

Dr. Alfredo Morayta Ramírez¹

Tratamiento actual de las infecciones bacterianas, cada 12 horas

¹ Pediatra-Infectólogo
Egresado del Centro Médico
Nacional "20 de Noviembre",
ISSSTE.

XXIII

Congreso
Interamericano
de Infectología
Pediátrica

Acapulco 2004

En la actualidad hay que confrontar el conocimiento científico, el cual es evolutivo y dinámico, cambia a través del tiempo los conceptos de enfermedad, relación huésped-parásito así como el desarrollo de los antimicrobianos, la dosis e intervalos han variado, etc. Tomando como ejemplo estos últimos, por múltiples factores, entre ellos se encuentra la resistencia bacteriana con la necesidad de incrementar las dosis de antimicrobianos utilizados para aumentar la susceptibilidad de alguna bacteria o el cambio según la resistencia de la bacteria de antimicrobiano, surge en virtud de que se presentan nuevos patrones de susceptibilidad en los gérmenes habitualmente causales de algunas de las patologías de las vías aéreas o bien se trata de ampliar el rango de la aplicación en razón de los conocimientos vigentes de la farmacología, en los cuales dejan de persistir algunos conceptos establecidos vigentes con anterioridad. Ésto ha conducido a un conocimiento más profundo y racional en el uso de los antimicrobianos. Entre estos nuevos conocimientos se encuentran la curva de concentración de los fármacos frente a tiempo, la tasa de mortalidad bacteriana, el efecto posantibiótico, la actividad leucocitaria, que cuando se evalúan en el concepto de la farmacología no

compartimental, muestra un menor error estadístico, así como una mejor asociación entre la farmacocinética y farmacodinamia, llevando a una dosificación más adecuada y a un mayor éxito terapéutico.¹⁻³

Estamos en un periodo con amplia gama de problemas, sin duda uno de los principales es la resistencia bacteriana tanto para microorganismos Gram positivos como los estafilococos vancomicinaresistentes, enterococos vancomicinaresistentes, neumococo resistente a la penicilina entre otros. Así como de los bacilos Gram negativos, como los *Haemophilus influenzae* con incremento en la producción de betalactamasas, *Moraxella catharralis* productora de betalactamasas, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.² Circunstancia que ha generado que por las mismas condiciones del uso de los antimicrobianos y la selección de microbiota entre otras, se generan las mutaciones bacterianas.

Otro punto que se debe tener en cuenta, es que existe un porcentaje importante en el que hay falla al tratamiento, lo cual puede tener múltiples causas, ya sea en función de una evaluación inadecuada del paciente de su relación huésped parásito, el grado de riesgo o recurrencia de la patología que podría presentarse. Por ello es de vital importancia efectuar una historia clínica minuciosa que incluya el número de cuadros previos, así como tipo de tratamiento farmacológico, tiempo de administración y dosis.^{4,5} El entendimiento que se tenga con el paciente marcará la diferencia entre el éxito y fracaso en virtud de poder determinar el cambio de nuestro antimicrobiano, la disminución de la sintomatología, así como de las complicaciones que pudieran llegarse a presentar. Como se sabe con el uso de antimicrobianos se ha logrado la disminución tanto de la sintomatología como de las complicaciones, así como el seguimiento del tratamiento prescrito, el proyectar adecuadamente el conocimiento de la patología, la posibilidad de los gé-

menes causales y resistencia las opciones de tratamiento así como las de alternativas y las reacciones secundarias y complicaciones inherentes a su patología que pueden llegar a presentarse tienen que ser del conocimiento del médico. Así con este panorama global la responsabilidad como médicos implican una actualización en diferentes parámetros y entre ellos se encuentra el conocimiento actual de los diferentes antimicrobianos tanto los nuevos como los antiguos y a tener los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos actualizados, esto nos lleva de la mano al tiempo de utilización y el porqué debemos dárselos cada 12 horas o cada 24 horas. Este conocimiento incluye en cada uno de los fármacos su origen, propiedades físicas y químicas, composición, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismo de acción y resistencia, absorción, distribución, metabolismo, excreción, y los efectos terapéuticos, así como el conocimiento de la farmacocinética que implica la absorción, su distribución, el metabolismo y la excreción.¹

El análisis farmacocinético de estos fármacos pueden ser analizados por diversos métodos, los cuales pueden ser compartimentales o por métodos no compartimentales, el primero de ellos implica una descripción del medicamento en los diferentes líquidos biológicos. Lo cual implica el conocimiento de una distribución fisiológica y de las potenciales vías de eliminación, la cual puede ser tanto lineal como en el caso del riñón, como no lineal como sería en el caso del hígado.⁵ En el tipo de modelo no compartimental tiene grandes ventajas sobre el anterior en virtud de que pueden señalarse varios modelos como serían las curvas de la concentración del fármaco en comparación con tiempo y evaluación sobre inhibición del crecimiento y reproducción bacteriana como consecuencia de ello mantiene un mínimo error estadístico en la curva en la que selecciona el método final.

Se deben tomar en cuenta varios factores, uno de ellos es la dosis utilizada, lo que nos va a llevar a una curva de concentración frente a tiempo en sangre como se observa en la Fig. 1.⁴



Figura 1. Esquema de la interacción de farmacocinética y farmacodinámica de los agentes antiinfecciosos.

De Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationales for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12).

Se encuentran directamente involucrados los siguientes factores como son la absorción del fármaco la cual se toma dependiendo de la vía de administración, la cantidad total del fármaco que alcanza la circulación sistémica, que se conoce como la biodisponibilidad que a su vez depende de la depuración, el volumen de distribución, estados patológicos que se acompañen, entre otros.⁶

La absorción es un proceso dinámico que tiene una velocidad de absorción y que así mismo nos va a llevar a una curva de absorción frente a tiempo.

La distribución, es la que se encuentra relacionada con la cantidad del fármaco en los diferentes sistemas y puede ser alterada por la liposolubilidad de la droga, el coeficiente de participación entre los diferentes tipos de tejido, el flujo sanguíneo a los tejidos el pH y la unión a materiales biológicos entre otros. Presenta así mismo dos curvas de concentración frente a tiempo, la primera denominada alfa, representa el ingreso de la droga al sistema circulatorio y su distribución en los tejidos, la segun-

da se le denomina beta y es la eliminación terminal de la droga que es la que determina la vida media del fármaco.

Otro factor básico en la farmacocinética es la eliminación que puede ser renal o no renal o una combinación de ambas que se traducirá en una curva de eliminación que afecta a la vida media, que es la cantidad de tiempo en que un compuesto disminuye en sangre a la mitad. Es importante señalar que esta vida media dependerá de paciente a paciente, así como del medicamento utilizado, la funcionalidad de los órganos, etc.

La farmacodinamia demuestra la relación entre la concentración de la droga y sus efectos deseables como sería la muerte bacteriana, así como los indeseables.

La farmacodinamia de los agentes antiinfecciosos afecta al microorganismo y su efecto también se extiende al desarrollo de resistencia por parte del microorganismo al agente que se están usando para el tratamiento.²

En virtud de ellos los agentes se han dividido en dos grandes grupos a partir de las investigaciones de Craig WA.⁴ El primer grupo se refiere a los agentes letales en los que su efecto depende de la concentración del fármaco, como serían las fluoroquinolonas, aminoglucósidos, los cuales eliminan a las bacterias cuando sus concentraciones se encuentran por arriba de la CIM (concentración inhibitoria mínima) para el microorganismo a mayor concentración mayor efecto local. En este tipo de agentes la correlación entre la Cmax /CIM (Concentración máxima/ concentración inhibitoria mínima) se utiliza como factor de predicción farmacodinámico para el resultado de los agentes letales dependientes de la concentración. Sin embargo, la correlación entre el ABC/CIM se ha utilizado con una mejor correlación.²

El otro grupo de agentes son dependientes del tiempo, producen la muerte bacteriana cuando la concentración del fármaco es mas alta que la CIM determinada para el microorganismo cuando en términos generales esta concentración cuando es superior 4 veces a la concentración el incremento de la muerte bacteriana es escasa en muchos estudios se ha demostrado la correlación entre la concentración del medicamento en el suero en forma superior a la CIM puede predecir una eficacia de estos agentes antiinfecciosos, los agentes antimicrobianos que son dependientes de tiempo incluyen a la penicilina, las cefalosporinas, el aztreonam, los macrólidos, azálidos y la clindamicina. Hay que tomar en cuenta la correlación específica que existe entre el microorganismo y el antibiótico que se va utilizar en virtud de que dependiendo de los factores previamente señalados existirá una respuesta diferente para cada uno de los antimicrobianos en relación con el grupo bacteriano.

Dentro de los parámetros de resultados farmacodinámicos la relación entre la Cmax/CIM se ha utilizado en estudios tanto en animales como humanos de ensayos clínicos para prevenir el resultado del tratamiento antimicrobiano, este parámetro es vali-

do para los agentes en los cuales su letalidad depende de la concentración como son los aminoglucósidos y quinolonas, además de evaluar eficacia esta correlación se ha utilizado para predecir desarrollo de resistencia bacteriana.³

Otro de los parámetros que han demostrado el papel que juega la relación del antibiótico por ABC/CIM sobre todo para los fármacos con una vida media prolongada se ha visto como factor de predicción de éxito o fracaso clínico. En varios estudios se ha demostrado que la probabilidad de cura clínica cuando la proporción es por arriba del 75% es superior al 98%.

La relación del T>CIM, el cual mide el tiempo durante el cual la concentración del fármaco se encuentra por arriba de CIM para el microorganismo, se ha demostrado en varios estudios que es un factor de predicción importante para los betalactámicos, carbapenémicos, macrólidos, los estudios han demostrado tanto en animales como humanos han demostrado que se logra una tasa de eficacia del 85% la T>CIM se encuentra por arriba del 40-50% entre el intervalo de aplicación de los fármacos. Por ende los estudios demuestran que es un factor cuando se toma en cuenta de predicción farmacodinámica importante para el éxito o fracaso de la terapéutica.

Así mismo, ante la presencia de resistencia bacteriana se desarrollaron fármacos como el ácido clavulánico, el cual tiene un núcleo similar al ácido 6-Amino penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en la posición 3 por un átomo de oxígeno, lo que proporciona afinidad por las betalactamasas y efectúa hidrofilia de las mismas con la desventaja de que puede ocasionar resistencia cromosómica. También se descubre el sulbactam que es una sulfona semisintética del ácido 6-Amino penicilánico y el tazobactam que difiere del sulbactam en la presencia de un grupo tiazol en la posición 3 el cual no se encuentra en la forma de administración por vía oral, contamos por el momento dos compuestos que se pueden utilizar

por ésta vía, los cuales son amoxicilina con ácido clavulánico y amoxicilina con sulbactam.⁷

Para la selección de la terapia antibiótica, no sólo hay que considerar los microorganismos patógenos más frecuentes y su susceptibilidad a los antimicrobianos, la farmacodinamia, farmacocinética, sino también, la comodidad posológica del régimen escogido, pues de ello depende, en gran medida, el cumplimiento exacto del tratamiento.⁷⁻⁹

El médico debe tener el conocimiento de los compuestos que se ofrecen en el mercado, así como la concentración de las diversas sustancias, sobre todo cuando están en unión a otros antimicrobianos, para poder tener un éxito en la terapéutica antimicrobiana.

Dr. Alfredo Morayta Ramírez.

Dr. César Misael Gómez Altamirano

Dr. Fernando Gómez Gallegos

REFERENCIAS

1. Craig W. The future - We can learn from the past? *Diag microbiol infect Dis* 1997; 27: 49-53.
2. Goodman y Guilman " Las bases farmacológicas de la terapéutica" Volumen II 9^{na} ed. Mc Graw-Hill Interamericana 1996, México D.F.
3. Dagan R. Treatment failures in otitis media- What can we learn? European congress of clinical microbiology and infectious diseases, Laussane, Switzerland. 1997.
4. Craig W. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-59.
5. Dowell S, Marcy M, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis Media. Principles of judicious use of antimicrobials agents. *Pediatrics* 1998; 101(S1): 165.
6. Karma P. Finnish approach to the treatment of acute otitis media. Report of the Finnish Consensus Conference. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 1987; 96 suppl 1291-11.
7. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: Metaanalysis of 5 400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1996; 124: 355-67.
8. Rosenfeld RM, Zinkus PW, Gottlieb MV, Shapiro M. Evaluating medical treatment of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 731-738.
9. Ruff EF, Schotik DA, Bass W, Clarkson R, Chase D, Tétele DVV. Antimicrobial drug suspension: A blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 30-3.