

# Explicación de la baja tasa de erradicación bacteriológica de una dosis única de ceftriaxona en la faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A: una solución de ingeniería inversa mediante el modelado farmacodinámico

Jeffrey L. Blumer, PhD, MD<sup>a,b</sup>, Michael D. Reed, PharmD<sup>a,b</sup>, Edward L. Kaplan, MD<sup>c</sup> y George L. Drusano, MD<sup>d</sup>

**OBJETIVO:** Explorar los factores farmacocinéticos que explican la baja tasa de erradicación bacteriológica con una dosis única de 500 mg de ceftriaxona en la faringoamigdalitis estreptocócica e identificar la dosis mínima de ceftriaxona necesaria para un tratamiento eficaz.

**MÉTODOS:** Se aplicaron técnicas de modelado de población a datos farmacocinéticos derivados de muestras apareadas de plasma y amígdalas de 153 niños, con el fin de valorar la contribución de la variabilidad farmacocinética a las respuestas de los pacientes a la ceftriaxona. Además, se llevó a cabo una simulación de Monte Carlo para determinar: a) la cantidad de tiempo durante el que las concentraciones de ceftriaxona libre deben superar la concentración mínima inhibitoria (CMI) del estreptococo del grupo A para conseguir la erradicación bacteriológica, y b) la dosis de ceftriaxona necesaria para mantener las concentraciones de fármaco libre por encima de la CMI objetivo para el número de veces necesario. Las CMI de la ceftriaxona para el estreptococo del grupo A se obtuvieron a partir de un ensayo previo, en el que todas ( $n = 115$ ) fueron  $\leq 0,064$  mg/l; el 33,9% fueron susceptibles a  $\leq 0,016$  mg/l, el 66,4% a  $0,032$  mg/l y el 1,7% a  $0,064$  mg/l.

**RESULTADOS:** Los parámetros medios de farmacocinética de población y sus varianzas reflejaron una gran variabilidad del aclaramiento y la vida media en la población diana. La unión a las proteínas de la ceftriaxona en las amígdalas fue del 89,1%. Las proporciones de 1.000 pacientes simulados con concentraciones de ceftriaxona libre superiores a las CMI de 0,016, 0,031 y 0,063 mg/l a las 24 h fueron del 71,7, 65,4 y 57,2%, y a las 48 h fueron del 41,8, 35,8 y 28,6%, respectivamente. La cantidad de tiempo durante el que las concentraciones de ceftriaxona libre

tienen que superar la CMI para conseguir el éxito bacteriológico se estimó en 36 h. Mediante este criterio de tiempo, 2 dosis de 500 mg de ceftriaxona separadas por 18 h conseguirían una tasa de curación bacteriológica aproximadamente del 95%.

**CONCLUSIONES:** La variabilidad farmacocinética y la elevada unión a las proteínas de la ceftriaxona amigdalares explican la elevada tasa de fracaso microbiológico de una dosis única de 500 mg de ceftriaxona en la faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A. La simulación de Monte Carlo sugiere que sería necesaria una segunda dosis administrada 18 h después de la primera para conseguir una tasa de curación bacteriológica aceptable.

Desde los años cincuenta, el tratamiento estándar de la faringoamigdalitis atribuida al estreptococo beta hemolítico del grupo A ha sido una tanda de 10 días de penicilina. Aunque a principios de los años setenta era eficaz aproximadamente en el 90% de los casos para erradicar el estreptococo beta hemolítico del grupo A, actualmente se asocia con una tasa de fracaso de cerca del 30%<sup>1-5</sup>. Un motivo del fracaso de la penicilina<sup>1</sup> pueden ser las bajas tasas de cumplimiento, descritas en algunos casos hasta sólo del 8% el noveno día del tratamiento<sup>6</sup>. Se ha establecido también la hipótesis de que el fracaso de la penicilina surge de la copatogenicidad bacteriana, de forma que el estreptococo sensible a la penicilina estaría "protegido" por otras especies bacterianas localizadas junto a él que no comparten su susceptibilidad a la penicilina<sup>7,8</sup>. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis* productores de betalactamasa, y los anaerobios, productores de betalactamasa que colonizan la faringe y la boca, pueden neutralizar la penicilina no estable ante la betalactamasa antes de que pueda erradicar el estreptococo del grupo A. Finalmente, el fracaso de la penicilina se puede deber a la tolerancia, por la que el estreptococo repetidamente expuesto a concentraciones subletales de penicilina se vuelve cada vez más resistente a la erradicación<sup>9</sup>.

La persistencia del estreptococo después del fracaso del tratamiento con penicilina tiene una gran relevancia clínica, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de fiebre reumática, una secuela bien establecida de la faringoamigdalitis<sup>10</sup>, además de la posibilidad de la re-

Departments of <sup>a</sup>Pediatrics and <sup>b</sup>Pharmacology. Case Western Reserve University School of Medicine. <sup>c</sup>Department of Pediatrics, University of Minnesota. <sup>d</sup>Ordway Research Institute and New York State Department of Health.

Correspondencia: Jeffrey L. Blumer, PhD, MD. Rainbow Babies & Children's Hospital. Department of Pediatrics. 11100 Euclid Avenue. Cleveland, Ohio 44106-6010.

aparición de enfermedades sistémicas de riesgo vital, incluida la neumonía necrosante, el shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante<sup>11,12</sup>. Estos riesgos han estimulado los intentos por mejorar los resultados del tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis estreptocócica<sup>13,14</sup>.

La cefalosporina de amplio espectro, llamada ceftriaxona (Rocephin®, Hoffman-La Roche), posee características que pueden ayudar a superar las limitaciones del tratamiento oral con penicilina. Con su larga vida media (5,8-8,7 h en sujetos adultos sanos)<sup>15</sup>, la ceftriaxona se ha mostrado microbiológicamente eficaz con la administración intramuscular de tan sólo una dosis de 50 mg/kg en la otitis media causada por *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* o *M. catarrhalis*<sup>16</sup>, o la administración intramuscular de una dosis única de 125 mg en la gonorrea causada por *Neisseria gonorrhoeae*<sup>17</sup>. Estas pautas de dosis única eliminan el problema del cumplimiento de las pautas de tratamiento antibiótico oral que precisan varios días. Además de erradicar de forma eficaz las bacterias con una única administración, la ceftriaxona es estable ante la betalactamasa. Por tanto, al contrario que la penicilina, este fármaco no es susceptible a ser inactivado por las bacterias productoras de betalactamasa que pueden coexistir en la faringe junto con los estreptococos betahemolíticos del grupo A.

Estas características de la ceftriaxona sugieren que su empleo debe asociarse con una tasa de curación bacteriológica elevada en la faringoamigdalitis estreptocócica. De forma sorprendente, 2 ensayos clínicos realizados para evaluar esta hipótesis revelaron que una dosis única de 500 mg suponía una tasa de erradicación bacteriológica de sólo el 46%<sup>18</sup>. Para valorar mejor las aparentes discrepancias entre el efecto farmacológico previsto y el observado, estimamos los efectos farmacocinéticos que explican la baja tasa de erradicación bacteriológica asociada con esta pauta e identificamos la dosis mínima de ceftriaxona necesaria para el tratamiento eficaz de la faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A.

## MÉTODOS

En este estudio, se aplicaron técnicas de modelado de base poblacional a datos farmacocinéticos derivados de muestras apareadas de plasma y amígdalas de 153 niños para valorar la contribución de la variabilidad farmacocinética a la respuesta de un paciente a la ceftriaxona. Además, se llevó a cabo una simulación de Monte Carlo para determinar, en el contexto de los datos reales de la concentración mínima inhibitoria (CMI) derivados de un estudio clínico con ceftriaxona, los siguientes parámetros<sup>18</sup>: a) la cantidad de tiempo durante el que las concentraciones de ceftriaxona libre deben superar la CMI del estreptococo del grupo A para conseguir la erradicación bacteriológica, y b) la dosis de ceftriaxona necesaria para mantener las concentraciones de fármaco libre por encima de la CMI durante la cantidad de tiempo adecuada.

## Pacientes

Los niños de 2-12 años de edad, programados para realizarles una amigdalectomía selectiva, fueron elegibles para el estudio. Se excluyeron del estudio los niños si no se les pudo administrar la medicación del estudio en el momento especificado antes de la amigdalectomía, si eran alérgicos a los antibióticos betalactámicos o habían recibido cualquier tratamiento antibiótico en los 7 días anteriores o corticoides en los 30 días previos a entrar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Institutional

Review Board of the University Hospitals of Cleveland y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores antes del tratamiento del estudio.

## Procedimientos

Se administró a los pacientes ceftriaxona, 500 mg, en una dosis única intramuscular con lidocaína al 1% como diluyente justo antes (momento 0), o al cabo de media hora, 1, 2, 4, 12 o 24 h antes de recoger muestras de plasma y amígdalas durante la amigdalectomía. El objetivo era asignar aleatoriamente un grupo de al menos 13 pacientes a cada momento de la administración de la dosis de ceftriaxona. Debido a los cambios imprevistos en el programa quirúrgico, varios grupos incluyeron a más de 13 pacientes.

## Muestras de plasma y amígdalas: preparación y análisis de las muestras

Se obtuvieron 5 ml de sangre de la vena antecubital inmediatamente antes de la administración de ceftriaxona, e inmediatamente después de extirpar las amígdalas. Después de separar la sangre completa mediante centrifugación a 5.000 rpm a 5 °C, el plasma se congeló rápidamente a -70 °C hasta su análisis mediante cromatografía líquida a alta presión (HPLC). Todas las muestras se analizaron en los 2 meses siguientes de su recogida.

Para preparar el plasma para el análisis con HPLC, se combinaron alícuotas de 0,2 ml de una muestra descongelada con 0,2 ml de acetonitrilo y se agitó durante 15 s. Después de 15 min de reposo a temperatura ambiente, la muestra se agitó de nuevo y se centrifugó a 15.800 × g durante 3 min a temperatura ambiente con una centrífuga refrigerada Marathon 26KMR (Fisher, Pittsburgh, Pennsylvania). Después, se añadieron 0,2 ml de la solución sobrenadante a 0,5 ml de la porción acuosa de la fase móvil para su inyección en la HPLC.

Se prepararon estándares y controles en plasma entre 1 y 400 µg/ml. Las precisiones diarias y entre diferentes días fueron del 2,0 y el 4,3%, respectivamente. Las exactitudes diarias y entre diferentes días fueron del 2,0 y el 3,9%, respectivamente.

Se recogió la totalidad del tejido amigdalar obtenido durante la amigdalectomía, y se prensó, secó, pesó y congeló rápidamente a -70 °C hasta su preparación para la extracción y la determinación del fármaco con HPLC. En la preparación del tejido amigdalar para su análisis se lavó el exceso de sangre de las muestras descongeladas con 3 recambios de 50-100 ml de agua junto con mezcla intermitente mediante agitación. El tejido se cortó en pequeñas partes de aproximadamente 4 µl, se secó y se pesó. Se añadió un volumen de agua igual a 4 veces el peso del tejido seco para crear una dilución en 5 partes. Todo el tejido amigdalar obtenido de cada paciente se igualó en un homogeneizador Tempest Virtishear (Gardiner, Nueva York) con 2 sondas, una con un éstator de 10 mm para las muestras de tejido que pesan menos de 1 g y la segunda con un éstator de 60 mm para las muestras de tejido que pesan más de 1 g. Los homogeneizados de tejido se sometieron a 15 min de centrifugación a 300 × g. La solución sobrenadante se guardó para su análisis posterior como homogeneizado "total". Los primeros experimentos demostraron que los tiempos de homogeneización inferiores a 50 s o la centrifugación a 3.000 × g no causaron una pérdida de ceftriaxona. El homogeneizado total fue centrifugado después a 26.000 × g durante 4 min a temperatura ambiente, una fase que dio lugar a la pérdida de menos del 1% de ceftriaxona. Se añadió acetonitrilo (2,3 ml) a 0,7 ml de la solución homogeneizada antes de agitar durante 20 s y centrifugar a 3.000 × g durante 3 min. La solución sobrenadante resultante se añadió a 4,7 ml de cloruro de metileno. Después de 15 s de mezcla con agitación, el tubo se centrifugó a 3.000 × g durante 1 min para obtener una capa superior limpia para la HPLC.

Los mismos métodos de centrifugación y filtración se emplearon para obtener una medida de la unión a proteínas amigdalares. En este estudio, la solución sobrenadante final fue filtrada a través de un Centrifree Micropartition Device (Millipore, Bedford, Massachusetts) para obtener una fracción libre de proteínas. Se

analizaron 19 filtrados en tándem con su homogeneizado total sobre el rango de concentración de 1 a 25 µg/g de tejido.

Se prepararon estándares y controles en homogeneizado de amígdalas blanco acumulado entre 0,2 y 20 µg/ml. Las precisiones diarias y entre diferentes días fueron del 2,2 y el 2,2%, respectivamente. Las exactitudes diarias y entre diferentes días fueron del 6,0 y el 4,4%, respectivamente.

Los análisis con HPLC de las muestras de plasma y amígdalas se realizaron con un modelo de HPLC Varian 9112, detector UV 9050 con 9100 Rainin Autosampler (Varian Analytical Instruments, San Fernando, California) equipado con una válvula inyectora Rheodyne 7739 y un procesador ordenador/Pentium II. Se inyectaron 5 ml de muestra en una columna Zorbax C8 Stablebond Guard (12,5 × 4,6 mm) seguida de una columna analítica Eclipse XCB-C8 (150 × 4 mm). Se bombeó a 1 ml/min una fase móvil con acetonitrilo al 17 y al 83% de solución acuosa (fosfato potásico 0,03 M y n-heptilamina 0,01 M; pH 6, Sigma) a 30 °C. Se detectó el pico de ceftriaxona que surgía aproximadamente a los 6 min a 270 nm y se integraron el área (para el plasma) o la altura (para el homogeneizado de las amígdalas). Las concentraciones de desconocidos en plasma y homogeneizado de tejido amigdal se determinaron mediante el método de estándar externo. Se obtuvo una ecuación lineal de los datos transformados logarítmicamente y luego se aplicó a los desconocidos.

### Modelado farmacocinético de población

Se aplicó una pauta de modelado farmacocinético de población a la disposición sistémica y en tejido de ceftriaxona<sup>19,20</sup>. Todas las muestras de plasma y amigdalares se modelaron de forma sucesiva con el programa de maximización de expectativa no paramétrica (NPEM) de Jelliffe et al<sup>21</sup> de Blue Horizon, superordenador en la University of California en San Diego Supercomputer Center. Los estimados bayesianos de la probabilidad máxima a posteriori (MAP) se determinaron con la utilidad "población de uno" de la NPEM. Estas estimaciones se emplearon para generar concentraciones previstas de ceftriaxona en las muestras de plasma y amigdalares para cada paciente. Se evaluaron modelos abiertos con 2 o 3 compartimientos con entradas de primer orden y eliminación del compartimiento central. Los modelos se discriminaron de acuerdo con el criterio de información Akaike. Los rangos de la estimación de los parámetros se establecieron computarizando primero el extremo bayesiano iterativo en el programa de la NPEM. Para evaluar la función, se asumió que la varianza total observada era proporcional a la identificada en las pruebas en plasma y tejido amigdal. Por tanto, se generaron estimaciones de la varianza de observación ajustando funciones polinómicas a las desviaciones estándares (DE) entre días observadas de la concentración del fármaco.

### Simulación de Monte Carlo

Para modelar los criterios de tiempo y dosis del éxito microbiológico, se realizó una simulación de Monte Carlo de 1.000 pacientes con el programa de simulación de simulación ADAPT II<sup>22</sup>. El vector parámetro medio y la matriz de covarianza del modelo de población se incluyeron en la subrutina PRIOR. La subrutina PRIOR es la del paquete de programas ADAPT II, en el que el vector parámetro medio y la matriz de covarianza del análisis PK de población están codificados. La subrutina permite la realización de simulaciones de Monte Carlo mediante ADAPT II, entre otras cosas. Se evaluaron las distribuciones normal y logarítmica normal examinando la fidelidad con la que se recapturaban la media original y las DE de las primeras estimaciones. Se encontró una distribución logarítmica normal para recapturar los datos más exactamente.

Para determinar la cantidad de tiempo que las concentraciones amigdalares de ceftriaxona libre necesitaban estar por encima de las CMI del estreptococo del grupo A para conseguir la erradicación bacteriológica, se evaluó la frecuencia de veces por encima de la CMI a las 24, 48, 72, 96 y 120 h. Finalmente, se determinó que 36 h después de administrar la ceftriaxona era un

**TABLA 1. Parámetros medios de farmacocinética de población de la ceftriaxona**

Parámetro	Media (DE)
Volumen de distribución (V) (l)	2,13 (1,79)
Aclaramiento plasmático (l/h)	0,556 (0,150)
Constantes de la tasa de eliminación ( $K_{el}$ ), h <sup>-1</sup>	
$K_{12}$	3,12 (2,44)
$K_{21}$	5,78 (2,17)
$K_{13}$	4,72 (3,26)
$K_{31}$	6,13 (3,75)
Constante de la tasa absorción ( $K_a$ ), h <sup>-1</sup>	3,09 (5,67)
Volumen medido del compartimiento periférico (l)	11,4 (6,30)

DE: desviación estándar.

momento óptimo para calcular la expectativa sobre la distribución de la CMI. La cantidad de tiempo óptima por encima de la CMI se definió como el período de tiempo tras la dosis durante el que la frecuencia superior a la CMI se apareaba más con la tasa de éxito documentada en el ensayo clínico descrito<sup>18</sup>. Para realizar este análisis, se determinó la CMI para 115 aislamientos de estreptococos del grupo A enviados al laboratorio de uno de los autores (E.L.K.).

## RESULTADOS

### Pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 153 pacientes. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 2 y 12 años (media ± desviación estándar [DE], 6,4 ± 2,5), pesaban entre 10,0 y 81,4 kg (media ± DE, 31,3 ± 18,4); 77 eran varones. Se obtuvieron muestras apareadas de plasma y amígdalas de los 153 pacientes. El número de pacientes a los que se administró ceftriaxona a las 0, 0,5, 1, 2, 4, 12 y 24 h antes de la recogida de las muestras de plasma y amígdalas fueron 17, 21, 23, 26, 18, 23 y 25, respectivamente.

### Farmacocinética de población

Los valores medios del parámetro del análisis farmacocinético de población se muestran en la tabla 1. La constante de la tasa de absorción ( $K_a$ ) fue de 3,09 (DE = 5,67), con la observación de una notable variabilidad entre los pacientes. El volumen del compartimiento central (V) fue pequeño (2,13 l; DE = 1,79) y el de aclaramiento (Cl) plasmático promedio fue de 0,56 l/h (DE = 0,15).

El ajuste del modelo farmacocinético de población a los datos observados fue bueno; las estimaciones bayesianas de las concentraciones previstas de ceftriaxona para las muestras de plasma y amígdalas de cada paciente concordaron con las observadas. Para las muestras de plasma, la ecuación de la línea de mejor ajuste fue: observada = 0,95 × prevista + 2,93 ( $r^2 = 0,958$ ;  $p < 0,001$ ; fig. 1 A); mientras que para las muestras amigdalares, la ecuación de la línea de mejor ajuste fue: observada = 1,01 × prevista + 0,488 ( $r^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ; fig. 1 B).

### Unión a proteínas de la ceftriaxona en la amígdala o el tejido

La unión promedio a las proteínas de la ceftriaxona en las amígdalas o los tejidos en el rango de 1 a 25 µg/g de tejido fue de 89 ± 4,9%. La unión a las proteínas fue independiente de la concentración en este rango.

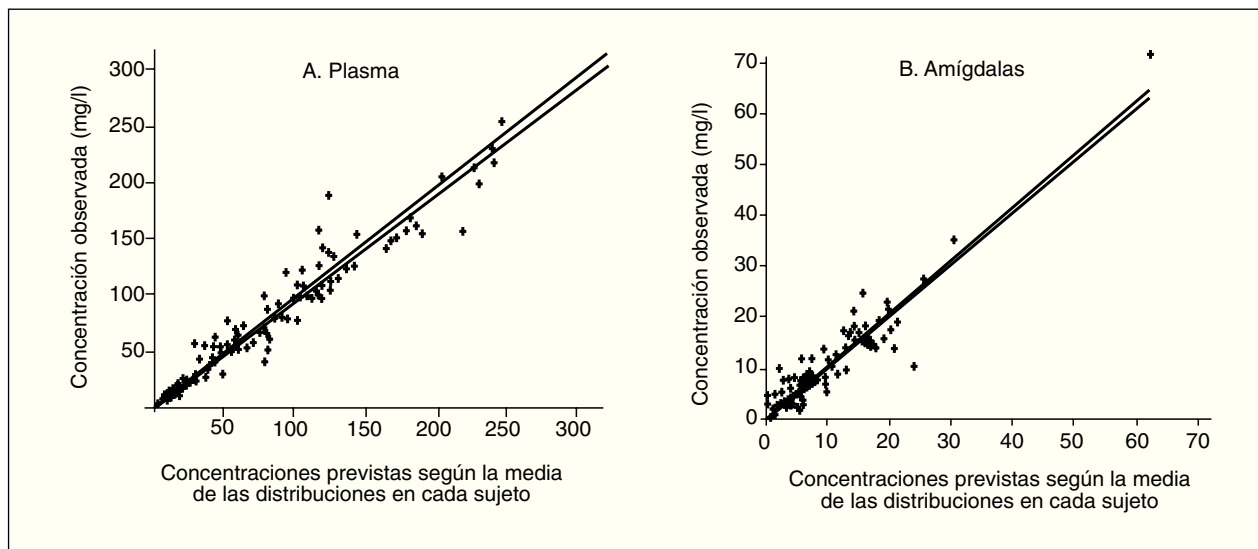


Fig. 1. A) Análisis de la farmacocinética de población de la ceftriaxona con BigNPEM. Plasma. La línea de mejor ajuste se describe por la ecuación:  $\text{observada} = 0,95 \times \text{prevista} + 2,93$  ( $r^2 = 0,958$ ;  $p < 0,001$ ). B) Amígdala. La línea de mejor ajuste se describe por la ecuación:  $\text{observada} = 1,01 \times \text{prevista} + 0,488$  ( $r^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ).

### Criterios modelados de pauta y dosis para el éxito microbiológico

Las CMI de la ceftriaxona para los 115 aislamientos de estreptococo del grupo A oscilaron entre 0,016 y 0,064 mg/l. La mayoría (64,3%) de los aislamientos tuvieron una CMI de la ceftriaxona de 0,032 mg/l; el 33,9 y el 1,7% de los aislamientos tuvieron una CMI de 0,016 y 0,064 mg/l, respectivamente.

A las 24 h después de la administración de la dosis de 500 mg de ceftriaxona, las proporciones de pacientes simulados con concentraciones amigdalares de ceftriaxona libre por encima de las CMI de 0,016, 0,032 y 0,064 mg/l para el estreptococo del grupo A fueron del 71,1, 65,4 y 57,2%, respectivamente (fig. 2). A las 48 h después de la administración de dicha dosis de ceftriaxona, las proporciones de pacientes simulados con concentraciones amigdalares de ceftriaxona libre por encima de las CMI de 0,016, 0,032 y 0,064 mg/l para el estreptococo del grupo A fueron del 41,8, 35,8 y 28,6%, respectivamente (fig. 2). Las proporciones de pacientes simulados que alcanzaron CMI previstas disminuyeron al aumentar el tiempo después de la administración (es decir, a las 72, 96 y 120 h tras la dosis).

La expectativa sobre las distribuciones de la CMI y la consecución de la CMI prevista dio lugar a una tasa de erradicación bacteriológica estimada del 67,3% si se precisaban 24 h de concentraciones adecuadas de fármaco libre para erradicar el estreptococo del grupo A y del 37,7% si se precisaban 48 h. La tasa de éxito microbiológico real del 46% en el ensayo clínico descrito<sup>18</sup> se encuentra entre las del modelo a las 24 y 48 h. Por tanto, en otra valoración, se examinó un objetivo de 36 h de cantidad de tiempo de concentraciones amigdalares de ceftriaxona libre necesarias para superar el rango de CMI de 0,016 a 0,64 mg/l, un tiempo entre los objetivos a las 24 y 48 h. La tasa de éxito microbiológico estima-

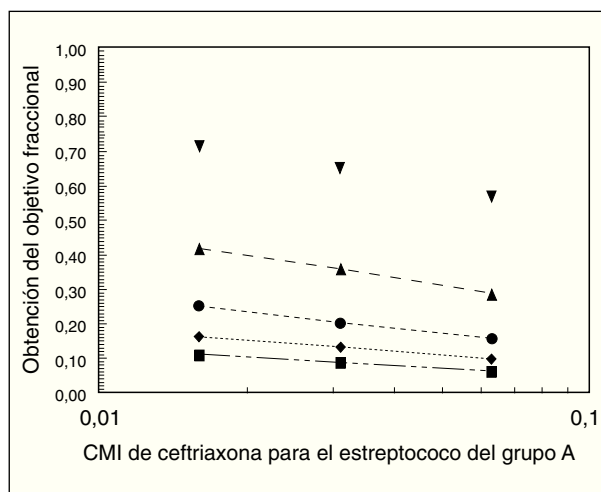


Fig. 2. Obtención del objetivo de la ceftriaxona para mantener el fármaco libre por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). La figura muestra el tiempo de ceftriaxona > CMI en las amígdalas con obtención del objetivo a ▼ 24 h, ▲ 48 h, ● 72 h, ◆ 96 h y ■ 120 h.

da después de la administración intramuscular de una dosis única de 500 mg de ceftriaxona fue del 49,9% si se precisaba una concentración de ceftriaxona libre amigdal superior a la CMI para erradicar el estreptococo del grupo A. Esta tasa de éxito microbiológico del modelo a las 36 h tras la dosis fue consistente con la obtenida en el ensayo clínico<sup>18</sup>, por lo que se eligió como criterio para definir el éxito microbiológico el objetivo de conseguir continuamente 36 h de concentraciones de ceftriaxona libre en el tejido amigdal superior a la CMI para el estreptococo del grupo A.

Este criterio se empleó para evaluar el rendimiento microbiológico de una dosis de ceftriaxona de 1.000 mg para determinar si erradicaría de forma más eficaz al estreptococo del grupo A que la dosis de 500 mg. Los resultados de la simulación indican que una dosis única de 1.000 mg de ceftriaxona no conseguiría el criterio de éxito microbiológico en una parte aceptable de los pacientes. De hecho, se requeriría aproximadamente una dosis intramuscular única de 8 g de ceftriaxona para alcanzar una tasa de éxito microbiológico del 81,5%. Por el contrario, 2 dosis de 500 mg de ceftriaxona separadas por 18 h conseguirían la concentración prevista de ceftriaxona libre por encima de la CMI en tejido amigdalár, dando lugar a una tasa de éxito microbiológico superior al 95%.

## DISCUSIÓN

Este estudio se llevó a cabo para explicar el hallazgo fragmentado de 2 ensayos clínicos<sup>18</sup> en el que una dosis única intramuscular de 500 mg de ceftriaxona conseguía una tasa de éxito microbiológico aproximadamente en sólo el 50% de los niños con faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A y para identificar una pauta de administración con una mayor probabilidad de éxito. En ambos ensayos la eficacia de la ceftriaxona se comparó con la de la penicilina. Los datos de eficacia de la penicilina se han comunicado previamente<sup>18</sup>. Nuestros resultados sugieren que la baja tasa de éxito microbiológico asociada con una dosis única de 500 mg no es atribuible a la actividad intrínseca de la ceftriaxona frente al estreptococo del grupo A, ya que prácticamente todos estos microorganismos son susceptibles a la ceftriaxona con CMI inferiores a 0,1 mg/l<sup>23</sup>. Por el contrario, esta eficacia clínica inesperadamente baja parece deberse al alto grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas en el tejido amigdalár, combinada con un aclaramiento de la ceftriaxona más rápido de lo esperado en una parte sustancial de los niños. La investigación anterior ha demostrado que la unión con las proteínas de la ceftriaxona es muy elevada (del 90-95%)<sup>24</sup>. El presente estudio amplía esta observación al demostrar que la unión a las proteínas de la ceftriaxona también es alta (aproximadamente del 90%) en las amígdalas, el objetivo microbiológico de la ceftriaxona en la faringoamigdalitis.

Además de una elevada unión a las proteínas en el plasma y en las amígdalas, la variabilidad de la farmacocinética de la ceftriaxona en los niños puede explicar el bajo éxito microbiológico de una dosis única de 500 mg. Los valores de la farmacocinética de población derivados de los datos de modelado de muestras de plasma y de amígdalas de 153 niños sometidos a amigdalectomía reflejan una variabilidad farmacocinética significativa en esta población diana. Por ejemplo, el límite superior del intervalo de confianza del 95% del aclaramiento sérico promedio de la ceftriaxona tuvo un valor aproximado del 50% más alto que el valor medio de 0,556 l/h. Este hallazgo sugiere que algunos pacientes eliminan la ceftriaxona muy rápidamente, con la consiguiente reducción de la vida media del fármaco, un efecto que disminuiría la probabilidad de que las concentraciones de ceftriaxona superasen la CMI requerida durante el período de tiempo necesario para la erradica-

ción bacteriológica. De acuerdo con nuestros datos farmacocinéticos de base poblacional, la simulación de Monte Carlo reveló la existencia de un grupo de pacientes con tasas elevadas de aclaramiento de ceftriaxona y vidas medias cortas. En estos pacientes, conseguir concentraciones de ceftriaxona libre en las amígdalas durante 36 h consecutivas por encima de la CMI precisa sería prácticamente imposible. Por tanto, la variabilidad farmacocinética asociada con la necesidad de mantener concentraciones de fármaco libre en el tejido amigdalár por encima de la CMI durante 36 h después de una dosis única podrían explicar los malos resultados de una dosis única de 500 mg de ceftriaxona para erradicar el estreptococo del grupo A<sup>18</sup>.

El requisito de que las concentraciones de ceftriaxona libre superen de forma continuada la CMI durante 36 h puede explicar por qué una dosis única intramuscular erradica de forma efectiva *N. gonorrhoeae* del tracto urinario de los pacientes con gonorrea<sup>17</sup>, pero no erradica el estreptococo del grupo A de la faringe de los pacientes con faringoamigdalitis<sup>18</sup>. En la gonorrea, la mucosa para conseguir la erradicación bacteriológica está localizada anatómicamente distal al órgano principal de aclaramiento de la ceftriaxona, los riñones, lo que garantiza una exposición prolongada del tracto urinario a concentraciones muy elevadas de ceftriaxona libre activa. La ceftriaxona se concentra en los túbulos renales, lo que puede favorecer el mantenimiento prolongado de concentraciones de fármaco libre que superan la CMI. Por el contrario, las amígdalas, que son la mucosa en la que hay que conseguir la erradicación bacteriológica en la faringoamigdalitis, no poseen este mecanismo de concentración.

La otitis media es una infección producida en un espacio cerrado. En este caso, no hay además ningún órgano de aclaramiento que interfiera con el mantenimiento de las concentraciones de fármaco libre por encima de la CMI. Ciertos estudios farmacocinéticos recientes realizados con agentes betalactámicos medidos en la otitis media aguda demuestran que el tiempo en el lugar de la infección muestra una vida media terminal prolongada. Esto puede explicar la efectividad de una dosis única de ceftriaxona en este lugar de infección. Sin embargo, Leibovitz et al<sup>25</sup> han descrito tasas de erradicación bacteriana diferentes en niños con otitis media aguda causada por cepas no susceptibles a la penicilina de *S. pneumoniae*: un 53% con una dosis intramuscular única frente a un 97% con 3 dosis consecutivas (una cada día).

Los resultados de los experimentos de simulación con 1.000 pacientes realizados en este trabajo indican que una dosis intramuscular única de 1.000 mg de ceftriaxona, al igual que una dosis de 500 mg, sería insuficiente para conseguir una tasa de erradicación efectiva aceptable. De hecho, se necesitaría una dosis de 8 g de ceftriaxona intramuscular para superar una tasa de erradicación bacteriológica modesta del 80%. Obviamente, esta dosis es excesiva para ser administrada a los niños. No obstante, cuando nuestros ejercicios de simulación incluyeron 2 dosis en lugar de una dosis única, una pauta óptima de 2 dosis intramusculares de 500 mg de ceftriaxona cada una separadas por 18 h dio lugar a una tasa de erradicación consistente superior al 95%. Al igual que la pauta de dosis única estudiada anteriormente<sup>18</sup>, la pauta con 2 dosis, en comparación con las pautas orales reco-

mendadas actualmente, deberían asociarse con mayores tasas de cumplimiento y un riesgo mínimo de fracasos terapéuticos por copatogenicidad. Claramente, está justificada una evaluación clínica posterior de esta pauta con 2 dosis, ya que los datos farmacocinéticos sugieren que puede ser muy eficaz para erradicar el estreptococo del grupo A en la faringoamigdalitis.

## AGRADECIMIENTOS

La financiación para este trabajo fue aportada en parte por una beca de formación no limitada de Roche Laboratories y en parte por una beca de la Pediatric Pharmacology Research Unit del National Institute of Child Health and Development (HD31323-12).

## BIBLIOGRAFÍA

- Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:917-23.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2002;35:113-25.
- Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med*. 1995;25:390-403.
- Pichichero ME. Controversies in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 1990;42:1567-76.
- Stillerman M. Comparison of oral cephalosporins with penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:649-54.
- Pichichero ME, Green JL, Francis AB, et al. Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:809-15.
- Brook I. Penicillin failure and copathogenicity in streptococcal pharyngotonsillitis. *J Fam Pract*. 1994;38:175-9.
- Brook I, Gober AE. Persistence of group A beta-hemolytic streptococci in toothbrushes and removable orthodontic appliances following treatment of pharyngotonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:993-5.
- Kim KS, Kaplan EL. Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J Pediatr*. 1985;107:681-4.
- Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med*. 1989;321:1-7.
- Johnson DR, Wotton JT, Shet A, et al. A comparison of group A streptococci from invasive and uncomplicated infections: are virulent clones responsible for serious streptococcal infections? *J Infect Dis*. 2002;185:1586-95.
- Pichichero ME, Hoeger W, Marsocci SM, et al. Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:565-70.
- El-Daheer NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, et al. Immediate versus delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:126-30.
- ROCEPHIN (ceftriaxone sodium) for Injection Prescribing Information. Hoffman-La Roche; 1998. Disponible en: [www.rocheusa.com/products/rocephin/pi.html](http://www.rocheusa.com/products/rocephin/pi.html)
- Cohen R, Navel M, Grunberg J, et al. One dose ceftriaxone vs. ten days of amoxicillin/clavulanate therapy for acute otitis media: clinical efficacy and change in nasopharyngeal flora. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:403-9.
- Handsfield HH, Hook EW 3rd. Ceftriaxone for treatment of uncomplicated gonorrhea: routine use of a single 125-mg dose in a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*. 1987;14:227-30.
- Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics*. 2001;108:1180-6.
- Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, et al. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;26:294-305.
- Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci*. 1982;71:1344-8.
- Jelliffe R, Bayard D, Milman M, et al. Achieving target goals most precisely using nonparametric compartmental models and "multiple model" design of dosage regimens. *Ther Drug Monit*. 2000;22:346-53.
- D'Argenio DZ, Schumitzky A. A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetic systems. *Comput Programs Biomed*. 1979;9:115-34.
- Cellesi C, Chigiotti S, Zanchi A, et al. Susceptibility of macrolide and beta-lactam antibiotics of *Streptococcus pyogenes* strains isolated over a four-year period in central Italy. *J Chemother*. 1996;8:188-92.
- Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17:223-35.
- Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day versus three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1040-5.