

4. ¿Se correlaciona el efecto sinérgico *in vitro* e *in vivo* de las combinaciones antienterocócicas?

Ivone Jimenez-Toro^{1,2}, Carlos A. Rodríguez^{1,2}, Andrés F. Zuluaga^{1,2}

FINANCIACIÓN

Convocatoria para proyectos de ciencia, tecnología e innovación en salud. Colciencias (código 111571149738).

Hace más de 50 años las técnicas de sinergismo *in vitro* se han utilizado para el estudio de combinaciones de antibióticos antienterocócicos. Los resultados derivados de estas investigaciones, hacen parte de la evidencia que respalda el uso del tratamiento combinado en la clínica. Pero ¿hay correlación entre la información obtenida de los modelos *in vitro* con el efecto de las combinaciones *in vivo*?

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto *in vitro* e *in vivo* de ampicilina (AMP) más ceftriaxona (CRO), moxifloxacina (MOX) más CRO y daptomicina (DAP) más AMP contra *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

MÉTODOS

Pruebas de sinergismo *in vitro*: se utilizaron curvas de letalidad (en inglés TKC: *time-kill curves*). Se probaron concentraciones sub-MIC de MOX, AMP o DAP solas y en combinación con CRO o AMP. Si la combinación genera una reducción del recuento bacteriano mayor o igual a 2 log₁₀ CFU/mL que el fármaco individual más activo, se considera que hay sinergismo.

Pruebas de sinergismo *in vivo*: se empleó el modelo optimizado de infección del muslo en ratón neutropénico para enterococo. Se utilizaron dosis de 0 a 3000 mg/kg/día de MOX solas o combinadas con 0 a 200 mg/kg/día de CRO, para la combinación entre AMP y

CRO se probaron dosis de 0 a 2400 mg/kg/día de AMP solas o combinadas con 0 a 200 mg/kg/día de CRO y finalmente para la combinación de DAP y AMP dosis de 1.56 a 150 mg/kg/día de DAP solas o combinadas con 37.5 a 150 mg/kg/día de AMP. La ecuación de Hill se ajustó a los datos de dosis-repuesta para estimar los parámetros farmacodinámicos primarios: E_{max} , ED_{50} y N (pendiente de Hill). El sinergismo *in vivo* se definió como un incremento del $E_{max} \geq 2 \log$ CFU/g y aditividad como una reducción $\geq 50\%$ ED_{50} .

RESULTADOS

Por TKC, la combinación de CRO más AMP fue sinérgica. *In vivo*, la potencia de AMP aumento al combinarse con CRO 25 mg/kg/día, sin cambios en la eficacia, indicando un efecto aditivo (ED_{50_AMP} 113.7 vs. $ED_{50_AMP+CRO}$ 51.8 mg/kg/día; E_{max_AMP} : 4.72 vs. $E_{max_AMP+CRO}$: 4.78 log CFU/g). *In vitro* la combinación de MOX más CRO fue sinérgica. *In vivo*, MOX fue efectiva en monoterapia y su efecto no se modificó al combinarse con CRO (E_{max_MOX} : 4.40 vs. $E_{max_MOX+CRO}$: 4.79 log CFU/g; ED_{50_MOX} 46.94 vs. $ED_{50_MOX+CRO}$ 51.50 mg/kg/día). Finalmente, la combinación *in vitro* entre DAP más AMP fue sinérgica. Aunque DAP en monoterapia fue efectiva *in vivo* (E_{max} 4.73 ± 0.15; ED_{50} 17.7 ± 1.85), el efecto de AMP desde la dosis 75mg/kg/día en combinación con DAP presentó un efecto igual al E_{max} de DAP en monoterapia.

CONCLUSIONES

Aunque *in vitro* las tres combinaciones fueron sinérgicas, el efecto *in vivo* fue indiferente con MOX más CRO, aditivo con AMP más CRO y no se logró determinar el efecto de la combinación DAP más AMP por su carácter cuantal. Estas diferencias resaltan la importancia de los modelos *in vivo* para estudiar combinaciones de antibióticos con potencial sinérgico.

PALABRAS CLAVE

Enterococcus; Modelos Animales; Sinergismo

¹ GRIPE, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia

² CIEMTO, Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ivone Jiménez-Toro; ivone.jimenez@udea.edu.co