

# Selección de bacterias resistentes a los antibióticos: factores microbiológicos y farmacológicos



Francisco Soriano

Departamento de Microbiología Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

El principal objetivo de la terapéutica antimicrobiana es conseguir la erradicación del patógeno responsable de la enfermedad infecciosa. Junto a este objetivo, se espera que los antibióticos carezcan de efectos adversos importantes y que tengan un coste razonable. Sin embargo, el problema de la resistencia bacteriana hace que estos fármacos tengan que tener, además, una baja capacidad de seleccionar mutantes resistentes. Se trata de evitar tanto el fracaso terapéutico por la selección de mutantes resistentes como los efectos adversos sobre la flora saprófita y ambiental.

El desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos se ve favorecido por características intrínsecas de los fármacos y microorganismos, peculiaridades del foco infeccioso, farmacodinamia y naturaleza del huésped (existencia de inmunodepresión, etc.). En este artículo se realiza una revisión de las tres primeras características que influyen en dicha selección.

## Características intrínsecas de los fármacos y de los microorganismos

Cuando aparecen resistencias bacterianas por mutaciones en un solo paso, la concentración mínima inhibitoria (CMI) aumenta sólo ligeramente (3 o 4 veces) lo que hace que, dependiendo de la susceptibilidad inicial al antibiótico, la bacteria caiga o no en la categoría de resistente. Por tanto, el riesgo de aparición de una resistencia con trascendencia clínica es mayor en aquellos microorganismos que, inicialmente, son sólo de forma «marginal» sensibles al antibiótico. Por esta razón las resistencias aparecen más a menudo en determinados géneros bacterianos, como *Pseudomonas* y en antibióticos «marginamente» activos frente a estos microorganismos, como las quinolonas. En el caso de *Streptococcus pneumoniae* expuesto a trovafloxacin y ciprofloxacino se produce una selección en un solo paso de mutantes resistentes que, debido a la mayor actividad intrínseca de trovafloxacin, puede hacer que la bacteria se siga considerando sensible a esta quinolona pero no a ciprofloxacino por haber alcanzado valores insuperables desde el punto de vista farmacológico<sup>1</sup>. A pesar de ello, la resistencia de *S. pneumoniae* a las nuevas fluoroquinolonas no es muy elevada, ya que ocurre con baja frecuencia ( $10^{-8}$  a  $10^{-9}$ ) y porque, posiblemente, el huésped es capaz de eliminar de forma eficaz estas variantes<sup>2</sup>.

Un concepto interesante y recientemente acuñado es el de concentración preventiva de mutaciones (CPM), que es la mínima concentración de antibiótico que impide el creci-

miento de mutantes resistentes en un solo paso cuando el microorganismo en cuestión se expone, en inóculo elevado (p. ej.,  $10^{10}$  células), al antimicrobiano<sup>3</sup>. Esta concentración de antibiótico es superior a la CMI ya que ésta se determina con inóculos más bajos y el antimicrobiano inhibe los microorganismos susceptibles presentes en la población bacteriana. De esta manera, se establece lo que se conoce como «ventana de selección de mutantes» (entre la CPM y la CMI) impidiéndose la selección de estos mutantes por concentraciones de antibiótico iguales o superiores a la CPM. Sólo la aparición de dos o más mutaciones, que requeriría la existencia de inóculos mucho más elevados (p. ej., alrededor de  $10^{14}$  células), favorecería la selección de cepas con alto nivel de resistencia que no serían inhibidas por la CPM. Con objeto de prevenir el desarrollo de resistencias, especialmente durante el tratamiento, sería deseable que las CPM y CMI de los antibióticos estuviesen muy próximas; es decir que se estreche la «ventana de selección de mutantes» y, si fuese posible, coincidan con lo que dicha ventana se cerraría. Esto se ha conseguido parcialmente con algunas fluoroquinolonas activas frente a *Staphylococcus aureus*<sup>3</sup> y otros microorganismos. En el caso de antibióticos donde sea imposible conseguir concentraciones séricas/tisulares iguales o superiores a la CPM se debe plantear la posibilidad de realizar un tratamiento combinado.

Algunas bacterias (p. ej., *Enterobacter*) suelen ser sensibles a ciertos betalactámicos (cefazidima) aunque produzcan pequeñas cantidades de betalactamasa en ausencia de antibiótico. La desrepresión inducida por el propio antibiótico conduce a una mayor elaboración de betalactamasa convirtiendo a la cepa en totalmente resistente lo que supone un grave riesgo de fracaso terapéutico. Esta desrepresión se produce más fácilmente a concentraciones inferiores a la CMI, como ocurre con frecuencia *in vivo*<sup>4</sup>. El efecto bactericida de los antibióticos también es muy importante, pues aquellos que erradican el patógeno de forma rápida presentan un menor riesgo de selección de resistencias<sup>5</sup>.

La selección de mutantes resistentes depende tanto del antibiótico como del microorganismo. Por ejemplo, se conoce que la capacidad selectiva de la rifampicina es mucho mayor que la de otros muchos antibióticos. En el caso de las quinolonas se ha demostrado que la resistencia ocurre con más frecuencia en *Pseudomonas aeruginosa* (ca.  $10^{-5}$ ) que en *Escherichia coli* (ca.  $10^{-8}$ )<sup>6</sup>. En gérmenes grampositivos, como *S. pneumoniae*, se ha demostrado recientemente que cefprozilo y azitromicina seleccionan mutantes resistentes *in vitro* de forma más eficaz que ceftriaxona<sup>7</sup>.

La aparición de resistencia cruzada entre antibióticos de distintas familias es también un fenómeno importante a considerar. En *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistentes a metilicina, la resistencia inducida a aminoglucósidos da lugar a resistencia sólo a estos antibióticos. Sin embargo la resistencia inducida a ciprofloxacino en *P. aeruginosa* da lugar a resistencia a este fármaco pero también a imipenem, cefepima y ampicacina. La resistencia inducida a ciprofloxacino en *S. aureus* resistente a metilicina da lugar a resistencia a la quinolona pero también a tetraciclina, imipenem, ácido fusídico y gentamicina<sup>8</sup>.

**Palabras clave:** Selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos. Dosificación de antibióticos.

**Key words:** Selection of antibiotic-resistant organisms. Antibiotic dosage.

Correspondencia: Dr. F. Soriano.  
Departamento de Microbiología Médica. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

Recibido el 13-6-2001; aceptado para su publicación el 20-7-2001.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 632-636

La resistencia disociada también influye en la aparición de cepas con diverso grado de resistencia entre fármacos de la misma familia. Así, por ejemplo, se ha demostrado que mutantes de *S. aureus* resistentes a las quinolonas, tras inducción con ofloxacino, demuestran mayor resistencia a grepafloxacino que a ciprofloxacino<sup>9</sup>. En el caso de *S. pneumoniae*, ciprofloxacino se afecta en mutaciones en un solo paso más que ofloxacino, levofloxacino, esparfloxacino, clinafloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino y trovafloxacino<sup>1</sup>. La base de esta resistencia disociada no es bien conocida pero parece estar en relación con la expresión fenotípica de algunas mutaciones. Así, se sabe que en *S. aureus* se producen mutaciones específicas simples en *gyrA* y *gyrB* que no producen alteraciones en las CMI de ciprofloxacino, norfloxacino o esparfloxacino (mutaciones silentes). Sin embargo, una mutación en el gen de la topoisomerasa IV (*grlA*) aumenta la CMI de ciprofloxacino y norfloxacino pero no la de esparfloxacino. La combinación de las mutaciones silentes (*gyrA* y *gyrB*) con la de *grlA* aumenta considerablemente la CMI de esparfloxacino pero menos la de ciprofloxacino y norfloxacino<sup>10</sup>.

### Peculiaridades del foco infeccioso

La cantidad de microorganismos en el foco infeccioso, así como la presencia de cuerpos extraños, influyen no sólo en la eficacia de los antibióticos sino en el riesgo de selección de mutantes resistentes a los mismos. La CMI es el principal parámetro microbiológico utilizado para predecir la eficacia de los antibióticos. Sin embargo, es bien conocido que la CMI puede variar de acuerdo con el tamaño del inóculo utilizado, especialmente en el caso de algunos betalactámicos<sup>11</sup>. Estudios en modelos animales de infección por *E. coli* han demostrado que los parámetros farmacodinámicos que habitualmente se aceptan como correlacionados con eficacia terapéutica son matemáticamente precisos, para antibióticos betalactámicos, cuando los valores de la CMI utilizados son aquellos obtenidos con inóculos bacterianos más elevados que los generalmente recomendados<sup>11,12</sup>. En el tratamiento de la sepsis peritoneal por *P. aeruginosa* en el ratón, tratado con ciprofloxacino y ofloxacino se ha podido demostrar la aparición de resistencias empleando un inóculo de  $1,5 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias (UFC) mientras que este fenómeno no ocurría con un inóculo 1.000 veces menor. Igualmente, en el mismo modelo animal se pudo constatar que la adición de talco junto con el inóculo bacteriano favorecía la aparición de resistencias<sup>13</sup>. En muchas infecciones la cantidad de microorganismos presentes en el foco infeccioso puede superar  $10^{10}$  células/ml. Puesto que las CMI se determinan con inóculos bajos ( $< 10^5$  UFC/ml) está claro que esta determinación puede no detectar la presencia de mutantes resistentes en un solo paso. Si la concentración de antibiótico no alcanza la CPM existe el riesgo de que se puedan seleccionar mutantes resistentes que conduzcan al fracaso terapéutico<sup>14</sup>.

### Farmacodinamia

Durante los últimos 25 años se ha descubierto la relación existente entre ciertos parámetros farmacodinámicos y la eficacia terapéutica de los antibióticos. No obstante, como ciencia joven que es, todavía no existen datos suficientes como para poder hacer generalizaciones y obtener conclusiones definitivas. Hay que tener en cuenta que la gran mayoría de los datos de que disponemos proceden de estudios *in vitro* y de modelos experimentales de infección en animales muy diferentes. Por razones éticas, los estudios en humanos son más difíciles de

llevar a cabo aunque es posible obtener algunos datos a partir de algunos ensayos clínicos bien diseñados.

Los estudios farmacodinámicos han permitido clasificar a los antimicrobianos en aquellos que ejercen su actividad de forma «dependiente de la concentración» o «dependiente del tiempo»<sup>15</sup>.

**Antibióticos con efecto «dependiente de la concentración»** (aminoglucósidos, quinolonas, azitromicina, claritromicina, telitromicina, daptomicina, metronidazol)

En estos antibióticos son el cociente inhibitorio (CI = concentración sérica máxima/CMI) y el área bajo la curva (ABC)/CMI los parámetros que mejor se correlacionan con la eficacia terapéutica. Cuanto mayores sean estos cocientes mayores son las probabilidades de conseguir éxito terapéutico y, al mismo tiempo, menores son las posibilidades de seleccionar mutantes resistentes.

**Cociente inhibitorio.** Estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado que la eficacia de los aminoglucósidos está en relación con un CI elevado<sup>16</sup>. Por tanto, uno de los objetivos en la utilización de estos antibióticos ha sido el administrar la dosis más alta tolerable. Además, CI entre 8 y 10 previenen la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento<sup>17,18</sup>. En la tabla 1 se resumen los parámetros farmacodinámicos que, para antibióticos con efecto dependiente de la concentración, mejor se correlacionan con un menor riesgo de selección de mutantes resistentes. Cuando las CMI de los antibióticos frente a determinados patógenos son elevadas (aunque caigan dentro del intervalo de susceptibilidad) la posibilidad de conseguir CI  $> 8$  se hace difícil a menos que la infección se localice en un órgano en donde el antibiótico se concentre. En caso contrario existe el riesgo de selección de mutantes resistentes, por lo que, en tales circunstancias, debería evitarse la monoterapia con estos antibióticos.

En el caso de las quinolonas se ha demostrado que CI elevados también se correlacionan con eficacia terapéutica. En un modelo de sepsis en rata neutropénica se ha podido comprobar la necesidad de administrar estos antimicrobianos de tal forma que se obtengan CI entre 8 y 10 para conseguir la curación del proceso<sup>19</sup>. Estos CI pueden ser muy difíciles de conseguir en el ser humano, especialmente cuando la infección se debe a microorganismos «marginamente» sensibles. Se ha demostrado que CI entre 8 y 10 son capaces de prevenir, tanto en modelos experimentales como en clínica humana, la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento<sup>17,18,20,21</sup>. En el caso concreto de *S. pneumoniae* se ha establecido que CI  $\geq 8$  reducen la aparición de resistencia<sup>22</sup>. Como ya se ha señalado, CI elevados no sólo superan la CMI del patógeno sino que pueden alcanzar la CPM, evitando por tanto la selección de mutantes resistentes en un solo paso.

**Cociente ABC/CMI.** La necesidad de obtener un adecuado cociente ABC/CMI en el caso de los aminoglucósidos se ha demostrado en modelos animales<sup>23,24</sup>. En general, se consi-

TABLA 1

**Datos farmacodinámicos relacionados con la prevención de selección de resistencias a los aminoglucósidos y quinolonas**

Antibiótico	Microorganismo	C <sub>máx</sub> /CMI	ABC/CMI
Aminoglucósidos Quinolonas	Bacilos gramnegativos	8-10	$> 125$
	Bacilos gramnegativos	8-10	$> 125$
	<i>S. pneumoniae</i>	$\geq 8$	$\geq 30$
	<i>Bacteroides</i> spp.		$\geq 50$

CMI: concentración mínima inhibitoria; ABC: área bajo la curva.

dera necesario obtener cocientes ABC/CMI superiores a 125 tanto para conseguir el éxito terapéutico como para prevenir la aparición de resistencias. Sin embargo, debido al estrecho margen terapéutico de estos antibióticos resulta muy difícil obtener estos cocientes, por lo que para evitar la aparición de resistencias estos antibióticos deberían utilizarse en combinación. Un ABC/CMI < 125 se ha asociado con riesgo de selección de mutantes resistentes<sup>4</sup>.

Por lo que respecta a las quinolonas se ha demostrado que un cociente ABC/CMI  $\geq 125$  se correlacionaba, en seres humanos, con eficacia terapéutica en neumonías por bacilos gramnegativos, mientras que cuando el cociente era inferior a 100 aparecía una tasa mayor de desarrollo de resistencia<sup>4,21,25,26</sup>. En uno de estos trabajos<sup>21</sup> se demostró que la aparición de mutantes resistentes era de menos del 10% después de 13 días de exposición al antibiótico dosificado para alcanzar un cociente ABC/CMI > 100 pero la resistencia alcanzaba hasta el 60% a los mismos días si el antibiótico se dosificaba de manera que el cociente ABC/CMI era < 100. La correlación entre este cociente y el éxito terapéutico también se ha demostrado en modelos experimentales de neumonía, peritonitis, infección muscular y sepsis en roedores<sup>8,13,23</sup>. Un ABC/CMI  $\geq 100$  también se ha correlacionado con éxito terapéutico por otros autores<sup>27</sup>. Concentraciones elevadas de quinolonas (que darían cocientes ABC/CMI elevados) serían capaces de destruir no sólo al organismo parental sino a posibles mutantes en un solo paso menos susceptibles.

Para bacterias grampositivas parece que, para conseguir la curación, no sería necesario obtener un cociente ABC/CMI tan elevado como en el caso de los bacilos gramnegativos. Tanto por estudios *in vitro* como en modelos animales se ha podido establecer que para erradicar *S. pneumoniae* bastaría con un cociente ABC/CMI  $\geq 30$ <sup>28-31</sup> y que cocientes de menos de 30 se asocian a una reducción del efecto bactericida de las quinolonas y, en algunos casos, a recrecimiento<sup>29,32,33</sup>.

En el caso de bacterias anaerobias existen datos que sugieren que, para las nuevas fluorquinolonas con actividad antianaeróbica, es necesario obtener cocientes ABC/CMI > 50 para prevenir la selección de mutantes resistentes de *Bacteroides fragilis* y *B. thetaiotaomicron*<sup>34</sup>.

Todo lo anterior sugiere que la actividad de las fluoroquinolonas, tanto en lo que se refiere a la eficacia como a la capacidad para evitar la selección de mutantes resistentes, es específica de quinolona y patógeno.

El cociente ABC/CMI también es aplicable a antibióticos con efecto dependiente del tiempo, como los betalactámicos. Su eficacia se ha puesto en relación con dosificaciones que permitan alcanzar cocientes ABC/CMI > 200<sup>4,12</sup> pero, al ser antibióticos con acción bactericida dependiente del tiempo, requieren más tiempo que las quinolonas para erradicar al patógeno<sup>4</sup>.

*Antibióticos con efecto «dependiente del tiempo» (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactámicos, vancomicina, eritromicina, claritromicina, clindamicina)*

Desde prácticamente el comienzo de la era antibiótica se demostró, en modelos experimentales de infección, que la eficacia de la bencilpenicilina estaba en relación con el tiempo que la concentración sérica se encontraba por encima de la CMI del patógeno<sup>35</sup>. Posteriormente, se demostró en diversos modelos experimentales que este parámetro era igualmente aplicable a las cefalosporinas<sup>12,23,24</sup>.

En estudios en modelos animales infectados con *S. aureus* se ha demostrado que, para conseguir el éxito terapéutico, es preciso que las concentraciones séricas del betalactámi-

TABLA 2

#### Datos farmacodinámicos relacionados con la prevención de selección de resistencias a los betalactámicos

Antibiótico	Concentración sérica máxima
Amoxicilina	> 4 × CMI
Cefalosporinas	> 16 × CMI

co superen la CMI del patógeno durante más del 40% del intervalo de dosificación<sup>36</sup>. Para *S. pneumoniae* y enterobacterias, el efecto máximo se observa cuando las concentraciones séricas del antibiótico superan la CMI en un 60-70% del intervalo de dosificación<sup>36</sup>.

En un modelo de neumonía por *Klebsiella pneumoniae* en ratón con neutropenia, también se ha demostrado esta correlación dependiente del tiempo al requerirse que las concentraciones séricas de cefotaxima debían superar la CMI de la bacteria en un 30-50% del intervalo de dosificación (mejor con un 60-70%)<sup>36</sup>.

En el modelo experimental de peritonitis en el ratón inducida por *S. pneumoniae* se ha demostrado que los antibióticos betalactámicos precisan de unas concentraciones séricas  $\geq 40$ -50% del intervalo de dosificación para evitar la mortalidad<sup>27</sup>. Se han obtenido resultados similares en un modelo de endocarditis experimental inducida por *S. pneumoniae*<sup>37</sup>.

Por lo que respecta al riesgo de selección de mutantes resistentes, se considera que es más elevado si las concentraciones séricas son < 4 × CMI en el caso de la amoxicilina y  $\leq 16$  × CMI para cefalosporinas<sup>38</sup> (tabla 2). Lógicamente, estas concentraciones están relacionadas con el ABC/CMI y tiempo en que dichas concentraciones superan la CMI del patógeno. En modelos experimentales de otitis por *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* se ha corroborado la utilidad de este parámetro si bien se ha comprobado que los parámetros farmacodinámicos en el propio oído medio se correlacionan mejor con la eficacia terapéutica que cuando se utiliza la farmacocinética sérica<sup>39</sup>. Esto es especialmente importante en las otitis medias causadas por organismos que inducen menos inflamación (*H. influenzae*) y, por consiguiente, la penetración de los antibióticos en el oído medio es menor<sup>39</sup>.

En seres humanos se ha comprobado que para conseguir la curación bacteriológica (*S. pneumoniae* y *H. influenzae*) en casos de otitis media aguda es preciso conseguir concentraciones séricas  $\geq 40\%$  de penicilinas y macrólidos y ligeramente superior ( $\geq 50\%$ ) con cefalosporinas<sup>36,40</sup>.

Con las dosis habitualmente empleadas de penicilinas es relativamente fácil conseguir, durante suficiente tiempo, concentraciones séricas por encima de la CMI habitual de *S. pneumoniae*. Esto explica la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la neumonía grave producida por neumococos, incluso con un grado moderado de resistencia a este antibiótico<sup>41</sup>.

En el tratamiento de la osteomielitis crónica también se ha documentado la eficacia de los antibióticos betalactámicos cuando se dosifican de tal forma que el antibiótico continúa siendo detectable en el «valle»<sup>42,43</sup>, prueba que el tiempo por encima de la CMI es un parámetro que se correlaciona con la eficacia terapéutica.

En el caso de eritromicina y claritromicina se ha sugerido que las concentraciones séricas deberían exceder la CMI<sub>90</sub> en un 88-100% el intervalo de dosificación para conseguir el éxito terapéutico en seres humanos<sup>40,44,45</sup>.

Cepas de *S. pneumoniae* insensibles a la penicilina han sido aisladas del oído medio de niños con otitis media aguda, especialmente en aquellos tratados repetidamente con antibióticos<sup>46,47</sup>. Es cuestionable la utilidad de los estudios

de la flora nasofaríngea para predecir la etiología de la otitis media aguda, pero estas investigaciones sirven para conocer el impacto de los antibióticos sobre las tasas de colonización por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*<sup>48</sup>.

El efecto de los antibióticos betalactámicos y otros sobre las tasas de colonización faríngea por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* en niños tratados por diferentes tipos de infección respiratoria ha permitido valorar el efecto *in vivo* de estos antibióticos. De forma reciente se ha demostrado que la amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefpodoxima reducen la tasa de colonización por *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* y no así la de *H. influenzae*. El cefaclor reduce la tasa de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* pero no así la de *S. pneumoniae*. Cefuroxima y cefixima reducen las tasas de *M. catarrhalis* pero no la de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*<sup>49</sup>. Por otra parte en este mismo estudio se demostró que los niños que recibieron amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefpodoxima presentaron, en la segunda visita, un incremento en las tasas de colonización faríngea por neumococos con sensibilidad disminuida o resistentes a penicilina y eritromicina a pesar de haber utilizado estos antibióticos a dosis relativamente elevadas (80 mg/kg/día de amoxicilina con o sin ácido clavulánico y 8 mg/kg/día de cefpodoxima)<sup>49</sup>. Este hecho confirma que dosis altas de antibióticos que alcancen concentraciones séricas/tisulares próximas a la CPM pueden evitar el fracaso terapéutico por selección de mutantes resistentes, pero seguramente no evitan la inexorable selección de cepas resistentes entre la flora saprófita que posteriormente puede convertirse en patógena.

La eliminación de la colonización faríngea de neumococo y *H. influenzae* en niños tratados por otitis media aguda con amoxicilina-ácido clavulánico o azitromicina también ha demostrado algunos hechos de interés. La eliminación de *S. pneumoniae* con amoxicilina-ácido clavulánico depende de la susceptibilidad de esta bacteria al betalactámico, siendo total en los casos de cepas totalmente sensibles a la penicilina pero con fracasos progresivos a medida que las cepas son menos sensibles a la penicilina. La amoxicilina-ácido clavulánico fue capaz de eliminar cerca del 60% de los casos con *H. influenzae*. La azitromicina eliminó el 45,7% de los neumococos y sólo en aquellos casos en que la bacteria era sensible a este antibiótico. La azitromicina, como era de esperar, eliminó *H. influenzae* en un porcentaje reducido de casos (27,3%)<sup>50</sup>.

Todos estos estudios sirven para valorar el efecto *in vivo* de los antibióticos, particularmente de aquellos más a menudo utilizados en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Los principales organismos a combatir (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) representan un grave riesgo para la salud y un problema terapéutico de gravedad creciente. Los estudios de susceptibilidad *in vitro* sirven para detectar las resistencias insalvables que algunos de estos microorganismos han desarrollado. No obstante, incluso con poblaciones bacterianas muy numerosas, la fracción de células mutantes es generalmente tan pequeña que puede ser eliminada por las defensas del huésped si el antibiótico administrado elimina las células «salvajes». Sin embargo, ciclos repetidos de tratamiento que induzcan una presión selectiva pueden desencadenar la expansión de células resistentes. Sería deseable que los nuevos antibióticos tuviesen una farmacocinética que permitiese alcanzar concentraciones séricas y tisulares iguales o mayores a la CPM. De esta forma, podrían eliminarse las bacterias con resistencia moderada, consecuencia de mutaciones en un solo paso.

Para predecir la curación y diseñar las dosis de los antibióti-

TABLA 3

### Estrategias para retrasar la selección de mutantes resistentes a los antibióticos

1. Restringir su uso como aditivo a los piensos
2. Restringir su uso en agricultura
3. Restringir su uso en profilaxis
4. Administrar antibióticos sólo cuando sea necesario
5. Administrar el antibiótico más adecuado para cada tipo de infección
6. Administrar los antibióticos en dosis altas (concentraciones  $\geq$  CPM)
7. Utilizar asociaciones cuando el riesgo sea elevado
8. Mejorar las medidas de prevención y control de la infección

CPM: concentración preventiva de mutaciones.

cos es preciso realizar aproximaciones farmacodinámicas de los mismos. La exposición de las bacterias a concentraciones subóptimas de los antibióticos es la principal causa del desarrollo de resistencias. Para tratar de retrasar la selección de mutantes resistentes a los antibióticos se han propuesto diferentes estrategias que pueden ser resumidas en: a) restricción del uso de antibióticos; b) elección del antibiótico más adecuado para cada tipo de infección y microorganismo responsable; c) dosificación que permita alcanzar concentraciones séricas iguales o superiores a la CPM para el patógeno concreto; d) utilizar tratamientos combinados con antibióticos que presenten una farmacocinética complementaria si existe un riesgo elevado de selección de resistencias, y e) utilizar medidas eficaces para la prevención y control de la infección (tabla 3). Estas medidas pueden servir para tratar de conseguir el éxito terapéutico, evitando la selección de mutantes resistentes, así como para respetar al máximo la flora saprófita y ambiental, así como su bajo grado de resistencia.

### Conclusiones

El desarrollo de resistencias bacterias a los antibióticos es un hecho que causa profunda preocupación. Dicha resistencia se debe a las características intrínsecas de los fármacos y de los propios microorganismos. El uso de antibióticos marginalmente activos frente a determinados patógenos es una de las causas principales de la selección de mutantes resistentes en un solo paso. Una dosificación que permita conseguir concentraciones elevadas del antibiótico, no sólo en el foco infeccioso sino en áreas normalmente colonizadas, puede impedir dicho fenómeno selectivo, alcanzándose lo que se conoce como concentración preventiva de mutaciones. Otros fenómenos que deben tenerse en cuenta son la resistencia disociada y las peculiaridades del foco infeccioso (cantidad de microorganismos presentes, estado metabólico, pH, potencial de óxido-reducción, presencia de cuerpos extraños, etc.). Para retrasar dicho proceso selectivo, los antibióticos con efecto bactericida dependiente de la concentración (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, etc.) deberían dosificarse de tal forma que dieran lugar a CI entre 8 y 10 o cocientes ABC/CMI  $> 100$  excepto en el caso de ciertos microorganismos, como *S. pneumoniae*, en donde bastaría un cociente ABC/CMI  $\geq 30$ . Los antibióticos con efecto bactericida dependiente del tiempo (fundamentalmente betalactámicos) deberían administrarse buscando que las concentraciones séricas excedan la CMI del patógeno durante más del 40% del intervalo de dosificación.

El antibiótico «ideal» no sólo debe conseguir erradicar al patógeno responsable de la enfermedad infecciosa, carecer de efectos adversos importantes y tener un coste razonable, sino que debe poseer escasa capacidad de selección de mutantes resistentes y, por el bien del medio ambiente, ser biodegradable.



# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Thomson KS. Minimizing quinolone resistance: are the new agents more or less likely to cause resistance? *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 719-723.
- Williams JD, Sefton AM. The prevention of antibiotic resistance during treatment. *Infection* 1999; 27 (Supl 2): 29-31.
- Dong Y, Zhao X, Domagala J, Drlaca K. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1756-1758.
- Schentag JJ. Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J Chemother* 1999; 11: 426-439.
- Li RC, Nix DE, Schentag JJ. Pharmacodynamic modeling of bacterial kinetics:  $\beta$ -lactam antibiotics against *Escherichia coli*. *J Pharm Sci* 1994; 83: 970-975.
- Duckworth GJ, Williams JD. Frequency of appearance of resistant variants to norfloxacin and nalidixic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13 (Supl 1 B): 33-38.
- Nagai K, Davies TA, Dewasse BE, Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. *In vitro* development of resistance to ceftriaxone, cefprozil and azithromycin in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 909-915.
- Fung-Tomc J, Kolek B, Bonner DP. Ciprofloxacin- induced, low-level resistance to structurally unrelated antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1289-1296.
- Thomson KS, Sanders CC. Dissociated resistance among fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 20: 95-100.
- Fournier B, Hooper DC. Mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase of *Staphylococcus aureus*: novel pleiotropic effects on quinolone and coumarin activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 121-128.
- Soriano F. Optimal dosage of  $\beta$ -lactam antibiotics: time above the MIC and inoculum effect. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 566-569.
- Soriano F, García-Corbeira P, Ponte C, Fernández-Roblas R, Gadea I. Correlation of pharmacodynamic parameters of five  $\beta$ -lactam antibiotics with therapeutic efficacy in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2686-2690.
- Michéa-Hanzehpour M, Auckenthaler R, Regamey P, Pechere JC. Resistance occurring after fluoroquinolone therapy of experimental *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1803-1808.
- Drlaca K. A strategy for fighting antibiotic resistance. *ASM News* 2001; 67: 27-33.
- Shah PM, Junghanns W, Stille W. Dosis-Wirkungs-Beziehung der Bakterizidie bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101: 325-328.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-99.
- Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1054-1060.
- Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991; 91: 462-470.
- Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas sepsis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 483-490.
- Dudley MN, Blaser J, Gilbert D, Mayer KH, Zinner SH. Combination therapy with ciprofloxacin plus azlocillin against *Pseudomonas aeruginosa*: effect of simultaneous versus staggered administration in an in vitro model of infection. *J Infect Dis* 1991; 164: 499-506.
- Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-527.
- Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 213-217.
- Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelmann B, Calame W et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonia and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989; 159: 281-292.
- 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: 831-847.
- Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-1081.
- Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentag JJ. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2269-2273.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
- Ibrahim KH, Hovde LB, Brown GH, Rotschafer JC. Levofloxacin pharmacodynamics vs. *Streptococcus pneumoniae*. En: Program and Abstracts of the Thirty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, 1999. Resumen 2033; 50. Washington, DC: American Society for Microbiology.
- Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintilliani R et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 672-677.
- Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 79-86.
- Woodnutt G. Pharmacodynamics to combat resistance. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Supl T1): 25-31.
- Coyle EA, Rybak MA. Evaluation of the activity of the newer fluorquinolones against ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. En: Program and Abstracts of the Thirty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1999. Resumen 18; 5. Washington, DC: American Society for Microbiology.
- Hershberger E, Rybak MJ. Activities of trovafloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 598-601.
- Peterson ML, Hovde LB, Wright DH, Hoang AD, Rotschafer JC. Pharmacodynamic outcome parameters as predictors for fluoroquinolones in the treatment of anaerobic infections. En: Program and Abstracts of the Ninety-Eighth General Meeting, Atlanta, GA, 1998. Resumen A85; 52. Washington DC: American Society for Microbiology.
- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am J Med* 1950; 9: 280-299.
- Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89-96.
- Fernández Guerrero ML, Árbol F, Verdejo C, Fernández Roblas R, Soriano F. Treatment of experimental endocarditis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1103-1106.
- Drusano GL, Goldstein FW. Relevance of the Alexander Project: pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (Supl A): 141-154.
- Soriano F, Parra A, Cenjor C, Nieto E, García-Calvo G, Giménez MJ et al. Role of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in the development of acute otitis media and otitis media with effusion in a gerbil model. *J Infect Dis* 2000; 181: 646-652.
- Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-259.
- Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-480.
- Craig WA. Kinetics of antibiotics in relation to effective and convenient outpatient parenteral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1995; 5: 19-22.
- Weinstein MP, Stratton CW, Hawley HB, Ackley A, Reller LB. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis. *Am J Med* 1987; 83: 218-226.
- Howie V. Eradication of bacterial pathogens from middle ear infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Supl 2): 209-211.
- Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 973-975.
- Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Keegan E et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 751-759.
- Dagan R, Abramson D, Leibovitz E, Lang R, Goshen S, Greenberg D et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 980-985.
- Gehanno P, Lenoir G, Barry B, Bons J, Boucot I, Berche P. Evaluation of nasopharyngeal cultures for bacteriological assessment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 329-332.
- Varon E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Deforche D, Podglajen I et al. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 477-481.
- Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, Reynolds J, Smith JL, Davis P et al. Effects of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 875-880.