



Volumen 1, Número 3, Junio, 2004



Reseñas distinguidas

● DISEÑAN UNA NUEVA BASE DE DATOS DE EFECTOS ADVERSOS DE FARMACOS

Singapur

La *Drug Adverse Reaction Database* (DART) se diseñó con la finalidad de brindar la información completa de los efectos adversos de los fármacos, presente en la literatura médica.

Drug Safety 26(19):685-690, 2003

Autores:

Ji ZL, Han LY, Yap CW y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Computational Science, National University of Singapore, Singapur

Título original:

[Drug Adverse Reaction Target Database (DART)]

Título en castellano:

Base de Datos de Blancos de Reacciones Adversas de Drogas (DART). Proteínas Relacionadas con Reacciones Adversas de Drogas

Todas las drogas pueden producir manifestaciones secundarias no deseadas. Las reacciones adversas a drogas (ADR) a menudo son consecuencia de la interacción del fármaco o de sus metabolitos con su blanco principal o con otros blancos, importantes en el funcionamiento celular. El conocimiento de dichos blancos no sólo facilita la comprensión del mecanismo subyacente de la ADR; también es útil en el desarrollo de técnicas experimentales y de herramientas computarizadas para análisis molecular. Los importantes avances en genética funcional y estructural permiten tener cada vez más un conocimiento preciso de los mecanismos de ADR y ampliar las modalidades de valoración de seguridad de los fármacos. Tradicionalmente, la información se obtenía a partir de la literatura médica en general, metodología que consume mucho tiempo. Es por ello que una base de datos actualizada y con toda la información disponible es una forma de facilitar notablemente la tarea. Los datos más importantes tienen que ver con los aspectos funcionales de los blancos de ADR, modo de interacción del blanco con drogas y ligandos y efectos adversos debidos a la unión del fármaco o metabolito químico a cada blanco. Con estos aspectos en mente, los autores diseñaron una base de datos: *Drug Adverse Reaction Target* (DART) con toda la información disponible en la literatura en relación con las propiedades moleculares de cada blanco y su correspondiente gen, función fisiológica, distribución tisular y localización subcelular. También se incluyen las enfermedades en las que cada blanco puede tener un papel crucial, agonistas, antagonistas, activadores e inhibidores, participación biológica y posibles mecanismos del efecto adverso. También se generaron conexiones con otras bases de datos. Los blancos incluidos en la DART se obtuvieron a partir de la búsqueda precisa en Medline, artículos de revisión, textos y otras publicaciones. Se consideran blancos cuando el efecto adverso es consecuencia de la alteración directa de su función normal. Los efectos adversos pueden estar o no relacionados (tipos A y B, respectivamente) con la principal acción farmacológica de la droga.

Aproximadamente el 75% de las ADR pertenecen al tipo A y ocurren cuando se afecta el blanco que es necesario en la respuesta terapéutica. En la mayoría de los casos, las reacciones tipo A son reversibles y pueden reducirse con el descenso de la dosis. Las reacciones tipo B a menudo involucran metabolitos químicamente reactivos de la droga. Entre otros, incluyen alteración en la regulación de la expresión génica, de la actividad celular y del balance celular externo e interno. La información aún es incompleta; en algunas situaciones la evidencia experimental no es suficientemente específica para una determinada proteína o molécula, como blanco de ADR.

Recolección de datos y mecanismo de la búsqueda

Se puede acceder a la DART a través de <http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/dart/dart.asp>. Se sabe que la deficiencia y la inhibición de algunas proteínas importantes en la función celular normal pueden conducir a efectos adversos. Un ejemplo está representado por la ciclooxigenasa de la mucosa gástrica, que al ser bloqueada por la aspirina puede ocasionar gastritis, erosiones y sangrado. Otro ejemplo es la inhibición de la fosfodiesterasa por teofilina, que se acompaña de náuseas y vómitos. Algunas drogas pueden transformarse en agentes tóxicos por enzimas metabolizadoras como la citocromo P450 o por mecanismos inmunológicos. Además, la interacción de drogas con algunas proteínas involucradas en la señalización celular también puede generar un efecto tóxico. Los efectos adversos también pueden obedecer a desregulación de la expresión génica y alteración del equilibrio celular. Un ejemplo es la ubiquinol-citocromo C reductasa (complejo III) que forma parte de la cadena respiratoria mitocondrial. Esta enzima oxida el ubiquinol reducido, genera un gradiente de protones y reduce la citocromo C. Dosis elevadas de antimicina A pueden inhibir la transferencia de electrones desde el grupo heme y la inhibición del complejo de transporte de electrones puede ser causa de debilidad muscular, fatiga, hipertensión, cefalea, enrojecimiento facial, náuseas, confusión y agravamiento de angina de pecho preexistente. Según sus funciones, los blancos se agrupan en cuatro categorías: receptores, transportadores, enzimas y otras proteínas. La base de datos actualmente incluye 147 entradas para blancos proteicos. Para los blancos enzimáticos se brindan datos sobre capacidad catalítica y función. Se describen 187 reacciones adversas distintas y 1337 ligandos diversos como sustratos naturales, químicos sintetizados y otros compuestos. Se categorizan como agonistas o activadores y antagonistas o inhibidores de las moléculas blanco.

Acceso a la base de datos

Se ingresa por el nombre del blanco o del ligando. También puede accederse por el tipo de reacción adversa, función fisiológica o vías biológicas. Todos los blancos toxicológicos están incluidos en la lista por el nombre de la proteína o de los genes. Para un blanco enzimático se dan las vías biológicas correspondientes y la reacción catalítica. Hay una sección que permite conectarse con otras bases de datos relevantes, como la *SwissProt* para obtener información adicional. La estructura tridimensional del blanco puede obtenerse mediante el acceso a la base de datos *Protein Data Bank* (PDB). La literatura relacionada se obtiene mediante el acceso a dos entradas importantes: PubMed y TOXNET. La base de datos se actualizará trimestralmente y se ha diseñado un formato especial para las nuevas reacciones adversas que pudieran aparecer. Sin embargo, la nueva información no formará automáticamente parte de la base de datos principal hasta tanto se valide en otras publicaciones.

Análisis preliminar de la base de datos

En la actualidad, la base consiste en 147 efectos adversos; las enzimas representan el mayor número, 74. Se incluyen las seis clases enzimáticas: 27 hidrolasas, 4 isomerasas, 2 ligasas, 27 oxidoreductasas, 9 transferasas y 5 liasas. La base también incluye 47 receptores, 19 transportadores y otras 17 proteínas. Entre la totalidad de los ADR, 36 proteínas también representan los blancos terapéuticos más probablemente asociados con efectos adversos tipo A, cuando el rendimiento terapéutico se afecta en forma sustancial.

Conclusiones

La DART fue diseñada a partir de la información disponible en la literatura mediante un esfuerzo sostenido y colectivo llevado a cabo durante años; integra la información general de toxicidad y función de los fármacos y sus respectivos blancos. El avance rápido de la toxicología y la farmacología seguramente aportará nuevos datos en forma constante. Más aun, el progreso en el estudio de proteómicos y vías biológicas relacionadas con la posible toxicidad y efectos adversos facilitará la comprensión de los mecanismos subyacentes en las ADR. La información nueva puede incorporarse a esta base de datos o puede conectarse con ella para brindar una descripción adecuada acerca de los efectos normales y adversos de las drogas, señalan finalmente los autores.

● EFICACIA DE UNA HERRAMIENTA INFORMÁTICA PARA LA DETECCIÓN DE REACCIONES FARMACOLÓGICAS EN ANCIANOS

Erlangen, Alemania

Las bases de datos de fármacos computarizadas constituyen una herramienta más en la detección y prevención de reacciones farmacológicas adversas en ancianos.

Drugs and Aging 20(10):769-776, 2003

Autores:

Egger T, Dormann H, Ahne G y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Internal Medicine, University Erlangen-Nuremberg; Department of Geriatric Rehabilitation, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen, Alemania

Título original:

[Identification of Adverse Drug Reactions in Geriatric Inpatients Using a Computerised Drug Database]

Título en castellano:

Identificación de Reacciones Farmacológicas Adversas en Pacientes Geriátricos Internados mediante el Empleo de una Base de Datos de Fármacos Computarizada

Introducción

Las reacciones farmacológicas adversas (RFA) constituyen un problema frecuente en pacientes internados. De acuerdo con la bibliografía, la incidencia de las RFA varía entre 1.5% y 35%, con mayor riesgo en los ancianos debido a la elevada frecuencia de patologías asociadas y de terapias farmacológicas múltiples. El fenómeno ejerce un impacto económico importante debido a la prolongación de la internación y al incremento de los costos en el sistema asistencial. En los últimos años aumentaron los esfuerzos para emplear sistemas de computación que permitan la detección temprana de las RFA. Estos programas evitan los problemas de medicación asociados con prescripción inadecuada. Sin embargo, es escasa la información disponible acerca de estos sistemas en la prevención de RFA. En la presente experiencia los autores evaluaron la capacidad de una base de datos (BD) computarizada para predecir RFA mediante alertas electrónicas al comparar los pronósticos de la computadora con las RFA que se producen. Métodos La experiencia se llevó a cabo en el departamento de rehabilitación geriátrica del hospital St. Marien de Alemania. Todos los pacientes internados entre octubre de 2001 y febrero de 2002 fueron incluidos en la experiencia. Los fármacos administrados y los diagnósticos fueron codificados. Un grupo de trabajo (GT) compuesto por 2 farmacéuticos y un médico controlaron la aparición de RFA durante la internación. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RFA es "una respuesta a un fármaco que es nociva y no buscada, y que se produce con dosis normalmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica". La probabilidad de que un fármaco produjera una RFA fue determinada mediante el puntaje de Naranjo, con un espectro de -4 a 14 puntos; posible (1-4 puntos), probable (5-8 puntos) y categórica (9 puntos o más). Las RFA se codificaron de acuerdo con una terminología de la OMS (WHO-ART). Los eventos fueron clasificados como reacciones predecibles (efectos adversos, reacciones farmacológicas secundarias e interacciones farmacológicas) o impredecibles (intolerancia, reacciones por idiosincrasia y alergia inducida por el fármaco). La gravedad de las RFA se valoró de acuerdo con una puntuación de -1 a 13. Para evaluar la posibilidad de evitar cada RFA los autores utilizaron el criterio de Schumock y Thornton. En otro orden, la BD utilizada por los autores incluye las características más esenciales de la información de cada droga. La BD detecta automáticamente señales de posibles interacciones farmacológicas (IF) y RFA cuando se ingresan al sistema los fármacos utilizados por un paciente. El sistema clasifica las RFA como frecuentes, ocasionales, raras, muy raras y posibles. En la comparación de las RFA detectadas por el GT y la BD los autores sólo tomaron en cuenta las señales de eventos frecuentes. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron calculados sobre la base de las RFA detectadas por

el GT como medida de referencia. La sensibilidad se definió como el porcentaje de pacientes que experimentaron RFA detectados por la BD, y la especificidad, como el porcentaje de sujetos RFA negativos no descubiertos por la BD. El valor predictivo positivo se determinó como el porcentaje de señales de la BD indicativas de RFA. Por último, los autores calcularon la tasa de detección de la BD de acuerdo con los síntomas, mecanismo de RFA y fármacos. Resultados La población de estudio comprendió 163 pacientes, quienes recibieron en promedio 14 fármacos durante la internación. El análisis reveló la detección de 309 señales de RFA por caso de acuerdo con la BD. La herramienta informática detectó 3 533 señales cuando se consideraron sólo las RFA frecuentes. El GT identificó 153 RFA en el 60.7% de la muestra. La cantidad absoluta de RFA en cada paciente varió entre 0 y 5. La sensibilidad de la BD ascendió al 47.5% y la especificidad al 1.6%. La BD predijo 64 RFA con la ayuda de 3 533 señales, con un valor predictivo positivo de 1.8%. Por otra parte, la BD señaló un promedio de 12 posibles IF por paciente, con 2 198 señales en total. En 24 casos (14.7%) el GT observó un total de 26 IF (0.16 eventos por individuo). Para este tipo de reacciones, la sensibilidad ascendió al 58.3%, la especificidad al 1.4% y el valor predictivo positivo al 0.9%. El GT clasificó las RFA como posibles (53.6%), probables (45.8%) y definitivas (0.7%). Las reacciones con menor probabilidad de aparición fueron detectadas con mayor frecuencia por la BD respecto de las más probables. Sólo las RFA leves (60.8%) y moderadas (39.2%) fueron reconocidas por el GT cuando se centró en la intensidad de la reacción. El programa de computación indicó principalmente las RFA leves. Por otra parte, la mayoría de las RFA (80.4%) no fueron evitables de acuerdo con el criterio de Schumock. La BD identificó más RFA evitables que no evitables. La mayoría de las RFA (67.3%) fueron predecibles, con dominio de efectos adversos e IF. Las reacciones no predecibles, 32.7% de los casos, se debieron principalmente a mecanismos de idiosincrasia. Las IF predecibles fueron identificadas mejor por la BD que los efectos adversos, reacciones secundarias y toxicidad. Respecto de las reacciones no predecibles, un mayor porcentaje de reacciones por idiosincrasia fue detectado en comparación con intolerancia y alergia inducida por fármacos. Las RFA comprendieron principalmente complicaciones gastrointestinales (26.1%), seguidas de trastornos hepáticos y biliares (17.6%), cambios metabólicos (17%), efectos cardiovasculares (8.5%) y reacciones dermatológicas (6.5%) de acuerdo con la clasificación WHO-ART. La BD identificó fundamentalmente RFA asociadas con trastornos hepáticos y biliares y cambios metabólicos. Los agentes productores de RFA reconocidos por el GT incluyeron fármacos cardiovasculares y agentes que afectan la sangre, órganos hematopoyéticos y sistema nervioso central. La mayor tasa de detección de la BD incluyó drogas asociadas con sangre y órganos hematopoyéticos. Conclusión Los hallazgos indican que el empleo de una base de datos computarizada para el monitoreo de reacciones farmacológicas en ancianos tiene un uso limitado. Sin embargo, pueden alertar a los médicos y aumentar la atención respecto de la aparición de posibles eventos adversos. El sistema evaluado produjo demasiados falsos negativos que atentaron contra la necesidad del paciente y consumieron tiempo. Empero, la situación podría ser diferente con el empleo de menos fármacos. En vista de los resultados, los autores estiman necesario el diseño de algoritmos que incluyan datos de laboratorio, diagnósticos y observación física para aumentar la eficiencia de la herramienta informática en la detección y prevención temprana de reacciones farmacológicas adversas en la práctica clínica.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal limitación que presentan las bases de datos computarizadas utilizadas en la detección de reacciones farmacológicas adversas en ancianos?

- A. Especificidad muy baja.**
- B. Costo elevado.**
- C. Necesidad de personal especializado.**
- D. Escasa colaboración de los pacientes.**

Respuesta Correcta

● ANALIZAN LAS UTILIDADES Y LIMITACIONES DE LOS INDICES FARMACOLOGICOS

Bonn, Alemania

Aunque algunos índices farmacológicos pueden ser de gran ayuda para establecer la dosis óptima de determinado antibiótico en una infección particular, ciertos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos deben ser tenidos en cuenta muy cuidadosamente.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52(6):893-898, Nov 2003

Autores:

Barger A, Fuhst C y Wiedemann B

Institución/es participante/s en la investigación:

Pharmaceutical Microbiology, University of Bonn, Bonn, Alemania

Título original:

[Pharmacological Indices in Antibiotic Therapy]

Título en castellano:

Indices Farmacológicos en Terapia Antibiótica

Desarrollo histórico de los índices farmacológicos

Con la introducción de las sulfonamidas en 1935 y de la penicilina en 1942 comenzó una nueva era de tratamiento antibacteriano. Inicialmente, los esquemas de dosificación eran empíricos a partir de las observaciones en animales y en virtud del éxito o fracaso en los enfermos. La primera relación entre eficacia terapéutica y concentración de la droga en el suero fue observada por Eagle y colaboradores en 1950, quienes encontraron que en animales «la acción bactericida se detenía en forma abrupta tan pronto como los niveles séricos de penicilina descendían a valores ineficaces». Más aún, observaron un estrecho paralelismo entre el tiempo durante el cual la penicilina se mantenía en concentración bactericida y la eficacia terapéutica de un determinado esquema. Un nivel mayor no se asociaba con curación más rápida de los animales. Estas investigaciones forman la base del índice farmacológico $T_{>CIM}$. El término farmacocinética -que describe la relación entre concentración y tiempo de las drogas en el hombre- fue originariamente usado por el pediatra F. Dost en 1953. Durante las primeras etapas del tratamiento antibacteriano no se consideraba con precisión la susceptibilidad o la resistencia de determinado germen a una droga. Hacia fines de la década del 50, cuando la farmacocinética se comenzó a estudiar en forma más detallada, comenzaron a surgir las primeras observaciones en la relación entre concentración y tiempo en pacientes. Muchos grupos evaluaron el patrón según la vía de administración del medicamento y la influencia del peso corporal sobre la concentración de la droga. La mayoría de los grupos asoció la concentración plasmática con la eficacia y Goodman & Gilman establecieron que el nivel en sangre debía mantenerse dos o tres veces por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) encontrada *in vitro*. En 1971 Naumann identificó la relación entre la concentración de la droga en un enfermo y la susceptibilidad de un determinado germen. Sugirió que la eficacia de un antibiótico en una infección particular podía definirse en términos de concentración farmacológica *in vivo* y actividad antibacteriana según la CIM. El nivel sanguíneo apropiado para definir susceptibilidad se relacionó con el nivel promedio de la droga en la mitad del intervalo entre las dosis ($t = t/2$). Según Naumann, un patógeno es sensible cuando su CIM es igual o inferior que el nivel $t/2$. La separación entre susceptibilidad intermedia y resistencia se define por el $t/2$ promedio en sangre con dosis altas. En 1974, el grupo de Klastersky evaluó la actividad bacteriostática y bactericida en el suero y orina de 317 pacientes con cáncer e infecciones bacterianas. Comprobaron que cuando el título pico de la actividad bacteriostática en suero era superior o igual a 1:8 había curación en el 80% o más de los enfermos. La respuesta a la terapia en pacientes con infecciones del tracto urinario se correlacionaba mejor con el nivel inhibitorio en orina; había curación clínica en al menos el 90% de los casos cuando el título de la actividad bacteriostática en orina era igual o superior a 1:4. Este parámetro -título pico de la actividad bacteriostática- se reflejó en el índice farmacológico $C_{m\acute{a}x}/CIM$. Aún hoy muchos grupos asocian un

$C_{m\acute{a}x}/CIM$ por encima de 8 con mejor evolución clínica. Jaffe y colaboradores fueron los primeros en relacionar el área bajo la curva (ABC) de concentración-tiempo con la CIM mediante el estudio de pacientes con uretritis gonocócica tratada con penicilina. Se comprobó buena correlación entre curación e índice $ABC > CIM/ABC$ (área del ABC por encima de la CIM dividida por el ABC total). Luego se aplicó el ABC bactericida (ABCB, inversa del título bactericida *versus* tiempo) a la terapia con esteroides y warfarina; posteriormente el índice se utilizó en la comparación de la eficacia de la terapia combinada con dos antibióticos. El área bajo la curva inhibitoria sérica (ABCI) fue inicialmente empleada por Flaherty y colegas en 1988 en el contexto del tratamiento de seis voluntarios con clindamicina. En 1993, este parámetro se integró con el índice farmacológico ABC/CIM. Un gran avance se obtuvo con el estudio de la eficacia de antibióticos en modelos animales. Craig y su grupo dividieron la farmacología de los antibióticos en la farmacocinética (FC, perfil de la relación entre concentración y tiempo de la droga en el huésped) y farmacodinámica (FD, efecto antimicrobiano del antibiótico sobre el patógeno). La *International Society for Anti-Infective Pharmacology* (ISAP), fundada en 1991, es una entidad multidisciplinaria que promueve el estudio de la FC y FD de los antibióticos con la finalidad de mejorar los esquemas terapéuticos. En función de su mecanismo de acción, las drogas antibacterianas se dividen en fármacos antiinfecciosos dependientes del tiempo o de la concentración.

Terminología FC/FD según la ISAP

Los autores brindan una lista de las definiciones que más habitualmente se utilizan en relación con los índices de FC/FD. *Tiempo > CIM ($T_{>CIM}$)*: es el porcentaje acumulado de tiempo (24 horas) durante el cual la concentración de la droga supera a la CIM. Este parámetro (mejor expresado por $t_c > CIM$) se utiliza esencialmente para predecir la eficacia de antibióticos dependientes del tiempo (por ejemplo, en el caso de los β lactámicos, glucopéptidos, macrólidos, clindamicina y oxazolidinonas). Las drogas que pertenecen a este grupo muestran aumento escaso o nulo del efecto cuando se incrementa la concentración. Habitualmente, el nivel óptimo es más de dos a cuatro veces la CIM para el patógeno. *Razón pico/CIM ($C_{m\acute{a}x}/CIM$)*: es el nivel pico dividido por la CIM. En la literatura, el $C_{m\acute{a}x}/CIM$ también se expresa como pico/CIM, índice o cociente inhibitorio. El parámetro se utiliza para predecir o describir el efecto antibacteriano de los antibióticos cuya eficacia depende de la concentración. Los aminoglucósidos y las quinolonas muestran mayor actividad con concentraciones más elevadas.

ABC/CIM:

es el ABC de concentración-tiempo sobre 24 horas dividido por la CIM. Cuando no se especifica ningún otro período se asume que el ABC es el valor de 24 horas en estado de equilibrio. Desde el punto de vista práctico, añaden los autores, la expresión ABC/CIM debería utilizarse para mostrar la relación entre FC/FD que involucra al ABC y a la CIM. Este índice (ABC/CIM) se emplea para predecir la eficacia de antibióticos cuyo efecto depende de la concentración; algunos grupos utilizan el ABCI como un índice universal. Debido a que las definiciones en la literatura son variadas es difícil realizar una comparación. Sin embargo, muchos adoptan la definición propuesta por el grupo de Schentag en 1991 que describieron al ABCI como el cociente del área del ABC cuando la concentración está por encima de la CIM para un determinado patógeno y la CIM. Posteriormente, Forrest y colaboradores definieron el ABCI como el cociente del ABC_{24} y la CIM. Según la ISAP, el índice ABC/CIM debe ser utilizado en todas las situaciones prácticas mientras que el ABCI debe reservarse para los casos cuyos títulos inhibitorios han sido calculados.

Aplicación de los índices farmacológicos a los *breakpoints*

En términos de terapia con antibióticos, los gérmenes se clasifican en susceptibles, con susceptibilidad intermedia y resistentes, mediante el uso de CIM límite (*breakpoint*, bp). Lamentablemente, las organizaciones oficiales de los distintos países definen los bp según criterios distintos. Por ejemplo, los bp clínicos de amoxicilina varían de un país a otro: en Suecia un patógeno con una CIM de 8 mg/l se considera resistente mientras que el mismo microorganismo es clínicamente sensible a amoxicilina en Gran Bretaña y los Estados Unidos. La FC y FD de los antibióticos también se utilizan para predecir la evolución del tratamiento en modelos *in vitro*, en modelos animales o en trabajos clínicos. Con una dosis de antibiótico (con ABC y $C_{m\acute{a}x}$ conocidos), los bp de la FC y la FD pueden utilizarse para el cálculo de un valor que permita establecer el bp de susceptibilidad. Aunque derivan de modelos *in vitro*, se considera que predicen con elevada probabilidad el éxito de la terapia en el hombre. La CIM bp clínica, derivada de los índices farmacológicos, puede utilizarse para clasificar a los microorganismos en clínicamente susceptibles o resistentes. Adelman & Schentag desarrollaron un programa computarizado para profesionales que

deseen aplicar clínicamente los índices farmacológicos. El programa A.U.I.C (*Antibiotic Utilization Information and Consultation*) está destinado a enseñar y contribuir a las decisiones terapéuticas en pacientes con infecciones bacterianas. El programa calcula valores específicos de ABC/CIM para una determinada dosis en función de parámetros estandarizados de funcionalidad hepática y renal, y la CIM del patógeno. De acuerdo con el diagnóstico, datos demográficos y factores relacionados con la infección, el programa selecciona posibles microorganismos a partir de una escala de probabilidades.

Conclusiones

En virtud de lo señalado previamente, señalan los autores, es obvio que los bp de la FC/FD fluctúa en relación con el punto de vista del investigador. Por ejemplo, al aplicar los bp promedio de la FC/FD, el bp de la CIM de amoxicilina es de 0.6 o 1 mg/l. Las principales indicaciones de amoxicilina son las infecciones respiratorias y urinarias. Si bien los valores de los gérmenes más frecuentemente involucrados en las primeras están muy por debajo del bp de la CIM de 0.6 mg/l, el valor de CIM para los microorganismos más comunes en infecciones urinarias están por encima del bp. Es por ello que el éxito del tratamiento de infecciones urinarias con este antibiótico obedece a las concentraciones elevadas que se logran en orina. El ejemplo muestra cómo la aplicación directa de los bp a infecciones de distinta localización y por diferentes patógenos puede conducir a conclusiones erróneas. Según el paciente y el microorganismo, la FC puede variar considerablemente en el perfil de la relación entre concentración y tiempo. El cálculo de la mayoría de los índices farmacológicos habitualmente deriva de las concentraciones plasmáticas. Además, la penetración tisular de los distintos fármacos es variable y puede modificarse aún más por la infección. Es por ello que en el sitio de la infección las concentraciones por lo general son completamente distintas de las que se registran en sangre. La CIM para un determinado patógeno también varía sustancialmente en relación con su determinación en sangre, orina o medios de cultivo. Es bien sabido que las condiciones fisiológicas *in vitro* no se corresponden en forma absoluta con lo que ocurre *in vivo*, aun cuando se empleen parámetros de cultivo perfectamente estandarizados. Aunque el medio que se utiliza es aquel que permite el crecimiento óptimo de la bacteria, el tiempo de generación en el sitio de infección o en membranas biológicas es mucho mayor. Más aún, la CIM sólo hace referencia a la concentración que inhibe el crecimiento en forma visible luego de 18 a 24 horas de incubación. El efecto de un fármaco puede ser sustancialmente diferente del de drogas del mismo grupo incluso cuando la CIM sea idéntica. Estos ejemplos muestran que la CIM puede no ser de todo útil para poner de manifiesto el tipo de acción de un antibacteriano. El incremento en el bp de FC/FD en asociación con una dosis mayor sugiere que esta última característica debería acompañarse siempre de una eficacia más alta. Sin embargo, esta correlación habitualmente sólo se da en un margen de concentraciones muy estrecho. Más aún, algunos antibióticos pueden mostrar actividad reducida a altas concentraciones (efecto Eagle: este investigador fue quien primeramente lo observó en relación con el uso de penicilina). El programa A.U.I.C. es una ayuda para la mejor aplicación de los índices farmacológicos en la práctica cotidiana; pero el programa, en opinión de los autores, debe utilizarse con cautela. Cabe considerar también, señalan los autores, cuál es el verdadero beneficio: es evidente el riesgo de dosis subóptimas o de sobredosis, ya que la variabilidad en los parámetros de FC/FD se asocia *per se* con considerable variación de los bp. Estos deben evaluarse en estudios clínicos prospectivos con un amplio número de pacientes para determinar la dosis óptima. Por último, es esencial el ajuste de los bp de la FC/FD en función de la gravedad de la infección, la presencia de patógenos gramnegativos y grampositivos, el efecto dependiente de la concentración y el tiempo y de la localización de la infección es esencial.