

## Ponencia

# Farmacodinamia de los betalactámicos y su modificación por el sistema inmunitario

L. Aguilar<sup>1</sup>, M.J. Giménez<sup>1</sup>, J. Casal<sup>2</sup> y J. Prieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid;

<sup>2</sup>Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

El desarrollo de la farmacodinamia como arma de predicción de la eficacia terapéutica de un antimicrobiano (1) se produjo en los años 1980, tras el incremento de la prevalencia de las resistencias debido al consumo de antibióticos (2) como principal fuerza motriz (3). Este hecho es lógico ya que las resistencias amenazaban la eficacia del antibiótico, por lo que la farmacodinamia llevó al desarrollo de nuevos fármacos y formulaciones. Es decir, el término farmacodinamia adquiere relevancia cuando se une al término resistencia, con el fin de que la modificación de la primera pueda contrarrestar los efectos de la segunda.

El resultado de una infección por *Streptococcus pneumoniae* depende de la inmunidad humoral del huésped y del tratamiento con un antibiótico adecuado. Con respecto al antibiótico, en el caso de las aminopenicilinas es clara la relación entre el incremento del tiempo que la concentración sérica excede la CMI ( $T > CMI$ ) del neumococo y la actividad bactericida *in vitro*, determinada en simulaciones farmacodinámicas controladas por ordenador de las concentraciones séricas de amoxicilina alcanzadas en humanos (4), así como con la actividad bactericida *in vivo* (5), que en un modelo humanizado en rata de neumonía neumocócica (5) tiene una traducción en la disminución del daño al huésped cuando los parámetros farmacodinámicos son adecuados. Los betalactámicos pueden modular la virulencia (“competencia de un agente infeccioso para producir efectos patológicos, cuantificables como mortalidad y capacidad de invadir al huésped”) (6) modificando el perfil bacteriémico de la infección neumocócica, que se traduce en una mayor supervivencia en ratones (7).

La defensa del huésped frente a *S. pneumoniae* se basa en la opsonofagocitosis mediada por complemento activada por anticuerpos específicos. Así, la presencia de anticuerpos específicos tras la inmunización pasiva disminuye la virulencia mediante la modificación del perfil bacteriémico, que se traduce en una disminución de la mortalidad en un modelo murino de bacteriemia neumocócica (8). El efecto de la inmunidad inespecífica (complemento y polimorfonucleares) en el huésped no inmune es difícil de evaluar, ya que el ratón es pobre en complemento y, por ello, el suero humano sin anticuerpos específicos posee cierto efecto protector en ratones (9), aunque mucho menor que el efecto de anticuerpos específicos.

Con respecto al efecto de la combinación entre la inmunidad del huésped y la amoxicilina (como betalactámico oral más potente frente a *S. pneumoniae*) (10), cabe distinguir los efectos de la inmunidad inespecífica de los de la inmunidad específica (importante en un mundo donde se va extendiendo la vacunación antineumocócica en niños y ancianos, que son las poblaciones en que se concentran las resistencias) sobre la actividad *in vitro*, *in vivo* (modelos animales) y *ex vivo* (ensayos clínicos en voluntarios sanos) del antibiótico frente a *S. pneumoniae*.

La inmunidad inespecífica, complemento más polimorfonucleares, hizo que la amoxicilina-ácido clavulánico presentara, *in vitro*, tras sólo una hora de incubación, una reducción del inóculo inicial >99% a concentraciones fisiológicas supra-CMB, mientras que cuando faltaba alguno de los componentes ésta no se producía (11). Este mismo hecho se demostró con respecto a la actividad bactericida *ex vivo* tras la administración de amoxicilina en voluntarios sanos, en los que la actividad bactericida fue significativa incluso cuando las concentraciones eran subinhibitorias, en presencia de polimorfonucleares y complemento, pero no en ausencia de al menos uno de estos dos últimos componentes (12). Para ambos experimentos se utilizó una cepa resistente a la penicilina del serotipo 9.

Si la actividad bactericida *in vitro* o *ex vivo* está relacionada con los efectos *in vivo* (aclaramiento de bacteriemia, decremento de la mortalidad) y la presencia de anticuerpos específicos incrementa, como es de esperar, la actividad del antibiótico al multiplicar (los anticuerpos específicos) la opsonofagocitosis por activación del complemento, la inmunidad específica debería producir unos cambios drásticos en los parámetros farmacodinámicos predictores de eficacia. Esto se ha estudiado en un modelo de sepsis neumocócica en ratón, en el cual la presencia antes de la infección de anticuerpos específicos por inmunización pasiva (a una concentración que por sí mismos no tenían efecto biológico) disminuye desde un 26% a un 3% el  $T > CMI$  necesario para la amoxicilina para producir un 100% de supervivencia (13), debido a un aclaramiento sinérgico de la bacteriemia (14). Lógicamente, la presencia de anticuerpos no influyó en las tasas de supervivencia cuando el  $T > CMI$  era mayor del 25%, ya que éstas eran del 100%, pero también su presencia resultó en un aclaramiento más rápido de la bacteriemia (15). La cepa infectante era del serotipo 6 y presentaba una sensibilidad intermedia a la amoxicilina ( $CMI = 4 \text{ mg/l}$ ).

El siguiente paso era saber si estos hechos se reproducirían utilizando una cepa resistente a la amoxicilina ( $CMI = 8 \text{ mg/l}$ ), y si las concentraciones subinhibitorias ( $T > CMI$  del 0% al ser la  $C_{\text{máx}}$  inferior a la  $CMI$ ) tenían efecto *in vivo* en presencia de anticuerpos específicos (a una concentración que por sí mismos no tuvieran efecto *in vivo*). Se demostró sinergismo, definido como una situación en que los componentes antimicrobianos (inmunización pasiva, concentraciones subinhibitorias de amoxicilina) no tenían efecto por separado (100% de mortalidad, sin diferencia con placebo), mientras que la combinación presentaba actividad significativa (100% de supervivencia) (16).

La extrapolación a humanos de estos resultados del sinergismo entre inmunidad específica y aminopenicilinas se encuentra actualmente en estudio en un ensayo clínico de fase I para estudiar las diferencias entre la actividad bactericida *ex vivo* (medida como curvas de muerte bacteriana) de la amoxicilina y de la amoxicilina en presencia de todos los componentes necesarios para la opsonofagocitosis. Esta área de investigación (sinergismo entre el sistema inmunitario y las aminopenicilinas frente a *S. pneumoniae*), si se demuestra en humanos, podría considerarse una estrategia para superar la resistencia de los neumococos (17).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wright, D.H., Brown, G.H., Peterson, M.L., Totschafer, J.C. *Application of fluoroquinolone pharmacodynamics*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 669-683.
2. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and  $\beta$ -lactam consumption in Spain (1979-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
3. García-Rey, C., Fenoll, A., Aguilar, L., Casal, J. *Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and Streptococcus pneumoniae resistance in different provinces in Spain*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 465-471.
4. Sevillano, D., Calvo, A., Giménez, M.J. y cols. *Bactericidal activity of amoxicillin against non-susceptible Streptococcus pneumoniae in an in vitro pharmacodynamic model simulating the concentrations obtained with the 2000/125 mg sustained-release co-amoxiclav formulation*. J Antimicrob Chemother 2004 (en prensa; Advance Access published on October 15, 2004).
5. Gracia, M., Martínez-Marín, C., Huelves, L. y cols. *Pulmonary damage and bacterial load in the assessment of simulated human-like amoxicillin 2000 mg treatment for experimental pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae with different amoxicillin MICs*. Antimicrob Agents Chemother (en prensa).
6. Gemmell, C.G., Lorian, V. *Effects of low concentrations of antibiotics on bacterial ultrastructure, virulence and susceptibility to immunodefenses: Clinical significance*. En: Lorian, V. (Ed.). Antibiotics in laboratory medicine, 4th ed. Williams & Wilkins, Baltimore; 397-452.
7. Yuste, J., Jado, I., Fenoll, A., Aguilar, L., Giménez, M.J., Casal, J. *Beta-lactam modification of the bacteremic profile and its relationship with mortality in a pneumococcal mouse sepsis model*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 331-335.
8. Yuste, J., Jado, M., Giménez, M.J., Aguilar, L., Fenoll, A., Casal, J. *Modification of bacteriemia by specific antibodies and relation with mortality in a pneumococcal mouse sepsis model*. Clin Exp Immunol 2002; 128: 411-415.
9. Musher, D.M., Johnson, B., Jr., Watson, D.A. *Quantitative relationship between anticapsular antibody measured by enzyme-linked immunosorbent assay or radioimmunoassay and protection of mice against challenge with Streptococcus pneumoniae serotype 4*. Infect Immun 1990; 58: 3871-3876.

10. Aguilar, L., Giménez, M.J., Garcia-Rey, C., Martín, J.E. *New strategies to overcome antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae with  $\beta$ -lactam antibiotics*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 93-100.
11. Martín, M., Gómez-Lus, M.L., Aguilar, L., Martínez, P., Giménez, M.J., Prieto, J. *Effect of clavulanic acid and/or polymorphonuclear neutrophils on amoxicillin bactericidal activity against Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 512-516.
12. Gómez-Lus, L., Giménez, M.J., Prieto, J., Martín, M., Frías, J., Aguilar, L. *Effect of polymorphonuclear neutrophils on serum bactericidal activity against Streptococcus pneumoniae after amoxicillin administration*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 40-43.
13. Casal, J., Aguilar, L., Jado, I. y cols. *Effects of specific antibodies against Streptococcus pneumoniae on pharmacodynamic parameters of  $\beta$ -lactams in a mouse sepsis model*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1340-1344.
14. Yuste, J., Giménez, M.J., Jado, I., Fenoll, A., Aguilar, L., Casal, J. *Enhanced decrease of blood colony counts by specific antipneumococcal antibodies in the presence of amoxicillin sub-inhibitory concentrations*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 594-595.
15. Yuste, J., Fenoll, A., Casal, J., Giménez, M.J., Aguilar, L. *Combined effect of specific antibodies (as serotherapy or preimmunization) and amoxicillin doses in treatment of Streptococcus pneumoniae sepsis in a mouse model*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 4043-4044.
16. Tarragó, D., Aguilar, L., Fenoll, A., Giménez, M.J., Casal, J. *Effects of amoxicillin sub-inhibitory concentrations on the cross-protection developed by pneumococcal antibodies in mouse sepsis caused by amoxicillin-resistant serotype 6B Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4144-4147.
17. Smith, S.V., Gold, I.M. *Optimization of antibiotic dosing schedules in the light of increasing antibiotic resistance*. Exp Rev Antiinfect Ther 2004; 2: 227-234.