

Estudio Farmacocinético de dos formulaciones de Amoxicilina (500 mg T.I.D. en cápsulas vs. 750 mg B.I.D. en tabletas dispersibles) en voluntarios humanos sanos

M Pérez-González^{1,4}, V Lamanna², J Villalobos³, A Bider¹, H Sáenz¹ y G de Nucci⁵.

1. Unidad de Detección de Medicamentos y Química Clínica (UNIDEME). Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela-Caracas.
2. Cátedra de Farmacología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela, Caracas.
3. Cátedra de Fisiología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela, Caracas.
4. Cátedra de Patología General y Fisiopatología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela, Caracas.
5. Departamento de Farmacología, ICB- Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo. Brasil.

RESUMEN

Se evaluó, en voluntarios sanos, el comportamiento de la formulación de 750 mg de Amoxicilina B.I.D., en tabletas dispersibles contra la formulación estándar de 500 mg en cápsulas T.I.D., mediante un estudio de dos vías, entrecruzado con nueve voluntarios sanos. Ambas formulaciones fueron administradas durante un lapso de 6 días consecutivos, con un período de lavado de cuatro semanas antes de cambiar de formulación. Los resultados obtenidos en el día 1 y en el día 6 del régimen muestran que la concentración máxima alcanzada por la formulación de 750 mg b.i.d., fue significativamente mayor ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas entre ambas formulaciones en cuanto al tiempo en que se tardó en alcanzar la concentración plasmática máxima promedio. El estudio del área bajo la curva de la concentración plasmática de amoxicilina en 24 horas (AUC_{0-24h}) demostró que ambas formulaciones son bioequivalentes.

Considerando un valor de MIC = 1 μ g/ml (aceptado por el Comité Nacional de Standard para Laboratorios Clínicos (NCSCCL) para cepas de patógenos con resistencia intermedia presentes en otitis medias agudas y en infecciones del tracto respiratorio superior) y calculando el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas se encuentran por debajo de ese MIC, la diferencia entre ambas formulaciones no parece ser clínicamente importante, esto se ha comprobado en la práctica porque ambas formulaciones son igualmente eficaces para el tratamiento de varias patologías infecciosas.

Palabras Claves: Amoxicilina, Farmacocinética, Antibióticos.

ABSTRACT

This study compared Amoxicilin 750 mg b.i.d., (dispersible tablets) and Amoxicilin 500 mg t.i.d., (capsules) in order to determine their bioequivalence. It was a two way, crossover study performed with nine healthy volunteers. Both formulations were administered for 6 consecutive days with a wash period of four weeks. Results at days 1 and 6 showed a rapid absorption of the drug, with a Cmax higher with 750 mg dosage b.i.d., (p<0.001). There was no significant difference in the time to obtain peak concentration with both formulations. Values of AUC_{0-24h} confirmed that both formulations were bioequivalent.

If we consider a MIC value of 1 µg/mL as a NCSCCL, accepted value for otitis and upper respiratory mayor patogen strains with intermediate resistance and calculated how long plasma concentrations are below this value in our study, there was no real difference between formulations, that is strongly supported by the clinical observation that both formulations are equally efficient for the treatment of some important infectious pathologies.

Key Words: Amoxycillin, Pharmacokinetics, Antibiotics.

INTRODUCCIÓN

La amoxicilina (d(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzil-penicilina) es una penicilina semi sintética de uso oral. Aunque de estructura química y propiedades farmacológicas similares a la ampicilina, se diferencia de ella en que se absorbe completa y rápidamente en el tracto gastrointestinal. Se trata de un antibiótico de amplio espectro, con actividad bacteriana contra organismos Gram positivos y Gram negativos. Es ampliamente usado en el tratamiento de infecciones de varios sistemas en el organismo en su formulación original, en cápsulas de 500 mg para ser administrado tres veces al día (T.I.D).

En el presente trabajo estudiaremos la farmacocinética de una formulación de amoxicilina, diferente, en tabletas dispersibles de 750 mg, para ser administrada dos veces al día (B.I.D.). Se comparará con resultados obtenidos con la formulación original de forma de evaluar la bioequivalencia con la misma. Se trata de un estudio realizado en voluntarios sanos, de diseño cruzado, de dos vías y al azar que compara la formulación de 750 mg B.I.D. (FlemoxonTM, tabletas dispersibles) contra la de 500 mg T.I.D. (AmoxalTM, cápsulas).

El protocolo fue previamente aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela y aprobado por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de la República de Venezuela.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

1) Selección de los voluntarios

Se escogieron los voluntarios entre los miembros de la comunidad de estudiantes de medicina, todos de sexo masculino, con edad promedio de 21 años (rango: 20 a 24 años). A los candidatos se les aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- a) Historia previa de trastornos hepáticos, renales, endocrinos, cardíacos, gastrointestinales, pulmonares, metabólicos o del sistema nervioso.
- b) Hipersensibilidad conocida a cualquier antibiótico y/o prueba de sensibilidad a la penicilina positiva.
- c) Historia previa de alergia a cualquier otro medicamento.
- d) Terapia con cualquier medicamento dentro de las cuatro semanas previas al estudio.
- e) Administración concomitante de cualquier otro medicamento o vitaminas.
- f) Participación en cualquier estudio de investigación como voluntario o donación de sangre en los seis meses previos al estudio.

Todos los candidatos fueron sometidos a un examen físico completo, se les realizó una historia clínica y una prueba intradérmica de sensibilidad a la penicilina, todo ello por el médico evaluador del proyecto. Al día siguiente se les tomaron muestras de sangre y orina para la realización de exámenes de laboratorio en la Unidad de Detección de Medicamentos y Química Clínica (UNIDEME) del Instituto de Medicina Experimental: Hematología completa con conteo plaquetario, glicemia, creatinina sérica, ALT, AST y examen general de orina. Todos los detalles demográficos y los datos examinados fueron anotados en la historia clínica de los candidatos. Posteriormente el médico evaluador seleccionó del grupo de candidatos a los diez (10) voluntarios para el estudio.

Los voluntarios así seleccionados fueron ampliamente instruidos acerca del estudio y sus posibles consecuencias y seguidamente completaron y firmaron una forma escrita de consentimiento de participación en el estudio, la cual también fue firmada por el médico. Así mismo les fue entregada una copia de la Declaración de Helsinki.

2) Productos a utilizar

Los productos a utilizar en el presente estudio fueron los siguientes:

- **Producto A: Amoxal^{MR}, cápsulas de 500 mg (SmithKline Beecham)**

Lote 12605

Amoxicilina Trihidratada 500 mg

240 cápsulas.

• **Producto B: Flemoxon^{MR}, tabletas dispersibles**

de 750mg (Merck)

Lote 96C 19A

Amoxicilina Trihidratada 750 mg

160 tabletas.

Los medicamentos se almacenaron, con acceso restringido, de acuerdo a los procedimientos de operación de UNIDEME. La distribución se hizo de acuerdo al código de randomización para cada período del estudio. El día 1 y el día 6 del estudio, el médico evaluador entregó el medicamento correspondiente a cada voluntario en forma de una sola dosis en los momentos de cada dosificación, según el protocolo.

Para los días 2, 3, 4 y 5 del estudio, se le entregó a cada voluntario una cantidad suficiente del medicamento para el cumplimiento de las dosificaciones del protocolo durante esos cuatro días y se les instruyó la forma correcta de su administración.

3) Desarrollo del estudio

a) Día 1 del estudio

Los diez voluntarios se reportaron al sitio del estudio a las 07:00 a.m., del Día 1. Los voluntarios se encontraban en ayunas desde la noche anterior y confirmaron que no habían ingerido ningún medicamento en las 48 horas previas a la llegada.

A cada voluntario le fue asignado (al azar) un número del 1 al 10 y, posteriormente se procedió a colocarle un catéter intravenoso, que permaneció constantemente heparinizado, de forma de permitir la recolección de las muestras de sangre necesarias en las siguientes 24 horas.

Una vez colocados todos los catéteres intravenosos, se procedió a obtener de cada voluntario una muestra de sangre inicial (7 ml) previa a la dosis y luego se inició la dosificación según protocolo. Los tiempos fueron regulados de forma que las muestras de sangre subsiguientes fueran recolectadas de todos los voluntarios en el mismo intervalo de tiempo luego de la dosis, desfasados en el tiempo para evitar problemas en el momento de la recolección de las muestras subsiguientes y sin que ello ocasionara errores en los resultados.

Cada voluntario recibió la formulación asignada para el período de estudio. Cada dosis fue administrada bajo supervisión e ingerida con

agua. Durante todo el día y la noche siguiente, los voluntarios permanecieron sentados o acostados, según el momento, y no se les permitió realizar ningún tipo de ejercicio. Todos los voluntarios recibieron desayuno, almuerzo y cena estándar; permaneciendo bajo supervisión médica las 24 horas.

Luego de la muestra pre-dosis inicial, las siguientes muestras de sangre (7 ml) fueron recolectadas a las 0,25h; 0,5h; 1,0h; 1,5h; 2,0h; 4,0h; 6,0h y 8,0h después de cada dosis para la formulación de 500 mg T.I.D. y a 0,25h; 0,5h; 1,0h; 1,5h; 2,0h; 4,0h; 6,0h; 9,0h y 12 h después de cada dosis para la formulación de 750 mg B.I.D.

Una vez concluido el período de 24 horas del día 1, se les retiró el catéter intravenoso y se le entregó a cada voluntario una cantidad preestablecida de medicamento para los cuatro días siguientes, con instrucciones precisas y un número de teléfono de emergencia al cual llamar en caso de que necesitaran ayuda médica. Se les recordó que durante el lapso de los cuatro días siguientes no debían ingerir ningún medicamento ni bebidas alcohólicas. Así mismo fueron advertidos que deberían cumplir con su ritmo de vida normal, sin excesos de cafeína o ejercicio, y notificar cualquier problema o reacción adversa que observaran.

b) Día 6 del estudio

Al sexto día del estudio, los voluntarios regresaron al centro de toma de muestras y se repitió la misma secuencia del día 1.

c) Cambio de dosificación

Después de terminado la primera fase del estudio con la formulación asignada al azar a cada voluntario, se le permitió a cada uno un descanso o período de «lavado» de cuatro semanas antes de comenzar nuevamente las secuencias del Día 1 y Día 6 pero con la otra formulación.

4) Muestras de sangre y condiciones de almacenamiento de las muestras

Cada muestra de sangre (7 ml) fue recolectada en su momento en un tubo de litio heparinizado. Las muestras fueron centrifugadas a 1.500 g durante 15 minutos y el plasma fue separado y transferido en un tubo de polipropileno e inmediatamente congelado, permaneciendo así hasta el momento del procesamiento.

5) Seguimiento post-estudio y reporte de eventos adversos

Los voluntarios fueron evaluados clínicamente al finalizar el estudio. Se les practicó una evaluación de laboratorio con los mismos parámetros utilizados antes de comenzar el estudio.

Los eventos adversos que se presentaron fueron debidamente registrados y clasificados como leve, moderado o severo en términos de su relación con el medicamento administrado.

6) Análisis de Amoxicilina

La determinación de amoxicilina en plasma fue realizada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección ultravioleta siguiendo el método descrito por Pickup M.E.; Kikpatrick C.T. y Barrington B.M. en un estudio realizado en Inglaterra para Merck.

Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes: Columna μ Bondapak C18; Fase móvil compuesta de H₂O: CH₃CN (75:25) con Ácido cítrico 15 mM, a un flujo de 1,2 ml/min, utilizando un detector de arreglo de diodo a una longitud de onda de 236,6nm. Bajo estas condiciones, el pico de amoxicilina es observado a los 4,69 min. Después de la inyección de la muestra. La amoxicilina de referencia fue suministrada por Yamanouchi, Europa (Amoxicilina Trihidrato, Lote 714-15-1-AV). Con este compuesto puro de referencia se prepararon las soluciones estándar utilizadas para la calibración del método (0,44; 0,89; 1,78; 3,6; 7,0 y 14 μ g/ml de amoxicilina, respectivamente).

Los picos correspondientes al tiempo de retención de la amoxicilina fueron analizados utilizando el sistema Millennium de la compañía Waters, Estados Unidos comparándose los obtenidos de las muestras con los obtenidos de las soluciones estándar utilizadas para la curva de calibración. De este análisis se obtuvo la concentración de amoxicilina presente en cada muestra.

Los resultados obtenidos para cada voluntario y en cada tiempo fueron graficados vs. Tiempo en las 24 horas, tanto para el Día 1 como para el Día 6.

Se calculó el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC_{0-24h}) para cada dosificación, para cada día y para cada paciente, usando el método trapezoidal lineal. La escogencia de este método de cálculo del área bajo la curva resultó mucho más sencillo que el método logarítmico-lineal y es apropiada ya que la amoxicilina tiene una vida media relativamente corta y el área de la parte descendente de la curva es razonablemente mayor que el área de la parte ascendente.

El procesamiento de los datos farmacocinéticos se realizó utilizando el siguiente software: WinNonlin Professional Network Edition Version 1.5 (adquirido de Scientific Consulting Inc, Estados Unidos); Bioequivalence Program for Two Period Crossover Studies, Version 3.4 (adquirido al Prof. Hernan P. Wijnand); Microsoft Excel, Version 7.0. Los resultados obtenidos fueron graficados usando el software Graph Pad Prism, Version 2.01.

7) Análisis estadístico

En el análisis estadístico de los resultados se utilizaron el test de Student-Newman-Keuls y el análisis ANOVA para las diferencias entre tratamientos, así como un análisis de varianza. Para la evaluación de bioequivalencia no

paramétrica se utilizó la evaluación de Steinijs y Dilleti. para Bioequivalencia no-paramétrica (Sokal R.R. y Rohlf F.J., 1991).

RESULTADOS

Ninguno de los voluntarios escogidos presentaron una evaluación clínica anormal o resultados de laboratorio por fuera de los rangos de referencia. La [Tabla 1](#) muestra los valores promedios de resultados de laboratorio obtenidos con su rango de referencia. Todos los voluntarios dieron resultado negativo en la prueba intradérmica de sensibilidad a la penicilina. Tampoco se observaron anomalías en los resultados del examen general de orina.

Tabla 1: Resultados promedio de los exámenes de laboratorio realizados en los voluntarios

	Promedio	Rango de referencia
Contaje Rojo ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,14	4,3-5,9
Hemoglobina (g/dl)	16,0	13,6-17,2
Hematocrito (%)	45,4	39-49
Contaje Plaquetario ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	281	
Contaje Blanco ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4,97	4,5-10,0
Neutrófilos (%)	52	43-76
Linfocitos (%)	40	17-48
Monocitos (%)	4	4-10
Eosinófilos (%)	4	2-4
ALT (SGOT) (U/L)	16,4	3-36
AST (SGPT) (U/L)	16,3	27-47
Glicemia (mg/dl)	88	65-110
Creatinina (mg/dl)	1,0	0,7-1,5

El evento adverso más frecuentemente reportado fue dolor de cabeza en los días de muestreo de sangre, probablemente relacionado al stress del muestreo y al hecho de encontrarse durante 24 horas en un lugar bajo condiciones restringidas y no familiares.

Durante el período de descanso entre formulaciones, pocos días antes de comenzar el nuevo ciclo, el voluntario 10 se enfermó con un cuadro viral severo, presentando fiebre, malestar general y microhematuria. Las pruebas de laboratorio que le fueron practicadas

en ese momento resultaron alteradas y se decidió retirarlo del estudio sin completar la segunda fase del mismo.

Durante los días de muestreo (día 1 y 6 de cada régimen) todas las muestras de sangre fueron tomadas con una ventana de aproximadamente diez (10) minutos, con algunas excepciones. Sin embargo, las desviaciones ocurridas no alteraron la evaluación farmacocinética o estadística.

Los medicamentos se ingirieron en el horario establecido y ninguno fue devuelto por los voluntarios.

La [Figura 1](#) muestra los espectros tridimensionales obtenidos con muestras de plasma de dos voluntarios bajo ambas formulaciones. Los espectros tridimensionales mencionados son idénticos lo cual comprueba que el principio activo (amoxicilina) en ambas presentaciones era el mismo.

Figura 1: Espectros tridimensionales obtenidos con las muestras de plasma de dos voluntarios bajo tratamiento con 500 mg Amoxicilina T.I.D y 750 mg Amoxicilina B.I.D

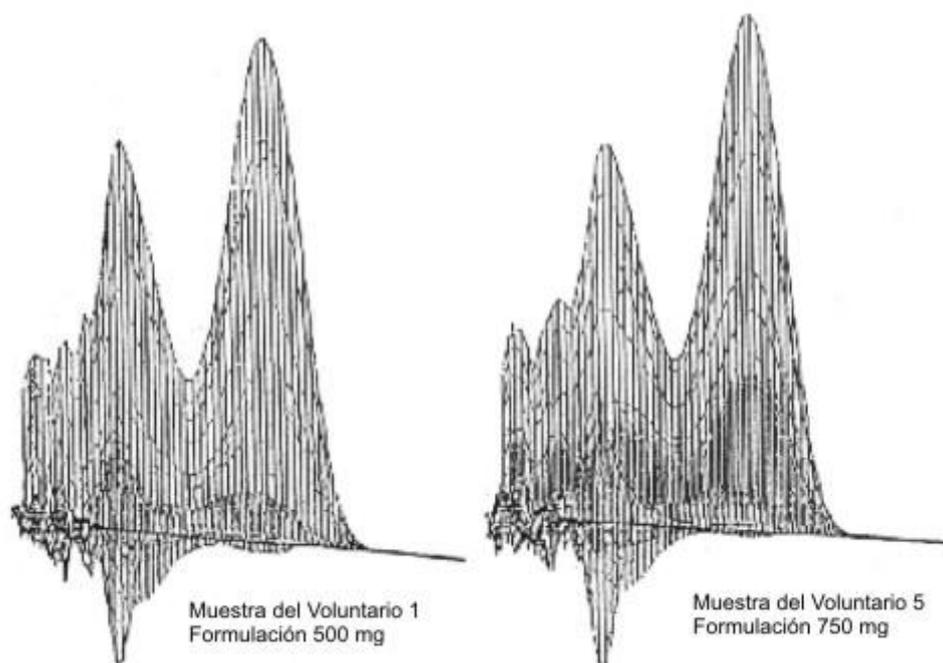


Figura 2: Espectros bidimensional y curva de calibración obtenidos con una muestra estándar de amoxicilina (izquierda) y curva de calibración obtenida por el método cromatográfico descrito (derecha)

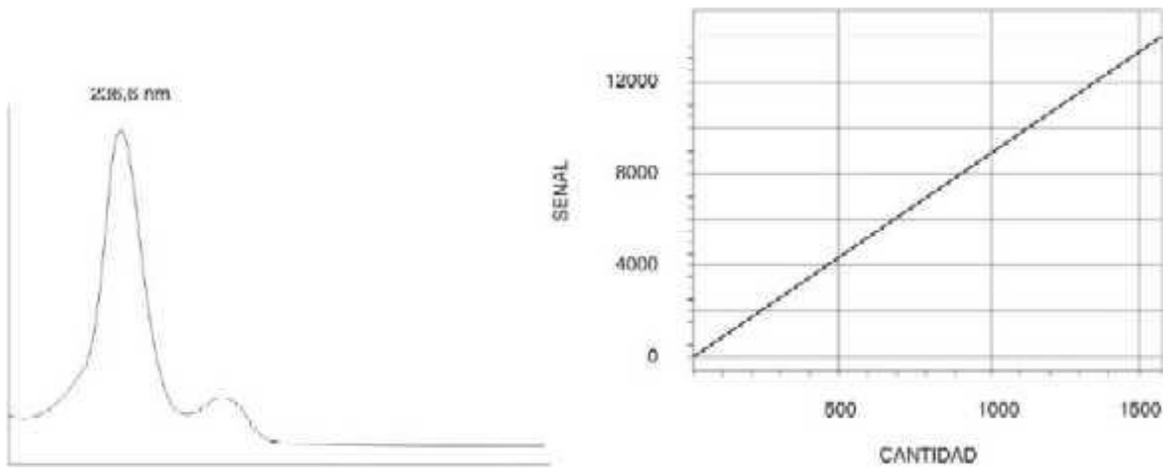
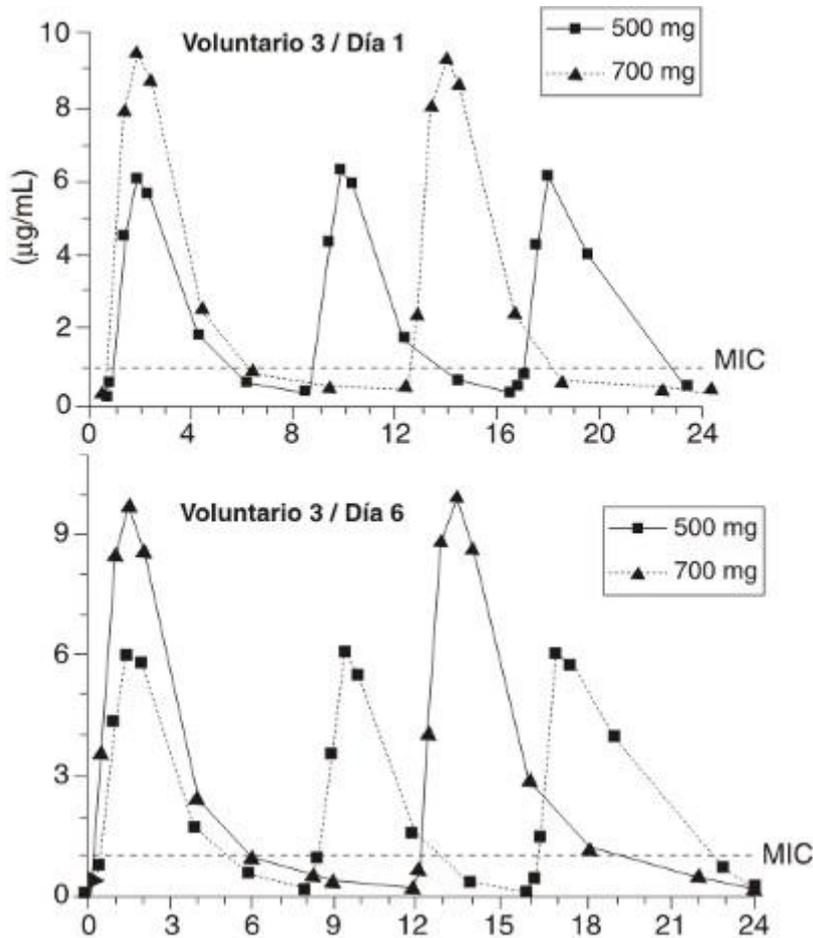


Figura 3: Cromatogramas típicos obtenidos con una solución estándar de amoxicilina y plasma de un voluntario

Figura 4: Curvas típicas obtenidas de Cp vs tiempo en los días 1 y 6 para el voluntario 3 y utilizando ambas formulaciones



La [Figura 2](#) muestra el espectro bidimensional obtenido con una solución estándar de amoxicilina en donde se observan las dos diferentes longitudes de onda utilizables para la detección de este antibiótico. Se escogió la longitud de onda de 263,6 nm pues es en ella que se observa la señal más fuerte. En la [Figura 2](#) también podemos observar una curva de calibración obtenida con el método descrito y con las soluciones estándar ya señaladas. Como se ve, el método utilizado es altamente lineal.

La [Figura 3](#) muestra dos cromatogramas típicos obtenidos con una solución estándar y con una muestra de plasma de un voluntario. Las diferencias observadas se deben a diferencias en la matriz inyectada. Sin embargo, la señal de la amoxicilina es claramente visible.

En la [Figura 4](#) encontramos las curvas características obtenidas para uno de los voluntarios (Voluntario 3) en el día 1 y en el día 6 del estudio. Curvas similares a éstas fueron obtenidas para cada uno de los 9 voluntarios que entraron al estudio. Con los datos de concentración plasmática vs. Tiempo de cada voluntario se sacaron valores promedios para cada período de tiempo.

Los resultados obtenidos en el día 1 nos permiten evaluar la farmacocinética de dosis única si se analiza solamente la curva obtenida previa a la segunda dosis de ese día. Sin embargo, el hecho de que la amoxicilina tiene una vida media de eliminación bastante corta, menor de 2 horas, hace que el estado de equilibrio se alcance rápidamente. Además, la concentración plasmática mínima (antes de la dosis siguiente) siempre es muy cercana a cero.

Los valores promedio de los 9 voluntarios obtenidos en el Día 1 del estudio se encuentran en la [Tabla 2](#).

Tabla 2: Concentraciones plasmáticas promedio ($\mu\text{g/ml}$) de amoxicilina después de la administración oral de 500 T.I.D. y 750 mg B.I.D.

Tiempo	Día 1	Día 6
500 mg T.I.D.		
0,00	0,0	0,0
0,25	1,8	2,8
0,50	3,0	3,8
1,00	6,6	7,5
1,50	9,0	8,6
2,00	8,9	8,8
4,00	4,6	4,7

6,00	2,2	2,3
8,00	0,0	0,1
8,25	1,9	2,2
8,50	3,4	3,6
9,00	7,3	6,3
9,50	9,1	8,1
10,00	8,9	8,5
12,00	4,5	4,5
14,00	2,3	5,3
16,00	0,0	0,1
16,25	1,4	2,3
16,50	6,4	3,8
17,00	7,0	9,0
17,50	9,0	8,8
19,00	5,4	6,8
23,00	2,0	1,7
24,00	0,0	0,1
750 mg B.I.D.		
0,00	0,0	0,0
0,25	2,5	2,2
0,50	5,5	6,7
1,00	11,0	11,7
1,50	12,5	12,8
2,00	11,6	11,6
4,00	5,7	5,6
6,00	2,0	4,0
9,00	0,2	1,6
12,00	0,0	0,1

12,25	2,6	2,7
12,50	5,4	7,0
13,00	10,9	12,0
13,50	12,3	12,8
14,00	11,7	11,8
16,00	5,5	6,0
18,00	1,7	4,2
22,00	0,2	1,8
24,00	0,0	0,1

Los resultados obtenidos en el día 1 del régimen muestran que la amoxicilina de los dos productos se absorbió rápidamente, alcanzando una concentración plasmática máxima promedio de 8,7 µg/ml (rango entre 5,2 y 13,4 µg/ml) para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 12,1 µg/ml (rango entre 8,6 y 16,7 µg/ml) para la formulación de 750 mg B.I.D. (Tabla 3). Como puede observarse la concentración máxima alcanzada por la segunda formulación fue significativamente mayor ($p < 0.001$). A pesar de que la cantidad total de antibiótico administrada en 24 horas fue igual en ambos regímenes (1500 mg/24h), el hecho de administrar una cantidad mayor (750 mg) con una frecuencia de administración menor (B.I.D.) nos aumentó las concentraciones plasmáticas pico en un 39%.

Tabla 3: Resultados de concentraciones máximas alcanzadas (C_{max}) luego de la dosificación oral de los productos amoxicilina 500 mg T.I.D. y amoxicilina 750 mg B.I.D. los días 1 y 6

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
500 mg T.I.D.	Día 1	7,7	9,3	6,0	7,3	11,3	8,5	9,8	8,8	13,4
	Día 6	7,6	9,3	5,9	7,3	11,3	8,5	9,8	8,8	13,2
750 mg B.I.D.	Día 1	11,0	12,6	9,3	10,7	14,8	11,8	13,2	12,1	16,7
	Día 6	11,4	13,1	9,8	11,2	15,2	12,2	13,6	12,5	16,9

Todos los valores están expresados en µg/ml. Los números del 1 al 9 corresponden a los diferentes voluntarios.

La Cmax promedio para el día 1 fue de 8,7 µg/ml para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 12,1 µg/ml para la formulación de 750 mg B.I.D.

La Cmax promedio para el día 6 fue de 9,1 µg/ml para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 13,3 µg/ml para la formulación de 750 mg B.I.D.

Tabla 4: Resultados del tiempo que tarda en alcanzar la concentración pico (Tmax) luego de la dosificación oral de los productos amoxicilina 500 mg T.I.D. y amoxicilina 750 mg B.I.D. los días 1 y 6

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
500 mg T.I.D.	Día 1	1,5	1,5	1,5	2,0	1,5	2,0	1,5	1,5	1,5
	Día 6	1,5	1,5	1,5	1,0	1,5	1,5	1,5	1,0	1,5
750 mg B.I.D.	Día 1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Día 6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

Todos los resultados se expresan en horas. Los números del 1 al 9 corresponden a los diferentes voluntarios.

El Tmax promedio para el día 1 fue de 1,6 horas para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 1,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D.

El Tmax promedio para el día 6 fue de 1,4 horas para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 1,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D.

Tabla 5: Resultados del calculo de la fase terminal de la vida media de eliminación luego de la dosificación oral de los productos amoxicilina 500 mg T.I.D. y amoxicilina 750 mg B.I.D. los días 1 y 6

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
500 mg T.I.D.	Día 1	1,2	1,3	1,1	1,1	1,2	1,3	2,8	1,3	1,5
	Día 6	1,0	1,2	0,9	0,9	1,2	1,3	2,1	1,2	1,2

750 mg B.I.D.	Día 1	1,4	1,9	1,6	1,3	1,9	1,8	2,2	1,9	1,8
	Día 6	1,9	1,8	1,3	1,4	1,5	1,5	2,1	1,0	1,3

Todos los resultados se expresan en horas. Los números del 1 al 9 corresponden a los diferentes voluntarios.

La $t_{1/2}$ de eliminación promedio para el día 1 fue de 1,3 horas para la formulación de 500 mg t.i.d. y de 1,2 horas para la formulación de 750 mg B.I.D.

La $t_{1/2}$ de eliminación promedio para el día 6 fue de 1,4 horas para la formulación de 500 mg t.i.d. y de 2,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D.

Tabla 6: Resultados del área bajo la curva AUC₀₋₂₄

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
500 mg T.I.D.	Día 1	77.3	110.5	49.2	69.3	155.3	94.4	121.5	100.1	193.4
	Día 6	78.9	118.5	52.1	73.7	155.0	96.2	123.3	102.4	195.5
750 mg B.I.D.	Día 1	81.1	95.9	52.2	66.2	125.9	84.0	105.1	89.0	145.9
	Día 6	86.7	121.6	60.6	78.9	149.8	103.1	130.4	111.6	203.7

Todos los resultados se expresan en mg.h/ml y fueron calculados utilizando el método trapezoidal lineal. Los números del 1 al 9 corresponden a los diferentes voluntarios.

La AUC₀₋₂₄ promedio para el día 1 fue de 100,8 µg.h/ml para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 87,1 µg.h/ml para la formulación de 750 mg B.I.D.

La AUC₀₋₂₄ promedio para el día 6 fue de 109,5 µg.h/ml para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 116,4 µg.h/ml para la formulación de 750 mg B.I.D.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en que se tardó en alcanzar la concentración plasmática máxima promedio entre ambas formulaciones (Ver [Tabla 4](#)).

La vida media de eliminación fue determinada para ambas formulaciones en el Día 1 y fue de 1,3 horas para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 1,2 horas para la formulación de 750 mg B.I.D. (Ver [Tabla 5](#)). Basados en esta vida media de

eliminación no se espera una acumulación significativa del medicamento y se observa que la concentración plasmática mínima antes de la siguiente dosis es cero o muy cercana a cero. Esto concuerda con resultados previos descritos por Konishi (1993) para la formulación de 500 mg B.I.D. donde se encontraba que a las 6 horas post-dosis (dos horas antes de la siguiente dosis) los valores de concentraciones plasmáticas ya eran menores que la unidad (0,68 µg/ml).

El área bajo la curva de la concentración plasmática de amoxicilina en 24 horas (AUC_{0-24h}) fue de 100,8 µg.h/ml para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 87,3 µg.h/ml para la formulación de 750 mg B.I.D. (Ver [Tabla 6](#)). Esto hace que, según lo propuesto por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, ambas formulaciones sean bioequivalentes desde el día 1 del tratamiento.

Teóricamente, el estado de equilibrio se alcanza después de 4-6 vidas medias. Si el medicamento ha sido administrado en forma de dosis múltiples. Considerando que la vida media de eliminación de ambas formulaciones fue casi igual y tomando como valor 1,25 horas para ambas, el estado de equilibrio lo alcanzaremos entre 5 y 7,5 horas después del comienzo del régimen de dosificación. Es decir, los resultados obtenidos en el día 6 del protocolo son resultados en estado de equilibrio. En este caso y dadas las características farmacocinéticas de la amoxicilina, las concentraciones plasmáticas mínimas pre-dosis siguen siendo prácticamente cero, al igual que en el día 1.

Lo interesante en el día 6 (estado de equilibrio) es lo que sucede con la Concentración máxima promedio alcanzada, la vida media de eliminación y el área bajo la curva.

Los valores de concentraciones plasmáticas máximas promedio obtenidas en el Día 6 del estudio arrojaron resultados similares que en el día 1. La concentración máxima promedio para la formulación de 500 mg T.I.D. fue de 9,1 µg/ml (rango entre 5,9 y 13,2 µg/ml) y de 13,3 µg/ml (rango entre 9,8 y 16,9 µg/ml) para la formulación de 750 mg B.I.D. (Ver [Tabla 3](#)). Una vez más la última formulación alcanzó niveles plasmáticos considerablemente mayores ($p < 0,005$), (46% de incremento).

Las concentraciones pico se alcanzaron a las 1,4 horas después de la dosis para la formulación de 500 mg T.I.D. y a las 1,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D., es decir el tiempo en alcanzar la C_{max} no varió en el estado de equilibrio (Ver [Tabla 4](#)).

En cuanto a los valores de vida media de eliminación observada en el día 6 (estado de equilibrio) en ellos si encontramos algo sorprendente. La vida media de eliminación se prolongó en el caso del régimen de 750 mg B.I.D. (1,4 horas para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 2,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D.) Aunque no podemos explicar con seguridad la causa de esta prolongación en la vida media obtenida con la formulación de 750 mg B.I.D., podría deberse a una acumulación del antibiótico en algún compartimento que ocurriría luego de varios días de tratamiento.

El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de amoxicilina en 24 horas (AUC_{0-24h}) fue de 109,5 µg.h/ml para la formulación de 500 mg T.I.D. y de 116,4 µg.h/ml para la formulación de 750 mg B.I.D. (Ver [Tabla 5](#)). Podemos afirmar que ambas formulaciones son bioequivalentes según lo establecido por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

Las propiedades farmacodinámicas de un antibiótico, es decir la correlación entre la concentración del antibiótico en el sitio de la infección y su efecto clínico (muerte bacteriana) es lo que integra la farmacocinética del antibiótico con la actividad antimicrobiana (microbiológica) del mismo. Como es difícil medir la concentración del antibiótico en el sitio donde ejerce su actividad antimicrobiana, la llamada Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) es el parámetro utilizado como valor crítico en la interpretación de la farmacodinamia del antibiótico. En nuestro caso, para el antibiótico que estamos utilizando (amoxicilina) consideraremos como valor de la MIC igual a 1 µg/ml que es el valor aceptado por el Comité Nacional de Standard para Laboratorios Clínicos (NCCLS) para cepas con resistencia intermedia de la mayoría de los patógenos presentes en las otitis medias agudas y en las infecciones del tracto respiratorio superior (NCCLS, 1998). Tomando este valor de la MIC podemos calcular el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas se encuentran por debajo del MIC en cada caso y otros parámetros que tienen que ver con la relación que existe entre la concentración pico alcanzada y el MIC y los tres parámetros entre sí para ambas formulaciones. Esto nos permitirá evaluar la eficacia del tratamiento con ambos regímenes.

Antes de entrar en la discusión de éstos y otros interesantes aspectos, debemos señalar que, en el día 6 del estudio (estado de equilibrio), con la formulación de 500 mg amoxicilina T.I.D., el tiempo que permanecieron las concentraciones plasmáticas por debajo de la MIC fue de 3,5 horas contra 4,7 horas por debajo de la MIC en el caso de 750 mg B.I.D.. La diferencia entre ambas formulaciones fue de solo 72 minutos.

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue evaluar, en voluntarios sanos, el comportamiento de la formulación de 750 mg de Amoxicilina B.I.D. en tabletas dispersibles contra la formulación estándar de 500 mg en cápsulas, T.I.D. El estudio se realizó en nueve voluntarios, siendo un estudio de dos vías, entrecruzado. Ambas formulaciones fueron administradas a los voluntarios durante un lapso de 6 días consecutivos. Se consideró de un período de lavado de cuatro semanas antes de cambiar de formulación. Los resultados obtenidos en este estudio no difieren grandemente de los encontrados en un estudio realizado en la Unidad de Farmacología Clínica BIOS de Surrey, Inglaterra y utilizado por la firma Merck, fabricante del Flemoxon^{MR} a los fines de registro sanitario (Pickup M.E.; Kikpatrick C.T. y Barrington, B.M.). Sin embargo ese estudio se realizó analizando la farmacocinética de dosis única en los días 1, 6 y 7 del tratamiento mientras que nuestro estudio analizó la farmacocinética de dosis múltiples en los días 1 y 6 del tratamiento durante un período de 24 horas.

Aún cuando en el presente estudio están analizados los resultados farmacocinéticos del Día 1 del tratamiento, es el análisis en el estado de equilibrio el que arroja mayores datos. Como ya habíamos señalado con anterioridad, dada la vida media de eliminación relativamente corta que tiene este medicamento, el estado de equilibrio se alcanza rápidamente y las concentraciones mínimas pre dosis son cercanas a cero. Las concentraciones plasmáticas máximas promedio alcanzadas con el régimen de 750 mg B.I.D. fueron significativamente mayores tanto en el día 1 como en el día 6, lo cual da pie a una interesante discusión acerca de las implicaciones que esto conlleva. Existe la creencia generalizada de que con los antibióticos beta lactámicos no importa el régimen utilizado para su administración porque todos ellos proporcionan concentraciones

plasmáticas superiores a las requeridas para eliminar a los microorganismos patógenos (Kunin C.M.,1981). Existen diferentes parámetros de medición de eficacia de un antibiótico que tienen que ver con la concentración plasmática máxima alcanzada, uno de ellos es lo que se conoce como Índice de Intensidad (I.I.) que consiste en una comparación basada en la capacidad que tiene la Cmax alcanzada de exceder la MIC (Schumacher G.E., 1983).

En nuestro estudio, si calculamos los valores de I.I. para ambas formulaciones en el día 6 (estado de equilibrio) tenemos que en el caso de 750 mg B.I.D. es 1,3 veces mayor que para la formulación de 500 mg T.I.D.

Otro parámetro que pudiera medir la eficacia de un antibiótico es la relación Cmax / MIC (Nicolau D.P.; Quintiliani R. y Nightingale C.H., 1995). En nuestro estudio esta relación resulta 1,5 veces mayor en el caso de 750 mg B.I.D.

Es decir, si tomamos en consideración lo anterior, la formulación 750 mg B.I.D. debería resultar por lo menos tan o más eficaz que la formulación de 500 mg T.I.D. en cuanto a la erradicación de los patógenos más frecuentemente asociados a infecciones del tracto respiratorio superior y oídos.

Con respecto a la Cmax alcanzada, recientemente Lister P.D. y colaboradores publicaron un trabajo donde utilizaban cultivos microbiológicos de cepas de pneumococcus no susceptibles a penicilinas. Durante la fase de crecimiento logarítmico de los cultivos, expusieron a los mismos a concentraciones máximas pico de amoxicilina de 6 y 9 µg/ml cada 12 horas, simulando una vida media de eliminación de 1,6 horas (muy similar a la encontrada por nosotros en nuestro estudio). Estos autores encontraron que bastaba alcanzar una Cmax de 9 µg/ml (muy inferior a los 13,3 µg/ml de Cmax encontrados por nosotros) cada 12 horas para erradicar todas las cepas utilizadas incluso las resistentes a penicilina.

El promedio geométrico del Área bajo la Curva (AUC_{0-24h}) para la formulación de 750 mg fue de 107,5% de la de la Amoxicilina 500 mg (90% CI= 104,1 - 111,0). Este valor se encuentra dentro del intervalo de 80% a 125% propuesto por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos por lo que podemos concluir que, tomando en cuenta el parámetro de AUC_{0-24h} , la formulación de Amoxicilina 750 mg B.I.D. (tabletas dispersibles) es bioequivalente a la formulación de Amoxicilina 500 mg T.I.D. (cápsulas) para la extensión de la absorción. Para muchos autores el valor de AUC es el parámetro farmacocinético principalmente asociado a la eficacia del antibiótico, siendo la relación AUC / MIC lo importante. Según esto y según lo encontrado por nosotros para los valores de AUC_{0-24h} , la formulación 750 mg B.I.D. debería ser igualmente eficaz que la formulación convencional de 500 mg T.I.D.

La media aritmética del tiempo que pasan las concentraciones plasmáticas por debajo de la Concentración Inhibitoria Mínima o MIC ($TMIC_{0-24h}$) fue de 4,7 horas y de 3,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D. y 500 mg T.I.D., respectivamente ($p=0,05$). Este hallazgo de que el $TMIC_{0-24h}$ es mayor para la formulación de 750 mg pareciera estar en discrepancia con la idea de que esta formulación fuera tan efectiva como la estándar en cuanto a su efecto bactericida. Como ya señalamos anteriormente, la diferencia entre ambos es de 72 min. En comunicación personal obtenida del Dr. George McCracken (1998), este profesional duda de que para el tratamiento de la otitis

media, una diferencia de tan solo 72 minutos tenga relevancia clínica ya que el tiempo que permanece la concentración plasmática por encima del valor de la MIC es mayor que el 50-60% del intervalo de dosificación usado, lo cual, según lo descrito por Seikel K. y colaboradores (1997) y Craig W.A. y Andes D (1996), produciría una erradicación casi total de los patógenos.

Todo lo anteriormente discutido se correlaciona perfectamente con lo descrito en la literatura para estudios clínicos. Desde la década de los ochenta existen trabajos clínicos que demuestran que es igual utilizar la dosificación de 750 mg amoxicilina B.I.D. que la ampliamente conocida de 500 mg T.I.D. (Daschner F.D. y colaboradores, 1981; Bain J. y colaboradores, 1985; Principi N. y colaboradores, 1986; Valtonen M. y colaboradores, 1986; Pukander J. S. y colaboradores 1993; Peyramond D. y colaboradores, 1996; Martin A. y colaboradores, 1998).

En condiciones de igualdad de eficacia para ambas formulaciones, existe una ventaja adicional en el uso de la formulación 750 mg B.I.D.. Al disminuir el número de dosis en un régimen terapéutico indiscutiblemente, se logra un mejor cumplimiento del tratamiento por el paciente y disminuye del costo del tratamiento (Schentag J.J. y colaboradores, 1986; Cockburn J. y colaboradores, 1987; Eisen S.A y colaboradores, 1990; Cohen R. y colaboradores, 1996). El primer aspecto incrementa su importancia tratándose de pacientes pediátricos. El aspecto económico, por otra parte, cobra importancia en los momentos actuales tanto para pacientes asegurados como no asegurados y especialmente en pacientes de bajos recursos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bain J, Murphy E, Ross F. "Acute otitis media: clinical course among children who received a short course of high dose antibiotics". Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1985; 221: 1243-1246.
2. Cockburn J, Reid AL, Bowman JA, Sanson-Fischer RW. "Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice". Med. J. Aust. 1987; 147: 324-328.
3. Cohen R, Levy C, Doit C, DeLaRocque F, Boucherat M, Fitoussi F, Lanque J, Bingen E. "Six day amoxicillin vs. ten days penicillin V therapy for Group A streptococcal tonsillopharyngitis". Pediatr. Infect. Dis. J. 1996; 15: 678-682.
4. Craig WA, Andres D. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media" Pediatr. Infect. Dis. J. 1996; 15: 255-259.
5. Daschner FD, Behre U, Dalhoff A. "Prospective clinical trial on the efficacy of amoxicillin administered b.i.d. or q.i.d. in children with respiratory tract infections" J. Int. Med. Res. 1981; 9: 274-276.

6. Eisen SA, Miller DX, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. "The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication" *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1831-1834.
7. Konishi T. "Pharmacokinetic profile of antimicrobial agents: penicillins" En: *Pharmacokinetics of antimicrobial agents: principles, methods, applications.* 1993.
8. Kuemmerle HP, Murakawa T, Nightingale CH, editores. *Ecomed verlagsgesellschaft mbH & Co, Alemania.* pp 43.
9. Kunin CM. "Dosage schedules of antimicrobials agents: an historical review". *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3: 4-11.
10. Lister PD, Pong A, Chartraund SA, Saunders CO. "Rationale behind high dose amoxicillin therapy for acute otitis media due to penicillin non susceptible pneumococci: support from in vitro pharmacodynamic studies". *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1926-1932.
11. Martin A, Tatá JG, Blanco E. "Estudio comparativo de amoxicilina en dos vs tres tomas al día en el tratamiento de infecciones respiratorias superiores en el niño". *Rev. Enf. Infec. Ped. México* 1998; 11: 7-9.
12. Mc Cracken GH, Comunicación personal. 1998.
13. NCCLS Normativa para la puesta en práctica del estudio de susceptibilidad antimicrobiana: Octavo Suplemento Informativo, 1998. M100-SS 18: 75-85.
14. Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. "Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician". *Medical Clinics of North America* 1995; 79: 477-495.
15. Peyramond D, Portier H, Geslin P. Cohen R. "Six days amoxicillin vs ten days penicillin V for Group A beta haemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a french multicentre, open, label, randomized study" *Scand. Infect. Dis.* 1996; 28: 497-501.
16. Pickup ME, Kikpatrick CT, Burrington B.M. "Estudio farmacocinético de cuatro formulas de amoxicilina en 16 voluntarios". Material para registro. Merck.
17. Pukander JS, Jero JP, Kaprio CA, Sorri MJ. "Clarithomycin vs amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 118-121.
18. Principi N, Marchisio P, Bigalli L, Massironi E. "Amoxicillin twice daily in the treatment of acute otitis media in infants and children" *Eur. J. Pediatr.* 1986; 145: 522-525.

19. Schentag JJ, De Angelis C, Swanson DJ. "Dual individualization with antibiotics". En *Applied Pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*. 1986. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editores. Applied Therapeutics Inc., Estados Unidos. pp. 463.
20. Schumacher GE. "Pharmacokinetics and microbiologic evaluation of dosage

que es el valor aceptado por el Comité Nacional de Standard para Laboratorios Clínicos (NCCLS) para cepas con resistencia intermedia de la mayoría de los patógenos presentes en las otitis medias agudas y en las infecciones del tracto respiratorio superior (NCCLS, 1998). Tomando este valor de la MIC podemos calcular el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas se encuentran por debajo del MIC en cada caso y otros parámetros que tienen que ver con la relación que existe entre la concentración pico alcanzada y el MIC y los tres parámetros entre sí para ambas formulaciones. Esto nos permitirá evaluar la eficacia del tratamiento con ambos regímenes.

Antes de entrar en la discusión de éstos y otros interesantes aspectos, debemos señalar que, en el día 6 del estudio (estado de equilibrio), con la formulación de 500 mg amoxicilina T.I.D., el tiempo que permanecieron las concentraciones plasmáticas por debajo de la MIC fue de 3,5 horas contra 4,7 horas por debajo de la MIC en el caso de 750 mg B.I.D.. La diferencia entre ambas formulaciones fue de solo 72 minutos.

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue evaluar, en voluntarios sanos, el comportamiento de la formulación de 750 mg de Amoxicilina B.I.D. en tabletas dispersibles contra la formulación estándar de 500 mg en cápsulas, T.I.D. El estudio se realizó en nueve voluntarios, siendo un estudio de dos vías, entrecruzado. Ambas formulaciones fueron administradas a los voluntarios durante un lapso de 6 días consecutivos. Se consideró de un período de lavado de cuatro semanas antes de cambiar de formulación. Los resultados obtenidos en este estudio no difieren grandemente de los encontrados en un estudio realizado en la Unidad de Farmacología Clínica BIOS de Surrey, Inglaterra y utilizado por la firma Merck, fabricante del Flemoxon^{MR} a los fines de registro sanitario (Pickup M.E.; Kikpatrick C.T. y Barrington, B.M.). Sin embargo ese estudio se realizó analizando la farmacocinética de dosis única en los días 1, 6 y 7 del tratamiento mientras que nuestro estudio analizó la farmacocinética de dosis múltiples en los días 1 y 6 del tratamiento durante un período de 24 horas.

Aún cuando en el presente estudio están analizados los resultados farmacocinéticos del Día 1 del tratamiento, es el análisis en el estado de equilibrio el que arroja mayores datos. Como ya habíamos señalado con anterioridad, dada la vida media de eliminación relativamente corta que tiene este medicamento, el estado de equilibrio se alcanza rápidamente y las concentraciones mínimas pre dosis son cercanas a cero. Las concentraciones plasmáticas máximas promedio alcanzadas con el régimen de 750 mg B.I.D. fueron significativamente mayores tanto en el día 1 como en el día 6, lo cual da pie a una interesante discusión acerca de las implicaciones que esto conlleva.

Existe la creencia generalizada de que con los antibióticos beta lactámicos no importa el régimen utilizado para su administración porque todos ellos proporcionan concentraciones plasmáticas superiores a las requeridas para eliminar a los microorganismos patógenos (Kunin C.M.,1981). Existen diferentes parámetros de medición de eficacia de un antibiótico que tienen que ver con la concentración plasmática máxima alcanzada, uno de ellos es lo que se conoce como Índice de Intensidad (I.I.) que consiste en una comparación basada en la capacidad que tiene la Cmax alcanzada de exceder la MIC (Schumacher G.E., 1983).

En nuestro estudio, si calculamos los valores de I.I. para ambas formulaciones en el día 6 (estado de equilibrio) tenemos que en el caso de 750 mg B.I.D. es 1,3 veces mayor que para la formulación de 500 mg T.I.D.

Otro parámetro que pudiera medir la eficacia de un antibiótico es la relación Cmax / MIC (Nicolau D.P.; Quintiliani R. y Nightingale C.H., 1995). En nuestro estudio esta relación resulta 1,5 veces mayor en el caso de 750 mg B.I.D.

Es decir, si tomamos en consideración lo anterior, la formulación 750 mg B.I.D. debería resultar por lo menos tan o más eficaz que la formulación de 500 mg T.I.D. en cuanto a la erradicación de los patógenos más frecuentemente asociados a infecciones del tracto respiratorio superior y oídos.

Con respecto a la Cmax alcanzada, recientemente Lister P.D. y colaboradores publicaron un trabajo donde utilizaban cultivos microbiológicos de cepas de pneumococcus no susceptibles a penicilinas. Durante la fase de crecimiento logarítmico de los cultivos, expusieron a los mismos a concentraciones máximas pico de amoxicilina de 6 y 9 µg/ml cada 12 horas, simulando una vida media de eliminación de 1,6 horas (muy similar a la encontrada por nosotros en nuestro estudio). Estos autores encontraron que bastaba alcanzar una Cmax de 9 µg/ml (muy inferior a los 13,3 µg/ml de Cmax encontrados por nosotros) cada 12 horas para erradicar todas las cepas utilizadas incluso las resistentes a penicilina.

El promedio geométrico del Área bajo la Curva (AUC_{0-24h}) para la formulación de 750 mg fue de 107,5% de la de la Amoxicilina 500 mg (90% CI= 104,1 - 111,0). Este valor se encuentra dentro del intervalo de 80% a 125% propuesto por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos por lo que podemos concluir que, tomando en cuenta el parámetro de AUC_{0-24h} , la formulación de Amoxicilina 750 mg B.I.D. (tabletas dispersibles) es bioequivalente a la formulación de Amoxicilina 500 mg T.I.D. (cápsulas) para la extensión de la absorción. Para muchos autores el valor de AUC es el parámetro farmacocinético principalmente asociado a la eficacia del antibiótico, siendo la relación AUC / MIC lo importante. Según esto y según lo encontrado por nosotros para los valores de AUC_{0-24h} , la formulación 750 mg B.I.D. debería ser igualmente eficaz que la formulación convencional de 500 mg T.I.D.

La media aritmética del tiempo que pasan las concentraciones plasmáticas por debajo de la Concentración Inhibitoria Mínima o MIC ($TMIC_{0-24h}$) fue de 4,7 horas y de 3,5 horas para la formulación de 750 mg B.I.D. y 500 mg T.I.D.,

respectivamente ($p=0,05$). Este hallazgo de que el $TMIC_{0-24h}$ es mayor para la formulación de 750 mg pareciera estar en discrepancia con la idea de que esta formulación fuera tan efectiva como la estándar en cuanto a su efecto bactericida. Como ya señalamos anteriormente, la diferencia entre ambos es de 72 min. En comunicación personal obtenida del Dr. George McCracken (1998), este profesional duda de que para el tratamiento de la otitis media, una diferencia de tan solo 72 minutos tenga relevancia clínica ya que el tiempo que permanece la concentración plasmática por encima del valor de la MIC es mayor que el 50-60% del intervalo de dosificación usado, lo cual, según lo descrito por Seikel K. y colaboradores (1997) y Craig W.A. y Andes D (1996), produciría una erradicación casi total de los patógenos.

Todo lo anteriormente discutido se correlaciona perfectamente con lo descrito en la literatura para estudios clínicos. Desde la década de los ochenta existen trabajos clínicos que demuestran que es igual utilizar la dosificación de 750 mg amoxicilina B.I.D. que la ampliamente conocida de 500 mg T.I.D. (Daschner F.D. y colaboradores, 1981; Bain J. y colaboradores, 1985; Principi N. y colaboradores, 1986; Valtonen M. y colaboradores, 1986; Pukander J. S. y colaboradores 1993; Peyramond D. y colaboradores, 1996; Martin A. y colaboradores, 1998).

En condiciones de igualdad de eficacia para ambas formulaciones, existe una ventaja adicional en el uso de la formulación 750 mg B.I.D.. Al disminuir el número de dosis en un régimen terapéutico indiscutiblemente, se logra un mejor cumplimiento del tratamiento por el paciente y disminuye del costo del tratamiento (Schentag J.J. y colaboradores, 1986; Cockburn J. y colaboradores, 1987; Eisen S.A y colaboradores, 1990; Cohen R. y colaboradores, 1996). El primer aspecto incrementa su importancia tratándose de pacientes pediátricos. El aspecto económico, por otra parte, cobra importancia en los momentos actuales tanto para pacientes asegurados como no asegurados y especialmente en pacientes de bajos recursos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bain J, Murphy E, Ross F. "Acute otitis media: clinical course among children who received a short course of high dose antibiotics". Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1985; 221: 1243-1246.
2. Cockburn J, Reid AL, Bowman JA, Sanson-Fischer RW. "Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice". Med. J. Aust. 1987; 147: 324-328.
3. Cohen R, Levy C, Doit C, DeLaRocque F, Boucherat M, Fitoussi F, Lanque J, Bingen E. "Six day amoxicillin vs. ten days penicillin V therapy for Group A streptococcal tonsillopharyngitis". Pediatr. Infect. Dis. J. 1996; 15: 678-682.
4. Craig WA, Andres D. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media" Pediatr. Infect. Dis. J. 1996; 15: 255-259.

5. Daschner FD, Behre U, Dalhoff A. "Prospective clinical trial on the efficacy of amoxicillin administered b.i.d. or q.i.d. in children with respiratory tract infections" *J. Int. Med. Res.* 1981; 9: 274-276.
6. Eisen SA, Miller DX, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. "The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication" *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1831-1834.
7. Konishi T. "Pharmacokinetic profile of antimicrobial agents: penicillins" En: *Pharmacokinetics of antimicrobial agents: principles, methods, applications.* 1993.
8. Kuemmerle HP, Murakawa T, Nightingale CH, editores. *Ecomed verlagsgesellschaft mbH & Co, Alemania.* pp 43.
9. Kunin CM. "Dosage schedules of antimicrobials agents: an historical review". *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3: 4-11.
10. Lister PD, Pong A, Chartraund SA, Saunders CO. "Rationale behind high dose amoxicillin therapy for acute otitis media due to penicillin non susceptible pneumococci: support from in vitro pharmacodynamic studies". *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1926-1932.
11. Martin A, Tatá JG, Blanco E. "Estudio comparativo de amoxicilina en dos vs tres tomas al día en el tratamiento de infecciones respiratorias superiores en el niño". *Rev. Enf. Infec. Ped. México* 1998; 11: 7-9.
12. Mc Cracken GH, Comunicación personal. 1998.
13. NCCLS Normativa para la puesta en práctica del estudio de susceptibilidad antimicrobiana: Octavo Suplemento Informativo, 1998. M100-SS 18: 75-85.
14. Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. "Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician". *Medical Clinics of North America* 1995; 79: 477-495.
15. Peyramond D, Portier H, Geslin P, Cohen R. "Six days amoxicillin vs ten days penicillin V for Group A beta haemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a french multicentre, open, label, randomized study" *Scand. Infect. Dis.* 1996; 28: 497-501.
16. Pickup ME, Kikpatrick CT, Burrington B.M. "Estudio farmacocinético de cuatro formulas de amoxicilina en 16 voluntarios". Material para registro. Merck.
17. Pukander JS, Jero JP, Kaprio CA, Sorri MJ. "Clarithromycin vs amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 118-121.

18. Principi N, Marchisio P, Bigalli L, Massironi E. "Amoxicillin twice daily in the treatment of acute otitis media in infants and childrens" *Eur. J. Pediatr.* 1986; 145: 522-525.
19. Schentag JJ, De Angelis C, Swanson DJ. "Dual individualization with antibiotics". En *Applied Pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring.* 1986. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editores. Applied Therapeutics Inc., Estados Unidos. pp. 463.
21. 20.Schumacher GE. "Pharmacokinetics and microbiologic evaluation of dosage