

Utilidad de la farmacocinética en los tratamientos antimicrobianos

José Ramón Azanza

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

En los últimos años existe cada vez mayor certeza sobre una supuesta relación entre los parámetros farmacocinéticos, el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos de los antibacterianos que, además, podría alcanzar implicaciones prácticas de importancia¹. Hasta la actualidad, las pautas posológicas de los antibacterianos convencionales se han diseñado valorando de forma casi cualitativa la semivida de eliminación del fármaco. Con este dato, y buscando más la utilidad de una pauta posológica cómoda, se ha realizado el desarrollo clínico y tras él se ha promovido la utilización del antibiótico con la posología que se ha mostrado eficaz en la fase de investigación clínica. La eficacia a su vez se concreta en alcanzar unas cifras de curación/mejoría aceptables, generalmente valores superiores al 80%, pero en ningún caso del deseado 100%.

La lectura de cualquier documento informativo sobre las características de un antibacteriano (prospecto, ficha técnica, descripción en vademécum, etc.) permite afirmar que en ella se cita una pauta posológica habitual y algunas recomendaciones accesorias que señalan la necesidad de modificar la dosis del fármaco en pacientes que presenten algunas características. Si centramos la atención en estas últimas comprobaremos que entre ellas se describe la disfunción de los órganos a través de los que se elimina el fármaco y en el mejor de los casos, la gravedad del proceso infeccioso como circunstancia en la que se recomienda utilizar dosis más elevadas.

La farmacocinética parece tener un interés muy marginal en el ámbito de la antibioterapia actual, aunque existan algunas excepciones. Éstas se concretan en un reducido número de antibióticos y su objetivo común consiste en intentar minimizar el riesgo teórico de efectos adversos asociado con la presencia de concentraciones de los fármacos superiores a las consideradas como umbral. En esta situación pueden encontrarse los antibióticos amino-glucósidos², vancomicina^{3,4} y cloranfenicol⁵. Incluso en estos casos, el acuerdo sobre la utilidad de la monitorización no es en absoluto unánime y quizás por ello, su uso no es en absoluto sistemático, incluso en los centros en los que la técnica está disponible por medios muy sencillos que facilitan su uso estandarizado.

Si se excluyen las situaciones comentadas en el párrafo anterior, se puede concluir que en la actualidad la farmacocinética de los antibacterianos es un aspecto de evaluación obligada durante la fase de investigación del fármaco, pero con un interés científico teórico y en cualquier caso cualitativo. Es decir, los parámetros y las concentraciones que sirven para calcularlos van a ser utilizados para cualificar el fármaco: se absorbe mucho, regular o poco; se distribuye bien o muy bien; alcanza concentraciones altas en tejido prostático o se elimina especialmente por la orina y de forma rápida.

La antibioterapia es, dentro de la terapéutica, un mundo en cierta medida privilegiado. Es posible disponer de información cuantitativa sobre la concentración eficaz de los antibióticos, en cualquiera de sus versiones (concentración mínima inhibitoria [CMI] y concentración mínima bactericida [CMB]), frente a la bacteria que produce una infección determinada. Además, existe la posibilidad de determinar las concentraciones plasmáticas de cualquiera de los antibióticos que pueden ser útiles en el tratamiento de la infección. Por consiguiente, se produce una circunstancia que no es habitual de ninguno de los restantes grupos farmacológicos y, a pesar de ello, en la práctica e incluso durante la fase de desarrollo de un antibiótico, raramente se utilizan estos conocimientos para conseguir información de vital importancia sobre la eficacia del fármaco. Si aún en nuestros días se da la circunstancia de que el informe microbiológico sólo nos describa la actividad del antibiótico en forma cualitativa (sensible o resistente) la posibilidad de determinar concentraciones plasmáticas de muchos de los antibióticos es un auténtico sueño.

Pero el escenario puede cambiar en las áreas de investigación ya que resulta realmente tentador para cualquier experto imaginar una antibioterapia en la que la prescripción de la dosis e intervalo de los antibióticos se realiza de forma matemática considerando la necesidad de alcanzar y/o mantener en el tiempo una concentración concreta que viene determinada por el valor que expresa la CMI de la bacteria aislada. Esta actividad prescriptora es muy distinta a la seguida en la actualidad en la que, tal y como se ha señalado, se produce el empirismo más absoluto de la prescripción de la dosis que en ningún caso considera la relación individual del antibiótico elegido con la bacteria responsable del proceso. En este esquema se permiten e incluso se recomiendan pautas posológicas idénticas para tratar infecciones producidas por bacterias que resultan muy distintas no sólo en su potencial patógeno, sino también en la concentración que precisan para ser erradicadas. Este uso potencial de la farmacocinética alcanzaría su máximo interés cuando se afronta el

Correspondencia: Dr. J. R. Azanza.
Clínica Universitaria de Navarra.
Pío XII, s/n.
31008 Pamplona.

Manuscrito recibido el 10-7-2001; aceptado 19-7-2001.

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 359-361.

tratamiento de bacterias que se caracterizan por exigir para su erradicación concentraciones de antibióticos especialmente elevadas y ante las que es previsible que la posología más convencional de los fármacos pudiera resultar insuficiente.

En esta situación resulta lógico que se estudien de forma paulatina las intrincadas relaciones farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de los antibacterianos y que gracias a ello se disponga de información de indudable utilidad. Esta información permite aventurar que pueden existir dos tipos de relaciones o modelos de relación PK/PD. En uno de ellos el efecto farmacológico sería concentración-dependiente y en el otro tiempo-dependiente.

El primero de los modelos señala que existen algunos antibióticos que para ejercer su efecto antibacteriano es suficiente con que alcancen en el lugar de asiento de la bacteria una concentración elevada y que cuanto mayor sea esta última mayor será el efecto farmacológico, sin que sea preciso que la exposición a esta concentración se mantenga en el tiempo. Existiría, por consiguiente, una relación directa entre la intensidad del efecto farmacológico sobre la bacteria y la concentración alcanzada.

Este modelo es el propio de una intoxicación aguda con secuelas irreversibles, en la que basta exponerse a una cantidad determinada de tóxico para que se produzca un efecto irreversible. Los antibióticos cuyo efecto farmacológico se presenta de esta forma concentración-dependiente deben ser dosificados considerando que el objetivo es superar la concentración eficaz en un número de veces aún no bien definido, sin que resulte tan importante el tiempo que debe transcurrir entre cada dosis. Se trataría de fármacos que se administrarían en dosis elevadas y en intervalos prolongados, sin considerar de forma cuantitativa la semivida de eliminación del fármaco.

La información existente en la actualidad señala a quinolonas⁶⁻⁸ y aminoglucósidos⁹ como antibacterianos cuyo comportamiento farmacodinámico seguiría este modelo. Durante muchos años todos los aminoglucósidos se administraron en intervalos de 8-12 horas en relación con su semivida farmacocinética de eliminación y con el objetivo de mantener una concentración mínima plasmática superior a la CMI de las bacterias sensibles. El conocimiento sobre las características PK/PD de los aminoglucósidos, junto con la información acumulada sobre el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el mantenimiento de concentraciones mínimas elevadas, fueron los responsables de un cambio sustancial en el tipo de régimen posológico que ha pasado a ser de dosis única diaria casi de forma universal¹⁰. Este tipo de pauta resulta de la necesidad de superar ampliamente la concentración mínima eficaz; dosis elevada, resultando secundaria la necesidad de que la concentración se mantenga en el tiempo; intervalo prolongado y superior al estimado de acuerdo con la semivida de eliminación de los fármacos.

En este modelo en el que el efecto farmacológico es concentración-dependiente, la monitorización de la concentración plasmática tiene un interés muy relativo. En el mejor de los casos sería útil para asegurarse que con la dosis administrada se supera la concentración umbral de la eficacia sin alcanzar ni sobrepasar el límite de la toxicidad. Para que esto resultase posible debería disponerse de la información precisa sobre la concentración mínima eficaz, el número máximo de veces que debe superarse

para alcanzar la máxima eficacia y, por último, sobre la concentración máxima tolerada del antibiótico.

El segundo de los modelos es propio de otro importante número de antibióticos, entre los que se encuentran la totalidad de betalactámicos¹¹⁻¹⁴, los macrólidos^{15,16} y probablemente los glucopéptidos. En todos éstos el efecto antibacteriano parece depender del mantenimiento en el lugar de acción de concentraciones al menos idénticas a la mínima eficaz, durante el mayor tiempo posible. Administrar dosis muy elevadas de estos antibióticos para conseguir concentraciones muy superiores a la mínima eficaz podría considerarse todo un derroche además de resultar ineficaz y, de hecho, el fracaso terapéutico podría asociarse con la presencia de concentraciones subinhibitorias facilitadas por la administración del fármaco en intervalo superior a lo que permite su semivida de eliminación.

En contraste con la pequeña relación del efecto farmacológico con las concentraciones, el tiempo en el que éstas se mantienen por encima de la concentración mínima eficaz adquiere una importancia vital. Por ello, en este modelo el intervalo de administración del antibiótico resulta crucial puesto que es preciso conseguir que la concentración del fármaco en el lugar de acción resulte superior a la mínima eficaz el mayor tiempo posible.

En este modelo la importancia del conocimiento farmacocinético supera en interés e importancia al modelo descrito con anterioridad. La disponibilidad de la concentración mínima eficaz del antibiótico frente a la bacteria responsable de la infección y la determinación de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del antibiótico, una vez que ha alcanzado el estado de equilibrio, permitiría determinar el tiempo de eficacia y ajustar la posología, dosis e intervalo, para conseguir el valor deseado del que, lógicamente, sería imprescindible conseguir la referencia ideal previamente.

Desgraciadamente falta aún mucho camino por recorrer. En primer lugar es especialmente importante demostrar que el ajuste de la posología de los antibióticos al tipo de modelo PK/PD y a la CMI de la bacteria aislada permite mejorar los resultados de eficacia, que no hacerlo de esta forma. Llegada esta comprobación será necesario realizar un segundo esfuerzo: desarrollar métodos de análisis de las concentraciones de los antibióticos que resulten sencillos en su aplicación y además de coste reducido. Debe considerarse que, en la actualidad, los métodos de determinación de las concentraciones de los antibióticos son tan complicados que resulta virtualmente imposible su incorporación rutinaria a una práctica que exigiría la disponibilidad de los resultados de forma rápida.

La utilización de la relación PK/PD en la práctica cotidiana con la correspondiente monitorización de las concentraciones de los antibióticos, puede aumentar de forma realmente notable el papel actual de la farmacocinética que pasaría a ser una herramienta imprescindible para asegurar la eficacia de la antibioterapia. La progresión de la resistencia de las bacterias que en algunos casos se expresa por la exigencia de concentraciones elevadas de antibióticos para conseguir la erradicación puede ser un acicate que empuje el trasvase paulatino pero rápido de los actuales conocimientos de la relación PK/PD a la práctica cotidiana. Si con ello conseguimos la

máxima eficacia, minimizando los riesgos y los costes, sea bienvenida.

Bibliografía

1. Schentag JJ. Correlation of pharmacokinetic parameters to efficacy of antibiotics: relationships between serum concentration, MIC values, and bacterial eradication in patients with gram-negative pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1991; 74 (Supl): 218-234.
2. Ismail R, Haq AH, Azman M, Rahman AF. Therapeutic drug monitoring of gentamicin: a 6 year follow up audit. *J Clin Pharm Ther* 1999; 22: 21-25.
3. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 473-477.
4. Miles MV, Li L, Lakkis H, Youngblood J, McGinnis P. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 265-270.
5. Lugo Goytia G, Lares-Asseff I, Pérez Guille MG, Pérez AG, Mejia CL. Relationship between clinical and biologic variables and chloramphenicol pharmacokinetic parameters in pediatric patients with sepsis. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 393-397.
6. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
7. Marchbanks CR, McKiel JR, Gilbert DH, Robillard NJ, Painter B, Zinner SH, Dudley MN. Dose ranging and fractionation of intravenous ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in a *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1.756-1.763.
8. Madaras-Kelly KJ, Ostergaard BE, Hovde LB, Rotschafer JC. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 627-632.
9. Li RC, Zhu ZY, Lee SW, Raymond K, Ling JM, Cheng AFB. Antibiotic exposure and its relationship to postantibiotic effect and bactericidal activity: constant versus exponentially decreasing tobramycin concentrations against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1.808-1.811.
10. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside adaptive resistance: importance for effective dosage regimens. *Drugs* 2001; 61 (6): 713-721.
11. Bouvier d'Yvoire MJ, Maire PH. Dosage regimens of antibacterials: implications of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 229-239.
12. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 309-311.
13. Onyeji CO, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1.112-1.117.
14. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. *In vitro* pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2.053-2.056.
15. Tran JQ, Ballow CH, Forrest A, Hyatt JM, Sands MF, Peloquin CA, Schentag JJ. Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 9-17.
16. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 255-259.