

# Ponencia

## Farmacodinamia y métodos de administración de fármacos

J.R. Azanza

*Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona*

El paulatino descubrimiento de la importancia de las relaciones entre farmacocinética y farmacodinamia parece obligar al replanteamiento de la posología de la mayoría de los antiinfecciosos. Hasta la actualidad, la dosis del antibiótico se diseñaba siempre dentro de las bien toleradas y entre las dotadas de capacidad para superar en el plasma la CMI de las bacterias, en principio cuanto más mejor. Idéntico planteamiento se seguía para la elección del intervalo de administración, que se establecía considerando el tiempo en que el fármaco permanecía en el plasma con concentraciones que superaban a la activa. En el mejor de los casos, se consideraba que algunos fármacos no terminaban de alcanzar en los tejidos la misma concentración que la plasmática, lo que hacía recomendable añadir a las condiciones previas la consecución de concentraciones plasmáticas que superasen, a lo largo de todo el intervalo posológico, entre cuatro y cinco veces la CMI de la bacteria.

Con estas premisas más o menos rígidas se diseñaron los ensayos clínicos realizados durante la fase de investigación de cada uno de los fármacos, y en cada uno de ellos cada uno de los antibióticos debió demostrar su eficacia e inocuidad antes de ser autorizada su comercialización. Luego, ya en el ámbito de la práctica diaria, se producían fallos difíciles de explicar y que tenían su origen aparente en la falta de similitud entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los tratados en la práctica asistencial, puesto que los primeros habían sido escogidos siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión poco representativos de la población en que luego se utiliza el antibiótico.

Este planteamiento ha ido deshaciéndose de forma paulatina al comprobarse que la eficacia de los antibióticos parece depender en buena medida de algunos parámetros que evalúan las relaciones entre farmacocinética y farmacodinamia como expresión de su mecanismo de acción, y de las interacciones de éste con la secuencia que sufren las concentraciones plasmáticas como extensión de las tisulares.

Se ha establecido la presencia de hasta tres grupos de antibióticos, considerando el tipo de parámetro farmacocinético o farmacodinámico que mejor expresa sus efectos (1-7). El primero de ellos lo forman fármacos con efectos que se relacionan directamente con la concentración plasmática alcanzada, resultando de menor importancia el tiempo que ésta se mantiene. Los fármacos que pertenecen a este grupo (aminoglucósidos, nitroimidazólicos y probablemente rifampicina), presentan un perfil de actividad clínica no inferior cuando se administran en dosis elevadas y únicas cada día, con independencia del intervalo de administración. El parámetro que mejor define esta relación es el cociente inhibitorio ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ), y en principio se recomienda una dosis por administración que alcance un valor superior a 10. Esta circunstancia se ha llevado de forma rápida a la práctica asistencial con algunos de los aminoglucósidos que en la actualidad parecen utilizarse

en dosis única diaria y en la práctica totalidad de sus indicaciones, excluyendo lógicamente las que exigen el ajuste de la dosis a intervalos especiales considerando la monitorización de las concentraciones plasmáticas. Existen evidencias de que la administración de una dosis única diaria no presenta una menor eficacia y, además, probablemente se asocia con una reducción de los efectos adversos renales al evitar la presencia de concentraciones mínimas elevadas (8-10).

El segundo modelo es mixto, puesto que en este caso parece que los parámetros de interés son la concentración alcanzada y el tiempo que ésta se mantiene. De un modo global, puede señalarse que se trata de antibióticos que presentan un perfil de distribución muy elevado y que, por consiguiente, sus concentraciones plasmáticas son reducidas, siempre menores a las de otros fármacos, y quizás por ello poco representativas, de forma independiente, de lo que realmente sucede en los tejidos. Se precisa un parámetro que defina de forma global la farmacocinética del antibiótico, como el ABC, para encontrar relaciones directas con el efecto antibacteriano. El parámetro más importante en este caso es la relación ABC/CMI. Azálidos, cetólidos, macrólidos (11), estreptograminas (11), lincosaminas y quinolonas (12-15) se adscriben a este tipo de relación, aunque existen algunas dudas puesto que ciertos macrólidos parecen poder ajustarse también al modelo de tiempo sobre la CMI, mientras que en el caso de las quinolonas parece que, junto con el cociente ABC/CMI, resulta también de gran importancia el cociente inhibitorio ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ) (12, 13).

Los antibióticos pertenecientes a este grupo deben administrarse en una posología que contemple que la dosis genere la mayor concentración posible, que lógicamente debe resultar al mismo tiempo bien tolerada, y además el intervalo será el adecuado para evitar la presencia de concentraciones plasmáticas subinhibitorias. Un repaso rápido a la posología convencional de los fármacos incluidos dentro de este subgrupo permite afirmar que en la práctica, salvo excepciones muy concretas, la dosis y el intervalo se ajustan bien a los criterios señalados. Incluso se da la circunstancia de que se promueven modificaciones de la posología convencional cuando se trata de realizar pautas terapéuticas para infecciones presumiblemente producidas por patógenos con CMI más elevada. Éste puede ser el caso del incremento de la dosis de levofloxacino, 750 mg/24 horas o 500 mg/12 horas en el tratamiento de algunos procesos infecciosos (16, 17), y del que previamente experimentó el ciprofloxacino, que pasó a utilizarse por vía intravenosa desde los 200 mg/12 horas iniciales a los 400/8-12 horas actuales.

El tercero de los modelos es el que presenta los problemas posológicos de mayor importancia. Se trata de un grupo de fármacos (betalactámicos, fosfomicina, linezolid y glucopéptidos) (8, 18-22) cuyo efecto parece depender especialmente del mantenimiento de concentraciones superiores a la CMI durante el mayor tiempo posible ( $T > CMI$ ). Este parámetro, denominado "tiempo de eficacia", es motivo de discrepancias de diversa índole, probablemente porque la dosificación escrupulosa siguiendo este objetivo exigiría, en el caso de muchos de los antibióticos implicados, regímenes posológicos difíciles de seguir por el paciente. De este modo, algunos autores afirman que la estimación del  $T > CMI$  debe obtenerse considerando únicamente la fracción libre del fármaco, es decir, la no fijada a proteínas, mientras que otros señalan que no es preciso que su valor alcance el 100%, es decir, que puede ser suficiente con que este valor se sitúe en el 40%. La realidad mostrada por la práctica asistencial parece ir oponiéndose a lecturas parciales o interesadas, y por ello cada vez es más evidente que los betalactámicos, los glucopéptidos e incluso el linezolid y la fosfomicina deben administrarse en intervalos que cubran la CMI de la bacteria la mayor cantidad de tiempo posible, o sea, alcanzar un  $T > CMI$  del 100%. Este hecho resulta sencillo para algunos fármacos que tienen una semivida de eliminación muy elevada, y de hecho, en algunos casos, como con la teicoplanina, se ha llegado a proponer la administración a intervalos de 48 horas tras una dosis de carga, al comprobar que la  $C_{m\acute{i}n}$  previa a una dosis es similar con este régimen posológico que con el de 24 horas (23).

Como contraste se presenta el evidente problema de intentar asegurar un  $T > CMI$  del 100% en el caso de los antibióticos que, como la gran mayoría de los betalactámicos o la vancomicina y la fosfomicina, presentan una semivida plasmática inferior a dos horas; difícil problema en la administración oral y también en la intravenosa, que exigirá la administración de muchas dosis diarias o el uso de la administración en infusión continua (24-26). Esta última técnica ha sido objeto de numerosas publicaciones que han descrito sus aspectos farmacocinéticos más relevantes, y con mucha menor profundidad su eficacia y tolerabilidad. A modo de ejemplo, se ha descrito el uso en infusión continua de piperacilina-tazobactam (26), aztreonam (27), cefepima (28), meropenem (29, 30), piperacilina (31), ceftazidima (32-42) y vancomicina (43-48). Desafortunadamente, en su gran mayoría, estos estudios y otros existentes han seguido una sistemática poco estandarizada, que incluye dosis de carga diferentes, dosis de mantenimiento con objetivos terapéuticos variables, casuística reducida, etc., circunstancias que en su conjunto dificultan la extracción de conclusiones válidas. En la Tabla 1 se describen los datos más relevantes publicados referentes al uso de ceftazidima, y de ellos se deducen con rapidez las notables diferencias señaladas.

**Tabla 1. Ceftazidima en infusión intravenosa continua.**

	Nº pacientes	Dosis carga	Dosis infusión	CPEE* (mg/l)	Ref.
Infecciones graves (pacientes en UCI)	18	12 mg/kg	2 g/día	>40	36
Voluntarios sanos	12	2 g	2/3 g/día	12/18	32
Neumonía nosocomial	17	1 g	3 g/día	17 ± 6	34
Neumonía nosocomial	11	1 g	3 g/día	15 ± 4	35
Infecciones graves	12	2 g	3 g/día	29 ± 17	37
EPOC	21	2 g	2 g/7 horas	18 ± 15	38
Infección intraabdominal	18	1 g	4,5 g/día	21-92	39
Infección postraumática	17	2 g	60 mg/kg/día	19 ± 8	40
Mieloidosis	10	12 mg/kg	4 g/día	11,5	41
Fiebre paciente neutropénico	10	0,5	100 mg/kg/día	34,3	42
Fibrosis quística	17	15 mg/kg	100 mg/kg/día	28 ± 5	33

\*Concentración plasmática media en estado de equilibrio. <sup>5</sup>mg/kg/h.

No obstante, estos estudios coinciden en la conclusión sobre la no inferioridad de la eficacia de la infusión continua respecto a la discontinua, su buena tolerabilidad y la necesidad de utilizar, habitualmente, dosis inferiores a las convencionales.

Como conclusión puede señalarse que la infusión continua de antibióticos betalactámicos y vancomicina puede ser útil, pero ello no implica que deba realizarse de forma sistemática en todo paciente. Es muy evidente, de acuerdo con la experiencia clínica alcanzada y con los resultados de los ensayos clínicos, que todos los fármacos mencionados, en especial los betalactámicos, presentan un perfil de actividad extraordinariamente eficaz frente a la gran mayoría de los patógenos, incluso cuando se administran con intervalos de administración más prolongados que los que corresponden a su semivida de eliminación convencional. Este hecho puede justificarse con facilidad si se valora que esta dosis puede permitir el mantenimiento de tiempos de eficacia superiores al 100%, puesto que la CMI de la bacteria puede resultar muy reducida, lo cual es alcanzable incluso para aquellos fármacos que presentan una semivida de eliminación próxima a una hora.

A tenor de los conocimientos actuales, la infusión continua sólo se puede valorar cuando se precisa tratar una infección producida por patógenos que presentan una CMI próxima al punto de corte y en aquellas infecciones en que se realice el mismo microorganismo inicial y éste se mantiene sensible, a pesar de haber instaurado un tratamiento con la posología convencional aparentemente adecuada. Sólo de este modo y recogiendo la casuística en forma de estudios bien diseñados, se podrá definir en el futuro si efectivamente este tipo de administración soluciona los problemas para mantener un T > CMI del 100%.

Un último consejo: la dosis de la perfusión continua y las de carga inicial no pueden ser caprichosas. En el caso de los antibióticos betalactámicos puede recomendarse la dosis máxima como dosis única de carga, e inmediatamente después puede iniciarse la administración de la infusión continua a una dosis, cuyo cálculo se muestra en la Fig. 1, que considera el volumen de distribución y la semivida de eliminación del fármaco. Además, es muy importante señalar que debe comprobarse la estabilidad del antibiótico en el tiempo de perfusión previsto, ya que puede variar de forma considerable con

$$\text{Dosis de carga} = \text{Concentración máxima} \times \text{Volumen de distribución (VD)}$$

$$\text{Dosis de mantenimiento} = \text{Concentración plasmática media} \times \text{VD} \times \text{Constante de eliminación (Ke)}$$

$$\text{Ke} = \ln 2 / t_{1/2}$$

**Figura 1.** Fórmulas para el cálculo de la dosis de carga.

cambios de temperatura u otro tipo de solución. En este caso se encuentran por ejemplo meropenem, fármaco del que se han publicado algunos estudios sobre su eficacia en perfusión de tres horas, tiempo que evita la posible inactivación del fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mueller, M., de la Pena, A., Derendorf, H. *Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Kill curves versus MIC*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 369-377.
- Mueller, M., de la Pena, A., Derendorf, H. *Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Distribution in tissue*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1441-1453.
- Barger, A., Fuhst, C., Wiedemann, B. *Pharmacological indices in antibiotic therapy*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 893-898.
- Mohr, J.F., Wanger, A., Rex, J.H. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48: 125-130.
- Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
- Frimodt-Moller, N. *How predictive is PK/PD for antibacterial agents?* Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 333-339.
- Estes, L. *Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents*. Mayo Clin Proc 1998; 73: 1114-1122.
- Moore, R.D., Lietman, P.S., Smith, C.R. *Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration*. J Infect Dis 1987; 155: 93-99.
- Craig, W.A., Redington, J., Ebert, S.C. *Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. C): 29-40.
- Olsen, K.M., Rudis, M.I., Rebeck, J.A. y cols. *Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity*. Crit Care Med 2004; 32: 1678-1682.
- Craig, W.A. *Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides, and streptogramins*. En: Zinner, S.H., Young, L.S., Acar, J.R., Neu, H.C. (Eds.). Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. Marcel Dekker, New York 1997; 27-38.
- Preston, S.L., Drusano, G.L., Berman, A.L. y cols. *Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials*. JAMA 1998; 279: 125-129.
- Preston, S.L., Drusano, G.L., Berman, A.L. y cols. *Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1098-1104.
- 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: 1073-1081.
- Ambrose, P.G., Grasela, D.M., Grasela, T.H., Passarell, J., Mayer, H.B., Pierce, P.F. *Pharmacodynamics of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-2797.
- Burgess, D.S., Hall, R.G., Hardin, T.C. *In vitro evaluation of the activity of two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against Pseudomonas aeruginosa*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46: 131-137.
- Álvarez Lerma, F., Palomar, M., Olaechea, P., León, C., Sánchez, M., Bermejo, B. y Grupo de Estudio de Levofloxacino en UCI. *Levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. Factores que influyen en la elección de la dosis y en su uso en terapia combinada*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 57-63.
- Cars, O. *Efficacy of beta-lactam antibiotics: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 27: 29-33.
- Sádaba, B., Azanza, J.R., Campanero, M.A., García-Quetglas, E. *Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome*. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 990-998.
- Drusano, G.L. *Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination*. Scand J Infect Dis 1990; 74 (Suppl.): 235-248.
- Turnidge, J.D. *The pharmacodynamics of beta-lactams*. Clin Infect Dis 1998; 27: 10-22.
- Vogelman, B., Gudmundsson, S., Leggett, J., Turnidge, J., Ebert, S., Craig, W.A. *Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model*. J Infect Dis 1988; 158: 831-847.
- Rouveix, B., Jehl, F., Drugeon, H., Brumpt, I., Caulin, E. *Randomized comparison of serum teicoplanin concentrations following daily or alternate daily dosing in healthy adults*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2394-2399.
- Craig, W.A., Ebert, S.C. *Continuous infusion of beta-lactam antibiotics*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2577-2583.
- MacGowan, A.P., Bowker, K.E. *Continuous infusion of beta-lactam antibiotics*. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 391-402.
- Burgess, D.S., Waldrep, T. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing*. Clin Ther 2002; 24: 1090-1104.
- Burgess, D.S., Summers, K.K., Hardin, T.C. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion*. Clin Ther 1999; 21: 1882-1889.
- Burgess, D.S., Hastings, R.W., Hardin, T.C. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion*. Clin Ther 2000; 22: 66-75.
- 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: 518-521.
- Jaruratanasirikul, S., Sriwiriyan, S., Ingviya, N. *Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia*. J Pharm Pharmacol 2002; 54: 1693-1696.

31. Vinks, A.A. y cols. *Population pharmacokinetic analysis of nonlinear behavior of piperacillin during intermittent or continuous infusion in patients with cystic fibrosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 541-547.
32. Nicolau, D.P., Nightingale, C.H., Banevicius, M.A., Fu, Q., Quintiliani, R. *Serum bactericidal activity of ceftazidime: Continuous infusion versus intermittent injections*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 61-64.
33. Vinks, A.A., Brimicombe, R.W., Heijerman, H.G., Bakker, W. *Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: Clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 125-133.
34. Nicolau, D.P., Lacy, M.K., McNabb, J.C., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia*. *Infect Dis Clin Pract* 1999; 8: 45-49.
35. Nicolau, D.P., McNabb, J.C., Lacy, M.K., Li, J., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous and intermittent ceftazidime during the treatment of nosocomial pneumonia*. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 133-139.
36. Lipman, J., Gomersall, C.D., Gin, T., Joynt, G.M., Young, R.J. *Continuous infusion ceftazidime in intensive care: A randomized controlled trial*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 309-311.
37. Benko, A.S., Cappelletty, D.M., Kruse, J.A., Rybak, M.J. *Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 691-695.
38. Lubasch, A., Luck, S., Lode, H. y cols.. COPD Study Group. *Optimizing ceftazidime pharmacodynamics in patients with acute exacerbation of severe chronic bronchitis*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 659-664.
39. Buijk, S.L., Gyssens, I.C., Mouton, J.W., Van Vliet, A., Verbrugh, H.A., Bruining, H.A. *Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 121-128.
40. Hanes, S.D., Wood, G.C., Herring, V. y cols. *Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients*. *Am J Surg* 2000; 179: 436-440.
41. Angus, B.J., Smith, M.D., Suputtamongkol, Y. y cols. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis*. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 184-191.
42. Daenen, S., Erjavec, Z., Uges, D.R., De Vries-Hospers, H.G., De Jonge, P., Halie, M.R. *Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 188-192.
43. Byl, B., Jacobs, F., Wallemacq, P. y cols. *Vancomycin penetration on uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2015-2017.
44. Klepser, M.E., Patel, K.B., Nicolau, D.P., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Comparison of bactericidal activities of intermittent and continuous infusion dosing of vancomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis*. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1069-1074.
45. Di Filippo, A., De Gaudio, A.R., Novelli, A. y cols. *Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection*. *Chemotherapy* 1998; 44: 63-68.
46. Bernard, L., El-Hajj, Pron, B. y cols. *Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: Evaluation of efficacy, tolerance and cost*. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 445-451.
47. Wysocki, M., Delatour, F., Faurisson, F. y cols. *Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: Prospective multicenter randomized study*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460-2467.
48. Vuagnat, A., Stern, R., Lotthe, A. y cols. *High dose vancomycin for osteomyelitis: Continuous vs. intermittent infusion*. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 351-357.