

# Temas del futuro de la resistencia antimicrobiana

WILLIAM A. CRAIG\*

## RESUMEN

El aumento en la resistencia antimicrobiana entre patógenos respiratorios tiene el potencial de reducir la eficacia de esquemas estándar para muchos fármacos orales. La meta del tratamiento antimicrobiano es maximizar la actividad bactericida. El tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI es el indicador farmacocinético/farmacodinámico que determina la eficacia para  $\beta$ -lactámicos, macrólidos y trimetoprim-sulfametoxazol. Estudios en modelos animales sugieren que las concentraciones séricas de  $\beta$ -lactámicos necesitan exceder la CMI en aproximadamente la mitad del intervalo entre dosificaciones para obtener la máxima eficacia antimicrobiana. Estudios en niños con otitis media aguda también demuestran que las concentraciones séricas necesitan exceder la CMI en 40% o más del intervalo de dosificación para obtener curación bacteriológica en más de 85% de los pacientes. Con los  $\beta$ -lactámicos usados contra *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, esta meta se obtiene sólo con amoxicilina y amoxicilina/clavulanato. Para *Haemophilus influenzae*, varios  $\beta$ -lactámicos, incluyendo cefixima, cefpodoxima y amoxicilina/clavulanato, proporcionan concentraciones séricas con las mayores duraciones sobre la CMI. La resistencia antimicrobiana también ha estimulado la búsqueda de nuevos antimicrobianos potentes, regímenes de dosificación modificados pero efectivos y medidas de control de la resistencia, tales como el uso prudente, prácticas de control óptimo de la infección y vacunas para reducir la colonización y la infección subsecuente.

Palabras clave: tratamiento antimicrobiano, fármacos orales.

## ABSTRACT

Increasing antimicrobial resistance among respiratory pathogens has the potential to reduce the efficacy of standard dosage regimens for many oral drugs. The goal of antimicrobial therapy is to maximize bactericidal activity. The duration of time that serum concentrations exceed the MIC is the pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter that determines efficacy for  $\beta$ -lactams, macrolides, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Studies in animal models suggest that serum levels of  $\beta$ -lactams need to exceed the MIC for about half of the dosing interval to obtain maximum antimicrobial efficacy. Studies in children with acute otitis media also demonstrate that serum concentrations need to exceed the MIC for 40% or more of the dosing interval to obtain bacteriologic cure in over 85% of patients. With the oral  $\beta$ -lactams used against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, this goal is obtained only with amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. For *Haemophilus influenzae*, several  $\beta$ -lactams including cefixime, cefpodoxime, and amoxicillin/clavulanate provide serum levels with the longest durations above the MIC. Antimicrobial resistance has also stimulated the search for new potent antimicrobials, altered but effective dosing regimens, and resistance control measures, such as the prudent use, optimal infection control practice, and vaccines to reduce colonization and subsequent infection. © 1996 Elsevier Science Inc.

Key words: antimicrobial therapy, oral drugs.

## INTRODUCCIÓN

Es probable que el impacto del incremento en la resistencia antimicrobiana en el tratamiento de infecciones se observe primero en las del tracto respiratorio, ya que los esquemas de antimicrobianos orales producen un

índice terapéutico bajo entre las concentraciones antimicrobianas obtenidas en sitios de infección y, la concentración mínima inhibitoria (CMI) para muchos patógenos resistentes. Aunque es improbable que se observe un índice terapéutico bajo en neumonía que requiere tratamiento antimicrobiano parenteral, una mayor resistencia antimicrobiana entre varios patógenos respiratorios tiene el potencial de reducir la eficacia de muchos fármacos orales en otitis media, sinusitis y otras infecciones respiratorias. Esto, a su vez, estimula la necesidad

\* Antimicrobial resistance issues of the future. Traducido de Diagn Microb Infect Dis 1996;25:213-7.

de nuevos regímenes de dosificación, nuevos antimicrobianos que sean activos contra organismos resistentes y medidas para controlar la colonización y la infección.

### METAS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La meta del tratamiento antimicrobiano es maximizar la actividad bactericida contra el agente patógeno infeccioso. El solo inhibir al organismo puede permitir la recurrencia de la infección o la diseminación entre individuos. Para lograr un tratamiento óptimo es importante maximizar el parámetro farmacocinético/farmacodinámico que determina eficacia *in vivo*. El tiempo que las concentraciones séricas exceden la CMI es el parámetro más importante para la eficacia de  $\beta$ -lactámicos, macrólidos y trimetoprim-sulfametoazol, mientras que la relación del área bajo la curva (ABC) de la concentración sérica-tiempo/CMI es importante para la eficacia de los aminoglucósidos, quinolonas y azálidos [Vogelman y col., 1988; Leggett y col., 1989; Leggett y col., 1991; Craig y col., 1992]. Incluso si una fluoroquinolona y un  $\beta$ -lactámico tuvieran el mismo valor de la CMI, habría marcadas diferencias en la farmacodinámica, lo que sería importante en la definición del esquema terapéutico óptimo para cada clase de fármaco. Por ejemplo, las fluoroquinolonas muestran una actividad bactericida dependiente de la concentración [Ebert y Craig, 1990; Craig y Ebert, 1991] y la magnitud de la cantidad del fármaco para la cual un organismo está expuesto es importante en determinar la eficacia. Por otro lado, el efecto bactericida de los  $\beta$ -lactámicos dependen mínimamente de la concentración (es decir, altas concentraciones no tienen efectos bactericidas más rápidos y más extensos que concentraciones bajas). Por lo tanto, el tiempo en que las concentraciones séricas están arriba de la CMI es el parámetro farmacocinético/farmacodinámico más importante que determina la eficacia de los  $\beta$ -lactámicos.

### RELACIÓN CUANTITATIVA ENTRE EFICACIA Y TIEMPO SOBRE LA CMI

#### *Experimentos en modelos animales*

Una variedad de estudios se han realizado en modelos de infección en animales para determinar el impacto de la resistencia a la penicilina en la actividad *in vivo* de

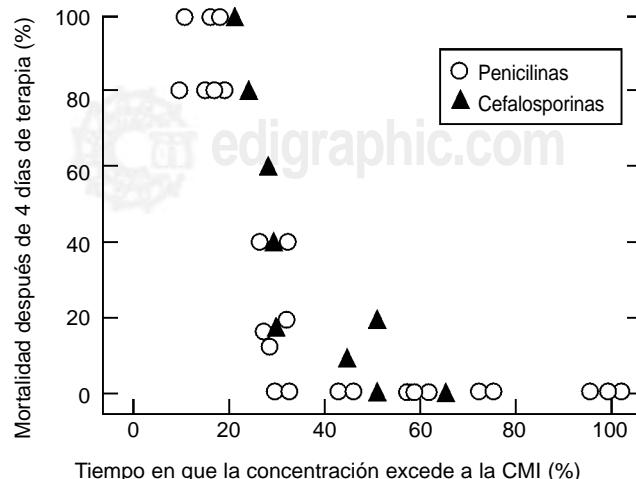


Figura 1. Relación entre el tiempo en que las concentraciones séricas de  $\beta$ -lactámicos exceden la CMI y la supervivencia en modelos animales infectados con *S. pneumoniae*. Datos obtenidos de Andes y col., 1995; Craig y col., 1993; Craig, 1995; Moine y col., 1994, y Urban y col., 1995.

los  $\beta$ -lactámicos [Craig y col., 1993; Moine y col., 1994; Andes y col., 1995; Craig, 1995; Urban y col., 1995]. Como se muestra en la figura 1, estos estudios con *Streptococcus pneumoniae* han demostrado una excelente relación entre supervivencia y tiempo en que las concentraciones séricas se mantienen por encima de la CMI. Cuando el tiempo sobre la CMI fue de 20 a 25% o menos, la supervivencia fue muy baja. Sin embargo, la tasa de supervivencia incrementó rápidamente a medida que el tiempo sobre la CMI se prolongaba, de manera que se alcanza una supervivencia de 90 a 100% cuando el tiempo por encima de la CMI es 40% o más del intervalo entre dosis. Se requirieron tiempos similares sobre la CMI para alcanzar eficacia contra cepas susceptibles, intermedias y resistentes a la penicilina. Si se considera el número de bacterias en lugar de la tasa de supervivencia, parece que las penicilinas requieren menos tiempo sobre la CMI que las cefalosporinas para alcanzar el mismo efecto [Craig y col., 1993; Craig y col., 1995; Urban y col., 1995]. Este último efecto puede relacionarse con una menor tasa de destrucción con las cefalosporinas.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

Para valorar la relación entre eficacia y el tiempo sobre la CMI en una situación clínica, la curación bac-

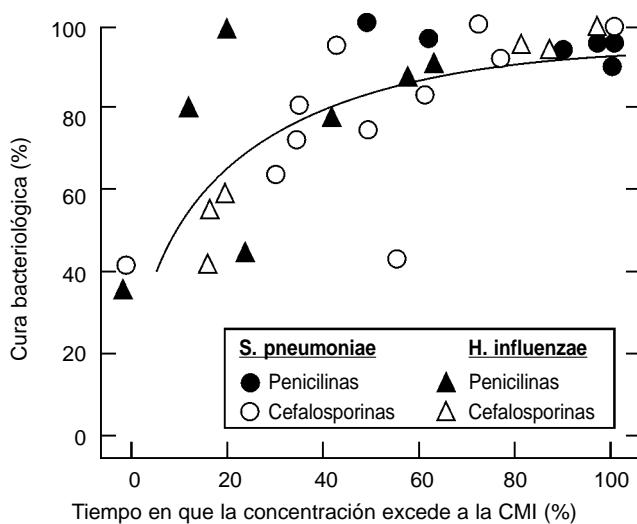


Figura 2. Relación entre el tiempo por encima de la CMI y la curación bacteriológica para varios *b*-lactámicos contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en pacientes con otitis media. Reproducido con permiso de Craig y Andes, 1996.

teriológica en pacientes con otitis media aguda se seleccionó como un indicador sensible de respuesta clínica exitosa. Existe un número razonable de estudios clínicos que han incluido timpanocentesis repetida de rutina de fluido del oído medio después de dos a seis días de tratamiento para determinar si el organismo ha sido erradicado [Howie y col., 1985; Howie, 1992; Klein, 1993; Dagan y col., 1995]. El tiempo sobre la CMI para cada uno de los esquemas de antibióticos usados en estos estudios se calculó de concentraciones séricas medias publicadas y los valores de la CMI reportados en la literatura. La figura 2 muestra la relación entre el tiempo sobre la CMI y la tasa de curación bacteriológica para muchos *b*-lactámicos contra *S. Pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en pacientes con otitis media [Craig y Andes, 1996]. La mayor parte de los estudios incluyeron *S. Pneumoniae* susceptible a la penicilina. Sin embargo, un estudio evaluó la eficacia de cefaclor y cefuroxima axetilo contra cepas intermedias a la penicilina [Dagan y col., 1995]. En general, se requirió un tiempo sobre la CMI mayor de 40% para alcanzar una tasa de curación bacteriológica de 85 a 100%.

La capacidad de las dosis estándares para adultos de muchos agentes orales de proporcionar concentra-

**Cuadro 1.** Tiempo por encima de la CMI (tiempo > CMI) para antibióticos *b*-lactámicos orales contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae* susceptibles a la penicilina\*.

Fármaco	Régimen	CMI <sub>90</sub>	S. pneumoniae		H. influenzae	
			Tiempo > CMI (%)	CMI <sub>90</sub> > CMI (%)	Tiempo > CMI (%)	CMI <sub>90</sub> > CMI (%)
Amoxicilina/ clavulanato	500 mg q8h	0.06	100	2	43	
Cefaclor	500 mg q8h	0.5	60	8	20	
Cefuroxima	500 mg q12h	0.12	75	2	35	
Cefprozil	500 mg q12h	0.25	75	8	21	
Loracarbef	400 mg q12h	0.5	50	8	17	
Cefpodoxima	200 mg q12h	0.25	83	0.12	100	
Cefixima	400 mg q24h	0.5	59	0.06	100	

\* Porcentajes basados en cálculos con datos de Craig, 1996; Doern y col., 1988; Meyers y col., 1996, y Spangler y col., 1994.

ciones sobre la CMI<sub>90</sub> de al menos 40% del intervalo de dosificación con *H. influenzae* y *S. pneumoniae* susceptible a la penicilina se muestra en el cuadro 1. Los datos farmacocinéticos y las CMI<sub>90</sub> se obtuvieron de resultados publicados en la literatura [Doern y col., 1988; Spangler y col., 1994; Craig, 1996; Meyers Y col., 1996]. El tiempo resultante sobre los valores de la CMI son ligeramente diferentes de los publicados con anterioridad para regímenes pediátricos de dosificación [Craig y Andes, 1996]. Contra *S. pneumoniae*, las concentraciones de la amoxicilina están sobre la CMI<sub>90</sub> en 100% del tiempo. Todas las cefalosporinas orales proporcionan niveles sobre la CMI de cepas susceptibles a la penicilina de al menos 50% del intervalo de dosificación. Por lo tanto, se esperaría que todos estos agentes orales produzcan eficacia similar contra tales cepas. Por el contrario, varias cefalosporinas orales proporcionan niveles sobre la CMI<sub>90</sub> en menos de 40% del intervalo de dosificación con *H. influenzae*. El valor de amoxicilina-clavulano es de 45%, mientras que dos cefalosporinas con los valores CMI más bajos, la cefixima y cefpodoxima, están arriba de la CMI<sub>90</sub> en todo el intervalo de dosificación.

El cuadro 2 muestra el tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de cepas de *S. pneumoniae* intermedias y resistentes a la penicilina. La amoxicilina parece ser el agente más potente contra cepas intermedias, cefprozil, cefuroxima y cef-

**Cuadro 2.** Tiempo por encima de la CMI para antibióticos  $\beta$ -lactámicos orales contra *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia (I) y resistente (R) a la penicilina\*.

Fármaco	Régimen	<i>S. pneumoniae</i> (I)		<i>S. pneumoniae</i> (R)	
		CMI <sub>50-90</sub>	Tiempo > CMI (%)	CMI <sub>50-90</sub>	Tiempo > CMI (%)
Amoxicilina	500 mg cada 8 horas	0.25-1	80-55	1-2	55-43
Cefaclor	500 mg cada 8 horas	8-16	20-0	32-64	0
Cefuroxima	500 mg cada 12 horas	0.5-2	55-35	4-8	25-0
Cefprozil	500 mg cada 12 horas	0.5-4	64-32	4-16	32-0
Loracarbef	400 mg cada 12 horas	2-16	33-0	16	0
Cefpodoxima	200 mg cada 12 horas	0.25-2	83-21	2-4	21-0
Cefixima	400 mg cada 24 horas	4-16	0	32-64	0

\* Porcentajes basados en cálculos con datos de Craig, 1996; Doern y col., 1988; Meyers y col., 1996, y Spangler y col., 1994.

podoxima también demuestran tiempos razonables sobre la CMI. Sin embargo, contra cepas resistentes, es probable que sólo la amoxicilina pruebe ser efectiva con base en los datos del tiempo por encima de la CMI. El uso de cefalosporinas orales con tiempos más cortos sobre la CMI puede contribuir al surgimiento continuo de cepas resistentes.

El tiempo sobre la CMI es también un parámetro farmacocinético/farmacodinámico importante para los antimicrobianos macrólidos. Como se muestra en el cuadro 3, la eficacia bactericida de eritromicina y claritromicina contra cepas susceptibles de *S.*

*pneumoniae* en pacientes con otitis media aguda fue de 93 y 100%, respectivamente [Howie, 1992; Klein, 1993]. Las dosis estándares usadas en estos estudios producen concentraciones séricas que exceden la CMI<sub>90</sub> en 88 a 100% del intervalo de dosificación. Por el contrario, la eficacia bactericida de estos fármacos en pacientes infectados con *H. influenzae* fue sólo de 15 a 20%. Estos escasos resultados son previstos si se considera que las concentraciones séricas nunca exceden los altos valores de la CMI<sub>90</sub> para *H. influenzae*.

Aunque con frecuencia se argumenta que son las concentraciones tisulares, más que las séricas, de los macrólidos las que deben tomarse en cuenta, también es importante recordar que la mayor parte del fármaco se localiza de manera intracelular en los tejidos, mientras que el organismo se localiza principalmente de manera extracelular.

#### NUEVOS REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN

Los objetivos de los nuevos esquemas son maximizar el tiempo por encima de la CMI y el apego. Aunque al incrementar la frecuencia de dosificación puede aumentar el tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI, la dosificación frecuente también puede reducir el apego y, por lo tanto, ir en detrimento de las metas terapéuticas originales. El nuevo régimen de dosificación más simple es usar mayores dosis con la misma frecuencia de dosificación. Actualmente se está utilizando este método en Francia y otras partes de Europa. Otra posibilidad es usar mayores dosis pero con una menor frecuencia de dosificación. Por ejemplo, en vez de usar amoxicilina en niños a 40 mg/kg/día dividido en tres dosis (aproximadamente 13 mg/kg cada 8 horas), la dosis diaria se duplica a 80 mg/kg/día, pero sólo se administra cada 12 horas (cada dosis de 40 mg/kg). Esto resulta en un triplicado de la dosis única y un tiempo prolongado sobre la CMI. De esta manera, el apego y el tiempo sobre la CMI pueden mejorar. Desafortunadamente, sin embargo, estos cambios en la dosificación no son posibles con todos los fármacos y algunos requieren un incremento en la dosis combinado con un aumento en la frecuencia de la dosificación.

**Cuadro 3.** Relación entre el tiempo por encima de la CMI y curación bacteriológica de antibióticos macrólidos en otitis media aguda\*.

Parámetros	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>	
	Eritromicina	Clarithromicina	Eritromicina	Clarithromicina
CIM <sub>90</sub>	0.06	0.06	8	4
Tiempo > CMI	88%	100%	0%	0%
Curación bacteriológica	14/15 (93%)	12/12 (100%)	3/20 (15%)	3/15 (20%)

\* Datos obtenidos de Craig y Andes, 1996; Howie, 1992, y Klein, 1993.

## NUEVOS ANTIMICROBIANOS

La mayor parte de las fluoroquinolonas actualmente en el mercado tienen una relación entre el ABC de 24 horas y la CMI insuficiente para asegurar eficacia máxima contra *S. pneumoniae* [Craig y Andes, 1995]. Sin embargo, algunos de los nuevos agentes en esta clase, los cuales se están estudiando en ensayos clínicos, parecen tener menores valores de la CMI ( $CMI_{90} = 0.06-0.5$  mg/mL) y, por lo tanto, deben tener relaciones ABC:CMI más efectivas. Otros nuevos antimicrobianos administrados vía oral con bajos valores de la CMI incluyen los naftiridonas ( $CMI_{90} = 0.12-0.25$  mg/mL), las glicilciclinas ( $CMI_{90} = 0.12-0.5$  mg/mL), las oxazolidinonas ( $CMI_{90} = 0.5-1.0$  mg/mL), los ketolidos ( $CMI_{90} = 0.0160-0.25$  mg/mL) y las estreptograminas ( $CMI_{90} = 0.25-2.0$  mg/mL).

## EL FUTURO

Un gran número de áreas requieren mayor investigación para controlar la resistencia antimicrobiana. Por ejemplo, aunque se reconoce que las quinolonas con una alta relación concentración pico/CMI (mayor de 8) pueden reducir el surgimiento de organismos resistentes, se dispone de muy pocos datos de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos para otros antimicrobianos que pueden contribuir a tal reducción. El impacto de la exposición a concentraciones del fármaco alternantes altas y bajas en el surgimiento de cepas mutantes deficientes de lisis de neumococos es otra área de investigación que debe expandir nuestro conocimiento en resistencia antimicrobiana. Además, se requieren mayores datos de los efectos a corto y largo plazo del tratamiento con diferentes fármacos en la flora y colonización nasofaríngeas con varios organismos resistentes. Puede haber diferencias en estos efectos entre fármacos bactericidas y los que producen sólo un efecto bacteriostático.

El uso prudente de agentes antimicrobianos es una medida de control necesaria para reducir la resistencia. Cursos más cortos de tratamiento y menor uso profiláctico pueden ser maneras de reducir el uso antimicrobiano para infecciones respiratorias. Las prácticas de control óptimo de infecciones en las guarderías y

hospitales pueden reducir la diseminación de organismos resistentes. Finalmente, existe un creciente interés en agentes tales como las vacunas que podrían reducir la unión de bacterias a la mucosa de la nasofaringe y, por lo tanto, disminuir la colonización y la enfermedad subsecuente.

## REFERENCIAS

1. Andes D, Urban A, Craig WA. *In-vivo* activity of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against penicillin-resistant pneumococci. Abstract A82. In: Proceedings and Abstracts of the 55<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
2. Craig WA, Ebert SC. Killing and growth of bacteria *in vitro*: A review. *Scand J Infect Dis* 1991; 74: S63-70.
3. Craig W, Rickardsdottir S, Watanabe Y. *In-vivo* and *in-vitro* postantibiotic effects (PAEs) of azithromycin. Abstract. In: Program and Abstracts of the 32<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992.
4. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC required for efficacy of beta-lactams in animal infection models. Abstract 86. In: Proceedings and Abstracts of the 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993.
5. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89-96.
6. Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* 1995; 79: 497-508.
7. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-9.
8. Craig WA. Penicillins. In: Andriole V, editor. Current infectious diseases drugs. Philadelphia: Current Medicine, 1996: 62-104.
9. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, Lang R, Goshen S, Greenberg D, *et al.* Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media (AOM) caused by intermediate penicillin-resistant pneumococci (I-PRP). Abstract LB-25. In: Proceedings and Abstracts of the 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
10. Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C. National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 180-5.
11. Ebert SC, Craig WA. Pharmacodynamic properties of antibiotics: Application to drug monitoring and dosage regimen design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 6: 319-26.
12. Howie VM, Dillard KRD, Lawrence B. *In vivo* sensitivity test in otitis media: Efficacy of antibiotics. *Pediatr* 1985; 75: 8-13.
13. Howie V. Eradication of bacterial pathogens from middle ear infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14: S209-11.

14. Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 973-5.
15. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelman B, Calame W, *et al.* Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989; 159: 217-23.
16. Leggett JE, Ebert S, Fantin B, Craig WA. Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactams, aminoglycoside and quinolone antibiotics and pneumonitis models. *Scand J Infect Dis* 1991; 74: S179-84.
17. Meyers BR, Gurtman AC, Farrington JM. Cephalosporins. In: Andriole V, editor. *Current infectious disease drugs*. Philadelphia: Current Medicine 1996: 13-61.
18. Moine P, Vallee E, Azoulay-Dupouy E, Bourget P, Bedos JP, Bauchet J, *et al.* *In vivo* efficacy of a broad-spectrum cephalosporin, ceftriaxone, against penicillin-susceptible and-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1953-8.
19. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. *In vitro* susceptibilities of 185 penicillin-susceptible and-resistant pneumococci to WY 49605 (SUN/SY 5555), a new oral penem, compared with those to penicillin G, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefixime, cefaclor, cefpodoxime, cefuroxime, and cefdinir. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2902-4.
20. Urban A, Andes D, Craig WA. *In-vivo* activity of cefpodoxime against penicillin-resistant pneumococci. Abstract 2229. In: Final Program and Abstracts of the 19<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy. Ottawa, Canada: Canadian Infectious Disease Society, 1995.
21. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988; 158: 831-47.