

Título: Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril

Title: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents in Febrile Neutropenic Patients

Autor: Javier Ricardo Garzón Herazo

Resumen

La neutropenia febril es una complicación grave de la terapia antineoplásica que se presenta más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas, asociada a tasas elevadas de mortalidad. Uno de los factores descritos como causa de fracasos terapéuticos de la terapia antibiótica es la inadecuada concentración tisular de los antimicrobianos que a su vez se correlaciona con bajas concentraciones en el líquido intersticial en el caso de los antibióticos hidrofílicos. En pacientes críticamente enfermos se puede presentar acumulación compartimental de líquidos que a su vez se puede asociar con aumento en el volumen de distribución de los medicamentos o alteraciones en la depuración de los mismos. Se revisan los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos que pueden ser usados como herramienta para optimizar la eficacia de la terapia antimicrobiana en busca de disminuir la tasa de fracasos y la selección de cepas resistentes.

Palabras clave: Agentes Antibacterianos/administración & dosificación/uso terapéutico, Fiebre /etiología/terapia, Humanos, Neoplasias Hematológicas/complicaciones, Neutropenia/etiología/terapia

Abstract

Febrile neutropenia is a serious complication of antineoplastic therapy and it is more commonly found in hematologic patients, associated with high mortality rates. Inadequate tissue concentration of antimicrobials has been described as a cause of therapeutic failure which also has been related to a low interstitial concentration for hydrophilic antibiotics. In critically ill patients it may occur an accumulation of compartmental fluids which can be related to an increase in the distribution volume and clearance of antimicrobials. Pharmacokinetic and pharmacodynamic

parameters of antimicrobials are reviewed, which can be used as a tool to optimize the efficacy of antimicrobial therapy in order to avoid failures and resistance selection.

Key words

Anti-Infective Agents/administration & dosage/therapeutic use, Fever/drug therapy/etiology, Humans, Hematologic Neoplasms /complications, Neutropenia/drug therapy/etiology

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia que desarrollan neutropenia febril, la mitad tienen infección establecida u oculta con mortalidad de hasta 60% ⁽¹⁾, razón por la cual desde los años sesenta se estableció la terapia empírica con antibióticos de amplio espectro, con el objetivo de erradicar principalmente gérmenes Gram negativos. Con la terapia empírica, se ha logrado disminuir la mortalidad asociada con esta complicación aproximadamente entre 7% y 39% según diferentes series ⁽²⁻⁵⁾, pero a pesar de esta disminución la mortalidad sigue siendo elevada.

Entre los factores que pueden explicar la elevada mortalidad, están la demora en el inicio del tratamiento, la resistencia bacteriana, las infecciones fúngicas invasivas y las concentraciones inapropiadas de los antibióticos.

En los pacientes críticamente enfermos ocurren variaciones en el volumen extracelular que pueden causar alteraciones en las concentraciones séricas o tisulares de los medicamentos ⁽⁶⁾. Tanto en pacientes neutropénicos, como en modelos animales se ha reportado disminución en las concentraciones séricas, tisulares y en líquidos corporales de los agentes antibióticos, lo cual se puede asociar con inadecuados niveles terapéuticos y estos a su vez pueden causar fracasos y seleccionar cepas resistentes.

Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (conocidos con alguna frecuencia como PK/PD por las siglas en inglés de pharmacokinetics/pharmacodynamics) pueden permitir a los clínicos optimizar el modo de administración de los antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril aumentando potencialmente su eficacia. Dicho de otra forma, la adecuada dosificación de la terapia antibiótica puede llevar a mejorar los desenlaces de los pacientes con neutropenia febril ⁽⁷⁾. El objetivo de la presente revisión es el de mostrar el impacto de la prescripción apropiada de antimicrobianos desde una perspectiva de la farmacocinética y la farmacodinamia en pacientes con neutropenia febril.

Aspectos microbiológicos en América Latina

Los patrones epidemiológicos de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia presentan cambios periódicos y están influenciados por varios factores ⁽⁸⁾, incluyendo la severidad y la duración de la neutropenia, la naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, los factores relacionados con el huésped, la presión selectiva creada por el uso de antibióticos profilácticos o terapia antibiótica empírica, el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales, geográficos y la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, uno de los determinantes más importantes es la distribución local de microorganismos en estos grupos de pacientes, información que ha sido limitada en nuestro escenario latinoamericano.

En la década de los 50 *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos. En las décadas de los 60 y 70 la mayor parte de las infecciones eran debidas predominantemente a bacilos Gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* ⁽⁹⁾ las cuales se asociaban a elevada mortalidad (superior a 50%) de no ser tratadas dentro de las primeras 48 horas. Estos hallazgos llevaron a la utilización de la terapia empírica, lo cual ha causado una dramática disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer ⁽¹⁰⁾.

En la década de los 80 se presentó un nuevo cambio en el tipo de bacterias que causan infección en los pacientes con neutropenia y cáncer, probablemente como consecuencia de los factores previamente mencionados, que llevó al predominio de los cocos Gram positivos. En los años 90 se observó un aumento de infecciones graves por gérmenes del grupo viridans en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de médula o tratamiento poliquimioterápico ⁽⁹⁾. En la mayoría de centros aproximadamente el 70% de los aislamientos en sangre eran cocos Gram positivos ⁽¹¹⁾.

Sin embargo, aunque los gérmenes Gram positivos causaban bacteriemia más frecuentemente que los Gram negativos, se encontró predominancia de estos últimos en la mayoría de los otros sitios de infección. Adicionalmente se duplicó la frecuencia de infecciones polimicrobianas desde 1970, encontrándose responsables del 23% al 31% de las infecciones bacterianas ⁽¹²⁾.

En los últimos años se han incrementado nuevamente las infecciones por gérmenes Gram negativos, existen reportes de la aparición de este fenómeno tanto en instituciones donde se emplea ciprofloxacina como profilaxis como en las que no se utiliza ⁽⁵⁾.

En América Latina disponemos de limitada información al respecto. En el 2003 en el Instituto Nacional de Cancerología, en Colombia, se vigilaron 128 pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre que recibieron antibióticos. El 38% fueron niños. Se obtuvieron 83 cultivos potencialmente invasivos de 45 pacientes (35%), 52% correspondieron a cocos Gram positivos, 36% a bacilos Gram negativos y 12% a levaduras y micelios. *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente, seguido de *E. coli*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *K. pneumoniae*. Se aislaron especies de *Streptococcus* en 9% de los casos ⁽¹³⁾. Entre enero de 1998 y diciembre de 2003 en el Hospital Universitario de Caracas, en Venezuela, se registraron 576 episodios de neutropenia febril. Se reportó algún tipo de aislamiento en el 41% de 940 cultivos. Predominaron los bacilos Gram negativos (48%), seguidos por los cocos Gram positivos (35,1%), los hongos (11,5%) y otros agentes (5,4%). Individualmente, *Staphylococcus coagulasa* negativos (22,4%) y *E.coli* (13,4%) fueron los más frecuentes ⁽¹⁴⁾. En el Hospital San Vicente de Paul de Medellín, Colombia, se estudiaron en forma retrospectiva 441 historias clínicas en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2005, se identificaron las características de 117 episodios de neutropenia febril en 96

pacientes de los cuales se obtuvo aislamiento microbiológico en el 51% de los casos de los cuales el 59% eran bacilos Gram negativos y los cocos Gram positivos el 32% ⁽⁴⁾. Entre enero de 2004 y agosto de 2007 en el Hospital Clínico Universidad Católica en Santiago de Chile se registraron 154 episodios de neutropenia febril, de estos el 30.5% tuvieron hemocultivos positivos, de los cuales el 51% correspondió a bacilos Gram negativos, el 41% a cocos Gram positivos y el 8% a levaduras ⁽¹⁵⁾. En un segundo estudio, más reciente, en el 2007, se registraron 214 episodios de neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia, de los cuales se aislaron microorganismos en 43.5%. La mayoría de los aislamientos provenían de sangre (75%), predominaron los bacilos Gram negativos (58%), los cocos Gram positivos fueron el 36%, los hongos fueron el 6% de los aislamientos ⁽¹⁶⁾.

A manera de resumen, en la tabla 1 se presenta la distribución general de los microorganismos identificados en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia en América Latina.

Tabla 1. Frecuencia de aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril en América Latina.

Tipo de micro organismo	Frecuencia (%)
Bacilos Gram Negativos	48 – 59 ^{4,13,14,15,16}
Cocos Gram Positivos	32 – 52 ^{4,13,14,15,16}
Hongos	6 – 11 ^{4,13,14,15,16}

En las décadas de los 80 y 90 la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril se encontraba entre 26% y 39% ⁽²⁻⁴⁾, sin embargo en los últimos años se ha reportado disminución de hasta 7% en lo cual muy probablemente la terapia empírica con antibióticos de amplio espectro ha tenido un papel importante ⁽⁵⁾.

Tratamiento antibiótico de los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia

Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia presentan múltiples factores que predisponen a infecciones por micro organismos como *P.aeruginosa* (corticoides, desnutrición, uso de antibióticos de amplio espectro); Enterobacterias (disrupción de barreras mucosas, comorbilidades, uso de antibióticos de amplio espectro); *S. aureus* (uso de dispositivos intravasculares, comorbilidades, terapia antibiótica previa); *S. viridans* (disrupción de barreras mucosas); *S. pneumoniae* (hipogamaglobulinemia, asplenia funcional), *Candida* (Disrupción de barreras mucosas, neutropenia); e infecciones por micro organismos intracelulares (corticoides, linfomas) ⁽¹⁷⁾.

En la década de los 70 se encontraron tasas de respuesta al tratamiento antimicrobiano de 60% a 70% con la combinación de un betalactámico con actividad antipseudomona y un aminoglicósido. Durante la década de los 80 la aparición de nuevos antibióticos con mayor espectro (cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenems, fluoroquinolonas y betalactámicos con inhibidor de betalactamasa) llevaron a la introducción de la monoterapia que es más fácil de administrar y menos tóxica ⁽¹⁰⁾. Varias guías internacionales ^{(1), (17-19)} recomiendan tratamiento en monoterapia con ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, algunas de estas guías plantean la opción de adicionar un aminoglicósido o ciprofloxacina como terapia combinada; sin embargo 2 meta análisis ^(20, 21) evaluaron la utilidad de la terapia combinada con un aminoglicósido en los que no se encontraron ventajas con la combinación como terapia empírica de pacientes con neutropenia febril, en cambio se encontró una mayor frecuencia de efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad.

Cambios farmacocinéticos en los pacientes críticamente enfermos

En los pacientes con sepsis, trauma, hipoalbuminemia, nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardiaca, quemados o con acumulación compartimental de líquidos se ha descrito un aumento en los volúmenes de distribución de los medicamentos. En pacientes con fases tardías de quemaduras, leucemia aguda y la fase hiperdinámica de la sepsis se ha reportado aumento en la depuración de medicamentos. En pacientes con insuficiencia renal y los mayores de 75 años se ha encontrado disminución de la depuración de medicamentos ⁽⁶⁾.

Las variaciones que ocurren en el líquido extracelular y/o en la función renal o hepática son los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes y relevantes que pueden afectar la disposición de los medicamentos en los pacientes críticamente enfermos ⁽²²⁾.

Los antibióticos hidrofílicos (Beta-lactámicos, aminoglicósidos y glucopéptidos) al igual que los moderadamente lipofílicos (ciprofloxacina, gatifloxacina y levofloxacina) son los que presentan mayor riesgo de presentar fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas que pueden requerir ajustes de dosis. De hecho, los antibióticos hidrofílicos exhiben un volumen de distribución limitado al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden disminuir notablemente con la formación de tercer espacio. La presencia de un estado edematoso, independiente del mecanismo fisiopatológico subyacente, juega un papel importante dado que altera la distribución de los antibióticos, por lo tanto se debe considerar el uso de mayores dosis para la mayoría de los antibióticos hidrofílicos en busca de asegurar concentraciones terapéuticas adecuadas ⁽²³⁾.

Farmacocinética y farmacodinamia

Hasta la fecha las consideraciones en cuanto a la terapia antibiótica en los pacientes con neutropenia febril se han enfocado principalmente en determinar los manejos de primera y segunda línea, el uso de monoterapia vs. terapia combinada, el papel de los glucopéptidos y la identificación de pacientes de alto y bajo riesgo sin considerar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los agentes antibacterianos recomendados que usualmente se ha encontrado alterado tanto en los pacientes con neutropenia como en modelos de animales neutropénicos ⁽⁷⁾.

La cantidad de antibiótico que llega a la bacteria y su sitio activo depende de la concentración en el líquido intersticial la cual es proporcional a la concentración sérica, por lo tanto esta concentración sérica del antibiótico se correlaciona con la erradicación bacteriana. Para que un antibiótico pueda erradicar un organismo debe unirse a su sitio activo en la bacteria, lograr una concentración adecuada y permanecer durante el tiempo suficiente en el mismo ⁽²⁴⁾.

Tradicionalmente se han utilizado la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) como predictores de la potencia de la interacción antibiótico-micro organismo, sin embargo, estos parámetros no brindan información sobre el comportamiento en el tiempo de la actividad antimicrobiana ni de los efectos post antibiótico ⁽²⁵⁾.

La apropiada dosificación de los antibióticos es clave para la erradicación de las bacterias causantes de infección y un factor importante en la emergencia y proliferación de cepas resistentes. La óptima dosificación depende del entendimiento de la actividad microbiológica del antibiótico en cuestión, la susceptibilidad de la bacteria y la farmacocinética del antibiótico (que puede verse afectadas por factores relacionados al paciente). Estos factores determinan las propiedades farmacodinámicas del antibiótico (habilidad para erradicar las bacterias del sitio de infección) ⁽²⁷⁾.

De esta manera, la farmacología de la terapia antibiótica se puede dividir en 2 componentes: la primera es la farmacocinética que hace referencia a la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos (estos factores combinados con el régimen de dosificación determina el comportamiento en el tiempo de las concentraciones de los medicamentos en tejidos y líquidos corporales); la segunda es la farmacodinamia que consiste en la relación entre las concentraciones séricas y los efectos farmacológicos o tóxicos de los medicamentos. Con respecto a los antibióticos, el principal interés es la relación entre la concentración y el efecto antimicrobiano. El comportamiento en el tiempo de la actividad antibiótica es el reflejo de la relación entre la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) ⁽²⁵⁾.

La identificación de los parámetros PK/PD que mejor se correlacionan con eficacia se dificulta por el grado de interdependencia que hay entre los mismos, por ejemplo: una dosis elevada de un antimicrobiano produce una concentración

máxima sobre CIM alta, un área bajo la curva elevada y mayor duración de tiempo sobre CIM. De esta manera, si una dosis más alta de un antimicrobiano produce un mejor efecto terapéutico, es difícil diferenciar que parámetro tiene mejor relación con dicho efecto. Buscando reducir la interdependencia entre estos parámetros se han realizado estudios que incluyen diferentes intervalos de dosificación, los cuales se conocen como estudios de fraccionamiento de dosis. Dividiendo dosis totales en 1, 2, 4, 8, o 24 dosis en intervalos cada 24, 12, 6, 3, y 1 hora se ha buscado aclarar que parámetro se correlaciona mejor con eficacia in vivo ⁽²⁶⁾. Basados en estos estudios se han encontrado tres parámetros PK/PD que pueden predecir la eficacia de los antibióticos:

1. **Concentración máxima sobre CIM (C_{max} / CIM):** para antibióticos como los aminoglicósidos la actividad bactericida es máxima en el momento de mayores concentraciones séricas (C_{max}), según las concentraciones disminuyen también lo hace la actividad bactericida. Sin embargo, cuando las concentraciones séricas de los antibióticos dependientes de concentración caen por debajo de la CIM puede haber supresión persistente del crecimiento bacteriano gracias a los efectos post-antibiótico, y la duración de los mismos depende a su vez de la concentración en suero de los antibióticos (a mayor concentración sérica mayor es la duración del efecto post-antibiótico y menor es la población bacteriana para el momento de la siguiente dosis).
2. **Área bajo la curva sobre CIM (ABC/CIM):** para antibióticos como las quinolonas, azitromicina, glucopéptidos, tigeciclina y linezolid la máxima eficacia depende de la magnitud y la duración de la exposición. El ABC depende tanto del volumen de distribución como del aclaramiento. Los antibióticos que presentan este comportamiento, también se caracterizan por presentar efectos post antibiótico prolongados.
3. **Tiempo sobre CIM ($T > CIM$):** los agentes bactericidas dependientes de tiempo como los B-Lactámicos dependen del tiempo que estén por encima de la CIM para lograr su efecto antimicrobiano, con mínima relación para lograr su efecto con la concentración por encima de la misma. Estos medicamentos tienen efectos post antibiótico cortos contra los gérmenes Gram positivos y prácticamente ningún efecto post antibiótico contra las bacterias Gram negativas a excepción de los carbapenémicos. Por estas razones se debería usar dosificación más frecuente, infusiones continuas o prolongadas para asegurar que las concentraciones se mantengan por encima de la CIM la mayor parte del intervalo de dosificación ⁽²⁸⁾.
A continuación se presentan los índices PK/PD para los antibióticos utilizados en el paciente con neutropenia febril posquimioterapia.

PK/PD de los Beta – lactámicos en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia:

Los experimentos en animales han demostrado que su actividad es lenta y casi por completo dependiente de tiempo. La máxima eficacia se logra cuando la concentración se mantiene 4 a 5 veces por encima de la CIM (concentraciones mayores no ofrecen beneficio adicional). Los estudios *in vitro* sugieren que el tiempo sobre la CIM se debe mantener por el 50% del intervalo entre dosis para las penicilinas, 60% a 70% para las cefalosporinas y 40% para los carbapenems⁽²⁹⁾. Lo cual como se mencionó, se puede lograr usando dosificaciones más frecuentes, infusiones prolongadas o continuas. En el estudio retrospectivo de Lodise y colaboradores se encontró reducción de la mortalidad (12.2% vs. 31.6%) y disminución de la estancia hospitalaria (21 vs. 38 días) con el uso de infusiones prolongadas (infusión de 4 horas cada 8 horas) de piperacilina / tazobactam comparada con administración intermitente en pacientes críticamente enfermos con infección por *P.aeruginosa*⁽³⁰⁾. En otro estudio se encontró que una dosis 25% más baja de piperacilina/tazobactam administrada en infusión continua mantuvo concentraciones valle más altas en comparación con la dosificación en bolos⁽³¹⁾.

En los pacientes con neutropenia febril se han encontrado importantes variaciones en la farmacocinética de los betalactámicos, por ejemplo, en pacientes tratados con ceftazidima se encontró una vida media terminal más corta y un área bajo la curva (ABC) más baja. Aunque no hubo una diferencia significativa, el volumen de distribución tuvo tendencia a ser mayor comparado con personas sanas⁽³²⁾. En pacientes tratados con imipenem se encontró vida media más larga, menor depuración y volúmenes de distribución más grandes que en voluntarios sanos. Estos cambios se asociaron con mayor edad y la gravedad de la enfermedad⁽³³⁾. En pacientes tratados con meropenem se encontró aumento en el volumen de distribución y en la eliminación no renal en los pacientes con neutropenia febril comparado con sujetos sanos⁽³⁴⁾.

Se han realizado otros estudios que evalúan la probabilidad de lograr las metas PK/PD con diferentes esquemas de dosificación. En el caso de Imipenem, Lamoth y colaboradores usando el programa NONMEM encontraron que el régimen de 2 gr/día logró el cubrimiento de los gérmenes más comunes durante el intervalo de dosificación solo en el 53% de los pacientes. La meta se logró en el 90% de pacientes con dosis de 3 gr/día⁽³⁵⁾. Para meropenem, en el estudio de Lee y colaboradores, en 1000 pacientes simulados tratados con meropenem 0.5 gr o 1 gr cada 8 horas las proporciones de pacientes con tiempos superiores a la CIM ($T > CIM$) menor de 40% del intervalo de dosis fue 46.3% y 39.5% para *P.aeruginosa* y 5.8% y 5.6% para *E.coli* respectivamente⁽³⁶⁾ (Figura 1).

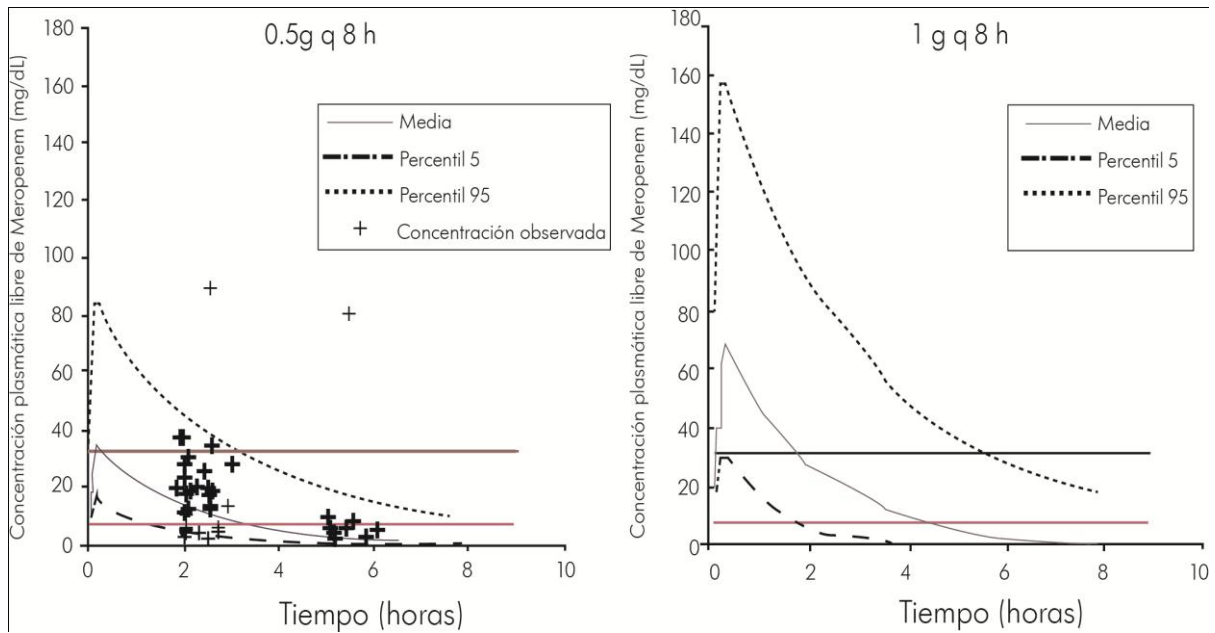


Figura 1. Concentraciones plasmáticas simuladas de meropenem tras la administración de 0.5 gr o 1 gr cada 8 horas. Las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 son 8 mg/L y 32 mg/L respectivamente para 43 aislamientos de *P. aeruginosa* del Centro Católico de Trasplante Hematopoyético de Korea. Las cruces corresponden a las CIM de los aislamientos. Gráfica reproducida con la autorización de los autores: Lee y colaboradores. Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea. International Journal of Antimicrobial Agents 2006; 28: 333–339.

En un estudio retrospectivo se encontraron desenlaces clínicos similares (tiempo para defervescencia de la fiebre, necesidad de antibióticos adicionales, duración de la terapia, mortalidad y efectos adversos) al comparar la dosis de meropenem de 500 mg cada 6 horas con la dosificación tradicional de 1 g cada 8 horas y con la dosificación habitual de imipenem/cilastatina (500mg cada 6 horas) en adultos con neutropenia febril ⁽³⁷⁾. En otro estudio, también retrospectivo, se encontró respuesta clínica del 80% en pacientes tratados con meropenem cuando el $T > CIM$ se mantuvo durante el 75% del intervalo de dosis concluyendo que la dosificación de 500 mg cada 6 horas puede ser comparable con la dosis de 1 gr cada 8 horas ⁽³⁸⁾.

PK/PD Glucopéptidos:

El estudio de Hyatt y colaboradores demostró que los pacientes tratados con vancomicina como monoterapia para infecciones por enterococos que lograron ABC/CIM menor a 125 tenían mayor probabilidad de falla terapéutica y selección de cepas resistentes de *E. faecium* ⁽³⁹⁾. En infección por *S.aureus* meticilino resistente el estudio de Moise-Broder *et al* demostró que el ABC/MIC que predecía desenlaces clínicos y bacteriológicos favorables es superior a 350 ⁽⁴⁰⁾.

En pacientes con neutropenia febril se ha encontrado aumento de 3 veces en el volumen de distribución y disminución de 3 veces en la vida media beta al comparar con sujetos normales ⁽⁴¹⁾. En pacientes con neoplasias hematológicas se encontraron mayores tasas de depuración y volumen de distribución; el aumento en el volumen de distribución se asoció con el peso corporal total, mientras que la función renal y el diagnóstico de leucemia mieloide aguda influyeron en la depuración. Las características clínicas de los pacientes como la gravedad, tiempo post quimioterapia, presencia de neutropenia o trasplante de médula no tuvieron correlación con la disposición de vancomicina ⁽⁴²⁾.

En el caso de teicoplanina se encontró un aumento significativo en la tasa de eliminación y vida media más corta en pacientes neutropénicos comparado con voluntarios sanos, la variabilidad entre los individuos en las tasas de eliminación fueron explicadas por la variabilidad en la depuración de creatinina; la variabilidad en los volúmenes de distribución se asociaron con la edad y el recuento de leucocitos ⁽⁴³⁾.

La dosificación empírica de vancomicina basada en la depuración de creatinina debe ir seguida del monitoreo de la concentración mínima (C_{min} - mantener 15mg/L a 20 mg/L) en los pacientes con elevado riesgo de nefrotoxicidad (coadministración de otros nefrotóxicos como aminoglicósidos o anfotericina), en pacientes con función renal inestable y en quienes reciben tratamiento por periodos prolongados ⁽⁴⁴⁾.

Según los análisis PK/PD se encontró que la dosificación habitual de vancomicina se asocia con un 33% de riesgo de no lograr las metas farmacodinámicas en infecciones por *S. aureus* en pacientes críticamente enfermos ⁽⁴⁵⁾.

PK/PD Quinolonas:

Presentan actividad dependiente de tiempo y concentración. Se sugiere que la relación entre la concentración máxima (C_{max}) y CIM (C_{max}/CIM) de 10 para la ciprofloxacina es crítica para predecir erradicación bacteriana ⁽⁴⁶⁾. Otros estudios han demostrado que el ABC/CIM debe ser mayor de 100 a 125 para una adecuada respuesta clínica en infecciones por Gram negativos, mientras que los Gram positivos requieren ABC/CIM superiores a 30 ⁽²⁹⁾.

La dosificación inapropiadamente baja de la ciprofloxacina se ha asociado con emergencia de cepas resistentes de enterococos, *Pseudomonas spp* y *S. aureus*

resistente a meticilina (SARM). Las nuevas fluoroquinolonas tienen un elevado volumen de distribución con penetración a casi todos los tejidos. De hecho el 60% a 75% del medicamento en el cuerpo en cualquier momento se puede encontrar a nivel intracelular lo cual contribuye a una menor excreción renal y mayor vida media ⁽⁶⁾. El volumen de distribución se afecta mínimamente en los pacientes críticamente enfermos, aunque la levofloxacin requiere aumento de la dosis por disminución de la vida media ⁽⁴⁷⁾.

En un estudio farmacocinético realizado en siete pacientes que recibían levofloxacin como profilaxis para neutropenia febril, se encontró depuración de 5.8 L/hr, C_{max} de 3.4 mg/L con administración de 200 mg cada 12 horas. Posterior a esto se simuló el comportamiento de dosis diaria de 500 mg encontrando una concentración de 8.54 mg/L con lo cual los autores concluyeron que la dosis más efectiva como profilaxis es de 500 mg/día ⁽⁴⁸⁾.

PK/PD Aminoglicósidos:

Muestran características dependientes de concentración, tienen efecto post antibiótico significativo que puede evitar la proliferación bacteriana por periodos prolongados mientras las concentraciones del medicamento caen por debajo de la CIM ⁽⁴⁹⁾. Se recomienda mantener una relación de C_{max}/CIM superior a 10 para una eficacia óptima con dosificación a intervalos prolongados (una vez al día), idealmente monitorizando la C_{max} en los pacientes críticamente enfermos, buscando una C_{min} muy baja para minimizar la toxicidad ⁽²⁹⁾.

En pacientes con neoplasias hematológicas se ha encontrado un aumento importante en el volumen de distribución de amikacina comparado con personas sanas ⁽⁵⁰⁾. Aparte del peso corporal y la función renal, la leucemia mieloide aguda y la hipoalbuminemia se relacionan con la variabilidad entre los individuos en la farmacocinética de amikacina ⁽⁵¹⁾. En otro estudio en el que se compararon pacientes con neoplasias hematológicas con controles sanos se encontraron diferencias significativas, con aumento en el volumen de distribución y en la depuración en los primeros. El porcentaje de blastos en la médula en el momento del diagnóstico en pacientes con leucemia aguda, se correlacionó significativamente con aumento en la depuración; los pacientes con linfomas en estadio IV también tuvieron un aumento significativo de la depuración comparado con pacientes en estadios más bajos. Ni la presencia de fiebre, ni el recuento de leucocitos, ni la quimioterapia tuvieron efecto significativo en la cinética de los aminoglicósidos. La dosis promedio de amikacina requerida para mantener concentraciones pico séricas por encima de 20 mg/L en pacientes con neoplasias hematológicas fue de 27.5 mg/kg/día. Basado en esto los autores recomiendan para los pacientes con neoplasias hematológicas el uso de amikacina 7.5mg/K a 10 mg/K por dosis cada 8 horas o 2mg/K a 2.5 mg/K por dosis cada 8 horas de gentamicina ⁽⁵²⁾. Sin embargo en el estudio realizado posteriormente por Tod y colaboradores en el que se comparó la cinética de la amikacina entre dosis de 7.5 mg/kg cada 12 horas o 20 mg/kg/día no se encontró diferencia en los parámetros

cinéticos. La eliminación de amikacina solo se correlacionó con la depuración de creatinina o sus covariables (sexo, edad, peso y creatinina sérica). Con estos hallazgos propusieron dosificación de 20 mg/kg/día para pacientes con función renal normal (depuración de creatinina de 80ml/min a 130 ml/min) mientras que para pacientes con alteración severa de la función renal se recomiendan dosis de 17 mg/kg cada 48 horas ⁽⁵³⁾.

Otros antibióticos:

Linezolid es un antibiótico que pertenece al grupo de las oxazolidinonas, a pesar de ser altamente hidrofílico se distribuye ampliamente en los tejidos, tiene actividad antimicrobiana dependiente de tiempo con efecto postantibiótico, tanto el $T > CIM$ como el ABC/CIM se identificaron como determinantes importantes de su eficacia in vitro e in vivo. Se recomienda mantener una $T > CIM$ durante el 40% a 80% del intervalo entre dosis y ABC/CIM entre 48 y 147 para lograr el efecto bacteriostático ⁽²⁹⁾. En un estudio realizado en pacientes con neutropenia y cáncer no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros farmacocinéticos en los pacientes neutropénicos ⁽⁵⁴⁾.

Daptomicina es un lipopéptido cíclico con actividad antimicrobiana dependiente de concentración, su eficacia se correlaciona con C_{max}/CIM y ABC/CIM . Se realizó un estudio, en el que se evaluó el comportamiento farmacocinético en pacientes adultos con cáncer y neutropenia febril en el cual se encontró disminución de la C_{max} y del ABC , con aumento del volumen de distribución y la depuración al compararlo con adultos sanos ⁽⁵⁵⁾.

En la tabla 2 se resumen las principales variaciones identificadas en diferentes estudios en la PK de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la neutropenia febril posquimioterapia.

Tabla 2. Variaciones en la farmacocinética de los antibióticos en pacientes con neutropenia febril.

Grupo antibiótico	Volumen de distribución	C_{max}	Depuración
B- Lactámicos	↑	↓	Normal o disminuida
Glucopéptidos	↑	↓	Normal, disminuida o aumentada
Aminoglicósidos	↑	↓	Normal o aumentada
Quinolonas	Normal	Normal	Normal o disminuida
Oxazolidinonas	Normal	Normal	Normal
Daptomicina	↑	↓	Aumentada

Las alteraciones en la farmacocinética de los antibióticos (principalmente los hidrofílicos) en pacientes con neutropenia febril, principalmente consisten en variaciones en el volumen de distribución, la depuración renal y no renal de los mismos. Esto a su vez puede alterar las concentraciones plasmáticas y potencialmente comprometer su eficacia.

CONCLUSIONES

La neutropenia febril es una complicación frecuente de la terapia antineoplásica que se sigue asociando a altas tasas de mortalidad. Entre los factores que se pueden asociar con fracaso terapéutico están las concentraciones inapropiadas de los antibióticos. Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos han demostrado que es posible optimizar la formulación de los antibióticos con el uso de los parámetros PK/PD y que los pacientes con cáncer y neutropenia febril presentan variaciones en los parámetros cinéticos de los antibióticos, es posible que al conocer el comportamiento de estos parámetros en nuestros pacientes, se pueda mejorar la dosificación de la terapia antibiótica para el manejo de la neutropenia febril, con lo que se podrían a su vez mejorar los desenlaces clínicos, disminuir la mortalidad, la toxicidad medicamentosa, el desarrollo de resistencia bacteriana e incluso se podrían reducir las dosis diarias de antibiótico y el tiempo de estancia hospitalaria.

Sin embargo, se debe tener presente que la mayoría de estudios en esta área, han sido diseñados para evaluar los cambios en la farmacocinética de los antimicrobianos, que ocurren en los pacientes con neutropenia febril en comparación con adultos sanos; los pocos estudios en los que se ha evaluado la correlación de los parámetros PK/PD con desenlaces clínicos son retrospectivos. Hasta la fecha no disponemos de estudios prospectivos en adultos, que respondan si la optimización de la terapia antibiótica con los parámetros PK/PD se asocia con mejores desenlaces clínicos. Se requiere mayor número de estudios clínicos, que validen estos supuestos en este grupo específico de pacientes y mayor información local (microorganismos, CIM, cinética de antimicrobianos, etc.) para hacer un ajuste individualizado de la terapia antimicrobiana.

REFERENCIAS

1. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730–51.
2. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. Jan;20(1):55-60.
3. Rossi C, Klastersky J. Initial antibiotic empirical therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. *Support Care Cancer*. 1996 May;4(3):207-12.

4. Muñoz O, Rodelo A, Carvajal J, González J, Jaimes F. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia* 2008 Marzo; 21(1): s9.
5. Viscoli C, Varnier O, Machetti M1. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S240–5.
6. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:294–301.
7. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat A, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 612–20.
8. Rolston K. Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S246–52.
9. Padrón N, Menéndez S. Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer. *Rev Panam Infectol* 2006;8(3):24-34.
10. Sipsas N, Bodey G., Kontoyiannis D. Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in the 21st Century. *Cancer* 2005;103(6):1103-13.
11. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(3):490-4.
12. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current Spectrum of Bacterial Infections in Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2003;37:1144–5.
13. Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* 2003; 7(4):5-11.
14. Figuera M, Carballo M, Silva M, Figueredo A y Avilán J. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(3): 247-51.
15. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J, Domínguez I, Benítez R, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infect* 2009; 26 (2): 106-113.
16. Bernal E,4, Cuervo S, Arroyo C, Ramos P. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio*;2008 12(Supl 1).1-2.
17. Segal B, Baden L, Brown A, Casper C, Dunnerke E, Freifeld A, et al. NCCN Prevention and treatment of cancer related infections. Practice guidelines in Oncology v.1.2008
18. Rodríguez G, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J et al. Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioter* 2001;14:75-83
19. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern W et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—

- guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82(Suppl 2): S105–S117.
20. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. B-lactam monotherapy versus B-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111.
 21. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 231–242
 22. Power B, Forbes A, Van Heerden, Ilett K. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:25–56.
 23. Vrhovac B, Sarapa N, Bakran I, Huic M, Macolic-Sarinic V, Francetic I, et al. Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:405–18.
 24. Quintiliani R, Quintiliani, R Jr. Pharmacokinetics / Pharmacodynamics for Critical Care Clinicians. *Crit Care Clin* 2008;24:335–348.
 25. Craig W. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–12.
 26. Nightingale C, Ambrose P, Drusano G, Murakawa T. Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice. Second Edition. 2007. Pag 5
 27. Rybak M. Pharmacodynamics: Relation to Antimicrobial Resistance. *American J Med* 2006; 119 (6A): S37–S44.
 28. Levison M, Levison J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23:791–815.
 29. Roberts J, Kruger P, Paterson D, Lipman J. Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008 Aug;36(8):2433-40.
 30. Lodise T, Lomaestro B, Drusano G. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357–63.
 31. Roberts J, Roberts M, Robertson T, Dalley A, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009;37(3):926-33.
 32. Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of Ceftazidime in Febrile Neutropenic Patients. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 222–226.
 33. Drusano G, Plaisance K, Forrest A, Bustamante C, Devlin A, Standiford H, et al. Steady-State Pharmacokinetics of Imipenem in Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 1420-1422.
 34. Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients. Swedish study group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(11):797-802.
 35. Lamoth F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of Recommended Imipenem Doses in Febrile Neutropenic

- Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2): 785-787.
36. Lee D, Choi S, Shin W, Lahb H, Yimb D. Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28: 333–339.
 37. Arnold HM, McKinnon PS, Augustin KM, Hladnik LM, Casabar E, Reichley RM, et al. Assessment of an alternative meropenem dosing strategy compared with imipenem-cilastatin or traditional meropenem dosing after cefepime failure or intolerance in adults with neutropenic fever. *Pharmacotherapy*. 2009;29(8):914-23.
 38. Ariano R, Nyhlén A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):32-8.
 39. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic / pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin pharmacokinet*. 1995;28(2):143-60.
 40. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):925-42.
 41. Le Normand Y, Milpied N, Kergueris MF, Harousseau JL. Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients. *Int J Biomed Comput*. 1994 Jun;36(1-2):121-5.
 42. Buelga D, Fernandez M, Herrera E, Dominguez-Gil A, García M. Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12):4934-41.
 43. Lortholary O, Tod M, Rizzo N, Padoin C, Biard O, Casassus P et al. Population Pharmacokinetic Study of Teicoplanin in Severely Neutropenic Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1242-7.
 44. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering R, Craig W, Billeter M. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98.
 45. Fernández de Gatta M, Revilla N, Calvo Alfonso M, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* (2007) 33:279–285.
 46. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:483–490.
 47. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009 Mar;37(3):840-51.
 48. Nomura K, Fujimoto Y, Morimoto Y, Kanbayashi Y, Matsumoto Y and Taniwaki M. Population Pharmacokinetics of Levofloxacin as Prophylaxis for Febrile Neutropenia *Inter Med* 2008;47(5):375-8.

49. Hatala R, Dinh TT, Cook DL. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997 May;24(5):810-5.
50. Kaojarern S, Maoleekoonpaioj S, Atichartakarna V. Pharmacokinetics of Amikacin in Hematologic Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(8):1406-8.
51. Romano S, Fdez de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Dominguez Gil D, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(2):235-42.
52. Zeitany R, El Saghir N, Santhosh-Kumar C, Sigmon M. Increased Aminoglycoside Dosage Requirements in Hematologic Malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(5):702-8.
53. Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillevin L, et al. Population Pharmacokinetic Study of Amikacin Administered Once or Twice Daily to Febrile, Severely Neutropenic Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):849-56.
54. Smith P, Birmingham M, Noskin G, Meaghe A, Forrest A, Rayner C, Schentag J. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol* 2003;14(5):795-801.
55. Bubalo J, Munar M, Cherala G, Hayes-Lattin B, Maziarz R. Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Oncology Patients with Neutropenic Fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2):428-34.