

DOSIFICACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS CON AMPLIACIÓN DEL INTERVALO: UNA ESTRATEGIA INSUFICIENTEMENTE EVALUADA

Calvo Hernández, M. V.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca.

Los antibióticos aminoglucósidos, a pesar de la introducción en terapéutica de nuevos agentes antimicrobianos, ocupan en la actualidad un lugar destacado en el tratamiento de infecciones graves causadas por gramnegativos. Como características fundamentales caben citarse: elevada eficacia terapéutica, sinergismo con antibióticos betalactámicos, escasa incidencia de resistencias y bajo coste de adquisición.

La estrategia de dosificación habitual se basa en la iniciación del tratamiento con dosis estandarizadas administradas a intervalos regulares de ocho-doce horas, con la posterior monitorización de sus concentraciones séricas e individualización posológica. La toxicidad y la necesidad de monitorización del tratamiento son argumentos frecuentemente citados como aspectos negativos de este grupo de antibióticos. Durante los últimos quince años se ha desarrollado un nuevo método de dosificación de los aminoglucósidos: se trata de administrar en una única vez la dosis total diaria, con dos objetivos fundamentales, incrementar la eficacia terapéutica y reducir la toxicidad, disminuyendo también los costes de administración.

La administración de dosis elevadas con intervalos prolongados se apoya en cuatro características fundamentales de los antibióticos aminoglucósidos:

- *Presentan una acción bactericida concentración dependiente, lo que en realidad supone que al incrementar la relación $C_{máx}/C_{MI}$ se maximiza su efecto bactericida y teóricamente su eficacia terapéutica. Esta relación se ha propuesto que debe encontrarse situada entre 8 y 10 (1), y obviamente esto se consigue más fácilmente administrando una dosis elevada en una única administración.*
- *Presentan un marcado efecto postantibiótico (EPA) frente a aerobios gramnegativos, tanto in vitro como in vivo (2). El EPA representa el tiempo durante el cual el crecimiento bacteriano continúa inhibido una vez que el antibiótico ha sido eliminado del lugar de acción. La duración de este efecto está comprendida entre una y ocho horas, siendo más largo in vivo que in vitro. El EPA depende de diversos factores: agente causal de la infección, potencia antibacteriana inherente del antibiótico, duración de la exposición y concentración relativa del mismo, así como de los mecanismos de defensa del huésped. Puesto que el EPA depende de las concentraciones alcanzadas, la administración de dosis más elevadas a intervalos prolongados puede potenciar este efecto.*
- *La exposición continuada de la bacteria a concentraciones del aminoglucósido superiores a la CMI, como sucede con la dosificación fraccionada convencional, provoca una reducción del acceso del antibiótico a la bacteria. Este fenómeno, que es reversible, se denomina «resistencia adaptativa» y se presenta como un incremento aparente en la CMI. Los intervalos de dosificación prolongados parecen acortar el tiempo necesario para que la CMI revierta a su valor original (3) y pueden incrementar, por tanto, la acción bactericida de los aminoglucósidos.*

- El transporte de los aminoglucósidos a través de las células del túbulo renal es un proceso saturable, por lo que las elevadas concentraciones que se alcanzan con una única dosis diaria no representan un riesgo superior de nefrotoxicidad.

La aplicación de los nuevos regímenes de dosificación con ampliación del intervalo persigue dos objetivos principales:

- Maximizar la eficacia terapéutica, mediante la obtención de una concentración máxima elevada, 8-12 veces superior a la CMI.
- Minimizar la toxicidad, el antibiótico se elimina antes de la administración de la siguiente dosis, reduciéndose, por ello, el riesgo de acumulación.

La nueva estrategia de dosificación de los aminoglucósidos ha sido acogida con gran entusiasmo por parte de algunos autores (4). En diversos centros asistenciales constituye en la actualidad una práctica habitual, a pesar de la existencia de importantes controversias y diferentes grupos de opinión (5, 6). La discrepancia surge, en primer lugar, con su denominación (6-8). Inicialmente se conocía como dosificación en «dosis única día». Esta terminología puede inducir a confusión, puesto que un intervalo de veinticuatro horas también es compatible con los principios de los regímenes convencionales, tal es el caso de los pacientes con insuficiencia renal. El intervalo de veinticuatro horas se ha adoptado por conveniencia más que por criterios farmacocinéticos; sin embargo, en determinados grupos de población este intervalo no es apropiado para conseguir máximos elevados y mínimos no detectables. En pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 60 ml/min, el intervalo de veinticuatro horas puede ser insuficiente para que el antibiótico se elimine antes de administrar otras dosis. En estas situaciones el intervalo requerido puede ser superior a veinticuatro horas. Por todas estas razones en los últimos años se recomienda utilizar el término de «dosificación con ampliación del intervalo» (6, 7).

La dosificación de los aminoglucósidos con ampliación del intervalo ha estado sometida a continuo debate (5, 7, 9-11); se trata de un método de dosificación basado en principios farmacodinámicos y farmacocinéticos, con datos de estudios experimentales y escasa evidencia de sus beneficios clínicos. Tres aspectos merecen especial atención: eficacia y toxicidad, dosificación y monitorización.

EFICACIA Y TOXICIDAD

En los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos con el objetivo de responder a la siguiente cuestión: ¿son estos regímenes de dosificación al menos tan eficaces y no más tóxicos que los métodos de dosis múltiples? Ninguno de los estudios ha tenido suficiente poder estadístico para demostrar diferencias significativas. Los grupos comparados no han sido uniformes en cuanto a la población de pacientes estudiada, los diagnósticos de base, los aminoglucósidos utilizados (entre ellos existen diferencias en su actividad bactericida y toxicidad), las dosis administradas o los tratamientos concomitantes que pueden modificar tanto la eficacia como la toxicidad. En relación a la nefrotoxicidad, no se pueden extraer conclusiones firmes, puesto que los diferentes estudios no han sido uniformes y muchos de ellos no han tenido en cuenta los factores de riesgo, como son duración del tratamiento, dosis acumulada, edad avanzada, exposición previa a aminoglucósidos, enfermedad de base y administración concomitante de otros agentes nefrotóxicos. Además en muy pocos estudios se han empleado marcadores específicos de la nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos (11). La ototoxicidad no ha sido evaluada en la mayoría de los estudios.

Se han realizado diversos metaanálisis con el objetivo de sintetizar toda la información de los ensayos clínicos y extraer conclusiones (11). La calidad de un metaanálisis depende de la validez de los datos individuales de los ensayos clínicos utilizados. Los metaanálisis realizados han estado sometidos a discusión por todos los factores ya comentados, además de los diferentes criterios de valoración de los resultados. No obstante, como conclusión de estos estudios se considera que los amino-

glucósidos administrados en regímenes con ampliación del intervalo son tan eficaces y seguros como los regímenes convencionales. Con diferencias de pequeña magnitud, en alguno de estos metaanálisis se concluye que los nuevos regímenes de dosificación son más eficaces y menos nefrotóxicos que las dosis múltiples.

DOSIFICACIÓN

Aún no disponemos de criterios unánimes de dosificación de aminoglucósidos con ampliación del intervalo. En los estudios realizados las dosis utilizadas están comprendidas entre 4 y 7 mg/kg/día para gentamicina, tobramicina y netilmicina y entre 14 y 35 mg/kg/día para amikacina, modificando la dosis o el intervalo en pacientes con insuficiencia renal. Estas dosis generalmente son las equivalentes a la dosis total diaria de los regímenes convencionales. Las dosis más elevadas de gentamicina y tobramicina utilizadas (7 mg/kg/día) fueron seleccionadas con criterios farmacodinámicos, tratando de conseguir concentraciones eficaces en todos los casos posibles, dado que la CMI está relacionada con el patógeno responsable de la infección y la mayoría de los tratamientos son empíricos (4).

La relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$, aspecto fundamental de estos regímenes de dosificación, se ha sugerido que debe estar comprendida entre 8 y 12, aunque algún tipo de infecciones como las neumonías por gramnegativos pueden requerir concentraciones máximas superiores, relación próxima a 20 (9, 12). Desafortunadamente no disponemos de ensayos clínicos apropiados para poder recomendar la óptima $C_{m\acute{a}x}$ de acuerdo con la eficacia terapéutica. La $C_{m\acute{a}x}$ a que se refieren los diversos estudios no coinciden en todos los casos con la concentración máxima real al finalizar la infusión (1, 4, 13).

La relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$ alcanzada con estos regímenes de dosificación depende de la actividad del antibiótico, la sensibilidad del microorganismo infectante y el lugar de la infección. Por ello las dosis fijas recomendadas pueden ser inadecuadas en muchas situaciones clínicas, así para *Pseudomonas aeruginosa* la tobramicina presenta una CMI muy inferior a la de gentamicina, obviamente con la misma dosis de tobramicina y gentamicina se alcanzará para este último antibiótico una relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$ muy inferior a la correspondiente con tobramicina. Esto ilustra la inseguridad en la utilización de dosis fijas de los antibióticos aminoglucósidos.

El lugar de la infección es otro factor condicionante de la $C_{m\acute{a}x}$ necesaria para conseguir un grado óptimo de eficacia. Comparando con las neumonías, en infecciones urinarias se necesitarán dosis del aminoglucósido muy inferiores, ya que la relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$ alcanzada en el lugar de acción será para la misma dosis muy superior a la alcanzada en neumonías. Es preciso conocer la concentración sérica del aminoglucósido requerida para alcanzar una adecuada relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$ en el lugar de la infección; sin embargo, no disponemos de datos que puedan servir como guía. La variabilidad farmacocinética interindividual puede condicionar igualmente la relación alcanzada; los pacientes que presentan descensos importantes en el volumen de distribución alcanzarán la relación adecuada con dosis superiores a las estandarizadas.

El EPA es uno de los fundamentos que justifican los regímenes de dosificación con ampliación del intervalo. Nuevamente, la farmacocinética individual de cada paciente puede condicionar la efectividad de estos regímenes de dosificación. Determinados grupos de pacientes (neutropénicos, niños, fibrosis quística, quemados, etc.) presentan aclaramientos muy elevados, pueden permanecer más de la mitad del intervalo posológico de veinticuatro horas con concentraciones del aminoglucósido muy inferiores a la CMI o incluso no detectables. En estos casos la duda lógica es si el EPA cumplirá su misión durante períodos tan prolongados o si será necesario dosificar con intervalos más cortos. Se ha sugerido que el antibiótico betalactámico, que en la mayoría de los tratamientos se asocia al aminoglucósido, puede proteger durante estos períodos prolongados en ausencia del aminoglucósido. En pacientes neutropénicos, que en la actualidad se consideran candidatos a este tipo de dosificación (14), y dada la elevada mortalidad de las infecciones, es de suma importancia identificar el óptimo régimen de dosificación. En estos pacientes la creatinina sérica no representa una guía adecuada para la dosificación de aminoglucósidos

y el aclaramiento del antibiótico puede ser muy elevado; consecuentemente, las dosis fijas que se han propuesto pueden ser inadecuadas en una gran proporción de los tratamientos.

El régimen de dosificación más apropiado para pacientes con insuficiencia renal tampoco ha sido establecido de forma consensuada ni se ha fijado el aclaramiento de creatinina límite a partir del cual estos regímenes estarán contraindicados. Algunos autores proponen mantener el intervalo de veinticuatro horas con reducciones en la dosis proporcionales al descenso en el aclaramiento de creatinina (15, 16), mientras que otros mantienen la dosis constante (7 mg/kg para gentamicina, tobramicina y netilmicina y 15 mg/kg para ampicilina), incrementando el intervalo de dosificación a treinta y seis o cuarenta y ocho horas en función del aclaramiento de creatinina (4). Ambos métodos tienen sus pros y contras. La adherencia a los principios farmacodinámicos de los regímenes de dosificación con ampliación del intervalo implica como opción más lógica mantener las dosis fijas e incrementar el intervalo posológico según el grado de función renal, de esta forma se optimiza la relación $C_{\text{máx}}/\text{CMI}$, mientras que se obtienen concentraciones mínimas no detectables. Por el contrario, reduciendo la dosis y manteniendo el intervalo de veinticuatro horas se incrementa el riesgo de obtener concentraciones máximas ineficaces y la posible acumulación del antibiótico. La otra opción también ha sido cuestionada debido a que la exposición al antibiótico se prolonga durante intervalos superiores a veinticuatro horas y se podría aumentar el riesgo de toxicidad. Sin embargo, Nicolau et al (4) incrementando el intervalo y manteniendo las dosis fijas encontraron una incidencia de toxicidad muy baja.

MONITORIZACIÓN

La monitorización de las concentraciones séricas de aminoglucósidos durante los tratamientos con ampliación del intervalo no ha despertado gran interés en los ensayos clínicos. De hecho se mencionan como un método de dosificación coste-efectivo, precisamente por la reducción en el coste de la monitorización (12). En la mayoría de los ensayos clínicos disponibles se ha administrado el aminoglucósido en una dosis fija cada veinticuatro horas, sin monitorizar las concentraciones séricas ni intentar la individualización posológica.

Considerando la variabilidad interindividual en la farmacocinética de los aminoglucósidos y la posible modificación de su aclaramiento renal durante los tratamientos prolongados (17, 18) es obvio que la estrategia de dosificación con ampliación del intervalo no evita la monitorización e individualización posológica. Es necesario monitorizar las concentraciones del aminoglucósido con objeto de detectar los casos de acumulación y las concentraciones ineficaces alcanzadas en aquellos pacientes que presenten modificaciones farmacocinéticas en la distribución y/o eliminación.

El concepto de concentraciones máximas y mínimas utilizados en los regímenes de dosificación convencionales ha quedado obsoleto con los nuevos métodos de dosificación, necesitando métodos alternativos de monitorización. La concentración a las veinticuatro horas será indetectable en la mayoría de los pacientes y la concentración máxima es tan elevada que sería necesario diluir las muestras antes de su valoración (19). Los objetivos a conseguir son: $C_{\text{máx}}$ próxima a 10 veces la CMI y concentraciones no detectables al final del intervalo posológico durante un máximo de tres-cinco horas, aunque algunos autores han establecido en 2 mg/l el valor máximo de concentración mínima permitida (15). En este estudio se detectó una incidencia de nefrotoxicidad muy elevada; a pesar de ello, sorprendentemente, los autores proponen 2 mg/l como la concentración mínima límite y monitorizar únicamente en casos de aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. Claramente esta concentración mínima es muy elevada para estos regímenes de dosificación y está asociada a un elevado riesgo de toxicidad.

Para la monitorización del tratamiento se han propuesto distintas metodologías. Dos métodos gráficos utilizan una sola determinación del aminoglucósido obtenida entre seis y catorce horas post-dosis, para modificar posteriormente el intervalo posológico (4, 20) o la dosis (6). Otros métodos de monitorización están basados en el área bajo la curva obtenida a partir de dos datos de concentra-

ción, tratando de alcanzar un valor similar al que se obtendría con los regímenes convencionales (21). En un estudio prospectivo reciente (22) el área bajo la curva demostró ser un factor de riesgo significativo en la aparición de nefrotoxicidad por aminoglucósidos. En la actualidad se proponen como métodos más adecuados los basados en el área bajo la curva y se recomienda no utilizar aquellos que analizan únicamente la concentración mínima, ya que no permiten estimar la exposición real al antibiótico durante todo el intervalo posológico.

Se necesitan ensayos clínicos comparativos de la eficacia y toxicidad entre la dosificación individualizada con ampliación del intervalo y los métodos convencionales. Sin embargo, el bajo coste de estos antibióticos puede representar un hándicap para la financiación de estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of the peak concentration to minimum inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-8.
2. Levison ME, Bush LM. Pharmacodynamics of antimicrobial agents: bactericidal and postantibiotic effects. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:415-21.
3. Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, et al. Once-daily aminoglycoside dosing assessed by MIC reversion time with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1165-8.
4. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
5. Bertino JS, Rotschafer JC. Editorial response: single daily dosing of aminoglycosides. A concept whose time has not yet come. *Clin Infect Dis* 1997;24:820-3.
6. Morris RG, Sallustio BC, Vinks AATMM, et al. Some international approaches to aminoglycoside monitoring in the extended dosing interval era. *Ther Drug Monit* 1999;21:379-88.
7. McLean AJ, Ioannides-Denos LL, Spicer WJ, et al. Aminoglycoside dosing: one, two or three times a day? *Med J Aust* 1996;164:39-42.
8. Medicus-Bringa M, Ward G, Rice M. Once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides. *Am J Med* 1997;103:328.
9. Rotschafer JC, Rybak MJ. Single daily dosing of aminoglycosides: a commentary. *Ann Pharmacother* 1994;28:797-801.
10. Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. An improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996;52:344-70.
11. Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet* 1999;36:89-98.
12. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, et al. Once-daily of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-86.
13. Blaser J, Koning C, Simmen HP, et al. Monitoring serum concentrations for once-daily netilmicin dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 1994;33: 341-8.
14. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997;24:810-5.
15. Prins JM, Weverling GJ, De Blok K, et al. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2494-9.
16. Gilbert DN. Aminoglycosides. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 279-306.
17. Singer C, Smith C, Krieff D. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40: 2209-11.
18. Reimann IR, Meier-Hellmann A, Reinhart K, et al. Comments to consensus document. Once-daily dosing of aminoglycosides from N Anaizi. A supplement to dosage and monitoring in critically ill patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:397.
19. Blasser J, Koning C, Simmen H, et al. Monitoring serum concentrations for once-daily netilmicin dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:341-8.
20. Anaizi N. Once-daily dosing of aminoglycosides. A consensus document. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:223-6.
21. Begg EJ, Barclay ML, Duffull S. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:605-9.
22. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.