

R.10543

T 832



C/. Profesor García González, s/n.
Teléfono: (95) 455 67 24 - 26
Fax: (95) 423 37 65
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

DISEÑO Y VALIDACION DE UN METODO GRAFICO
PARA EL CALCULO POSOLOGICO DE ANTIBIOTICOS
AMINOGLUCOSIDOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
RENAL CRONICA SOMETIDOS A HEMODIALISIS

A handwritten signature in black ink, enclosed in a large, loopy oval shape.

Memoria presentada por José Pablo Quintero
García para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Sevilla, Septiembre de 1994



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

C/. Profesor García González, s/n.
Teléfono: (95) 455 67 24 - 26
Fax: (95) 423 37 65
41012 SEVILLA (ESPAÑA)

MANUEL VALERA MACKAY, Doctor en Farmacia y Licenciado en Ciencias Químicas, Profesor Asociado de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla
Y

JESUS SANCHEZ BURSON, Doctor en Farmacia por La Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN: Que la memoria para optar al grado de Doctor, realizada por el Licenciado en Farmacia José Pablo Quintero García, cuyo título es "Diseño y validación de un método gráfico para el cálculo posológico de antibióticos aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis", ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Para que conste y a petición del interesado, se firma el presente en Sevilla a doce de Septiembre de mil novecientos noventa y cuatro.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
CENTRO DE INVESTIGACIONES

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la
de esta Universidad desde el día
hasta el día

Sevilla de

de 19

EL DIRECTOR DE

187
15 SET. 1994

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alonso Roffio

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Manuel Valera Mackay y Jesús Sánchez Bursón por su acertada dirección y ayuda constante, así como por el interés que en todo momento han demostrado hacia este trabajo.

Al Dr. José Antonio Mayor Gallego del Departamento de Estadística e Investigación Operativa por su aportación en la solución de problemas matemáticos y estadísticos.

A Inmaculada Pérez Fernández de Liger por su colaboración en la realización de algunos aspectos técnicos e informáticos.

Al Servicio de Nefrología y Hemodiálisis del Hospital Virgen del Rocío y de la Clínica Santa Isabel por su ayuda y facilidad que me han prestado en la selección y monitorización de los pacientes y en especial a Carmen Giraldo Rodríguez, supervisora de la unidad de Nefrología del Hospital Virgen del Rocío.

Finalmente agradezco a todo el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y a todos aquellos que han contribuido a la realización del presente trabajo.

de origen desconocido.	26
1.1.6.2 Infecciones abdominales o ginecológicas.	27
1.1.6.3 Neumonías intrahospitalarias.	27
1.1.6.4 Endocarditis bacteriana.	28
1.1.6.5 Infecciones estafilocócicas.	28
1.1.6.6 Infecciones urinarias altas.	29
1.1.6.7 Profilaxis de infecciones quirúrgicas abdominales y ginecológicas.	29
1.1.6.8 Supresión de la flora intestinal.	30
1.1.7 Aspectos particulares de los principales aminoglucósidos.	30
1.1.7.1 Gentamicina.	30
1.1.7.2 Tobramicina.	31
1.1.7.3 Netilmicina.	31
1.1.7.4 Amikacina.	32
1.1.8 Dosificación.	32
1.2 Insuficiencia Renal Crónica (IRC)	37
1.2.1 Concepto.	37
1.2.2 Fisiopatología.	38
1.2.3 Valoración de la función renal.	39

1.3 Hemodiálisis.	41
1.3.1 Historia.	41
1.3.2 Concepto.	41
1.3.3 Elementos necesarios para la realización de la hemodiálisis.	43
1.3.3.1 Acceso vascular.	43
1.3.3.2 Dializadores.	44
1.4 Principios cinéticos de la diálisis	48
1.4.1 Transporte de masa a través de las membranas semipermeables aplicada a la diálisis.	48
1.4.2 Transporte de solutos por difusión.	49
1.4.3 Transporte de solutos por convección.	56
1.4.4 Aclaramiento y Dialisancia.	60
1.4.5 Factores que modifican el aclaramiento de los dializadores.	64
1.4.5.1 Propiedades fisico-químicas de las membranas.	64
1.4.5.2 Tasa de ultrafiltración.	65
1.4.5.3 Desgasificación del líquido de diálisis.	65
1.4.5.4 Constituyentes de la sangre.	66

1.4.6 Farmacocinética de la hemodiálisis.	66
1.5 Farmacocinética de los aminoglucósidos en hemodiálisis.	67
1.5.1 Período interdialítico.	69
1.5.2 Período intradialítico.	71
1.6 Objetivo.	75
2.- <u>MATERIAL Y METODO</u>	79
2.1 Consideraciones teóricas.	79
2.2 Elaboración de las gráficas.	86
2.2.1 Gráfica 1.	86
2.2.2 Gráfica 3.	86
2.2.3 Gráficas 4 y 5.	90
2.3 Análisis de las variables.	99
2.4 Casos prácticos.	122
2.4.1 Caso A.	122
2.4.2 Caso B.	129
2.5 Casos clínicos.	134
2.5.1 Primer caso clínico.	134
2.5.2 Segundo caso clínico.	136
2.6 Validación del método.	138
3.- <u>RESULTADOS</u>	144
3.1 Casos prácticos.	144
3.1.1 Caso A.	144

3.1.2 Caso B.	150
3.2 Casos clínicos.	155
3.2.1 Primer caso clínico.	155
3.2.2 Segundo caso clínico.	159
3.3 Validación del método.	163
4.- <u>DISCUSION DE LOS RESULTADOS</u>	170
5.- <u>CONCLUSION</u>	177
6.- <u>APENDICE</u>	182
7.- <u>BIBLIOGRAFIA</u>	184

INTRODUCCION

1.1.- ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS

1.1.1 Introducción

Los antibióticos aminoglucósidos constituyen una compleja familia compuesta por alrededor de 75-80 miembros, de los cuales sólo unos pocos tienen aplicación clínica.

Todos se caracterizan por tener una estructura química similar, que consiste en dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo hexagonal de aminociclitol con poder bactericida y un espectro de acción caracterizado por su actividad frente a gérmenes gram negativos y estafilococos. Estas características los hacen no necesitar el concurso de los mecanismos normales de defensa del organismo contra la infección, a diferencia de los bacteriostáticos, para destruir a los microorganismos sensibles. Ello es especialmente importante en pacientes granulocitopénicos o, en general, inmunodeprimidos, así como en infecciones de aquellas regiones anatómicas del organismo, como válvulas cardíacas, a las que las

defensas normales del organismo, en especial los neutrófilos, llegan con gran dificultad.

Sin embargo, tienen dos limitaciones muy importantes. En primer lugar su mayor o menor grado de oto y nefrotoxicidad y en segundo lugar el escaso margen entre las dosis terapéuticas y tóxicas⁽¹⁾. Debido a estos inconvenientes se han realizado esfuerzos constantes, aunque con éxito limitado, por desplazarlos del arsenal terapéutico en favor de otros antibióticos como ureidopenicilinas, cefalosporinas, monobactamas, quinolonas y otros.

1.1.2. Historia

El primer antibiótico de esta familia que se introdujo en terapéutica fue la estreptomina en 1944, aislada por Waksman del *Streptomyces griseus*⁽²⁾. Constituyó el primer antibiótico eficaz en el tratamiento de la tuberculosis, aunque pronto aparecieron resistencias que limitaron su utilidad. Los aminoglucósidos que se introdujeron en los años siguientes, como la Neomicina por el propio Waksman en

1.949 a partir de *Stromyces gradiae*, la Framicetina y la Paromomicina, resultaron demasiado tóxicos para ser utilizados por vía parenteral. En 1.957 aparece, en Japón, la Kanamicina, que en poco tiempo, y por su mejor tolerancia, se convirtió en el aminoglucósido de elección para las infecciones por gran negativos. Seis años después, en 1.963, Weinstein⁽³⁾ descubre la Gentamicina, que la obtiene a partir de la *Micromonospora monospora*, a la que puede considerarse como el primer de los "nuevos aminoglucósidos". Después siguieron otros varios como la Tobramicina, la Amikacina y la Netilmicina.

De acuerdo con la época en que fueron introducidos en terapéutica, y otras características no siempre definidas, algunos autores han clasificado los aminoglucósidos - de manera semejante a como se hace con las cefalosporinas- en tres generaciones (Tabla I). La primera generación comprende la Estreptomina, Neomicina, Framicetina, Kanamicina y Paromomicina. Esta generación se caracteriza por que su espectro de acción es limitado, no alcanzando a *Pseudomona aeruginosa*; suscitan la aparición de resistencia con rapidez y son

moderadamente tóxicas. La segunda generación, inaugurada con la introducción de la Gentamicina en 1.963, comprende, además la Tobramicina, la Sisomicina y la Dibekacina. Estos antibióticos tienen un espectro de acción más amplio siendo eficaces contra *Pseudomona aeruginosa*; suscitan la aparición de menos resistencias y tienen menor toxicidad que los aminoglucósidos de primera generación. Por último los de la tercera generación como la Amikacina (1.972), derivado acetilado de la Kanamicina y la Netilmicina (1.975) derivado etilado de la Sisomicina son inactivados por muy pocas enzimas por lo que la aparición de cepas resistentes es mucho menos común. Tienen idénticos espectros de acción que los de la segunda generación; sin embargo, son activos contra muchas cepas de microorganismos que han desarrollado resistencias frente a los de primera y segunda generación. La Dactomicina apareció en 1.987 es tan poco tóxico como los de la tercera generación pero como los de la primera generación no es eficaz contra *Pseudomona aeruginosa*.

Tabla I CLASIFICACION DE LOS AMINOGLUCOSIDOS

1ª Generación	Estreptomina	1944
	Neomicina	1949
	Framicetina	1950
	Kanamicina	1957
	Paromomicina	1950
2ª Generación:	Gentamicina	1963
	Tobramicina	1971
	Sisomicina	1970
	Dibekacina	1971
3ª Generación:	Amikacina	1972
	Netilmicina	1975
	B B K 311	1979
	Dactomicina	1978

1.1.3 Farmacocinética

1.1.3.1 Administración

Los aminoglucósidos no se absorben por vía oral. Así pues, sólo se administran por esta vía cuando interesa que su efecto quede circunscrito al tubo digestivo.

La absorción de los aminoglucósidos por vía intramuscular es completa y rápida. Los máximos niveles séricos se alcanzan al cabo de 30 a 60 minutos⁽⁴⁾. Interesa que, para la Gentamicina, Tobramicina y Netilmicina los picos oscilen entre 7-10 $\mu\text{g/mL}$, sin superar los 12 $\mu\text{g/mL}$ para evitar toxicidad. En el caso de la Amikacina, los picos deben situarse alrededor de los 20 $\mu\text{g/mL}$ y no debe de exceder de los 35 $\mu\text{g/mL}$ por la misma razón. Los aminoglucósidos suelen administrarse, también, por vía intravenosa en infusiones de 20 a 30 minutos de duración. Esta vía está especialmente indicada en pacientes con shock o riesgo del mismo, ya que éste, al disminuir la perfusión muscular dificulta su absorción.

1.1.3.2 Distribución

El volumen de distribución de los aminoglucósidos corresponde, casi exactamente, al espacio extracelular. Apenas se fijan a las proteínas, en cambio, un 10% se unen a los hematíes. Pasan de inmediato al espacio vascular y, algo más lentamente al líquido intersticial de los tejidos. El nivel de aminoglucósidos en este

líquido es equivalente, una vez alcanzado el período de estado estacionario, al nivel medio del espacio vascular. Sin embargo, las fluctuaciones son menores, pues ni los picos son tan altos ni los valles tan bajos. En cambio, por su tamaño, carácter básico y por que las células del organismo carecen de medio de transporte de aminoglucósidos, no penetran en el interior de las mismas y, por consiguiente, tampoco actúan in vivo sobre los microorganismos capaces de sobrevivir en interior de éstas. Las células del túbulo proximal renal, constituyen una excepción, ya que cuentan con un mecanismo de transporte, capaz de conseguir una concentración intracelular muchas veces superior a la del líquido intersticial y a la sérica. Como consecuencia, se acumulan en los lisosomas, que se destruyen y, además de presentar efectos tóxicos originan la eliminación urinaria de enzimas lisosómicos como la alaninaminopeptidasa y la beta-glucoronidasa⁽⁵⁾.

Atraviesan la pleura, el peritoneo y el pericardio bastante bien y alcanzan concentraciones en ella alrededor del 50%. Niveles semejantes consiguen en la

sinovial, en la bilis y en la placenta. En cambio en la leche materna llegan al 100 % de las concentraciones séricas.

No alcanzan niveles terapéuticos en el líquido cefaloraquídeo, próstata, humor vítreo o esputo. La barrera hematoencefálica determina que los niveles lipourales no superen el 20 % de los séricos lo que ha motivado su administración intratecal. La barrera lipídica prostática limita igualmente, en gran medida, su llegada a esta glándula. En cuanto al ojo, mientras que en la córnea y en el humor acuoso se consiguen niveles semejantes a los plasmáticos, no ocurre lo mismo en el vítreo en el que los niveles sólo son del 40 % . Las concentraciones en el esputo son muy bajas y en las salivas nulas.

1.1.3.3 Metabolismo y excreción

Los aminoglucósidos no se metabolizan en absoluto por lo que son excretados sin haber experimentado modificación alguna. La excreción tiene lugar,

exclusivamente por filtración glomerular. Esta se realiza sin dificultades a pesar de que la superficie de los capilares glomerulares está cargada positivamente. Sin embargo, una vez que han alcanzado la luz del túbulo proximal, una parte de los mismos se reabsorbe, lo que explica que el aclaramiento de los mismos sea algo menor que el de creatinina (80 al 90%). Tal reabsorción depende de la unión de los aminoglucósidos a los fosfolípidos de carga negativa situado en el ribete en cepillo de la membrana de los túbulos proximales. Seguidamente ocurre la internalización de los mismos por pinocitosis⁽⁶⁾.

La reabsorción descrita explica que la excreción urinaria de los aminoglucósidos tenga lugar en dos fases. La primera es rápida, dura sólo 4 horas y afecta al 80 % de la dosis administrada. La segunda, en cambio es lenta, dura de 2 a 5 días y se encarga del 20% restante. Corresponde a la porción de aminoglucósido que se fijó a los túbulos renales y, en menor proporción, al oído interno. Este hecho, explica que, cuando se interrumpe la administración de aminoglucósidos, éstos se siguen eliminando por orina

durante 1-2 semanas.

1.1.4 Toxicidad

1.1.4.1 Nefrotoxicidad

Los aminoglucósidos se reabsorben en el ribete en cepillo del túbulo proximal. El primer paso consiste en la unión de estos antibióticos, de carácter policatiónico, al fosfatidilinositol de la membrana, que tiene carga negativa. Luego se produce la internalización por un proceso de pinocitosis. Los aminoglucósidos son capturados por los lisosomas a favor de la fuerte carga negativa que existe en el interior de los mismos acumulándose en ellos hasta alcanzar concentraciones de 10- 50 veces superior a las séricas. Como expresión del acumulo lisosomal de aminoglucósidos se produce lisosonuria con detección en la orina de enzimas de esta procedencia tales como la alaninaminopeptidasa, beta-D-glucorononidasa, beta-galactosidasa y fosfatasa alcalinas. Así, pues, la lisosonuria denota, en principio la administración de aminoglucósidos mas que un efecto tóxico renal. A

medida que el proceso progresa, aparecen en el interior de los lisosomas unas estructuras laminares concéntricas que reciben la denominación de cuerpos mieloides⁽⁷⁾⁽⁸⁾. El acumulo excesivo de los aminoglucósidos en los lisosomas conduce a la ruptura de éstos. Entonces se liberan dichos antibióticos y las enzimas lisosómicas que pasan al citoplasma de las células tubulares proximales, con lo cual se producen efectos extralisosómicos en las mitocondrias.

A este respecto destaca la inhibición de la fosfolipasa C, que es un fosfatidilinositol específico. Esta enzima participa de forma decisiva en las primeras etapas de la síntesis de las prostaglandinas y de la protaciclina. La carencia de prostaglandinas vasodilatadoras permite el predominio vasoconstrictor de la angiotensina II, con vasoconstricción arteriolar y descenso de la filtración glomerular. Como consecuencia de lo dicho se comprende que, cuando los aminoglucósidos originan efectos tóxicos renales, la primera manifestación clínica consiste en insuficiencia renal con reducción de la capacidad de concentración, que primero cursa sin oliguria, aparición en la de

beta-2-microglobulina, proteinuria y cilindruria, además de las enzimas lisosómicas ya citadas y necrosis tubular después. Sólo más adelante puede aparecer una insuficiencia renal oligúrica con elevación de la creatinina por afectación glomerular⁽⁹⁾.

La nefrotoxicidad aparece en el 5 al 10 % de los pacientes tratados con aminoglucósidos y es reversible. Está en relación con la altura de los niveles séricos y con la duración de la terapéutica, es decir, probablemente, con la dosis total. Por eso, no suele aparecer hasta al cabo de 5 a 7 días de iniciada la terapéutica. Ocasionalmente, lo hace después de la suspensión de la misma, a causa de la persistencia de los aminoglucósidos en la cortical renal. La toxicidad renal varía de unos aminoglucósidos a otros. Los más tóxicos son la neomicina, por lo que no se emplea por vía parenteral, y la kanamicina que ha quedado anticuada y apenas se utiliza ya. La gentamicina es más nefrotóxica que la tobramicina y, a dosis equiparables a la amikacina. Los menos nefrotóxicos son, probablemente, la estreptomycinina, hoy día con pocas aplicaciones, la netilmicina y la amikacina, pero las

diferencias son sólo de matiz⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

1.1.4.2 Ototoxicidad

Todos los aminoglucósidos son más o menos ototóxicos⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Aunque en el animal de experimentación, la toxicidad puede ser casi exclusivamente coclear o vestibular, en el ser humano se afectan ambas ramas del VIII par, aunque, según el aminoglucósido, algo más una que otra. El mecanismo de la toxicidad ótica depende, en primer lugar, del acumulo de los aminoglucósidos en la perilinfa y endolinfa, posiblemente por apetencia por el fosfatidilinositol bifosfato de estas estructuras, en donde muestran una vida media seis veces superior a la plasmática. Ulteriormente determinan la destrucción selectiva de las células ciliadas externas del órgano de Corti, especialmente de la localizada en la espiral basal, por una parte, y de las células ciliadas tipo I de la cúspide de las crestas ampulares (vestibulares) por la otra. Como ni las células cocleares ni las vestibulares se regeneran las lesiones, a diferencia de las renales son irreversibles. Posteriormente puede

ocurrir una degeneración retrógrada del nervio auditivo.

La frecuencia con que aparece perdida de la agudeza auditiva con traducción clínica oscila entre el 0,5 y 5 %. No es raro que la afectación auditiva sea, al principio, unilateral. No obstante, si se realiza audiometrías seriadas o por medio de potenciales acústicos evocados, se comprueba que la frecuencia subclínica es mucho más elevada. La toxicidad parece que se relaciona con los niveles séricos excesivos, en especial de los valles, así como la dosis total. Por eso, los tratamientos de más de quince días de duración no son recomendables. Además, la toxicidad es aditiva, es decir, que se suman cuando se repiten las tandas de aminoglucósidos. En tales casos, además, se ven afectadas las frecuencias más graves, con lo que aparece hipoacusia o sordera clínica. A consecuencia de la acumulación de los aminoglucósidos en la perilinfa y en la endolinfa, es posible que la toxicidad ótica aparezca después de haber suspendido la administración de estos antibióticos.

1.1.4.3 Bloqueo neuromuscular

El mecanismo responsable de la parálisis neuromuscular inducida por los aminoglucósidos es doble. Por una parte, estos antibióticos se oponen a la internalización del calcio en la región axonal presináptica, con lo cual inhiben la liberación de acetilcolina. Por la otra, se unen al receptor postsináptico de la acetilcolina, de modo que la respuesta muscular a ese neurotransmisor queda muy mermada. El efecto presináptico se puede evitar o contrarrestar con la administración de calcio; el postsináptico, en cambio, se trata con neostigmina. La neomicina, y en mayor grado la tobramicina, actúan fundamentalmente por acción presináptica, mientras que la estreptomicina y la netilmicina lo hacen los receptores postsinápticos de la acetilcolina⁽¹⁵⁾.

El bloqueo neuromuscular depende de que se alcancen concentraciones muy elevadas de aminoglucósidos. Ello sucede cuando estos antibióticos se administran muy rápidamente por vía intravenosa o cuando se espolvorea una cantidad elevada de los mismos

en alguna serosa, como la peritoneal, pues desde ella la absorción es muy rápida. Este efecto tóxico, sólo alcanza auténtica importancia en pacientes con miastenia y en botulismo. En ambos casos está contraindicado. También puede ocurrir desde la anestesia puesto que existe sinergia con los fármacos curarizantes o la succinilcolina que se administran durante ella. En este último caso, sin embargo, el problema queda reducido al prolongar algo más la respiración asistida. Aunque en la experimentación animal se ha demostrado que la aminoglucósidos son capaces de inhibir la contractilidad del músculo liso vascular del miocardio, este hecho carece de traducción clínica.

1.1.4.4 Factores que aumentan la toxicidad de los aminoglucósidos

El principal factor a tener en cuenta es la existencia de una nefropatía previa. Esto, como veremos más adelante, es un factor doble pues, por una parte, el riñón alterado es más sensible a la nefrotoxicidad de estos antibióticos y por otra parte si no se han

corregido correctamente los niveles posológicos se puede producir el consiguiente acúmulo de los mismos, agravando la toxicidad renal y produciendo ototoxicidad. Asimismo la asociación de antibióticos aminoglucósidos con otros fármacos nefrotóxicos como el cisplatino, la anfotericina b, la ciclosporina, la cefalotina y, probablemente las demás cefalosporinas de primera generación, aumentan mucho la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos⁽¹⁶⁾.

El riesgo de toxicidad es mayor en determinados grupos de pacientes como son los ancianos, por la reducción del aclaramiento de creatinina, sin elevación de la creatininemia, que ocurre en este grupo de población. También el riesgo es mayor en aquellas situaciones en las que se ha disminuido el volumen de distribución como ocurre en pacientes obesos o deshidratados. Este efecto también puede aparecer en tratamientos conjuntos con diuréticos potentes y además el ácido etacrínico estaría dotado, además de una nefrotoxicidad específica. Por último la anemia también puede fomentar la toxicidad por aumento de los niveles plasmáticos de estos antibióticos al reducirse la

fijación a los hematíes.

1.1.4.5. Factores que reducen los niveles de aminoglucósidos

Tienen importancia porque pueden disminuir el efecto terapéutico de estos antibióticos y son en situaciones en las que el volumen de distribución se encuentra anormalmente aumentado y son presencia de edemas, derrames (como líquido ascítico y pleural) y leucemias. También bajan los niveles en presencia de fiebre alta y en pacientes afectados de mucoviscidosis aunque no se sabe muy bien el mecanismo.

1.1.5. Espectro de acción in vitro

Al examinar su actividad in vitro, deben de tenerse en cuenta aquellas condiciones que modifican su actividad como es el pH, la concentración de iones divalentes, osmolaridad y presión parcial de oxígeno⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Por otra parte la actividad bacteriana in vitro no es siempre extrapolable a la desplegada in vivo, ya que no son activos contra aquellos gérmenes

capaces de sobrevivir en el interior de los macrófagos, pues estos antibióticos son incapaces de penetrar en las células de los organismos eucariotas.

Se consideran sensibles los gérmenes inhibidos por concentraciones inferiores a los 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el grupo de la gentamicina y de 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el de la amikacina.

Los aminoglucósidos son activos frente a la mayoría de los bacilos gram negativos aerobios, como *H. influenzae*, *E. Coli*, *Kleibsella sp.*, *Citrobácter sp.*, *Serratia sp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indolnegativos* (*P. morganii*, *vulgaris* y *rettgeri*), *P. aeruginosa* y *Acinetobácter calcoacéticus*. También los son frente a *S. aureus* y buen número de *S. epidermidis*. La estreptomina es activa frente a *Mycobacterium tuberculosis* y la paromomicina contra *Entamoeba histolítica intraluminal*.

Hay una serie de microorganismos contra los cuáles los aminoglucósidos no actúan y que interesa destacar. Entre ellos figuran: 1) gérmenes anaerobios, por falta

del mecanismo de transporte oxígeno dependiente, indispensable para que los aminoglucósidos atraviesen la pared celular bacteriana; 2) estreptococos: los aminoglucósidos sólo se utilizan en el tratamiento de la endocarditis enterocócica en combinación con los betalactámicos que, al permeabilizar la pared bacteriana, permiten que aquellos antibióticos lleguen a los ribosomas; 3) *Pseudomonas* spp. (con excepción de *P. aeruginosa*); 4) Espiroquetas; 5) Rickettsias; 6) Micoplasmas y 7) Hongos.

1.1.5.1. Asociaciones sinérgicas

En líneas generales cabe admitir que los betalactámicos y los aminoglucósidos son sinérgicos debido a que la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana por parte de los betalactámicos permita el mejor acceso de los aminoglucósidos a los ribosomas bacterianos. La sinergia se manifiesta también por una destrucción más rápida de los gérmenes, lo cual tiene particular importancia en ciertas infecciones, como la endocarditis, en que la esterilización rápida de las válvulas es vital para la conservación de las mismas.

Además de con los betalactámicos, los aminoglucósidos en general, y en particular la estreptomina y la gentamicina muestran acción sinérgica con la vancomicina; y la gentamicina, tobramicina, sisomicina y amikacina con el cotrimoxazol.

1.1.6 Indicaciones clínicas de los aminoglucósidos

1.1.6.1 Tratamiento inicial de la sepsis de origen desconocido

En presencia de un cuadro clínico de sepsis, cuyo germen causal se ignora y, por tanto, la sensibilidad del mismo, hay que administrar un tratamiento antibiótico empírico urgente, pues, en muchos casos, la gravedad del caso, impide esperar los resultados del laboratorio de microbiología. En tal caso, se precisa cubrir los bacilos gram negativos y el *Staphylococcus aureus*, que son los gérmenes más a menudo implicados. Para ello suele acudir a un betalactámico, en especial a una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima, moxalactam o ceftazidima, entre otros,

y combinarla con un aminoglucósido. En estos últimos años, algunos autores han intentado prescindir del aminoglucósido y sustituirlo por dos betalactámicos, por ejemplo una ureidopenicilina o aztreonam más una cefalosporina de tercera generación. Pero estas combinaciones no son sinérgicas y tampoco destruyen los gérmenes con tanta rapidez como la asociación aminoglucósido más betalactámico⁽¹⁹⁾.

1.1.6.2. Infecciones abdominales o ginecológicas

En ambos casos suelen estar implicados bacterias gram negativas para los que los aminoglucósidos encuentran una gran indicación. Sin embargo, no son activos frente a microorganismos anaerobios frecuentes en este tipo de infecciones por lo que hay que combinarlos con metonidazol o con clindamicina⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

1.1.6.3. Neumonías intrahospitalarias

Suelen ser debidas a gram negativos como *K. pneumoniae*, *Serratia* sp. y *P. aeruginosa*. Se emplean

los aminoglucósidos asociados a cefalosporinas de segunda o tercera generación⁽²²⁾.

1.1.6.4. Endocarditis bacteriana

En la endocarditis por enterococo suelen administrarse grande dosis de penicilina con estreptomicina. Cuando el enterococo es resistente a la estreptomicina se sustituye por la gentamicina o netilmicina. En la endocarditis por *Staphylococcus aureus* se asocia cloxacilina a la gentamicina o tobramicina. Si el *Staphylococcus* es meticilin-resistente, se recurre a la combinación vancomicina-tobramicina. En las endocarditis por gram negativos (*Pseudomonas*, *Serratia*) se combina amikacina con una cefalosporina de tercera generación o una ureidopenicilina⁽²³⁾.

1.1.6.5. Infecciones estafilocócicas

Se tratan, en general, con cloxacilina. Muchos autores preconizan asociar una aminoglucósido con el propósito de beneficiarse de la sinergia existente

entre ambos y de conseguir una destrucción bacteriana más rápida. Sin embargo, estos supuestos beneficios no se han demostrado en la práctica clínica⁽²³⁾.

1.1.6.6. Infecciones urinarias altas

Son casi siempre debidas a bacilos gram negativos y, por tanto pueden tratarse con aminoglucósidos, que son muy eficaces. En tal caso, hay que alcalinizar la orina y disminuir la osmolaridad aumentando la diuresis. Sin embargo, dada la toxicidad de los aminoglucósidos, y que la mayoría de los gérmenes responsables de las mismas suelen ser sensibles a otros antibióticos, muchos autores los utilizan como fármacos de reserva, por ejemplo el cotrimoxazol o la ampicilina, nos resultan útiles⁽²⁴⁾.

1.1.6.7. Profilaxis de infecciones quirúrgicas abdominales y ginecológicas.

La flora de estas vísceras, potencialmente capaz de generar infecciones con gram negativos y anerobios, por tanto, los aminoglucósidos pueden prevenir las

infecciones de los primeros⁽²⁵⁾.

1.1.6.8. Supresión de la flora intestinal

La neomicina es el aminoglucósido que, combinado con la nistatina suele utilizarse para conseguir la esterilización total de la zona intestinal en los pacientes granulocitopénicos. Cuando lo que se pretende destruir únicamente a la flora responsable de la elaboración de las aminos causante del coma hepático, que son los gram negativos, basta con la neomicina además de limpieza y lactulosa⁽²⁶⁾.

1.1.7 Aspectos particulares de los principales aminoglucósidos.

1.1.7.1 Gentamicina

Obtenida a partir de *Micromonospora purpúrea* fue introducida en terapéutica en 1963. Es algo más nefrotóxica que los otros nuevos aminoglucósidos y más ototóxica que la netilmicina. Por otra parte, resulta

inactivada por más enzimas que la tobramicina, netilmicina y, especialmente, que la amikacina, por lo que suelen hallarse bastantes cepas resistentes. Es algo más activa que la tobramicina contra las *Serratia* spp. y, en cambio, menos frente a la *P.aeruginosa*⁽¹⁶⁾.

Según diversos autores⁽²⁷⁾ la mayor nefrotoxicidad de la gentamicina no constituye un argumento en contra de su empleo, siempre que se dosifique con cuidado.

1.1.7.2 Tobramicina

Aislada del *Streptomyces tenebrarius*, es un aminoglucósido muy parecido a la gentamicina. Sin embargo, es algo menos nefrotóxico y resulta inactivado por una enzima menos que aquél pero, suele suscitar, también, la aparición de abundantes cepas resistentes⁽²⁸⁾.

1.1.7.3. Netilmicina

Es el derivado etilado de la sisomicina que se introduce en terapéutica en 1965. Parece que es algo

menos ototóxico que otros aminoglucósidos. Sin embargo, la diferencia es leve, por lo que ello no le confiere una ventaja clínica clara, salvo, acaso, en tratamientos muy prolongados, como ocurre en la endocarditis por gram negativos⁽²⁹⁾.

Es inactivado por alguna enzima menos que la gentamicina y la tobramicina, por lo que se tropieza con un número algo menor de cepas resistentes que éstos, aunque más que la amikacina.

1.1.7.4 Amikacina

Es el derivado acetilado de la kanamicina y fue introducido en terapéutica en 1972. Sólo lo inactiva una enzima: la 6'acetiltransferasa por cuyo motivo el número de cepas resistentes es muy bajo⁽³⁰⁾.

1.1.8 Dosificación

La terapia con aminoglucósidos debe empezarse con dosis plena, con independencia del estado de la función

renal para conseguir niveles terapéuticos óptimos que, en el caso de la gentamicina, tobramicina y netilmicina estriban en picos de 5 a 10 $\mu\text{g/mL}$, y en el de la amikacina de 20 a 25 $\mu\text{g/mL}$. Tal dosis, que es igual a las de mantenimiento siempre que la función renal sea normal, es de 1,5 a 2 mg/Kg para la gentamicina, tobramicina y netilmicina⁽³¹⁾ y de 7,5 a 8 mg/Kg para la amikacina⁽⁵⁾.

Antes de la administración siguiente, deben alcanzarse niveles "valle" inferiores a 2 $\mu\text{g/mL}$ para los tres primeros aminoglucósidos y a 8 $\mu\text{g/mL}$ para el último. La curva de niveles plasmáticos que se obtiene con esta dosificación depende de que la vida media de los aminoglucósidos es de alrededor de dos horas. Sin embargo, hay diversos estados fisiológicos o patológicos donde estas pautas de dosificación hay que modificarlas (Tabla II).

Tabla II DOSIFICACION, NIVELES PLASMATICOS Y VIDA MEDIA DE LA GENTAMICINA, TOBRAMICINA, NETILMICINA Y AMIKACINA.

	Dosis (mg/Kg/día)	N. plasmát. (mg/L)		Vida media	
		Pico	Valle	FRN	AN
Gentamicina	3-5	6-10	2	2	55
Tobramicina	3-5	6-10	2	2	70
Netilmicina	4-6	8-12	2	2-2,5	60
Amikacina	15	25-30	5	2-3	80

FRN = Función renal normal; AN = Anéfrico

En primer lugar y más importante en casos de insuficiencia renal, donde la vida media de los aminoglucósidos se alarga considerablemente y, por consiguiente, hay que modificar el mantenimiento, ya sea reduciendo las dosis o distanciándolas. Existen en la bibliografía numerosos nomogramas para calcular la dosis de mantenimiento en función de la creatinina sérica o del aclaramiento de creatinina. Otros nomogramas más exactos, tienen en consideración, además, la edad y el sexo (vease Tabla III). Sin embargo, todos estos procedimientos son sólo aproximados y, a veces, inducen a error por defecto o por exceso. Por ello, para mayor seguridad, es

conveniente a la medición directa de los niveles plasmáticos pico y valle. Tal medida está especialmente indicada en presencia de insuficiencia renal, después de los 50 años de edad y en tratamientos prolongados de afecciones graves, como la endocarditis bacteriana, en que las dosis insuficientes no curan la enfermedad y las excesivas producen, con facilidad, efectos tóxicos.

Por encima de los 50 años de edad, el aclaramiento de creatinina se reduce sin que ello se traduzca por una elevación de la creatinina sérica, hasta que la caída de aquel alcance el 40 %. Ello es debido a la menor masa muscular de las personas de edad que reduce la liberación de creatinina al medio extracelular. Por tanto, si en tales circunstancias dosificamos los aminoglucósidos en función sólo de la creatinina, pueden alcanzarse niveles plasmáticos tóxicos.

Durante la primera semana de vida, es decir, en el recién nacido, la eliminación de los aminoglucósidos se halla disminuida por la inmadurez renal, con lo cual, la vida media de los mismos se alarga. En estas circunstancias hay que reducir las dosis de

gentamicina, tobramicina y netilmicina a 3 mg/Kg/día y la de amikacina a 10 mg/Kg/día⁽³²⁾.

Tabla III DOSIS DE MANTENIMIENTO DE GENTAMICINA, TOBRAMICINA, NETILMICINA Y AMIKACINA SEGUN EL FILTRADO GLOMERULAR (Adaptación del nomograma de Sarubbi y Hull)

Fil. Glom. mL/min	V. media (horas)	GENT. TOBR. y NETIL.		AMIK.	
		c/8h	c/24h	c/12h	c/24h
90	3,1	1,43		7,5	
80	3,4	1,36		6,8	
70	3,9	1,29		6,6	
60	4,5	1,21		6,3	
50	5,3	1,11		5,9	
40	6,5	0,97		5,4	
30	8,4	0,82		4,7	
20	11,9		1,27		5,6
15	15,1		1,13		5
10(*)	20,4		0,95		4,2
5	31,5		0,70		3,1
2	46,8		0,51		2,3

Dosis de mantenimiento en mg/Kg. GENT = Gentamicina, TOBR = Tobramicina, NETIL = Netilmicina y AMIK = Amikacina

(*) Cuando el filtrado glomerular es igual o inferior a 10 mL/min es siempre recomendable medir los niveles plasmáticos para efectuar los correspondientes ajustes de dosis.

La inmadurez tubular del neonato dificulta la reabsorción de los aminoácidos en el túbulo renal proximal, por lo cual, el riesgo de toxicidad disminuye.

Los niños tienen mayor proporción de agua extracelular, es decir, mayor volumen de distribución, por lo que en ellos se recomiendan dosis de aminoglucósidos aún superiores, del orden de 6-7 mg/Kg/día para la gentamicina, tobramicina y netilmicina y 20 mg/Kg/día para la amikacina⁽³³⁾.

1.2 INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (IRC)

1.2.1. Concepto

Un paciente posee una IRC cuando su grado de insuficiencia renal es tal, que sus riñones no son capaces de mantener la integridad del medio interno del organismo, originada por un fracaso global de todas las funciones renales, alterándose, por tanto, la función depuradora, la función reguladora y las funciones endocrino-metabólicas del riñón⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

La pérdida de las funciones depuradora y reguladora origina retención de productos metabólicos tóxicos y alteraciones en el volumen, en la concentración de soluto y en el equilibrio ácido base de los distintos compartimentos corporales, poniendo en peligro la vida del paciente hasta acabar con ella, a menos que se establezca una sustitución de funciones.

1.2.2. Fisiopatología

La disminución importante de la filtración glomerular puede ser debido a una disminución del número total de nefronas funcionantes, de una reducción de la filtración en cada nefrona sin disminuir el número total de nefronas funcionantes, o bien, una disminución combinada del número total de nefronas funcionantes y reducción de la filtración en las nefronas supervivientes.

Las causas de la lesión renal pueden tener muy distinta etiología. Incluyen procesos inmunológicos anormales, trastornos de la coagulación, infección, anormalidades bioquímicas y metabólicas, trastornos

vasculares, anomalías congénitas, obstrucción al flujo de orina, neoplasias y traumatismos. Cada uno de estos mecanismos pueden interactuar con otros para causar la enfermedad⁽³⁶⁾.

En IRC todos los solutos que son eliminados básicamente por filtración glomerular son retenidos en la sangre. No sólo son urea y creatinina, sino ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, indoles, guanidinas, diversos intermediarios metabólicos y algunos péptidos. Varios de estos solutos retenidos pueden tener acción tóxica y, por tanto, quizás contribuyan a los síntomas y signos de la enfermedad renal crónica avanzada⁽³⁶⁾.

1.2.3. Valoración de la función renal

El índice clínico más práctico para valorar la filtración glomerular es la determinación del aclaramiento de creatinina endógena. Su determinación es habitualmente llevada a cabo mediante la recolección de una muestra urinaria de 24 horas para determinar el contenido de creatinina. Conociendo la concentración de creatinina en orina y plasma y el volumen de orina

excretado en 24 horas, podemos calcular fácilmente el aclaramiento de creatinina endógena por la expresión:

$$Cl_{cr} = \frac{C_u \cdot V \cdot 100}{C_{cr} \cdot 1440} \quad \text{Eq. (1)}$$

donde C_{cr} es la concentración de creatinina en suero (mg %), V el volumen total de orina excretada (mL) en 24 horas, C_u es la concentración de creatinina en orina (mg/mL) y Cl_{cr} el aclaramiento de creatinina en mL/min⁽³⁷⁾.

La dificultad, en algunas ocasiones, para recoger la orina excretada en 24 horas, condujo al empleo de la creatinina sérica como único índice. Sin embargo, en pacientes en IRC, los cuales, su aclaramiento de creatinina está por debajo de 10 mL/min, la creatinina sérica no refleja bien la función glomerular renal, pues se excreta por el túbulo.

1.3 HEMODIALISIS

1.3.1 Historia

La práctica de la hemodiálisis se remonta a principios de siglo. El primer riñón artificial fue desarrollado por Abel, quien realizó las primeras diálisis en animales en 1913⁽³⁸⁾ siendo Haas el primero en realizarla en humanos en 1926⁽³⁹⁾. Sin embargo, el proceso no se universalizó por dificultades técnicas, siendo en el año 1945 con la aparición del riñón rotatorio creado por Kolff y el desarrollo por Murray, cuando se consigue su aplicación clínica⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

1.3.2 Concepto

El enfermo con nefropatía en fase terminal, puede llevar una vida normal gracias a la hemodiálisis o diálisis crónica intermitente. Aunque algunos clínicos hayan recurrido a la diálisis peritoneal para tal fin, la modalidad extracorpórea resulta, en general, más

satisfactoria⁽³⁴⁾.

La hemodiálisis está basada en las leyes físicas y químicas que rigen la dinámica de las soluciones a través de membranas semipermeables, aprovechando el intercambio de los solutos y del agua, a través de una membrana de este tipo⁽⁴²⁾.

La diálisis pretende la depuración sanguínea de ciertas sustancias, que en condiciones normales excreta el riñón, las cuales provienen del metabolismo intermedio o de la ingesta y cuya acumulación puede eventualmente generar efectos patológicos. Por otro lado, cualquier técnica de diálisis tiene que controlar adecuadamente el volumen de los diferentes compartimentos de los líquidos corporales. En este sentido, debe proporcionar, además, una correcta reducción del agua corporal total sin que se origine una alteración del volumen y composición de los mencionados compartimentos orgánicos⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾.

Con la diálisis es posible esperar la supresión o una mejoría notable de las manifestaciones

desagradables del sistema nervioso central, gastrointestinales, cardiopulmonares y hemorrágicas descritas como síntomas urémicos⁽³⁴⁾.

1.3.3. Elementos necesarios para la realización de la hemodiálisis

1.3.3.1. Acceso vascular

Para poder tratar la IRC con hemodiálisis, es imprescindible disponer de un acceso vascular que permita el abordaje fácil y repetido del mismo, un flujo sanguíneo superior a 250 cc/min, que no presente complicaciones graves para el paciente, que le permita realizar normalmente sus actividades y que sea de larga duración.

Con la aparición del shunt externo de Scribner⁽⁴⁵⁾ nació la posibilidad de disponer de un acceso permanente. En 1966 Cimino y Brescia describen, por primera vez, la fístula arteriovenosa interna entre la arterial radial y la vena cefálica⁽⁴⁶⁾, permitiendo

obtener un flujo sanguíneo adecuado y más baja incidencia de procesos infecciosos.

El acceso a la circulación se realiza por dos métodos: 1) una cánula arteriovenosa plástica de localización externa y 2) una fístula arteriovenosa subcutánea inducida por vía quirúrgica. Con esta última técnica el problema consiste en la posibilidad de disponer de agujas de venipuntura (dos agujas, una para la extracción y otra para el retorno; o una aguja si se utiliza el sistema de unipuntura)⁽³⁴⁾.

Los injertos más utilizados actualmente son los injertos sintéticos de politetrafluoroetileno expandido (PTFE), los cuales constituyen la auténtica alternativa en los casos en los que no se consigue una fístula arteriovenosa interna adecuada.

1.3.3.2 Dializadores

Los dializadores están fabricados a base de membranas sintéticas semipermeables que, interpuestas entre la sangre y el líquido de diálisis, permiten el

paso del agua y soluto hasta un cierto peso molecular, pero que impide la transferencia de las células y proteínas sanguíneas. El paso del agua se lleva a cabo mediante ósmosis y ultrafiltración y el paso de soluto, mediante el transporte difusivo y convectivo de los mismos.

Las primeras membranas empleadas fueron realizadas a base de celulosa y celulosa regenerada (acetato celulosa, cuprofan)^(45,47). Entre las membranas no celulósicas se encuentran las de polímeros hidrosolubles a base de poli-N-vinil-pirrolidona, polivinil-alcohol, polielectrolitos precipitados, polipéptidos, a base de polialfaaminoácidos o de colágeno, y las de copolímeros, a base de copoli-éster, copoliuretano o copoli-éter-policarbonato⁽⁴⁸⁾. Membranas de desarrollo más reciente son las de poliacrilonitrilo, polisulfonas, polimetilglutamato, copoliéter-glutamato, etc⁽⁴⁹⁻⁵²⁾.

Entre los tipos de dializadores, se encuentran: placa paralela, bobina, y fibra hueca.

Los dializadores de placas paralelas tienen su origen en los primitivos dializadores diseñados por Kill⁽⁵³⁾. Actualmente se fabrican en capas múltiples y mallas finas, entre otros. Sus ventajas son su eficacia, la baja resistencia presentada al flujo de sangre y el fácil control de la ultrafiltración.

Los dializadores de bobina, tipo Coil, datan de Alwall y Kolff⁽⁵⁴⁾, los cuales diseñaron la primera bobina concéntrica de un solo uso. En la actualidad, se usan soportes flexibles de malla o esterilla de pirámides, una membrana tubular más ancha y más corta y una envoltura exterior de plástico. Sus ventajas son, su fácil uso, alta eficacia, gran capacidad de ultrafiltración, posibilidad de reuso y bajo precio. Los inconvenientes que presenta son: alta resistencia al flujo sanguíneo, la alta y difícilmente predecible ultrafiltración, el gran volumen de cebado sanguíneo, el gran volumen sanguíneo que atrapan, debido a su gran distensibilidad, y el alto volumen de sangre residual que no se rescata al final de la hemodiálisis.

Los dializadores de fibra hueca tienen su origen

en el dializador diseñado por Allen en 1913⁽³⁸⁾. Utilizan entre 10.000-15.000 fibras huecas, con un diámetro interior de 200-300 um y un espesor de la pared que varía entre 10-30 um. Presentan la ventaja de que poseen una gran superficie en un volumen relativamente pequeño y casi nula distensibilidad del compartimento sanguíneo. Precisan un volumen de cebado muy pequeño, presentan una baja resistencia al flujo sanguíneo y fácil manejo de la ultrafiltración. Solamente tienen el inconveniente de que la anticoagulación debe ser cuidada especialmente.

La eficacia del dializador dependerá de la naturaleza, tamaño de poro, grosor y tratamiento dado a la membrana, estructura del dializador (placa o capilar), condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad) y tipo de esterilización (vapor u óxido de etileno)⁽⁴²⁾.

1.4. PRINCIPIOS CINETICOS DE LA DIALISIS

1.4.1. Transporte de masa a través de las membranas semipermeables aplicada a la diálisis.

El intercambio de solutos y agua a través de una membrana semipermeable depende de dos mecanismos físicos básicos: La difusión y la convección. En la difusión, el transporte de solutos se realiza como consecuencia de la fuerza física generada por un gradiente de concentración existente entre uno y otro lado de la membrana. En términos tecnológicos y clínicos, a este componente de la depuración sanguínea se le hace sinónimo de aclaramiento o dialisancia del dializador. La convección consiste en la transferencia de solutos junto con el solvente (agua plasmática) por la fuerza física que origina una diferencia de presión hidráulica entre ambos lados de la membrana. Técnicamente y para su aplicación clínica se le conoce como ultrafiltración. Durante la hemodiálisis convencional y la diálisis peritoneal, tanto el

aclaramiento de solutos como la ultrafiltración se realizan simultáneamente. Sin embargo, ambos componentes deben ser considerados por separado cuando se trata de prescribir o individualizar la estrategia de diálisis para un enfermo determinado⁽⁴⁴⁾.

1.4.2. Transporte de solutos por difusión.

La difusión es el principio físico por el que las moléculas de un soluto se mueven en el seno del disolvente hasta alcanzar una concentración uniforme. Cuando existen dos compartimentos de disolvente separados por una membrana semipermeable, las moléculas de soluto se moverán a través de la membrana tratando de equilibrar las concentraciones a uno y a otro lado de la misma. Para ello se requiere, naturalmente, que la membrana sea permeable a las moléculas del soluto. A éste procedimiento físico de separación de solutos en una solución se le denomina diálisis. Por tanto, el proceso completo implica la movilización de las moléculas en el solvente (sangre y líquido de diálisis) y a través de la membrana, la cual actúa como elemento discriminatorio al paso de los diferentes solutos que

pueden constituir la solución⁽⁴⁴⁾.

La difusión se presenta matemáticamente mediante la ley de Fick⁽⁵⁵⁾, la cual se basa en la existencia de una relación entre el gradiente de concentración de la sustancia o soluto y su capacidad de difusión en agua:

$$N = - D A \frac{dC}{dX} \quad \text{Eq. (2)}$$

En donde N es el transporte (movimiento) neto en moles de soluto por unidad de tiempo a través de los compartimentos y se expresa en moles / (cm² . seg); A es el área de transporte (superficie útil de la membrana en cm²); D es el coeficiente de difusión en agua, definido por la capacidad de difusión o difusibilidad del soluto en el solvente (agua); dC es la diferencia de concentración del soluto entre ambos compartimentos y dX es la distancia entre ellos (distancia de difusión), la cual teóricamente se corresponde con la distancia desde el centro del líquido de diálisis⁽⁴⁴⁾.

El coeficiente de difusión, D, es una medida de la facilidad con la que un soluto, como la urea, puede moverse en un disolvente como la sangre o el líquido de diálisis. Conceptualmente constituye un índice de la suma de fuerzas de fricción o roce entre el soluto y la solución misma. Este coeficiente depende de a temperatura, tamaño molecular y de la viscosidad de la solución y puede ser estimado por la ecuación de Stokes-Einstein, la cual está calculada considerando que el solvente es agua:

$$D = \frac{K T}{6 n V R} \quad \text{Eq. (3)}$$

En donde D viene expresado en cm². por segundo, K es la constante entrópica de Boltzmann, T es la temperatura, V es la viscosidad de la solución, n es el número de Avogadro y R es el radio de la molécula hidratada del soluto en cuestión.

Las dos soluciones implicadas en la diálisis, por

las que se mueven los diferentes solutos, son la sangre y el líquido de diálisis respectivamente. Ambas están a la misma temperatura 37°C y la viscosidad puede considerarse como un factor poco relevante en las circunstancias en las que se realizan los diversos métodos de diálisis. Tanto debido a su relativa similitud con el agua, pueden aplicarse los conceptos y fórmulas anteriores.

Para un gradiente de concentración determinado, la difusión de diferentes solutos en agua depende, de manera significativa, del tamaño molecular (resistencia al movimiento) y de la carga eléctrica (asociación de cargas eléctricas de los iones), ya que el agua es una molécula de naturaleza polar. De ahí que el coeficiente de difusión de los solutos neutros muestre correlación inversa con el peso molecular. Sin embargo esta relación es siempre de tipo logarítmico, ya que la superficie (r^2) y el volumen (r^3) de la molécula pueden alterar discretamente su difusibilidad. En el caso de la difusión a través de una membrana semipermeable, el tamaño molecular es, incluso, más importante porque los solutos deben pasar por los poros de la misma. Estas

soluciones de continuidad de la membrana ejercen un papel permisivo en virtud de la relación del tamaño molecular con el diámetro de los poros ya que estos se consideran teóricamente indeformables (diámetro constante).

Asociando las ecuaciones anteriores, el transporte neto total de soluto generado por la difusión puede expresarse de la siguiente manera:

$$N = \frac{K T}{6 n V R} A \frac{dC}{dX} \quad \text{Eq. (4)}$$

donde N es el transporte (movimiento) neto en moles de soluto por unidad a través de los compartimentos y se expresa en moles/cm²·seg; A es el área de transporte (superficie útil de la membrana) en cm²; dC es la diferencia de concentración del soluto entre ambos compartimentos y dX es la distancia entre ellos.

Si consideramos una membrana específica de determinadas características dX será constante y podemos asumir que equivale al espesor de la misma. Al estudiar la transferencia de un soluto específico el primer cociente del segundo miembro de la anterior ecuación (coeficiente de difusión) también será constante. Dicho valor para la sangre o líquido de diálisis es asumido como equivalente. Por tanto, la igualdad anterior quedaría:

$$N = W \cdot A \cdot dC \qquad \text{Eq. (5)}$$

en donde W es una constante de proporcionalidad que se conoce con el nombre de **coeficiente global de transferencia de masa**. Evidentemente, esta fórmula indica que, en las condiciones anteriormente mencionadas, la transferencia depende fundamentalmente de la superficie de la membrana y de la diferencia de concentración de la sustancia en cuestión a uno y otro lado de la misma.

Una circunstancia importante a tener en cuenta es que dC no es constante en todo momento sino que está en continuo dinamismo a medida que progresa la difusión:

$$N = W \cdot A \cdot (\Delta C) \quad \text{Eq. (6)}$$

en donde (ΔC) es el logaritmo de la diferencia de concentración media de soluto en moles/ml.

$$W = \frac{N/A}{(\Delta C)} \quad \text{Eq. (7)}$$

siendo W la tasa constante de transferencia de masa del soluto desde la sangre al líquido de diálisis y se mide en cm/min (unidades de velocidad). Este valor de W incluye el transporte de soluto en la sangre hasta alcanzar la membrana (W_s), el transporte a través de la membrana (W_m) y el transporte en el líquido de diálisis (W_d); de ahí que se llame **coeficiente global de transferencia**.

Realmente la transferencia de masa es el resultado de la dinámica que genera la difusión relativa a la resistencia; es el mismo caso comparativo que la ley de Ohm para la electricidad. La fuerza física fundamental que determina la difusión, en este caso, es (ΔC) y la resistencia está relacionada por W . Luego se puede deducir que la resistencia total del sistema equivale a $1/W$. En este sentido, a la recíproca de W se le denomina **resistencia global de transferencia de masa** (R), la cual está constituida por tres resistencias diferenciadas que están enlazadas en serie. La primera es la resistencia de la sangre (R_s), la segunda es la correspondiente a la propia membrana (R_m) y la última es la del líquido de diálisis (R_d).

1.4.3. Transporte de soluto por convección.

El transporte convectivo a través de una membrana semipermeable se produce como consecuencia del proceso de ultrafiltración, el cual depende del gradiente de presión hidráulica entre uno y otro lado de la misma. Este gradiente puede establecerse merced a la diferencia de presión hidrostática, a la diferencia de

presión osmótica o a ambas. El proceso convectivo, pues, puede representarse matemáticamente de la forma siguiente:

$$QF = A Lh (\Delta Ph - \Delta Po) \quad \text{Eq. (8)}$$

en donde QF es la tasa de flujo volumétrico de agua en mL/min que atraviesa la membrana; que viene definida por el flujo de agua ultrafiltrada por unidad de área y por unidad de gradiente de presión; ΔPh es el gradiente de presión hidrostática y ΔPo es el gradiente de presión osmótica (ambos en mm de Hg).

Para el caso de la diálisis, circunstancia en la que intervienen una gran cantidad de solutos de muy diversa naturaleza, lo que realmente interesa es conocer la contribución por separado de cada soluto en particular en el gradiente de presión osmótica total. De esta forma, si consideramos un dializador determinado con superficie de membrana y permeabilidad hidráulica conocida y manteniendo la presión hidrostática constante, la tasa de transferencia de solutos relativa a la transferencia de agua equivale a:

$$\frac{N}{QF} = C_p (1 - h) \quad \text{Eq. (9)}$$

en donde N es la tasa de transferencia de soluto en moles/min; C_p es la concentración media del soluto en el agua plasmática y h es el denominado **coeficiente de rechazo**.

Sin embargo, este coeficiente es difícil de aplicar desde el punto de vista práctico y, en términos de transporte de masa referidos a la hemodiálisis, se prefiere el denominado **coeficiente de cribado (CV)**, el cual representa la transferencia del soluto referida a la transferencia neta de agua plasmática. Así definido se podía representar por:

$$CV = \frac{CF}{CS} \quad \text{Eq. (10)}$$

donde CF es la concentración del soluto en el filtrado y CS la concentración media en la sangre (agua plasmática).

Esto, expresado en términos de extracción o depuración sanguínea de soluto, referida a su concentración en la sangre resulta:

$$N = \frac{QF \cdot CF}{CS} \quad \text{Eq. (11)}$$

La igualdad así establecida se asemeja considerablemente al aclaramiento renal. En efecto, la filtración glomerular es un proceso regulado exclusivamente por el transporte convectivo y se expresa en términos numéricos como la cantidad de sustancia eliminada por tiempo (concentración en orina por volumen de orina referido a tiempo) dividido por su concentración en la sangre.

El transporte de solutos por convección no depende

de la diferencia de concentración a uno y otro lado de la membrana, tampoco está condicionado por el peso molecular del soluto. Ambas características le diferencian notablemente del transporte por difusión, el cual es gradiente de concentración y tamaño molecular dependiente. En este sentido, los solutos denominados moléculas medias (de 500 a 5000 daltons) son depurados más eficazmente cuando se aplican técnicas, como las anteriormente reseñadas, basadas en el transporte convectivo de solutos. Por otro lado, las sustancias de menor peso molecular (urea, creatinina, ac úrico) son aclaradas en mayor magnitud con los procedimientos en los que participa al difusión.

1.4.4. Aclaramiento y Dialisancia

El término aclaramiento del dializador fue introducido por Wolf⁽⁵⁶⁾ intentando establecer una analogía descriptiva con el concepto de aclaramiento renal. Sin embargo, pronto surge una variante, la dialisancia, debido a que el principio físico de intercambio de sustancias durante la diálisis está

mediado por la diferencia de concentración a ambos lado de la membrana⁽⁵⁷⁾.

Refiriendo el concepto de aclaramiento a la hemodiálisis se le puede expresar de la siguiente manera:

$$ACL = \frac{QS (C_{Se} - C_{Ss})}{C_{Se}} \quad \text{Eq. (12)}$$

siempre que consideremos al dializador como un sistema simple de difusión, incapaz de proporcionar ningún tipo de transporte de masa por convección. Sin embargo, ello no se ajusta a la realidad ya que, en la diálisis clínica convencional ambos procedimientos físicos se realizan simultáneamente. Dicho tipo de transporte, en términos de flujos volumétricos puede representarse como:

$$QF = Q_{Se} - Q_{Ss} \quad \text{Eq. (13)}$$

en donde QF es la tasa de ultrafiltración en mL/min. sustituyendo en la ecuación anterior ACL nos queda:

$$ACL = \frac{Q_{Se} (C_{Se} - C_{Ss})}{C_{Se}} + \frac{QF C_{Ss}}{C_{Se}} \quad \text{Eq. (14)}$$

el segundo término del segundo miembro de esta ecuación representará específicamente el transporte debido al proceso convectivo. Durante la diálisis convencional el QF no debe pasar de 5 - 10 mL/min, luego, la repercusión que tiene sobre el aclaramiento de moléculas pequeñas es casi inapreciable. No ocurre lo mismo para los solutos de mayor peso molecular, los cuales sí se transfieren preferentemente por convección debido a que su difusibilidad es muy limitada.

La dialisancia se define como la tasa de intercambio neto por minuto de una sustancia entre la sangre y el líquido de diálisis por unidad de gradiente de concentración sangre-líquido de diálisis y se expresa matemáticamente por⁽⁵⁸⁾:

$$D = \frac{Q_{Se} C_{Se} - Q_{Ss} C_{Ss}}{C_{Se} - C_{De}} \quad \text{Eq. (15)}$$

Si consideramos que la ultrafiltración es cero, la fórmula anterior queda:

$$D = \frac{Q_S (C_{Se} - C_{Ss})}{C_{Se} - C_{De}} \quad \text{Eq. (16)}$$

y en el caso de existir ultrafiltración:

$$D = \frac{Q_{Se} (C_{Se} - C_{Ss})}{C_{Se} - C_{De}} + \frac{Q_f C_{Ss}}{C_{Se} - C_{De}} \quad \text{Eq. (17)}$$

La dialisis es mucho más adecuada que el aclaramiento para comparar la capacidad depuradora de diferentes dializadores.

1.4.5 Factores que modifican el aclaramiento de los dializadores

1.4.5.1 Propiedades fisicoquímica de las membranas

La permeabilidad de las membranas a los diferentes solutos desciende a medida que se consideran solutos de mayor peso molecular. Por tanto, el obstáculo fundamental para la difusión de solutos de tamaño molecular medio y alto es la propia membrana. Ello contrasta con la permeabilidad para los solutos de peso molecular bajo, cuya dificultad a la difusión es fundamentalmente debida a la capa de líquido y

proteínas formada en la superficie de la membrana⁽⁴⁷⁾.

1.4.5.2 Tasa de ultrafiltración

A medida que la tasa de ultrafiltración se incrementa, el transporte difusivo desciende⁽⁵⁹⁾. Siempre que se aumente la presión hidrostática a través de la membrana se incrementa el aclaramiento total del dializador. Como los solutos de peso molecular medio son más dependientes del transporte convectivo, la ultrafiltración modificará mucho más sustancialmente el aclaramiento de estos solutos⁽⁶⁰⁾.

1.4.5.3. Desgasificación del líquido de diálisis

Las burbujas en el líquido producidas por un sistema de aireación deficiente originan una pérdida sustancial de la superficie útil de la membrana y además crean turbulencias en el líquido de diálisis, lo que origina un descenso significativo del aclaramiento⁽⁶¹⁾.

1.4.5.4. Constituyentes de la sangre

Cuando la concentración de estos elementos formes es alta el aclaramiento disminuye significativamente⁽⁶²⁾. Los hematíes y otros constituyentes sanguíneos pueden incluir dentro de su estructura una determinada cantidad de soluto o fármaco, y en estas circunstancias no puede participar en el transporte de masa. Por todo ello, los resultados de los aclaramientos "in vitro" son siempre mayores.

1.4.6. Farmacocinética de la hemodiálisis

Como el líquido de diálisis suele estar libre de fármacos, existe un gradiente de concentración desde la sangre hasta el líquido de diálisis, el cual favorece la eliminación de dicho fármaco. Los fármacos insolubles en agua no son dializables, ya que dicho líquido es una solución acuosa.

Los poros de la membrana de hemodiálisis actúan como cilindro de diámetro uniforme. A medida que el

volumen molecular aumenta, disminuye la difusión a través del poro. Para los fármacos existe una relación lineal inversa dependiente negativa entre el logaritmo de la dialisancia y el logaritmo del peso molecular. Según esta relación un fármaco que se acerque al peso molecular de 500 dalton será poco dializado. El aclaramiento por diálisis de un fármaco menor de 500 dalton depende significativamente de los flujos de la sangre y del líquido de diálisis, así como de la superficie del dializador. Cuando el peso molecular aumenta, el aclaramiento por diálisis depende menos del flujo y más de la superficie y de la transferencia de masas por convección (ultrafiltración)⁽⁶³⁾.

Si el aclaramiento por diálisis aumenta el aclaramiento corporal total en un 30 %, la extracción por diálisis se considera importante⁽⁶⁴⁾.

1.5 FARMACOCINETICA DE LOS AMIGLUCOSIDOS EN HEMODIALISIS

Los pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis sufren, con frecuencia procesos infecciosos producidos

por bacterias gramnegativas. Como ya hemos visto los antibióticos aminoglucósidos son una buena alternativa para su tratamiento. Pero, el problema es cómo establecer una pauta posológica óptima en estos pacientes donde hay que sumar las correcciones establecidas en función del grado de insuficiencia renal^(65,66) y las que sufrirá el fármaco durante el proceso de diálisis.

La dializabilidad de los aminoglucósidos es muy elevada⁽⁶⁷⁾ debido a varios factores. En primer lugar a su bajo peso molecular (450-550 daltons) en relación con el de las moléculas hacia cuya eliminación se encamina el diseño de la membrana de diálisis. Otro factor es su volumen de distribución relativamente pequeño (0.26 L/Kg), y, por consiguiente, pequeña la fracción de fármaco retenida en los líquidos corporales. Y por último, su unión prácticamente nula a las proteínas plasmáticas (<5%) siendo muy elevada la cantidad de fármaco libre en sangre.

Por tanto, al considerar la eliminación de aminoglucósidos en este tipo de pacientes hay que

considerar dos procesos diferentes. Uno debido al grado de función renal residual que pueda tener el paciente y que se pone de manifiesto tanto durante todo el período interdialítico, como en el período intradialítico. El segundo, es el proceso depurativo ejercido en proceso de hemodiálisis que, como hemos visto, en el caso de estos antibióticos es de gran magnitud y que se produce durante el período intradialítico.

Es posible hacer un estudio farmacocinético relativamente sencillo en cada una de los dos períodos.

1.5.1. Período interdialítico

Los pacientes con IRC, aún cuando llevan largo tiempo sometidos a sesiones de hemodiálisis pueden mantener una función renal residual, que aunque, en muchas ocasiones es muy baja, durante los períodos interdialíticos que duran tres o cuatro días, es un factor muy importante de eliminación de fármacos.

Como ya se ha expuesto, todos los fármacos

eliminados por vía renal sufren una variación significativa de sus constantes farmacocinéticas poblacionales, que estará en función del grado de insuficiencia renal. Así, la vida media de los fármacos se alarga y la constante de eliminación disminuye. Estas nuevas constantes pueden ser calculadas en función del denominado factor de Giusty-Hayton (F)⁽⁶⁸⁾. Calculando este factor podemos calcular los nuevos valores de vida media del fármaco T_{IR} y de su constante de eliminación Ke_{IR} .

Estos dos nuevos parámetros obtenidos, T_{IR} y Ke_{IR} , permiten realizar un tratamiento farmacocinético del paciente con insuficiencia renal semejante al realizado en un individuo con función renal normal, siendo posible calcular el aclaramiento, concentración plasmática, dosis remanente en plasma, etc. simplemente sustituyendo los parámetros poblacionales por los de cada paciente según su función renal. Por tanto, la ecuación de la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo $C_p(t)$ estaría representada por la ecuación:

$$C_p(t) = C_0 e^{-K_e I R t} \quad \text{Eq. (18)}$$

donde C_0 es la concentración plasmática del fármaco en el instante cero y t el tiempo transcurrido desde que $C_p(t)$ era igual a C_0 .

1.5.2 Período intradialítico

Durante el proceso de la hemodiálisis surge una nueva situación farmacocinética, ya que a la posible eliminación de fármacos debido al riñón insuficiente hay que sumar la eliminación que produce el riñón artificial. Para ello es necesario definir una nueva constante de eliminación, K_d , o constante de eliminación producida por el dializador, que es función de la depuración llevada a cabo por el riñón artificial⁽⁶⁹⁾.

La administración de fármacos como los aminoglucósidos en este tipo de situaciones, suele realizarse inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis, ya que es en este momento, en el que las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan los

niveles más bajos. Tras la administración, los niveles van disminuyendo mas o menos según la función renal residual del paciente.

En fármacos con margen terapéutico estrecho, que requieran la administración de dosis múltiples, como es el caso de los aminoglucósidos, es necesario calcular con precisión las dosis de mantenimiento para evitar problemas de infra o sobredosificación⁽⁷⁰⁾. Con los nuevos parámetros farmacocinéticos, no es difícil, en principio, realizar dichos cálculos, sin embargo, se presenta un problema a la hora de calcular la constante de eliminación por el dializador, K_d , ya que, existe una gran número de dializadores en el mercado con distintas características a la hora de aclarar fármacos. No existen valores de K_d tabulados, ni forma de calcularla, que no sea experimentalmente en el momento en que se realiza la diálisis del paciente y, aún así, varía de una sesión de hemodiálisis a otra según las condiciones operativas en que ha sido llevada a cabo.

Como consecuencia no ha sido posible hasta el

momento establecer un protocolo para la administración de fármacos en pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis debido a que su aclaramiento durante la sesión de hemodiálisis no sólo va a depender del fármaco en cuestión, sino también del tipo de dializador y condiciones operativas de la hemodiálisis. Las pautas posológicas que aparecen en guías terapéuticas, incluso en las especializadas en insuficiencia renal, no son más que líneas orientativas que no aportan datos precisos para establecer la administración de dichos fármacos^(71,72). Muchas se limitan a la necesidad de administrar una dosis suplementaria de aminoglucósido tras la sesión de hemodiálisis, sin especificar la cuantía de dicha dosis. Otras recomiendan una dosis adicional en la que no tienen en cuenta la duración de la sesión de hemodiálisis o la naturaleza del dializador utilizado y pueden apreciarse diferencias cuantitativas importantes entre ellas. Estas discrepancias pueden derivar simplemente de diferencias existentes entre los protocolos operativos en que se lleva a cabo la diálisis en los distintos centros donde se hayan realizado los estudios. En cualquier caso, tras la

indicación posológica siempre se encuentra la recomendación de monitorizar al paciente para asegurar una dosificación adecuada.

La monitorización de fármacos, sin embargo, no es una práctica habitual debido a varios problemas. Existe la imposibilidad de realizar monitorizaciones en muchos centros de tratamiento y donde son posibles los resultados no se obtienen de forma inmediata, por lo que el clínico desconoce en el momento de dosificar el fármaco los niveles plasmáticos que le permita establecer la dosis lo más exacta posible. Por otro lado existe el denominado efecto "rebound" o rebote, producido por la lentitud en la liberación del aminoglucósido retenido en las células del epitelio tubular renal. Se produce como consecuencia de un desequilibrio entre los niveles del fármaco en plasma durante e inmediatamente después de la hemodiálisis y el fármaco retenido en el tejido origina el proceso de rebote o de redistribución del aminoglucósido tras la hemodiálisis. Se producen pues, concentraciones séricas del aminoglucósidos aparentemente bajas que sufren un aumento lento pero progresivo a medida que el

aminoglucósido es liberado por las células del epitelio renal tubular, hasta que se alcance nuevamente el equilibrio. Este fenómeno hace que no sea efectivo tomar muestras clínicas tras la sesión de diálisis para calcular la dosis de mantenimiento y resta eficacia a la monitorización, al ser preciso esperar a que se alcance nuevamente el equilibrio en la distribución del fármaco para tomar una muestra fiable.

1.6 OBJETIVO

El establecimiento de pautas posológicas en enfermos con algún grado de insuficiencia renal es un problema complejo al que el clínico se enfrenta, ya que este tipo de pacientes, al estar alterada la principal vía de eliminación de fármacos y metabolitos activos son particularmente vulnerables a la acumulación y toxicidad de los mismos.

El problema es aún más complejo cuando la insuficiencia renal llega a niveles extremos, donde los pacientes son sometidos a hemodiálisis iterativas y

cuando los fármacos a dosificar tienen un estrecho margen terapéutico, una gran toxicidad potencial y son aclarados ampliamente por el riñón artificial, como es el caso de los antibióticos aminoglucósidos.

En la actualidad los ajustes posológicos en este tipo de pacientes se realizan mediante cálculo de factores de corrección bajo la regla generales o nomogramas, que sólo recogen algunas de las variables que inciden en la eliminación de estos antibióticos. La recomendación de estos nomogramas de monitorizar los niveles plasmáticos es una solución parcial, pues, cuando son posibles determinarlos nunca se tienen de forma inmediata, es decir, en el momento de la dosificación.

Existe, pues, un vacío posológico que es subsanado empíricamente por el clínico, lo cual puede traer problemas de acumulación y por consiguiente de toxicidad de estos antibióticos, o bien que no se alcancen niveles terapéuticos óptimos que da lugar a prolongación del tratamiento y de la hospitalización.

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es realizar un estudio de todos los factores que, de alguna manera, puedan afectar a la dosificación de estos antibióticos como son por un lado, los relativos al paciente: peso, sexo y función renal residual; por otro lado los relativos a la hemodiálisis: tipo de membrana empleada, área efectiva, velocidad de perfusión empleada y tiempo de hemodiálisis y por último relativo al antibiótico a dosificar.

Una vez realizado el estudio multifactorial, a partir de los distintos parámetros que intervienen en el proceso, se elaborará un método gráfico con el que puedan estimarse predictivamente las dosis de carga y de mantenimiento a las que se someterá al paciente, sin necesidad de hacer cálculos farmacocinéticos complejos.

Para la validación del método, las pautas posológicas que se obtengan mediante el método gráfico se aplicarán a pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis y se tratará de demostrar la correlación que existe entre los datos aportados por la gráfica y los niveles plasmáticos de los pacientes y que éstos

están siempre comprendidos entre la concentración mínima eficaz y la mínima tóxica.

Estas gráficas pretenden ser una herramienta eficaz para que el clínico pueda predecir la dosis a administrar en cada momento. En ellas están recogidas todas las variables que influyen en la dosificación por lo que las posibilidades de pasar el límite del margen terapéutico son mucho menores que realizar la dosificación de forma empírica.

MATERIAL Y METODO

2.- MATERIAL Y METODO

2.1.- CONSIDERACIONES TEORICAS

Para el establecimiento de una correcta pauta posológica de antibióticos aminoglucósidos en un enfermo insuficiente renal sometido a hemodiálisis es necesario conocer una serie de parámetros relativos al paciente, al antibiótico a administrar y al tipo y condiciones de la hemodiálisis. Con estos parámetros se calcula la dosis de carga (DC) y la dosis de mantenimiento (DM) que hay que administrar a cada paciente tras cada sesión de hemodiálisis.

El primer parámetro que se tiene que conocer es el peso corporal ideal del paciente (PCI), el cual se calcula a partir de las ecuaciones⁽⁷³⁾:

$$PCI \text{ (Mujeres)} = 45 + (H - 152.4) \cdot 0.89$$

Eq. (19)

$$PCI \text{ (Hombres)} = 50 + (H - 152.4) \cdot 0.89$$

Eq. (20)

donde H es la altura en centímetros. De la representación gráfica de estas dos ecuaciones se obtiene la Fig. 1.

El cálculo de la DC se puede hacer según dos opciones:

- multiplicando el PCI del paciente por un factor de dosis f dependiente del tipo de aminoglucósido. Es decir:

$$DC = PCI \cdot f$$

Eq. (21)

donde f es 1,7 mg/kg para la tobramicina y la gentamicina, 7,5 mg/Kg para la amikacina y de 2 a 2,2 mg/Kg para la netilmicina^(74,75).

- multiplicando el PCI del paciente por el coeficiente poblacional medio de distribución de estos antibióticos (Vd = 0,25 L/Kg) y por un determinado valor de nivel

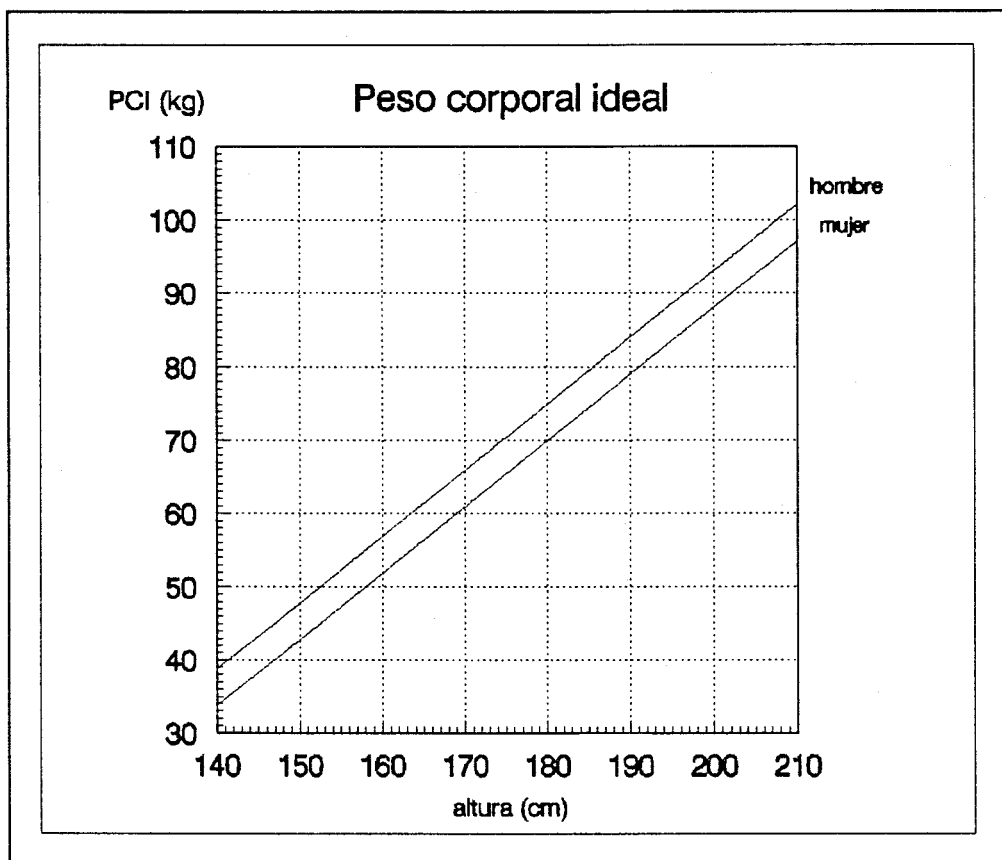


Fig. 1. Gráfica para el cálculo del peso corporal ideal del paciente.

Material y método

plasmático que se desee obtener inicialmente. Es decir:

$$DC = C_0 \cdot PCI \cdot Vd$$

Eq. (22)

donde C_0 es el valor de la concentración plasmática elegida.

A continuación debe calcularse la dosis de mantenimiento (DM). Esta dosis es la cantidad de aminoglucósido que hay que reponer al final de cada sesión de hemodiálisis y debe ser igual a la cantidad total eliminada por el paciente desde la administración de la DC. Es decir, es igual a la suma de la cantidad total eliminada por la función renal residual del paciente más la cantidad eliminada por el dializador. Mientras la cantidad eliminada en la hemodiálisis sólo se produce mientras dura ésta (t_d)⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾, el riñón actúa durante todo el ciclo dialítico ($T + t_d$). (Fig. 2).

Por tanto, la dosis de mantenimiento debe ser igual a la suma de las siguientes ecuaciones:

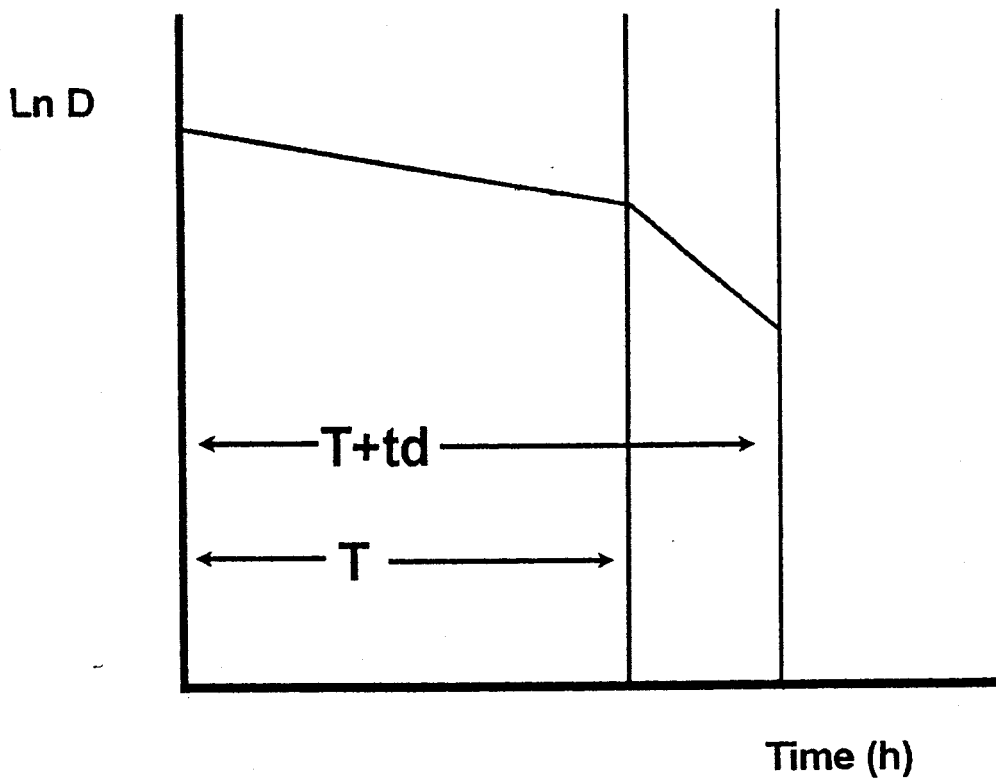


Fig. 2 Evolución de los niveles plasmáticos durante un ciclo de diálisis; $T + t_d$, tiempo del ciclo de diálisis; T , tiempo de interdiálisis; t_d , tiempo de duración de la sesión de hemodiálisis; D , dosis.

Material y método

$$DC - D_{T+td} = DC \cdot (1 - e^{-[Ke_{IR} \cdot (T+td)]})$$

Eq. (23)

$$D_T - D_T \cdot e^{-(Kd \cdot td)} = DC \cdot e^{-(Ke_{IR} \cdot T)} \cdot (1 - e^{-(Kd \cdot td)})$$

Eq. (24)

siendo Ke_{IR} la constante de eliminación renal del enfermo; D_{T+td} la dosis eliminado por el riñón durante todo el proceso y D_T la dosis que permanece en el paciente en el tiempo T , es decir, en el momento de empezar la diálisis. Si ciertos factores de estas ecuaciones se definen como factores de pérdida debidos a la función renal residual del paciente (f_{IR} y f_{IR}') y a la eliminación del aminoglucósido por el dializador (f_d) mediante las ecuaciones:

$$f_{IR} = 1 - e^{-[Ke_{IR} \cdot (T+td)]}$$

Eq. (25)

$$fir' = 1 - e^{-Ke_{IR} \cdot T}$$

Eq. (26)

$$fd = 1 - e^{-Kd \cdot td}$$

Eq. (27)

Y si estos factores definidos los sustituimos en las ecuaciones 23 y 24 obtenemos la siguiente ecuación para el cálculo de la dosis de mantenimiento:

$$DM = DC \cdot [fir + (1 - fir') \cdot fd]$$

Eq. (28)

Esta expresión permite calcular la dosis de mantenimiento después de cada ciclo dialítico. Los factores (fir, fir' y fd) se determinan gráficamente, debiendo tenerse en cuenta que, en realidad, las funciones fir y fir' son la misma función, siendo la única diferencia entre las mismas el valor de la variable del exponente. Es decir, la función fir hace referencia a las pérdidas debidas a la función renal residual del paciente durante todo el ciclo dialítico (T+td) y la fir' a las pérdidas durante las

interdiálisis (T).

El interés en definir estos factores es que permiten englobar las principales variables que intervienen en el cálculo de la dosis de mantenimiento, permitiendo representarlos gráficamente para estimar la DM en función de la DC.

2.2.- ELABORACION DE LAS GRAFICAS

El objetivo es el análisis de todos los factores, y su influencia relativa con los que vamos a construir las gráficas para establecer el cálculo posológico.

2.2.1. Gráfica 1

La gráfica 1, como ya se ha visto se hace mediante las ecuaciones 19 y 20 y calcula el PCI de paciente, ya sea varon o mujer.

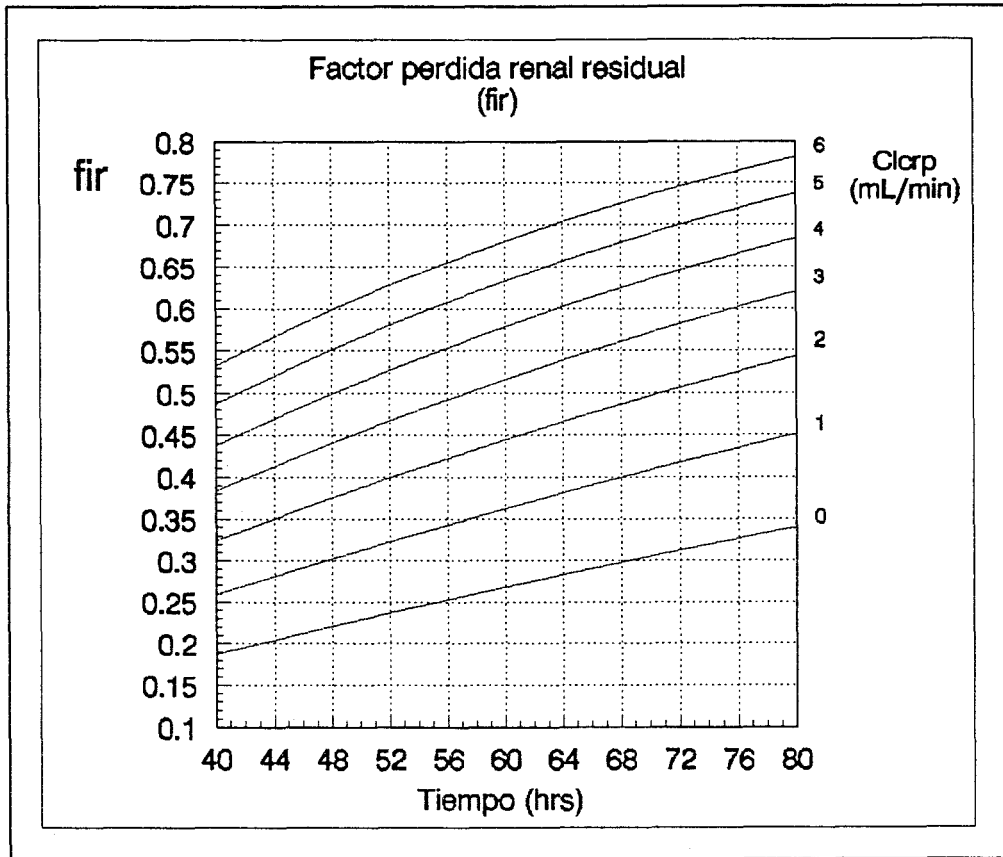


Fig. 3. Gráfica para el cálculo del factor de pérdida renal residual del paciente (fir y fir').

2.2.2. Gráfica 3

Las funciones fir representadas en la gráfica 3 se obtienen, en primer lugar, determinando el factor de ajuste renal (F) para los cuatro aminoglucósidos del método. A partir de este factor, se estima el valor de la constante de eliminación (Ke_{IR}) que tiene el antibiótico en el paciente por su función renal residual. Es decir:

$$Ke_{IR} = Ke_n \cdot F$$

Eq. (29)

donde Ke_n es la constante de eliminación poblacional de dicho antibiótico en pacientes con la función renal normal, cuyo valor medio, puede tomarse aproximadamente igual a $0,26 \text{ h}^{-1}$ para los cuatro aminoglucósidos de este estudio^(80,81); F es el factor de ajuste renal^(82,83) que se define mediante la ecuación:

$$F = Fu \cdot [(ClCrp/ClCrst) - 1] + 1$$

Eq. (30)

donde F_u es el tanto por ciento de aminoglucósido eliminado de forma inalterada por la orina, cuyo valor es igual prácticamente para todos los aminoglucósidos ($F_u = 0,98$)⁽⁸⁴⁾; Cl_{Crp} es el aclaramiento residual de creatinina del paciente y oscila entre 0 y 6 ml/min y Cl_{Crst} es el valor estándar del aclaramiento de creatinina en pacientes con función renal normal (normalmente se toma 100 mL/min para las mujeres y 120 mL/min para los varones)⁽⁸⁵⁾. Se ha tomado un valor medio de 110 mL/min.

Sustituyendo estos valores podemos obtener la siguiente expresión para la constante de eliminación de estos antibióticos en función sólo del aclaramiento residual de creatinina del paciente:

$$K_{e_{IR}} = 0.0023 \cdot Cl_{Crp} + 0.0052$$

Eq. (31)

Sustituyendo esta expresión en la ecuación 25 y haciendo variar el Cl_{Crp} entre 0 y 6 se obtienen 7

funciones exponenciales para la función *fir* que constituyen la gráfica 3 de este método.

(ver ecuación 25 y apéndice).

Dichas funciones (*fir* y *fir'*), como se comentó anteriormente, son dos variables de la misma ecuación y se definen en función del periodo de duración de los ciclos dialíticos (*T+td*) o interdialíticos (*T*) según:

$$fir = [1 - e^{-(0.0023 \cdot ClCrp + 0.0052) \cdot (T+td)}]$$

Eq. (32)

$$fir' = [1 - e^{-(0.0023 \cdot ClCrp + 0.0052) \cdot T}]$$

Eq. (33)

2.2.3. Gráfica 4 y 5

Las gráficas 4 y 5 se han establecido para estimar la eliminación que produce el dializador (factor de pérdida *fd*). Se construyen en base a ecuaciones predictivas definidas en función de las constantes de eliminación del dializador *kd*, es decir:

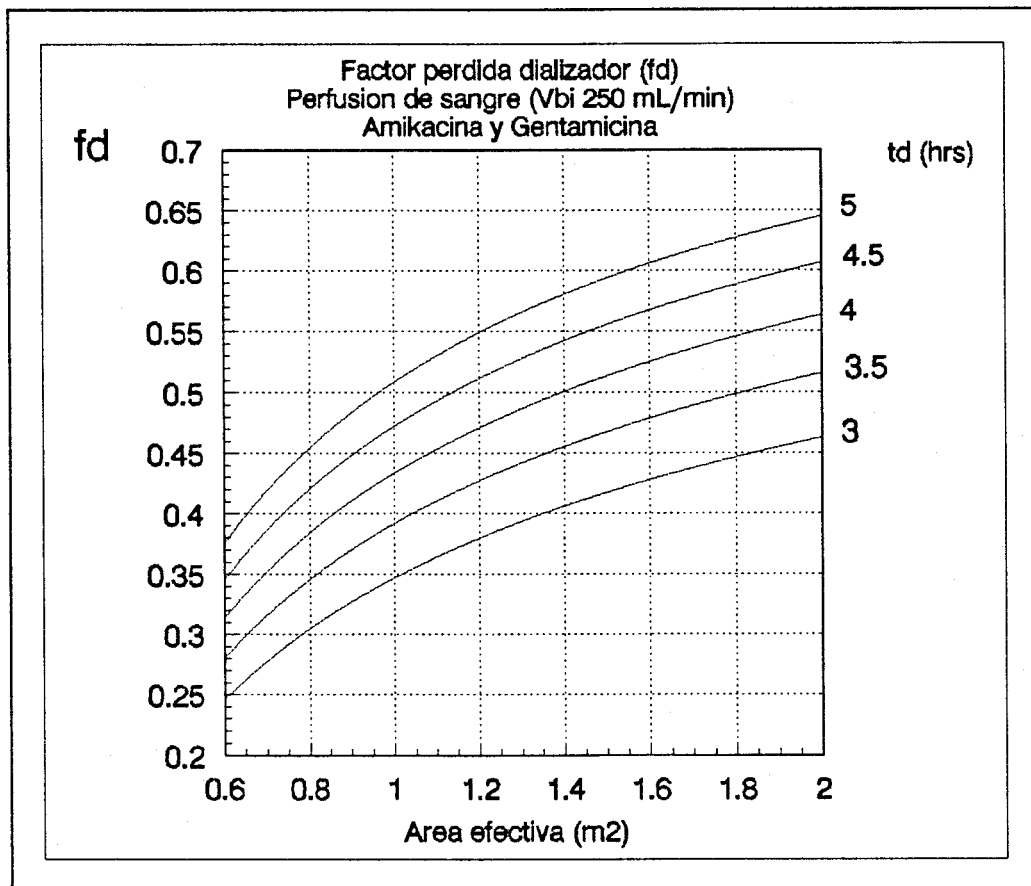


Fig 4. Gráfica para el cálculo del factor de pérdida del dializador para la amikacina y gentamicina.

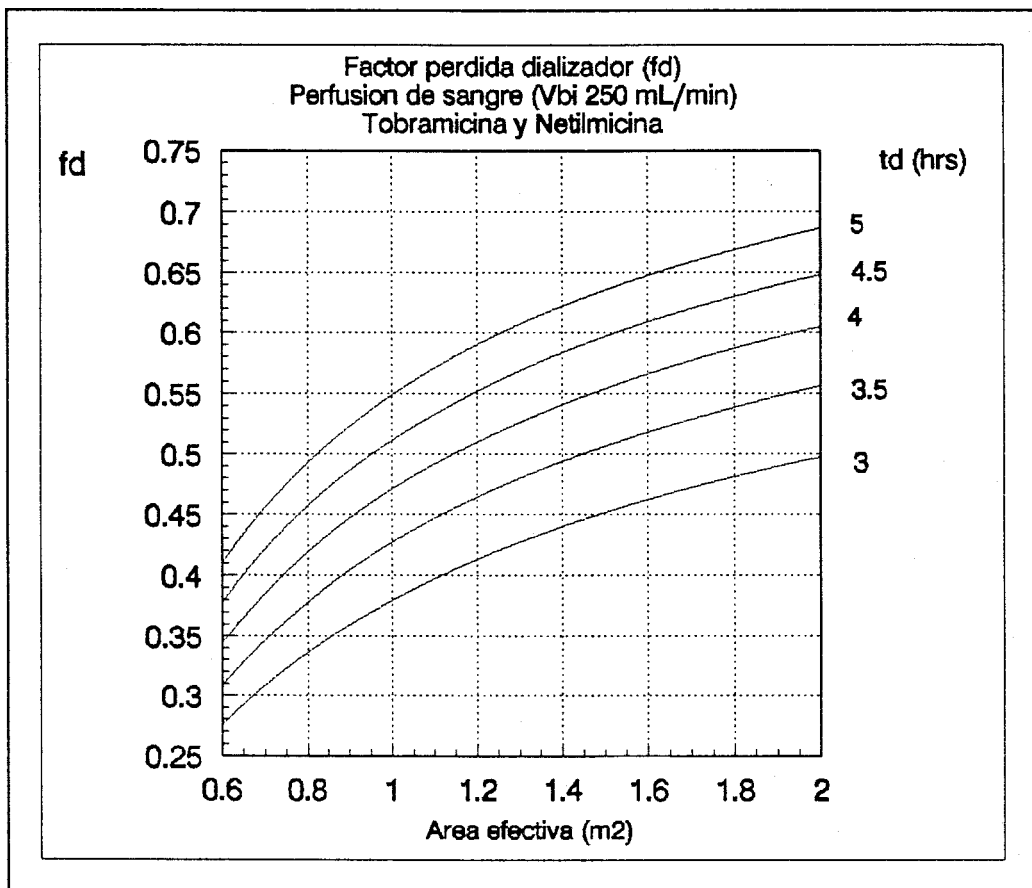


Fig. 5. Gráfica para el cálculo del factor de pérdida del dializador para la tobramicina y netilmicina.

$$Kd = (Cld/Vd)$$

Eq. (34)

donde Vd es el volumen de distribución, y se toma el valor medio de los aminoglucósidos estudiados (17 L)^(80,86,87) y Cld es el aclaramiento que tiene el aminoglucósido al dializarse desde la sangre del paciente.

Por tanto, para establecer predictivamente el valor de kd, se debe definir el valor del aclaramiento que tiene el fármaco al dializarse "in vivo" desde la sangre del enfermo (Cld). Según Maher y Gibson^(87,88) es posible calcular dicho aclaramiento en función del aclaramiento en medio acuoso (Clw), del tanto por ciento de unión a proteínas plasmáticas del antibiótico (P) y del hematocrito del paciente dializado (H), según:

$$Cld = Clw \cdot [1 - (P/100)] \cdot [1 - (H/100)]$$

Eq. (35)

Además, el aclaramiento del fármaco en medio acuoso (Cl_w) puede estimarse a partir del aclaramiento acuoso que tiene la creatinina al dializarse por el dializador (Cl_{Cr}), según la ecuación⁽⁸⁹⁾:

$$Cl_w = Cl_{Cr} \cdot \sqrt{113/MW}$$

Eq. (36)

en condiciones definidas de diálisis (velocidad de perfusión de sangre de 200, 250 o 300 mL/min, velocidad de perfusión del líquido de diálisis (v_{DI}) 500 mL/min y presión transmembrana (PTM) 100 mm de Hg); Cl_{Cr} es un dato obtenido de las fichas técnicas de los dializadores, 113 es el peso molecular de la creatinina y MW es el peso molecular de aminoglucósido en estudio (Tabla IV).

Tabla IV FACTORES PARA DOSIFICACION DE ANTIBIOTICOS
AMINOGLUCOSIDOS

ANTIBIOTICOS	f_{DC}	f_{DM}
Tobramicina	1.7	1 a 2
Gentamicina	1.7	1 a 2
Amikacina	7.5	4 a 5
Netilmicina	2 a 2.2	1.5 a 2

f_{DC} = factor de dosis de carga (mg/Kg)

f_{DM} = factor de dosis de mantenimiento (mg/Kg)

Así, combinando las ecuaciones 35 y 36 se obtiene la ecuación 37 en la que se define el aclaramiento "in vivo" que tendrá en aminoglucósido en función de parámetros conocidos:

$$Cl_d = Cl_{Crd} \cdot [1 - (P/100)] \cdot [1 - (H/100)] \cdot \sqrt{(113/MW)}$$

Eq. (37)

Además, como los aclaramientos de creatinina de los dializadores (Cl_{Crd}), en condiciones definidas de diálisis, guardan relación semilogarítmica con sus áreas efectivas (A), pueden establecerse funciones entre ambas variables del tipo:

$$Cl_{Crd} = a + b \cdot \ln A$$

Eq. (38)

siendo a y b dos parámetros de ajuste de las ecuaciones de regresión así obtenidas y A el área efectiva del dializador.

Analizando las fichas técnicas de un conjunto de dializadores, pueden obtenerse expresiones experimentales para la ecuación 38 que sustituidas en la ecuación 37 permiten establecer funciones predictivas para los aclaramientos "in vivo" en función de las características del dializador y de la diálisis.

Finalmente, teniendo en cuenta, la ecuación 27, anteriormente propuesta para el factor de ajuste del dializador (fd) se obtiene:

$$fd = 1 - e^{-[(a'+b'\ln A)/vd] \cdot td}$$

Eq. (39)

siendo a' y b' coeficientes dados por:

$$a' = a \cdot [1 - (P/100)] \cdot [1 - (H/100)] \cdot \sqrt{(113/MW)}$$

Eq. (40)

$$b' = b \cdot [1 - (P/100)] \cdot [1 - (H/100)] \cdot \sqrt{(113/MW)}$$

Eq. (41)

Dichos coeficientes (a' y b') engloban a los parámetros de ajuste a y b, enteriormente vistos y a parámetros relativos a la unión a proteínas plasmáticas del aminoglucósido (P = 5 %), el hematocrito medio del paciente (H = 25 %), el peso molecular de la creatinina (113) y del aminoglucósido (Tabla V) y el aclaramiento

acuoso de creatinina por el dializador (Cl_{crd}) (ver ecuación 37).

Tabla V PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE ANTIBIOTICOS AMINIGLUCOSIDOS

ANTIBIOTICO	MW	P(%)	Vd ^a	Ke ^b	Fu ^a	C _{máx}	C _{mín}
Tobramicina	467	5	0.26	0.25	0.98	10	2
Gentamicina	543	5	0.24	0.25	0.98	10	2
Amikacina	586	5	0.28	0.25	0.98	25	5
Netilmicina	475	5	0.26	0.26	0.98	10	2

MW = Peso molecular (Daltons)

P = Unión a proteínas plasmáticas.

Vd = Volumen de distribución en pacientes IRC (L/Kg).

Ke = Constante de eliminación (h⁻¹).

Fu = Excreción urinaria.

C_{máx} = Concentración máxima terapéutica (mg/L).

C_{mín} = Concentración mínima terapéutica (mg/L).

Por último, analizados todos los parámetros de la ecuación 39 a partir de los datos cinéticos de las fichas técnicas de los dializadores y de las

características químicas y farmacocinéticas de los aminoglucósidos, se obtienen ecuaciones empíricas con las que se construyen las gráficas 4 y 5 de este método (la gráfica 4 para la Tobramicina y Netilmicina y la 5 para la Amikacina y Gentamicina) los cuales permiten estimar los factores de pérdida de cada aminoglucósido por el dializador (f_d) en función del área efectiva del mismo (A) y del tiempo de duración de la diálisis.

2.3. ANALISIS DE LAS VARIABLES

Como se indicó en el apartado anterior, a partir de las consideraciones teóricas se ha desarrollado las correspondientes cuatro gráficas. En la gráfica 1 se determina el peso corporal ideal del paciente (PCI) y consta de dos rectas definidas por las ecuaciones 19 y 20.

Para construir la gráfica 3 se determinan los factores de pérdida de dosis debido al aclaramiento de creatinina residual del paciente, utilizando la ecuación 32.

Por último, para construir las gráficas 4 y 5 se han representado distintas ecuaciones derivadas de la ecuación 39 para lo que se parte del análisis de los aclaramientos acuosos de creatinina de 45 dializadores (ClCrd), tomados de sus fichas técnicas. Dichos dializadores se han elegido entre los de uso más frecuente en hemodiálisis clínica. Es decir, son dializadores con membranas de Cuprofan[®] de 8 y 11 micras, elaboradas bajo los nombres de Alwall[®] GFE, GFS, GFM y Lundia[®] IC 4N (Gambro[®]) Acetato de celulosa de 14 micras, elaborados bajo el nombre de CA (Baxter[®]) y poliacrilonitrilo (PAN), elaboradas bajo el nombre AN-69 (Hospal[®]) los cuales tienen membranas con distintas áreas efectivas. A partir de este análisis, se obtienen las ecuaciones semilogarítmicas (Ecuación 32) para los aclaramientos de creatinina del dializador (ClCrd) en función del área, encontrando, en cada caso, que existe una buena relación exponencial entre ambos parámetros ($p = 0.05$).

A partir de dichas ecuaciones y a partir de los datos químicos y farmacocinéticos de los aminoglucósidos se obtienen los coeficientes a' y b'

(Ecuaciones 40 y 41) que relacionan los aclaramientos "in vivo" de los distintos aminoglucósidos (Cld) y las áreas efectivas de los dializadores (A). Estos coeficientes permiten establecer las distintas funciones f_d a partir de las que se elaboran las gráficas 4 y 5 de este método.

Seguidamente se ha realizado un estudio matemático para ver la influencia de cada una de las variables que aparecen en la ecuación de la dosis de mantenimiento. Para ello se ha utilizado el programa MAPE de la universidad de Waterloo⁽⁹⁰⁾, el cual permite realizar un análisis matemático para ver la variación de la ecuación DM (Ecuación 28) en función de las distintas variables que, directa, o indirectamente, intervienen en ella (Clcrp, Area efectiva, características operativas de la diálisis, etc). Según la ecuación 28 la DM es función de:

$$DM = DC \cdot [f_{ir} + (1 - f_{ir}) \cdot f_d]$$

Eq. (42)

donde,

$$f_{ir} = 1 - e^{-K_{ir}T_1}$$

Eq. (43)

$$f'_{ir} = 1 - e^{-K_{ir}T_2}$$

Eq. (44)

$$f_d = 1 - e^{-\frac{a+b \ln(s)}{17} T_3}$$

Eq. (45)

$$K_{ir} = 0.00202c + 0.0075$$

Eq. (46)

haciendo, a efectos prácticos un cambio de variables en la función matemática, denominando: $DM = g$, $ClC_{rp} = c$, Area del dializador = s y tiempo de diálisis = T_3 , periodo completo de 48 horas = T_1 ; $T_2 = 48 - T_3$ y a y b constantes que dependen del material empleado en la membrana y de la velocidad de perfusión.

La dosis de carga (DC) es una constante en cada caso estudiado.

Las constantes a y b dependen de dos los dos

tipos globales de membranas de diálisis: uno definido por las membranas de Cuprofan y Acetato de Celulosa y otro definido por las membranas de poliacrilonitrilo (PAN), y de las velocidades de perfusión de sangre. Los valores figuran en las Tablas VIa y VIb.

Tabla VIa CONSTANTES a' y b' PARA MEMBRANAS DE CUPROFAN Y ACETATO DE CELULOSA A VELOCIDADES DE PERFUSION DE 200, 250 Y 300 mL/min PARA TOBRAMICINA Y NETILMICINA.

Tipo de membrana		Velocidad de perfusión (mL/min)		
		200	250	300
Cuprofan y Acetato celulosa	a'	1.173	1.7918	2.0706
	b'	2.478	2.7098	2.8186
Poliacrilonitrilo (PAN)	a'	0.9928	1.3056	1.4654
	b'	2.5636	2.8764	2.9716

Tabla VIb CONSTANTES a' y b' PARA MEMBRANAS DE CUPROFAN Y ACETATO DE CELULOSA A VELOCIDADES DE PERFUSION DE 200, 250 Y 300 mL/min PARA AMIKACINA Y GENTAMICINA.

Tipo de membrana		Velocidad de perfusión (mL/min)		
		200	250	300
Cuprofan y Acetato celulosa	a'	1.047	1.5995	1.8484
	b'	2.2121	2.4191	2.5162
Poliacrilonitrilo (PAN)	a'	0.8863	1.1655	1.3082
	b'	2.2885	2.5678	2.6528

De esta forma, la función genérica que vamos a estudiar viene dada por:

$$g(c, t, s) = (1 - e^{-48(0.00202c + 0.0075)}) + e^{-(48 - t) \cdot (0.00202c + 0.0075)} (1 - e^{-t(a + b \cdot \ln(s)) / 17})$$

donde se ha representado T_3 por t .

Haciendo variar el tipo de membrana y la velocidad de perfusión, obtenemos $2 \times 3 = 6$ funciones diferentes para cada uno de los grupos de antibióticos estudiados (Tobramicina/Netilmicina y Amikacina/Gentamicina) que denominamos gc1, gc2, gc3, gp1, gp2 y gp3, que corresponden a las membranas de cuprofan y acetato de celulosa (funciones gc) Y poliacrilonitrilo (funciones gp) a velocidades de perfusión de sangre de 200, 250 y 300 mL/min (subíndices 1, 2 y 3).

Como las derivadas exactas de estas funciones adoptan expresiones de cierta complicación, hemos usado un método aproximado consistentes en desarrollar las derivadas parciales mediante la fórmula de Taylor para funciones de varias variables.

Para estudiar esta variación hemos desarrollado sus derivadas parciales, respecto a cada una de las variables c , t y s obteniendo un total de $6 \times 3 = 18$ funciones de derivadas parciales usando el desarrollo de Taylor hasta un infinitésimo de orden 3. Así, para el caso de las membranas de Cuprofan y Acetato de Celulosa, hemos aplicado el desarrollo de Taylor a las

funciones:

$$\frac{\partial gc1}{\partial c}, \frac{\partial gc1}{\partial t}, \frac{\partial gc1}{\partial s}, \frac{\partial gc2}{\partial c}, \frac{\partial gc2}{\partial t}, \frac{\partial gc2}{\partial s}, \frac{\partial cg3}{\partial c}, \frac{\partial cg3}{\partial t}, \frac{\partial cg3}{\partial s}$$

y para el caso de la membrana de PAN a las funciones:

$$\frac{\partial gp1}{\partial c}, \frac{\partial gp1}{\partial t}, \frac{\partial gp1}{\partial s}, \frac{\partial gp2}{\partial c}, \frac{\partial gp2}{\partial t}, \frac{\partial gp2}{\partial s}, \frac{\partial gp3}{\partial c}, \frac{\partial gp3}{\partial t}, \frac{\partial gp3}{\partial s}$$

Para c y t, el desarrollo se hace en un entorno de cero. Para s, en un entorno de 1, debido a las particularidades de la función ln.

De esta forma, representando por θ un infinitésimo de orden 3, hemos obtenido, para cada una de las 18 derivadas, los siguientes desarrollos:

a) Membrana de Cuprofán y Acetato de Celulosa

Velocidad de perfusión 200 mL/min.

$$\frac{\partial gc1}{\partial c} = 0.067647 - 0.006559 \cdot c - 0.000419 \cdot t +$$

$$0.000318 \cdot c^2 + 0.000040 \cdot ct - 0.000634(s-1)t + 0.000007 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc1}{\partial t} = 0.002832 + 0.000031 \cdot t + 0.005983(s-1) - 0.000274 \cdot c + 0.000013 \cdot c^2 + 0.000008 \cdot ct - 0.000580(s-1)c + 0.0000001 \cdot t^2 + 0.000041(s-1)t - 0.002991(s-1)^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc1}{\partial s} = 0.005983 \cdot t - 0.000580 \cdot ct + 0.000020 \cdot t^2 - 0.005983(s-1)t + \theta$$

Velocidad de perfusión 250 mL/min.

$$\frac{\partial gc2}{\partial c} = 0.067646 - 0.006559 \cdot c - 0.000419 \cdot t + 0.000317 \cdot c^2 + 0.000040 \cdot ct - 0.000634(s-1)t + 0.000006 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc2}{\partial t} = 0.004325 + 0.000038 \cdot t + 0.006541(s-1) - 0.000419 \cdot c + 0.000020 \cdot c^2 + 0.000013 \cdot ct - 0.000634(s-1)c + 0.0000001 \cdot t^2 + 0.000017(s-1)t - 0.003270(s-1)^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc2}{\partial s} = 0.006541 \cdot t - 0.000634 \cdot ct + 0.000008 \cdot t^2 -$$

$$0.006541(s-1)t + \theta$$

Velocidad de perfusión 300 mL/min $\frac{\partial gc3}{\partial c} =$

$$0.067646 - 0.006559 \cdot c - 0.000484 \cdot t + 0.000317 \cdot c^2 +$$

$$0.000046 \cdot ct - 0.000659(s-1)t + 0.000008 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc3}{\partial t} = 0.004999 + 0.000039 \cdot t + 0.006804(s-1) -$$

$$0.000484 \cdot c + 0.000023 \cdot c^2 + 0.000016 \cdot ct - 0.000659(s-$$

$$1)c + 0.0000001 \cdot t^2 + 0.000004(s-1)t - 0.003402(s-1)^2$$

$$+ \theta$$

$$\frac{\partial gc3}{\partial s} = 0.006804 \cdot t - 0.000659 \cdot ct + 0.000002 \cdot t^2 -$$

$$0.006804(s-1)t + \theta$$

b) Membrana de PAN.

Velocidad de perfusión 250 mL/min.

$$\frac{\partial gp1}{\partial c} = 0.067647 - 0.006559 \cdot c - 0.000232 \cdot t +$$

$$0.00318 \cdot c^2 + 0.000022 \cdot ct - 0.000600(s-1)t +$$

$$0.000003 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gp1}{\partial t} = 0.002396 + 0.000027 \cdot t + 0.006188(s-1) -$$

$$0.000232 \cdot c + 0.000011 \cdot c^2 + 0.000007 \cdot ct - 0.000600(s-$$

$$1)t + 0.0000001 \cdot t^2 + 0.000050(s-1)t - 0.003094(s-1)^2$$

$$+ \theta$$

$$\frac{\partial gp1}{\partial s} = 0.006188 \cdot t - 0.000600 \cdot ct + 0.000025 \cdot t^2 -$$

$$0.006188(s-1)t + \theta$$

Velocidad de perfusión 250 mL/min

$$\frac{\partial gp2}{\partial c} = 0.067646 - 0.006559 \cdot c - 0.000305 \cdot t +$$

$$0.000317 \cdot c^2 + 0.000029 \cdot ct - 0.000673(s-1)t +$$

$$0.000004 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gp2}{\partial t} = 0.003151 + 0.000033 \cdot t + 0.006943(s-1) -$$

$$0.000305 \cdot c + 0.000014 \cdot c^2 + 0.000009 \cdot ct - 0.000673(s-$$

$$1)c + 0.0000001 \cdot t^2 + 0.000041(s-1)t - 0.003471(s-1)^2$$

$$+ \theta$$

$$\frac{\partial gp2}{\partial s} = 0.006943 \cdot t - 0.000673 \cdot ct + 0.000020 \cdot t^2 -$$

$$0.006943(s-1)t + \theta$$

Velocidad de perfusión 300 mL/min

$$\frac{\partial gp3}{\partial c} = 0.067646 - 0.006559 \cdot c - 0.000343 \cdot t + \\ 0.000317 \cdot c^2 + 0.000033 \cdot ct - 0.000709(s-1)t + \\ 0.000005 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc3}{\partial t} = 0.003538 + 0.000035 \cdot t + 0.007321(s-1) - \\ 0.000343 \cdot c + 0.000016 \cdot c^2 + 0.000010 \cdot ct - 0.000709(s- \\ 1)c + 0.0000001 \cdot t^2 + 0.000035(s-1)t - 0.003660(s-1)^2 \\ + \theta$$

$$\frac{\partial gp3}{\partial s} = 0.007321 \cdot t - 0.000709 \cdot ct + 0.000017 \cdot t^2 - \\ 0.007321(s-1)t + \theta$$

Esta técnica de desarrollo en serie está justificada por la regularidad de las funciones que se estudian, de tipo exponencial.

Para analizar el grado de incidencia de cada una de las distintas variables sobre la dosis de mantenimiento se estudian los términos independientes de cada desarrollo y se realiza un desarrollo hasta un infinitésimo de cuarto orden.

Así, dando valores a cualquiera de estas funciones, por ejemplo, gc1, gc2 y gc3 respecto a c, t o s se demuestra como la variación de la velocidad de perfusión de sangre prácticamente no influye sobre la dosis de mantenimiento. De la misma manera, analizando las funciones expuestas puede verse como no hay diferencia entre los dos tipos de membranas por ejemplo, entre gc1 y gp1.

También puede apreciarse el orden relativo de influencia del ClCrp, del tiempo de diálisis (t) y de área del dializador (s). Así, por ejemplo podemos comparar las funciones dosis de mantenimiento, membrana de Cuprofan a velocidad de perfusión de 200 mL/min. Es decir, gc1 respecto a c, t y s:

$$0.067647 - 0.006559 \cdot c - 0.000419 \cdot t + 0.000318 \cdot c^2 + \\ 0.000040 \cdot ct - 0.000634(s-1)t + 0.000007 \cdot t^2 + \theta$$

$$\frac{\partial gc1}{\partial t} = 0.002832 + 0.000031 \cdot t + 0.005983(s-1) - \\ 0.000274 \cdot c + 0.000013 \cdot c^2 + 0.000008 \cdot ct - 0.000580(s-$$

Análogamente, analizando, por ejemplo, los valores de las funciones $gc1$ y $gp1$, puede verse, la pequeña influencia del tipo de membrana sobre la dosis de mantenimiento, e indirectamente, a partir de este análisis, también puede comprobarse como la presión transmembrana (TPM) influye muy poco sobre dicha dosis.

También, estudiando las funciones $dgcl/dc$, $dgcl/dt$, y $dgcl/ds$ puede verse la influencia de estas variables, aclaramiento de creatinina del paciente ($ClCrp$), tiempo de dialisis (t) y área del dializador (s) sobre la dosis de mantenimiento.

Si tomamos, por ejemplo $t = 2$, $s = 1.5$ y $c = 2$, obtenemos:

$$\frac{\partial gc1}{\partial c} \approx 0.0556$$

$$\frac{\partial gc1}{\partial t} \approx 0.00415$$

$$\frac{\partial gc1}{\partial s} \approx 0.003743$$

Y analizándolos relativamente respecto a las más pequeña que es la dg_{c1}/ds se obtienen los valores relativos: 14,85; 1,11 y 1,00. Es decir, en este caso, el aclaramiento de creatinina influye quince veces más que la superficie del dializador sobre la dosis de mantenimiento y el tiempo de diálisis. El influencia del tiempo de diálisis es similar a la del área.

Este comportamiento se ve corroborado en las gráficas correspondientes. Así, en las figuras 6, 7 y 8 se observa que la función $gc_1(c,t,s)$ para la variación de cada una de las variables, fijando las demás. Puede observarse claramente que el mayor crecimiento corresponde a la variación con respecto a c , con diferencia con respecto a las otras dos variables.

En las figuras 9, 10 y 11, se observan gráficas similares para $gc_3(c,t,s)$ siendo análogas las conclusiones.

Se comprueba, pues, que los parámetros de mayor incidencia en la dosis de mantenimiento son, por orden

de importancia: el aclaramiento de creatinina residual del paciente (ClCrp), los tiempos de inter e intradiálisis y las áreas efectivas de los dializadores (A), influyendo en menor extensión la velocidad de perfusión de la sangre (vBI) y la presión transmembrana (TPM) y no encontrándose, diferencias significativas, a igualdad de áreas efectivas, entre los valores de DM calculado para los distintos tipos de membranas analizadas en este estudio (Cuprofan, Acetato de Celulosa y PAN).

A partir de estas consideraciones y para simplificar al máximo el gran número de variables que intervienen en estos cálculos, se han tenido en cuenta sólo sólo las de mayor incidencia sobre la función DM. Es decir, ClCrp, Area fectiva del dializador, tiempo de diálisis y tipo de antibiótico administrado.

De igual modo, a partir de las conclusiones obtenidas del análisis matemático descrito anteriormente, se han definido los campos de aplicación de los gráficos 4 y 5, comprobándose que, en líneas generales, ambas gráficas pueden aplicarse, muy

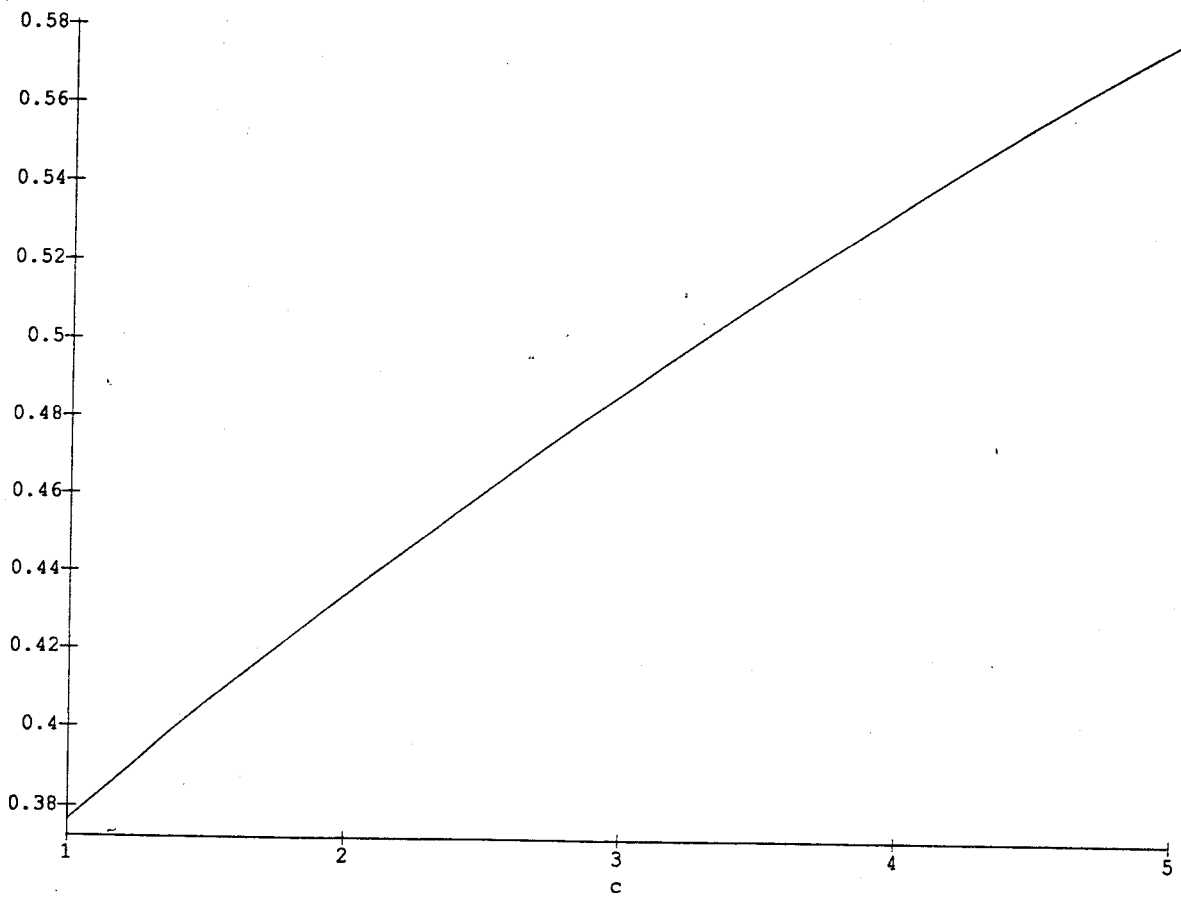


Fig. 6. Variación de la función g_{c1} en función de c para $t = 2$ y $s = 1,5$.

Material y método

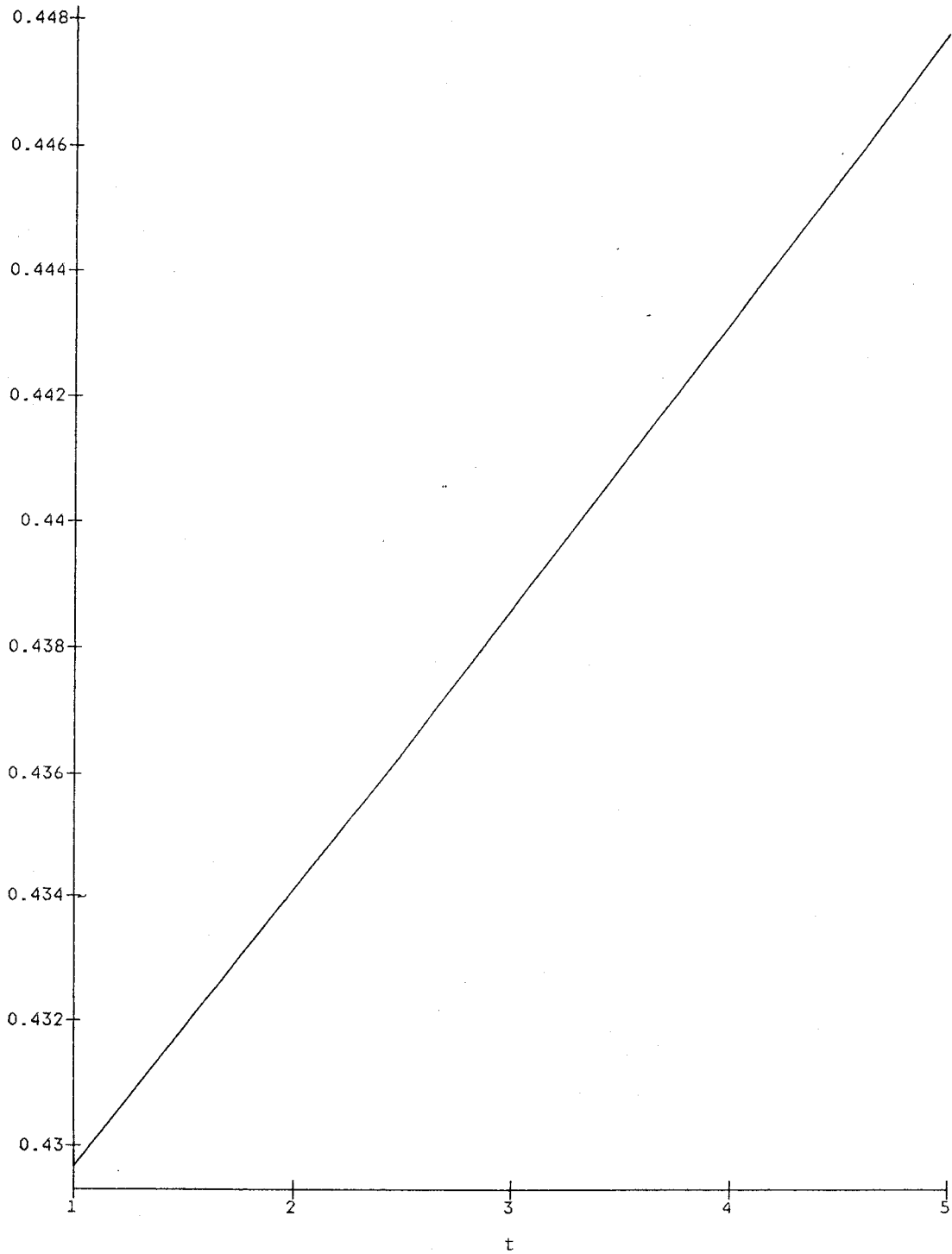


Fig. 7. Variación de la función g_{c1} en función de t para $c = 2$ y $s = 1,5$.

Material y método

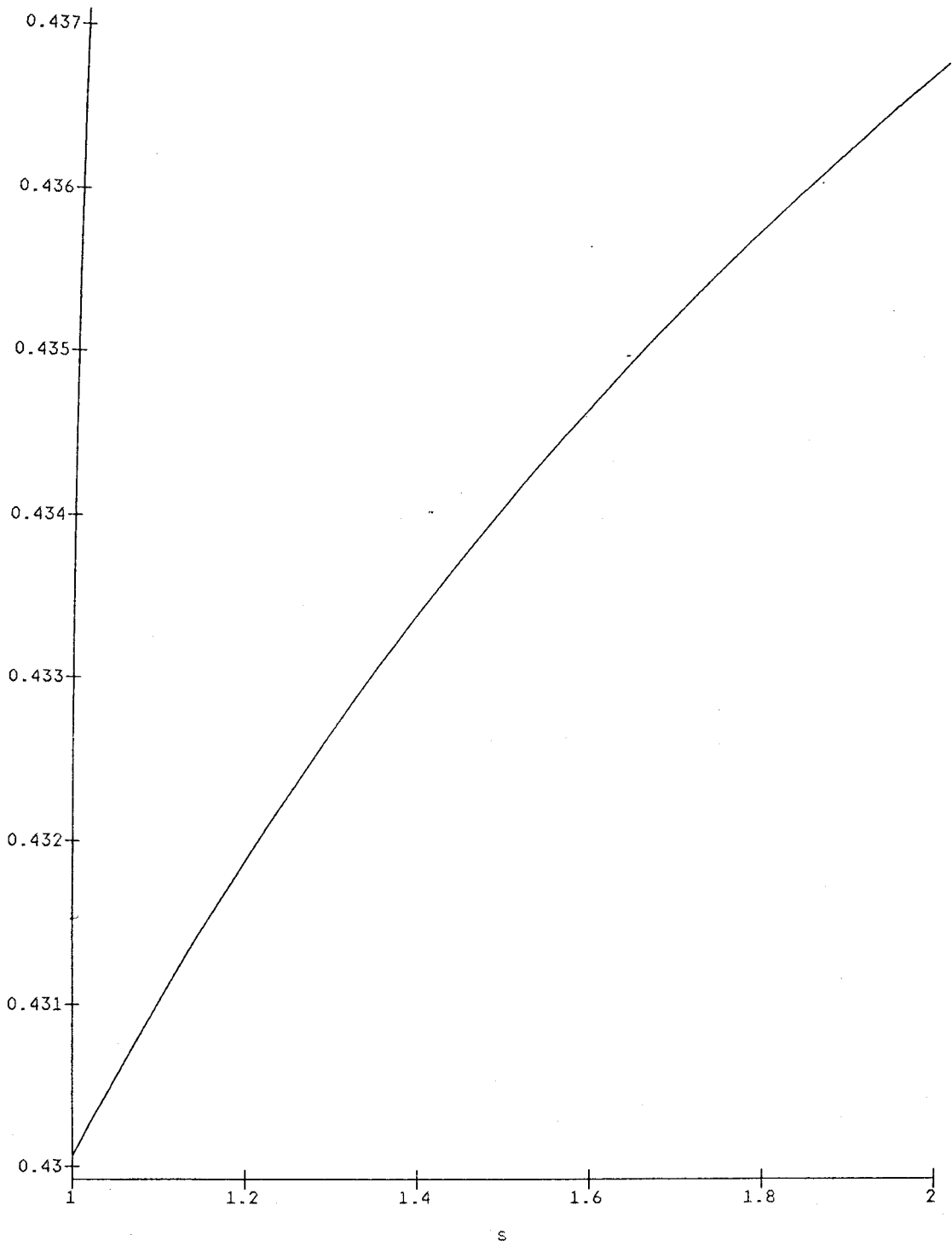


Fig. 8. Variación de la función g_{cl} en función de s para $c = 2$ y $t = 2$.

Material y método

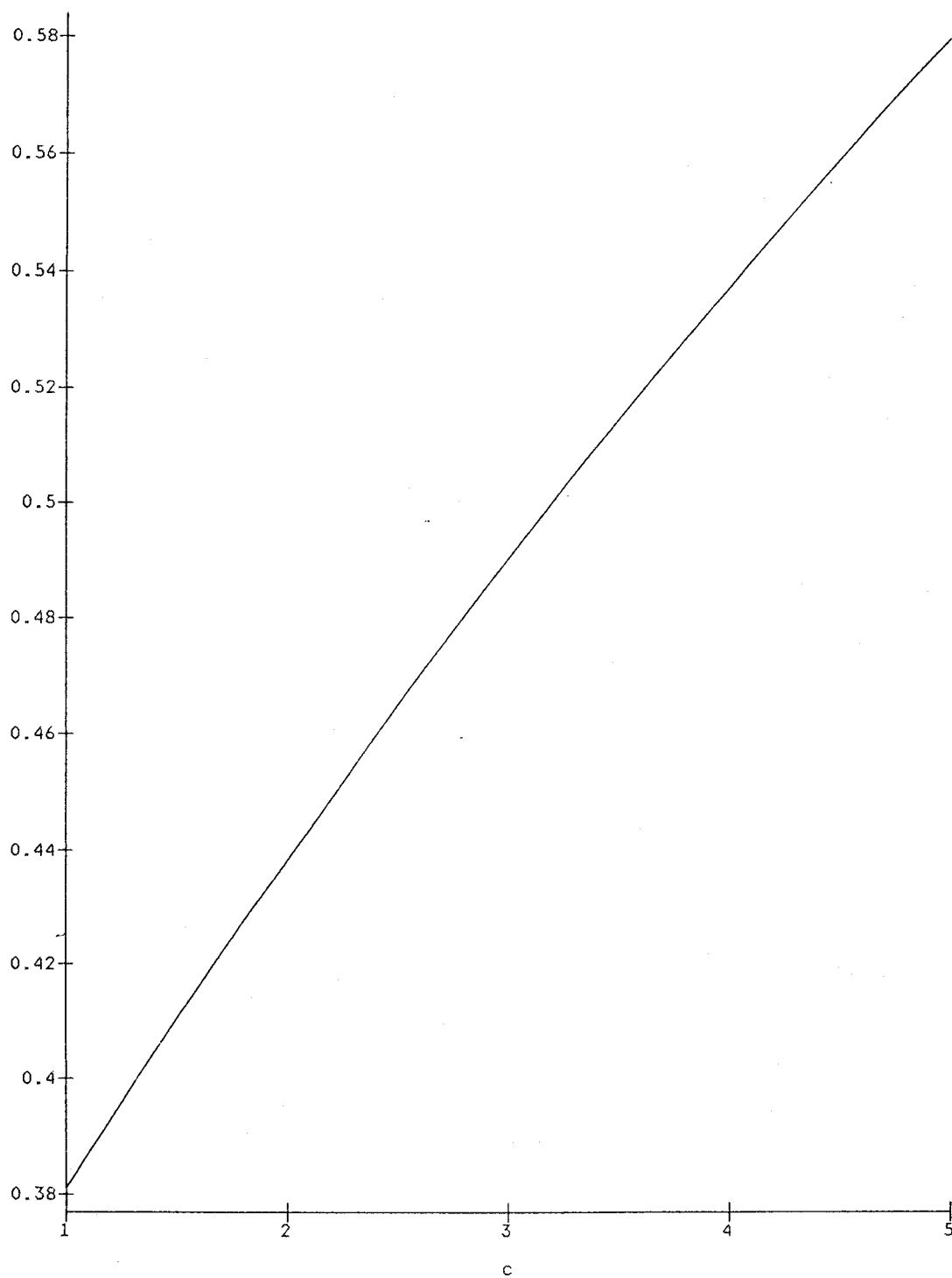


Fig. 9. Variación de la función gc_3 en función de c para $t = 2$ y $s = 1,5$.

Material y método

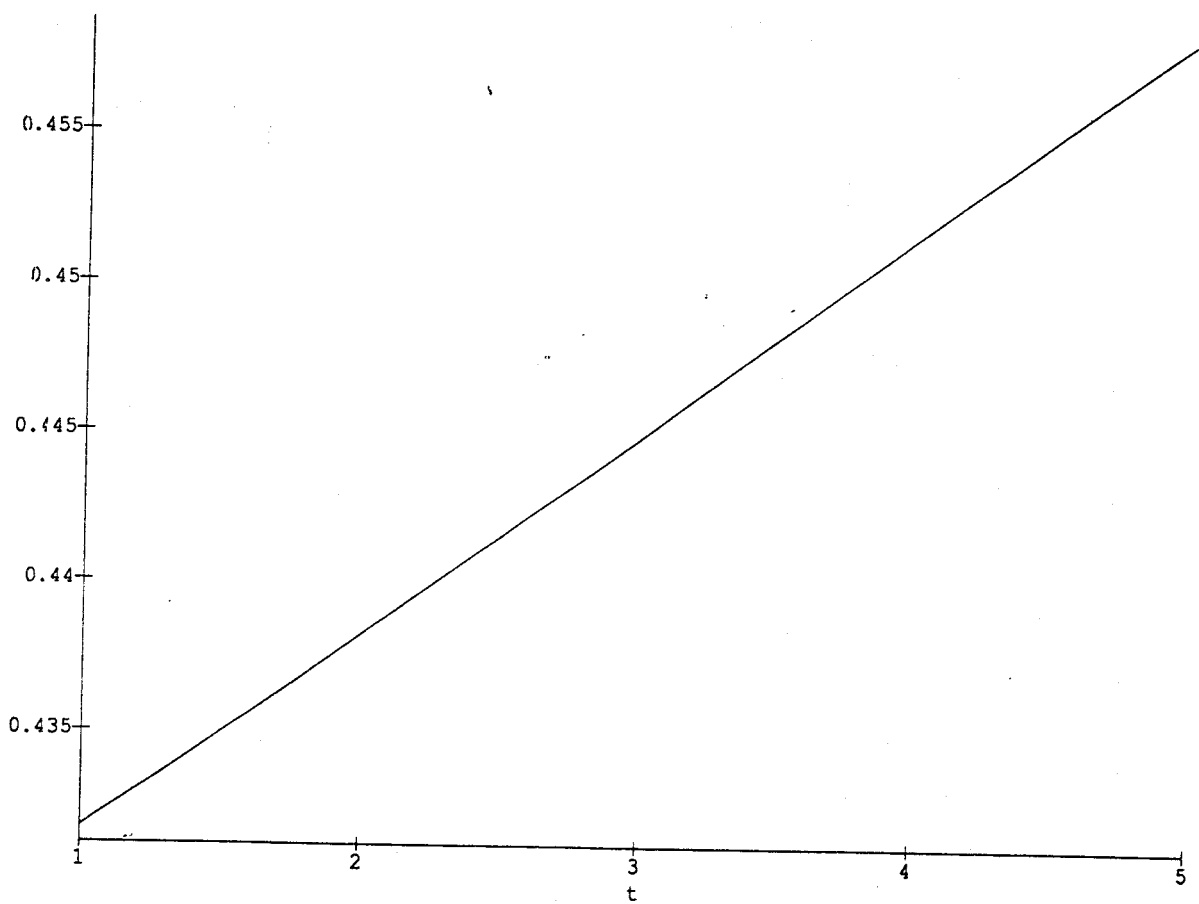


Fig. 10. Variación de la función gc_3 en función de t para $c = 2$ y $s = 1,5$.

Material y método

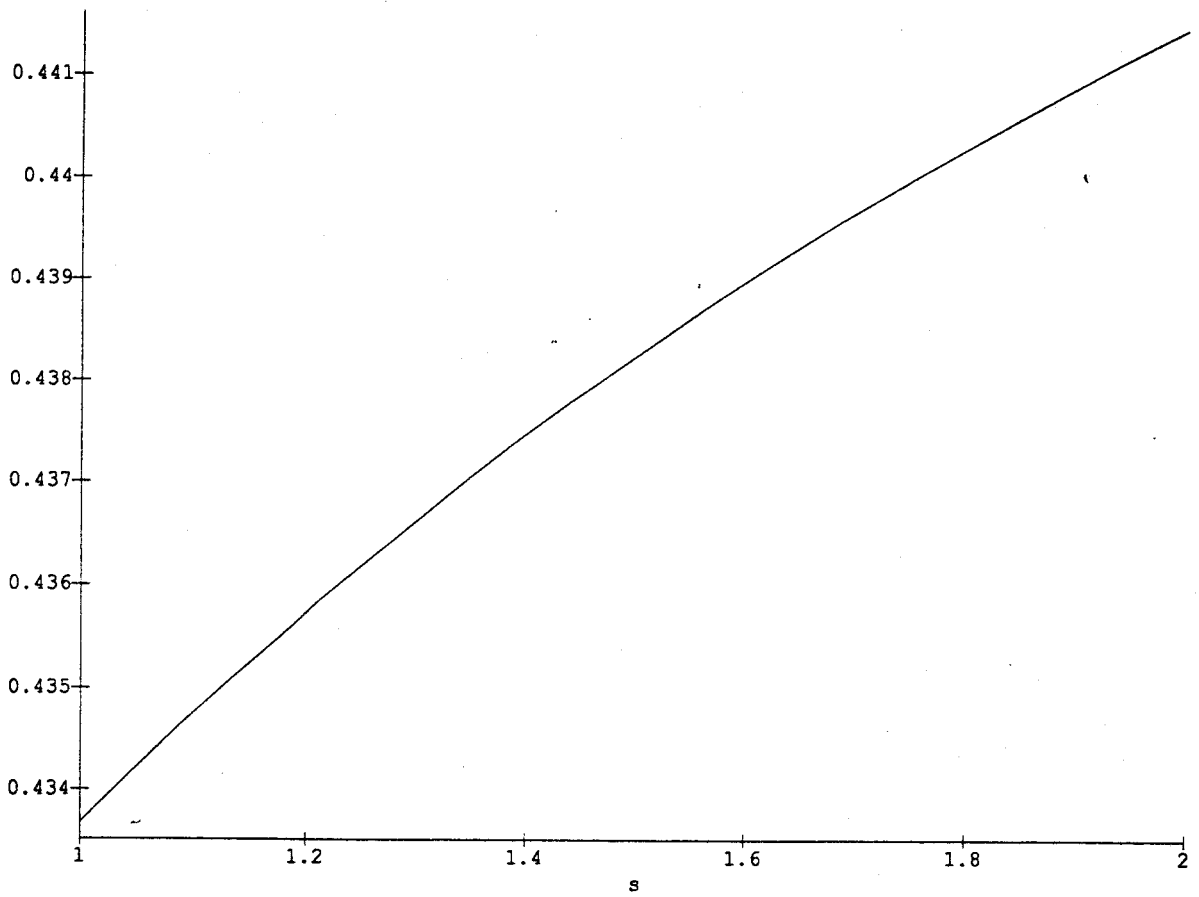


Fig. 11. Variación de la función $gc3$ en función de s para $c = 2$ y $t = 2$.

Material y método

aproximadamente al cálculo de pérdida del dializador (fd), tanto para la membrana de Cuprofan, como para membranas de acetato de celulosa y poliacrilonitrilo, es decir, en conjunto, para las membranas de uso más frecuente en hemodiálisis.

También se puede comprobar que el gráfico 4 puede utilizarse indistintamente para Tobramicina y para Netilmicina, debida a la similitud de sus pesos moleculares (467 y 475 daltons respectivamente) y características farmacocinéticas. Por la misma razón, el gráfico 5 puede utilizarse para Amikacina y Gentamicina (586 y 543 daltons).

2.4. CASOS PRACTICOS

Expuestas las bases teóricas, farmacocinéticas y matemáticas se estudian dos casos hipotéticos de tratamiento uno con Tobramicina (caso A) y otro con Amikacina (caso B). Se calculan las dosis que se obtienen con el método gráfico y se comparan con las que se obtendrían habitualmente en clínica^(75,91). (Tabla

IV).

2.4.1. Caso A

Se trata de una paciente de 60 Kg de peso y 162 centímetros de altura, con infección con gram negativos que debe tratarse durante dos semanas con Sulfato de Tobramicina. Dicho paciente tiene un aclaramiento de creatinina residual de 6 mL/min y se somete a tres sesiones de hemodiálisis de 4 horas a la semana (td) con un dializador de Cuprofan® de 1,42 m² de área efectiva. (Tabla VII)

Para calcular la dosis de carga y de mantenimiento que deben darse a este paciente se procede en primer lugar calculando el peso corporal ideal del paciente (PCI) en el gráfico 1 (Fig. 13). Seguidamente, para determinar la dosis de carga, se fija el nivel máximo deseado para este antibiótico ($C_0 = 8 \text{ mg/mL}$) y aplicando la ecuación 22 se obtiene la dosis de carga.

Esta dosis de carga se administra al finalizar la primera sesión de hemodiálisis del lunes (1ª dosis del

tratamiento), por lo que hay que administrar cinco dosis más de mantenimiento al final de cada diálisis, para lo cual debe tenerse en cuenta la duración de los distintos ciclos dialíticos que van a sucederse a lo largo de las dos semanas de tratamiento. Para ellos ha de tenerse en cuenta que entre las sesiones de diálisis entre lunes, miércoles y viernes transcurren 48 horas y que entre el viernes de la primera semana y el lunes de la segunda el periodo transcurrido es de 72 horas, repitiéndose esta secuencia en los siguientes ciclos. (ver Fig. 12).

De esta forma, buscando el punto de corte de cada uno de estos periodos en la curva $Cl_{Crp} = 6 \text{ mL/min}$ del gráfico 3, se determinan los factores f_{ir} y f_{ir}' de los ciclos de 48 horas de duración (miércoles y viernes de la 1ª y 2ª semana) y del ciclo de 72 horas (de viernes a lunes de la 2ª semana) (Fig. 14).

El factor de pérdida (f_d) por el dializador, para este caso se determina en la gráfica 4, buscando el punto de corte del área $1,42 \text{ m}^2$ con la curva $t_d = 4 \text{ h}$ (Fig. 15).

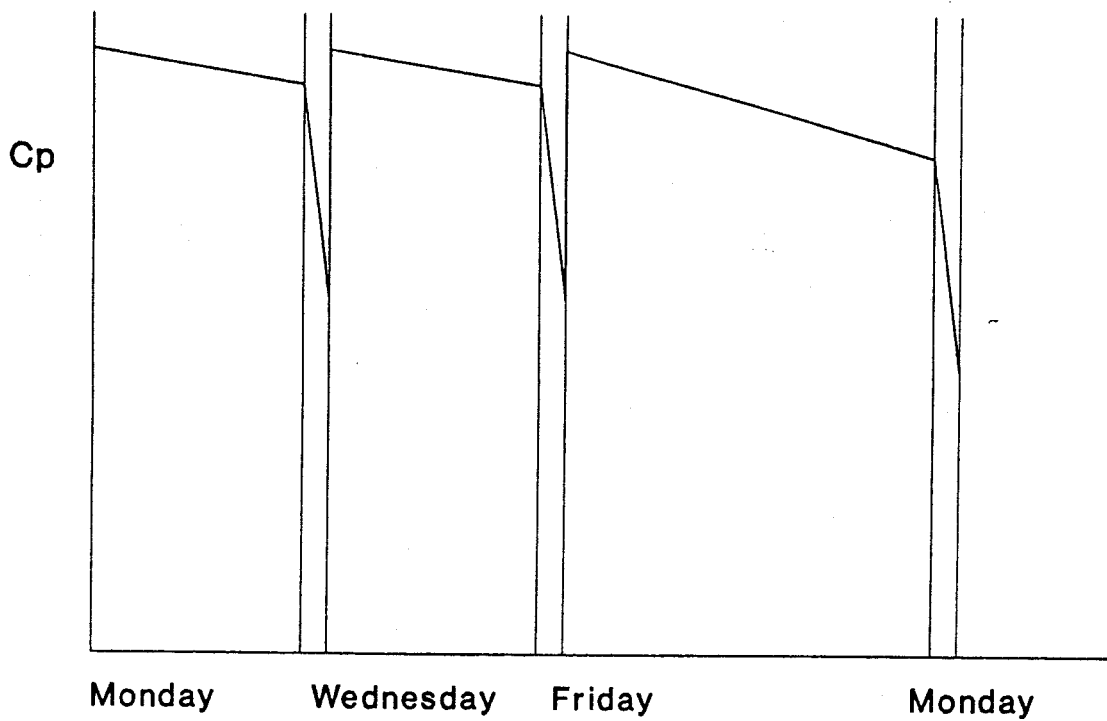


Fig. 12. Evolución de los niveles plasmáticos de los antibióticos aminoglucósidos durante una semana tras tres ciclos de diálisis.

Material y método

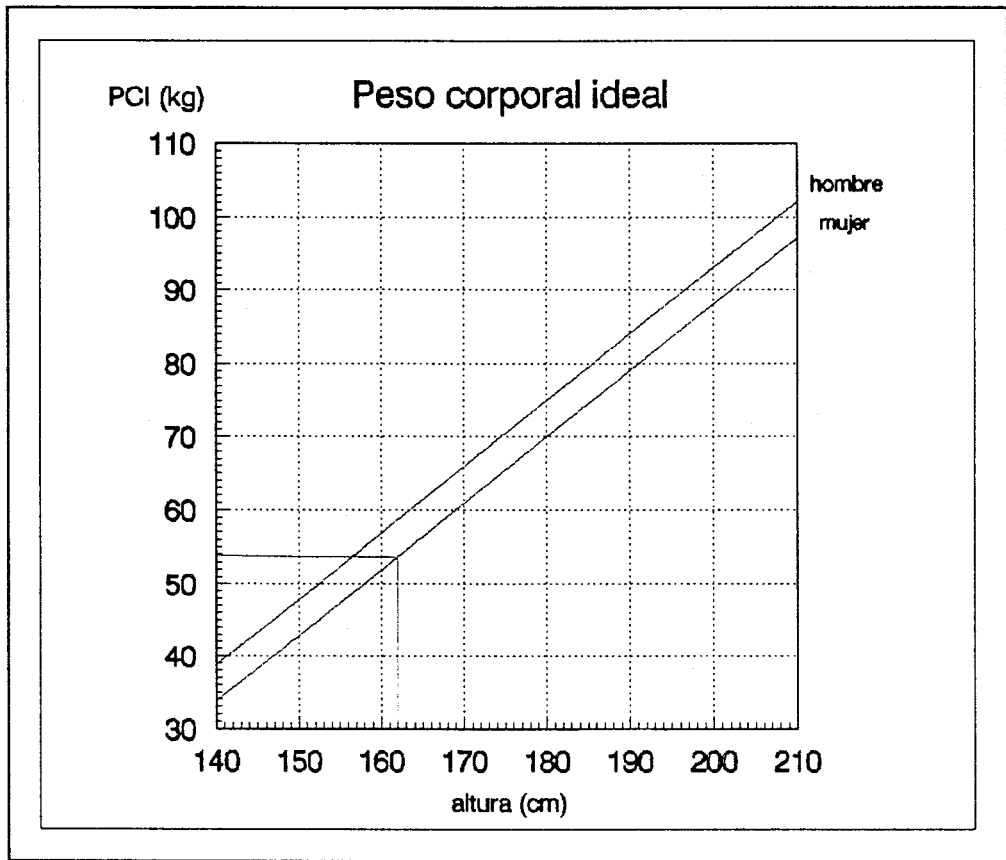


Fig. 13. Caso A. Cálculo del peso corporal ideal (mujer de 162 cm de altura).

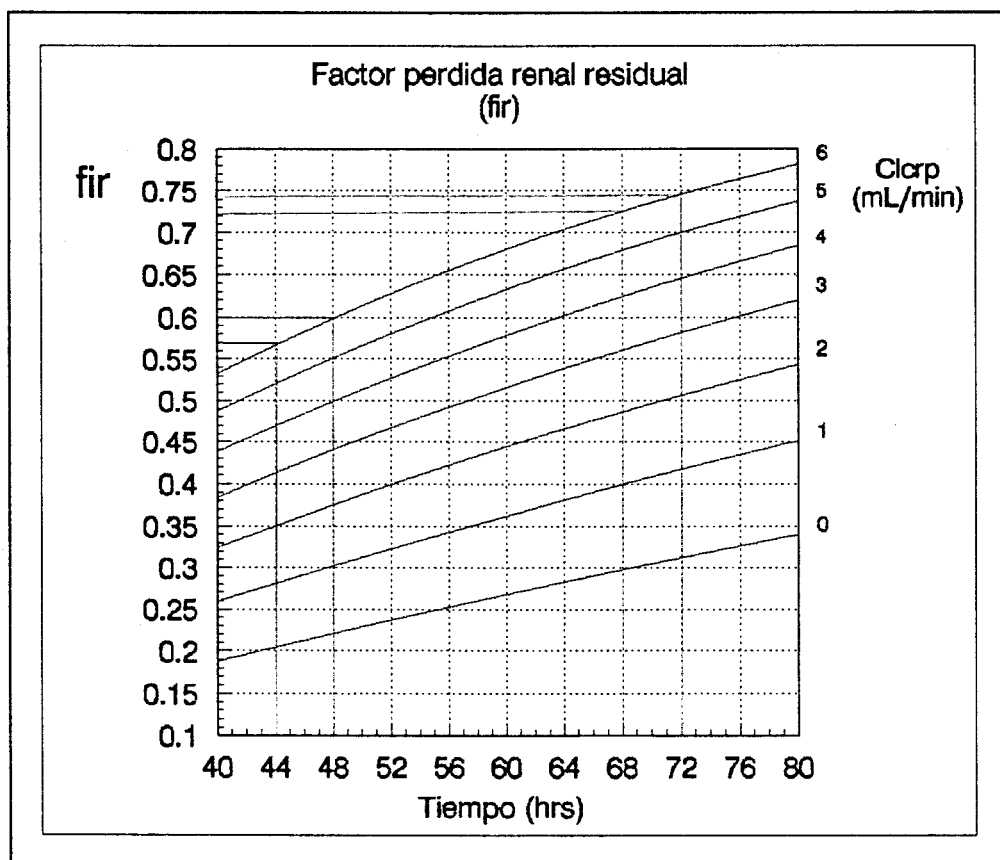


Fig. 14. Caso A. Cálculo de los factores de pérdida renal residual (fir y fir') de los ciclos de 48 horas y 72 horas para un aclaramiento residual de creatinina de 6 mL/min.

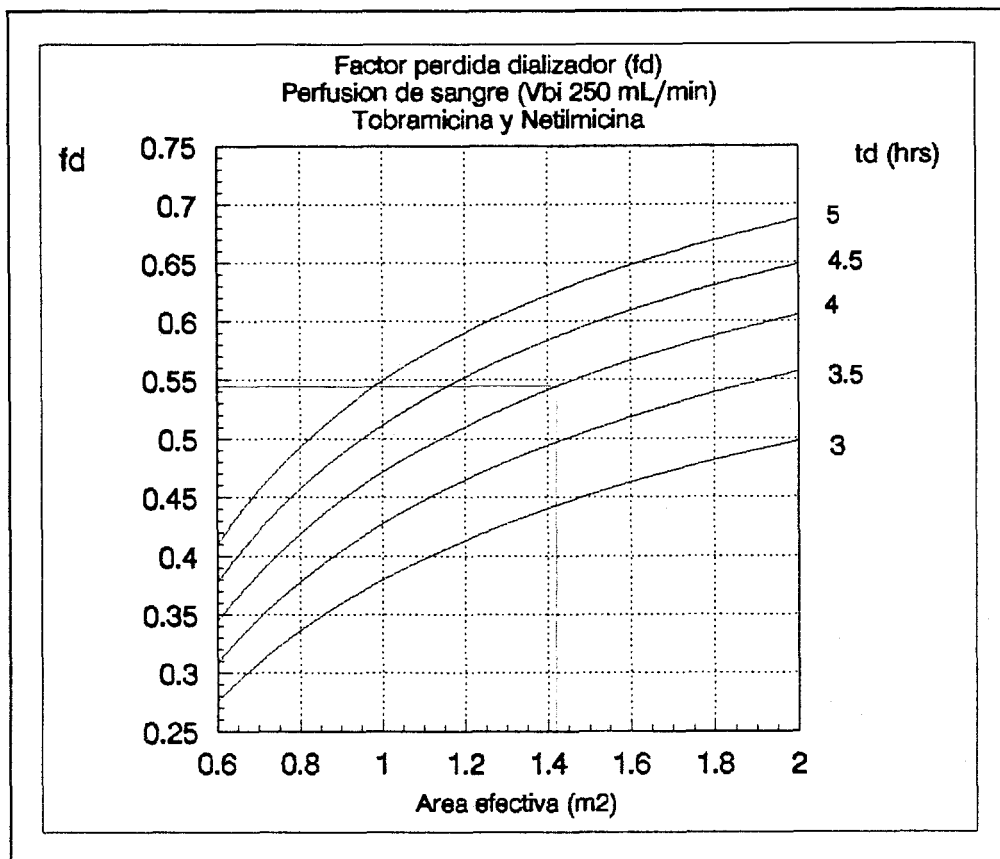


Fig. 15. Caso A. Cálculo del factor de pérdida del dializador (fd) para un tiempo de diálisis (td) de 4 horas y un área efectiva de 1,42 m².

2.4.2. Caso B

Es un paciente varón de 77 Kg de peso y 1,75 metros de altura sin función renal alguna, es decir $Cl_{Crp} = 0$ mL/min que padece una infección sistémica grave y que tiene que ser tratado con Sulfato de Amikacina. El paciente está siendo dializado con un dializador con membrana de Cuprofan® de 1,8 m² en sesiones de diálisis de 3,5 horas, excepto la sesión de hemodiálisis del lunes de la segunda semana que se dializa 4,5 horas (Tabla VII).

Para calcular las DC y DM, se procede como en el caso anterior. En primer lugar se calcula su PCI en la gráfica 1 (Fig. 16) a partir de su altura y fijando un nivel máximo deseado ($C_0 = 20$ mg/L) de sulfato de amikacina se obtiene la DC según la ecuación 22 que se administrará tras la primera sesión de hemodiálisis (1^{er} lunes).

Para el cálculo de la DM, hay que tener en cuenta la variación de los períodos dialíticos, por lo que en la gráfica 3, en la curva $Cl_{Crp} = 0$ calcularemos los

factores f_{ir} para 48 y 72 horas y los f_{ir}' para 44,5 y 67,5 horas (Fig 17). Por último para el factor de pérdida por el dializador (f_d) utilizaremos, en este caso la gráfica 5 y calcularemos el factor para 3,5 horas y 4,5 horas (Fig 18).

Tabla VII CASOS PRACTICOS: CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES, DEL TRATAMIENTO Y DEL CICLO DE HEMODIALISIS.

CASO	S	P	H	ClCrp	Ant	A	td	Tc
A	F	60	162	6	TBR	1,42	4	48-72
B	M	77	175	0	AMK	1,8	3.5-4.5	48-72

S = Sexo; P = Peso; H = altura (cm); ClCrp = Aclaramiento de creatinina (mL/min); Ant = antibiótico, TBR = Tobramicina, AMK = Amikacina; A = superficie efectiva; td = tiempo de diálisis; Tc = tiempo del ciclo.

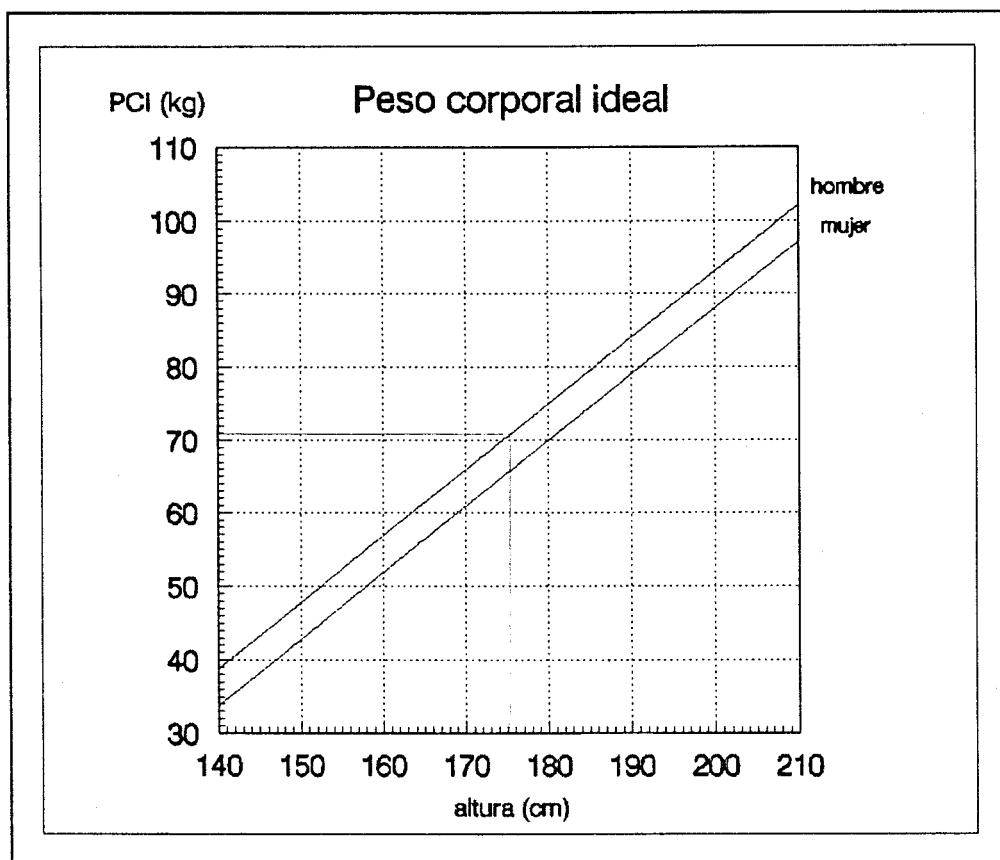


Fig. 16. Caso B. Cálculo del peso corporal ideal (varón de 175 cm de altura).

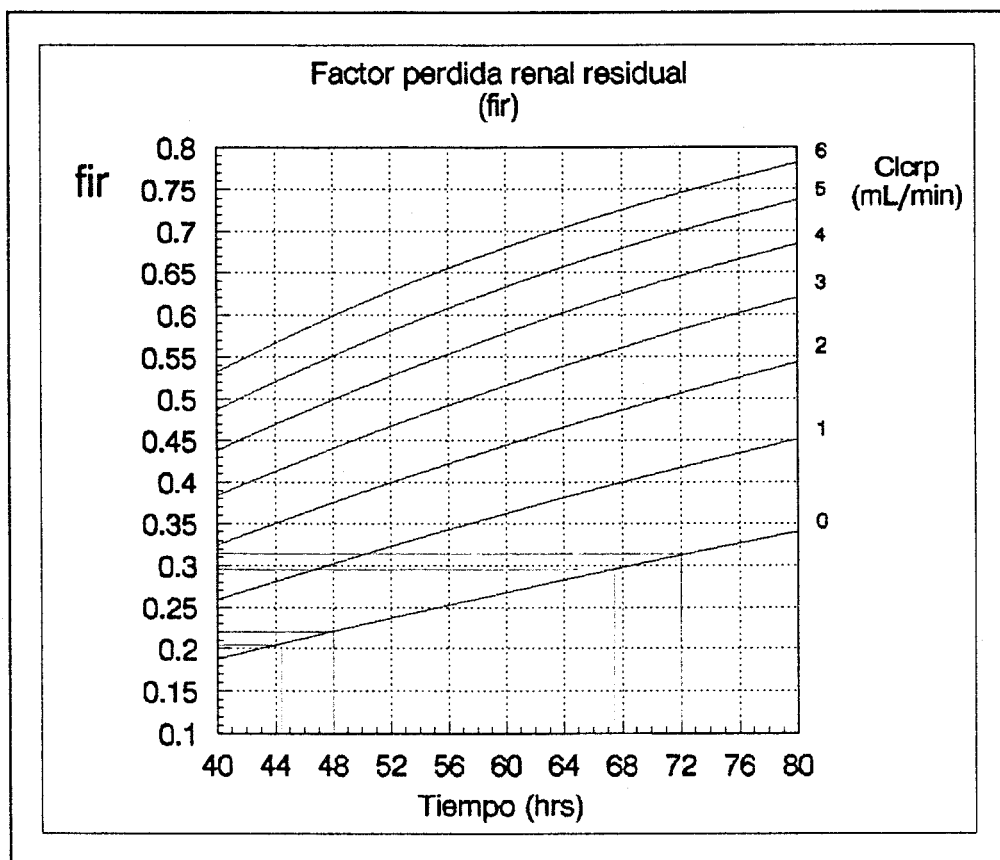


Fig. 17. Caso B. Cálculo de los factores de pérdida renal residual (fir, para 48 y 72 horas y fir' para 44,5 y 67,5 horas) para un aclaramiento residual de creatinina de 0 mL/min.

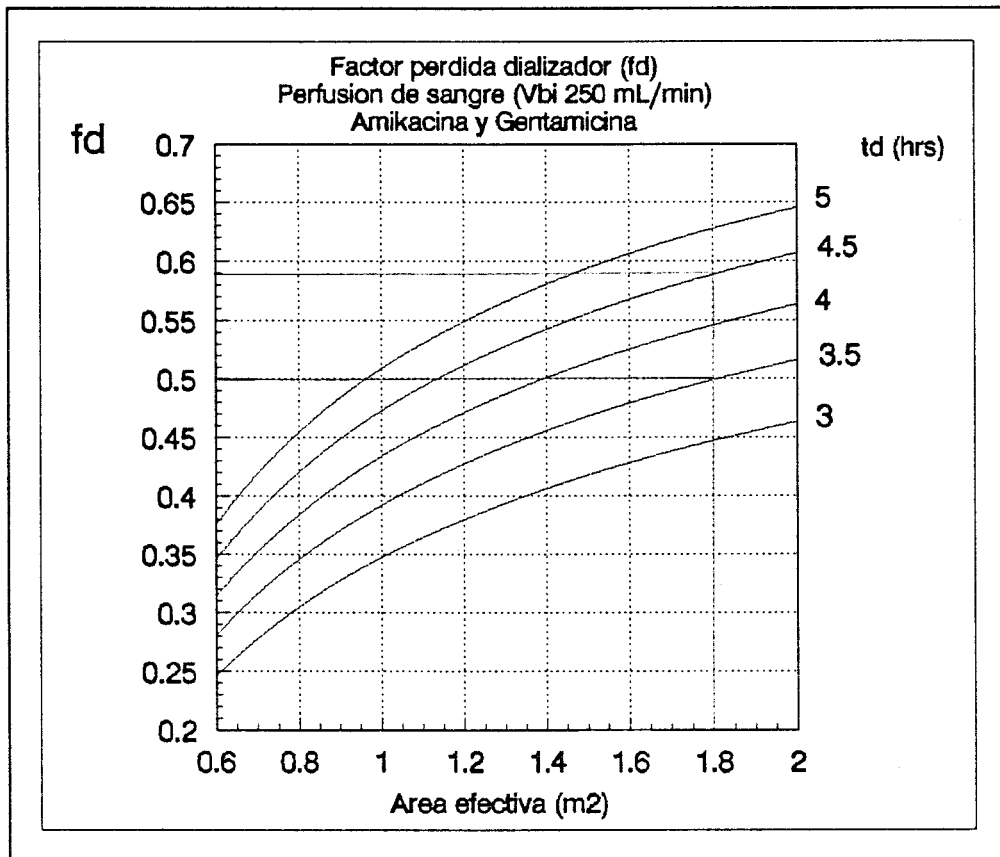


Fig.18. Caso B. Cálculo del factor de pérdida del dializador (fd) para 3,5 horas y 4,5 horas para un área efectiva de 1,8 m².

2.5. CASOS CLINICOS

El método gráfico se aplica a dos casos clínicos de tratamiento con aminoglucósidos.

2.5.1. 1^{er} CASO CLINICO

El primer caso se trata de CDG, una mujer con fractura de cadera, con una insuficiencia renal crónica que desarrolla una infección generalizada y está sometida desde hace varios años a hemodiálisis.

A la paciente se le prescribe Tobramicina 100 mg y Vancomicina 1 g ambos postdiálisis.

La paciente posee un aclaramiento de creatinina residual $Cl_{crp} = 6$ mL/min y una estatura de 1.78 cm.

Se somete a hemodiálisis los Martes, Jueves y Sábados en sesiones de 4 horas. El tratamiento antibiótico se empieza un Jueves y el Sábado se dializa

durante 4 horas con un dializador Alwal GFS PLUS 12 que tiene una superficie específica de 1,3 m². Se toman niveles plasmáticos de Tobramicina dos horas después de la administración del antibiótico (dos horas postdiálisis del Jueves), en el momento de empezar la hemodiálisis del Sábado y al acabar ésta (Tabla VIII).

El Martes se somete a una sesión de hemodiálisis de 5.4 horas con el mismo dializador. En este caso se calculan todos los parámetros por el método gráfico. Tras la diálisis de Sábado se le administra una dosis calculada por el método gráfico para alcanzar unos niveles plasmáticos de 10 mg/L, teniendo en cuenta la dosis remanente (1 mg/L) que queda en la paciente al administrar ésta. Por último se calcula la dosis de mantenimiento que se administrará el Martes.

Al igual que con la posología inicial se le toman niveles plasmáticos de Tobramicina dos horas tras la administración del antibiótico, al empezar la siguiente hemodiálisis y al acabar ésta.

2.5.2. 2º CASO CLINICO

El segundo caso se trata también de una mujer (JMP) de 1.65 cm de altura con un aclaramiento residual de creatinina de 5 mL/min, sometida a hemodiálisis y que se le diagnostica de una infección intestinal.

Al igual que en el caso anterior se le prescribe 100 mg de Tobramicina para empezar a administrar tras la sesión de hemodiálisis del Martes (Tabla VIII).

El Jueves siguiente se somete a una sesión de hemodiálisis de 4 horas utilizando para ello un dializador de membrana de Cuprofan de 1.6 m² de área efectiva.

Se le toman niveles plasmáticos de Tobramicina dos horas tras la administración del antibiótico, al comenzar la diálisis siguiente y al acabar ésta.

A partir de la siguiente sesión se le predice la dosis según el método gráfico. Se le calcula una dosis

de carga, como en el apartado anterior, para obtener una concentración inicial de 10 mg/L, teniendo en cuenta la dosis remanente que queda en el paciente (1,2 mg/L) y su dosis de mantenimiento.

Asimismo se toman niveles plasmáticos dos horas tras la administración del antibiótico, en el momento de comenzar la hemodiálisis y cuando finaliza ésta.

Tabla VIII CASOS CLINICOS: CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES, DEL TRATAMIENTO Y DEL CICLO DE HEMODIALISIS.

PAC	S	H	ClCrp	Ant	Dosis	A	td	Tc
CDG	F	178	6	TBR	100	1,3	4-5.4	48-72
JMP	F	165	5	TBR	100	1,6	4	48

PAC = Paciente; S = Sexo; H = Altura (cm); ClCrp = Aclaramiento de creatinina (mL/min); Ant = Antibiótico, TBR = Tobramicina; Dosis = Dosis administrada postdiálisis; A = Superficie efectiva; td = tiempo de diálisis; Tc = tiempo del ciclo.

2.6. VALIDACION DEL METODO

Para la validación del método se ha realizado un estudio retrospectivo de un total de 39 historias clínicas de pacientes sometidos a hemodiálisis, en tratamiento con aminoglucósidos y cuyos niveles fueron monitorizados.

Con los datos de las concentraciones plasmáticas obtenidas de dichas historias clínicas ha sido posible validar estadísticamente analizando los errores medios de predicción (EMP)⁽⁹²⁾ existentes entre las dosis de mantenimiento observadas (DMobs) a partir de las concentraciones séricas de estos pacientes y las predichas utilizando el nomograma (DMpre).

Los pacientes de estas historias clínicas habían sido tratados con alguno de los cuatro antibióticos aminoglucósidos descrito en nuestro método (Tobramicina, Gentamicina, Amikacina y Netilmicina) y habían sido optimizados mediante monitorización de sus niveles plasmáticos.

De las 39 historias clínicas estudiadas, 11 corresponden a tratamiento con Gentamicina, 12 con Tobramicina, 10 con Amikacina y 6 con Netilmicina.

Dichos pacientes habían sido sometidos a ciclos de diálisis de 4 horas y 44 horas de interdiálisis. Las sesiones de diálisis se habían realizado con flujos de perfusión de sangre comprendidos entre 200 y 260 mL/min y flujo de perfusión de líquido de diálisis de 500 mL/min. En cada paciente se había seguido el mismo protocolo de optimización tomando tres muestras de sangre a las 2, 24 y 44 horas de cada ciclo.

En todos ellos, al inicio de cada tratamiento, se habían suministrado dosis de carga (DC) de cada antibiótico seguidas de dosis de mantenimiento (DMobs) administradas dos horas después de haber terminado las sesiones de diálisis.

Estas dosis (DMobs) se han calculado, teniendo en cuenta que son las necesarias para restablecer las concentraciones plasmáticas iniciales (C_0) producidas por dichas dosis de carga (DC).

Las dosis de carga (DC) administradas a los pacientes se habían calculado en función del PCI de cada paciente de acuerdo con las directrices de dosificación dadas en la USP-DI (MacEvoy) y por Sandford; es decir, 7,5 mg/Kg para la Amikacina, 1,7 mg/Kg para la Tobramicina y Gentamicina y 2 mg/Kg para Netilmicina. Para las optimizaciones se habían seguido el mismo protocolo determinando las concentraciones plasmáticas a las 2, 24 y 44 horas de cada ciclo. Estas concentraciones se han tomado de las historias clínicas y han permitido calcular las constantes interdialíticas (Kir) e intradialíticas (Kt) y a partir de ellas, por diferencia, se han determinado las constantes de eliminación por cada dializador según:

$$K_d = K_{int} - K_{ir} \quad \text{Eq. (47)}$$

Las constantes Kir se han calculado, mediante análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados, a partir de los niveles plasmáticos (C2, C24, C44) monitorizados a las 2, 24 y 44 horas después de la administración de cada dosis.

Las constantes del dializador k_d se han determinado según:

$$K_d = K_{int} - K_{ir} \quad \text{Eq. (48)}$$

siendo

$$K_{int} = (\ln C_{44} - \ln C_{48}) / (48 - 44) \quad \text{Eq. (49)}$$

Las concentraciones C_{48} se habían calculado por extrapolación a partir de la concentración plasmática del antibiótico 2 horas después de haber terminado la diálisis y antes de poner la siguiente dosis de mantenimiento, con lo que se evitan los errores de sobrestimación de la K_{int} que se pudieran cometer debido a fenómenos de redistribución (efecto Rebound).

Las dosis de mantenimiento (DM_{obs}) se han calculado en cada caso clínico según:

$$DM_{obs} = DC - DC e^{-K_c T_c} \quad \text{Eq. (50)}$$

es decir:

$$DMobs = DC [1 - e^{-(Kc Tc)}] \quad \text{Eq. (51)}$$

siendo Kc la constante global del ciclo de diálisis, dada por:

$$Kc = Kir + \frac{(Kd td)}{Tc} \quad \text{Eq. (52)}$$

siendo td el tiempo de la diálisis y Tc, el tiempo total del ciclo que en los casos estudiados fueron 4 y 48 horas respectivamente. De esta forma se han calculado, para cada paciente las correspondientes dosis de mantenimiento DMobs.

Por otra parte, las dosis de mantenimiento predichas (DMpre) fué calculada según el método gráfico. Para ello, se ha partido de las mismas dosis de carga (DC) que había recibido cada paciente en su historia clínica. Se ha calculado estas DMpre en función de los factores de nuestro método: fir, 1 - fir' y fd aplicando los parámetros descritos en cada caso clínico estudiado (sexo, altura, aclaramiento de

creatinina residual, tiempo de diálisis y de interdiálisis y superficie efectiva de membrana).

Las dosis de mantenimiento así predichas son:

$$DM_{pre} = DC [fir + (1 - fir') fd] \quad \text{Eq. (53)}$$

A partir de las dosis de mantenimiento DMobs y DMpre se han obtenido los errores de predicción para cada caso:

$$PE = DM_{obs} - DM_{pre} \quad \text{Eq. (54)}$$

y se han calculado los errores medios de predicción (EMP) para cada antibiótico según:

$$EMP = (1/N) \cdot \sum PE_i \quad \text{Eq. (55)}$$

Se ha estimado los intervalos de confianza para $(1 - \alpha) = 0.05$ se han calculado según:

$$EMP - t_{0.975} \cdot (N-1) S_{EMP} < EMP_t < EMP + t_{0.975} \cdot (N-1) S_{EMP} \quad \text{Eq. (56)}$$

RESULTADOS

RESULTADOS

3.1 CASOS PRACTICOS

3.1.1 Caso A

El PCI de la paciente calculado al partir de la Gráfica 1 es PCI = 54 Kg y su dosis de carga 108 mg. (Fig. 12).

Los valores de los factores de pérdida por la función renal residual obtenidos de gráfico 2 son los siguientes (Fig. 14):

$$\begin{array}{ll} \text{fir (48 h)} = 0,60 & \text{fir' (44 h)} = 0,57 \\ \text{fir (72 h)} = 0,74 & \text{fir' (68 h)} = 0,72 \end{array}$$

El factor de pérdida del dializador (fd) determinado en la gráfica 3 es (Fig. 15):

$$\text{fd} = 0,54$$

Y por tanto las dosis calculadas son: DC = 108 mg de sulfato de tobramicina administrada al comienzo del tratamiento (al final de la primera diálisis); DM = 89,9 al final de la diálisis de miércoles y viernes de ambas semanas y DM = 96,3 al final de la diálisis del lunes de la segunda semana.

Estos datos, junto con las concentraciones plasmáticas obtenidas con estas dosis y que han sido calculadas mediante un programa de ordenador específico para estos estudios se muestran en la Tabla IX y en la Fig. 19. Se puede observar que los niveles plasmáticos de tobramicina queda entre los niveles máximos y mínimos terapéuticos (2 y 10 mg/L), excepto durante la sesión de hemodiálisis que disminuyen ligeramente de la concentración mínima terapéutica.

Estas dosis, junto con sus correspondientes niveles plasmáticos son comparados con las dosis sugeridas en la terapéutica habitual:

$$DC = 54 \text{ Kg (PM)} \cdot 1,7 \text{ mg/Kg} = 68 \text{ mg}$$

$$DM = 54 \text{ Kg (PM)} \ 1 \text{ mg/Kg} = 54 \text{ mg}$$

Estos valores y sus concentraciones plasmáticas se exponen en la Tabla IX y se representan en la Fig. 19 y se observa que los niveles plasmáticos obtenidos descienden por debajo de la concentración mínima terapéutica antes de terminar los períodos interdialíticos, llegándose a niveles muy bajos al final de los ciclo de diálisis.

Tabla IX CASO A.- DOSIS DE CARGA Y DE MANTENIMIENTO Y CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE TOBRAMICINA.

Nº Dosis	Método gráfico				Pauta posológica habitual			
	Dosis (mg)	C ₀	C _T	C _{T+td}	Dosis (mg)	C ₀	C _T	C _{T+td}
1ª DC (Lunes)	112.3	8.0	3.22	1.13	91.8	6.54	2.63	0.93
2ª DM (Miérc.)	93.5	8.0	3.22	1.13	54.0	4.77	1.91	0.68
3ª DM (Viernes)	93.5	8.0	1.96	0.70	54.0	4.52	1.11	0.40
4ª DM (Lunes)	101.0	8.0	3.22	1.13	54.0	4.24	1.70	0.60
5ª DM (Miérc.)	93.5	8.0	3.22	1.13	54.0	4.40	1.80	0.63
6ª DM (Viernes)	93.5	8.0	1.96	0.70	54.0	4.50	1.10	0.40

DC = Dosis de Carga

DM = Dosis de mantenimiento.

C = Concentraciones plasmáticas de Tobramicina al principio del ciclo (C₀), al principio de la diálisis (C_T) y al final de la diálisis (C_{T+td})

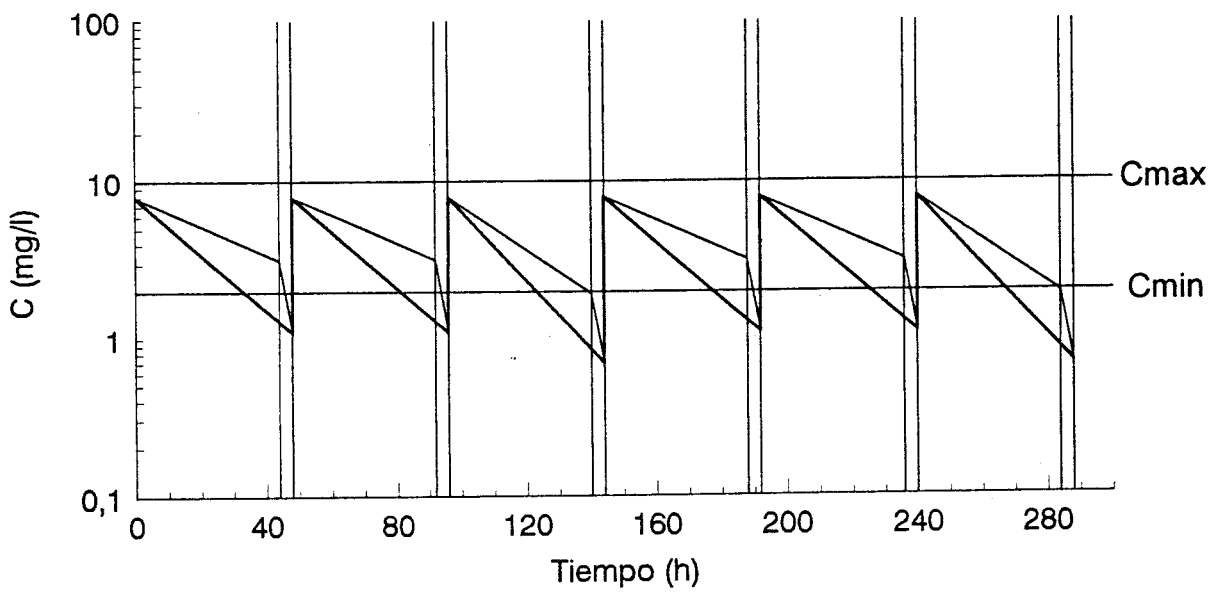


Fig. 19. Caso A. Niveles plasmáticos calculados según el régimen de dosificación obtenido por el método gráfico.

Resultados

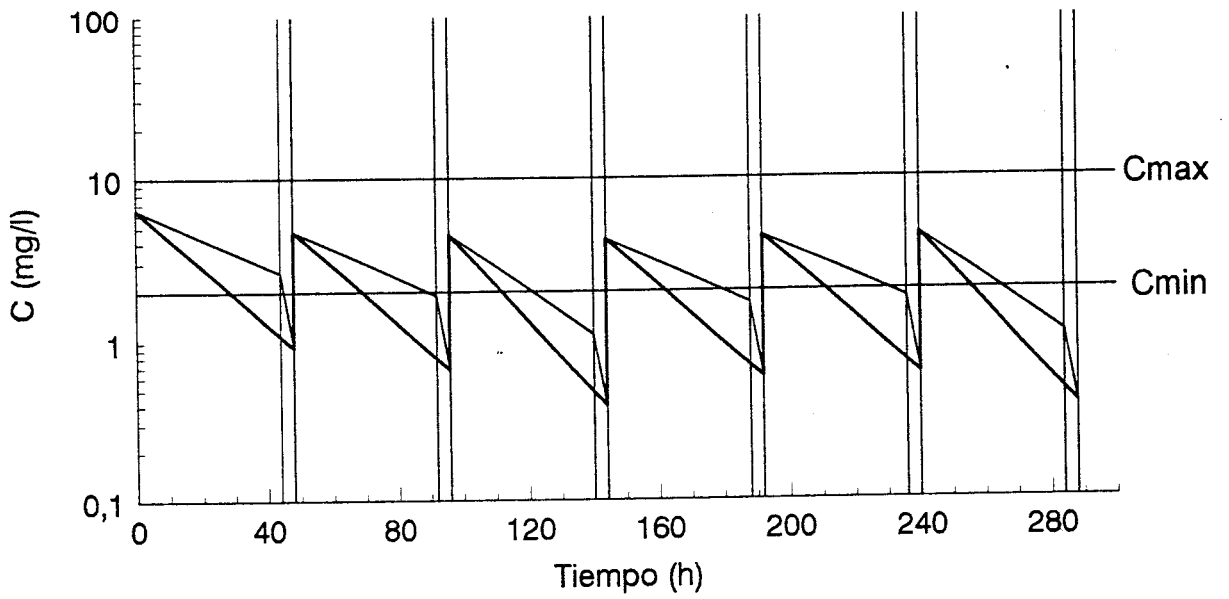


Fig. 20. Caso A. Niveles plasmáticos calculados según la pauta posológica habitual.

Resultados

3.1.2. Caso B

El PCI de la paciente calculado al partir de la Gráfica 1 es PCI = 71 Kg y su dosis de carga 369,2 mg (Fig 16).

Los valores de los factores de pérdida por la función renal residual obtenidos de gráfico 3 son los siguientes (Fig 17):

$$\begin{array}{ll} \text{fir (48 h)} = 0,220 & \text{fir' (44.5 h)} = 0,205 \\ \text{fir (72 h)} = 0,315 & \text{fir' (67.5 h)} = 0,295 \end{array}$$

Los factores de pérdida del dializador (fd) determinado en la gráfica 4 son (Fig 18):

$$\text{fd (3.5 h)} = 0,50 \quad \text{fd' (4,5 h)} = 0,59$$

Y por tanto las dosis calculadas son: DC = 369,2 mg de sulfato de Amikacina administrada al comienzo del tratamiento (al final de la primera diálisis); DM = 228,0 al final de la diálisis de miércoles y viernes de ambas semanas y DM = 270,0 al final de la diálisis del

lunes de la segunda semana.

Estos datos y los niveles plasmáticos obtenidos se exponen en la Tabla X y en la Fig 21 pudiéndose observar que los niveles se mantienen dentro del margen terapéutico de la Amikacina (de 5 a 25 mg/L) durante todo el tratamiento.

Al igual que en el caso anterior se hace la comparación con las pautas posológicas habitualmente utilizadas en clínica para la Amikacina:

$$DC = 71 \text{ Kg (PM)} \cdot 7,5 \text{ mg/Kg} = 532,5 \text{ mg}$$

$$DM = 71 \text{ Kg (PM)} \cdot 5 \text{ mg/Kg} = 355 \text{ mg}$$

Los niveles plasmáticos obtenidos con estas dosis, reflejados en la Tabla X y en la Fig 22 están comprendidas dentro de los niveles tóxicos para este antibiótico.

Tabla X CASO B.- DOSIS DE CARGA Y DE MANTENIMIENTO Y CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE AMIKACINA.

Nº Dosis	Método gráfico				Pauta posológica habitual			
	Dosis (mg)	C ₀	C _T	C _{T+td}	Dosis (mg)	C ₀	C _T	C _{T+td}
1ª DC (Lunes)	369.2	20	15.9	8.6	532.5	28.8	22.9	12.4
2ª DM (Miérc.)	227.8	20	15.9	8.6	355.0	31.6	25.1	13.6
3ª DM (Viernes)	227.8	20	14.1	6.4	355.0	32.8	23.1	10.6
4ª DM (Lunes)	270.0	20	15.9	8.6	355.0	29.8	23.6	12.8
5ª DM (Miérc.)	227.8	20	15.9	8.6	355.0	32.1	25.4	13.8
6ª DM (Viernes)	227.8	20	14.1	6.4	355.0	33.0	23.6	10.6

DC = Dosis de Carga

DM = Dosis de mantenimiento.

C = Concentraciones plasmáticas de Amikacina al principio del ciclo (C₀), al principio de la diálisis (C_T) y al final de la diálisis (C_{T+td})

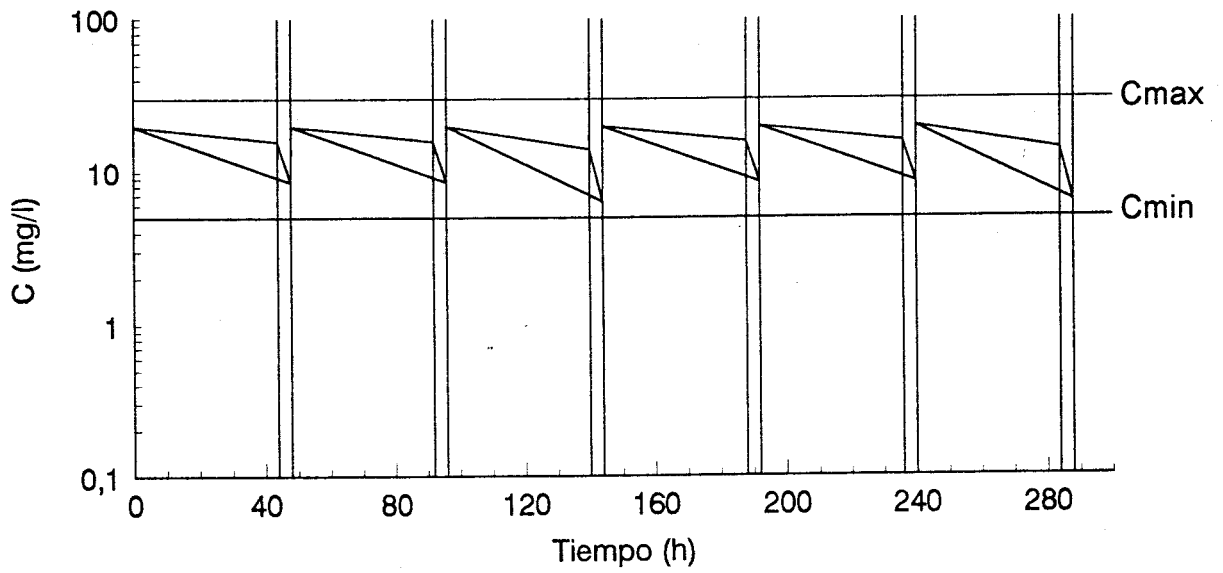


Fig. 21. Caso B. Niveles plasmáticos calculados según el régimen de dosificación obtenido por el método gráfico.

Resultados

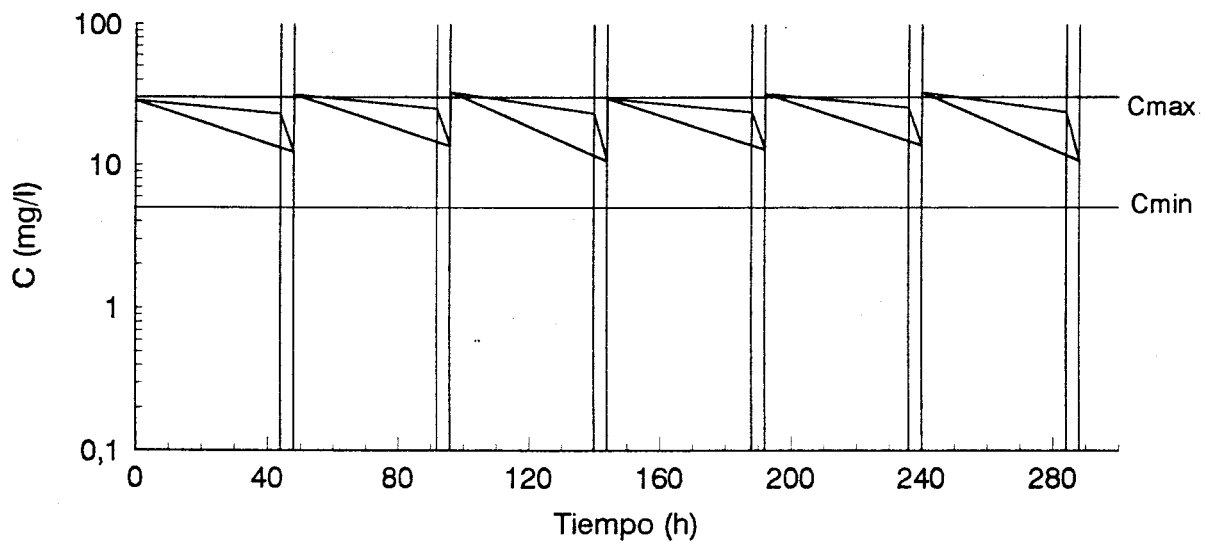


Fig. 22. Caso B. Niveles plasmáticos calculados según la pauta posológica habitual.

Resultados

3.2. CASOS CLINICOS

3.2.1. 1^{er} CASO (CDG)

Se han calculado según el método gráfico los factores de pérdida renal y del dializador y según estos factores las correspondientes dosis del Sábado (D_1) y del Martes (D_2). (Tabla XI)

Tabla XI FACTORES Y DOSIS CLACULADOS MEDIANTE EL METODO GRAFICO

1^{er} CASO (CDG)

PCI	fir	fir'	fd	D_1	D_2
68	0.75	0.73	0.61	153	140

D_1 = Dosis del Sábado postdiálisis.

D_2 = Dosis del Martes postdiálisis.

Estas dosis, calculadas por el procedimiento gráfico se han administrado a la paciente en sustitución de los 100 mg de la prescripción habitual. Se analizaron los niveles plasmáticos de Tobramicina,

en cada uno de los ciclos tomando niveles dos horas tras la administración del antibiótico, antes de comenzar la diálisis y al finalizar ésta. Los valores dados por el laboratorio figuran en la Tabla XII y se representan en la Fig 23.

Tabla XII CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE TOBRAMICINA
1^{er} CASO (CDG)

Pauta posológica habitual			Posología corregida por el método gráfico			
C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇
5.6	2.6	1.0	9,6	2.8	0.8	9.7

C₁ = Dos horas tras administración (Jueves)

C₂ = Previo a hemodiálisis (Sábado)

C₃ = Final de hemodiálisis (Sábado)

C₄ = Dos horas tras administración (Sábado)

C₅ = Previo a hemodiálisis (Martes)

C₆ = Final de hemodiálisis (Martes)

C₇ = Dos horas tras administración (Martes)

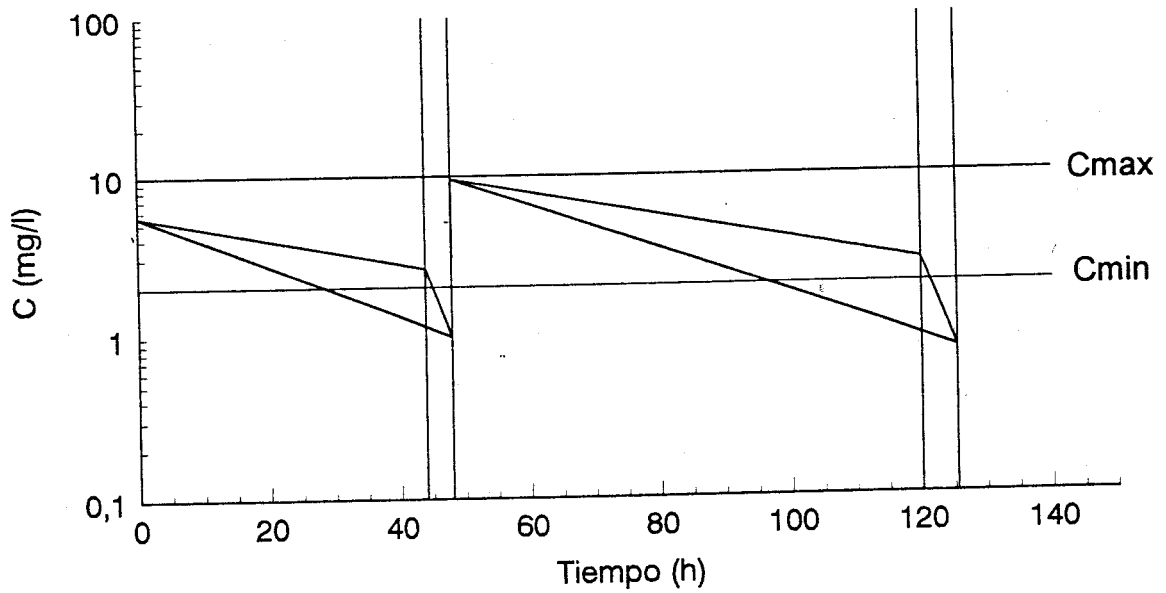


Fig 23. 1^{er} Caso clínico. Niveles plasmáticos obtenidos tras la dosificación habitual (primer ciclo, 48 horas) frente a la posología corregida según el método gráfico (segundo ciclo, 72 horas).

frente a la posología corregida según el método gráfico (segundo ciclo, 72 horas).

Como puede apreciarse en la Tabla XII los niveles plasmáticos que se alcanzan con la posología rutinaria (100 mg postdiálisis) son significativamente inferiores a la posología corregida por el método gráfico.

Si se hubiera continuado con la posología habitual el Sábado se hubiera alcanzado la concentración mínima eficaz (2 mg/L) a las 56 horas. Al ser un ciclo de 72 horas la paciente hubiera estado 16 horas por debajo de esta concentración.

Al corregir al alza la dosificación se ha conseguido que, tras el ciclo de 72 horas la paciente llegue a la hemodiálisis con niveles plasmáticos dentro de intervalo de concentración eficaz (2.8 mg/L).

3.2.2. 2º CASO (JMP)

Al igual que en el primer caso se han calculado los factores de pérdida renal y del dializador y las dosis que se deben administrar el Jueves (D_1) y el Sábado (D_2) según el método gráfico. Los valores figuran en la Tabla XIII.

Tabla XIII FACTORES Y DOSIS CLACULADOS MEDIANTE EL METODO GRAFICO. 2º CASO (JMP)

PCI	fir	fir'	fd	D_1	D_2
58	0.54	0.50	0.57	128	105

D_1 = Dosis del Jueves postdiálisis.

D_2 = Dosis del Sábado postdiálisis.

Estas dosis, calculadas por el método gráfico se han administrado a la paciente. Como en el caso anterior se tomaron niveles plasmáticos dos horas tras la administración del antibiótico, antes de la hemodiálisis y al finalizar ésta. Los resultados de los

niveles plasmáticos se muestran en la Tabla XIV y se representan gráficamente en la Fig. 24.

Tabla XIV CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE TOBRAMICINA
2º CASO (JMP)

Pauta posológica habitual			Posología corregida por el método gráfico			
C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇
6.9	3.5	1.2	9.4	4.7	1.6	9.2

C₁ = Dos horas tras administración (Martes)

C₂ = Previo a hemodiálisis (Jueves)

C₃ = Final de hemodiálisis (Jueves)

C₄ = Dos horas tras administración (Jueves)

C₅ = Previo a hemodiálisis (Sábado)

C₆ = Final de hemodiálisis (Sábado)

C₇ = Dos horas tras administración (Sábado)

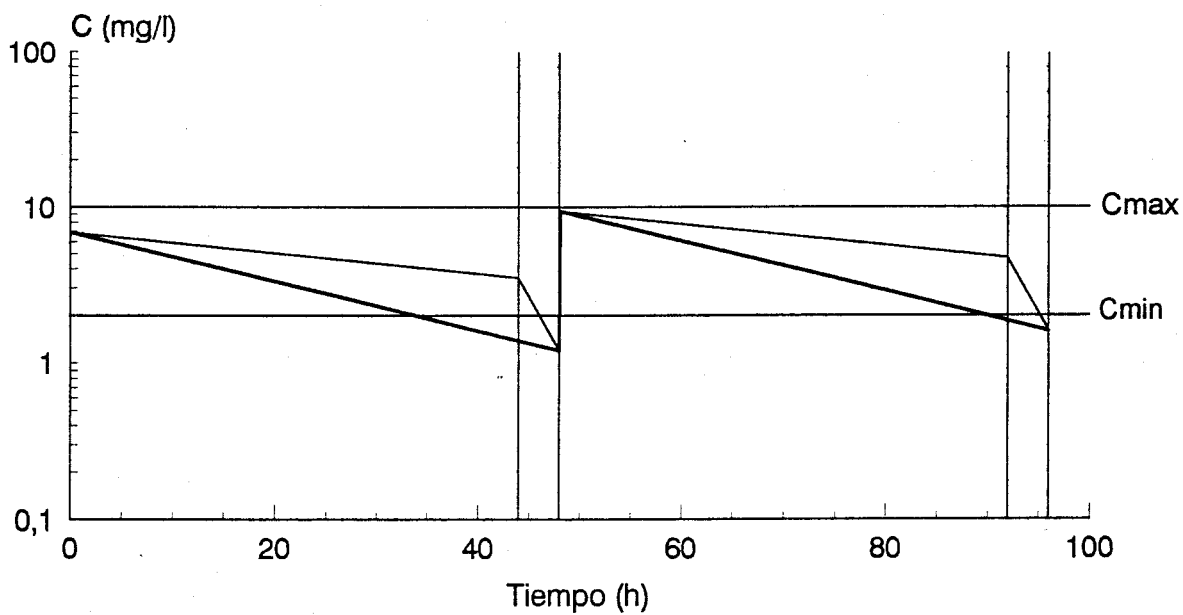


Fig 24. 2º Caso clínico. Niveles plasmáticos obtenidos tras la dosificación habitual (primer ciclo) frente a la posología corregida según el método gráfico (segundo ciclo).

Resultados

Los resultados son similares a los obtenidos en el primer caso clínico.

En este segundo caso, los niveles se han tomado siempre durante ciclos de 48 horas por lo que los niveles plasmáticos no han bajado tanto como en el caso anterior.

En cualquier caso, con la pauta de dosificación de 100 mg postdiálisis se alcanzaría la concentración mínima eficaz a las 52 horas, con lo que en el ciclo de 72 horas la paciente estaría las últimas 20 horas con niveles plasmáticos bajo mínimos.

Con las dosis calculadas por el método gráfico la paciente llega a la hemodiálisis con niveles dentro del intervalo terapéutico y sólo se alcanza niveles menores que la concentración mínima eficaz durante la hemodiálisis.

3.3. VALIDACION DEL METODO

Los datos de cada paciente (sexo, PCI) y todas las variables necesarias para el cálculo de la dosis según las gráficas (ClCrp, A, td y Tc se encuentran en las Tablas XV, XVI, XVII y XVIII agrupadas por antibiótico aminoglucósido. Asimismo aparecen por paciente los valores de las funciones f_{ir} , $1 - f_{ir}'$, f_d , la dosis de carga (DC) y las constantes de eliminación K_{ir} y k_d .

Como ya se ha indicado en el apartado Material y Método se ha calculado para cada paciente las dosis de mantenimiento a través de las ecuaciones 50 y 51 (DMobs) y mediante el método gráfico (DMpre).

En la última columna, en cada tabla, aparece el error de predicción (EP) en cada caso.

Para cada antibiótico, como se ha explicado, se ha determinado el error medio de predicción (EMP) y la media de su DMobs.

Tabla XV VALORES CLINICOS DE LA GENTAMICINA PARA EL CALCULO DEL ERROR MEDIO DE PREDICION

Antibiótico: **GENTAMICINA** Número de casos (N=11)

		PACIENTES		DIALISIS			NOMOGRAMA			CASOS CLIN.						
nº	Sex	H	PCI	ClCrp	A	td	Tc	fir	(1-fir')	fd	DC	DMpre	Kir	kd	DMobs	EP
1	M	166	62,0	6,0	1,5	4	48	0,600	0,430	0,515	105,0	86,3	0,0146	0,184	80,0	+6,3
2	M	167	63,0	5,0	1,0	4	48	0,550	0,480	0,430	107,1	81,0	0,0128	0,133	72,7	+8,3
3	F	149	42,0	4,0	1,5	4	48	0,500	0,530	0,515	71,4	55,2	0,0232	0,180	60,0	-4,8
4	M	159	56,0	3,0	1,2	4	48	0,440	0,590	0,470	95,2	68,3	0,0090	0,153	61,7	+6,6
5	F	169	59,0	5,0	1,5	4	48	0,550	0,480	0,515	100,3	80,0	0,0291	0,165	87,5	+7,5
6	F	165	56,0	4,0	1,5	4	48	0,500	0,530	0,515	95,2	73,6	0,0239	0,172	80,0	-6,4
7	M	152	50,0	6,0	1,0	4	48	0,600	0,430	0,430	85,0	66,7	0,0171	0,112	61,1	+5,6
8	F	148	41,0	5,0	1,2	4	48	0,550	0,480	0,470	69,7	54,1	0,0139	0,137	49,0	+5,1
9	M	156	53,0	6,0	1,0	4	48	0,600	0,430	0,430	90,1	70,7	0,0148	0,110	61,6	+9,3
10	M	164	60,0	3,0	1,5	4	48	0,440	0,590	0,515	102,0	75,9	0,0087	0,200	71,8	+3,2
11	M	170	66,0	3,0	1,5	4	48	0,440	0,590	0,515	112,2	83,5	0,0188	0,179	90,0	-6,5

EMP = 3,11 ± 6,020 (-0,9352; 7,1530)

DMobs = 70,49 ± 12,94

Tabla XVI VALORES CLINICOS DE LA TOBRAMICINA PARA EL CALCULO DEL ERROR MEDIO DE PREDICION

Antibiótico: **TOBRAMICINA** Número de casos (N=12)

nº	sex	PACIENTES			DIALISIS			NOMOGRAMA			CASOS CLIN.					
		H	PCI	ClCr	A	td	Tc	fir	(1-fir')	fd	DC	DMpre	Kir	kd	DMobs	EP
1	F	160	52,0	4,0	1,1	4	48	0,500	0,530	0,490	88,0	66,9	0,0149	0,131	62,5	+4,4
2	M	175	70,0	3,0	1,5	4	48	0,440	0,590	0,555	119,0	91,2	0,0180	0,190	95,5	-4,3
3	M	168	64,0	1,0	1,3	4	48	0,300	0,720	0,530	108,8	73,6	0,0120	0,181	79,1	-5,5
4	M	177	72,0	5,0	1,8	4	48	0,550	0,480	0,590	122,4	102,0	0,0179	0,192	98,3	+3,7
5	F	163	54,0	2,0	1,2	4	48	0,375	0,650	0,510	91,8	64,9	0,0047	0,192	57,8	+7,1
6	M	178	73,0	0,0	1,5	4	48	0,220	0,800	0,555	124,1	82,2	0,0038	0,202	78,0	+4,2
7	F	156	48,0	3,0	1,1	4	48	0,440	0,590	0,490	81,6	59,5	0,0110	0,160	56,2	+3,3
8	F	170	61,0	3,0	1,2	4	48	0,440	0,590	0,510	103,7	76,8	0,0195	0,158	69,5	+7,3
9	M	172	67,0	4,0	1,5	4	48	0,500	0,530	0,555	113,9	90,4	0,0100	0,200	85,0	+5,4
10	M	158	55,0	6,0	1,2	4	48	0,600	0,430	0,510	93,5	76,6	0,0172	0,139	70,0	+6,6
11	M	169	65,0	3,0	1,5	4	48	0,440	0,590	0,555	110,5	84,7	0,0150	0,230	89,1	-4,5
12	F	157	49,0	5,0	1,2	4	48	0,550	0,480	0,510	83,3	66,3	0,0175	0,125	61,5	+4,8

EMP = 2,708 ± 4,690 (-0,2719 ; 5,689) ;

DMob = 75,210 ± 14,555

Tabla XVII VALORES CLINICOS DE LA AMIKACINA PARA EL CALCULO DEL ERROR MEDIO DE PREDICION

Antibiótico: **AMIKACINA** Numero de casos (N=10)

		PACIENTES			DIALISIS			NOMOGRAMA			CASOS CLIN.					
n°sex	H	PCI	ClCrp	A	td	Tc	fir	(1-fir')	fd	LD	DMpre	Kir	kd	DMobs	EP	
1	F	148	41,0	2,0	1,0	4	48	0,375	0,650	0,430	307,5	201,3	0,0070	0,150	189,0	+12,3
2	F	162	53,5	4,0	1,2	4	48	0,500	0,530	0,470	401,3	320,7	0,0243	0,140	329,7	- 9,0
3	M	175	70,0	4,0	1,5	4	48	0,500	0,530	0,515	525,0	405,8	0,0140	0,155	377,8	+28,0
4	M	172	67,0	3,0	1,5	4	48	0,440	0,590	0,515	502,5	373,8	0,0200	0,139	393,0	-19,2
5	M	166	62,0	5,0	1,2	4	48	0,550	0,480	0,470	465,0	360,7	0,0143	0,151	337,0	+23,6
6	F	158	50,0	2,0	1,2	4	48	0,375	0,650	0,470	375,0	255,2	0,0110	0,138	250,0	+ 5,2
7	M	179	54,0	6,0	1,2	4	48	0,600	0,430	0,470	405,0	324,9	0,0185	0,140	310,1	+14,8
8	M	168	64,0	2,0	1,5	4	48	0,375	0,650	0,515	480,0	340,7	0,0102	0,161	325,2	+15,5
9	F	166	57,0	3,0	1,2	4	48	0,440	0,590	0,470	427,5	306,7	0,0160	0,139	314,0	+ 2,7
10	M	174	69,0	2,0	1,5	4	48	0,375	0,650	0,515	517,5	367,3	0,0091	0,158	339,6	+27,7

EMP = $10,16 \pm 15,50$ (-0,9493 ; 21,27)

DMobs = $316,50 \pm 56,16$

Tabla XVIII VALORES CLINICOS DE LA GENTAMICINA PARA EL CALCULO DEL ERROR MEDIO DE PREDICION

Antibiótico: **NETILMICINA** Número de casos (N=6)

		PACIENTES			DIALISIS			NOMOGRAMA			CASOS CLIN.					
n°sex	H	PCI	ClCrp	A	td	Tc	fir	(1-fir')	fd	LD	DMpre	Kir	kd	DMobs	EP	
1	M	163	59,4	2,0	1,3	4	48	0,375	0,650	0,530	118,4	85,2	0,0056	0,185	75,2	+9,0
2	F	155	47,3	4,0	0,9	4	48	0,500	0,530	0,450	94,6	69,9	0,0097	0,145	61,4	+8,5
3	M	170	65,7	0,0	1,8	4	48	0,220	0,800	0,590	131,4	90,9	0,0026	0,216	82,6	+8,3
4	M	167	63,0	3,0	1,3	4	48	0,440	0,585	0,530	126,0	94,5	0,0187	0,170	100,0	-5,5
5	F	152	44,6	5,0	1,1	4	48	0,550	0,480	0,490	89,2	70,0	0,0206	0,164	72,0	-2,0
6	M	175	70,1	4,0	1,5	4	48	0,500	0,530	0,555	140,2	111,3	0,0145	0,193	106,6	-4,7

EMP = $2,27 \pm 7,038$ (-5,119 ; 9,652)

DMobs = $82,97 \pm 17,290$

Los intervalos de confianza obtenidos asignando para este intervalo $(1 - \alpha = 0.05)$ y el análisis estadístico así realizado nos ofrece los siguientes resultados (vease Tabla IX).

Tabla IX ERROR DE PREDICCIÓN PARA LA DOSIS DE MANTENIMIENTO PARA LA TOBRAMICINA, NETILMICINA, GENTAMICINA Y AMIKACINA.

	E.M.P. $\pm SD_{N-1}$	Intervalo de confianza ($1-\alpha=0.95$)	$DM_{obs} \pm SD_{N-1}$	<i>ODSMU</i>
Tobramicina (N=12)	+2.708 \pm 4.690	(-0.2719; +5.689)	75.210 \pm 14.55	3.60%
Gentamicina (N=11)	+3.11 \pm 6.020	(-0.9352; +7.153)	70.49 \pm 12.94	4.41%
Amikacina (N=10)	+10.16 \pm 15.50	(-0.9494; +21.270)	316.5 \pm 56.16	3.21%
Netilmicina (N=6)	+2.27 \pm 7.038	(-5.119; +9.652)	82.97 \pm 17.29	2.74%

Como puede observarse, los errores medios de predicción (EMP) obtenidos para cada caso son

pequeños en relación con la dosis de mantenimiento media observadas, en porcentajes que van desde un 2,74% a 4,41% y además el valor medio de estos errores (EMP) pueden considerarse incluido dentro de los límites de confianza establecidos en la prueba t de student para un valor $p = 0,005$.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

4. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los valores de niveles plasmáticos que se obtienen cuando se aplican pautas posológicas estándares a enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, tanto en los casos prácticos como en los casos clínicos, se observa que, en ocasiones, estos niveles plasmáticos atraviesan el límite tóxico o subterapéutico.

Es por tanto, necesario, considerar factores particulares de estos pacientes, como su aclaramiento de creatinina residual, su hematocrito, etc y los relativos al proceso de hemodiálisis a la que son sometidos, los tiempos de diálisis e interdiálisis, la áreas efectivas de los dializadores, el tipo de membrana, la presión transmembrana, etc.

En un principio se ha considerado todo y cada uno de estos factores, que de alguna manera pueda influir en la eliminación de estos antibióticos, sin embargo, a fin de que el método gráfico sea un método sencillo y práctico, se ha realizado un estudio matemático para

conocer cual o cuales de las múltiples variables tienen una mayor incidencia en la eliminación de estos fármacos y por tanto en su cálculo posológico.

Los resultados obtenidos con el análisis matemático demuestran que los factores que tienen más influencia sobre la dosis de mantenimiento son por orden de importancia el aclaramiento residual de creatinina del paciente, los tiempos de inter e intradiálisis y las áreas efectivas de los dializadores.

Otros factores, tales como el tipo de membrana, la presión transmembrana, el hematocrito del paciente, etc., no muestran una influencia significativa, por lo que han sido variables que se han eliminado a la hora de hacer las gráficas.

El método consta de las cuatro gráficas y necesita sólo algunos parámetros para el cálculo de la dosis de mantenimiento, que son el aclaramiento de creatinina residual del paciente, los tiempos de inter e intradiálisis y las áreas efectivas de los

dializadores, así como la altura del paciente. Estos datos son fácilmente accesibles por parte del clínico que tiene que dosificar estos antibióticos, por lo que hacen al método útil y práctico.

Los valores que se obtienen por el método gráfico se han validado estadísticamente mediante un análisis comparativo con datos obtenidos de 39 casos clínicos. El estudio estadístico pone de manifiesto la capacidad del método predictivo para calcular la dosis de mantenimiento, ya que los errores de predicción obtenidos para cada caso son pequeños en relación con las dosis medias observadas y los errores medios de predicción están incluidos dentro de los límites de confianza establecidos en la prueba t de Student para un valor $p = 0,005$.

Los resultados obtenidos tanto en los casos prácticos hipotéticos como en los casos clínicos, muestran que los niveles plasmáticos obtenidos a partir de la administración de la dosis de carga y de mantenimiento calculadas por el método gráfico aquí

expuesto, están mejor situados dentro de las concentraciones máximas y mínimas terapéuticas de estos antibióticos que los obtenidos con las dosis calculadas por el método habitual clínico.

Esto es debido, a que, para establecer las pautas posológicas habituales se han tenido en cuenta criterios farmacocinéticos muy generalizados y con él no se hacen estimaciones concretas en función del aclaramiento de creatinina residual del paciente, ni de la duración de los distintos ciclos de diálisis, ni del tiempo de ésta, ni del área del dializador, que como se vio en el análisis matemático son las variables que más influyen sobre estos cálculos. Además este tipo de posología recomienda igual dosis al final de la diálisis, independiente de la duración de los ciclos.

Así, en el primer caso práctico expuesto (caso A), las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de las dosis habituales en clínica, es decir $DC = 91.8 \text{ mg}$ y $DM = 54 \text{ mg}$ alcanzan niveles mínimos terapéuticos ($C_{\min} = 2 \text{ mg/L}$) antes de comenzar los ciclos de diálisis como muestra la Tabla IX y las

Fig. 19 y 20. Esta situación se va incrementando a medida que pasan los ciclos dialíticos. Sin embargo, con las dosis calculadas por el método gráfico los niveles se mantienen dentro de los márgenes terapéuticos durante todo el tiempo interdialítico y sólo desciende por debajo del nivel mínimo durante la diálisis. Por tanto con las dosis corregidas por este método evitamos al paciente, en este caso, estar con niveles plasmáticos inferiores a la concentración mínima terapéutica varias horas previas a la diálisis.

En el segundo caso práctico (caso B), en el que el antibiótico es Sulfato de Amikacina, se refleja una situación opuesta. Con las dosis recomendadas con la terapéutica habitual se obtienen concentraciones plasmáticas excesivamente altas, permaneciendo varias horas dentro de la zona tóxica (Tabla X y Fig. 21 y 22). Esto es debido a que el paciente ha sido dosificado sin tener en cuenta su función renal nula ($Cl_{Crp} = 0$ mL/min). Sin embargo, los niveles obtenidos al administrar la dosis de carga y de mantenimiento calculadas con el método gráfico están perfectamente situadas dentro de la ventana terapéutica de este

antibiótico debido a que, como se han indicado anteriormente, se han tenido en cuenta todas las variables que más influyen en la posología de estos fármacos.

En cuanto a los casos clínicos reales observamos que la pauta utilizada (100 mg postdiálisis) en ambos casos determina unos niveles terapéuticos bajos hasta el punto que se alcanzan niveles inferiores a la concentración mínima eficaz cuando el período interdiálisis es de 72 horas. Según esta pauta la paciente CDG ha estado las últimas 16 horas de este ciclo con concentraciones bajo mínimos (Tabla XII y Fig. 23), al igual que JMP que ha estado 20 horas (Tabla XIV y Fig. 24). Además en el primer caso, tras el período de 72 horas, se somete a la paciente a una diálisis de 5,4 horas, en la cual elimina gran cantidad de antibiótico.

Estos pacientes están infradosificados porque el cálculo de su posología se ha realizado en base a una patrón estándar (100 mg postdiálisis). Al ser pacientes con una importante función renal residual ($Cl_{Crp} = 6$ y

5 respectivamente) alcanzan niveles por debajo de los mínimos eficaces al final de los ciclos de 72 horas. Estos factores sí están recogidos en los cálculos de la dosis de mantenimiento mediante el método gráfico. Así puede observarse que las concentraciones plasmáticas permanecen en la ventana terapéutica durante los períodos de 72 horas.

CONCLUSION

5. CONCLUSIONES

1.- En vista a los resultados, se ha comprobado como las pautas posológicas en enfermos con Insuficiencia Renal Crónica sometidos a hemodiálisis no se deben realizar en base a regímenes de dosificación estándares, ya que, las pequeñas variaciones interindividuales y de la hemodiálisis pueden afectar sensiblemente a la eliminación de estos fármacos.

2.- Los antibióticos aminoglucósidos, al ser fármacos de margen terapéutico estrecho, es fácil sobrepasar los límites máximos y mínimos, con los consiguientes problemas de toxicidad o infradosificación. Por lo que es necesario realizar una individualización posológica e incluso, variación de la dosificación según los ciclos de diálisis a los que son sometidos cada paciente.

3.- Para predecir la dosis requerida por estos pacientes se ha realizado el presente método gráfico, con el que se evita la realización de cálculos farmacocinéticos complejos. En el método se han tenido en cuenta todos los factores que pueden incidir en la eliminación de estos antibióticos y por consiguiente que influyan en su dosificación, tanto los relativos a las características del paciente y del antibiótico a administrar como a las características operativas de la hemodiálisis.

4.- Gracias al análisis matemático se han determinado las variables que más influyen en la dosis de mantenimiento, comprobándose que se puede prescindir algunas de ellas, pudiendo reducirse el método a los cuatro gráficos descritos.

5.- El método ha sido validado estadísticamente mediante el análisis comparativo de los datos "in vivo" obtenidos retrospectivamente de 39 historias clínicas y los calculados mediante el método gráfico. Los errores de predicción encontrados, ponen de manifiesto que los valores obtenidos mediante el método gráfico

son válidos para obtener una buena aproximación posológica.

6.- En los casos clínicos se ha demostrado que los niveles plasmáticos obtenidos a partir de dosis calculadas por el método gráfico están mejor situadas dentro del margen terapéutico de estos antibióticos que el obtenido mediante protocolos de uso habitual en clínica.

7.- Este método gráfico permite calcular las dosis de mantenimiento a partir de datos clínicos que el Nefrólogo dispone: talla de paciente, sexo, aclaramiento de creatinina residual, área efectiva del dializador utilizado, y la duración de las sesiones de diálisis y de los tiempos interdiálisis. Con dichos datos permite calcular con gran aproximación las dosis, ya que en sí las gráficas son la representación de las ecuaciones farmacocinéticas por las que se rige la eliminación de estos fármacos.

8.- La mejor forma de dosificar pacientes sometidos a hemodiálisis con antibióticos

aminoglucósidos u otro fármaco de estrecho margen terapéutico es monitorizando los niveles plasmáticos a tiempos definidos. El método gráfico aquí expuesto no es una alternativa a la monitorización plasmática y ésta debe realizarse siempre que sea posible.

APENDICE

APENDICE

1 .- Ecuaciones para el factor de pérdida renal residual (fir):

$$\text{fir} = 1 - e^{-(0,0023 \cdot \text{ClCrp} + 0,0052) \cdot t}$$

$$\text{ClCrp} = 0 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-0,0052 \cdot t}$$

$$\text{ClCrp} = 1 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-(0,0023 + 0,0052 \cdot t)}$$

$$\text{ClCrp} = 2 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-(0,0046 + 0,0052 \cdot t)}$$

$$\text{ClCrp} = 3 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-(0,0069 + 0,0052 \cdot t)}$$

$$\text{ClCrp} = 4 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-(0,0092 + 0,0052 \cdot t)}$$

$$\text{ClCrp} = 5 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-(0,0115 + 0,0052 \cdot t)}$$

$$\text{ClCrp} = 6 \text{ mL/min ; fir} = 1 - e^{-(0,0138 + 0,0052 \cdot t)}$$

2 .- Ecuaciones para el factor de pérdida del dializador (fd):

a) Tobramicina y Netilmicina:

$$fd = 1 - e^{-(0,1594 + 0,1054 \cdot \ln A) \cdot td}$$

$$td = 3,0 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,3162 + 0,4782 \cdot \ln A)}$$

$$td = 3,5 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,3689 + 0,5579 \cdot \ln A)}$$

$$td = 4,0 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,4216 + 0,6376 \cdot \ln A)}$$

$$td = 4,5 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,4743 + 0,7173 \cdot \ln A)}$$

$$td = 5,0 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,5270 + 0,7970 \cdot \ln A)}$$

b) Amikacina y Gentamicina:

$$fd = 1 - e^{-(0,1423 + 0,094 \cdot \ln A) \cdot td}$$

$$td = 3,0 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,4269 + 0,2820 \cdot \ln A)}$$

$$td = 3,5 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,4981 + 0,3290 \cdot \ln A)}$$

$$td = 4,0 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,5692 + 0,3760 \cdot \ln A)}$$

$$td = 4,5 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,6404 + 0,4230 \cdot \ln A)}$$

$$td = 5,0 \text{ h ; } fd = 1 - e^{-(0,7115 + 0,4700 \cdot \ln A)}$$

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Aminoglycosides and aminocyclitics. En L.P. Garrod, H.P. Lambert y F. O'Grady: Antibiotic and chemotherapy. 5th ed. Churchill-Livingstone. 1981;115-154.
2. Streptomycin. En A. Kucers y N. Mc Bennett: The use of antibiotics. 4th ed. London-William Heinemann Medical Books LTD. 1987; 294-307.
3. Weinstein, M.J., Luedemann G.M., Oden E.M. y Wagman G.H.:Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. Antimicrob Agents Chemother. 1963;1-7.
4. Singall, J.C. and Waterworth, P.M.: Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. Brit Med J. 1968; 2: 19-22.
5. Black, J., Calesmick B., Williams D. and Weinstein, M.J.: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. Antimicrob Agents chemother. 1964; 63:138-143.

6. Jao, R.L. and Jackson G.G.: Gentamicin-sulphate, new antibiotic against Gram-negative bacilli. JAMA. 1964; 189:817-819.

7. Appel, G.B. and Neu H.C.: The nephrotoxicity of antimicrobial agents. New Engl J Med. 1977; 296: 722-728.

8. Kosek, J.C., Mazze R.I. and Cousin, M.J., Mazze, R.I. and cousin, M.J.: Nephrotoxicity of gentamicin. Lab Invest. 1974; 30: 48-57.

9. Lipsky, J.J., Cheng, L., Saktor, B. et al: Gentamicin uptake by renal tubule brush border membrane vesicles. J Pharmacol Exp Ther. 1980; 215: 390-395.

10. Smith C.R. Lipsky J.J., Laskin, O.L. et al : Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicina and tobramycin. J Infect Dis. 1984; 149: 443-448.

11. Gatell, J.M., García San Miguel, J., Zamora, L. et al: Comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicina and tobramycin and amikacin. Antimicrob ag Chemoth.1983; 23: 891-901.

12. Lerner, S.A., Schmitt, B.A., Saligsahn et al: Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. Amer J Med.1986; 80 (613) 98-104.

13. Federspil, P., Schaetle, B. and Tiesler E.: Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin and amikacin. Acta otolaryngol (Suppl) (Stockh)1974; 326: 23-41.

14. Gatell, J.M., Ferran, F., Araujo, V., Bonet, M., Soriano, E., Trasserra, J. y García San Miguel, J.: Univariante and multivariate analysis of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. Antimicrobial Ag Chemoth.1987; 31: 1283-1387.

15. Werner, W.A. and Sanders, E.: Neuromuscular blockade associated with gentamicin therapy. JAMA.1971; 215: 1153-1154.
16. Appel, G.B. and Neu, H.C.: Gentamicin in 1978. Ann Intern Med.1981; 89:528-538.
17. Giamarellou, H.: Aminoglycosides plus beta-lactam against gram-negative organisms: evaluation of in vitro synergy and chemical interactions. Am j Med.1986; 80 (6B) 126-137.
18. D'Amato, R.J., Thornsberry, C., Braker, C.N. and Kirven, L.A.: Effect of calcium and magnesium on the suceptibility of Pseudomonas species to terracycline, gentamicin, polymyxin B and carbenicillin. Antimicrob Agents Chemother.1975; 7:596-600.
19. Holloway, W.J. Management of sepsis in the elderly. Am J Med.1986; 80(6B): 143-148.

20. Nichols, R.L. : Management of intra-abdominal sepsis. Am J Med.1986; 80(6B): 204-209.

21. Ledger, W.J.: Aminoglycosides in Gynecologic infections Am J Med.1986; 80(6B): 216-221.

22. Karnad, A., Alvarez S. and Berk, S.L.: Pneumonia caused by gram-negative bacilli Am J Med.1985; 79(1A):61-67.

23. Gatell, J.M., Miró, J.M., Paré, C. y García San Miguel, J.: Infective endocarditis in drug addicts. Lancet (letter).1984 I:228.

24. Childs. S.J.: Upper and lower urinary tracts infections: Amikacin's role in managing surgical complications. Am J. Med.1986; 80 (Suppl 6B) 210-215.

25. Daugherty, S.H.: Role of amikacin in the managements of intra-abdominal sepsis. Amer J Med.1985; 79(1A) 28-36.

26. Gorbach, S.L.: Prophylactic antibiotic-indication in surgical patients. *Acand J Infect Dis.*1982; (Supple 36) 134-158.

27. Holloway, J.J., Smith, C.R., More R.D. et al: Comparative cost efectiveness of Gentamicin and Tobramycin. *Ann Intern Med* 1984; 101: 764-769.

28. Kucers, A. and Bennett, N. Mck: Tobramycin. En "The use of antibiotics", pág. 675. William Heinemann Medical Books 4th ed. London, 1987.

29. Kucers, A. and Bennett, N. Mck: Sisomicin and Netilmicin. En "The use of antibiotics", pág. 722. William Heinemann Medical Books 4th ed. London, 1987.

30. Meyer, R.D.: Amikacin. *Ann Intern Med.*1981; 95:328-332.

31. Darrell, J.H. and Waterworth, P.M.: Dosage of gentamicine for Pseudomonas infections. *Birt Med J.*1967; 2:535-538.

32. Howard, J.B. and McCracken, G.H.Jr.: Pharmacological evaluation of amikacin in neonates. *Antimicrob Ag Chemother.*1975; 8:86-89.

33. Cleary, T.G., Dickering L.K., Kramer, W.G. et al Amikacin pharmacokinetics in pediatric patients with malignancy. *Antimicrob Ag Chemother.*1979; 16:829-833.

34.- Papper S. *Insuficiencia renal crónica*. Cap. 4. En *Nefrología clínica*. 2ª ed. Ed. Salvat. Barcelona. 1982; 81-121

35.- Sanz Guajardo D., Botella García J. *Tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis*. En *insuficiencia renal crónica. Diálisis y transplante renal*. pp 522-579. Eds Llach y Valderrábano. Ediciones Norma. Madrid. 1990.

36.- Klarh S. *Insuficiencia renal crónica. Consideraciones generales y fisiopatología*. Cap 1. En *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y transplante renal*. Aut. Llach F. y Valderrabano F. Ed Norma. Madrid. 1990; 1-16

37.- Shargel L., Yu ABC. *Dosage adjustment in renal disease.* In *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics.* Cap 6. 2nd ed. Appelton-Century-Crofts. Conneticut. 1985; 305-29

38.- Abel JJ., Rowntree LG., Turner BB. *On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis.* J Pharmacol Exp Ther. 1913; 5: 275

39.- Haas G. *Ueber versuche mit blutwaschung am lebenden mit hilfe der dialyse.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1927; 120: 371

40.- Koll WJ. *First clinical experience with the artificial kidney.* Ann Inter Med. 1965; 62: 608

41.- Murray G., Delorme E., Thomas N. *Developement of an artificial kidney.* Arch Surg. 1947; 55: 505

42.- Henderson LW. *Tratamiento de diálisis. Cinética de la diálisis.* En *Nefrología.* Massry SG., Glassok RJ. (Ed). Panamericana, Buenos Aires, 1983; 1309

43.- Wathen RL., Ward RA. *Trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido-base en pacientes sometidos a diálisis*. Cap 62. En *Nefrología*. Vol 2. Editores Massry SG., Glassock RJ. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 1985; 1215

44.- Aljama P. *Fundamentos biofísicos y principios cinéticos de la diálisis*. Cap 23. En *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y transplante renal*. Aut. Llach F. y Valderrabano F. Ed Norma. Madrid. 1990, pg 483-520

45.- Quinton W., Dillard D., Scribner BH. *Cannulation of blood vessels for prologued hemodialysis*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960; 6: 104

46.- Brescia MJ., Cimino JE., Appel K., Hurwich BJ. *Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula*. *N Engl J Med*. 1966; 275; 1089

47.- Kjellstrand CM., Petersen RJ., Evans RL., Shideman JR., Santiago EA., Bulsemeier TJ., Rozelle LT. *In vivo studies of new ultra-thin membrane for hemodialysis.* Trans Am Soc Artif Organs. 1972; 18: 106

48.- Stone WJr. *Polycarbonate membrane for hemodialysis and mehofiltration.* Dial Transplant. 1977; 6: 10

49.- Rockel A., Hertel J. Fiegen P., Abdelhamid S., Panitz N., Walb D. *Permability and secondary membrane formation of a hig flux polysulfone hemofilter.* Kidney Inter. 1986; 30: 429

50.- Montagnac R., Schillinger F., Milcent J., Cheriote J., Dupoirieux J., Turret MM. *Comparaison de 3 dialyseurs a haute permeabilité.* Nephrologie. 1987; 8: 257

51.- Man NK., Terlain B., Paris J., Werner G., Sausse A., Funck-Brentano JL. *An approach to middle molecular identification in artificial kidney dialysis, with reference to neuropathy prevention.* Trans Am Soc Inter Organs. 1973; 19: 320

52.- Klinkmann H., Holtz M., Falkenhagen D., Ahrenholz P., Bartsch D., Bossin F., Gensrich HJ., Gröbe V., Paul D., Schoner HW. *Development and assessment of new cellulose membranes for blood purification.* *Kidney Int.* 1980; 18 (Suppl 10): 26-31

53.- Kill F. *Development for a parallel flow artificial kidney in plastic.* *Acta Chir Scand.* 1960; 253: 142

54.- Alwall N. *On the artificial kidney. I. Apparatus for dialysis of blood in vivo.* *Acta Med Scand.* 1947; 128: 317

55.- Colton CK., Lowrie EG. *Hemodialysis: physical principles and technical consideration,* In the *Kidney*, ed. Brenner BM., Rector FC. Philadelphia. 1981; 2425-89

56.- Wolf AW., Remp DG., Kiley JE., Currie GD. *Artificial kidney function: kidney of hemodialysis.* *J Clin Invest.* 1951; 30: 1062-70

57.- Sprenger et al. *Kinetic modeling of hemodialysis, hemofiltration, and hemodiafiltration.* *Kidney International.* 1983; 24: 143-51

58.- Frost TH., Kerr DNS. *Kinetic of hemodialysis: a theoretical study of the removal of solutes in chronic renal failure compared to normal health.* *Kidney Int.* 1977; 12: 41-50

59.- Nolph KD., Stolz ML., Carter CB., Fox M., Maher JF. *Factors affecting the composition of ultrafiltrate from hemodialysis coils.* *Trans Am Artif Intern Organs.* 1970; 16: 495-502

60.- Kramer P., Tonnis HJ., Eichelberg B., Kattermann R., Scheler F. *Distorsion of dialysance by ultrafiltration and its correction by a simple method.* *Proc Eur Dial Transpl Assoc.* 1971; 8: 460-5

61.- Von Hartitzsch B., Hoenich NA., Johnson J., Brewis RAL., Kerr DNS. *The problem of de-aeration: cause, consequence and cure.* *Proc Eur Transpl Assoc.* 1972; 9: 605-9

62.- Skalsky M., Schindhelm K., Farrel PC. *Creatinine transfer between red cells and plasma: a comparison between normal and uremic subjects.* Nephron. 1978; 22: 514-21

63.- Gibson TP.- *Dialyzability of common therapeutic agents.* Dial Transplant. 1979; 8: 24

64.- Gibson TP. *Problems in desining hemodialysis drug studies.* Pharmacotherapy. 1985; 5: 23-9

65.- Evans W. Oelleric M. Parle. *Dosage des Médicaments. Guide Práctique.* Ed. Abbot Lab. Division Diagnostic. 1984; 52-65.

66.- Herrero A. García Díez JM. *Correlación entre el grado de insuficiencia renal y la velocidad de eliminación de Netilmicina.* Farmacia Hospitalaria. 1992; 31: 415-17.

67.- Janku I. Modr Z. A set of simple aids to drug dosage adjustment in renal insufficiency. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology. 1990; 28: 27-32.

68.- Saux MC. Houin G. Modifications de la Phasmacocinetique chez les Insuffisants Renaux. En Pharmacocinetique. 1990. Ed. Ellipses. Paris. 185-187.

69.- Lee CC, Marbury TC. Drug Therapy in patients undergoing haemodialysis: clinical pharmacokinetics considerations. Clinical Pharmacokinetics. 1984; 8: 42-66.

70.- Mensa J. Bases Farmacocinéticas y Farmacológicas que rigen el intervalo de administración de los antibióticos. Boletín de Infección en la Comunidad 3: 281-285.

71.- Bennett W. Guide to drug dosage in renal failure. Clinical Pharmacokinetics drug data handbook, 1st. ed. ADIS Press. Auckland. 1989: 38-39.

- 72.- Sandford JP. Guía Terapéutica Antimicrobiana. Ed. Diaz de los Santos, 1993. Madrid.
- 73.- Devine B. Gentamycin therapy. Drug Intel Clin Phar. 1974; 8: 650-5
- 74.- MacEvoy GK, Mac Quarrie GM (eds): American Hospital Formulary Service : Drug Information 91. Bethesda. American Society of Hospital Pharmacists. 1991: 52-68
- 75.- Sandford JP. Guide to antimicrobial therapy. Antimicrobial Therapy Inc. Dallas, 1992: 108.
- 76.- Lee CC, Marbury TC. Drug therapy in patients undergoing haemodialysis clinical pharmacokinetics considerations. Clin Pharmacokinet. 1984; 9: 42-66
- 77.- Takki S, Gambertoglio JG, Honda DH, et al. Pharmacokinetic evaluation of haemodialysis in acute drug overdose. J Pharmacokinet Biop. 1978; 6: 427-42

78.- MacKay MV, Sánchez BJ, Martínez LJ, et al. Drug Dosage in End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients Undergoing Haemodialysis. A predictive Study based on a Microcomputer Program. Clin Pharmacokinet. 1993; 25 (3): 243-7

79.- Cutler RE, Christopher TG, Forrey AW, et al. Modification of drug therapy in chronic dialysis patients. Kidney Int. 1975; 13: 16-22

80.- Bennett WM., Aronoff GR., Morrison G., et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. Am J Kidney Dis. 1983; 3: 155-92

81.- Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. In Clinical Pharmacokinetics .Drug data handbook. New Zeland, Adis Press. 1989: 39-89

82.- Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. Drug Intel Clin Phar. 1973; 7: 382-7

83.- Tozer TN. Nomogram for modification of dosage regimens in patients with chronic renal function impairment. J Pharmacokinet Biop. 1974; 2: 13-28

84.- Lesne M. Les bases Pharmacocinetiques de L'adaptation posologique des medicaments dans l'insuffisance renale. J Pharm Belg. 1988; 43:212-32

85.- Crockcroft DW, Gaults MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephrom. 1976; 16: 31-47

86.- Keller F, Wilms H, Schultze G, et al. Effect of plasma protein binding, volume of distribution and molecular weight on the fraction of drug eliminated by haemodialysis. Clin Nephrol. 1983; 4: 201-5

87.- Gibson TP, Nelson HA. Drug kinetics and artificial kidneys. Clin Pharmacokinet. 1977; 2 : 403-26

88.- Maher JF. Principles of dialysis and dialysis drugs. Am J Med. 1977; 62 : 475-81

89.- Rowland M. Tozer TN. Dialysis. In Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. 2nd ed. Philadelphia. Lea and Febriger. 1989: 420-36

90.- Maple V^R [computer program], Release 2.0b, Windows version. University of Waterloo, Ontario 1981-1993.

91.- Ash SR and Jacobi J. A Nomogram for drug Dosage in renal failure, based on mean plasma concentrations. Int J Artif Organs. 1983; 8: 101-4

92.- Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. J. Phamacokinet Biop 1981; 9 (4): 503-12.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal en sesión pública y legalmente convocada
en el día de la fecha, para emitir la tesis Doctoral de
D. José Pablo Benítez García

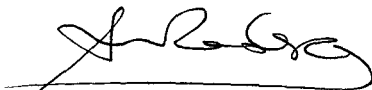
titulada Discriminación y validación de un método grá-
fico para el estudio psicológico de entidades de las
amnioplasias en pacientes con las características
de la crónica sometidos a Membrana lig.
acordó otorgarle la calificación de Apto con la p de

Sevilla, 19 de Diciembre 1994

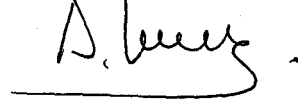
El Vocal,



El Vocal,



El Vocal,



El Presidente



El Secretario,



El Doctorado,

