

# La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos

Raúl Carrillo Esper<sup>a</sup>, Miriam Zavaleta Bustos<sup>b</sup>, Haidee Álvarez Alcántara<sup>b</sup>, Dulce María Carrillo Córdova<sup>c</sup>, Carlos Alberto Carrillo Córdova<sup>c</sup>



Alvimann

## Resumen

En el tratamiento del enfermo grave, la elección del antibiótico y su dosificación están determinados por factores relacionados al microorganismo, al fármaco y a las condiciones de salud del paciente. La relación de algunos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos como la concentración máxima alcanzada ( $C_{máx}$ ), el área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima inhibitoria (MIC) son determinantes en la toma de decisiones para seleccionar el fármaco y su posología. De acuerdo a estos parámetros, los antibióticos se clasifican en dependientes de tiempo y dependientes de concentración. Los primeros (betalactámicos, glucopéptidos) pueden requerir ajustes en el tiempo de infusión y los dependientes de concentración (aminoglucósidos, fluoroquinolonas) se basan en la  $C_{máx}/MIC$ .

**Palabras clave:** Antibióticos, farmacodinamia, farmacocinética, área bajo la curva.

## The importance of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in antibiotic prescription

### Abstract

In the treatment of critically ill patient, antibiotic choice and dosage are influenced by factors related to the pathogen, the drug and the patient's health status. The relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters such as maximum concentration ( $C_{max}$ ), area under the curve (AUC) and minimum inhibitory concentration (MIC) can assist in decision-making to choose the drug and the correct dose. According to these parameters, antibiotics are classified into time-dependent and concentration-dependent. The first ones (betalactams, glycopeptides) could require adjustments in the infusion time; while concentration-dependent ones (aminoglycosides, fluoroquinolones) are based on the  $C_{max} / MIC$ .

**Key words:** Antibiotics, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Area Under the Curve.

La elección del antibiótico y su posología se ven influidos por diversos factores que van desde la etiología de la enfermedad, la sensibilidad o resistencia al fármaco en cuestión, el contenido corporal de agua, los niveles de proteínas fijadoras y las comorbilidades asociadas entre otros. McKinnon<sup>1</sup> resume

<sup>a</sup>Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, DF.

<sup>b</sup>Centro Institucional de Farmacovigilancia. Fundación Clínica Médica Sur. México, DF.

<sup>c</sup>Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido: 21-agosto-2012. Aceptado: 17-octubre-2012.

**Tabla 1.** Clasificación de antibióticos de acuerdo a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Dependientes de tiempo (con mínimo o nulo efecto postantibiótico)	Dependientes de concentración, bactericidas (con prolongado efecto postantibiótico)	Bacteriostáticos dependientes de concentración o tiempo (con efecto postantibiótico importante)
Betalactámicos Vancomicina	Aminoglucósidos Daptomicina Fluoroquinolonas Metronidazol Azitromicina Cetólidos	Claritromicina Clindamicina Eritromicina Linezolid Estreptograminas Tetraciclinas Tigeciclina

dichos factores en 3 grupos: los relacionados con el paciente, con el microorganismo y con el fármaco. Aquellos relacionados al paciente incluyen las comorbilidades, el compromiso inmunológico, función orgánica (principalmente la renal y la hepática), historia de alergia e hipersensibilidad y el peso. En el segundo grupo se integran la sensibilidad intrínseca, los patrones de resistencia en el entorno hospitalario. Es común que en las áreas de terapia intensiva el paciente se enfrente a microorganismos como *Staphylococcus aureus* metilicilinoresistentes (SAMR), *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes, *Acinetobacter baumannii*, o de la familia *Enterobacteriaceae*<sup>2</sup>.

En el tercero, las características del fármaco en términos de seguridad, eficacia, así como las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico (**tabla 1**).

Si bien el estudio del efecto de las dosis e intervalo sobre la actividad bactericida ha sido investigada desde de los años cuarenta, la búsqueda de las estrategias de optimización en la antibioticoterapia sigue siendo un reto actual<sup>1</sup>.

Algunas de las herramientas que pueden ayudar a la selección del régimen terapéutico es la aplicación de conceptos farmacodinámicos como la concentración mínima inhibitoria (MIC) y farmacocinéticos como el área bajo la curva (ABC) que lejos de verse como modelos matemáticos teóricos tienen aplicación directa en la práctica cotidiana y en el tratamiento del enfermo grave.

El objetivo de este trabajo es poner a consideración los parámetros farmacocinéticos y farma-

codinámicos relevantes para la toma de decisiones clínicas.

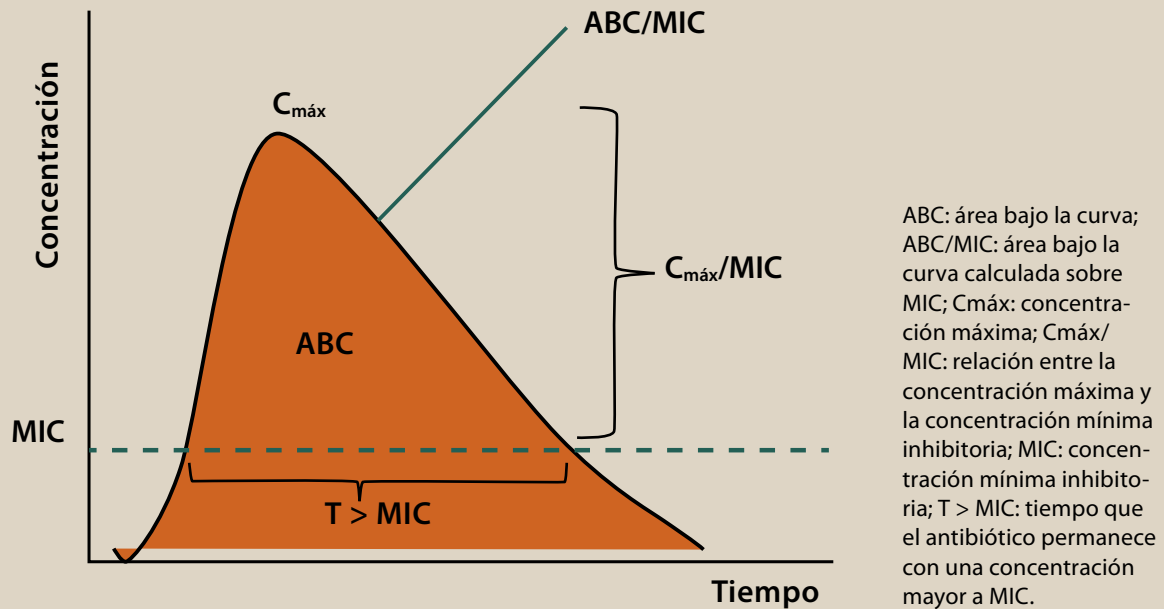
## PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La farmacocinética se refiere al cambio de concentración del fármaco mediante su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Una forma de representar este cambio de concentración es con una gráfica de concentración de fármaco contra tiempo. Datos como la concentración máxima alcanzada (C<sub>máx</sub>), el ABC y la exposición acumulada al fármaco por 24 h son datos de relevancia en el uso de antibióticos (**figura 1**).

Por otro lado, la farmacodinamia trata del estudio de los efectos farmacológicos del fármaco en su sitio de acción, en el caso de los antibióticos, la relación entre la susceptibilidad del microorganismo y su efectividad para tratar la infección. Aunque no podemos conocer con exactitud la concentración de fármaco en el sitio de unión al microorganismo, el parámetro de utilidad para determinar la susceptibilidad del microorganismo en la MIC, definida como la concentración mínima de un antibiótico requerida para impedir el crecimiento de un inóculo de 10<sup>5</sup> UFC/ml en fase de crecimiento tras la incubación de una noche<sup>3</sup>. Es importante remarcar que este dato se obtiene de una prueba *in vitro* y no necesariamente representa la concentración a la que el microorganismo se encuentra en el sitio de infección en un paciente.

Para obtener un resultado exitoso debe existir una interacción específica entre el agente antimicro-

**Figura 1.** Representación gráfica de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos



crobianos y el microorganismo patógeno (farmacodinamia) en las concentraciones más adecuadas (farmacocinética). De esta interrelación de los conceptos anteriormente explicados se desprenden variables a considerar como la  $C_{máx}$  sobre la MIC o el tiempo durante el cual el fármaco permanece por encima de esta MIC ( $T > MIC$ ) también expresado en porcentaje de tiempo con relación al intervalo de administración (**figura 1**).

El efecto postantibiótico (EPA) suele ser otra variable a considerar y se define como la supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico *in vitro*. Los fármacos inhibidores de la síntesis de la pared celular como los betalactámicos y la vancomicina tienen un corto EPA sobre cocos gram positivos y mínimo para gram negativos.

Bajo estos conceptos, de manera clásica se han definido 2 grupos de antibióticos: los dependientes de concentración y dependientes de tiempo.

Los fármacos dependientes del tiempo presen-

tan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico. Ejemplos de fármacos pertenecientes a este grupo son los betalactámicos y los antibióticos glucopéptidos.

El  $T > MIC$  es un predictor significativo<sup>1</sup>, es decir, el objetivo es priorizar el tiempo en el que las concentraciones del fármaco permanecen sobre el MIC en relación con el intervalo de dosificación. Para los betalactámicos se requiere que la concentración sérica sobre MIC sea entre el 40-50% del intervalo.

Las estrategias para adecuar la posología se asocian a la frecuencia<sup>3</sup> y método de administración (en bolo o en infusión)<sup>2</sup>. Si la estrategia fuese una infusión continua, se requeriría una dosis de carga antes de iniciar la infusión para alcanzar de inmediato la concentración terapéutica<sup>4</sup>.

El segundo grupo contiene a los fármacos dependientes de la concentración bactericida y prolongado efecto post antibiótico, por ejemplo los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y la daptom-

El efecto postantibiótico (EPA) se define como la supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico *in vitro*. Los fármacos inhibidores de la síntesis de la pared celular como los betalactámicos y la vancomicina tienen un corto EPA sobre cocos gram positivos y mínimo para gram negativos.

Los fármacos dependientes del tiempo presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico.

Otro grupo son los fármacos dependientes de la concentración de bactericidas y prolongado efecto post antibiótico, por ejemplo los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y la daptomicina.

micina. La efectividad de estos se asocia a la  $C_{m\acute{a}x}/MIC$ , es decir al número de veces que el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  sobrepasa la MIC o bien el ABC sobre la MIC<sup>1</sup> reflejando una cierta dependencia del tiempo.

En términos generales, para estos antibióticos se ha demostrado que las  $C_{m\acute{a}x}$  cerca de 10 veces mayores a MIC, ABC/MIC cercanas a 30 para *Streptococcus pneumoniae* y mayores a 30 para microorganismos gramnegativos, pueden ser predictoras de una antibioticoterapia más efectiva.

Después de que la concentración en el sitio de infección está por debajo de MIC puede permanecer un cierto efecto postantibiótico que también depende de la concentración<sup>3</sup>.

Este tipo de parámetros también puede servir para comparar la efectividad entre fármacos de una misma clase terapéutica, se espera que tengan mayor efectividad los que tengan una mayor potencia (menor MIC) y tengan mayor ABC/MIC o  $C_{m\acute{a}x}/MIC$ .

Un tercer grupo de medicamentos bacteriostáticos cuya eficacia está subrogada a concentración o a tiempo pero poseen un efecto postantibiótico moderado a prolongado son los macrólidos y la

clindamicina, cuyo efecto postantibiótico permite que las concentraciones excedan el MIC por menos del 50% del intervalo, y el linezolid cuya eficacia depende de  $T > MIC$  (tiempo) y ABC/MIC por 24 h (concentración)<sup>3</sup>.

La combinación de fármacos puede resultar beneficiosa, como se ha demostrado con esquemas compuestos de un betalactámico más aminoglucósido, mejorando la relativamente lenta actividad bactericida de los primeros. El uso del betalactámico sólo mostró acción bactericida frente a enterococos y el aminoglucósido en monoterapia actividad inhibitoria, pero la combinación resulta en una rápida actividad bactericida<sup>3</sup>.

## MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN EL ENFERMO CRÍTICO

El paciente enfermo crítico presenta cambios fisiopatológicos que inciden en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. La hipoperfusión tisular, especialmente en el choque séptico, afecta la distribución del fármaco a músculo, piel y tracto gastrointestinal.

En los pacientes en estado crítico el volumen de distribución de los aminoglucósidos puede estar incrementado de manera significativa (0.43 l/kg contra 0.25 l/kg en pacientes no críticos) por lo que se recomienda un monitoreo de niveles séricos terapéuticos para ajustar a la dosis adecuada.

Otra consideración es que la distribución o concentración del fármaco puede ser menor a la plasmática en algunos espacios mediados por membranas o bien cuando algunas infecciones se llevan a cabo en sitios extravasculares, los valores plasmáticos sólo son adecuados cuando son representativos del sitio de infección. Por ejemplo, para meningitis los niveles del fármaco en líquido cefalorraquídeo se consideran apropiados para la determinación de los datos farmacodinámicos. La hipoalbuminemia puede provocar una mayor fracción libre de fármacos con alta afinidad a proteínas.

La insuficiencia renal se presenta en un elevado porcentaje de pacientes en la unidad de terapia intensiva (UTI), por lo que el tiempo de vida media de los antibióticos de eliminación renal puede



prolongarse. Esta disfunción afecta a la mayoría de los antibióticos utilizados en el paciente crítico, por mencionar algunos: los betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos.

Los estados hiperdinámicos, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o la administración concomitante de fármacos que impacten en el estado hemodinámico (p. ej., dopamina y diuréticos)<sup>2</sup>, incrementan la capacidad de depuración renal hasta en un 50% por lo que las dosis regulares podrían no ser suficientes para un paciente en la UTI con estas características<sup>5</sup>.

Estos cambios hacen necesario un monitoreo apropiado de los efectos farmacológicos y adversos a través de la revisión de niveles séricos, cuando esto es posible, y de la revisión clínica del paciente.

### APLICACIONES DE PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS

En este apartado se analizarán los grupos farmacológicos en relación a su farmacocinética y farmacodinamia. Para estudiar estos parámetros es usual utilizar modelos *in vitro* o animales para representar la actividad del antibiótico en un ambiente dinámico, en algunos de ellos no se involucra el papel del sistema inmunológico del huésped<sup>1</sup>. Sin embargo se puede considerar que la farmacodinamia derivada de los estudios *in vitro* o en modelos animales son concordantes con los estudios clínicos<sup>3</sup>.

En esta revisión se hace la distinción de cuáles son los resultados obtenidos en este tipo de modelos y lo encontrado en pacientes y de manera especial se señalarán los que proceden de enfermos en estado crítico.

Hay que señalar que para algunos antibióticos, los valores predictivos e incluso su comportamiento como concentración dependiente o tiempo dependiente se ve modificado de acuerdo con el microorganismo diana e impacta en la respuesta bacteriológica.

### Aminoglucósidos

Tienen un rápido efecto bactericida dependiente de concentración con un efecto postantibiótico significativo. Los estudios señalan como parámetro predictor de efectividad el  $C_{\text{máx}}/\text{MIC}$  con una relación  $\geq 8-10$ : 1 para gentamicina, tobramicina y amikacina contra microorganismos gramnegativos. Una relación  $C_{\text{máx}}/\text{MIC} \geq 10$  correlaciona a un 90% de probabilidad de normalización de temperatura al día 7. En otros estudios un  $\text{ABC}/\text{MIC}$  por 24 h de al menos 100-125 fue predictor de efectividad. Los aminoglucósidos presentan un efecto postantibiótico entre 2-10 h en modelos animales, sin embargo no se ha determinado este parámetro en humanos<sup>1</sup>.

Deberá tenerse en cuenta que este grupo farmacológico exhibe importantes efectos nefrotóxicos; la

Los antibióticos son tiempodependientes o concentracióndependientes. En los primeros se prefiere mantener la  $T > MIC$  por al menos 40% del intervalo de administración, utilizando infusiones. En los segundos el objetivo a considerar desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico es una  $C_{máx}/MIC$  adecuada.

acumulación de fármaco en los túbulos renales se considera como un proceso saturable, por lo que se prefieren esquemas de 5-7 mg/kg cada 24 h, donde se expone al paciente a concentraciones elevadas (para aprovechar su característica de concentración dependiente) pero con menor frecuencia durante el día (cuando las concentraciones séricas se encuentran por debajo de la MIC por un intervalo de tiempo prolongado)<sup>1</sup>. La relación entre los datos farmacodinámicos y la ototoxicidad aún no se han establecido con claridad<sup>3</sup>.

La farmacocinética de los aminoglucósidos presenta importantes variaciones, especialmente en el paciente con insuficiencia renal o hipoperfundido el  $C_{máx}$  se afecta por el volumen de distribución y el ABC por el volumen de distribución y la depuración, por lo que lo que se requieren nomogramas de ajuste de dosis como se aplica en el 62% de los pacientes en UTI; es importante tomar esto en cuenta para considerar la toma de niveles y de esta manera evaluar la posología.

### Carbapenémicos

Los carbapenémicos, al pertenecer al grupo de betalactámicos, se comportan como tiempodependientes en los que el tiempo de exposición sobre MIC ( $T > MIC$  expresada en porcentaje del intervalo de administración) es de mayor relevancia que una concentración elevada. Por ello, las estrategias para maximizar la eficacia suele ser el empleo de infusiones intravenosas intermitentes<sup>6</sup>.

De acuerdo con estudios realizados bajo las técnicas de simulación Montecarlo, tanto la administración en bolo y las infusiones continuas como las intermitentes mostraron alcanzar un 100% de los

objetivos farmacodinámicos para microorganismos gramnegativos, sin embargo, al analizar el subgrupo de microorganismos menos susceptibles (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) las infusiones intermitentes y las continuas mostraron superioridad<sup>2</sup>.

Un estudio en voluntarios sanos sobre la farmacocinética de meropenem concluye que una infusión intravenosa de 0.5-1 g por 3 h alcanzó mejores resultados en términos de  $T > MIC$  que el bolo de 1 g por 10 min (47-59% contra 42%,  $MIC = 4$  mg/l,  $p < 0.05$ )<sup>7</sup>. Resultados similares se comprobaron en pacientes con neumonía asociada a ventilador comparando bolo de 1 g contra infusiones intermitentes de 1-2 g por 3 h (74% contra 93-98%,  $MIC = 1$  µg/ml,  $p < 0.05$ )<sup>8</sup>.

En el caso de doripenem, se ha estudiado que para una dosis de 500 mg infundida por 4 h cada 8 h, se espera tener un  $T > MIC$  de 35% en pacientes críticos<sup>9</sup>.

### Fluoroquinolonas

Este grupo de fármacos pertenece al grupo dependiente de concentración en los que parámetros asociados a eficacia han sido  $C_{máx}/MIC$  y  $ABC/MIC$ . En modelos *in vitro*, se analizó la actividad de ciprofloxacina contra *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, y se demostró el requerimiento de un  $C_{máx}/MIC$  con efecto bactericida de 150:1 para *E. coli* y  $< 5:1$  para *Pseudomonas aeruginosa*.

En cuanto a la experiencia clínica en un estudio de levofloxacino en infecciones de las vías respiratorias, tracto urinario y piel, se observó una mejor eficacia con  $C_{máx}/MIC > 12.2$ . diferentes estudios *in vitro* y modelos animales apoyan el requerimiento de un  $ABC/MIC$  entre 30-40<sup>1</sup> o 25-30  $C_{máx}/MIC$ <sup>3</sup> para *Streptococcus pneumoniae*. Estos datos orientan a concluir que las fluoroquinolonas pueden tener un comportamiento farmacodinámico diferente para cada microorganismo.

### Vancomicina

Los glucopéptidos tienen características similares a los betalactámicos en cuanto a su acción sobre la pared celular, por lo que además de tomar en cuenta el  $T > MIC$  se debe favorecer una adecuada ABC sobre la MIC. Existe controversia en la clasificación de este grupo como concentración o tiempo depen-

diente, sin embargo estudios en endocarditis por *S. aureus* meticilino-resistentes demostraron su acción tiempo dependiente<sup>3</sup>. Como parte del grupo de los glucopéptidos, la vancomicina ha demostrado efecto bactericida dependiente de tiempo. En el tratamiento contra *Staphylococcus aureus* ( $MIC_{50} = 0.5 \mu\text{g/ml}$ ) los niveles plasmáticos mínimos alcanzados son mayores a  $0.5 \mu\text{g/ml}$  en la mayoría de los casos<sup>1</sup>, por lo que puede considerarse que el  $T > MIC$  se acerca al 100% durante el intervalo de administración.

Se ha encontrado poca relación con la  $C_{\text{máx}}$  variando en un rango de 2 a 40 veces sobre  $MIC$ . Sin embargo, no se debe descartar la importancia de la concentración en este grupo farmacológico. Hyatt<sup>10</sup> comparó la relación entre  $ABC/MIC$  y el resultado clínico en 84 pacientes, y encontró que aquellos con  $ABC/MIC < 125$  tenían mayor probabilidad de fracaso ( $p = 0.004$ ). El hecho de que algunos pacientes hayan experimentado falla al tratamiento aun con niveles en valle mayores a  $MIC$  sugiere que tanto el tiempo como la concentración pueden ser de importancia para la vancomicina. Por ello otros autores incluyen en el análisis la  $ABC/MIC$  y proponen que debe exceder a 400 veces para asegurar un tratamiento óptimo<sup>1</sup>.

En cuanto a la resistencia a vancomicina, el  $MIC$  es el parámetro que se suele tomar en cuenta. Se presenta disminución del 46% en cepas de SAMR resistentes a vancomicina con  $MIC \leq 0.5 \text{ mg/l}$ , pero un aumento del 0 al 7% en cepas con  $MIC$  de 1  $\text{mg/l}$ , esto demuestra que se requiere una mayor concentración plasmática para inhibir el crecimiento, lo que se refleja como resistencia al antibiótico. Sin embargo, aumentar la dosis de vancomicina puede no mejorar los resultados a largo plazo y se recomienda utilizar alternativas terapéuticas como linezolid o daptomicina<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONES

Con los datos presentados anteriormente podemos concluir que para la selección y dosificación de los antibióticos es importante conocer su comportamiento de acuerdo a los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos y las variaciones de los mismos que se pueden presentar.

Con base en esto, los antibióticos presentan ca-

racterísticas como tiempodependientes o concentracióndependientes. Las estrategias para favorecer la efectividad de cada grupo suelen ser diferentes, en los fármacos dependientes de tiempo se prefiere mantener la  $T > MIC$  por al menos 40% del intervalo de administración, utilizando infusiones. En los fármacos dependientes de concentración el objetivo a considerar desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico es una  $C_{\text{máx}}/MIC$  adecuada. ●

## BIBLIOGRAFÍA

- McKinnon PS, Davis S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:271-88.
- Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, Falagas ME. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:509-24.
- Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18:451-65.
- Amsden G. Methodology for the study of pharmacodynamic effects of anti-infective agents En: Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7ª Edición. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
- Roberts AJ, Roberts SM, Semak A, Udy AA, Kirkpatrick MJ, Paterson LD, et al. Antibiotic dosing in the 'at risk' critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiol*. 2011;11:3-10.
- Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetics of Meropenem 0.5 and 2 g Every 8 Hours as a 3-Hour Infusion Pharmacother. 2003;23:988-91.
- Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Comparison of the pharmacodynamics of Meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52: 518-21.
- Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the Pharmacodynamics of Meropenem in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia following Administration by 3-Hour Infusion or Bolus Injection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1337-9.
- Samtani M, Flamm R, Kaniga K, Nandy P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic-Model-Guided Doripenem Dosing in Critically Ill Patient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2360-4.
- Hyatt JM, Nix DE, Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic activities of ciprofloxacin against strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa* for which MICs are similar. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:2730-7.