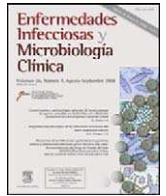


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Aproximaciones farmacodinámicas para la evaluación de la cobertura de un antibiótico como tratamiento empírico

Pharmacodynamic parameters to evaluate antibiotic cover as empirical treatment

Lorenzo Aguilar^{a,*} y Juan José Granizo^b

^a Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Grana Datos, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

En las últimas décadas se han utilizado distintos métodos experimentales (simulaciones *in vitro*) o estadísticos (simulaciones de Monte Carlo), para predecir la erradicación bacteriana y la subsiguiente respuesta terapéutica con un régimen antibiótico determinado mediante el cálculo del grado de cobertura farmacodinámica basado en la relación entre los parámetros farmacocinéticos y la actividad *in vitro* del compuesto. El método Monte Carlo, a pesar de haber sido desarrollado hace varias décadas¹, no ha tenido gran aplicación en las ciencias biomédicas, con la excepción de la biología molecular y la farmacocinética/farmacodinamia donde ha demostrado su fiabilidad en relación con la toma de decisiones terapéuticas². Las simulaciones de Monte Carlo consideran las variaciones de farmacocinética individuales o debidas a la enfermedad, y por ello son cada vez más utilizadas como parte de los procedimientos para establecer los puntos de corte de susceptibilidad antimicrobiana «breakpoints»³⁻⁵. A partir de un limitado número de datos obtenidos en estudios farmacocinéticos previos, y mediante la generación por aleatorización de valores poblacionales de acuerdo con una distribución estadística subyacente, las simulaciones de Monte Carlo determinan la probabilidad de conseguir un valor determinado de un índice farmacodinámico (por ejemplo $t > \text{CMI}$, ABC/CMI , . . .), para una población con gran número de sujetos. En el caso la de infección respiratoria, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y antibióticos β -lactámicos, el objetivo a considerar es un valor de $t > \text{CMI}$ del 40% del intervalo de dosificación, ya que dicho porcentaje es el que se ha relacionado con respuesta clínica en la literatura^{6,7}. La probabilidad de alcanzar el objetivo marcado debe ser mayor o igual al 90%, ya que se considera que cuando la probabilidad cae por debajo de este valor la eficacia del régimen de dosificación decrece de forma significativa⁵.

En un artículo publicado en este número⁸ utilizan esta metodología como aproximación farmacodinámica para la evaluación de tres β -lactámicos en el tratamiento de la otitis media en niños en nuestro país. Desde un punto de vista técnico, el artículo presenta gran interés tanto por las aportaciones metodológicas que

realiza, como por la aplicación de esta metodología a una patología, como la otitis media aguda, donde la instauración del tratamiento se realiza de forma empírica y en una población, como la pediátrica, donde los datos farmacocinéticos no son tan conocidos como en población adulta. La principal aportación del artículo es la translación mediante el cálculo de la Fracción Acumulada de Respuesta⁹ de los datos de la simulación de Monte Carlo a la distribución real de CMI en lugar de utilizar un rango de valores de CMI sin ponderar el peso de cada valor en la realidad epidemiológica. Para ello, los autores utilizan los datos de susceptibilidad de aislamientos pediátricos de *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) del estudio SAUCE realizado en 2001-2002¹⁰. De los datos de susceptibilidad utilizados, sólo un 49% en *S. pneumoniae* y un 32% en *H. influenzae* correspondían a aislados de muestras de oído medio, mientras que un 18% y un 1,5% respectivamente procedían de sangre y el resto de muestras del tracto respiratorio inferior.

La utilización de datos de susceptibilidad reales junto con la metodología aportada por los autores, que va más allá de la clásica simulación de Monte Carlo, proporciona una herramienta razonable de predicción que supone un avance sobre los métodos anteriormente utilizados basados en ecuaciones bayesianas. Sin embargo, como señalan los autores en la discusión, en este estudio cabe destacar varios puntos débiles: 1) La variabilidad de los datos farmacocinéticos (coeficientes de variación elevados) en los estudios realizados en niños, lo que puede afectar la capacidad de predicción de los resultados; 2) La utilización de datos de susceptibilidad de aislamientos tanto óticos como de otras muestras, incluyendo sangre, lo que también podría afectar la capacidad de predicción (es sabido que las cepas invasivas de *S. pneumoniae* son más sensibles que las no invasivas), y 3) La validez temporal del estudio (los datos provienen de cepas recogidas durante los años 2001 y 2002).

Con respecto a este último punto, debe resaltarse que los estudios SAUCE realizados durante esta última década muestran que los resultados de susceptibilidad han variado a lo largo del tiempo tanto en *H. influenzae* como en *S. pneumoniae*. En *H. influenzae*, la producción de β -lactamasa y la resistencia mediada por mutaciones del gen *ftsI* fue del 20 y 4,4%, respectivamente, en 2001-2002

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laguilar@med.ucm.es (L. Aguilar).

mientras que en el período 2006-2007 los porcentajes fueron del 15,7 y 0%, respectivamente¹¹, lo cual afectaría a los datos de susceptibilidad a amoxicilina y amoxicilina/clavulánico. En *S. pneumoniae* los cambios son aún más notables. La penicilina (oral) es un buen marcador epidemiológico de resistencias en *S. pneumoniae* ya que la no susceptibilidad a β -lactámicos se asocia a la no susceptibilidad a penicilina, variando por ejemplo la no susceptibilidad a amoxicilina/clavulánico desde un 0% entre las sensibles a la penicilina, hasta un 35% entre las resistentes en el estudio (SAUCE 2001-2002)¹⁰, sobre el que los autores basan los datos de susceptibilidad. Además, tras la introducción en octubre de 2001 de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, la no susceptibilidad a la penicilina ha caído bruscamente desde un 43,9% en 2001-2002 hasta un 22,9% en 2006-2007¹¹. A la vista de estos datos, esta metodología debería aplicarse con los últimos datos de susceptibilidad disponibles ante las variaciones significativas ocurridas en los dos aislados más prevalentes en la otitis media. Las variaciones geográficas de susceptibilidad, con remarcables diferencias entre unos países y otros, también implican la utilización de esta herramienta de predicción de forma local, debiéndose tener precaución en la extrapolación geográfica de resultados.

En resumen, el artículo tiene el interés de mostrar una herramienta de predicción de eficacia en otitis media, una patología cuyo tratamiento etiológico se realiza de forma empírica, que debería aplicarse siempre con los últimos datos de susceptibilidad disponibles de aislamientos óticos en un área geográfica determinada.

Bibliografía

1. Donaghey CE. CELLSIM: cell cycle simulation made easy. *Int Rev Cytol.* 1980;66:171–210.
2. Tom E, Schulman KA. Mathematical models in decision analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:65–73.
3. Mouton JW. Impact of pharmacodynamics on breakpoint selection for susceptibility testing. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:579–98.
4. Ambrose PG. Monte Carlo simulation in the evaluation of susceptibility breakpoints: predicting the future: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2006;26:129–34.
5. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:391–408.
6. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1–10.
7. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med.* 2000;160:1399–408.
8. Ruiz AI, Trocóniz IF, Canut A, Labora A, Martín-Herrero JE, Pedraz JL, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:167–73.
9. Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, Hare R, Banfield C, Andes D, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:13–22.
10. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965–72.
11. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2953–9.