

Ponencia

Farmacodinamia como predictor de eficacia: la visión del clínico

J. Barberán

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Gómez Ulla, Madrid

El objetivo principal del médico clínico es la curación del paciente infectado, para lo cual se apoya en un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado. En el diagnóstico utiliza cada vez con más frecuencia exploraciones complementarias, de las que procura sacar la mayor rentabilidad posible mediante el conocimiento de determinados parámetros (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo).

La misma finalidad busca en el tratamiento antimicrobiano. La elección del antibiótico se ha basado tradicionalmente en numerosas variables, como el espectro, la actividad intrínseca, el perfil farmacocinético, la toxicidad, etc. Desde la década de 1980 se viene investigando en farmacodinamia, disciplina que trata las interacciones que se producen entre el antibiótico y el microorganismo, y en particular la relación existente entre la concentración del antimicrobiano y el efecto farmacológico.

Los dos determinantes de más peso en la acción antimicrobiana son la concentración del fármaco en la diana y el tiempo que permanece en ella. Hay antibióticos con predominio dependiente de la concentración (fluoroquinolonas y aminoglucósidos) y otros dependientes del tiempo (betalactámicos, algunos macrólidos y vancomicina), cuya eficacia se mide por determinados parámetros: $C_{\text{máx}}/C_{\text{MI}}$ y AUIC (AUC/C_{MI}) para los primeros y $T > C_{\text{MI}}$ para los últimos.

Los descubrimientos que se están haciendo en esta línea de trabajo tienen cada vez más trascendencia para el clínico, ya que se han identificado puntos de corte que predicen la curación clínica, la erradicación bacteriana e incluso la prevención de resistencias. Los antibióticos más estudiados son los betalactámicos, los aminoglucósidos y, sobre todo, las fluoroquinolonas. Con los betalactámicos se sabe que el mejor predictor de eficacia es el tiempo que su concentración se encuentra por encima de la CMI, aunque no es necesario que lo haga durante el 100% del intervalo entre dosis. Con los aminoglucósidos lo es la relación $C_{\text{máx}}/C_{\text{MI}} > 10$, y con las fluoroquinolonas este mismo cociente y un $AUIC > 125$ para los bacilos gramnegativos y $> 30-35$. Pero estos datos no están exentos de limitaciones. La mayoría de los estudios de esta naturaleza se han realizado *in vitro* y en modelos animales humanizados, y partiendo de las concentraciones que los antibióticos alcanzan en sangre. Los modelos permiten la estandarización jugando con las variables más influyentes (microorganismos, sensibilidad, clase de antibiótico utilizado, variaciones farmacocinéticas) y observar la aparición de poblaciones bacterianas resistentes en el tiempo, lo cual no es posible en ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, carecen de la influencia de la respuesta inmunitaria y de las variaciones entre pacientes que se observan en la realidad.

Los intentos de validación de estas investigaciones en humanos son cada vez más frecuentes y han sido muy satisfactorios en algunos estudios, como ha ocurrido con las quinolonas. La razón parece asentar en la gran concentración que estos antibióticos alcanzan en el foco de infección, muy superior a la que tienen en sangre.

Los nuevos conceptos farmacodinámicos ya han tenido influencia en la forma tradicional de administración de los antibióticos. En el uso de las fluoroquinolonas es donde más repercusión ha habido. En las infecciones urinarias se intenta alcanzar un cociente $C_{\text{máx}}/C_{\text{MI}} > 10$ en la orina, mientras que en las demás infecciones se da más importancia al AUC, sobre todo en las respiratorias. Los betalactámicos se han empezado a dar en infusión continua en infecciones graves buscando incrementar el $T > C_{\text{MI}}$, aunque por el momento no han mostrado más eficacia. Los aminoglucósidos se prefieren prescribir en dosis única, intentando conseguir picos altos en la concentración. De esta forma no se ha conseguido mejorar la eficacia, pero sí reducir la toxicidad. Con los demás antibióticos los datos son mucho más reducidos.

A pesar de que los resultados obtenidos hasta ahora son limitados y queda mucho por investigar, no cabe duda de que los clínicos deben irse familiarizando con estos conceptos farmacodinámicos y empezar a considerarlos en el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a optimizar la eficacia clínica y reducir las resistencias bacterianas, la toxicidad y los costes económicos. La OMS, desde el año 2000, aconseja el uso del antibiótico con mejor perfil farmacodinámico dentro de una misma clase para detener el desarrollo de resistencias y mantener la eficacia terapéutica.