

Ponencia

Puntos de corte farmacodinámicos en el diseño de regímenes terapéuticos

R. Fernández Roblas

Departamento de Microbiología, Fundación Jiménez Díaz-UTE, Madrid

Uno de los datos más importantes a la hora de seleccionar un tratamiento antimicrobiano ante un paciente determinado es el resultado de los estudios de sensibilidad *in vitro* realizados al microorganismo causante de la infección. Uno de estos estudios *in vitro* suele ser la determinación de la CMI, que se interpreta siguiendo los criterios de alguna de las agencias encargadas de la normalización de los antibiogramas, y se emite un informe considerando al microorganismo en estudio, según su CMI, como sensible, resistente o con sensibilidad intermedia a un antimicrobiano (1). Normalmente, si se utiliza un antibiótico al cual la bacteria es sensible, la infección responderá a ese antibiótico, y no responderá si utilizamos uno al que la bacteria es resistente. No obstante, en ocasiones, utilizando antibióticos elegidos con estos criterios microbiológicos, la respuesta no es la esperada. En algunos casos, como se ha demostrado en infecciones de vías respiratorias por *Streptococcus pneumoniae* “resistentes” a los betalactámicos, porque los pacientes responden a pesar del uso de un antibiótico en principio no adecuado (2), y en otras ocasiones, como en algunas infecciones producidas por *Haemophilus influenzae* y tratadas con macrólidos, porque a pesar de ser “sensible” el microorganismo no se obtiene la respuesta esperada. Así pues, estos criterios de sensibilidad, principalmente microbiológicos, no se correlacionan en el 100% de los casos con los resultados obtenidos en la clínica.

Algunos autores han encontrado una mejor correlación entre el uso de los antibióticos y el resultado clínico utilizando los llamados criterios farmacodinámicos. Así, Craig y Andes (3), en un estudio realizado para evaluar la utilidad de diversos antibióticos en la otitis media en niños, encontraron que el factor que mejor se correlacionaba con la respuesta al tratamiento, en el caso de los antibióticos betalactámicos, era el tiempo que la concentración del antibiótico permanecía por encima de la CMI ($T > CMI$), observando que los pacientes que mejor respondían al tratamiento eran aquellos en que el $T > CMI$ era igual o superior al 40% del intervalo entre dosis del antibiótico.

En los últimos años se han realizado muchos avances en el campo de la farmacocinética y la farmacodinamia, y en el momento actual, los antibióticos, desde un punto de vista farmacodinámico, se dividen en dos grupos. El primero está formado por aquellos cuya actividad es dependiente de la concentración (entre los que encontramos aminoglucósidos, fluoroquinolonas, azitromicina, cetólidos y vancomicina), y en ellos el parámetro que mejor se relaciona con la eficacia terapéutica es el cociente entre el ABC y la CMI del microorganismo. Cuando se trata de un microorganismo grampositivo, el parámetro que se correlaciona mejor con la eficacia clínica y bacteriológica es un $ABC/CMI \geq 25$ si el paciente es inmunocompetente, y un $ABC/CMI \geq 100$ si el paciente está inmunodeprimido (4). En el segundo grupo, el de los antibióticos cuya acti-

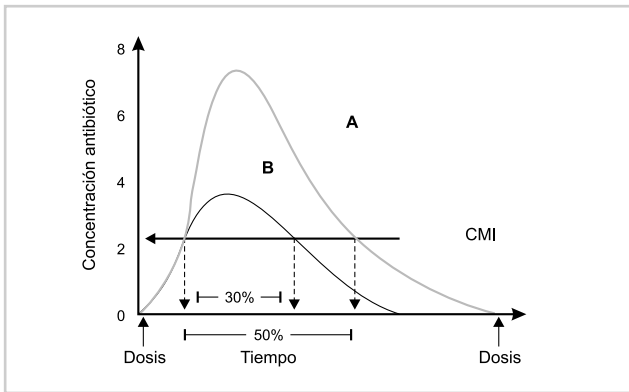


Figura 1. Representación gráfica del T > CMI para dos antibióticos.

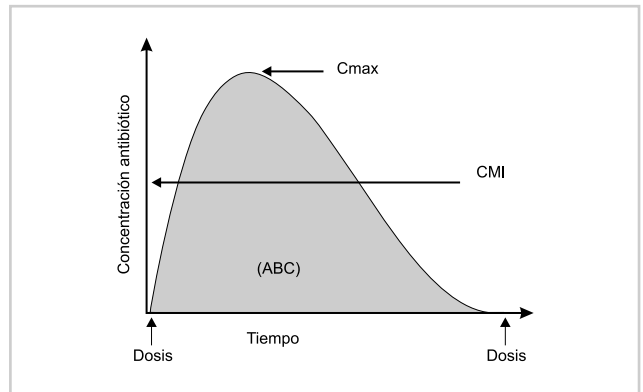


Figura 2. Representación gráfica del ABC/CMI.

vidad no es dependiente de la dosis, como los betalactámicos, los macrólidos (excepto azitromicina) y la clindamicina, el factor que mejor se correlaciona con la eficacia terapéutica es el tiempo en que la concentración sérica excede la CMI del microorganismo (T > CMI), considerándose adecuado que éste sea >40% del intervalo entre dosis (4).

Algunos autores han encontrado una mejor correlación entre estos parámetros farmacodinámicos y la eficacia clínica y bacteriológica que con los criterios estrictamente microbiológicos (1), y en algunos casos, como por ejemplo con cefaclor y azitromicina para las infecciones por *H. influenzae* y algún otro microorganismo, han propuesto que los puntos de corte se hagan más restrictivos (5). Existen publicaciones en que se comparan estos puntos de corte microbiológicos y farmacodinámicos y se sugiere adoptar los farmacodinámicos (6).

La determinación de los puntos de corte farmacodinámicos requiere el conocimiento de una serie de datos farmacocinéticos (absorción del fármaco, C_{máx} que alcanza en suero, datos de distribución, vida media de eliminación, etc.) para poder obtener una curva como la de la Fig. 1, así como la CMI del microorganismo. En la figura podemos trazar una línea al nivel de la concentración que corresponde a la CMI del microorganismo, y podemos saber, para una determinada CMI, cuánto tiempo la concentración del antibiótico excede dicha CMI. En la Fig. 1, el antibiótico A consigue una concentración ≥ 2 mg/l durante el 50% del intervalo de dosis, mientras que el antibiótico B sólo la consigue durante el 30% de dicho intervalo. Por lo tanto, desde un punto de vista farmacodinámico, el antibiótico A sería la elección adecuada.

El punto de corte podemos calcularlo de la siguiente manera: las bacterias serían sensibles siempre que tuviesen una CMI igual o menor que aquella que delimita un T > CMI en el intervalo de dosis de al menos un 40%.

Con esta aproximación podemos tener puntos de corte diferentes para un mismo antibiótico y una misma especie bacteriana dependiendo de las dosis, de la frecuencia de éstas, del modo en que se absorbe y libera el antimicrobiano, etc. Así, por ejemplo, con diferentes presentaciones de amoxicilina-ácido clavulánico, podemos cubrir microorganismos con CMI de 0,5, 1, 2 e incluso 4 mg/l (7).

En el caso de los antibióticos dependientes de la concentración también podemos determinar el ABC y hallar el correspondiente índice ABC/CMI (Fig. 2). En este caso, para calcular el punto de corte lo único que tenemos que hacer es aplicar la fórmula $ABC/CMI = 25$ o 100 , dependiendo del microorganismo y el tipo de paciente. Así, si para un antibiótico el ABC, a una determinada dosis, es 50 mg/h/l, la CMI ($50/25 = 2$) que serviría de punto de corte sería 2 mg/l si se trata de un paciente inmunocompetente, y si es un paciente inmunodeprimido ($50/100 = 0,5$) sería 0,5 mg/l la CMI que serviría de punto de corte para ese mismo antibiótico (4).

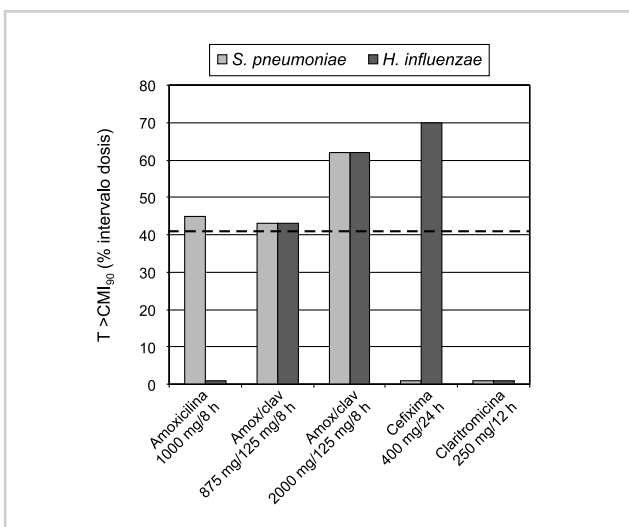


Figura 3. T > CMI₉₀ para diferentes antibióticos.

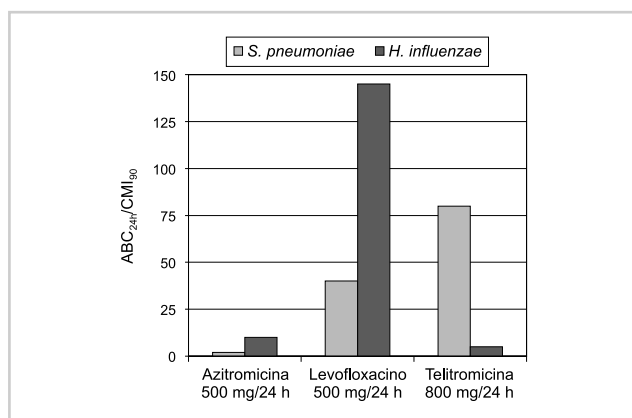


Figura 4. Cocientes ABC/CMI₉₀ para diferentes antibióticos.

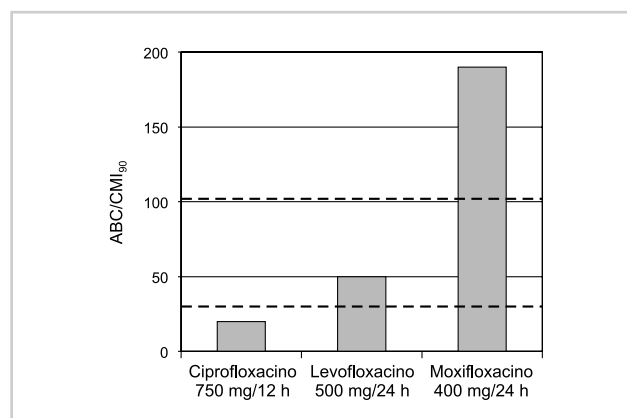


Figura 5. Cocientes ABC/CMI₉₀ para diferentes quinolonas frente a *S. pneumoniae*.

Como vemos, este método de detección de puntos de corte, considerando la farmacodinamia, es más personalizado, de tal manera que algunos autores han sugerido y utilizado (8), de forma experimental, programas informáticos en los cuales, introduciendo los datos farmacocinéticos del antibiótico y algunas características del paciente, se puede obtener la CMI que sirve de punto de corte para un determinado aislamiento.

Los puntos de corte farmacodinámicos también son útiles para la elección de un régimen terapéutico en una determinada infección (9, 10). Es el caso de la infección respiratoria, en la cual *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son dos de los microorganismos implicados con mayor frecuencia, y a veces necesitamos elegir un tratamiento empírico. Desde un punto de vista farmacodinámico podemos elegir el antibiótico que tiene las mejores propiedades en relación a la CMI₉₀ del microorganismo. Si queremos analizar fármacos teniendo en cuenta el $T > CMI$ (Fig. 3) trazamos una línea a nivel del 40% y todos aquellos antibióticos que la sobrepasen son potencialmente útiles. Lo mismo podemos hacer (Fig. 4) con los antibióticos dependientes de la concentración trazando, en este caso, una línea a nivel de un ABC/CMI₉₀ de 25, y podemos elegir los que también la sobrepasen. Esta aproximación es muy útil para seleccionar, entre diferentes antibióticos pertenecientes a una misma clase, el más adecuado para una determinada infección (Fig. 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard – Sixth edition, 2003. Tables updated for 2004; (M100-S15).
2. Pallarés, R., Liñares, J., Vadillo, M. y cols. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-480.
3. Craig, W.A., Andes, D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-259.
4. Jacobs, M.R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-596.
5. Jacobs, M.R., Bajaksouzian, S., Zilles, A., Lin, G., Pankuch, G.A., Appelbaum, P.C. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1901-1908.
6. Mouton, J.W. Breakpoints: Current practice and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 323-331.
7. Garau, J., Twynholm, M., García-Méndez, E., Siquier, B., Rivero, A. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 826-836.
8. Scaglione, F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice? *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-353.
9. Fernández Roblas, R., Granizo, J.J., Soriano, F. Farmacodinamia del tratamiento antibiótico de la otitis media. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 70-72.
10. Aguado-García, J.M., Martín-Herrero, J.E., Lumberras-Bermejo, C. Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 230-237.