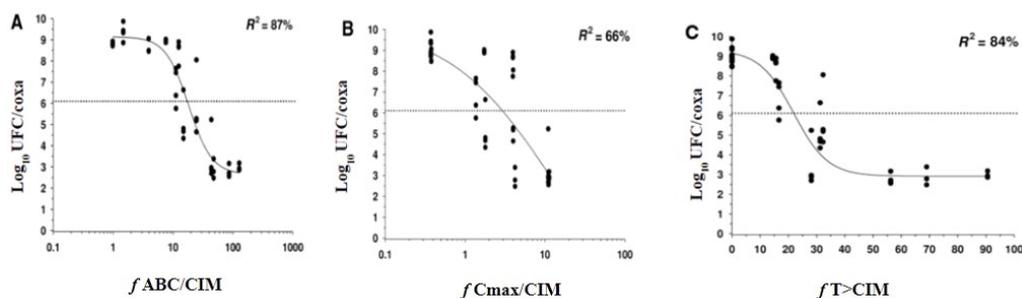


Figura 9. Representación del cociente colistina y *P. aeruginosa* para cada uno de los índices PK/PD. Leyenda: Las líneas representan el ajuste de las funciones sigmoideas E_{\max} para cada uno de los índices PK/PD: A) ABC. Área bajo la curva de concentración-tiempo dividida por la concentración inhibitoria mínima (CIM), B) C_{\max}/CIM . Concentración máxima dividida por CIM y C) $T>CIM$ Tiempo en que la concentración del fármaco estuvo por encima de CIM; f : fracción libre. Para cada uno de los índices PK/PD, se presentó el coeficiente de regresión (R^2). Fuente: Adaptado de Dudhani *et al.* (2010)

de 24 h de incubación) y $E = 4$ (una reducción de 4 log o 9.99 % del recuento bacteriano del inóculo inicial) (Nielsen y Friberg, 2013).

Se han realizado diversos estudios para determinar las relaciones PK/PD para diferentes clases de antibióticos. La eficacia de los antibióticos dependientes del tiempo ($T>CIM$) depende de la concentración del fármaco que permanece por encima de la CIM durante un tiempo determinado entre intervalos de administración, siendo los betalactámicos los principales representantes de este grupo. Para la eficacia dependiente de la concentración (C_{\max}/CIM), la eficacia está relacionada con cómo el fármaco alcanza una concentración muy alta. Estos se encuentran representados por los aminoglucósidos y las quinolonas. También existen antibióticos dependientes del tiempo y de la concentración (ABC/CIM), como las tetraciclinas y los macrólidos (Asín-Prieto *et al.*, 2015; Rodríguez-Gascón *et al.*, 2021).

Aunque se han determinado índices PK/PD para clases de antibióticos, algunos autores han demostrado que estos índices pueden variar dentro de las clases, según el agen-

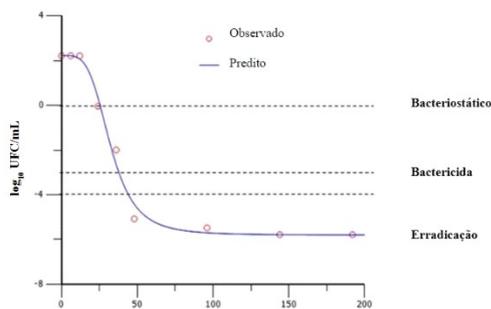


Figura 10. Gráfico de muestra de ABC_{24h}/CIM frente al cambio en el recuento bacteriano desde el inicio ($\log_{10} CFU/mL$). Leyenda: ABC_{24h}/CIM . Área bajo la curva de 24 horas dividida por la concentración inhibitoria mínima. Fuente: Adaptado de Dorey *et al.* (2017)

te y la forma en que se determina. Esto se demostró en el estudio de Lees *et al.* (2015), quienes evaluaron la curva de muerte bacteriana de *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida* frente a amoxicilina en dos medios (caldo Mueller-Hinton y suero de ternera). En ese estudio, *M. haemolytica*

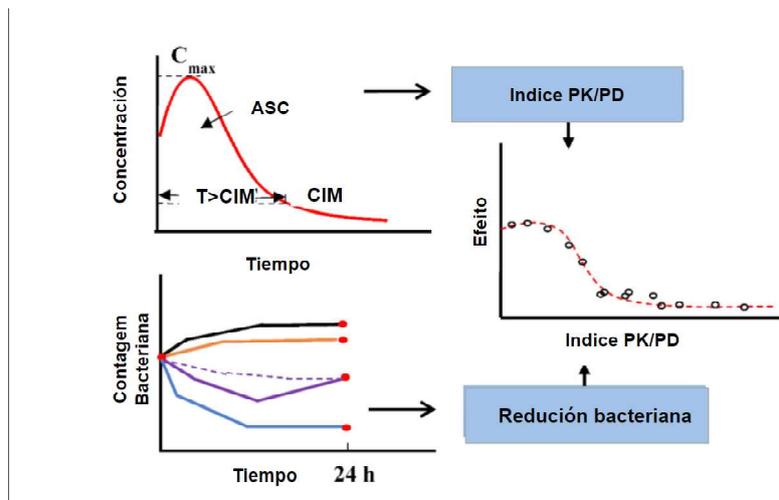


Figura 11. Diagrama de los pasos para la determinación del índice PK/PD. Fuente: Adaptado de Mi *et al.* (2018)

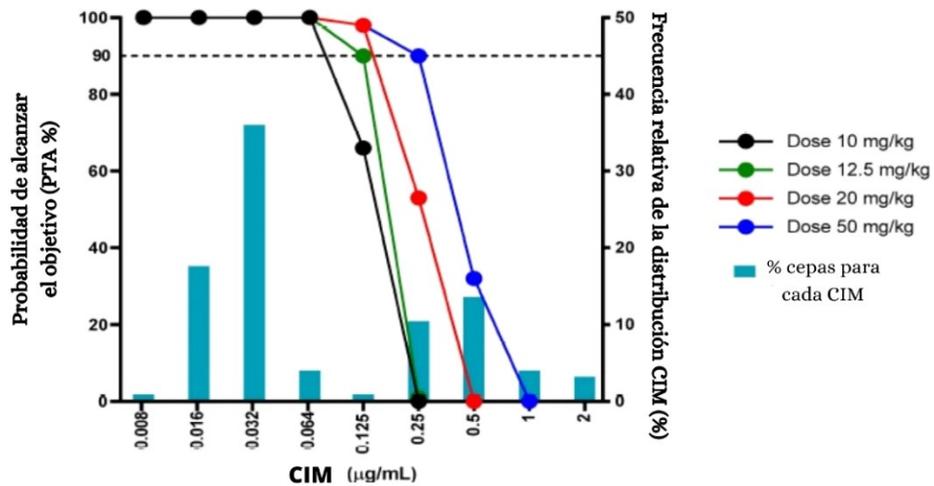


Figura 12. Representación gráfica de la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA). Leyenda: Probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) para varios regímenes de dosificación de enrofloxacina. El objetivo PK/PD era $f_{ABC}/CIM \gg 100$. Fuente: Adaptado de Temmerman *et al.* (2021)

mostró un comportamiento dependiente de la concentración en ambos medios, así como *P. multocida* en suero, contrario a lo ya descrito por Craig (2003), quien clasificó a las penicilinas en general como dependientes del tiempo. Así, debido al comportamiento codependiente frente a la amoxicilina, para estas especies el índice PK/PD más adecuado para predecir la eficacia pasa a ser el ABC/CIM (Nielsen y Friberg, 2013).

Los datos de la PDT no siempre están disponibles en Medicina Veterinaria, por lo que el valor de la PDT puede extrapolarse a partir de estudios en humanos. Esto es válido porque la PDT no depende de las características del animal y tiene una validez genérica entre las especies animales ya que depende principalmente de la interacción del fármaco con la bacteria (Toutain *et al.*, 2021). Sin embargo, se necesitan datos farmacocinéticos de la especie animal en cuestión para definir las dosis necesarias para alcanzar el PDT (Toutain *et al.*, 2021).

Con el PDT establecido, es posible determinar la probabilidad de que una determinada población alcance el PDT. La probabilidad de que se logre un valor específico del índice PK/PD asociado con la efectividad del antibiótico en una CIM determinada se define como la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) (Rodríguez-Gascón *et al.* 2021). El PTA se determina a partir de simulaciones, siendo más confiable cuando se toman en cuenta las variaciones inter e intraindividuales. La simulación de Monte Carlo es una herramienta de modelado estadístico avanzado que le permite expandir el tamaño de la muestra al considerar la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos al estimar los índices PK/PD para proporcionar predicciones del resultado de diferentes enfoques terapéuticos o determinación de PTA. El PTA corresponde al porcentaje de pacientes simulados con un índice PK/PD estimado igual o mayor al PDT Roberts *et al.*, 2011; Asín-Prieto *et al.*, 2015). Una representación gráfica se puede ver en la Figu-

ra 12. Los regímenes de dosificación potencialmente efectivos deben proporcionar un PTA \geq 90% (EMA, 2016b).

Consideraciones Finales

La integración farmacocinética / farmacodinámica es una excelente herramienta para optimizar la determinación del régimen de dosis de antimicrobianos. Esta estrategia se puede utilizar para medicamentos disponibles en el mercado, con el fin de actualizar los prospectos, lo que lleva a regímenes más efectivos y a una disminución en la aparición de resistencia a los antimicrobianos.

LITERATURA CITADA

1. Allucent. 2021. What is noncompartmental pharmacokinetic analysis? [Internet]. Disponible en: <https://www.allucent.com/resources/blog/what-noncompartmental-pharmacokinetic-analysis>
2. **Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. 2015.** Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 21: 319-329. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001
3. **Bhagunde P, Zhang Z, Racine F, Carr D, Wu J, Young K, Rizk ML. 2019.** A translational pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize bacterial kill in the presence of imipenem-relebactam. *Int J Infect Dis* 89: 55-61. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.026
4. **Bon C, Toutain PL, Concordet D, Gehring R, Martin-Jimenez T, Smith J, Pelligand L, et al. 2018.** Mathematical modeling and simulation in animal health. Part III: Using nonlinear mixed-effects to characterize and quantify variability in drug pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther* 41: 171-183. doi: 10.1111/jvp.12473

5. **Cavalheiro AH, Comarella L. 2016.** Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura. *Revi Saúde Desenvolvimento* 10: 73.84.
6. **Chaturvedula A, Calad-Thomson S, Liu C, Sale M, Gattu N, Goyal N. 2019.** artificial intelligence and pharmacometrics: time to embrace, capitalize, and advance? *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 8: 440-443. doi: 10.1002/psp4.12418
7. **[CLSI] Clinical & Laboratory Standards Institute. 2024.** VET01: Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility test for bacteria isolated from animals. (6th ed). CLSI: Wayne. Available in: <https://clsi.org/standards/products/veterinary-medicine/documents/vet01/>.
8. **Craig WA. 2003.** Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 17: 479-501. doi: 10.1016/s0891-5520(03)00065-5
9. **Dorey L, Pelligand L, Cheng Z, Lees P. 2017.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of florfenicol for the pig pneumonia pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. *PLoS One* 12: e0177568. doi: 10.1371/journal.pone.0177568
10. **Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, Nation RL. 2010.** Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Ch* 54: 1117-1124. doi: 10.1128/AAC.01114-09
11. **[EMA] European Medicine Agency. 2016a.** Demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances – Scientific guideline (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1). [Internet]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/demonstration-efficacy-veterinary-medicinal-products-containing-antimicrobial-substances-scientific-guideline>
12. **[EMA] European Medicine Agency. 2016b.** Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products (EMA/CHMP/594085/2015). [Internet]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-and-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf
13. **[EMA] European Medicine Agency. 2022.** Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 Rev 3). [Internet]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline>
14. **EUCAST. 2016.** Implications of breakpoints splitting the wild type and/or resistant populations, Splitting the wild type and resistant populations. [Internet]. Available in: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints_and_dosing/splitting_mic_wild_type_distributions..
15. **EUCAST. 2024a.** The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints. [Internet]. Available in: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
16. **EUCAST. 2024b.** The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC determination of non-fastidious and fastidious organisms. Version 5.0. [Internet]. Available in: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/mic_determination
17. **Fan J, de Lannoy IA. 2014.** Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol* 87: 93-120. doi: 10.1016/j.bcp.2013.-09.07\
18. **FDA. 2022.** Population pharmacokinetics guidance for industry. New Hampshire. [Internet]. Available in: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics>

19. **Felix LA. 2023.** Integração PK/PD na medicina veterinária: determinação de doses intramuscular de cloxacilina sódica para infecções causadas por *Staphylococcus* spp em caprinos. Tesis de Médico Veterinário. Brasil: Universidade Federal de Lavras. 58 p.
20. **Ferrante M. 2018.** Eficacia de florfenicol para el tratamiento de infecciones por *Pasteurella multocida* y *Mannheimia haemolytica* en llamas. Enciclopédia Biosfera 15: 471-479. doi: 10.18677/encibio_2018b41
21. **Ferrante M, Gaddini VL, Taffarel OM. 2018.** Simulação do efeito sedativo de doses altas de detomidina em equinos. PubVet 12: a218. doi: 10.31533/pubvet.v12n11a218.1-5
22. **Ferrante M, Wosiacki SR. 2019.** Efficacy of florfenicol for the treatment of infections by *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* in alpacas (*Vicugna pacos*). Rev Inv Vet Perú 30: 1292-1300. doi: 10.15381/rivep.v30i3.-15207
23. **Gaddini L, de Alencar CR, Azevedo TL, de Lima G, Tomacheuski R, Ferrante M, Taffarel M. 2022.** Sedative effect and physiological changes in horses treated with intramuscular injection of detomidine and morphine. Cienc Rural 52: e20200828. doi: 10.1590/0103-8478cr20200828
24. **Gonzaga L. 2021.** Efeito sedativo das diferentes doses de detomidina em equinos pelas vias intravenosa e intramuscular. Pubvet 15: a882. doi: 10.31533/pubvet.v15n08a882.1-6
25. **Grabowski T, Burmańczuk A, Wojciechowska B, Kowalski C. 2018.** Impact of milk yield on pharmacokinetics of six intramammary drugs - a population approach. Pol J Vet Sci 21: 317-323. doi: 10.24425/122599
26. **Guardabassi L, Apley M, Olsen JE, Toutain PL, Weese S. 2018.** Optimization of antimicrobial treatment to minimize resistance selection. Microbiol Spectr 6: ARBA-0018-2017. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0018-2017
27. **Hang HP, Ritter J, Flower R, Hendeerson G. 2016.** Rang & Dale Farmacologia. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 784 p.
28. **Hasan MR, Alsaiari AA, Fakhurji BZ, Molla MHR, Asseri AH, Sumon MAA, Park MN, et al. 2022.** Application of mathematical modeling and computational tools in the modern drug design and development process. Molecules 27: 4169. doi: 10.3390/molecules27134169
29. **Innes GK, Randad PR, Korinek A, Davis MF, Price LB, So AD, Heaney CD. 2020.** External societal costs of antimicrobial resistance in humans attributable to antimicrobial use in livestock. Annu Rev Public Heal 41: 141-157. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040218-043954
30. **Janssen A, Bennis FC, Mathôt RAA. 2022.** Adoption of machine learning in pharmacometrics: an overview of recent implementations and their considerations. Pharmaceutics 14: 1814. doi: 10.3390/pharmaceutics14091814
31. **Jorda A, Zeitlinger M. 2020.** Preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic studies and clinical trials in the drug development process of emma-approved antibacterial agents: a review. Clin Pharmacokinet 59: 1071-1084. doi: 10.1007/s40262-020-00892-0
32. **Kasichayanula S, Venkatakrisnan K. 2018.** Reverse translation: the art of cyclical learning. Clin Pharmacol Ther 103: 152-159. doi: 10.1002/cpt.952
33. **Landersdorfer CB, Nation RL. 2021.** Limitations of antibiotic mic-based pk-pd metrics: looking back to move forward. Front Pharmacol 12: 770518. doi: 10.3389/fphar.2021.770518
34. **Lees P, Pelligand L, Illambas J, Potter T, Lacroix M, Rycroft A, Toutain PL. 2015.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of amoxicillin for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. J Vet Pharmacol Ther 38: 457-470. doi: 10.1111/jvp.12207

35. **Lees P, Potter T, Pelligand L, Toutain PL. 2018.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration and modelling of oxytetracycline for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *J Vet Pharmacol Ther* 41: 28-38. doi: 10.1111/jvp.12439
36. **Lees P, AliAbadi FS, Toutain PL. 2004.** PK-PD modelling: An alternative to dose titration studies for antimicrobial drug dosage selection. *Regul Aff J Pharma* 15: 175-180.
37. **Lin Z, Gehring R, Mochel JP, Lavé T, Riviere JE. 2016.** Mathematical modeling and simulation in animal health - Part II: principles, methods, applications, and value of physiologically based pharmacokinetic modeling in veterinary medicine and food safety assessment. *J Vet Pharmacol Ther* 39: 421-438. doi: 10.1111/jvp.12311
38. **Luo W, Chen D, Wu M, Li Z, Tao Y, Liu Q, Pan Y, et al. 2019.** Pharmacokinetics/pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents. *J Vet Sci* 20: e40. doi: 10.4142/jvs.2019.20.e40
39. **San Martín B, Fresno M, Cornejo J, Godoy M, Ibarra R, Vidal R, Araneda M, et al. 2019.** Optimization of florfenicol dose against *Piscirickettsia salmonis* in *Salmo salar* through PK/PD studies. *PLoS One* 14: e0215174. doi: 10.1371/journal.pone.0215174
40. **McComb M, Bies R, Ramanathan M. 2022.** Machine learning in pharmacometrics: Opportunities and challenges. *Brit J Clin Pharmacol* 88: 1482-1499. doi: 10.1111/bcp.14801
41. **McGonigle P, Ruggeri B. 2014.** Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol* 87: 162-171. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.006
42. **Mi K, Zhou K, Sun L, Hou Y, Ma W, Xu X, Huo M, et al. 2022.** Application of semi-mechanistic pharmacokinetic and pharmacodynamic model in antimicrobial resistance. *Pharmaceutics* 14: 246. doi: 10.3390/pharmaceutics-14020246
43. **Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, Lesko L, et al. 2020.** A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev* 9: 896-909. doi: 10.1002/cpdd.879
44. **Mould DR, Upton RN. 2012.** Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 1: e6. doi: 10.1038/psp.2012.4
45. **Mould DR, Upton RN. 2013.** Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2: e38. doi: 10.1038/psp.2013.14
46. **Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. 2005.** Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemoth* 55: 601-607. doi: 10.1093/jac/dki079
47. **Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, MacGowan AP, et al. 2012.** The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect* 18: E37-45. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x
48. **Antimicrobial Resistance Collaborators. 2022.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399: 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
49. **Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. 2011.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization. *Antimicrob Agents Ch* 55: 4619-4630. doi: 10.1128/AAC.00182-11

50. **Nielsen EI, Friberg LE. 2013.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs. *Pharmacol Rev* 65: 1053-1090. doi: 10.1124/pr.111.005769
51. **PKanalix. 2023.** NCA parameters. [Internet]. Disponible en: <https://pkanalix.lixoft.com/nca-parameters/>
52. **Papich MG. 2014.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. *Vet Microbiol* 171: 480-486. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.12.021
53. **Rawson TM, Wilson RC, O'Hare D, Herrero P, Kambugu A, Lamorde M, Ellington M, et al.** Optimizing antimicrobial use: challenges, advances and opportunities. *Nat Rev Microbiol* 19: 747-758. doi: 10.1038/s41579-021-00578-9
54. **Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. 2011.** Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemoth* 66: 227-231. doi: 10.1093/jac/dkq449
55. **Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. 2016.** Understanding PK/PD. *Intens Care Med* 42: 1797-1800. doi: 10.1007/s00134-015-4032-6
56. **Rodríguez-Gascón A, Solinís MÁ, Isla A. 2021.** The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials. *Pharmaceutics* 13: 833. doi: 10.3390/pharmaceutics13060833
57. **Scheetz MH, Pais GM, Lodise TP, Tong SYC, Davis JS, O'Donnell JN, Liu J, et al. 2021.** Of rats and men: a translational model to understand vancomycin pharmacokinetic/toxicodynamic relationships. *Antimicrob Agents Ch* 65: e0106021. doi: 10.1128/AAC.01060-21
58. **Schneider B, Balbas-Martinez V, Jergens AE, Troconiz IF, Allenspach K, Mochel JP. 2018.** Model-based reverse translation between veterinary and human medicine: the one health initiative. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 7: 65-68. doi: 10.1002/psp4.12262
59. **Souza M, Bordin J, Pavan AC, Rodrigues RG, Sfaciotte RA, Vignoto V, Ferrante, et al. 2020.** Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals in the Umuarama region, Paraná. *Pesquisa Vet Brasil* 4: 804-813. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-6420
60. **Tameirão E, Rubim FA, Felix LA, Fonseca LW, de Mello H, Solis LD, Ferrante M. 2022.** Pharmacokinetic model of florfenicol in tilapia (*Oreochromis niloticus*) subjected to different rearing temperatures', *Rev Inv Vet Perú* 33: e22433. doi: 10.15381/rivep.v33i6.-22433
61. **Temmerman R, Pelligand L, Schelstraete W, Antonissen G, Garmyn A, Devreese M. 2021.** Enrofloxacin dose optimization for the treatment of colibacillosis in broiler chickens using a drinking behaviour pharmacokinetic model. *Antibiotics* 10: 604. doi: 10.3390/antibiotics10050604
62. **Toutain PL, Pelligand L, Lees P, Bousquet-Mélou A, Ferran AA, Turnidge JD. 2021.** The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: recent advances and critical appraisal. *J Vet Pharmacol Ther* 44:172-200. doi: 10.1111/jvp.12917
63. **Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G. 2006.** Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infec* 12: 418-425. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x
64. **Upton RN, Mould DR. 2014.** Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 3: e88. doi: 10.1038/psp.2013.71
65. **[WHO] World Health Organization. 2015.** Global action plan on antimicrobial resistance. WHO. Geneva. [Internet]. Available in: www.paprika-annecy.com

- 66. Zhang L, Xie H, Wang Y, Wang H, Hu J, Zhang G. 2022.** Pharmacodynamic parameters of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) integration models. *Front Vet Sci* 9: 860472. doi: 10.3389/fvets.2022.860472
- 67. Zhu H. 2021.** Division of Pharmacometrics, U.S. FDA - Center for Drug Evaluation and Research. [Internet]. Available in: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/division-pharmacometrics>
- 68. Zhu Y, Huang WE, Yang Q. 2022.** Clinical perspective of antimicrobial resistance in bacteria. *Infect Drug Resist* 15: 735-746. doi: 10.2147/IDR.S345574