

Ponencia

¿Es la farmacodinámica una herramienta útil para la prevención de las resistencias?

D. Sevillano, M.J. Giménez, L. Aguilar y J. Prieto

Departamento de Microbiología I, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

A principios de la década de 1980, con el desarrollo de la farmacodinámica, conocimos las interacciones de antimicrobiano y huésped, y el efecto antibacteriano desarrollado, que más tarde nos permitieron establecer las bases para la correcta adecuación de las dosis y sus intervalos (1). Pero la farmacodinámica también resulta una herramienta imprescindible para conocer el potencial de los antimicrobianos para evitar la selección de mutantes resistentes en el medio (2). Si bien en un principio pudimos clasificar a los antimicrobianos en función de su comportamiento bactericida (dependientes del tiempo o de la concentración) y relacionar su actividad con los valores que adoptaban los índices farmacodinámicos AUC_{0-24h}/CMI , $C_{máx}/CMI$ o $T > CMI$, principalmente, ahora estamos en disposición de entender la estrecha relación existente entre estos parámetros farmacodinámicos y el desarrollo de resistencias. Recientemente se ha introducido un concepto, la denominada concentración preventiva de mutantes (CPM), que nos orienta acerca de la concentración que es capaz de evitar el desarrollo de resistencias de primer paso (2). Se trata de una medida controvertida, pues para algunas clases de antimicrobianos, como los aminoglucósidos, los macrólidos o los betalactámicos, no sería un buen indicador, debido a que los mecanismos de resistencia valorados *in vitro* no se corresponden con los habitualmente observados *in vivo* (3). Sin embargo, la verdadera importancia de la CPM reside en la ventana de selección de mutaciones (VSM), concepto en que la CPM participaría como límite superior del intervalo de concentraciones dispuestas desde la CMI del microorganismo (2). Es muy difícil evitar la aparición de subpoblaciones resistentes al ser un hecho intrínseco al microorganismo, pero es relativamente sencillo evitar su desarrollo. Cuando una subpoblación incorpora elementos genéticos móviles que codifican mecanismos de resistencia, su importancia será relevante si el tratamiento favorece el desarrollo de esta subpoblación al actuar sobre el resto de la población (4). El desarrollo de resistencias es una consecuencia inevitable de las estrategias de dosificación que sitúan a las concentraciones del antimicrobiano dentro de la ventana de selección. Evitando terapias que de forma continuada se sitúen dentro de la VSM podría minimizarse el desarrollo de resistencias.

En el caso de los betalactámicos, el periodo de tiempo en que las concentraciones se encontrarían dentro de la ventana de selección sería mínimo, dada la proximidad de las medidas de CMI y CPM para las distintas especies bacterianas (5, 6). Los betalactámicos actúan de forma independiente de la concentración alcanzada, sin incrementos de actividad cuando ésta aumenta en múltiplos de la CMI. El $T > CMI$ es, por tanto, el parámetro que mejor predice la magnitud de la muerte bacteriana y por consiguiente la eficacia clínica de esta clase de antimicrobianos. En estos casos, la optimización del parámetro farmacodinámico que predice su eficacia bacteriológica, o clínica, es además vital para evitar el desarrollo de resistencias.

Esta conclusión no es nueva, ya que, de hecho, una de las estrategias más comunes para superar las resistencias ha sido el desarrollo de nuevas formulaciones con una mejora de los tiempos de exposición supra-CMI y con el consiguiente incremento de su actividad, o lo que es lo mismo, minimizando el desarrollo de resistencias. Un ejemplo claro se encuentra en la nueva formulación de amoxicilina-ácido clavulánico, que incrementa el $T > CMI$ para las cepas con CMI de 8 mg/l desde aproximadamente (sujeto a las variaciones entre pacientes) el 10% con la formulación convencional al 35% con la formulación de liberación sostenida de 2000/125 mg (7). Dos recientes estudios (8, 9) que emplearon modelos de infección *in vitro* ponen de manifiesto estos hechos. En una simulación farmacodinámica *in vitro* de las concentraciones alcanzadas en suero, la nueva formulación fue bactericida (reducción de $> 99,99\%$) sobre aislamientos con CMI de 4 mg/l, redujo en más del 99% los aislamientos con CMI de 8 mg/l y en un 70,6% aquéllos con CMI de 16 mg/l. Por el contrario, la formulación convencional (875/125 mg t.i.d.) no resultó eficiente frente a las cepas con CMI de 8 mg/l o 16 mg/l en esta simulación. En un estudio (9) de dosis-respuesta *in vitro* con modelos de simulación farmacodinámica probando diversos $T > CMI$, se determinó que la nueva combinación desarrolla su actividad máxima con $T > CMI$ de un 50% a 60% del intervalo de dosificación, inhibiendo el crecimiento con $T > CMI$ del 20% al 28%.

En el primero de los estudios comentados (8) se observó un recrecimiento con la formulación convencional que únicamente puede ser atribuido a un insuficiente $T > CMI$, dado que al finalizar el periodo de observación las cepas mostraron sensibilidades idénticas a las iniciales (VSM prácticamente nula).

La nueva formulación de 2000/125 mg ofrece, por tanto, ventajas respecto a las formulaciones previas en cuanto a actividad bactericida frente a cepas no sensibles a la amoxicilina. Los datos obtenidos reflejan que las actuales definiciones de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico en *Streptococcus pneumoniae*, en términos de respuesta antibacteriana o clínica, no son absolutas. Usando los puntos de corte actuales, muchas de las cepas incluidas en estos trabajos deberían ser consideradas resistentes. Sin embargo, con el uso de formulaciones de amoxicilina que optimicen el $T > CMI$, cepas con CMI por encima de 6 mg/l podrían ser tratadas adecuadamente desde el punto de vista farmacodinámico.

Otra opción particularmente atractiva para incrementar el $T > CMI$ con antimicrobianos de uso parenteral es emplear administraciones en infusión continua, con concentraciones en suero que excedan la CMI del microorganismo (10). Como ya hemos comentado, los betalactámicos desarrollan una muerte dependiente del tiempo, máxima a concentraciones relativamente bajas. A concentraciones de $2 \times CMI$ la actividad bactericida de ceftazidima se sigue manteniendo tras seis a ocho horas de exposición, lo que sugiere que concentraciones cercanas a la CMI serían suficientes para conseguir respuestas eficaces en periodos de exposición de 24 horas (11). En un estudio (12) farmacodinámico *in vitro* sobre las concentraciones alcanzadas en humanos tras la administración de 6 g/día, se ha demostrado la importancia de maximizar el $T > CMI$. En este estudio, la infusión continua mejoró el $T > CMI$ (100%) y mantuvo un cociente C_{\max}/CMI tres veces inferior al de la administración intermitente. Las mayores diferencias observadas, favorables a la infusión continua, fueron precisamente con la cepa resistente, con CMI de 32 mg/l (reducción del 84% con la infusión continua vs. 38% con la administración intermitente). Puesto que el AUC_{0-24h}/CMI simulado fue similar para ambos tipos de administración, las diferencias encontradas sólo pueden ser atribuidas al favorable $T > CMI$ de la infusión continua. Además, se observó un recrecimiento que únicamente ocurrió con la administración intermitente, cuando el $T > CMI$ se situó por debajo del 50% (cepa con CMI de 32 mg/l).

Por tanto, el mantenimiento del $T > CMI$ en valores del 100% del intervalo de dosificación, incluso a concentraciones cercanas a la CMI en cepas altamente resistentes, optimizaría la eficacia terapéutica de la ceftazidima cuando se administra de forma empírica a pacientes graves que pudieran estar infectados por cepas resistentes. La prevalencia de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, que es del 15% (13), y el comportamiento similar en el ambiente hospitalario de IB e infusión continua, justifica la elección de esta última (14).

En el caso de las quinolonas, el distanciamiento existente entre los límites inferior y superior de la VSM facilita el desarrollo de subpoblaciones resistentes cuando las dosificaciones administradas caen directamente en este intervalo de concentraciones. *In vitro*, empleando modelos de simulación farmacodinámica con *S. pneumoniae* (15), no se observa el desarrollo de subpoblaciones resistentes con $AUC_{0-24h}/CMI < 10$ o > 100 . Sin embargo, el desarrollo es máximo con AUC_{0-24h}/CMI de 35-45, que coincide con el que clásicamente se considera que han de adoptar los índices farmacodinámicos para pronosticar eficacia bacteriológica (15). Conclusiones similares se han obtenido *in vivo* en modelos animales (16), que relacionan un tiempo superior al 45% del intervalo de dosificación, dentro de las concentraciones que definen la VSM, con un incremento significativo en el desarrollo de resistencias. Para evitar estos fenómenos durante el tratamiento, dichos estudios (15, 16) recomiendan un $AUC_{0-24h}/CMI > 90-100$, que sin embargo no es fácil de conseguir teniendo en cuenta los valores de CMI o las concentraciones séricas conseguidas con las dosificaciones actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
2. Zhao, X., Drlica, K. *Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: Measurement and potential use of the mutant selection window*. J Infect Dis 2002; 185: 561-565.
3. Smith, H.J., Nichol, K.A., Hoban, D.J., Zhanel, G.G. *Stretching the mutant prevention concentration (MPC) beyond its limits*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1323-1325.
4. Akins, R.L., Haase, K.K., Morris, A.J. *Comparison of various fluoroquinolones (FQs) and four other antibiotics by mutant prevention concentration (MPC) against multi-drug resistant Gram-negatives utilizing kill curves based on MPC-derived doses*. En: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 2002; A-1211.
5. Zhao, X. *Clarification of MPC and the mutant selection window concept*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 731.
6. Hovde, L.B., Rotschafer, S.E., Ibrahim, K.H., Gunderson, B., Hermsen, E.D., Rotschafer, J.C. *Mutation prevention concentration of ceftriaxone, meropenem, imipenem, and ertapenem against three strains of Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45: 265-267.
7. Kaye, C.M., Allen, A., Perry, S. y cols. *The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate*. Clin Ther 2001; 23: 578-584.
8. 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; [Epub ahead of print].
9. MacGowan, A.P., Noel, A.R., Rogers, C.A., Bowker, K.E. *Antibacterial effects of amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae strains for which MICs are high, in an in vitro pharmacokinetic model*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2599-2603.
10. Nicolau, D.P., Nightingale, C.H., Banevicius, M.A., Fu, Q., Quintiliani, R. *Serum bactericidal activity of ceftazidime: Continuous infusion versus intermittent injections*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 61-64.
11. Piccoli, L., Larosa, M., Marchetti, F. *Time-kill curves as a tool for targeting ceftazidime serum concentration during continuous infusion*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1047-1048.
12. Alou, L., Aguilar, L., Sevillano, D. y cols. *Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa? An in vitro pharmacodynamic model*. J Antimicrob Chemother 2004; aceptado.
13. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E. y cols. *Pseudomonas aeruginosa: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43, 981-982.
14. Lipman, J., Gomersall, C.D., Gin, T. y cols. *Continuous infusion ceftazidime in intensive care: A randomized controlled trial*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 309-311.
15. Zinner, S.H., Lubenko I.Y., Gilbert, D. y cols. *Emergence of resistant Streptococcus pneumoniae in an in vitro dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: Related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 616-622.
16. Croisier, D., Etienne, M., Piroth, L. y cols. *In vivo pharmacodynamic efficacy of gatifloxacin against Streptococcus pneumoniae in an experimental model of pneumonia: Impact of the low levels of fluoroquinolone resistance on the enrichment of resistant mutants*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 640-647.