

# *Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos en pediatría*

HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE ELISEO NOEL CAAMAÑO. MATANZAS.

**Revista Médica Electrónica 2009; 31 (5)**

Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos en pediatría.

***Pharmacokinetics and pharmacodynamics, implications in the more rational usage of antimicrobials in pediatrics.***

## **AUTORES:**

Dr. Amaury Noda Albelo. (1)

Dr. Arturo Vidal Tallet. (2)

1) Especialista de I Grado en Inmunología Clínica. Profesor Instructor. MsC. en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas.

2) Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar. MsC. de la Educación Superior. Hospital Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas.

## **RESUMEN**

La farmacodinámica describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad in vitro de la bacteria. La eficacia clínica y microbiológica del antimicrobiano se puede predecir utilizando tres parámetros farmacodinámicos, concentración máxima/concentración mínima inhibitoria ; área bajo la curva concentración plasmática/tiempo contra Área Bajo la Curva /Concentración Mínima Inhibitoria; duración del intervalo de la dosis que la concentración del antimicrobiano supera la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI ( $T > CMI$ )). El tipo particular de antimicrobiano determina qué parámetro es el que mejor predice su eficacia. En la actualidad el uso de los antimicrobianos continúa siendo frustrantemente empírico, sobre todo con respecto al intervalo interdosis y el tiempo de duración de la terapia antimicrobiana. Dado que nuevos agentes para patógenos multirresistentes puede tomar décadas para estar disponibles en el arsenal terapéutico, el conocimiento y aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos es la mejor opción para optimizar la utilización de los viejos y los nuevos antimicrobianos, permitiendo identificar parámetros de exposición a droga íntimamente asociados a la habilidad para destruir microorganismos y suprimir la emergencia de resistencia en subpoblaciones de organismos.

## **DeCS**

**AGENTES ANTIBACTERIANOS/uso terapéutico**

**AGENTES ANTIBACTERIANOS/farmacocinética**

**AGENTES ANTIBACTERIANOS/farmacología**

**PEDIATRIA**

**HUMANOS**

**NIÑO**

## INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos se encuentran entre las drogas más usadas en la práctica clínica (1). Desafortunadamente en los últimos años la introducción de nuevas drogas antimicrobianas se ha reducido a unos pocos medicamentos, un escenario muy diferente a décadas anteriores, donde la creación o descubrimiento de nuevas sustancias con actividad antimicrobiana era una forma de combatir la resistencia y favorecer el pronóstico de infecciones graves por gérmenes virulentos. Este fenómeno coincide con la explosión en el número de organismos multidrogaresistentes tanto en la comunidad como en el medio hospitalario (1). En la actualidad el uso de los antimicrobianos continúa siendo frustrantemente empírico, sobre todo con respecto al intervalo interdosis y el tiempo de duración de la terapia antimicrobiana. El conocimiento y aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos es la mejor opción para optimizar la utilización de los viejos y los nuevos antimicrobianos, permitiendo identificar parámetros de exposición a droga íntimamente asociados a la habilidad para destruir microorganismos y suprimir la emergencia de resistencia en subpoblaciones de organismos. (2)

### Farmacocinética

Define la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente, como el organismo manipula la droga, e incluye los procesos de absorción, distribución, unión a proteínas séricas y tisulares, metabolismo y eliminación (3,4). Diferencias en el grado de unión a proteínas séricas pueden originar cambios en la concentración de antibacteriano libre, determinante de la penetración a tejidos y la actividad antibiótica. (3)

### Absorción

La absorción de la droga en la circulación sistémica ocurre desde cualquier sitio en el que sea administrada, excepto cuando se administra directamente en un compartimento fluido fisiológico (fluido cerebrospinal o torrente sanguíneo) donde evidentemente la infusión es directa. Esta definición incluye la vía intramuscular, subcutánea, tópica y gastrointestinal después de la administración oral, rectal u otra vía que la lleve al tractus gastrointestinal. La velocidad y el grado de absorción es altamente dependiente de las propiedades fisico-químicas de la droga así como del ambiente en el sitio de administración. Propiedades tales como tamaño molecular, solubilidad, lipofilicidad, estabilidad, influyen la velocidad y extensión de la absorción (5). La cantidad del antimicrobiano que alcanza la circulación sistémica se expresa en porcentaje de la cantidad total que pudo ser absorbida, este porcentaje se define como biodisponibilidad de la droga (4), los medicamentos que se absorben desde el intestino delgado son afectados por el efecto de primer paso por el hígado a través de la circulación portal, drogas administradas por la vía intravenosa e intramuscular no son afectadas por este fenómeno y tienen mayor biodisponibilidad, la disminución en la perfusión gastrointestinal, subcutánea y muscular que se observa en pacientes sépticos, puede reducir significativamente la absorción de fármacos (4,6,7) y, por tanto, su biodisponibilidad generando concentraciones plasmáticas insuficientes de antimicrobianos. En estos pacientes debe priorizarse la administración por vía intravenosa en cuyo caso se alcanza 100% de absorción.

### Distribución

La distribución de una droga es descrita más comúnmente por su volumen de distribución (Vd). El Vd no es un volumen real, es un parámetro cinético, permite relacionar la cantidad en el organismo con la concentración en el mismo, es un espacio de dilución (8). Puede definirse como el volumen que debería tener el organismo para que la cantidad presente al equilibrio estuviera a la misma concentración, existen factores que afectan Vd como solubilidad lipídica, coeficiente de partición de la droga entre diferentes tipos de tejidos, flujo sanguíneo en el tejido, pH, y unión a material biológico (e.j., proteínas plasmáticas, componentes celulares) (4,5), el Vd se puede calcular de la siguiente manera:

CANTIDAD EN EL ORGANISMO

Vd = -----

## CONCENTRACIÓN

El Vd es variable entre personas, se afecta por factores como disfunción de órganos excretores u obesidad, y puede tener severas variaciones en un mismo individuo, como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular que acompaña a enfermedades graves, sepsis, quemaduras, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca, renal (4), etc, esto agravado por el aporte masivo de fluidos. (5,9,10)

Es importante para el clínico el conocimiento del concepto Vd, las drogas con pequeños Vd tienen limitada distribución, mientras que las de grandes Vd se distribuyen extensamente por todo el organismo, de este modo podemos inferir que antimicrobiano se restringe al espacio intravascular y extravascular lo cual implica en su distribución el medio intracelular. (11,12)

El ritmo con que la droga se mueve de la sangre al tejido se describe como aclaramiento distribucional, este describe el volumen de sangre del cual el medicamento es transferido al tejido por unidad de tiempo, el aclaramiento distribucional es un proceso bidireccional que refleja el equilibrio en el movimiento de la sangre al tejido y del tejido a la sangre. (11)

## Metabolismo y biotransformación

Los antimicrobianos son metabolizados por reacciones que ocurren en el hígado y en otros órganos, las reacciones metabólicas son clasificadas como de fase I y fase II, las reacciones de fase I pueden inactivar, activar o convertir un sustrato activo en otro activo, con mayor, menor o igual actividad, estas reacciones están controladas por el sistema del citocromo *P-450*, generalmente las reacciones de fase I inactivan al sustrato lo hacen más polares lo que facilita su eliminación. Las reacciones de fase II son procesos en los que interviene la conjugación de estos compuestos con grandes moléculas e incluye glucoronidación, sulfatación y acetilación. Esto aumenta la polaridad y facilita la excreción. (3-5,11)

## Eliminación

La eliminación de sustancias extrañas ocurre por dos mecanismos fundamentales de excreción, aclaramiento *renal* (CLr) descrito como el ritmo con que es eliminada una sustancia del organismo a través de los riñones, incluye filtración glomerular, secreción tubular, y difusión pasiva, diferentes antimicrobianos son eliminados por uno o más de estos procesos.(4) *Aclaramiento no renal* es un término genérico que describe la suma de vías de aclaramiento que no incluyen al riñón, estos mecanismos incluyen vías biliares (e.j, ceftriaxone) o intestino (e.j., azitromicina), otros mecanismos menos comunes como la eliminación del alcohol a través de la piel y pulmones y la ionización e inactivación de los aminoglucósidos por el esputo y eliminación por la expectoración en fibrosis quística.

El ritmo de aclaramiento renal y no renal se combina para determinar el ritmo con que es eliminado el antimicrobiano del organismo, esto se conoce como aclaramiento corporal total (11). Del concepto de eliminación deriva el de tiempo de vida media del antimicrobiano ( $t_{1/2}$ ), la vida media de la droga es el tiempo que se requiere para que la concentración en sangre del compuesto decrezca a la mitad (4). Se considera que la estabilidad en la concentración de una droga se alcanza cuando el paciente la ha estado tomando por un período igual a 5 ó 7 veces su  $t_{1/2}$  (e.j., 5 a 7 días para una droga con una vida media de 24h), de manera similar se considera que se ha eliminado cuando desde la última dosis, ha pasado un tiempo similar a 5 ó 7 veces su  $t_{1/2}$ , la vida media de una droga varía de paciente a paciente en ocasiones se reporta como rangos, la unión a proteína y estados de fallos finales de órganos alteran la  $t_{1/2}$  de una droga, Ej. La eliminación de antimicrobianos como  $\beta$ -lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y quinolonas puede reducirse significativamente en casos de insuficiencia renal, se generan concentraciones plasmáticas más elevadas, en el caso de drogas con margen terapéutico estrecho como aminoglucósidos, 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 en la disfunción hepática, sin embargo, el aclaramiento 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. Las características de absorción, distribución y eliminación del antimicrobiano determinan la curva concentración/tiempo en plasma, de esta se infiere 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. Esta curva define una serie de parámetros farmacocinéticos importantes, concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), la vida media del antimicrobiano en el plasma ( $t_{1/2}$ ) y el Área Bajo la Curva ( $ABC$ )

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  $\beta$ -lactámicos que se caracterizan por una elevada unión a proteínas plasmáticas, ciertas patologías como meningitis 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.

En términos generales, para que un antimicrobiano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) del microorganismo, o sea, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos. La farmacodinámica describe el efecto antimicrobiano del medicamento en el sitio de la infección y también los efectos tóxicos en relación con la concentración de la droga durante el curso de la terapia (13,14). Los estudios farmacodinámicos se basan en dos tipos de datos, microbiológicos y farmacocinéticos. La farmacodinámica 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 antimicrobiano se determina en función de CIM, figura-2. Los parámetros farmacocinéticos son expresados en función de la CIM. El éxito clínico y microbiológico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria, lo que permite establecer ciertos objetivos farmacodinámicos en el tratamiento antiinfeccioso tales como Concentración Máxima/Concentración Inhibitoria Mínima ( $C_{m\acute{a}x}/CIM$ ),  $ABC/CIM$  o  $T > CIM$  que constituyen demostradamente parámetros predictores de éxito. (15)

### **Concentración de prevención de mutantes**

Concentración de prevención de mutantes (CPM) es un concepto que cada vez es más discutido en la literatura, se refiere a la concentración del antimicrobiano que previene la aparición de mutaciones que conducen a resistencia (16), esta varía para diferentes organismos y para diferentes drogas, de este concepto deriva el de ventana de selección de mutantes, se define como el período de exposición del germen al antimicrobiano que se caracteriza por una concentración por debajo de CPM, pero por encima de la CIM (17-19), figura-3, teóricamente en este período pueden aparecer gérmenes resistentes al antimicrobiano, obtener niveles superiores a CPM de la droga sería un objetivo durante el tratamiento para evitar la selección de cepas mutantes resistentes.

### **Efecto post-antibiótico**

Durante el testage de antimicrobianos *in Vitro*, se comprobó que al retirar el medicamento existe una demora para que el microorganismo reentre en el período logarítmico de crecimiento, este fenómeno se denomina efecto postantibiótico (EPA), la duración del mismo es germen y droga dependiente. Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, eritromicina, clindamicina, tetraciclinas y estreptograminas(20), producen *in vivo* EPA contra organismos gram-negativo, los  $\beta$ -Lactámicos (excepto carbapenémicos) no producen EPA contra organismos gram-negativos,(21,22), los  $\beta$ -Lactámicos producen breve EPA contra organismos gram-positivos, *in vivo* fundamentalmente contra estafilococo. De manera general los antimicrobianos que interfieren con la síntesis proteica o del ADN poseen EPA contra gérmenes gram-negativo y los que interfieren en la síntesis de pared no. Del fenómeno EPA depende el efecto post-antibiótico sub-CIM se refiere a que el microorganismo en fase de retardo de recrecimiento por el efecto post-antibiótico es más susceptible a reducir su crecimiento a concentraciones sub-CIM y el efecto leucocitario post-antibiótico define que el microorganismo en el estado post-antibiótico de crecimiento es más susceptible a la actividad microbicida leucocitaria, Ambos efectos ocurren *in vivo* donde la concentración de la droga declina gradualmente en el tiempo. Los mecanismos del EPA son desconocidos, posibles explicaciones incluyen daños no letales inducidos por el medicamento y persistencia del antimicrobiano en el sitio de acción (23), nuevos microorganismos inyectados durante el período de EPA, inician un rápido crecimiento

sugiriendo que el EPA no es causado por la persistencia de la droga en el tejido. En el orden clínico la presencia o ausencia del EPA se puede usar para variar los esquemas de dosis de los antimicrobianos, un agente con un prolongado EPA se puede usar con menos frecuencia que uno que no posea EPA, alternativamente, un agente que no posea EPA puede ser más efectivo en infusión continua de manera que las concentraciones séricas siempre excedan la CIM del germen en cuestión.

El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica, y la presencia y duración del efecto post-antibiótico. De esta manera se pueden dividir los antimicrobianos en tres grupos:

- El primer grupo induce muerte concentración dependiente y producen EPA moderado o prolongado.
- En el segundo grupo el patrón de destrucción es dependiente de tiempo de exposición y no producen o tienen un mínimo EPA contra la mayoría de los microorganismos.
- El tercer grupo destruyen de manera tiempo dependiente, pero difieren del grupo anterior en que poseen EPA moderado o prolongado.

### **Agentes que destruyen bacterias de manera concentración dependiente**

Los antimicrobianos que responden a esta cinética bactericida se caracterizan por ser más eficientes en su actividad a medida que se incrementa su concentración en el sitio de infección, generalmente son óptimos cuando su concentración supera 10 veces la CIM para el germen en cuestión, ejemplos de antimicrobianos con esta dinámica de respuesta son los aminoglucosidos (24-26) y las fluoroquinolonas (24,22,27), el parámetro  $C_{max}/CIM$  figura-4, es el mejor predictor de eficacia para este tipo de agente, además *In vitro* se ha comprobado que es eficaz para predecir el desarrollo de resistencia bacteriana.  $ABC/CIM$  también predice eficacia (son co-variables),  $ABC/CIM$  figura-4, es una medida de la exposición total del germen al antimicrobiano,  $C_{max}/CIM$  y  $ABC/CIM$  son parámetros difícil de independizar en diseños de ensayos clínicos porque cuando la  $C_{max}/CIM$  es elevada, usualmente también la  $ABC/CIM$  es alta, ambos parámetros son de valor estadístico predictivo e indistinguible desde el punto de vista de cual es de importancia primaria.

Agentes que destruyen de manera tiempo dependiente (concentración independiente)  
Para estos agentes en general cuando la concentración en el sitio de la infección supera 4 veces la CIM permiten un nivel de destrucción bacteriana que no se incrementa con concentraciones superiores, el tiempo que se logra concentraciones superiores a la CIM es el que mejor predice la eficacia en esta clase de antimicrobianos,  $T > CIM$ , es un parámetro farmacodinámico que indica el período en que la concentración de un antimicrobiano supera la CIM del germen en cuestión y se da en por ciento del intervalo de la dosis, figura-5, existen evidencias que muestran a  $T > CIM$  como un predictor farmacodinámico importante en penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos (24,28-30), la meta en este grupo de medicamento sería prolongar la exposición de la droga. Existen diferencias entre los microorganismos en cuanto al tiempo por encima de la CIM que necesitan para ser adecuadamente eliminados, por ejemplo penicilinas y cefalosporinas requieren menos tiempo por encima de la CIM para ser eficaces contra estafilococo que contra bacilos gram-negativo y estreptococo, esto parece deberse a que estafilococo es el único contra el cual estas drogas exhiben "prolongado" EPA, *P aeruginosa* requiere un tiempo ligeramente mayor por encima de CIM que otros gram-negativo (5% al 10% del intervalo de la dosis), Para los carbapenémicos existen mínimas diferencias en cuanto a tiempo por encima de CIM requerido para la eficacia contra la mayoría de los bacilos gram-negativos, para los carbapenémicos la mayor diferencia la exhibe el *S pneumoniae* con un muy corto tiempo de 10% a un 20% del intervalo de la dosis para ser eficaz. (31-3)

El tercer grupo destruye de manera tiempo dependiente, pero difieren del grupo anterior en que poseen EPA moderado o prolongado, incluye macrolidos, clindamicina, estreptograminas, tetraciclinas, oxazolidinonas, y glicopéptidos (13,22, 25,34,35). La presencia de EPA hace que el tiempo de exposición sea menos importante la meta, sería proveer la cantidad adecuada de la droga, el parámetro que mejor predice la eficacia de la droga es  $ABC/CIM$ .

### **Importancia clínica de índices y parámetros farmacodinámicos**

Conociendo que la eficacia del antimicrobiano depende del tiempo de exposición, podemos optimizar su eficacia administrándolo de manera que su concentración se mantenga lo más

estable posible superando la CIM , se puede esto lograr si utilizamos las siguientes estrategias: 1. Administración en infusión continua, 2. En intervalos interdosis más cortos, aunque con concentraciones más bajas, o 3. Sustituyéndolo por un antimicrobiano de mayor T<sub>1/2</sub>, el objetivo final es lograr porcentajes elevados de T > CIM.

En antimicrobianos como los aminoglucósidos en los que la eficacia depende de la concentración independientemente del tiempo que se supere la CIM, será necesario administrar dosis más elevadas, aunque en intervalos interdosis más largos, de este modo optimizamos su utilización, el objetivo es lograr altos C<sub>máx</sub>/CIM y ABC/CIM, parámetros predictores de éxito en este grupo de medicamentos.

Por otro lado, antimicrobianos con un EPA prolongado podrían ser administrados en intervalos aún más largos sin temor a perder eficacia, ya que los microorganismos no recrecerían durante un lapso, aunque los niveles fueran muy bajos.

Todos estos valores de predicción de actividad y parámetros asociados, como el EPA, CPM tiene una aplicación clínica muy bien definida: el diseño y optimización de las pautas de dosificación de los antimicrobianos y a largo plazo prevenir la aparición de resistencia. Aspectos que se deben considerar en la valoración de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Actualmente los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos para agentes antimicrobianos se sustentan en la concentración plasmática y la CIM in vitro, el uso de la concentración total plasmática y los valores in vitro de CIM no es lo ideal, el tejido no es un compartimiento homogéneo, la distribución de la droga en plasma y tejido depende de sus características físico-químicas, el tiempo de equilibrio tiene un rango desde minutos hasta días, está implicado área de superficie capilar, volumen de fluido en el compartimiento tisular, se afecta la distribución por las barreras anatómicas Barrera Hemato/encefálica (BHE), ojos, próstata, hueso, algunos antimicrobianos se unen de manera importante a proteínas tisulares o celulares. Es común creer que la concentración del antibiótico libre en equilibrio de concentración en plasma y en fluido tisular es igual, basados en el precepto de que la fuerza de distribución es la difusión pasiva, de este modo se trata de predecir la concentración tisular infiriéndolo de la plasmática, esto no siempre es correcto, la diferencia entre la concentración total del plasma y la concentración libre en tejido puede ser significativa en innumerables situaciones, como en drogas de alta unión a proteínas, y la penetración en los tejidos de difícil acceso, todo esto hace que la concentración plasmática total no sea un valor de salida ideal farmacocinético para definir dosis de medicamento. La penetración a tejidos depende de variables como difusión, transporte activo, liposolubilidad y unión a proteínas, por ejemplo en infecciones del sistema nervioso central, 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 y requieren ser administrados en dosis máximas que se puede ver favorecida por el aumento de permeabilidad que acompaña a la infección, los aminoglucósidos y las cefalosporinas de 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> 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. Solo la concentración de la droga libre en el sitio diana es responsable del efecto terapéutico, por lo que el parámetro farmacocinético ideal para el análisis farmacocinético/farmacodinámico sería la concentración de la droga libre en el fluido intersticial.

### **La aplicación de los principios farmacodinámicos al paciente crítico**

La aplicación de los principios farmacodinámicos en el paciente grave es complicado por los cambios farmacocinéticos que se operan en estos pacientes (s) incremento en los V<sub>d</sub>, decrecimiento en las concentraciones de proteínas sericas, decrecimiento en el metabolismo y aclaramiento de la droga (disfunción de órgano o hipoperfusión), incremento del metabolismo y aclaramiento por el estado hipermetabólico del paciente crítico (36). A pesar de los cambios inherentes al paciente crítico la optimización de las dosis basadas en la caracterización farmacocinética de este y la apropiada aplicación de los principios farmacodinámicos ofrecen un potencial indiscutible para mejorar la sobrevida del paciente y para prevenir la emergencia de resistencia, por la severidad de la infección en el paciente crítico y las variabilidades farmacocinéticas, así como las relacionadas a la penetración en tejido la recomendación general para la dosis de antimicrobianos son estrategias de dosis agresivas, bajas dosis de antimicrobianos pueden fallar para erradicar el patógeno y predisponen al desarrollo de

resistencia. El uso de altas dosis de medicamento potencialmente compensan las alteraciones farmacocinéticas presentes incrementando la posibilidad de alcanzar las metas farmacodinámicas adecuadas que se correlacionan con éxito terapéutico, pero no se debe perder la perspectiva del incremento en las reacciones adversas.

La farmacodinamia permite al clínico seleccionar la droga más potente y ofrece una guía para definir la dosis e intervalos de dosis más inocuos y eficaces para un patógeno particular en un sitio específico de infección. Para la industria farmacéutica la aplicación de estos principios ayuda a predecir las probabilidades de éxito del compuesto en desarrollo y guía a la hora de definir regímenes de dosis en el diseño de ensayos clínicos. Dado que la introducción de nuevos agentes antimicrobianos para patógenos multidrogarresistentes puede tomar décadas para estar disponibles en el arsenal terapéutico, la opción más inmediata es optimizar el uso de los que tenemos a nuestra disposición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis*. 2007; (45) Suppl 1: 89-95
2. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med*. 2006; (6)Suppl 1: 37-44
3. Bergman SJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin North Am*. 2007; 21(3): 821-46
4. Mark A, Parikh Ch. Pharmacology. *Am J Kidney Diseases*. 2005; 46(1): 1129-39
5. Boucher BA. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006; 22(2): 255-71
6. Singh G, Chaudry KI, Chudler LC. Sepsis produces early depression of gut absorptive capacity: restoration with diltiazem treatment. *Am J Physiol*. 1992; (263): 19-23.
7. Johnston JD, Harvey CJ, Menzies IS. Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis. *Crit Care Med*. 1996; (24): 1144-9.
8. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.3-28.
9. Ronchera-Oms CL, Tormo C, Ordovas JP. Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition. *J Clin Pharm Ther*. 1995; (20): 253-8.
10. Etzel JV, Nafziger AN, Bertino JS. Variation in the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in patients with pleural effusions and hypoalbuminemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; (36 ): 679-81.
11. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases; 2002.
12. Quintiliani R. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for critical care clinicians. *Crit Care Clin*. 2008; 24(2): 335-48
13. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of Beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am*. 2003; (17): 479–501
14. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: Pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* . 2006; (45): 755–73
15. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL. Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it?. *Crit Care Med*. 2008; (36): 2433–40
16. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: A general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (Suppl 3): 147–56
17. Olofsson SK, Marcusson LL, Komp. Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in an in vitro kinetic model: Relation between drug exposure and mutant prevention concentration. *J Antimicrob Chemother*. 2006; (57): 1116–21
18. Knudsen JD, Odenholt I, Erlendsdottir H. Selection of resistant *Streptococcus pneumoniae* during penicillin treatment in vitro and in three animal models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; (47): 2499–2506
19. Firsov AA, Smirnova MV, Lubenko IY. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model. *J Antimicrob Chemother*. 2006; (58): 1185–92

20. Ling TK. In vitro activity and post-antibiotic effect of quinupristin/dalfopristin (Synercid). *Chemotherapy*. 2001; 47(4): 243-9
21. Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am*.1995;(79): 761–87.
22. MrobertsJA. Antibiotic resistance what's dosing got to do with it? *Crit Care Med*.2008;(36):2433–40
23. Stubbings W. Mechanisms of the post-antibiotic effects induced by rifampicin and gentamicin in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(2): 444-8
24. Lortholary O, Lefort A, Tod M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*.2008;(8): 612–20
25. Tam VH. Pharmacodynamic modeling of aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: identifying dosing regimens to suppress resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*.2008; 52(11):3987-93
26. Mouton JW, Vinks AA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of antibacterials in vitro and in vivo using bacterial growth and kill kinetics: The minimum inhibitory concentration versus stationary concentration. *Clin Pharmacokinet*. 2005; (44):201–10
27. Tam VH, Louie A, Deziel MR. Bacterial population responses to drug-selective pressure: Examination of garenoxacin's effect on *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*.2005; (192):420–8
28. Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; (50): 184–91
29. Ikawa K. Pharmacodynamic evaluation of biapenem in peritoneal fluid using population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(4): 339-43
30. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics. Critical interactions of “bug and drug”. *Nat Rev Microbiol*. 2004; (2):289–300
31. Roberts JA, Paratz J, Paratz E. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: A review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; (30):11–8
32. Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan 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
33. Drusano GL, Sorgel F, Quinn J. Impact of pharmacodynamic dosing of meropenem on emergence of resistance during treatment of ventilator-associated pneumonia: A prospective clinical trial. Washington DC: Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005
34. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004; (43): 925–42.
35. Bowker KE. Pharmacodynamics of minocycline against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(12):4370-3
36. Scaglione F. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(4): 294-301

## SUMMARY

Pharmacodynamics describes the complex interrelation established between the antimicrobial and in vitro susceptibility of the bacteria. The clinical and microbiologic efficacy of the antimicrobial can be predicted using three pharmacodynamic parameters, (1) maximal concentration/minimal inhibitory concentration ( $C_{max}/MIC$ ); area under the plasma concentration curve/time against minimal inhibitory concentration ( $AUC/MIC$ ); (3) duration of doses interval antimicrobial concentration surpasses the minimal inhibitory concentration ( $T > MIC$ ). The particular kind of antimicrobial determines what parameter is the one that better predicts its efficacy. Currently antimicrobial usage is still discouraging empirical, especially with respect to doses interval and antimicrobial therapy length. As long as it could take decades for new agents against multiresistant pathogens being available in the therapeutic arsenal, knowledge and application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles is the best option to optimize the usage of the old and new antimicrobials, allowing to identify parameters

of exposition to drugs, tightly associated to the capability to destroy microorganisms and suppressing the emergency of resistance in subpopulations of organisms.

## MeSH

**ANTI-BACTERIAL AGENTS/therapeutic use**  
**ANTI-BACTERIAL AGENTS/pharmacokinetics**  
**ANTI-BACTERIAL AGENTS/pharmacology**  
**PEDIATRICS**  
**HUMANS**  
**CHILD**

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Noda Albelo A, Vidal Tallet A. Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos en pediatría. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2009; 31(5). Disponible en URL:

<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202009/vol5%202009/tema12.htm>

[consulta: fecha de acceso