

Uso de antibióticos en neutropenia febril inducida por quimioterapia

Antibiotic use in chemotherapy induced febrile neutropenia

► Javier Garzón¹

¹Departamento de Infectología, Sección VIH/TAMO, Clínica SaludCoop (Bogotá, Colombia).

La neutropenia febril es una de las complicaciones frecuentes asociadas a la terapia antineoplásica. Esta no siempre está relacionada con procesos infecciosos; la frecuencia de aislamientos microbiológicos en estos episodios ha variado en los diferentes estudios entre el 20 y 50%. Históricamente, en la década de los 50, el *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones. 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*, las cuales se asociaban a elevada mortalidad (superior al 50%) de no ser tratadas dentro de las primeras 48 horas. Estos hallazgos llevaron a la utilización de la terapia antibiótica empírica, lo que ha causado una dramática disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer^{1,2}.

En búsqueda de optimizar la terapia antibiótica, se han usado diferentes estrategias que han incluido: 1) El uso de antibióticos con mayor espectro antimicrobiano: varias guías, entre ellas la nacional, recomiendan tratamiento en monoterapia con ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem. 2) La terapia antibiótica combinada: algunas guías plantean la opción de adicionar un aminoglicósido o ciprofloxacina como terapia combinada; sin embargo, en dos metaanálisis, se evaluó la utilidad de la terapia combinada con un aminoglicósido y no se encontraron ventajas con la combinación como terapia empírica de pacientes con neutropenia febril. Se halló, en cambio, una mayor frecuencia de efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad. 3) Las modificaciones en la dosificación basadas en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los antibióticos^{1,3}.

En cuanto a este último aspecto, se debe aclarar que la farmacocinética hace referencia a la absorción, distribución y eliminación de los medicamentos. La farmacodinamia 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).

Los estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han demostrado diferencias en la actividad de los distintos grupos de antimicrobianos, según el comportamiento de la relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia (PK/PD). Basado en esto, se han descrito tres parámetros en busca de predecir la eficacia de los antibióticos; estos comprenden: 1) el tiempo que la concentración del antibiótico se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (T/CIM); 2) la relación entre la concentración máxima del antibiótico y la concentración mínima inhibitoria (C_{máx.}/CIM); y 3) la relación del área bajo la curva sobre la concentración mínima inhibitoria (ABC/CIM)³.

Con base en estas propiedades de los antimicrobianos, se han diseñado diferentes formas de administración en busca de optimizar la eficacia; estas incluyen, en el caso de los betalactámicos, dosificaciones más frecuentes, infusiones prolongadas o continuas; en el caso de los aminoglicósidos, el uso de dosis únicas diarias². Los estudios en pacientes neutropénicos y otros pacientes críticamente enfermos demuestran una mayor probabilidad de lograr las metas PK/PD con el uso de mayores dosis e infusiones prolongadas en el caso de los betalactámicos⁴⁻⁶.

Aparte del comportamiento inherente de cada antimicrobiano, hay otros factores que influyen de manera importante en su eficacia, como son las alteraciones que se pueden presentar en la concentración sérica secundarias a la enfermedad y el estado inmunológico del paciente.

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, en casos de sepsis, leucemia aguda, trauma, hipoalbuminemia, uso de nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardíaca o quemaduras⁷.

En los pacientes con neutropenia febril, se han descrito variaciones en los parámetros farmacocinéticos, que principalmente afectan a los antibióticos hidrofílicos e incluyen aumento en el volumen de distribución, disminución de las concentraciones máximas y alteraciones en la depuración. Todo lo cual conlleva a alteración en los niveles séricos de los antibióticos².

La terapia antibiótica en general busca disminuir la carga bacteriana, sin embargo, el adecuado control del proceso infeccioso depende de la integridad del sistema inmune. Los granulocitos solo son capaces de fagocitar hasta cierta carga microbiana, la cual si es elevada es capaz de saturar el sistema. Por esta razón, en infecciones con inóculos elevados (aprox. 7×10^5 - 10^7 unidades formadoras de colonias/g), se requieren antibióticos que rápidamente disminuyan el inóculo bacteriano en 2 a 3 logaritmos. En pacientes con neutropenia asociada a neoplasias, incluso un inóculo muy bajo puede superar el sistema inmunológico. Motivo por el que la neutropenia puede aumentar hasta en un 50 al 100% la magnitud de los parámetros PK/PD⁸.

Es importante mencionar que las estrategias que actualmente usamos en busca de optimizar la eficacia de la terapia antibiótica buscan mejorar los desenlaces clínicos, no obstante, se sabe a la fecha que dichas estrategias no reducen la selección de bacterias resistentes. El tamaño del inóculo bacteriano afecta de manera notable la posibilidad de encontrar mutantes resistentes. Por ejemplo, si

el inóculo es pequeño, pueden no encontrarse bacterias mutantes, pero, a medida que este aumenta, también es mayor la posibilidad de hallar subpoblaciones resistentes.

La teoría de la ventana de selección de mutación sostiene que, antes de iniciar un tratamiento antibiótico, hay subpoblaciones bacterianas resistentes que se incrementan cuando la concentración de antibiótico cae en un determinado rango; dicho de otra forma, se puede desarrollar resistencia bajo condiciones en las que se erradican bacterias susceptibles. La resistencia ocurre de forma gradual cuando las bacterias tienen múltiples mecanismos para reducir la susceptibilidad y cuando los alelos de resistencia tienen efecto aditivo⁹.

En conclusión, la búsqueda de optimizar el manejo antibiótico ha planteado el uso de estrategias de dosificación basadas en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). Con esto se busca mejorar los desenlaces clínicos, disminuir la mortalidad, la toxicidad medicamentosa y el desarrollo de resistencia bacteriana. Los pacientes con neutropenia febril presentan alteraciones fisiológicas e inmunológicas que pueden asociarse con reducción en las concentraciones séricas de los antibióticos y una menor capacidad de erradicación bacteriana. Por esta razón, es probable que las metas terapéuticas en este grupo de pacientes sean más altas en comparación con adultos sanos y otros pacientes críticamente enfermos.

Adicionalmente, a pesar de que con los parámetros PK/PD se ha logrado mejor eficacia en términos de desenlaces clínicos, es probable que estas estrategias de dosificación no ayuden de forma significativa a disminuir la aparición de resistencia bacteriana.

Referencias

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KE, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
2. Garzón JR, Cuervo S, Gómez J, Cortés J. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect*. 2011;28(6):537-45.
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo. Bogotá: INC; 2011.
4. Housman ST, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic pharmacodynamics in hospital-acquired and ventilator-acquired bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2011;32(3):439-50.
5. Lee DG, Choi SM, Shin WS, Lah HO, Yim DS. Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(4):333-9.
6. Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(3):231-6.
7. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):25-56.
8. Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1785-92.
9. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Crit Care Med*. 2008;36(8):2433-40.