

Ponencia

PK/PD y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas

F. Zaragoza

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid

El reto de conseguir la máxima eficacia para un agente antibacteriano es muy complejo al tratarse de un problema multifactorial. El conocido triángulo de Davis que relaciona al antimicrobiano con el microorganismo, y éste con el paciente en reciprocidad, da una idea somera de los aspectos que abarca el problema.

Para desarrollar una terapia antibacteriana se debe tomar en consideración, ante todo, la estructura química del fármaco, de la que emanan sus propiedades fisicoquímicas, y su mecanismo de acción. Asimismo, se debe conocer su farmacocinética, es decir, sus movimientos y transformaciones en el organismo humano, para acabar precisando su concentración en el órgano diana y sus efectos indeseables. Además, al tratarse de fármacos que deben poseer un efecto selectivo contra los microorganismos, se debe estudiar también su espectro de acción y su CMI. Y es necesario añadir algo que parece elemental, pero luego resulta que no lo es tanto: un fármaco, para que pueda ejercer su acción, debe convertirse en medicamento adquiriendo una forma farmacéutica adecuada que le permita alcanzar una concentración eficaz en el lugar donde se pretende que actúe. En otras palabras, la distribución por el organismo estará condicionada por sus propiedades fisicoquímicas intrínsecas y su formulación galénica.

COMBINACIÓN DE FACTORES PARA LA CORRECTA FORMULACIÓN

Desde el punto de vista del microorganismo causante de la infección se ha de considerar, ante todo, su identidad, pasando por su capacidad patógena, sensibilidad a los antibacterianos, resistencias y epidemiología. Esto último se convierte generalmente en una necesidad, dado que en la mayoría de los casos es imposible realizar una determinación precisa del microorganismo (o microorganismos) causante de la infección, siendo más práctico utilizar la estadística bacteriológica, es decir, la aplicación del conocimiento de los microorganismos que han originado la infección con mayor probabilidad en esas condiciones.

De cara al paciente intervienen otros factores que concurren con los anteriores, entre los que cabe destacar, sobre todo, la localización de la infección, con el fin de aprovechar una posible distribución selectiva o un tipo de administración más eficaz. Asimismo, hay que conocer las reacciones de sensibilidad previas y su estado inmunitario, así como la enfermedad de base o cualquier situación especial en que pudiera encontrarse (edad avanzada, embarazo, etc.).

En otro tiempo se aconsejaba la aplicación de asociaciones de antimicrobianos que, adecuadamente manejadas, lograsen la aniquilación del patógeno. Sin embargo, en la actualidad se prefiere utilizar un antimicrobiano que, manejado a dosis bien prefijadas, posea: a) una forma farmacéutica de fácil administración que genere una buena adherencia por parte del

paciente; b) un distanciamiento entre las dosis a administrar que permita un correcto cumplimiento de la pauta. Pero todas estas cualidades serían insuficientes si el análisis PK/PD no fuera el correcto.

PK/PD COMO OBJETIVO DE UN ANTIMICROBIANO

Las curvas concentración/tiempo definen básicamente la cinética de un antimicrobiano, en tanto que el mecanismo de acción, el efecto con su toxicidad y la definición de su CMI perfilan su farmacodinamia.

Algunos antimicrobianos presentan un efecto dependiente de la concentración, de modo que para conseguir un resultado óptimo su concentración debe superar la CMI; esto sucede con los aminoglucósidos y las quinolonas, por ejemplo. En otros casos, como ocurre con los antibióticos betalactámicos, el efecto es dependiente del tiempo. En estas situaciones es el T_{máx} la variable que adquiere importancia en lugar de la C_{máx}.

Las formas farmacéuticas de los antimicrobianos disponibles en España son: inyectables, suspensión oral, gotas, sobres, tabletas, cápsulas, comprimidos de liberación inmediata y comprimidos de liberación prolongada. En el caso de estos últimos, las investigaciones realizadas tanto *in vitro* como *in vivo* con amoxicilina-ácido clavulánico pusieron de manifiesto que la concentración de amoxicilina debería estar siempre por encima de la CMI con el fin de obtener la máxima eficacia. Los ensayos realizados en humanos han aportado una evidencia indirecta que apoya este planteamiento, por lo cual una forma farmacéutica de liberación modificada de antibióticos betalactámicos debe ser terapéuticamente más eficiente que las formas convencionales. Así, el objetivo de los nuevos comprimidos de *Augmentine plus*[®] es mantener de forma constante una concentración de antibiótico superior a la CMI. El tiempo que la concentración de amoxicilina está por encima de la CMI es superior al obtenido con las dosis de liberación inmediata.

En otros países se han estudiado formulaciones bucodispersables (*Solutab*[®]) de amoxicilina-ácido clavulánico, tanto de 500/125 mg como de 875/125 mg. Los ensayos realizados han mostrado concentraciones menos variables de ácido clavulánico, que proporcionan una protección más adecuada para la disponibilidad de la amoxicilina, sin que se observaran diferencias significativas en los efectos adversos de las distintas formulaciones.

Como podemos comprobar, algunas modificaciones de las formas farmacéuticas, que son relativamente sencillas, siguen aportando innovaciones sobre lo previamente conocido.

BIBLIOGRAFÍA

- Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: www.portalfarma.com
- Canefe, K., Atesoglu-Gómez, S. *Formulation studies on modified releasing amoxicillin trihydrate microcapsules*. *Boll Chim Farm* 2002; 141: 423-427.
- Ficha técnica del producto: www.agemed.es
- Sourgens, H., Steinbrede, H., Verschoor, J.S. y cols. *Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 75-82.
- Sourgens, H., Bertola, M.A., Verschoor, J.S.C. y cols. *Amoxicillin/clavulanic acid (875/125): Bioequivalence of a novel tablet and rationale for a twice-daily dosing regime*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 165-173.