



Farmacocinética del metronidazol y la gentamicina en dosis única preoperatoria para profilaxis antibiótica quirúrgica en cirugía colorrectal

J.M. Ventura Cerdá^a, M. Alós Almiñana^a, J. Nomdedeu Guinot^b, V. Merino Sanjuán^c
y J.L. Salvador Sanchís^b

^aServicio de Farmacia. Hospital General de Castellón. Castellón. España. ^bServicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General de Castellón. Castellón. España. ^cDepartamento de farmacia y tecnología farmacéutica. Facultad de farmacia. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Describir, en pacientes sometidos a cirugía colorrectal (CCR), la farmacocinética de una dosis única preoperatoria de metronidazol 1.500 mg más gentamicina 240 mg como pauta profiláctica, y estimar su efectividad de acuerdo con parámetros subrogados farmacodinámicos y microbiológicos.

Método: Treinta y seis pacientes sometidos a CCR aceptaron su participación en el estudio. De cada uno de ellos se tomaron tres muestras de sangre: $C_{\max}$ 15 min tras finalizar la infusión de la mezcla, C_{finIQ} al finalizar la cirugía, y $C_{\min}$ entre las 12 y 24 h posteriores a la administración. Se determinaron las concentraciones de metronidazol y gentamicina en cada muestra y se estimaron los parámetros farmacocinéticos (Vd: volumen de distribución, Cl: aclaramiento plasmático). Para el metronidazol, se consideraron efectivas concentraciones superiores a 8 µg/ml, y para la gentamicina, $C_{\max}$ superiores a 9 µg/ml y cocientes de inhibición superiores a 8.

Resultados: Todas las concentraciones de metronidazol, tanto $C_{\max}^{\text{MTZ}}$ como $C_{\text{finIQ}}^{\text{MTZ}}$ fueron superiores a 8 µg/ml, y todas las $C_{\max}^{\text{GEN}}$, superiores a 9 µg/ml. El Cl^{GEN} fue de $13,8 \pm 3,8$, con ningún valor individual inferior a 8. Para el metronidazol, se estimó un Vd de $0,68 \pm 0,2$ l/kg y un Cl de $3,15 \pm 1,20$ l/h, y para la gentamicina, el Vd fue de $0,23 \pm 0,06$ l/kg, y el Cl, de $4,71 \pm 1,95$ l/h.

Conclusión: En pacientes sometidos a CCR la intervención quirúrgica no modifica significativamente la farmacocinética del metronidazol y la gentamicina respecto a otros grupos de pacientes. La profilaxis en dosis única prequirúrgica permite alcanzar, para ambos antimicrobianos, concentraciones de magnitud suficiente para garantizar su efectividad clínica.

Palabras clave: Profilaxis antibiótica. Cirugía colorrectal. Farmacocinética. Metronidazol. Gentamicina.

Correspondencia: José Manuel Ventura Cerdá.
Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón.
Avda. Benicàssim, s/n. 12004 Castellón. España.
Correo electrónico: ventura_jma@gva.es

Recibido: 3-11-2007 **Aceptado:** 4-1-2008

The pharmacokinetics of metronidazole and gentamicin in a single preoperative dose as antibiotic prophylaxis in colorectal surgery

Objective: To describe, in patients undergoing colorectal surgery (CRS), the pharmacokinetics of a single, prophylactic preoperative dose of 1,500 mg of metronidazole plus 240 mg gentamicin and measure its efficacy in accordance with the accepted pharmacodynamic and microbiological parameters.

Method: Thirty-six patients undergoing CRS agreed to participate in the study. Three blood samples were taken from each. $C_{\max}$ 15 minutes after finishing the infusion of the mixture, C_{finIQ} on finishing the surgery, and $C_{\min}$ between 12 and 24 hours post-administration. The concentrations of metronidazole and gentamicin in each sample were measured and the pharmacokinetic parameters were estimated (dV- distribution volume, Cl-plasma clearance). For the metronidazole, concentrations in excess of 8 µg/ml were considered effective, and for gentamicin, $C_{\max}$ in excess of 9 µg/ml and inhibition quotients above 8.

Results: All the concentrations of metronidazole, both $C_{\max}^{\text{MTZ}}$ and $C_{\text{finIQ}}^{\text{MTZ}}$ were above 8 µg/ml and all the $C_{\max}^{\text{GEN}}$ in excess of 9 µg/ml. The Cl^{GEN} was 13.8 ± 3.8 , with no individual value below 8. For the metronidazole, a dV of 0.68 ± 0.2 l/kg was estimated and a Cl of 3.15 ± 1.20 l/h and for the gentamicin, the dV as 0.23 ± 0.06 l/kg and the Cl was 4.71 ± 1.95 l/h.

Conclusion: In patients undergoing CRS, surgical intervention did not significantly modify the pharmacokinetics of metronidazole or gentamicin in comparison with other groups of patients. The prophylaxis using a single, pre-surgical dose enables the achievement, for both antimicrobial agents, concentrations of a sufficient size to guarantee clinical efficacy.

Key words: Antibiotic prophylaxis. Colorectal surgery. Pharmacokinetics. Metronidazole. Gentamicin.

INTRODUCCIÓN

La aparición de antimicrobianos de semivida moderadamente larga y espectro antibacteriano amplio ha impulsado la incorporación de la profilaxis antibiótica quirúrgica en dosis única en la práctica asistencial. Entre las ventajas potenciales de este esquema terapéutico cabe citar la disminución del coste asociado, la reducción de los efectos adversos y la minimización del riesgo ecológico de desarrollar resistencias bacterianas. Para asegurar concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas durante toda la intervención quirúrgica, la profilaxis antibiótica en dosis única requiere la administración de dosis elevadas dentro de las dos horas previas al inicio de la intervención quirúrgica¹⁻⁴.

La cirugía colorrectal (CCR) se considera limpia-contaminada o contaminada dependiendo del tipo de operación. La tasa de infección posquirúrgica, con profilaxis antibiótica, es del 11,1%, valorando conjuntamente la CCR programada (CCRP) y la urgente (CCRU). La mortalidad en el periodo posquirúrgico oscila entre el 0,9% para los pacientes menores de 65 años y el 8,1% para los mayores de 85 años en CCRP^{3,5-11}.

Los antimicrobianos utilizados en profilaxis para CCR, tanto en dosis única como en dosis múltiple, deben cubrir un espectro amplio de bacterias potencialmente causantes de infección posquirúrgica, principalmente anaerobios y enterobacterias gram-negativas. La combinación de un antibiótico activo frente a anaerobios, como el metronidazol, con un antibiótico activo frente a gram negativos, como la gentamicina, es la base de muchos protocolos asistenciales^{2,3,5,12}. El metronidazol y la gentamicina son bactericidas frente a microorganismos anaerobios y aerobios gram-negativos sensibles respectivamente. Ambos ejercen un efecto concentración dependiente y presentan un efecto postantibiótico superior a 3 h. Estas propiedades condicionan que su mayor efectividad se logre mediante el empleo de dosis altas con una frecuencia baja de administración^{13,14}. A diferencia de otros antibióticos concentración dependientes, no existe para el metronidazol una relación definida entre las concentraciones séricas o tisulares y la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) que garantice, o al menos prediga, la efectividad "in vivo". Según el *summary of antimicrobial susceptibility test results* de la Universidad de Duke¹⁵, concentraciones superiores a 8 µg/ml son activas frente al 100% de las cepas de *Bacteroides* spp.. En este mismo sentido, Credito et al observaron que concentraciones de metronidazol 4 veces superiores a la CMI eran bactericidas en 24 h frente al 100% de las cepas de anaerobios ensayadas, incluyendo *Bacteroides* spp., y frente al 80% en 48 h para CMI entre 0,03 y 2 µg/ml¹⁶. Por otra parte, de acuerdo con el último consenso propuesto por el comité nacional para los estándares de laboratorios clínicos en Estados Unidos de América¹⁷ (NCCLS 2005), y el *summary of antimicrobial susceptibility test results* de la Universidad de Duke¹⁵, el valor umbral de sensibilidad de los microorganismos ensayados (enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y otros gram-negativo no enterobacterias, *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus*) para la gentamicina es de 4 µg/ml. Este valor podría considerarse muy

conservador respecto a la práctica clínica habitual, entorno en el que la CMI oscila entre 0,5 y 1,2 µg/ml para los mismos microorganismos, excepto *Enterococcus faecalis*, cuya CMI se encuentra entre 4 y 16 µg/ml¹⁸⁻²¹. Este valor resulta clave desde un punto de vista farmacodinámico, ya que el cociente inhibitorio (CI), predictor de la actividad antibacteriana, se define como la relación entre la concentración máxima de antibiótico ($C_{\max}^{\text{GEN}}$) y la CMI ($\text{CI} = C_{\max} / \text{CMI}$) y se asocia con la efectividad clínica de la gentamicina. Particularmente, para obtener una respuesta bactericida superior al 90% (CMI_{90}), se estima necesario un $\text{CI}^{\text{GEN}} \geq 8-10$, mientras que un ratio de 4 obtiene una respuesta bactericida del 70%. En cualquier caso, superar estos cocientes requiere necesariamente la administración de dosis elevadas de gentamicina, que permitan obtener $C_{\max}^{\text{GEN}}$ superiores a los 20 µg/ml²¹⁻²³.

Este estudio pretende estimar los parámetros farmacocinéticos del metronidazol y la gentamicina en pacientes sometidos a CCRP, e intentará demostrar que la administración profiláctica de una dosis única preoperatoria de la mezcla de metronidazol 1.500 mg y gentamicina 240 mg por vía i.v. presenta un perfil farmacocinético que garantiza su efectividad de acuerdo con parámetros subrogados farmacodinámicos y microbiológicos.

MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

Se trata de un estudio prospectivo, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital, sobre una cohorte de 36 pacientes (58% varones) intervenidos de CCRP no laparoscópica por un mismo equipo quirúrgico durante el año 2001, y que recibieron como pauta antibiótica profiláctica una dosis única de 1.500 mg de metronidazol más 240 mg de gentamicina. Para cada paciente, esta mezcla se preparó en la unidad centralizada de mezclas i.v., y se dispensó individualizadamente a través del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias del servicio de farmacia. La administración se realizó en 15 min durante la fase de inducción anestésica previa a la cirugía.

Los sujetos candidatos a participar en el estudio cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 90 años, b) incluidos en el protocolo de CCRP del servicio de cirugía del hospital, c) sin tratamiento antibiótico en las 48 h previas a la intervención, y d) que otorgaron su consentimiento informado tras haber recibido información adecuada sobre el protocolo de estudio. No se incluyó en el estudio ningún sujeto que presentara alguno de los siguientes criterios de exclusión: a) alergia demostrada a antibióticos aminoglucósidos y/o nitroimidazoles, b) pacientes embarazadas, c) aclaramiento de creatinina sérica (Cl_{crs}) inferior a 20 ml/min, d) pacientes en tratamiento con 5-Fluorouracilo, e) enolismo crónico y f) no cumplir alguno de los criterios de inclusión. Los sujetos pudieron abandonar el estudio a petición propia o de su representante legal, o a criterio del investigador,

cuando se consideró que la continuación del sujeto en el estudio iba en detrimento de su calidad asistencial y/o de su calidad de vida. Con estos criterios, un paciente no consintió su participación en el estudio y dos pacientes no se evaluaron por anulación de la intervención quirúrgica programada.

Toma de muestras

De cada uno de los participantes se recogieron, mediante venopunción, tres muestras de sangre periférica (volumen mínimo 1 ml) a los siguientes tiempos: 15 min tras la administración de la mezcla antibiótica (muestra 1, equivalente a la $C_{\text{máx}}$), al finalizar la intervención quirúrgica (muestra 2), y entre las 12 y las 24 h posteriores a la administración de la mezcla antibiótica (muestra 3, equivalente a la $C_{\text{mín}}$). El inicio de la administración de la mezcla antibiótica siempre se realizó en la hora inmediatamente anterior al inicio de la intervención quirúrgica, de forma que los $C_{\text{máx}}$ se extrajeron, bien inmediatamente antes del inicio de la cirugía, bien en los primeros minutos de iniciada.

Técnicas analíticas

La detección y cuantificación de metronidazol en suero se realizó mediante una técnica de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) en fase inversa. Se utilizó un equipo cromatográfico Merck-Hitachi®, provisto de una bomba modelo L-6200^a, detector UV-VIS L-4250 y registrador integrador D-2500^a. Todos los reactivos utilizados fueron de calidad para análisis, empleándose para la preparación de fase móvil disolventes específicos de grado "HPLC". El metronidazol utilizado en la preparación de estándares y el tinidazol utilizado como patrón interno fueron suministrados por Sigma Chemical®. Como fase estacionaria apolar se utilizó una columna LichroCART® 125-4 RP-18 de 12,5 cm de longitud y 5 µm de diámetro de partícula interna, con relleno de octadecilsilano (C-18) y por un cartucho o precolumna purificadora de iguales características (LichroCART® 4-4 guard column, RP-18 [5 µm]), suministrados por Merck KGaA®. La fase móvil la constituyó una solución de acetonitrilo:agua 15:85 v/v, pH = 6.3.

Las muestras séricas se obtuvieron por centrifugación de sangre total a 5400 r.p.m. durante 7 min. Se tomaron 900 µl de muestra, a los que se adicionaron 100 µl de la disolución de patrón interno (tinidazol 100 µg/ml en suero libre de metronidazol y tinidazol) y se agitaron durante un minuto en "Vortex-Mixer". Se tomaron 800 µl de la mezcla anterior y se adicionaron a un cartucho de extracción proteínica por ultrafiltración Cetrifree®, de Millipore®. Tras centrifugación de las muestras a 3.700 r.p.m. durante 25 min, se obtuvo una elución de ultrafiltrado que pudo inyectarse directamente en el sistema cromatográfico. El volumen de muestra inyectada en el sistema cromatográfico se limitó a 20 µl mediante un bucle de dicha capacidad. El flujo de elución fue de 1 ml/min y la detección se realizó a una longitud de onda de 318 nm. Cada una de las muestras se procesó por duplicado.

A partir de muestras de suero humano libre de metronidazol y tinidazol se prepararon las rectas de calibración, a concentraciones fijas de tinidazol (10 µg/ml) y variables de metronidazol (entre 1 y 100 µg/ml). Se estudió la linealidad de la técnica para las relaciones entre las áreas de los picos de metronidazol y tinidazol y la concentración de metronidazol mediante regresión lineal simple. La recuperación de la técnica se calculó como porcentaje, y la reproducibilidad, interdía e intradía, como coeficiente de variación (CV) en porcentaje ($100 \cdot [\text{Desv. estándar} / \text{valor medio}]$). Se calculó el límite de detección (LD) del método analítico, en µg/ml, a partir del error estándar (EE) asociado a la pendiente (m) y a la ordenada en el origen (b) de la recta de calibración de acuerdo con el criterio $3s$ ($3 \cdot \text{EE}_m / b$).

La determinación de la concentración de gentamicina en suero se efectuó mediante una técnica de inmunofluorescencia polarizada (AsXYM®, Abbott Diagnostic Division). Dado que la técnica goza de buena sensibilidad y especificidad y de que se trata de una técnica automatizada, las muestras de gentamicina se procesaron una sola vez.

Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos de metronidazol y gentamicina se estimaron mediante el ajustado a un modelo cinético monocompartimental empleando un método iterativo en dos etapas, la primera de ellas mediante regresión no lineal y la segunda mediante un modelo bayesiano, utilizando la aplicación informática Abbotbase Pharmacokinetic System® versión 1.1. Se calcularon, para cada paciente, el aclaramiento plasmático (Clp), la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y el volumen aparente de distribución (Vd) de ambos fármacos.

Modelo farmacocinético-farmacodinámico (FC-FD). Parámetros subrogados de efectividad del tratamiento antibiótico

Para el metronidazol no se ha definido el intervalo terapéutico usual. En este estudio, se evaluó la efectividad potencial del antibiótico como la relación entre las concentraciones plasmáticas (C_{MTZ}) individuales y el límite de sensibilidad para los patógenos más frecuentes, establecido por Credito et al en una CMI inferior o igual a 2 µg/ml¹⁶. De acuerdo con el criterio de estos autores, se consideraron potencialmente efectivas C_{MTZ} superiores a 8 µg/ml, es decir, cuatro veces superiores a la CMI de 2 µg/ml.

Para la gentamicina, se evaluó el cociente de inhibición (CI^{GEN}) de cada paciente, calculado como el cociente entre la $C_{\text{máx}}^{\text{GEN}}$ y una CMI de 1,2 µg/ml (límite superior de sensibilidad en la práctica clínica). Se consideran potencialmente efectivos $\text{CI}^{\text{GEN}} \geq 8$. Asimismo, se evaluaron para la gentamicina, como criterio subrogado de efectividad, las $C_{\text{máx}}^{\text{GEN}}$, de forma que se consideran efectivos valores superiores a 9 µg/ml²⁴⁻²⁶.

Análisis estadístico

La comparación de variables cuantitativas independientes que cumplen los supuestos de la ley normal y la homogeneidad de varianzas se efectuó mediante la prueba t-Student. Si alguno de estos supuestos no se cumplió, se aplicó la prueba no paramétrica U Mann-Whitney, con independencia del número de casos, por tratarse de una prueba más conservadora que la t-Student en muestras grandes (> 30 casos) que no cumplen la ley normal. Las correlaciones entre los valores de aclaramiento y volumen de distribución se estimaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r). En todas las pruebas se consideró una significación alfa de 0,05.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el cromatograma del metronidazol en una muestra patrón de suero, obtenido tras aplicar la metodología descrita. El método proporciona una separación adecuada y completa del resto de las sustancias presentes en las muestras sanguíneas de los pacientes. El empleo en la preparación de la muestra de filtros especialmente diseñados para separar ultrafiltrados exentos de proteínas plasmáticas ha permitido conseguir recuperaciones no inferiores en ningún caso al 96%. Los valores de los coeficientes de correlación obtenidos en las rectas de calibración, con ordenada en el origen y sin ella, son superiores a 0,999, confirmando una excelente linealidad entre las áreas de los picos cromatográficos y las concentraciones de metronidazol. Respecto a la precisión del método analítico del metronidazol, cabe destacar que el CV intradía no fue superior al 2% para ninguna concentración ensayada, mientras que en el ensayo interdía siempre fue inferior al 5%. Destaca igualmente la sensibilidad de la técnica, que permite cuantificar concentraciones de metronidazol de hasta 0,41 µg/ml, valor muy inferior a las concentraciones séricas que aparecen entre las 12 y las 24 h postadministración, cuyo valor medio es de 8,45 µg/ml.

En la tabla 1 se recogen los valores antropométricos y analíticos medios prequirúrgicos de los 36 pacientes reclutados. La duración media de las intervenciones quirúrgicas efectuadas fue de 83 ± 52 min y las intervenciones más frecuentes fueron las resecciones colónicas o rectales, efectuadas en 18 casos.

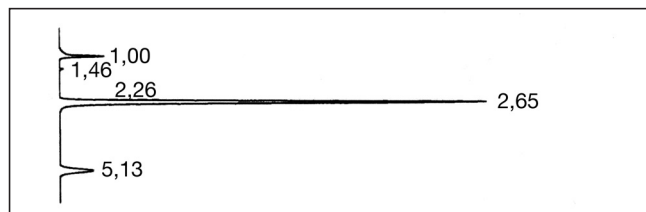


Fig. 1. Cromatograma del metronidazol en una muestra de suero que contiene 50 µg/ml de metronidazol y 10 µg/ml de tinidazol (patrón interno). Metronidazol, tiempo de retención 2,65 min. Tinidazol, tiempo de retención 5,13 min.

Tabla 1. Valores antropométricos, bioquímicos y hematológicos antes de la cirugía

Parámetro	Valor medio $\pm$ DE
Edad (años)	59 $\pm$ 19
Peso (kg)	73 $\pm$ 13
Altura (cm)	163 $\pm$ 7
Creatinina sérica (mg/dl)	0,99 $\pm$ 0,29
Aclaramiento de creatinina sérica* (ml/min)	78 $\pm$ 29
Urea sérica (mg/dl)	37 $\pm$ 15
Albúmina sérica (g/dl)	3,76 $\pm$ 0,45
GPT (alanina aminotransferasa) (U/l)	21 $\pm$ 15
Hemoglobina sérica (g/dl)	12,5 $\pm$ 2,4
Hematocrito (%)	37,3 $\pm$ 5,6
Glucemia (g/dl)	116 $\pm$ 44
Bilirrubina sérica total (mg/dl)	0,79 $\pm$ 0,40

DE: desviación estándar.

*Aclaramiento de creatinina sérica (Cl_{Cr} en ml/min) estimado mediante el método de Cockcroft-Gault.

La tabla 2 muestra los parámetros farmacocinéticos medios del metronidazol y la gentamicina obtenidos. La semivida de eliminación se estimó en $11,8 \pm 5,1$ h para el metronidazol y en $2,3 \pm 1,4$ h para la gentamicina. Las correlaciones entre Cl_{Cr} y Cl_{MTZ} , y entre Cl_{Cr} y Cl_{GEN} se mostraron débiles en ambos casos ($r = 0,340$, $r = 0,363$ respectivamente). Tampoco se hallaron correlaciones significativas entre los volúmenes de distribución (Vd_{MTZ} - Vd_{GEN} , $r = 0,207$) y los aclaramientos de ambos fármacos (Cl_{MTZ} - Cl_{GEN} , $r = 0,211$). De acuerdo con el test t-Student no se apreciaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos según el sexo. Respecto a la edad, tomando como punto de corte la edad de 65 años, se observaron diferencias en el Cl_{MTZ} , el Vd_{MTZ} y en el Cl_{Cr} , no observándose este comportamiento en la gentamicina. La duración de la intervención quirúrgica no modifica significativamente los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos, aunque se aprecia un Cl_{Cr} significativamente menor en los pacientes sometidos a intervenciones de duración superior a una hora.

La tabla 3 muestra las concentraciones séricas medias de metronidazol y gentamicina. En todos los casos, las $C_{máx}^{GEN}$ fueron superiores a 9 µg/ml, y en dieciocho de los pacientes, estas concentraciones superaron los 15 µg/ml. Respecto a la $C_{mín}^{GEN}$, en un paciente se obtuvo un valor superior a 1 µg/ml, y en ningún paciente la concentración fue superior a 2 µg/ml. Todas las concentraciones de metronidazol, tanto al finalizar la perfusión ($C_{máx}^{MTZ}$) como al finalizar la intervención quirúrgica (C_{finQ}^{MTZ}), fueron superiores a 8 µg/ml, valor cuatro veces superior al límite CMI admitido (CMI = 2 µg/ml). El valor medio del Cl_{GEN} fue de $13,8 \pm 3,8$, con ningún valor individual inferior a 8.

DISCUSIÓN

Diferentes combinaciones de antibióticos se han mostrado eficaces en la prevención de la infección posquirúrgica en CCR y, en-

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios del metronidazol y la gentamicina estratificados por edad, sexo y duración de la intervención quirúrgica

Grupo	n	Metronidazol		Gentamicina		Cl _{CRS} (ml/min)
		Vd (l/kg)	Cl (l/h)	Vd (l/kg)	Cl (l/h)	
Total	33	0,68 ± 0,20	3,15 ± 1,20	0,23 ± 0,06	4,71 ± 1,95	78 ± 29
Sexo						
Hombre	19	0,66 ± 0,16	3,40 ± 0,94	0,22 ± 0,05	5,08 ± 1,94	82 ± 31
Mujer	14	0,69 ± 0,25	2,80 ± 1,45	0,23 ± 0,07	4,20 ± 1,92	73 ± 26
Edad						
< 65 años	16	0,77 ± 0,21*	3,57 ± 1,26*	0,23 ± 0,04	5,04 ± 1,98	98 ± 26*
> 65 años	17	0,59 ± 0,13*	2,75 ± 1,03*	0,22 ± 0,07	4,39 ± 1,93	60 ± 15*
Duración IQ						
< 60 min	13	0,67 ± 0,17	3,57 ± 1,01	0,23 ± 0,04	4,79 ± 2,05	93 ± 27*
> 60 min	20	0,68 ± 0,22	2,87 ± 1,26	0,23 ± 0,07	4,66 ± 1,94	69 ± 26*

Cl: Aclaramiento total; Vd: volumen aparente de distribución.

*Diferencias significativas (p < 0,05 t-Student).

Tabla 3. Concentraciones séricas medias de metronidazol (C_{MTZ}) y gentamicina (C_{GEN})

Muestra	t ext*	C _{MTZ} (µg/ml)	C _{GEN} (µg/ml)
C _{máx}	39 ± 9 min	34,74 ± 11,10	16,54 ± 4,59
Fin IQ	119 ± 47 min	25,60 ± 8,38	9,46 ± 4,24
C _{mín}	1374 ± 108 min	8,45 ± 4,10	0,44 ± 0,24

*Tiempo al que se efectuó la extracción de la muestra en minutos respecto al inicio de la infusión de la mezcla de antibióticos.

tre ellas, la combinación de metronidazol y gentamicina. La administración profiláctica en dosis única incorpora indudables ventajas logísticas, especialmente por cuanto facilita su preparación centralizada y garantiza la administración completa y en el momento adecuado de la mezcla antibiótica. Además, este esquema ha demostrado una efectividad similar al esquema en dosis múltiple acompañado de una reducción de costes²⁷.

Cabría esperar, de acuerdo con las alteraciones biológicas provocadas por la cirugía, que los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos se vieran modificados respecto a los valores de referencia de otras poblaciones. Sin embargo, en el presente trabajo, los valores estimados de los parámetros farmacocinéticos de metronidazol y gentamicina no difieren en magnitud de los valores de referencia en pacientes adultos, sometidos o no a CCR^{21,24,28}. No se observaron diferencias en el comportamiento cinético de la gentamicina respecto al sexo o la edad, pese a que el aclaramiento de creatinina es significativamente menor en los pacientes mayores de 65 años. Este hallazgo concuerda con la débil correlación encontrada entre el Cl_{CRS} y el Cl_{GEN}, confirmando el hecho de que el Cl_{CRS} no es necesariamente un buen predictor del aclaramiento de gentamicina²⁹. A diferencia de la gentamicina, los pacientes menores de 65 años presentan para el metronidazol volúmenes de distribución y aclaramientos significativamente superiores a los obtenidos en los pacientes mayores de 65 años. Este mayor volumen aparente de distribución es pro-

bablemente debido a la confluencia de un menor porcentaje de grasa corporal y un mayor porcentaje de masa magra en pacientes más jóvenes, circunstancias que condicionan una difusión más rápida a tejidos y un retorno igualmente más rápido al plasma. La más rápida eliminación de metronidazol en menores de 65 años puede atribuirse a una mejor funcionalidad metabólica, dado que el aclaramiento, al igual que el de la gentamicina, no se correlacionó con el aclaramiento de creatinina.

La duración de la intervención quirúrgica en la cirugía colorrectal es muy variable, consecuencia de los diferentes procedimientos y diagnósticos que incluye. Las intervenciones inferiores a 60 min corresponden principalmente a procedimientos de cirugía menor (anal o hemorroidal), en pacientes con patología aguda y menos complicada desde el punto de vista del funcionamiento hepático o renal. Son los pacientes más jóvenes los que se someten mayoritariamente a estos tipos de cirugía más sencilla. El perfil de cirugía mayor colorrectal es el de un paciente de edad avanzada, generalmente diagnosticado de neoplasia intestinal. Es lógico, por tanto, que el aclaramiento de creatinina de los pacientes sometidos a intervenciones de duración más corta sea mayor. Este hallazgo no ha condicionado que el Vd y el Cl, tanto del metronidazol como de la gentamicina, se modifiquen significativamente con la duración de la intervención quirúrgica.

Entre los factores de los cuales depende la infección posquirúrgica en CCR se encuentran la concentración sérica de antibióticos al final de la intervención, la presencia de diabetes mellitus, los estomas y la edad avanzada del paciente²⁴. Dado que ambos antibióticos siguen un modelo farmacocinético-farmacodinámico concentración dependiente, la efectividad de ambos dependerá fundamentalmente de las concentraciones máximas (C_{máx}) que, a su vez, determinan las concentraciones al finalizar la intervención quirúrgica. El hecho de no conocer ningún valor umbral para el CI del metronidazol obliga, en la mayoría de los casos, a la estimación de su potencial efectividad comparando la magnitud de sus concentraciones con la CMI. En el presente trabajo dos hechos garantizan la cobertura del antibiótico frente a

los bacilos anaerobios más frecuentes. De una parte, que la totalidad de las concentraciones de metronidazol al finalizar la intervención fueron superiores a 8 µg/ml y, de otra, que se estime en 47 h el tiempo necesario para que la concentración de metronidazol descienda por debajo de 2 µg/ml¹⁶ (valor de referencia como CMI).

En todos los pacientes la $C_{\text{máx}}^{\text{GEN}}$ superó los 9 µg/ml, superando la concentración objetivo que en la actualidad se recomienda en los esquemas de tratamiento y profilaxis con gentamicina en dosis única²⁴⁻²⁶. Asimismo, en todos los casos, las $C_{\text{máx}}^{\text{GEN}}$ medidas en el presente estudio permiten estimar, teniendo en cuenta las CMI habituales de la mayor parte de microorganismos sensibles, CI superiores a 8, exceptuando microorganismos que presentan una CMI > 4 µg/ml, en cuyo caso se cuestionaría el empleo de gentamicina. Estos valores garantizan, de forma indirecta, una adecuada actividad bactericida y efecto postantibiótico^{22,30}.

En conclusión, se ha estudiado una muestra heterogénea de sujetos sometidos a CCRP, pero representativa de la realidad asistencial. En estos pacientes, la intervención quirúrgica no modifica significativamente la farmacocinética del metronidazol y la gentamicina respecto a otros grupos de pacientes adultos. El esquema profiláctico en dosis única de 1.500 mg de metronidazol más 240 mg de gentamicina permite alcanzar concentraciones de ambos antimicrobianos de magnitud suficiente para garantizar su efectividad clínica en términos farmacodinámicos y microbiológicos.

Bibliografía

- Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery. Baseline results from the national surgical infection prevention project. *Arch Surg.* 2005;140:174-82.
- Gul YA, Lian LH, Jabar FM, Moissinac K. Antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2002;72:275-8.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:1839-88.
- McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg.* 1998;68:388-96.
- Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-side colorectal surgery. *Br J Surg.* 2005;92:409-14.
- Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg.* 1998;85:1232-41.
- Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery. *Arch Surg.* 2005;140:278-83.
- Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon rectum.* 2004;47:2015-24.
- Gladman MA, Scott SM, Lunniss PJ, Williams NS. Systematic review of surgical options for idiopathic megarectum and megacolon. *Ann Surg.* 2005;241:562-74.
- Law WI, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision. A prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg.* 2004;240:260-8.
- Reddy KM, Meyer CER, Palazzo FF, Conaghan P, Blunt MC, Stebbings WSL, et al. Postoperative stay following colorectal surgery: a study of factors associated with prolonged hospital stay. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85:111-4.
- Rau HG, Mittelkötter U, Zimmermann A, Lachmann A, Köhler L, Kullmann KH. Perioperative infection prophylaxis and risk factor impact in colon surgery. *Chemotherapy.* 2000;46:353-63.
- Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36:353-73.
- Valdimarsdottir M, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Postantibiotic effects with bacteroides fragilis determined by viable counts and CO₂ generation. *Clin microbial Infect.* 1997;3:82-8.
- Summary of antimicrobial susceptibility test results 2006 [consultado 13/7/2007]. Duke University Medical Center. Clinical Microbiology Laboratory. Durham, N. Carolina (Estados Unidos): 2006. Disponible en: <http://pathology.mc.duke.edu/microbiology/susceptibility.htm>
- Credito KL, Ednie LM, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of telitromycin (HMR 3647) against anaerobic bacteria compared to those of eight other agents by time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2027-31.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. NCCLS document M100-S15. Wayne, Pensilvania (Estados Unidos): NCCLS; 2005.
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:225-34.
- Weinbrein MJ, Johnson AP, Woodford N. Defining high-level gentamicin resistance in enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:404-5.
- Liddy H, Holliman R. Group B *Streptococcus* highly resistant to gentamicin. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:142-3.
- Markantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D, Smirniotis V, Voros D. Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther.* 2004;26:271-81.
- Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:407-12.
- Wood Wallace A, Jones M, Bertino JS. Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacotherapy.* 2002;22:1077-83.
- Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GKM, Silverman RE. Antibiotic pharmacokinetics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3026-30.
- Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med.* 2003;114:194-8.
- Christensen S, Ladefoged K, Frimodt-Møller N. Experience with once daily dosing of gentamicin: considerations regarding dosing and monitoring. *Chemotherapy.* 1997;43:442-50.
- Ventura Cerdá JM, Nomdedeu Guinot J, Alós Almiñana M, Ángel Yepes V, Pérez Salinas I, Salvador Sanchís JL. Dosis única preoperatoria de metronidazol más gentamicina para profilaxis antibiótica en cirugía colorrectal. *Med Clin (Barc).* 2007;129:121-6.
- Matthews I, Kirkpatrick C, Holdford N. Quantitative justification for target concentration intervention – parameter variability and predictive performance using population pharmacokinetic models for aminoglycosides. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:8-19.
- Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. Comparison of two Bayesian approaches to dose-individualization for once-daily aminoglycoside regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43:125-35.
- Mouton JW, Vinks AA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling antibacterials *in vitro* and *in vivo* using bacterial growth and kill kinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:201-10.