

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: $C_{máx}/CMI$ y $AUIC$ (AUC/CMI) para los primeros y $T > CMI$ 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 $C_{máx}/CMI > 10$, 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 $C_{m\acute{a}x}/CMI > 10$ 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 $T > CMI$, 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.

Ponencia

PK/PD y desarrollo de nuevas formulaciones en el campo de los antimicrobianos

E. García Quetglas

Servicio de Farmacología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

Desde principios de la década de 1950, debido a que la velocidad de eliminación de la penicilina acuosa exigía la administración de dosis repetidas, se diseñaron las penicilinas de depósito, como la penicilina procaína y la penicilina benzatina, con el fin de ofrecer una posible solución a este problema. La penicilina procaína resulta de la unión de la bencilpenicilina y el anestésico procaína formando un compuesto que presenta cristales que se disuelven de manera más lenta y son menos solubles en agua. La bencilpenicilina benzatina se obtiene de combinar dos moléculas de bencilpenicilina y una de dibenciletilenodiamina, compuesto que es casi insoluble. Dado que obtienen unas bajas concentraciones plasmáticas, ambas formulaciones quedaron relegadas a indicaciones muy concretas, en las que no se precisaban concentraciones plasmáticas elevadas de penicilina, aunque sí mantenidas, durante periodos de tiempo prolongados: sífilis, profilaxis de fiebre reumática y faringitis estreptocócica. Hoy aún se debate si es necesario acortar el intervalo de administración de la bencilpenicilina benzatina a tres semanas o incrementar la dosis hasta $2,4 \times 10^6$ UI para garantizar el efecto protector de las concentraciones plasmáticas de penicilina en la profilaxis de la fiebre reumática recurrente (1).

Actualmente los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antimicrobianos han adquirido un enorme protagonismo, como fuente de información para optimizar la eficacia clínica y microbiológica, minimizar la presión selectiva para el desarrollo de resistencias y determinar un régimen posológico adecuado. La elección juiciosa de un antimicrobiano debe basarse de forma imperativa, en esta época de incremento del desarrollo de las resistencias, en la sensibilidad en nuestro medio del microorganismo y en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Es por ello, que cada vez con mayor insistencia, se buscan nuevas formulaciones que permitan alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas más elevadas, un menor número de administraciones diarias y una menor incidencia de efectos adversos.

DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES DE ANTIFÚNGICOS

La carrera por el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas que permitiesen una mayor eficacia comenzó hace aproximadamente una década, con la elaboración de las formulaciones lipídicas de amfotericina B que ofrecían un mejor índice terapéutico limitando la toxicidad. Inicialmente fueron los liposomas, seguidos del complejo lipídico (estructura en cintas) y, finalmente, la dispersión coloidal (estructura discoide). Todas estas formulaciones contienen amfotericina B, aun-

que difieren en su cubierta, tamaño, aclaramiento reticuloendotelial, $C_{m\acute{a}x}$, ABC y difusión tisular. El impacto de estas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en la eficacia clínica es todavía incierto. Todas las formulaciones son menos nefrotóxicas que la amfotericina B desoxicolato (2-4) y han demostrado su eficacia en pacientes neutropénicos con fiebre de origen desconocido (3, 5-7), aspergilosis invasora (8-10), candidiasis sistémica (11), meningitis criptocócica y gran variedad de micosis difíciles de tratar, como infecciones por *Fusarium* y zigomicetos. Todas ellas son tan eficaces como la amfotericina B desoxicolato. En pacientes con micosis graves en los que fracasó el tratamiento o no toleraron la amfotericina B, las formas lipídicas fueron eficaces. Sin embargo, son necesarios más estudios con pacientes seleccionados, de alto riesgo y comparables entre sí para clarificar la utilidad y las indicaciones de cada una de las distintas formulaciones.

Actualmente se está desarrollando una formulación de nistatina liposomal que se encuentra en las últimas etapas de investigación, concretamente en ensayos clínicos de fase III. Se dispone ya de datos acerca de su disposición, parámetros farmacocinéticos en orina y efectos sobre la función renal comparativamente con amfotericina B en animales de experimentación (12). En lo que respecta a su utilización en humanos, se conoce que la dosis terapéutica se encuentra entre 0,25 y 4 mg/kg y que su eficacia terapéutica en candidiasis es del 80%. Sin embargo, la información acerca de su posible nefrotoxicidad no ha trascendido (13).

PEGILACIÓN

El tratamiento de la hepatitis C con interferón alfa en cualquiera de sus dos versiones, 2a o 2b, no cumplió las expectativas iniciales probablemente porque la pauta elegida para la administración de estos dos fármacos, una dosis parenteral subcutánea o intramuscular cada 48 horas, conseguía concentraciones elevadas pero que se mantenían poco tiempo. Esta circunstancia suponía mantener concentraciones subinhibitorias durante gran parte del intervalo posológico, lo que implicaba la posibilidad de que el virus se replicase, con el consiguiente riesgo de ineficacia. La pauta descrita obviaba que el interferón alfa, en cualquiera de sus dos versiones originales, se absorbe de forma muy rápida, se distribuye ampliamente y se elimina con gran velocidad, características poco adecuadas para la administración de una pauta parenteral ambulatoria.

La unión de un polietilenglicol (PEG) a otra molécula recibe el nombre de "pegilación", y al derivado formado se le denomina "pegilado". La pegilación es un instrumento farmacológico poco conocido dentro de la terapéutica. Un polietilenglicol, tal y como indica su nombre, está formado por varias unidades de óxido de etileno (etilenglicol), es decir, su fórmula química se corresponde con $H(OCH_2CH_2)_nOH$. La pegilación de los interferones alfa ha generado diversos derivados con diferencias importantes en el tamaño y en las propiedades farmacológicas. Tras diversas iniciativas investigadoras se obtuvo un derivado pegilado de interferón alfa 2a de 40 kDa formado con dos polietilenglicoles en estructura ramificada, con 20 kDa cada uno de ellos. Por otra parte, el interferón alfa 2b fue pegilado con un polietilenglicol lineal de 12 kDa. Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de un derivado pegilado con referencia al fármaco no pegilado dependen del tamaño y del peso molecular del polietilenglicol utilizado. Aparentemente el más importante es la reducción del aclaramiento, situación que se produce por la combinación de diversos mecanismos: reducción del filtrado glomerular, mayor resistencia a la proteólisis e incluso a la fagocitosis. Además, en ocasiones la pegilación reduce la distribución y la velocidad de absorción del pegilado. Estos hechos suponen, en su conjunto, un aumento notable de la biodisponibilidad. También se ha descrito que la pegilación puede modificar la vía de excreción de un fármaco, de forma que, dependiendo del tamaño del pegilado, se reduce la eliminación renal y aumenta la metabólica (14, 15).

Ambos pegilados han demostrado ser eficaces asociados a ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C (16-19). Sin embargo, a tenor de los resultados obtenidos en un estudio de farmacocinética y farmacodinamia, el intervalo de administración del derivado alfa 2b se ha visto cuestionado. En este estudio se administró una dosis de PEG-IFN α -2b de 1 μ g/kg, cada siete días o dos veces por semana, a dos grupos formados cada uno de ellos por 10 pacientes diagnosticados de hepatitis C. Los resultados fueron concluyentes, asociándose la administración de la dosis cada siete días con un descenso inicial importante de la carga viral en los dos primeros días de la administración, con valores próximos a cero; sin embargo, la carga viral del día 3 y de los días sucesivos (4 y 7 posdosis) experimentaba un incremento paulatino que la situaba en valores mucho más próximos a los iniciales. Esta circunstancia se asociaba con la caída paulatina de la concentración plasmática del fármaco, indicando una clara relación entre la concentración y el efecto sobre la carga viral. En el grupo de pacientes que recibieron la misma dosis en intervalos más cortos (dosis los días 0 y 3 de cada semana) los hallazgos fueron radicalmente diferentes, ya que dependiendo precisamente del mantenimiento de concentraciones elevadas conseguido

por este intervalo posológico, la carga viral, que se redujo inicialmente de igual modo que en el grupo anterior, permaneció en cifras próximas a cero durante todo el intervalo posológico (20).

CICLODEXTRINAS

Los excipientes denominados ciclodextrinas son almidones modificados enzimáticamente, constituidos por unidades de glucopiranosas. Las configuraciones moleculares tridimensionales más estables de estos oligosacáridos cíclicos no reductores toman la forma de un toroide con una apertura superior (grande) e inferior (pequeña) que representa grupos hidroxilo primarios y secundarios respecto al entorno del solvente, es decir, en la parte exterior de la molécula. El interior del toroide es hidrofóbico como resultado de un ambiente rico en electrones, lo que se explica, en gran parte, por los átomos de oxígeno glicosídicos. La disociación del fármaco es un proceso rápido, a menudo causado por el vertiginoso incremento en el número de moléculas de agua en el exterior de la cavidad. Aunque puede haber una barrera de energía inicial a la disociación, el gradiente de concentración creado se torna arrollador y el fármaco es desplazado, quedando las moléculas del principio activo libres en el tracto gastrointestinal, lo que se traduce en una fácil absorción.

Dadas las características de estas interesantes moléculas, su uso con fármacos es deseable por las siguientes razones: mejoran la solubilidad de los fármacos poco hidrosolubles, los protege en su microambiente, forman y mantienen distribuciones homogéneamente estables, proporcionan formas físicas más convenientes (suspensión a solución, aceite a sólido) y modifican sus propiedades físicas.

El itraconazol en suspensión con ciclodextrina alcanza concentraciones superiores a las obtenidas tras su administración en cápsulas, y debe administrarse en ayunas, al contrario que éstas. Diversos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes inmunodeprimidos, incluso en formas refractarias al fluconazol y en la profilaxis antifúngica en el trasplante de médula ósea. Sin embargo, no se ha conseguido establecer una clara asociación entre las concentraciones plasmáticas de itraconazol y la evolución clínica de los pacientes. Sí existen algunos datos que permiten sugerir que concentraciones indetectables de itraconazol se relacionan a menudo con fracasos terapéuticos (21).

Con el fin de adecuar las formulaciones parenterales de itraconazol y voriconazol para su administración intravenosa se han utilizado estos mismo compuestos: hidroxipropil- β -ciclodextrina para itraconazol y sulfobutiléter-ciclodextrina para voriconazol. Ambos antifúngicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de candidiasis graves y aspergilosis invasoras. Sin embargo, las α - y β -ciclodextrinas administradas por vía parenteral se asocian con una serie de alteraciones en las organelas vacuolares de las células del túbulo contorneado proximal en animales de experimentación (22). En el ser humano se observan incrementos significativos de la semivida de eliminación de estos polímeros cuando el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 30 ml/min, por lo que en esta situación se encuentran contraindicados (23).

En la actualidad se están realizando estudios con formulaciones de albendazol que utilizan hidroxipropil- β -ciclodextrina como excipiente y que obtienen una biodisponibilidad relativa 9,66 veces mayor que la de los comprimidos actualmente disponibles (24).

En modelos murinos se están realizando estudios con complejos de antimonio de meglumina- β -ciclodextrina administrados por vía oral para el tratamiento de la leishmaniasis. La eficacia del complejo administrado por vía oral resulta igual que la del antimonio administrado por vía intraperitoneal a dosis dos veces superiores (25).

BETALACTÁMICOS MEJORADOS DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACOCINÉTICO

La erradicación del patógeno con los betalactámicos comienza cuando la concentración en el lugar de la infección excede aproximadamente cuatro veces la CMI del microorganismo. El tiempo que las concentraciones del antibiótico en sangre exceden la CMI de la bacteria puede considerarse como el determinante fundamental para la erradicación bacteriana y la curación clínica. Es por ello que los betalactámicos deben administrarse de forma frecuente durante el día con el fin de mantener la concentración sérica por encima de la CMI durante periodos de tiempo prolongados. En el caso de las cefalosporinas se estima que este periodo debe ser al menos un 40% a 50% del intervalo de administración; para las penicilinas este periodo puede ser algo menor. Estudios en animales confirman que la mortalidad por infecciones neumocócicas alcanza el 100% cuando este periodo de tiempo no sobrepasa un 20% del intervalo y, sin embargo, desciende notablemente, hasta

menos del 10%, cuando se alcanza el 40% a 50% del intervalo. Los estudios clínicos ofrecen resultados similares, logrando la erradicación bacteriana en más de un 80% de los casos cuando las concentraciones séricas sobrepasan la CMI durante el 40% a 50% del intervalo, y en el 100% cuando el periodo de tiempo se encuentra por encima del 60% a 70% y se aproxima al 100%.

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico en liberación sostenida proporciona una liberación inmediata de amoxicilina y ácido clavulánico, y sostenida de amoxicilina. Con una dosis única de 2000/125 mg la concentración alcanzada permanece por encima de 4 mg/l durante un 49,4% de un intervalo de administración de 12 horas, valor inalcanzable con la formulación de liberación inmediata (26).

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, amoxicilina-ácido clavulánico 2000/125 mg cada 12 horas fue tan eficaz clínicamente como la dosis de 875/125 mg cada 12 horas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, sin que se objetivase un incremento de la incidencia de acontecimientos adversos (27).

El cefaclor en liberación sostenida difiere farmacocinéticamente de la formulación en suspensión y ambas no son intercambiables entre sí. Al igual que la claritromicina, alcanza una $C_{máx}$ en el estado de equilibrio inferior y más tardía que con la formulación de liberación inmediata, y además el ABC es menor. Proporciona un mejor cumplimiento del tratamiento al poder administrarse en una única dosis diaria (o dos a lo sumo). Por tanto, está indicado únicamente en el tratamiento de pacientes con infecciones leves a moderadas ocasionadas por microorganismos sensibles a este antibiótico, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* (28).

MACRÓLIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA: CLARITROMICINA

La nueva formulación de claritromicina de liberación sostenida proporciona una $C_{máx}$ en el estado de equilibrio menor y más tardía, a pesar de la similitud de dosis y ABC con la forma de liberación inmediata (29). En comparación con las concentraciones plasmáticas, alcanza concentraciones muy superiores en el fluido de recubrimiento epitelial y en los macrófagos alveolares, de igual manera a como lo hace la forma de liberación inmediata, aunque éstas no llegan a ser tan elevadas. Por tanto, no parece aportar un incremento de la actividad frente a los neumococos resistentes (30, 31).

Recientemente se han publicado los primeros resultados de ensayos clínicos realizados con la administración de azitromicina en microesferas en dosis única de 2 g. Tanto en el desarrollado frente a levofloxacino (500 mg cada 24 horas) durante 10 días en sinusitis aguda como en el llevado a cabo frente a claritromicina de liberación sostenida durante 7 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la eficacia de azitromicina fue similar a la de los antibióticos comparadores (32, 33).

En conclusión, no todas las nuevas formulaciones desarrolladas presentan en realidad la posición ventajosa que se les atribuye, como es el caso de las formas de liberación sostenida de antimicrobianos bien conocidos. Sin embargo, aquellas que suponen una modificación en las características fisicoquímicas de la molécula original, caso de los pegilados, formulaciones lipídicas y micropartículas, irrumpen en la farmacoepia como alternativas mejoradas y válidas para el tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Currie, B.J., Burt, T., Kaplan, E.L. *Penicillin concentrations after increased doses of benzathine penicillin G for prevention of secondary rheumatic fever*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1203-1204.
2. Cagnoni, P.J. *Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients*. J Antimicrob Chemother 2002; 49 (Suppl. 1): 81-86.
3. Subira, M., Martino, R., Gómez, L., Martí, J.M., Estany, C., Sierra, J. *Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies – A randomized, controlled trial*. Eur J Haematol 2004; 72: 342-347.
4. White, M.H., Bowden, R.A., Sandler, E.S. y cols. *Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia*. Clin Infect Dis 1998; 27: 296-302.
5. Prentice, H.G., Hann, I.M., Herbrecht, R. y cols. *A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients*. Br J Haematol 1997; 98: 711-718.

6. Wingard, J.R., White, M.H., Anaissie, E., Raffalli, J., Goodman, J., Arrieta, A.L., Amph/ABLC Collaborative Study Group. *A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia.* Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis 2000; 31: 1155-1163.
7. Walsh, T.J., Finberg, R.W., Arndt, C. y cols. *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia.* National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 764-771.
8. Leenders, A.C., Daenen, S., Jansen, R.L. y cols. *Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections.* Br J Haematol 1998; 103: 205-212.
9. Ellis, M., Spence, D., de Pauw, B. y cols. *An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 1998; 27: 1406-1412.
10. Bowden, R., Chandrasekar, P., White, M.H. y cols. *A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients.* Clin Infect Dis 2002; 35: 359-366.
11. Anaissie, E., White, M., Uzun, C. y cols. *Amphotericin B lipid complex versus amphotericin B for treatment of hematogenous and invasive candidiasis.* 35th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA 1996; Abstr. LM21.
12. Groll, A.H., Mickiene, D., Petraitis, V. y cols. *Comparative drug disposition, urinary pharmacokinetics, and renal effects of multilamellar liposomal nystatin and amphotericin B deoxycholate in rabbits.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3917-3925.
13. Williams, A.H., Moore, J.E. *Multicenter study to evaluate the safety and efficacy of various doses of liposome-encapsulated nystatin in nonneutropenic patients with candidemia.* 39th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA 1999; Abstr. 1420.
14. Glue, P., Fang, J.W.S., Rouzier-Panis, R. y cols. *Pegylated interferon- α 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics safety, and preliminary efficacy data.* Clin Pharmacol Therap 2000; 68: 556-567.
15. Algranati, N.E., Sy, S., Modi, M. *A branched methoxy 40 kDa polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics (PK) of peginterferon α -2A (PEG-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C (CHC).* Hepatology 1999; 30 (4 Pt. 2): 190A.
16. Reddy, K.R., Wright, T.L., Pockros, P.J. y cols. *Efficacy and safety of pegylated (40-kD) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C.* Hepatology 2001; 33: 433-438.
17. Glue, P., Rouzier-Panis, R., Raffanel, C. y cols. *A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C.* The Hepatitis C Intervention Therapy Group. Hepatology 2000; 32: 647.
18. Hadziyannis, S.J., Papatheodoridis, G.V. *Peginterferon-alpha 2a (40 kDa) for chronic hepatitis C.* Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 541-551.
19. Comberg, M., Huppe, D., Wiegand, J., Felten, G., Wedemeyer, H., Manns, M.P. *Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3.* Z Gastroenterol 2003; 41: 517-522.
20. Formann, E., Jessner, W., Hartmann, M., Ferenci, P. *Twice weekly administration of PegintronTM improves viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype I.* Hepatology 2002; 36 (4 Pt. 2).
21. Barone, J.A., Moskovitz, B.L., Guarnieri, J. y cols. *Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1862-1865.
22. Frank, D.W., Gray, J.E., Weaver, R.N. *Cyclodextrin nephrosis in the rat.* Am J Pathol 1976; 83: 367-382.
23. Tomaszewski, K., Purkins, L. *The pharmacokinetics and safety of sulphobutylether- β -cyclodextrin.* 41th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL 2001; Abstr. A23.
24. Rieger, I.M., Schipper, H.G., Koopmans, R.P. y cols. *Relative bioavailability of three newly developed albendazole formulations: A randomized crossover study with healthy volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1051-1054.
25. Demicheli, C., Ochoa, R., da Silva, J.B. y cols. *Oral delivery of meglumine antimoniate-beta-cyclodextrin complex for treatment of leishmaniasis.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 100-103.
26. 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.
27. File, T.M., Jr., Lode, H., Kurz, H., Kozak, R., Xie, H., Berkowitz, E., 600 Study Group. *Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3323-3331.
28. Craig, W.A. *Overview of newer antimicrobial formulations for overcoming pneumococcal resistance.* Am J Med 2004; 117 (Suppl. 3A): 16S-22S.
29. Guay, D.R., Gustavson, L.E., Devcich, K.J., Zhang, J., Cao, G., Olson, C.A. *Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin.* Clin Ther 2001; 23: 566-577.
30. Gotfried, M.H., Danziger, L.H., Rodvold, K.A. *Steady-state plasma and bronchopulmonary characteristics of clarithromycin extended-release tablets in normal healthy adult subjects.* J Antimicrob Chemother 2003; 52: 450-456.
31. Patel, K.B., Xuan, D., Tessier, P.R., Russomanno, J.H., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin.* Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2375-2379.
32. Murray, J.J., Emparanza, P., Lesinskas, E., Tawadrous, M., Breen, J.D. *Single-dose azithromycin microspheres versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults undergoing diagnostic maxillary sinus aspiration.* 44th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC 2004; Abstr. L-658.
33. Drehobl, M.A., De Salvo, M.C., Lewis, D.E., Breen, J.D. *Single-dose azithromycin microspheres versus clarithromycin XL for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults.* 44th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC 2004; Abstr. L-660.

Ponencia

PK/PD y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas

F. Zaragoza

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid

El reto de conseguir la máxima eficacia para un agente antibacteriano es muy complejo al tratarse de un problema multifactorial. El conocido triángulo de Davis que relaciona al antimicrobiano con el microorganismo, y éste con el paciente en reciprocidad, da una idea somera de los aspectos que abarca el problema.

Para desarrollar una terapia antibacteriana se debe tomar en consideración, ante todo, la estructura química del fármaco, de la que emanan sus propiedades fisicoquímicas, y su mecanismo de acción. Asimismo, se debe conocer su farmacocinética, es decir, sus movimientos y transformaciones en el organismo humano, para acabar precisando su concentración en el órgano diana y sus efectos indeseables. Además, al tratarse de fármacos que deben poseer un efecto selectivo contra los microorganismos, se debe estudiar también su espectro de acción y su CMI. Y es necesario añadir algo que parece elemental, pero luego resulta que no lo es tanto: un fármaco, para que pueda ejercer su acción, debe convertirse en medicamento adquiriendo una forma farmacéutica adecuada que le permita alcanzar una concentración eficaz en el lugar donde se pretende que actúe. En otras palabras, la distribución por el organismo estará condicionada por sus propiedades fisicoquímicas intrínsecas y su formulación galénica.

COMBINACIÓN DE FACTORES PARA LA CORRECTA FORMULACIÓN

Desde el punto de vista del microorganismo causante de la infección se ha de considerar, ante todo, su identidad, pasando por su capacidad patógena, sensibilidad a los antibacterianos, resistencias y epidemiología. Esto último se convierte generalmente en una necesidad, dado que en la mayoría de los casos es imposible realizar una determinación precisa del microorganismo (o microorganismos) causante de la infección, siendo más práctico utilizar la estadística bacteriológica, es decir, la aplicación del conocimiento de los microorganismos que han originado la infección con mayor probabilidad en esas condiciones.

De cara al paciente intervienen otros factores que concurren con los anteriores, entre los que cabe destacar, sobre todo, la localización de la infección, con el fin de aprovechar una posible distribución selectiva o un tipo de administración más eficaz. Asimismo, hay que conocer las reacciones de sensibilidad previas y su estado inmunitario, así como la enfermedad de base o cualquier situación especial en que pudiera encontrarse (edad avanzada, embarazo, etc.).

En otro tiempo se aconsejaba la aplicación de asociaciones de antimicrobianos que, adecuadamente manejadas, lograsen la aniquilación del patógeno. Sin embargo, en la actualidad se prefiere utilizar un antimicrobiano que, manejado a dosis bien prefijadas, posea: a) una forma farmacéutica de fácil administración que genere una buena adherencia por parte del

paciente; b) un distanciamiento entre las dosis a administrar que permita un correcto cumplimiento de la pauta. Pero todas estas cualidades serían insuficientes si el análisis PK/PD no fuera el correcto.

PK/PD COMO OBJETIVO DE UN ANTIMICROBIANO

Las curvas concentración/tiempo definen básicamente la cinética de un antimicrobiano, en tanto que el mecanismo de acción, el efecto con su toxicidad y la definición de su CMI perfilan su farmacodinamia.

Algunos antimicrobianos presentan un efecto dependiente de la concentración, de modo que para conseguir un resultado óptimo su concentración debe superar la CMI; esto sucede con los aminoglucósidos y las quinolonas, por ejemplo. En otros casos, como ocurre con los antibióticos betalactámicos, el efecto es dependiente del tiempo. En estas situaciones es el T_{máx} la variable que adquiere importancia en lugar de la C_{máx}.

Las formas farmacéuticas de los antimicrobianos disponibles en España son: inyectables, suspensión oral, gotas, sobres, tabletas, cápsulas, comprimidos de liberación inmediata y comprimidos de liberación prolongada. En el caso de estos últimos, las investigaciones realizadas tanto *in vitro* como *in vivo* con amoxicilina-ácido clavulánico pusieron de manifiesto que la concentración de amoxicilina debería estar siempre por encima de la CMI con el fin de obtener la máxima eficacia. Los ensayos realizados en humanos han aportado una evidencia indirecta que apoya este planteamiento, por lo cual una forma farmacéutica de liberación modificada de antibióticos betalactámicos debe ser terapéuticamente más eficiente que las formas convencionales. Así, el objetivo de los nuevos comprimidos de *Augmentine plus*[®] es mantener de forma constante una concentración de antibiótico superior a la CMI. El tiempo que la concentración de amoxicilina está por encima de la CMI es superior al obtenido con las dosis de liberación inmediata.

En otros países se han estudiado formulaciones bucodispersables (*Solutab*[®]) de amoxicilina-ácido clavulánico, tanto de 500/125 mg como de 875/125 mg. Los ensayos realizados han mostrado concentraciones menos variables de ácido clavulánico, que proporcionan una protección más adecuada para la disponibilidad de la amoxicilina, sin que se observaran diferencias significativas en los efectos adversos de las distintas formulaciones.

Como podemos comprobar, algunas modificaciones de las formas farmacéuticas, que son relativamente sencillas, siguen aportando innovaciones sobre lo previamente conocido.

BIBLIOGRAFÍA

- Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: www.portalfarma.com
- Canefe, K., Atesoglu-Gómez, S. *Formulation studies on modified releasing amoxicillin trihydrate microcapsules*. *Boll Chim Farm* 2002; 141: 423-427.
- Ficha técnica del producto: www.agemed.es
- Sourgens, H., Steinbrede, H., Verschoor, J.S. y cols. *Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 75-82.
- Sourgens, H., Bertola, M.A., Verschoor, J.S.C. y cols. *Amoxicillin/clavulanic acid (875/125): Bioequivalence of a novel tablet and rationale for a twice-daily dosing regime*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 165-173.

Ponencia

Puntos de corte microbiológicos y farmacodinámicos en el diseño de regímenes terapéuticos

R. Cantón

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Los resultados del estudio de sensibilidad a los antimicrobianos en el laboratorio son utilizados como guía del tratamiento antimicrobiano (1). Los valores de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) o los halos de inhibición obtenidos en los antibiogramas son transformados en categorías clínicas (sensible, intermedio o resistente) utilizando un sistema de puntos de corte o valores críticos definidos por diferentes comités nacionales e internacionales (NCCLS, EUCAST, MENSURA, CA-SFM o BSAC) (2-6). Estos puntos de corte se establecen en función de diferentes parámetros microbiológicos, farmacológicos y clínicos.

Los parámetros microbiológicos que definen los puntos de corte suelen estar en relación con la distribución de las poblaciones de bacterias frente a un rango de concentraciones y la demostración de la presencia de mecanismos de resistencia que afectan a los antimicrobianos estudiados. La categoría "sensible" indica la pertenencia de un microorganismo a la población bacteriana que carece de mecanismos de resistencia y una elevada probabilidad de repuesta adecuada al tratamiento cuando se administra un antimicrobiano a un paciente que tenga una infección por este microorganismo. Por el contrario, la categoría "resistente" indica la pertenencia del microorganismo a la población que presenta mecanismos de resistencia y la escasa probabilidad de éxito terapéutico con el tratamiento antimicrobiano de un paciente que presente una infección por este microorganismo. Estas definiciones atienden estrictamente a un criterio microbiológico y no tienen en cuenta aspectos relacionados con el lugar de la infección, las concentraciones de antimicrobiano que se alcanzan en ese lugar y el tiempo que el microorganismo se encuentra expuesto al antimicrobiano (7, 8). El conjunto de estas relaciones definen los parámetros denominados farmacocinéticos/farmacodinámicos que se utilizan habitualmente para el diseño de regímenes terapéuticos con mayor eficacia microbiológica (erradicación bacteriana) y efectividad clínica (curación clínica) (9).

Por otra parte, se ha demostrado la importancia que tiene el mantenimiento de altas concentraciones de antimicrobianos en el lugar de la infección durante el tratamiento para evitar el desarrollo de resistencias, y se han definido los conceptos de ventana de selección y MPC (*Mutant Prevention Concentration*). Estos últimos han servido para adecuar regímenes terapéuticos, sobre todo en el caso del tratamiento con fluoroquinolonas o determinados tuberculostáticos (10, 11). Recientemente se ha reconocido la importancia que tiene la forma en que se produce la muerte celular en función de la concentración del antimicrobiano y su relación con la CMI (cinética de muerte bacteriana) (12) en el análisis de la farmacodinamia de estos fármacos. La aplicación de modelos matemáticos podría favorecer el diseño de regímenes terapéuticos eficaces que lograsen una eliminación de las poblaciones bacterianas en el lugar de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jorgensen, J.H., Ferraro, M.J. *Antimicrobial susceptibility testing: General principles and contemporary practices*. Clin Infect Dis 1998; 26: 973-980.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 14th Informational Suppl. NCCLS, Wayne, PA 2004; Document M100-S14.
3. <http://www.eucast.org>
4. *Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de agentes antimicrobianos para el estudio de la sensibilidad e interpretación del antibiograma*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 73-86.
5. <http://www.sfm.asso.fr>
6. <http://www.bsac.org.uk>
7. Cantón Moreno, R. *Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y la forma de administración*. Rev Clin Esp 2003; 203: 608-611.
8. Craig, W.A. *Does the dose matter?* Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 3): S233-S237.
9. Andes, D., Anon, J., Jacobs, M.R., Craig, W.A. *Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections*. Clin Lab Med 2004; 24: 477-502.
10. Baquero, F., Negri, M.C. *Selective compartments for resistant microorganisms in antibiotic gradients*. Bioessays 1997; 19: 731-736.
11. Blondeau, J.M., Hansen, G., Metzler, K., Hedlin, P. *The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: Mutant prevention concentration*. J Chemother 2004; 16 (Suppl. 3): 1-19.
12. Regoes, R.R., Wiuff, C., Zappala, R.M., Garner, K.N., Baquero, F., Levin, B.R. *Pharmacodynamic functions: A multiparameter approach to the design of antibiotic treatment regimens*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3670-3676.

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-

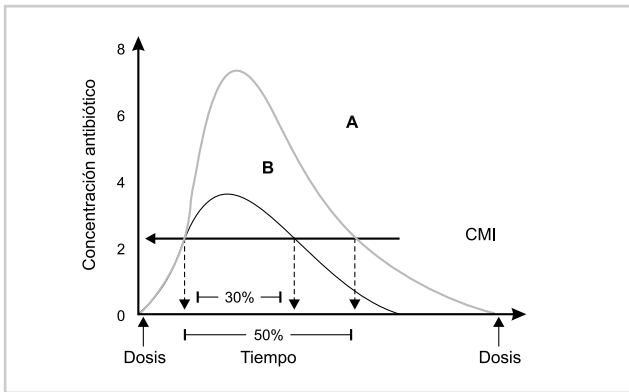


Figura 1. Representación gráfica del T > CMI para dos antibióticos.

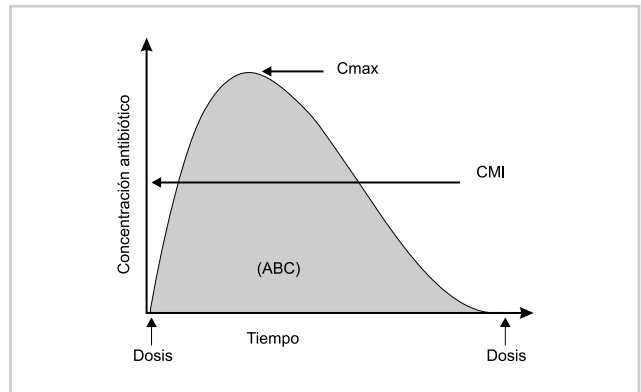


Figura 2. Representación gráfica del ABC/CMI.

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).

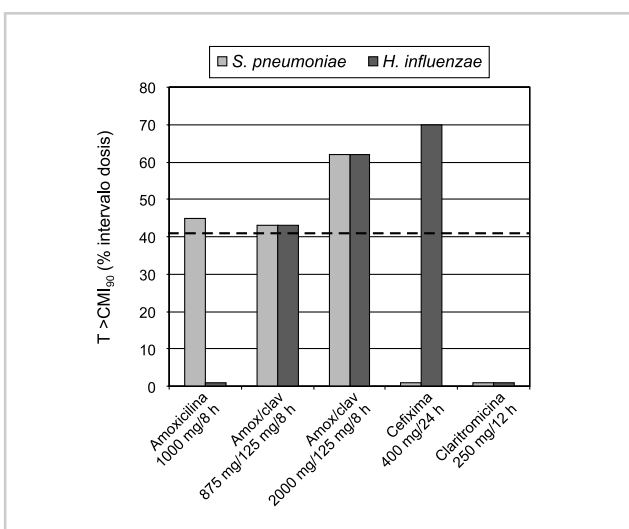


Figura 3. T > CMI₉₀ para diferentes antibióticos.

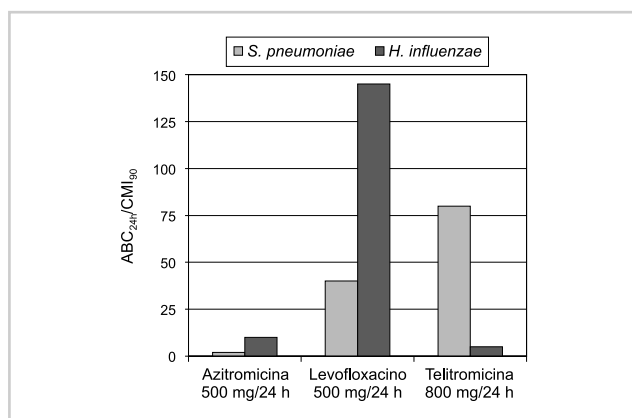


Figura 4. Cocientes ABC/CMI₉₀ para diferentes antibióticos.

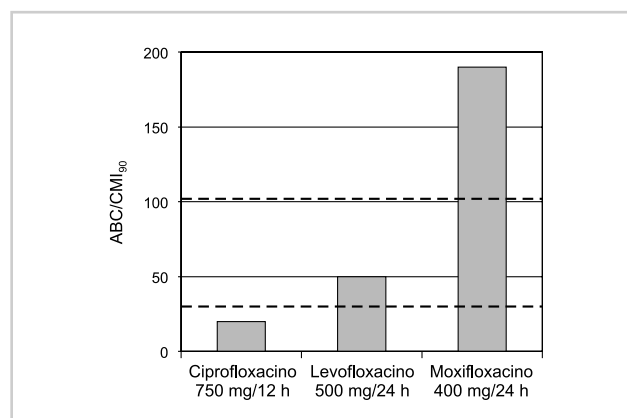


Figura 5. Cocientes ABC/CMI₉₀ para diferentes quinolonas frente a *S. pneumoniae*.

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.

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 , $C_{m\acute{a}x}/CMI$ 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.

Ponencia

Farmacodinamia de los betalactámicos y su modificación por el sistema inmunitario

L. Aguilar¹, M.J. Giménez¹, J. Casal² y J. Prieto¹

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid;

²Centro 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 β -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 β -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 β -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.

Ponencia

Resistencia a la penicilina y la eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* aislados de infección respiratoria adquirida en la comunidad en España en 1986-1999 y su relación con el consumo de betalactámicos y macrólidos

J.J. Granizo Martínez

Unidad de Epidemiología Clínica, Fundación Jiménez Díaz, Grupo Sanitario IDC, Madrid

INTRODUCCIÓN

El consumo de antimicrobianos ha sido invocado como causa de la aparición de resistencia en algunas especies. Sin embargo, esta afirmación simplifica una realidad mucho más compleja, pues no todas las especies bacterianas ni todos los antibióticos están afectados de igual forma.

Existen estudios *in vitro* que demuestran el diferente potencial de selección de clones resistentes de diversas familias de antibióticos y de cada molécula dentro de cada familia. También existen estudios que demuestran la asociación entre elevados consumos y altas resistencias en aislamientos nosocomiales, pero hasta el momento esta asociación ha sido difícil de demostrar en la comunidad, donde se producen la mayor cantidad de infecciones respiratorias y el mayor consumo de antibióticos, lo que en principio debería hacer más sencilla esta demostración.

Para aportar alguna información en este sentido, se ha diseñado un estudio observacional cuyos objetivos han sido:

- Medir el consumo de antibióticos en España entre 1986 y 1999.
- Medir la prevalencia de la resistencia a la penicilina y la eritromicina entre 1986 y 1999 en *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.
- Medir la asociación estadística entre consumo de antibióticos y resistencia a ellos.
- Medir la correlación entre la prevalencia de la resistencia a la eritromicina en ambas especies.

MATERIAL Y MÉTODOS

El consumo de antibióticos en la población de España se ha estimado usando los datos de IMS (Intercontinental Marketing Services Ibérica), que arrojan los resultados de una encuesta realizada en oficinas de farmacia, reflejando tanto

los consumos por prescripción pública como privada, así como las ventas sin receta que según algunas publicaciones son apreciables para algunos de estos fármacos.

Para cada molécula se han calculado las ventas en gramos de los grupos de antibióticos “penicilinas de reducido espectro”, “penicilinas de amplio espectro”, “macrólidos” y “asociaciones de antibióticos con otras moléculas”. Con los datos se han calculado DDD/1000 habitantes/día usando las poblaciones españolas de referencia (según el INE) y las DDE definidas por la OMS en su documento de Oslo (1995).

Las especies estudiadas fueron *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* por ser las más frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad y presentar patrones de resistencia, clínicos y ecológicos, diferentes.

Como indicadores de la resistencia se han utilizado dos antibióticos, la penicilina y la eritromicina, como representativos de la resistencia a los betalactámicos y los macrólidos, y por ser empleados de manera habitual y estándar a lo largo del periodo de tiempo estudiado.

El estudio de la evolución de las resistencias se realizó mediante metaanálisis de estudios observacionales publicados y seleccionados tras una búsqueda electrónica y manual. Se seleccionaron publicaciones con más de un 70% de aislamientos respiratorios, y con puntos de corte bien detallados (eritromicina: CMI ≥ 1 mg/l; penicilina: CMI = 0,12-1 mg/l para cepas intermedias y CMI ≥ 2 mg/l para cepas resistentes; se consideran aislamientos no sensibles aquellos con CMI $\geq 0,12$ mg/l). De esta manera, para cada especie y antibiótico se obtuvo un estimador puntual de resistencia para cada año calendario estudiado.

La asociación estadística entre consumo de antibióticos y resistencias se hizo en dos pasos: en primer lugar se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre la prevalencia de la resistencia y los consumos de antibióticos de las familias “penicilinas de reducido espectro”, “penicilinas de amplio espectro orales y parenterales”, “cefalosporinas orales y parenterales” y “macrólidos t.i.d., b.i.d. y o.d.” (según régimen de dosificación).

Los antibióticos que mostraron coeficientes de correlación significativos ($p < 0.05$) se incluyeron en un modelo de regresión lineal múltiple por pasos sucesivos con el fin de lograr un modelo predictivo con el mínimo número de variables.

Las correlaciones espaciales entre prevalencias de resistencia a la eritromicina en ambas especies se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Los antibióticos más consumidos fueron aminopenicilinas, macrólidos, cefalosporinas y penicilinas de espectro reducido, por este orden. Todas las presentaciones parenterales presentan reducidos consumos.

Por familias se observa un gran consumo de amoxicilina, mucho mayor que lo referido por fuentes como la Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, lo que podría deberse a la venta sin prescripción.

Entre los macrólidos se observa, en los últimos años, un gran aumento de los de dosificación en una o dos veces al día.

La resistencia a la penicilina en el neumococo (CMI $\geq 0,12$ mg/l) ascendió del 30% al 60%, linealmente. No hay resistencia a la penicilina en *S. pyogenes*. La resistencia a la eritromicina en el neumococo creció linealmente del 3% al 30%, y en *S. pyogenes* ascendió exponencialmente desde menos del 5% hasta el 30%.

El análisis multivariado en *S. pneumoniae* sugiere una correlación entre el consumo de aminopenicilinas y la no sensibilidad (CMI $\geq 0,12$ mg/l), consumo de cefalosporinas y alta resistencia a penicilina (CMI ≥ 2 mg/l), y consumo de macrólidos b.i.d. y o.d. y resistencia a la eritromicina. En *S. pyogenes* la resistencia a la eritromicina se asoció al consumo de macrólidos o.d. El porcentaje de variabilidad explicado por los modelos (r^2) ha sido superior al 65% en todos ellos.

Las correlaciones espaciales de resistencia a la eritromicina entre ambas especies fueron superiores a 0,65 en dos estudios consecutivos (SAUCE 1 y SAUCE 2, realizados en 1996-97 y 1998-99, respectivamente), a pesar de que presentan mecanismos de resistencia diferentes (constitutiva en el caso de *S. pneumoniae* y por bomba de flujo en *S. pyogenes*).

CONCLUSIONES

La lectura del análisis estadístico debe hacerse a la luz de los conocimientos de farmacodinamia y resistencia que poseemos. En resumen, debe considerarse:

- La coresistencia: la resistencia conjunta a la penicilina y la eritromicina en un mismo aislamiento se detecta desde mediados de la década de 1980. El uso de un antibiótico podría seleccionar resistencias a otro que no se ha utilizado. Este hecho será más importante para aquellos antibióticos que presenten mayor potencial de selección de resistencias.
- El potencial de selección de resistencias: de hecho, hay numerosos estudios *in vitro* que demuestran el mayor potencial de selección de resistencias de los macrólidos con respecto a los betalactámicos.
- La discrepancia entre resistencia clínica y microbiológica: la resistencia *in vitro* a la penicilina no se traduce en fracaso clínico en la neumonía, pero hay fracasos documentados con macrólidos.
- La coselección de resistencia: en ambas especies la resistencia a la eritromicina es muy alta, con elevadas correlaciones espaciales, pero no así a los betalactámicos, a pesar de los diferentes mecanismos de resistencia a los macrólidos, las diferencias en la patología producida y las diferencias ecológicas entre ambas especies.
- El efecto de clase: la resistencia al antibiótico indicador de la familia –penicilina y eritromicina –no se traduce por resistencia a todos los antibióticos de la familia de la misma forma en el caso de los betalactámicos, pero sí en los macrólidos.

Con todo ello en mente, nos encontramos que la irrupción de altas resistencias se asocia a la llegada al mercado de los macrólidos b.i.d., que por su elevado potencial de selección de clones resistentes (y coresistentes a la penicilina) son una posible causa de este aumento de la resistencia.

Las limitaciones de nuestro estudio derivan de su diseño ecológico, pues utiliza datos poblacionales y no individuales, por lo que carece de capacidad para establecer asociaciones causales válidas. Por otra parte, en el modelo estadístico no se han introducido algunas variables que podrían ser importantes como factores predictivos de la resistencia (aspectos sociales, asistenciales y epidemiológicos), pero a pesar de ello se han obtenido elevados valores de r^2 . Entre ellos destacaríamos la incidencia de infección neumocócica (desconocido), aspectos asistenciales (¿cómo podría afectar a la resistencia el consumo sin prescripción, o el no cumplimiento de los tratamientos pautados?) y, sin duda el más importante, el consumo de quinolonas.

En los momentos iniciales del periodo de tiempo estudiado, el consumo de quinolonas no era muy alto y las existentes, fundamentalmente ciprofloxacino, no tienen una gran actividad antineumocócica, por lo que no deberían tener un impacto directo en la resistencia. Sin embargo, esta situación está cambiando en los últimos años, con las nuevas quinolonas de gran actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae*.

Ponencia

Resistencia a las quinolonas de *Streptococcus pneumoniae* y su relación con el consumo de antibióticos

S. Solís del Baño

Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Desde los años 1980, la emergencia y la diseminación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina está siendo un importante problema en el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo (1). Además, sobre todo en España, esta resistencia va asociada a la pérdida de sensibilidad a otros antibióticos, especialmente a los macrólidos (2-4).

La aparición de las nuevas fluoroquinolonas, a finales de la década de 1990, supuso un gran avance terapéutico. Ofloxacino y ciprofloxacino, entre otras, tienen escasa actividad frente a bacterias grampositivas (5). Las nuevas fluoroquinolonas, como levofloxacino y moxifloxacino, son muy activas frente a la mayoría de los patógenos respiratorios (tanto típicos como atípicos), independientemente de su sensibilidad al resto de los antibióticos. Debido a sus propiedades farmacocinéticas y tolerabilidad, y a la simplificación del tratamiento obviando la necesidad de asociar distintos fármacos, las nuevas fluoroquinolonas están siendo ampliamente utilizadas para las infecciones de vías respiratorias. Por estos motivos, entre otros, el consumo de quinolonas ha aumentado de una manera pronunciada. En 1985 las prescripciones de quinolonas en el medio extrahospitalario suponían 13 toneladas de principio activo, equivalentes a 0,9 dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes al día. Las cifras del año 1997 ya se situaban alrededor de 2,2 DDD por 1000 habitantes al día (6).

España, dentro de los países de la Unión Europea, se encuentra entre los principales consumidores de estos antimicrobianos (2,48 DDD/1000 hab/d), tan sólo por detrás de Portugal (4,04 DDD/1000 hab/d) (7).

En general, los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa (que tiene dos subunidades, GyrA y GyrB) y la topoisomerasa IV (subunidades ParC y ParE), alteración de la permeabilidad de la membrana y sistemas de flujo que provocan la expulsión del antibiótico al exterior de la bacteria (8). El mecanismo más importante de resistencia es la alteración de su diana. En los grampositivos, el más frecuente es la mutación en el gen *parC*, que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV. Sin embargo, en el caso de algunas quinolonas existen mutaciones en el gen *gyrA* que son el principal mecanismo de resistencia. La aparición de estas mutaciones implica probablemente una disminución de la actividad de todas las fluoroquinolonas (resistencia cruzada) (8). En algunos casos, el valor de la resistencia excederá la concentración clínica necesaria para alguna quinolona y, sin embargo, otras quinolonas más potentes mantendrán CMI aceptables clínicamente.

La resistencia de los neumococos a las quinolonas se adquiere de forma escalonada, produciéndose inicialmente una primera mutación en uno de los genes que hace que disminuya la sensibilidad al antibiótico, pero para que se produzca una resistencia completa es necesaria una segunda mutación en el otro gen (9). Por ello, cepas que originariamente son sensibles pueden sufrir alteraciones genéticas en el transcurso de un tratamiento antibiótico o tras una exposición previa al fármaco, dando lugar a una resistencia adquirida. Se han publicado más de una veintena de casos de fallo del tratamiento con levofloxacin, en los cuales la mayoría de los pacientes habían adquirido la resistencia en el transcurso del tratamiento o habían recibido tratamiento previo con fluoroquinolonas (10-12).

Para conocer el comportamiento de la resistencia a las quinolonas en el neumococo se utiliza como marcador el ciprofloxacino, quinolona con actividad *borderline* frente a este microorganismo y para la cual no existen puntos de corte establecidos por el NCCLS. Nos interesa, por tanto, la prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino y cómo ésta puede reflejarse en el resto de las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica. Pero hay que tener en cuenta que fármacos con distinto potencial microbiológico, farmacocinético y farmacodinámico (como son ciprofloxacino y levofloxacin) pueden poseer distinta capacidad selectiva de resistencia, y los hallazgos encontrados no implican que ocurra lo mismo en el resto de los antibióticos de la misma familia. En un trabajo (13) publicado en 1999, en el cual se estudiaban 7551 aislamientos de neumococo en Canadá, se relacionaron los aumentos en la CMI de ciprofloxacino con ligeros incrementos de las CMI del resto de las fluoroquinolonas, pero en general las nuevas fluoroquinolonas presentaban CMI más bajas que ciprofloxacino (13).

A pesar de la escasa actividad intrínseca del ciprofloxacino frente al neumococo, y de su gran utilización durante años, los porcentajes de resistencia *in vitro* de *S. pneumoniae* (CMI ≥ 4 mg/l) frente a este antibiótico no son elevados (actualmente en España están en torno al 7%) (14). Sin embargo, se ha observado un aumento durante los últimos años. En un estudio realizado en España (15) sobre la prevalencia de la resistencia a las fluoroquinolonas en *S. pneumoniae*, en el periodo de 1991 a 1997, se observó una diferencia significativa en el porcentaje de resistencia, que aumentó desde un 0,9% hasta un 3%. En Canadá (13) se observó también un aumento en la prevalencia de los neumococos con sensibilidad reducida a las fluoroquinolonas, desde un 0% en 1993 a un 1,7% en 1998.

Es conocido que la relación entre consumo y resistencia a los marcadores no es igual para todos los fármacos de un mismo grupo (3). El aumento de la CMI de los marcadores no necesariamente influye por igual en los demás fármacos de la misma familia (ciprofloxacino-quinolonas), ni desde el punto de vista de la CMI ni en cuanto a la actividad bactericida *in vitro* o *in vivo*. La mayor potencia de las nuevas fluoroquinolonas frente a *S. pneumoniae* demuestra menores porcentajes de resistencia, tan sólo el 0,4% en Canadá (13) y el 0,5% en Estados Unidos (9). El último estudio multicéntrico nacional (14) detectó un 3% de cepas resistentes. Estas cifras se han mantenido más o menos constantes en los últimos años. Sin embargo, los valores máximos de las CMI para levofloxacin se han ido incrementado (13). Es decir, el aumento progresivo de la prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino y las variaciones de las CMI de levofloxacin pueden indicar que existen cepas de neumococos con una única mutación que, *in vitro*, permanecen sensibles a las nuevas fluoroquinolonas. El incremento de cepas con escasa resistencia (primera mutación) favorece la selección de cepas más resistentes (segunda mutación) durante o tras un nuevo tratamiento. En un estudio (9) con aislamientos clínicos de neumococos en Estados Unidos de los años 1999 y 2000 sólo el 4,5% de las cepas sensibles a levofloxacin (CMI $\leq 0,06$ -2 mg/l) tenían una mutación. No se encontró ninguna mutación en las cepas sensibles al levofloxacin con CMI $\leq 0,06$ mg/l, y tuvieron una mutación el 7,3% de las que tenían CMI = 1 mg/l y el 71% de las cepas con CMI = 2 mg/l (todas en *parC*). Estos datos concuerdan con otro estudio en Canadá (16), que mostró que los neumococos con CMI ≤ 1 mg/l tenían muchas menos posibilidades de presentar una mutación que aquellos con CMI = 2 mg/l.

En cuanto al moxifloxacin, hay estudios que señalan menores porcentajes de resistencia (CMI ≥ 1 mg/l) incluso que al levofloxacin (CMI ≥ 2 mg/l), y la existencia de cepas que, aun teniendo una o dos mutaciones, se comportaron como sensibles *in vitro* (17). Esto pudiera deberse a su mayor potencia de acción o a que la diana principal del moxifloxacin es la DNA girasa, por lo que mutaciones en la topoisomerasa IV le afectarían en menor medida.

En relación a la capacidad de selección de resistencias, sabemos que los antibióticos menos influidos por el incremento de la resistencia en su marcador serán aquellos cuyo consumo, a su vez, seleccionará menos resistencias a los marcadores. El incremento en la resistencia del neumococo al ciprofloxacino parece influir menos en el aumento de la CMI de moxifloxacin que de levofloxacin. Algunos estudios (10, 18) afirman la mayor capacidad de selección del levofloxacin, mientras que otros (19) atribuyen a éste menor capacidad de seleccionar resistencias *in vitro* que moxifloxacin. El ciprofloxacino, al ser menos potente frente a *S. pneumoniae*, es la quinolona que mayor capacidad tiene de inducir resistencias,

por lo que su uso debería ser restringido en el tratamiento de infecciones respiratorias en que se sospeche la posible implicación de *Pseudomonas aeruginosa*.

Aunque existen datos a favor de que la resistencia antimicrobiana está directamente relacionada con el aumento del consumo del antibiótico (13, 15), ha habido pocas evidencias de que ese consumo haya generado resistencias debido a la baja prevalencia después de más de diez años de consumo de quinolonas. Pero como el desarrollo de resistencias a las fluoroquinolonas en el neumococo se origina de forma escalonada, podría esperarse que hubiera un periodo de tiempo entre la introducción de las quinolonas y la aparición de las resistencias. Se han realizado diversos estudios para poder esclarecer si la sensibilidad del neumococo a las fluoroquinolonas ha variado con el aumento del uso de estos antibióticos. En Canadá (13) se relacionó el aumento de la prescripción de los antibióticos con la prevalencia de neumococos con sensibilidad disminuida entre 1988 y 1997. A lo largo del periodo estudiado la prescripción de fluoroquinolonas aumentó de 0,8 a 5,5 por cada cien personas y año, y la prevalencia se incrementó del 0% en 1993 al 1,7% en 1997. Ésta fue superior en los pacientes mayores de 65 años (posiblemente refleja el mayor consumo de antibióticos en este grupo de edad) y en aquellos aislamientos que procedían de una zona donde el consumo per cápita del antibiótico fue más elevado. Concluyeron que este aumento de la prevalencia se debía probablemente a la presión antibiótica ejercida por el aumento del consumo de fluoroquinolonas. Además, las cepas con sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas presentaron una distribución muy amplia de serotipos, sugiriendo que la resistencia se genera a partir de múltiples cepas sometidas a presión antibiótica. Esto lleva a la hipótesis de que la presión antibiótica aplicada a muchas cepas simultáneamente es un factor importante en la aparición de resistencias, aunque no se puede descartar la posibilidad de una diseminación clonal.

Aunque hay discrepancias, existen datos a favor de una asociación entre resistencia a la penicilina y resistencia a las fluoroquinolonas, y en España, además, debido a su alta prevalencia, con la resistencia a los macrólidos (15, 17). Un estudio nacional (20) comparó la prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino entre aislamientos sensibles y no sensibles a los macrólidos y los betalactámicos. Encontraron asociación entre cepas con resistencia a las fluoroquinolonas y los macrólidos (corresistencia). Este fenómeno seleccionará la resistencia del microorganismo a las fluoroquinolonas mediante la utilización de macrólidos y podría dar lugar a la aparición de resistencias en cepas que no hayan estado en contacto con el antibiótico. Observaron también una diferente prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino entre los neumococos aislados de adultos y niños (las CMI más altas eran todas de adultos, no se encontraron cepas con CMI ≥ 4 mg/l en niños), lo que también afianza la hipótesis de la relación entre consumo de quinolonas (muy baja en niños, si la hay) y selección de resistencias.

Para poder preservar el valor terapéutico de este grupo de antimicrobianos es esencial no sólo controlar su consumo inadecuado, sino conocer sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas para poder minimizar la posible selección de bacterias resistentes. Es necesario comprender la relación entre el uso de antibiótico y la selección de resistencia para poder detener el curso de la resistencia a las fluoroquinolonas de *S. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz, R., Coffey, J.J., Daniels, M. y cols. *Intercontinental spread of multiresistant clone of serotype 23F Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1991; 164: 302-306.
2. Pérez-Trallero, E., Bouza, E., García de Lomas, J., García Rodríguez, J.A., García-Rey, C. and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibility of 1685 Streptococcus pneumoniae isolates from respiratory infections in Spain (1998-1999)*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000; Abstr. 1801.
3. Baquero, F., García Rodríguez, J.A., García de Lomas, J., Aguilar, L. *Antimicrobial resistance of 1113 Streptococcus pneumoniae isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of one-year (1996-1997) multicenter surveillance study*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
4. 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*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
5. Lee, B.L., Kimbrough, R.C., Jones, S.R., Chaisson, R.E., Mills, J. *Infections complications with respiratory pathogens despite ciprofloxacin therapy*. N Engl J Med 1991; 325: 520-521.
6. Ruiz Tovar, M., Ruiz Bremón, A. *Consumo de quinolonas en el medio extrahospitalario en España*. Bol Epidemiol Sem 1998; 6: 28.
7. Cars, O., Mölstad, S., Melander, A. *Variation in antibiotic use in the European Union*. Lancet 2001; 357: 1851-1853.
8. Schmitz, F.J., Higgins, P.G., Mayer, S., Fluit, A.C., Dalhoff, A. *Activity of quinolones against Gram-positive cocci: Mechanism of drug action and bacterial resistance*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 647-659.
9. Davies, T.A., Evangelista, A., Pflieger, S., Bus, K., Sham, D.F., Goldschmidt, R. *Prevalence of single mutations in topoisomerase type II genes among levofloxacin-susceptible clinical strains of Streptococcus pneumoniae isolated in the United States in 1992 to 1996 and 1999 to 2000*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 119-124.

10. Urban, C., Rahman, N., Zhao, X. y cols. *Fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae associated with levofloxacin therapy*. J Infect Dis 2001; 184: 794-798.
11. Empey, P.E., Jennings, H.R., Thornton, A.C., Rapp, R.P., Evans, M.E. *Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia*. Ann Pharmacother 2001; 35: 687-690.
12. Ross, J.J. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 347: 65-67.
13. Chen, D.K., McGeer, A., de Azavedo, J.C., Low, D.E., for the Canadian Bacterial Surveillance Network. *Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada*. N Engl J Med 1999; 341: 233-239.
14. Arenas, C., Cercenado, E., Cuevas, O., Escobar, M.E., Bouza, E., Grupo español de estudio de la infección neumocócica. *Present situation of resistance to antimicrobials of Streptococcus pneumoniae in Spain: A nationwide prevalence study*. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans 2004; (G03/103).
15. Liñares, J., de la Campa, A.G., Pallarés, R. *Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1999; 341: 1546-1548.
16. Low, D.E., de Azavedo, J., Weiss, K. y cols. *Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Canada during 2000*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1295-1301.
17. de la Campa, A., Balsalobre, L., Ardanuy, C., Fenoll, A., Pérez-Trallero, E., Liñares, J., the Spanish Pneumococcal Infection Study Network G03/103. *Fluoroquinolone resistance in penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae clones, Spain*.
18. Li, X., Zhao, X., Drlica, K. *Selection of Streptococcus pneumoniae mutants having reduced susceptibility to moxifloxacin and levofloxacin*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 522-524.
19. Klepser, M.E., Ernst, E.J., Petzold, R., Rhomberg, P., Doern G.V. *Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against Streptococcus pneumoniae in a dynamic in vitro model*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 673-678.
20. García Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., on Behalf of the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Influence of different factors on the ciprofloxacin resistance prevalence of Streptococcus pneumoniae in Spain. Results of one-year (1996-97) multicenter surveillance study*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3481-3482.

Ponencia

Farmacodinamia y métodos de administración de fármacos

J.R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

El paulatino descubrimiento de la importancia de las relaciones entre farmacocinética y farmacodinamia parece obligar al replanteamiento de la posología de la mayoría de los antiinfecciosos. Hasta la actualidad, la dosis del antibiótico se diseñaba siempre dentro de las bien toleradas y entre las dotadas de capacidad para superar en el plasma la CMI de las bacterias, en principio cuanto más mejor. Idéntico planteamiento se seguía para la elección del intervalo de administración, que se establecía considerando el tiempo en que el fármaco permanecía en el plasma con concentraciones que superaban a la activa. En el mejor de los casos, se consideraba que algunos fármacos no terminaban de alcanzar en los tejidos la misma concentración que la plasmática, lo que hacía recomendable añadir a las condiciones previas la consecución de concentraciones plasmáticas que superasen, a lo largo de todo el intervalo posológico, entre cuatro y cinco veces la CMI de la bacteria.

Con estas premisas más o menos rígidas se diseñaron los ensayos clínicos realizados durante la fase de investigación de cada uno de los fármacos, y en cada uno de ellos cada uno de los antibióticos debió demostrar su eficacia e inocuidad antes de ser autorizada su comercialización. Luego, ya en el ámbito de la práctica diaria, se producían fallos difíciles de explicar y que tenían su origen aparente en la falta de similitud entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los tratados en la práctica asistencial, puesto que los primeros habían sido escogidos siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión poco representativos de la población en que luego se utiliza el antibiótico.

Este planteamiento ha ido deshaciéndose de forma paulatina al comprobarse que la eficacia de los antibióticos parece depender en buena medida de algunos parámetros que evalúan las relaciones entre farmacocinética y farmacodinamia como expresión de su mecanismo de acción, y de las interacciones de éste con la secuencia que sufren las concentraciones plasmáticas como extensión de las tisulares.

Se ha establecido la presencia de hasta tres grupos de antibióticos, considerando el tipo de parámetro farmacocinético o farmacodinámico que mejor expresa sus efectos (1-7). El primero de ellos lo forman fármacos con efectos que se relacionan directamente con la concentración plasmática alcanzada, resultando de menor importancia el tiempo que ésta se mantiene. Los fármacos que pertenecen a este grupo (aminoglucósidos, nitroimidazólicos y probablemente rifampicina), presentan un perfil de actividad clínica no inferior cuando se administran en dosis elevadas y únicas cada día, con independencia del intervalo de administración. El parámetro que mejor define esta relación es el cociente inhibitorio ($C_{m\acute{a}x}/CMI$), y en principio se recomienda una dosis por administración que alcance un valor superior a 10. Esta circunstancia se ha llevado de forma rápida a la práctica asistencial con algunos de los aminoglucósidos que en la actualidad parecen utilizarse

en dosis única diaria y en la práctica totalidad de sus indicaciones, excluyendo lógicamente las que exigen el ajuste de la dosis a intervalos especiales considerando la monitorización de las concentraciones plasmáticas. Existen evidencias de que la administración de una dosis única diaria no presenta una menor eficacia y, además, probablemente se asocia con una reducción de los efectos adversos renales al evitar la presencia de concentraciones mínimas elevadas (8-10).

El segundo modelo es mixto, puesto que en este caso parece que los parámetros de interés son la concentración alcanzada y el tiempo que ésta se mantiene. De un modo global, puede señalarse que se trata de antibióticos que presentan un perfil de distribución muy elevado y que, por consiguiente, sus concentraciones plasmáticas son reducidas, siempre menores a las de otros fármacos, y quizás por ello poco representativas, de forma independiente, de lo que realmente sucede en los tejidos. Se precisa un parámetro que defina de forma global la farmacocinética del antibiótico, como el ABC, para encontrar relaciones directas con el efecto antibacteriano. El parámetro más importante en este caso es la relación ABC/CMI. Azálidos, cetólidos, macrólidos (11), estreptograminas (11), lincosaminas y quinolonas (12-15) se adscriben a este tipo de relación, aunque existen algunas dudas puesto que ciertos macrólidos parecen poder ajustarse también al modelo de tiempo sobre la CMI, mientras que en el caso de las quinolonas parece que, junto con el cociente ABC/CMI, resulta también de gran importancia el cociente inhibitorio ($C_{m\acute{a}x}/CMI$) (12, 13).

Los antibióticos pertenecientes a este grupo deben administrarse en una posología que contemple que la dosis genere la mayor concentración posible, que lógicamente debe resultar al mismo tiempo bien tolerada, y además el intervalo será el adecuado para evitar la presencia de concentraciones plasmáticas subinhibitorias. Un repaso rápido a la posología convencional de los fármacos incluidos dentro de este subgrupo permite afirmar que en la práctica, salvo excepciones muy concretas, la dosis y el intervalo se ajustan bien a los criterios señalados. Incluso se da la circunstancia de que se promueven modificaciones de la posología convencional cuando se trata de realizar pautas terapéuticas para infecciones presumiblemente producidas por patógenos con CMI más elevada. Éste puede ser el caso del incremento de la dosis de levofloxacino, 750 mg/24 horas o 500 mg/12 horas en el tratamiento de algunos procesos infecciosos (16, 17), y del que previamente experimentó el ciprofloxacino, que pasó a utilizarse por vía intravenosa desde los 200 mg/12 horas iniciales a los 400/8-12 horas actuales.

El tercero de los modelos es el que presenta los problemas posológicos de mayor importancia. Se trata de un grupo de fármacos (betalactámicos, fosfomicina, linezolid y glucopéptidos) (8, 18-22) cuyo efecto parece depender especialmente del mantenimiento de concentraciones superiores a la CMI durante el mayor tiempo posible ($T > CMI$). Este parámetro, denominado "tiempo de eficacia", es motivo de discrepancias de diversa índole, probablemente porque la dosificación escrupulosa siguiendo este objetivo exigiría, en el caso de muchos de los antibióticos implicados, regímenes posológicos difíciles de seguir por el paciente. De este modo, algunos autores afirman que la estimación del $T > CMI$ debe obtenerse considerando únicamente la fracción libre del fármaco, es decir, la no fijada a proteínas, mientras que otros señalan que no es preciso que su valor alcance el 100%, es decir, que puede ser suficiente con que este valor se sitúe en el 40%. La realidad mostrada por la práctica asistencial parece ir oponiéndose a lecturas parciales o interesadas, y por ello cada vez es más evidente que los betalactámicos, los glucopéptidos e incluso el linezolid y la fosfomicina deben administrarse en intervalos que cubran la CMI de la bacteria la mayor cantidad de tiempo posible, o sea, alcanzar un $T > CMI$ del 100%. Este hecho resulta sencillo para algunos fármacos que tienen una semivida de eliminación muy elevada, y de hecho, en algunos casos, como con la teicoplanina, se ha llegado a proponer la administración a intervalos de 48 horas tras una dosis de carga, al comprobar que la $C_{m\acute{i}n}$ previa a una dosis es similar con este régimen posológico que con el de 24 horas (23).

Como contraste se presenta el evidente problema de intentar asegurar un $T > CMI$ del 100% en el caso de los antibióticos que, como la gran mayoría de los betalactámicos o la vancomicina y la fosfomicina, presentan una semivida plasmática inferior a dos horas; difícil problema en la administración oral y también en la intravenosa, que exigirá la administración de muchas dosis diarias o el uso de la administración en infusión continua (24-26). Esta última técnica ha sido objeto de numerosas publicaciones que han descrito sus aspectos farmacocinéticos más relevantes, y con mucha menor profundidad su eficacia y tolerabilidad. A modo de ejemplo, se ha descrito el uso en infusión continua de piperacilina-tazobactam (26), aztreonam (27), cefepima (28), meropenem (29, 30), piperacilina (31), ceftazidima (32-42) y vancomicina (43-48). Desafortunadamente, en su gran mayoría, estos estudios y otros existentes han seguido una sistemática poco estandarizada, que incluye dosis de carga diferentes, dosis de mantenimiento con objetivos terapéuticos variables, casuística reducida, etc., circunstancias que en su conjunto dificultan la extracción de conclusiones válidas. En la Tabla 1 se describen los datos más relevantes publicados referentes al uso de ceftazidima, y de ellos se deducen con rapidez las notables diferencias señaladas.

Tabla 1. Ceftazidima en infusión intravenosa continua.

	Nº pacientes	Dosis carga	Dosis infusión	CPEE* (mg/l)	Ref.
Infecciones graves (pacientes en UCI)	18	12 mg/kg	2 g/día	>40	36
Voluntarios sanos	12	2 g	2/3 g/día	12/18	32
Neumonía nosocomial	17	1 g	3 g/día	17 ± 6	34
Neumonía nosocomial	11	1 g	3 g/día	15 ± 4	35
Infecciones graves	12	2 g	3 g/día	29 ± 17	37
EPOC	21	2 g	2 g/7 horas	18 ± 15	38
Infección intraabdominal	18	1 g	4,5 g/día	21-92	39
Infección postraumática	17	2 g	60 mg/kg/día	19 ± 8	40
Mieloidosis	10	12 mg/kg	4 g/día	11,5	41
Fiebre paciente neutropénico	10	0,5	100 mg/kg/día	34,3	42
Fibrosis quística	17	15 mg/kg	100 mg/kg/día	28 ± 5	33

*Concentración plasmática media en estado de equilibrio. ⁵mg/kg/h.

No obstante, estos estudios coinciden en la conclusión sobre la no inferioridad de la eficacia de la infusión continua respecto a la discontinua, su buena tolerabilidad y la necesidad de utilizar, habitualmente, dosis inferiores a las convencionales.

Como conclusión puede señalarse que la infusión continua de antibióticos betalactámicos y vancomicina puede ser útil, pero ello no implica que deba realizarse de forma sistemática en todo paciente. Es muy evidente, de acuerdo con la experiencia clínica alcanzada y con los resultados de los ensayos clínicos, que todos los fármacos mencionados, en especial los betalactámicos, presentan un perfil de actividad extraordinariamente eficaz frente a la gran mayoría de los patógenos, incluso cuando se administran con intervalos de administración más prolongados que los que corresponden a su semivida de eliminación convencional. Este hecho puede justificarse con facilidad si se valora que esta dosis puede permitir el mantenimiento de tiempos de eficacia superiores al 100%, puesto que la CMI de la bacteria puede resultar muy reducida, lo cual es alcanzable incluso para aquellos fármacos que presentan una semivida de eliminación próxima a una hora.

A tenor de los conocimientos actuales, la infusión continua sólo se puede valorar cuando se precisa tratar una infección producida por patógenos que presentan una CMI próxima al punto de corte y en aquellas infecciones en que se realice el mismo microorganismo inicial y éste se mantiene sensible, a pesar de haber instaurado un tratamiento con la posología convencional aparentemente adecuada. Sólo de este modo y recogiendo la casuística en forma de estudios bien diseñados, se podrá definir en el futuro si efectivamente este tipo de administración soluciona los problemas para mantener un $T > CMI$ del 100%.

Un último consejo: la dosis de la perfusión continua y las de carga inicial no pueden ser caprichosas. En el caso de los antibióticos betalactámicos puede recomendarse la dosis máxima como dosis única de carga, e inmediatamente después puede iniciarse la administración de la infusión continua a una dosis, cuyo cálculo se muestra en la Fig. 1, que considera el volumen de distribución y la semivida de eliminación del fármaco. Además, es muy importante señalar que debe comprobarse la estabilidad del antibiótico en el tiempo de perfusión previsto, ya que puede variar de forma considerable con

$$\text{Dosis de carga} = \text{Concentración máxima} \times \text{Volumen de distribución (VD)}$$

$$\text{Dosis de mantenimiento} = \text{Concentración plasmática media} \times \text{VD} \times \text{Constante de eliminación (Ke)}$$

$$Ke = \ln 2 / t_{1/2}$$

Figura 1. Fórmulas para el cálculo de la dosis de carga.

cambios de temperatura u otro tipo de solución. En este caso se encuentran por ejemplo meropenem, fármaco del que se han publicado algunos estudios sobre su eficacia en perfusión de tres horas, tiempo que evita la posible inactivación del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Mueller, M., de la Pena, A., Derendorf, H. *Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Kill curves versus MIC*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 369-377.
- Mueller, M., de la Pena, A., Derendorf, H. *Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Distribution in tissue*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1441-1453.
- Barger, A., Fuhst, C., Wiedemann, B. *Pharmacological indices in antibiotic therapy*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 893-898.
- Mohr, J.F., Wanger, A., Rex, J.H. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48: 125-130.
- Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
- Frimodt-Moller, N. *How predictive is PK/PD for antibacterial agents?* Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 333-339.
- Estes, L. *Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents*. Mayo Clin Proc 1998; 73: 1114-1122.
- Moore, R.D., Lietman, P.S., Smith, C.R. *Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration*. J Infect Dis 1987; 155: 93-99.
- Craig, W.A., Redington, J., Ebert, S.C. *Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. C): 29-40.
- Olsen, K.M., Rudis, M.I., Rebeck, J.A. y cols. *Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity*. Crit Care Med 2004; 32: 1678-1682.
- Craig, W.A. *Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins*. En: Zinner, S.H., Young, L.S., Acar, J.R., Neu, H.C. (Eds.). Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. Marcel Dekker, New York 1997; 27-38.
- Preston, S.L., Drusano, G.L., Berman, A.L. y cols. *Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials*. JAMA 1998; 279: 125-129.
- Preston, S.L., Drusano, G.L., Berman, A.L. y cols. *Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1098-1104.
- Forrest, A., Nix, D.E., Ballow, C.H., Goss, T.F., Birmingham, M.C., Schentag, J.J. *Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-1081.
- Ambrose, P.G., Grasela, D.M., Grasela, T.H., Passarell, J., Mayer, H.B., Pierce, P.F. *Pharmacodynamics of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-2797.
- Burgess, D.S., Hall, R.G., Hardin, T.C. *In vitro evaluation of the activity of two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against Pseudomonas aeruginosa*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46: 131-137.
- Álvarez Lerma, F., Palomar, M., Olaechea, P., León, C., Sánchez, M., Bermejo, B. y Grupo de Estudio de Levofloxacino en UCI. *Levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. Factores que influyen en la elección de la dosis y en su uso en terapia combinada*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 57-63.
- Cars, O. *Efficacy of beta-lactam antibiotics: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 27: 29-33.
- Sádaba, B., Azanza, J.R., Campanero, M.A., García-Quetglas, E. *Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome*. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 990-998.
- Drusano, G.L. *Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination*. Scand J Infect Dis 1990; 74 (Suppl.): 235-248.
- Turnidge, J.D. *The pharmacodynamics of beta-lactams*. Clin Infect Dis 1998; 27: 10-22.
- Vogelman, B., Gudmundsson, S., Leggett, J., Turnidge, J., Ebert, S., Craig, W.A. *Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model*. J Infect Dis 1988; 158: 831-847.
- Rouveix, B., Jehl, F., Drugeon, H., Brumpt, I., Caulin, E. *Randomized comparison of serum teicoplanin concentrations following daily or alternate daily dosing in healthy adults*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2394-2399.
- Craig, W.A., Ebert, S.C. *Continuous infusion of beta-lactam antibiotics*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2577-2583.
- MacGowan, A.P., Bowker, K.E. *Continuous infusion of beta-lactam antibiotics*. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 391-402.
- Burgess, D.S., Waldrep, T. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing*. Clin Ther 2002; 24: 1090-1104.
- Burgess, D.S., Summers, K.K., Hardin, T.C. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion*. Clin Ther 1999; 21: 1882-1889.
- Burgess, D.S., Hastings, R.W., Hardin, T.C. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion*. Clin Ther 2000; 22: 66-75.
- Jaruratanasirikul, S., Sriwiriyan, S. *Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 518-521.
- Jaruratanasirikul, S., Sriwiriyan, S., Ingviya, N. *Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia*. J Pharm Pharmacol 2002; 54: 1693-1696.

31. Vinks, A.A. y cols. *Population pharmacokinetic analysis of nonlinear behavior of piperacillin during intermittent or continuous infusion in patients with cystic fibrosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 541-547.
32. 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.
33. Vinks, A.A., Brimicombe, R.W., Heijerman, H.G., Bakker, W. *Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: Clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 125-133.
34. Nicolau, D.P., Lacy, M.K., McNabb, J.C., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia*. *Infect Dis Clin Pract* 1999; 8: 45-49.
35. Nicolau, D.P., McNabb, J.C., Lacy, M.K., Li, J., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous and intermittent ceftazidime during the treatment of nosocomial pneumonia*. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 133-139.
36. Lipman, J., Gomersall, C.D., Gin, T., Joynt, G.M., Young, R.J. *Continuous infusion ceftazidime in intensive care: A randomized controlled trial*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 309-311.
37. Benko, A.S., Cappelletty, D.M., Kruse, J.A., Rybak, M.J. *Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 691-695.
38. Lubasch, A., Luck, S., Lode, H. y cols., COPD Study Group. *Optimizing ceftazidime pharmacodynamics in patients with acute exacerbation of severe chronic bronchitis*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 659-664.
39. Buijk, S.L., Gyssens, I.C., Mouton, J.W., Van Vliet, A., Verbrugh, H.A., Bruining, H.A. *Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 121-128.
40. Hanes, S.D., Wood, G.C., Herring, V. y cols. *Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients*. *Am J Surg* 2000; 179: 436-440.
41. Angus, B.J., Smith, M.D., Suputtamongkol, Y. y cols. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis*. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 184-191.
42. Daenen, S., Erjavec, Z., Uges, D.R., De Vries-Hospers, H.G., De Jonge, P., Halie, M.R. *Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 188-192.
43. Byl, B., Jacobs, F., Wallemacq, P. y cols. *Vancomycin penetration on uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2015-2017.
44. Klepser, M.E., Patel, K.B., Nicolau, D.P., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Comparison of bactericidal activities of intermittent and continuous infusion dosing of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis**. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1069-1074.
45. Di Filippo, A., De Gaudio, A.R., Novelli, A. y cols. *Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection*. *Chemotherapy* 1998; 44: 63-68.
46. Bernard, L., El-Hajj, Pron, B. y cols. *Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: Evaluation of efficacy, tolerance and cost*. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 445-451.
47. Wysocki, M., Delatour, F., Faurisson, F. y cols. *Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: Prospective multicenter randomized study*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460-2467.
48. Vuagnat, A., Stern, R., Lotthe, A. y cols. *High dose vancomycin for osteomyelitis: Continuous vs. intermittent infusion*. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 351-357.