

Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica

CARLOS BELTRÁN B.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics: clinical usage

Palabras claves: Antimicrobianos; farmacocinética; farmacodinamia; uso clínico.

Key words: Antibiotics; Pharmacokinetics; pharmacodynamics; clinical usage.

Desde la introducción de las penicilinas y sulfas, hace casi 70 años, los médicos clínicos han debido enfrentar el desafío de lograr los mejores resultados con la terapia antimicrobiana en pacientes con infecciones bacterianas graves. La incidencia de sepsis sigue en aumento¹ y, si bien la tasa de mortalidad se ha logrado controlar, ésta continúa siendo superior al 15% pudiendo llegar a más del 50% en pacientes con sepsis grave o con enfermedad severa de base². Por otra parte el impacto de la sepsis en la calidad de vida sólo recientemente ha sido evaluado, demostrándose una significativa menor calidad de vida entre los pacientes que sobreviven a un episodio séptico³. El desafío continúa por tanto, vigente, el uso apropiado de los antimicrobianos adquiere la máxima importancia y requiere incorporar conceptos tales como sus características farmacológicas, volumen de distribución, penetración tisular, metabolismo y eliminación entre otros.

Interacción paciente-bacteria-antimicrobiano

Un patógeno es capaz de causar un episodio infeccioso dependiendo de características propias como el volumen del inóculo y su patogenicidad, en particular su capacidad de adherencia, penetración y daño, y de las características de los mecanismos inmunes inespecíficos y específicos del paciente. El uso apropiado de antimicrobianos debe considerar no sólo la susceptibilidad *in vitro* demostrada o empírica del agente infeccioso al antibacteriano sino también la compleja interacción que ocurre entre el antimicro-

biano, el paciente y la bacteria: farmacocinética y farmacodinamia (Figura 1).

El éxito de la terapia antimicrobiana va a depender de factores bacterianos como susceptibilidad *in vitro*, tolerancia al antimicrobiano (bacterias susceptibles pero con alta resistencia a la lisis) y efecto inóculo (número de bacterias que causan la infección); también de factores del paciente tales como comorbilidad y respuesta inmune específica e inespecífica y finalmente, de factores del antibacteriano y la interacción que éste establece con el paciente y la bacteria, tales como absorción y volumen de distribución, metabolismo y eliminación, unión a proteínas y penetración a tejidos.

Farmacocinética

La farmacocinética es la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente e incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que, en su conjunto, determinan una curva concentración-tiempo (Figura 2). Los parámetros farmacocinéticos más relevantes son la concentración máxima (C_{\max}) o pico (*peak*), la vida media del antimicrobiano en el plasma ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva (*Area under curve* - *AUC*), que da cuenta de la exposición acumulativa del agente al antimicrobiano. Diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas pueden originar cambios en la concentración de antibacteriano, determinante de la penetración a tejidos y la actividad antibiótica.

La absorción gastrointestinal, subcutánea o

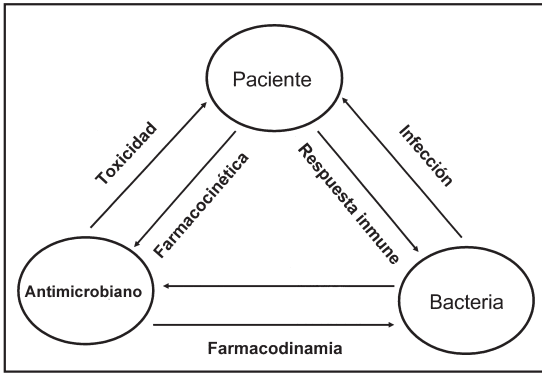


Figura 1. Interacción paciente - bacteria - antibacteriano.

muscular de un antimicrobiano es relevante. La disminución en la perfusión gastrointestinal, subcutánea y muscular que se observa en pacientes sépticos, puede reducir significativamente la absorción de fármacos generando concentraciones plasmáticas insuficientes⁴. En estos pacientes debe priorizarse la administración por vía intravenosa en cuyo caso se alcanza 100% de absorción.

La eliminación de antimicrobianos como β -lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y quinolonas puede reducirse significativamente en casos de insuficiencia renal, generando concentraciones plasmáticas más elevadas que, en caso de antibacterianos con margen terapéutico estrecho como aminoglucósidos o vancomicina, puede dar origen a toxicidad. La dosificación de estos fármacos debe ajustarse en forma proporcional a la función renal. Los antimicrobianos de eliminación hepática como lincosaminas y antituberculosos deben ajustarse con disfunción hepática; sin embargo, el *clearance* de fármacos en casos de insuficiencia hepática es mucho más difícil de estimar. Los antibacterianos que tienen eliminación mixta, como cloxacilina o ceftriaxona, en general no requieren ajuste de dosis frente a la falla de un órgano excretor, por un aumento compensatorio de la depuración por el otro órgano.

El volumen de distribución de un antimicrobiano es variable entre personas por factores como disfunción de órganos excretores u obesidad, en cuyo caso puede superar largamente el volumen extracelular para fármacos con alta unión a grasas, pero también puede tener severas variaciones en un mismo individuo, como consecuencia del aumento de la permeabilidad que acompaña a enfermedades graves, sepsis, quemaduras, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, etc, agravados por el aporte masivo de fluidos. La importancia de la variación en las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos como conse-

cuencia de la obesidad ha llevado recientemente a recomendar dosis más altas de antimicrobianos profilácticos en cirugía de *by pass* gástrico en pacientes obesos⁵.

Las características de absorción, distribución y eliminación del antimicrobiano en cada paciente determinan la curva concentración-tiempo en plasma, la que a su vez es responsable de la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado donde, en definitiva, requerimos del mismo en concentraciones adecuadas para el control de la infección. Las concentraciones plasmáticas y tisulares no siempre se correlacionan linealmente. Los antibacterianos con menos unión a proteínas como aminoglucósidos y quinolonas, tienen generalmente una correlación plasma/tejidos mayor que los β -lactámicos que se caracterizan por una elevada unión a proteínas plasmáticas. Ciertas patologías como meningitis bacteriana aguda pueden mejorar transitoriamente la penetración de antimicrobianos al sitio infectado, al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En general la penetración a tejidos es relevante en infecciones que afectan órganos con baja penetración de antibacteriano como son el SNC, ojo, huesos, páncreas y pulmón.

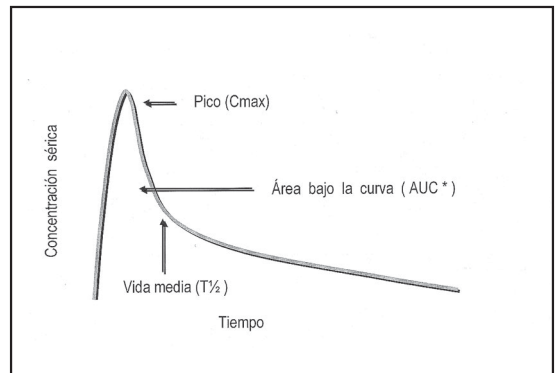


Figura 2. Farmacocinética: Curva concentración-tiempo. *Area under curve.

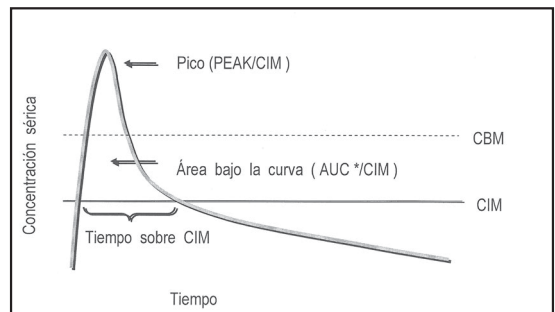


Figura 3. Farmacodinamia: farmacocinética versus CIM.

Farmacodinamia

La farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria. La curva concentración-tiempo del antibacteriano se determina en función de la CIM de la bacteria que es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano (Figura 3), y de la concentración bactericida mínima (CBM) que es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria. Los parámetros farmacocinéticos son expresados en función de la CIM: $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$, AUC/CIM o $T > \text{CIM}$ (tiempo sobre la CIM).

En términos generales, para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CIM o, dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos. El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria, lo que permite establecer ciertos objetivos farmacodinámicos en el tratamiento anti-infeccioso tales como $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$, AUC/CIM o $T > \text{CIM}$ que constituyen demostradamente parámetros predictores de éxito⁶.

El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica. Ciertos antimicrobianos como aminoglucósidos y quinolonas tienen una acción bactericida concentración-dependiente, es decir su acción bactericida es más rápida con $C_{\text{máx}}$ más alta, especialmente con inóculos bacterianos altos. El pico obtenido y secundariamente el AUC tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto post-antibiótico (Figura 4). El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es lograr $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$ o bien AUC/CIM muy altas, por lo que se recomienda en general el uso de dosis altas espaciadas, e incluso en el caso de aminoglucósidos, dosis diarias unitarias. La velocidad de erradicación bacteriológica también se ha asociado a la AUC/CIM en el caso de quinolonas en que razones de AUC/CIM iguales a 125 ó 250 logran erradicación en aproximadamente 7 días mientras que razones de AUC/CIM mayores de 250 logran una lisis bacteriana extremadamente rápida con erradicación en 1,9 días⁷. Los parámetros farmacodinámicos asociados a éxito para antibacterianos con mecanismo

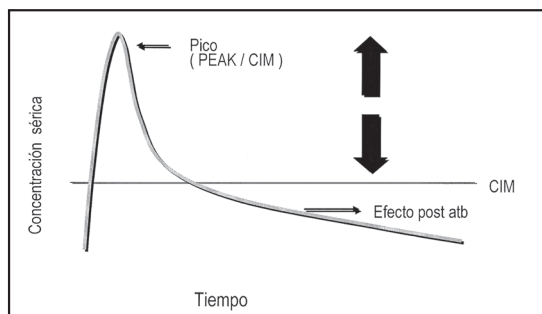


Figura 4. Farmacodinamia de antibacterianos con acción concentración-dependiente.

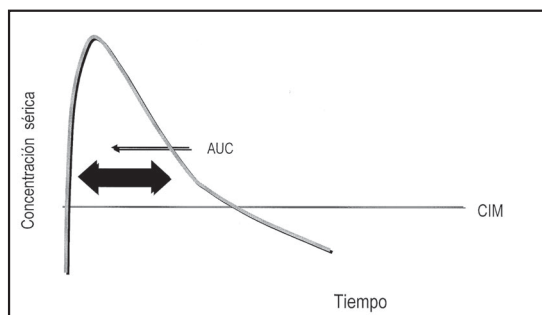


Figura 5. Farmacodinamia de antibacterianos con acción tiempo - dependiente.

de acción concentración-dependiente se muestran en Tabla 1.

Los antimicrobianos que actúan sobre la pared celular como β -lactámicos y vancomicina tienen un mecanismo de acción predominantemente tiempo-dependiente, es decir la actividad bactericida es máxima con $C_{\text{máx}}$ 4 veces sobre la CIM y no aumenta con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano 4 veces sobre la CIM (Figura 5). El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es por lo tanto lograr tiempos sobre la CIM ($T > \text{CIM}$) prolongados, lo que también se asocia a mayores AUC/CIM . En general se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano. Este principio general para antibacterianos activos sobre la pared celular aplica cuando se trata de bacterias muy sensibles y/o de inóculos bacterianos bajos; sin embargo, frente a inóculos altos la $C_{\text{máx}}$ adquiere importancia y la actividad bactericida máxima puede no alcanzarse aún con $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$ de 128 veces⁸. Los parámetros farmacodinámicos predictores de éxito en el caso de glicopéptidos han sido menos estudiados que con

Tabla 1. Parámetros predictores de éxito en antimicrobianos con acción concentración - dependiente

Antimicrobiano	Modelo	Autor	Año	Objetivo
Enoxacina	<i>In vitro</i>	Blaser	1987	Peak/CIM 8: 1
Ciprofloxacina	<i>In vitro</i>	Hyatt	1994	AUC/CIM > 350
Ciprofloxacina	Clínico	Forrest	1993	AUC/CIM / 250
Levofloxacina	Clínico	Preston	1998	Peak/CIM 12: 1
Gentamicina	Bacteriemia	Moore	1987	Peak/CIM > 8: 1
Gentamicina	Neumonía	Kashuba	1999	Peak/CIM / 10: 1
Amikacina	Bacteriemia	Moore	1987	Peak/CIM > 8: 1
Amikacina	Neumonía	Kashuba	1999	Peak/CIM / 10:1

β -lactámicos; sin embargo, se ha observado actividad bactericida máxima con $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$ de 2 a 40 veces⁹ y la eficacia clínica en neumonía por *Staphylococcus aureus* metilina resistente se ha asociado a la obtención de AUC/CIM superiores a 400¹⁰. Los parámetros farmacodinámicos asociados a éxito para antibacterianos con mecanismo de acción tiempo-dependiente se muestran en la Tabla 2.

Los objetivos farmacodinámicos más evaluados para las distintas familias de antimicrobianos se muestran en la Figura 6.

Utilidad práctica

En general la administración de uno o más antibacterianos siempre debe considerar los niveles plasmáticos alcanzados y la CIM de las bacterias susceptibles, de manera de asegurar la máxima eficacia del tratamiento. En la Tabla 3 se detallan las $C_{\text{máx}}$ alcanzadas con las dosis habituales para algunos antimicrobianos de uso frecuente y las CIM habituales de las bacterias informadas como susceptibles.

La importancia de las concentraciones alcanzadas por los antimicrobianos en el éxito del tratamiento avala la medición de concentraciones plasmáticas de antimicrobianos, herramienta poco utilizada en nuestro medio y que se reserva únicamente para antimicrobianos con estrecho margen terapéutico, es decir que tienen niveles tóxicos cercanos a los niveles terapéuticos como por ejemplo aminoglucósidos. En farmacología clínica existen metodologías que permiten estimar con bastante precisión las concentraciones que alcanzan en plasma los medicamentos administrados.

En infecciones sobre órganos con baja penetración de antibacterianos, las consideraciones farmacodinámicas adquieren la máxima impor-

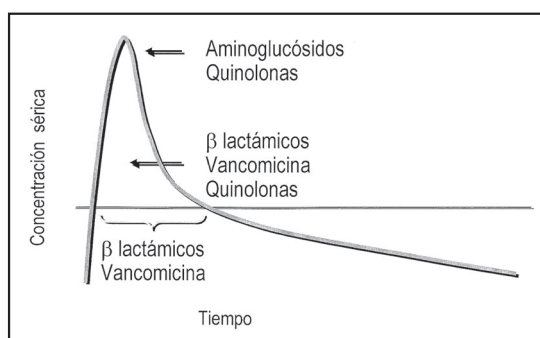


Figura 6. Objetivos farmacodinámicos más evaluados para antibacterianos según familia.

tancia, por cuanto la concentración sérica del antimicrobiano no siempre se correlaciona con la concentración en el sitio de infección. La penetración a tejidos depende de variables como difusión, transporte activo, liposolubilidad, unión a proteínas, entre otras. En infecciones del SNC los antimicrobianos lipofílicos no ionizados como rifampicina y metronidazol penetran ampliamente, mientras que la mayoría de los β -lactámicos, quinolonas y glicopéptidos tiene una penetración limitada que se puede ver favorecida por el aumento de permeabilidad que acompaña a la infección y requieren ser administrados en dosis máximas. Los aminoglucósidos y las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación tienen mínima penetración. En osteomielitis la penetración del antimicrobiano también es clave para el éxito de la terapia. Las lincosaminas tienen alta penetración, vancomicina y quinolonas logran concentraciones superiores a la CIM de los principales patógenos.

La utilidad práctica de la utilización de posologías fraccionadas o unitarias dependiendo del mecanismo de acción de cada antimicrobiano, es aún objeto de controversia. Frente a bacterias

Tabla 2. Parámetros predictores de éxito en antibacterianos con acción tiempo-dependiente

Antimicrobiano	Modelo	Autor	Año	Objetivo
Cefotaxima	<i>In vitro</i>	Gustaffson	2001	T > CIM 50-60%
Cefalosporinas 3 ^a gen	Animales	Craig	1995	T > CIM 60-70%
Cefepime	Neumonía	Tam	2002	T > 4 x CIM 100%
Vancomicina	Clínico	Hyatt	1994	AUC/CIM > 125
Vancomicina	Neumonía	Moise	2000	AUC/CIM >340

Tabla 3. C_{máx} alcanzadas con dosis habituales versus CIM de bacterias susceptibles

Antibacteriano	Dosis	C _{máx} (µg/ml)	CIM (µg/ml)
Ceftriaxona	2 gr	250	< 1 - 8
Ceftazidima	2 gr	160	< 1 - 8
Cefotaxima	2 gr	130	< 1 - 8
Cefepime	2 gr	130	< 1 - 8
Imipenem	500 mg	35	< 1 - 4
Vancomicina	1 gr	20-50	< 1 - 5
Ciprofloxacina 500 (VO) - 400 (EV)		3-10	< 1

muy susceptibles en inóculos bajos, la eficacia del tratamiento no depende de manera crucial del modo de administración; sin embargo, en infecciones por agentes resistentes en inóculos altos y, especialmente en pacientes con cambios significativos en el volumen de distribución de medicamentos, la predeterminación de objetivos farmacodinámicos específicos para cada uno de los antibacterianos utilizados puede ser fundamental en el éxito de la terapia. En el paciente crítico se dan estas condiciones y por lo mismo, se deben tener en cuenta a la hora de prescribir antimicrobianos aspectos como la resistencia intrínseca y adquirida de los agentes causantes de la infección, la presencia de inóculos altos (infecciones intrabdominales, neumonía, etc) o el aumento del volumen de distribución del antimicrobiano con la obtención consiguiente de concentraciones plasmáticas más bajas¹¹. En estos pacientes los antimicrobianos deben ser utilizados en dosis plenas y con los intervalos apropiados a su vida media y mecanismo de acción. También debe considerarse el uso asociado de antimicrobianos activos en sitios bacterianos diferentes en infecciones graves por agentes menos susceptibles o tolerantes, especialmente si ocurren en sitios con baja penetración de antimicrobianos, frente a inóculos altos, o si hay cambios significativos en el volumen de distribución del antibacteriano¹².

Bibliografía

- 1.- Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
- 2.- Perl T, Dvorak L, Hwuang T, Wenzel R. Long-term survival and function after suspected Gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274: 338-45.
- 3.- Heyland D, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl M. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short form 36: A valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000; 28: 3599-605.
- 4.- Rebeck J, Fish D, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1216-25.
- 5.- Bratzler D, Houck P for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706-15.
- 6.- McKinnon P, Davis S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Infect Dis* 2004; 23: 271-88.
- 7.- Forrest A, Nix D E, Ballow C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-81.
- 8.- Onyeji C, Nicolau D, Nightingale C, Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1112-17.
- 9.- Cantoni L, Glauser M, Bille J. Comparative efficacy

- of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2348-53.
- 10.- Moise P, Forrest A, Bhavnani S, Birmingham M, Schentag J. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health Syst Pharm 2000; 57 (Suppl 2): 4-9.
- 11.- Barletta J, Johnson S, Nix L, Erstad B. Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. J Trauma 2000; 49: 869-72.
- 12.- Beltrán C. Monoterapia versus Terapia combinada en el paciente crítico. Rev Chil Infect 1996; 13: 118-22.

Correspondencia a:
Carlos J. Beltrán Buendía
cabel@vtr.net