

Estudio preliminar farmacocinético de antibióticos en diálisis peritoneal

R. Cadórniga,* M. C. Sáiz Vadillo,* C. M. Evora,* I. T. Molina,* P. Pastoriza,* C. Muñoz,**
F. Coronel,** D. Prats,** M. T. D'Ocón **

Preliminary pharmacokinetic study of antibiotic in peritoneal dialysis

The plasma levels are measured after the administration of various antibiotics in volunteers suffering from end stage chronic renal failure, who are undergoing peritoneal dialysis.

The ways of administration chosen have been the usual ones in the case of dialyzed patients, who do develop a bacterial infection; these two being the intravenous and the administration in dialysis solution.

When expressing the plasma levels in relation to time in a semilogarithmic scale, we can define the pharmacokinetic model and can measure its respective parameters.

We try to study the peritoneal diffusion as another way of elimination.

The antibiotics used in these trials (tobramicine, epicilina and cephazoline) are considered representative of the three following groups: aminoglycosides, derivatives of 6-APA and 7-ACA.

Finally we evaluate the efficiency of the various antibiotics in the administered doses against the microorganisms which more frequently cause infection in patients undergoing dialysis.

Étude préliminaire pharmacocinétique d'antibiotiques dans la dialyse péritoneale

On évalue les niveaux hématiques, après l'administration de différents antibiotiques à des individus volontaires, en insuffisance rénale chronique terminale et soumis à un traitement de dialyse péritonéale.

Les voies d'administration choisies ont été les habituelles pour les patients dialysés, chez lesquels s'est développé une infection bactérienne; ces deux voies sont l'endoveineuse et l'administration dans le liquide de la dialyse.

En représentant les niveaux hématiques face au temps sur une échelle semilogarithmique on définit le modèle pharmacocinétique et on détermine leurs correspondants paramètres.

On essaye l'étude de la diffusion péritonéale comme une autre voie d'élimination.

On considère les antibiotiques utilisés dans ces essais (tobramicine, épilicine, et cefazoline) représentatifs de trois groupes: aminoglycosides, dérivés du 6-APA et du 7-ACA.

Enfin on évalue l'efficacité des doses administrées des différents antibiotiques, face aux micro-organismes qui produisent en plus grande fréquence une infection chez des patients soumis à dialyse.

* Cátedra de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

** Servicio de Diálisis y Regulación Humoral. Hospital Clínico de S. Carlos. Madrid.

Introducción

El establecimiento de pautas posológicas en situaciones clínicas especiales, a veces se lleva a cabo de una forma empírica. El seguimiento de los niveles hemáticos, en dichas situaciones, puede aportar suficiente información para corregir o ratificar las pautas habituales. Éste ha sido el objetivo que nos movió a realizar un estudio, consistente en el seguimiento de niveles hemáticos y cálculo de parámetros farmacocinéticos, tras la administración de dosis equivalentes de distintos antibióticos a individuos sometidos a diálisis peritoneal. Previamente, se obtiene la curva niveles hemáticos-tiempo, antes de someterlos a diálisis, como punto de referencia.

Materiales y método

Los medicamentos objeto de estudio son tres antibióticos: uno derivado del 7 ACA (la cefazolina), otro del 6 APA (la epicilina) y otro del grupo de los aminoglicosídicos (la tobramicina).

Algunas características de interés de estos antibióticos se reflejan en la tabla I (1-3).

La cuantificación del antibiótico en sangre se realizó por técnica microbiológica, de difusión en gelosa sólida, empleando *Bacillus Subtilis* para la cefazolina y epicilina y el *Stafilococo Epidermis* para la tobramicina.

Para observar las variaciones de niveles de antibiótico, con cada individuo se realizaron tres tipos de ensayo, suficientemente espaciados, para evitar las posibles interferencias debidas a retención anormal del antibiótico.

Estos ensayos se pueden sistematizar de la siguiente forma:

- (1) Administración en bolo de una dosis del antibiótico por vía i.v., sin diálisis, con seguimiento de los niveles del antibiótico en sangre, a tiempos variables, obtención del trazado de la curva correspondiente y cálculo de parámetros. Las dosis fueron: 1 g para la

TABLA I
Características de los antibióticos utilizados

	<i>Epicilina</i>	<i>Cefazolina</i>	<i>Tobramicina</i>
pKa	2,7 y 7,6	2,3	5,8 — 6,8 — 7,1 — 7,9 y 9,3
t _{1/2} β	1,60 h	1,8 h	0,9 — 1,4 h
β	0,43 h ⁻¹	0,385 h ⁻¹	0,77 — 0,49 h ⁻¹
U.P.	20 %	86 %	0 — 28 %

TABLA II
Datos de individuos voluntarios

	<i>Epicilina</i>			<i>Cefazolina</i>			<i>Tobramicina</i>		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Nombre	D.G.S.	L.G.H.	F.R.C.	D.O.	I.T.	P.M.R.	P.M.C.	F.N.	M.P.
Edad	59	60	46	64	33	56	59	63	59
Peso	47	56	47	61	75	76	52	47	66
l. urea (mg %)	265	157	153	180	193	274	264	364	184
A. de creatinina (ml/min)	9,3	3,4	4,0	4,8	7,6	10,4	7,3	5,4	8,8
Proteínas totales (g %)	6,1	6,5	6,0	8,2	7,0	7,5	6,5	7,2	6,5
Albúmina	40,2	53,07	53,33	45,12	52,42	36,7	50,2	48,4	50,8
α ₁	3,0	36,9	5,0	2,9	4,7	5,0	2,2	4,4	3,2
α ₂	13,5	12,1	13,0	13,5	13,7	16,2	17,1	16,9	12,7
β	14,9	13,8	16,6	17,8	14,7	12,9	18	15,7	18,1
γ	28,3	15,5	11,5	19,7	13,7	27,1	11,4	14,5	16,9

epicilina y cefazolina y 50 mg para la tobramicina.

- (2) Administración, por la misma vía, de idéntica dosis de antibiótico al individuo cuando está sometido a diálisis peritoneal, con 2 litros de líquido de diálisis en cada contacto y con un tiempo de permanencia aproximado de 30 min. Se traza de igual forma la curva de nivel hemático, y se determinan los parámetros.
- (3) Administración i.v. del antibiótico, igual que en los casos anteriores, con adición de distintas dosis de antibiótico en el líquido de diálisis. Se introducen en la cavidad peritoneal 2 litros mediante un catéter de Tenckhoff, que permanece 30 min, con tiempo de entrada 5 min y tiempo de salida de 20. Se evalúan los niveles hemáticos, para comparar con los dos casos anteriores.

Se aplica el tratamiento de datos propuestos por Wagner (4) y Gibaldi (5) para distribución bicompartimental, a la que se ajustan los antibióticos estudiados, en que la ecuación general que rige el proceso es:

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha t} + B_0 \cdot e^{-\beta t}$$

siendo:

C = concentración al tiempo t.

A₀ y B₀ = valores extrapolados en fase α y β respectivamente.

α = constante rápida de distribución.
β = constante lenta de distribución.

A partir de las constantes α y β se han calculado los valores de las constantes microscópicas de farmacotransferencia, K₁₂, K₂₁ y K₁₃.

Los volúmenes de distribución evaluados son los correspondientes al compartimiento central y al periférico en estado estacionario, siendo las ecuaciones que los determinan:

$$V_c = \frac{D}{C_0}$$

donde:

D = dosis.

C₀ = concentración a tiempo cero,

y,

$$V_{pss} = \frac{K_{12}}{K_{21}} \cdot V_c$$

En la tabla II se recogen los datos de los individuos voluntarios sometidos al ensayo.

Resultados

EPICILINA

La tabla III incluye los valores de niveles hemáticos correspondientes a los tres individuos después de la administración de 1 g de epicilina por vía i.v. sin someter a diálisis. El perfil de

TABLA III
Niveles plasmáticos de epicilina sódica alcanzados en el primer ensayo

<i>t</i> (h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	—	72,8155	—
0,333	75,8465	60,6066	81,3073
0,500	74,2646	54,0387	63,1367
0,666	60,1508	48,2325	59,2679
1	64,0772	44,9781	56,4650
1,5	57,6678	41,0345	48,7194
2	51,2618	38,5460	38,9755
3	44,2299	30,6443	37,3666
4	38,9755	28,6062	35,0779
6	35,9110	21,7222	—
8	29,3944	20,7481	26,5565
24	12,0010	4,6249	9,6957
25	10,8006	4,1237	—

las curvas correspondientes a la representación semilogarítmica se muestra en la figura 1.

El tratamiento de datos correspondiente a un modelo bicompartimental nos conduce a los valores de las constantes híbridas α y β , así como las constantes microscópicas K_{12} , K_{21} y K_{13} . Estos valores quedan recogidos en la tabla IV.

El valor de la constante rápida de distribución α es análogo para los individuos II y III, siendo más elevada para el individuo I. El valor de la constante lenta de distribución β es muy

bajo en todos los casos de 0,06 a 0,08 h^{-1} , como corresponde a una baja velocidad de desaparición del medicamento del plasma.

Los V_d del compartimiento central oscilan de 11 a 14 litros y los correspondientes a volúmenes periféricos en estado estacionario oscilan de 6 a 8 litros.

Los valores calculados de $t_{1/2} \beta$ están comprendidos de 7,8 a 11,3 horas, muy superiores al valor calculado por nosotros para individuos

TABLA IV
Parámetros farmacocinéticos de epicilina sódica obtenidos en el primer ensayo

Parámetro	I	II	III
B_0 mcg/ml	39,2373	50,8276	44,7713
A_0 mcg/ml	32,1884	37,0168	30,7255
C_0 mcg/ml	71,4257	87,8444	75,4968
β (h^{-1})	0,0882	0,0612	0,0637
α (h^{-1})	1,1666	0,8488	0,8640
$t_{1/2} \beta$ (h)	7,8571	11,3235	10,8719
$t_{1/2} K_{13}$ (h)	4,5833	6,8955	6,7808
K_{12} (h^{-1})	0,4230	0,2926	0,2872
K_{21} (h^{-1})	0,6806	0,5169	0,5383
K_{13} (h^{-1})	0,1512	0,1005	0,1022
V_c (l)	14,0006	11,3838	13,2456
V_{pcc} (l)	8,7015	6,4439	7,0669
K_{12}/K_{21}	0,6215	0,5661	0,5335
K_{12}/K_{13}	2,7976	2,9114	2,8102

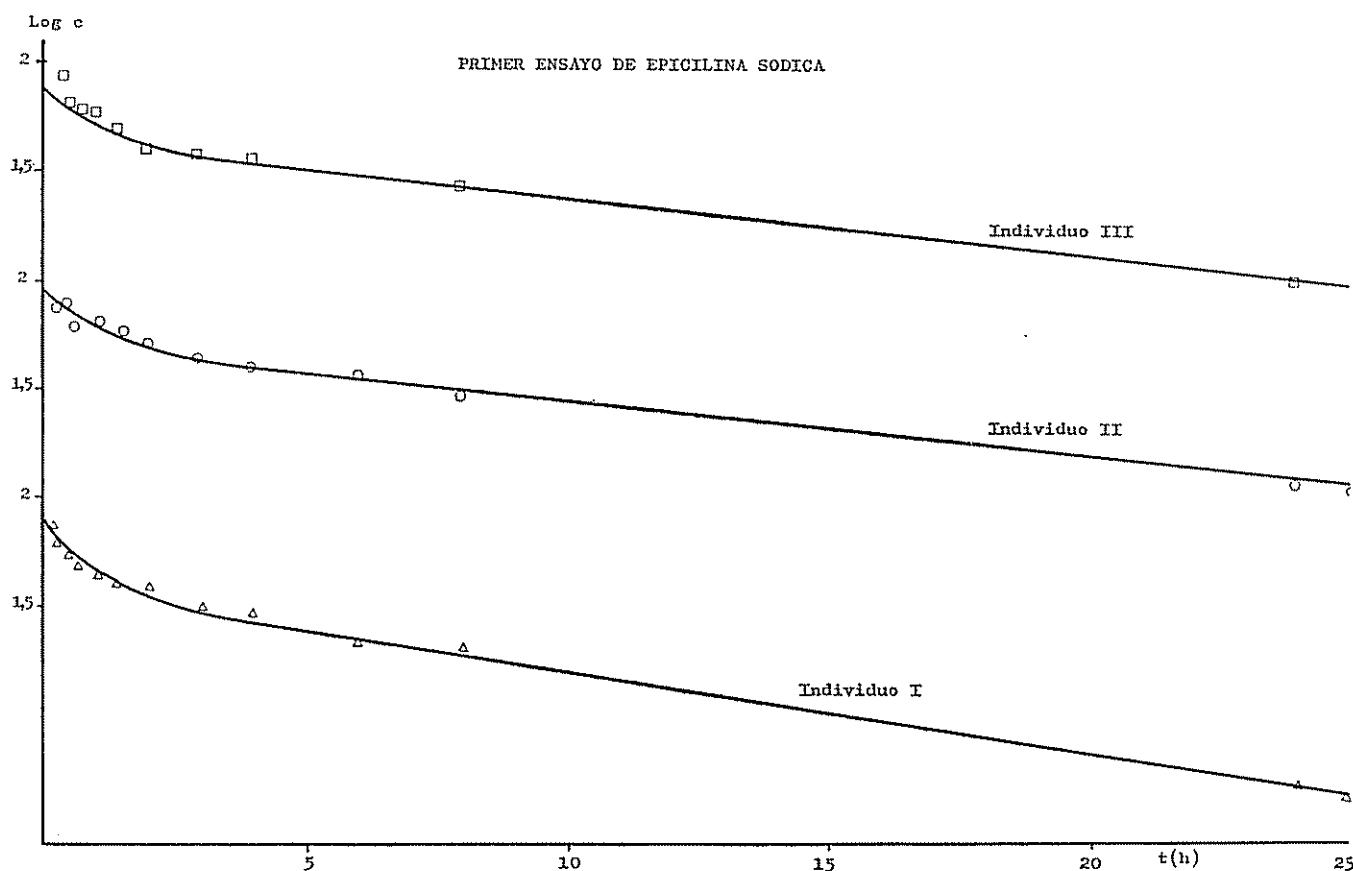


Fig. 1

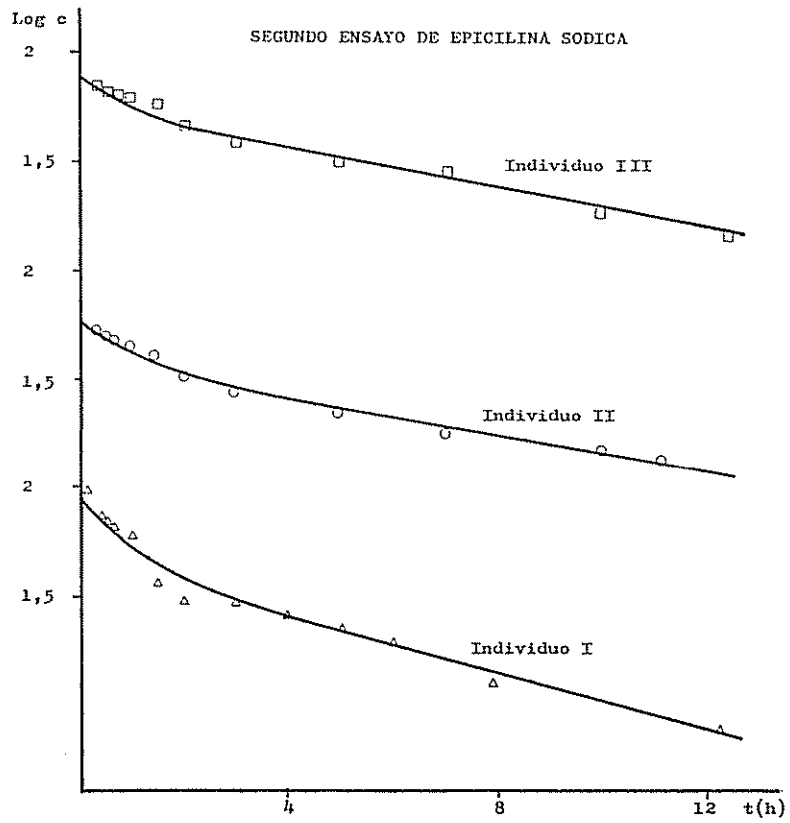


Fig. 2

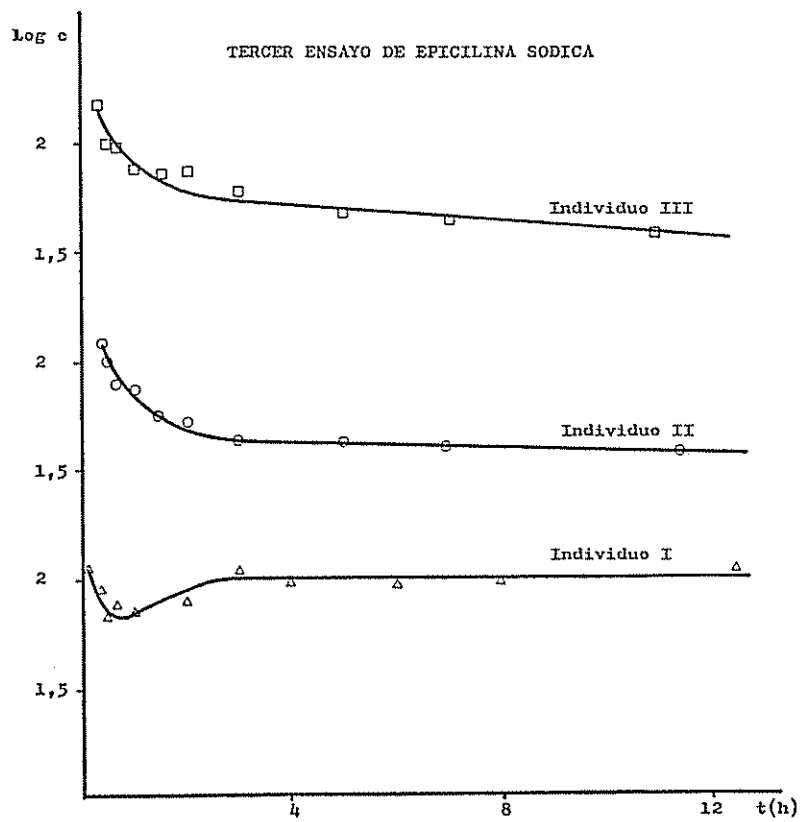


Fig. 3

TABLA V

Niveles plasmáticos de epicilina sódica alcanzados en el segundo ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	98,6507	111,7979	—
0,333	73,5412	52,8505	70,4676
0,500	68,8073	50,1234	66,8313
0,666	68,8073	45,9195	64,7962
1	61,4568	44,7191	63,1024
1,5	36,8166	41,3030	58,2819
2	30,7284	32,6626	45,7173
3	30,7284	28,6108	38,9985
4	27,4457	—	—
5	22,0899	22,5421	32,3981
6	19,2893	—	—
7	—	18,2374	29,1409
8	13,1370	—	—
10	—	15,3632	18,9895
11,166	—	13,1056	—
12,166	7,4674	—	—
12,416	—	—	14,4610

TABLA VI

Parámetros farmacocinéticos de epicilina sódica obtenidos en el segundo ensayo

Parámetro	I	II	III
B ₀ mcg/ml	46,0469	37,8007	56,2859
A ₀ mcg/ml	33,9703	17,4823	16,5691
C ₀ mcg/ml	80,0172	55,2830	72,8550
β (h ⁻¹)	0,1494	0,0951	0,1073
α (h ⁻¹)	0,4270	0,5126	0,3175
t _{1/2} β (h)	4,6386	7,2871	6,4585
t _{1/2} K ₁₂ (h)	2,6840	5,4098	5,4869
K ₁₂ (h ⁻¹)	0,0711	0,2143	0,0288
K ₂₁ (h ⁻¹)	0,2471	0,3806	0,2697
K ₁₃ (h ⁻¹)	0,2582	0,1281	0,1263
V _c (l)	12,4973	18,0887	13,7259
V _{psc} (l)	3,5959	10,1849	1,4653
K ₁₂ /K ₂₁	0,2877	0,5631	0,1078
K ₁₂ /K ₁₃	0,2754	1,6729	0,2280

normales (1,6 horas) (3). Esto implica que si en individuos normales en 7 h 30 min, aproximadamente, no persisten niveles de antibiótico en sangre, en estados patológicos de esta naturaleza, desaparece la epicilina al cabo de unas 66 horas.

Las tablas V y VI recogen los niveles plasmáticos y cálculo de parámetros después de la administración de 1 g de epicilina i.v. a los mismos individuos sometidos a diálisis. La evolución en el tiempo de la curva de niveles plasmáticos en fase β (fig. 2) es más acusada en su trayectoria descendente que en el caso anterior. Por lo tanto, el valor de la constante β es superior (de 0,31 a 0,51 horas⁻¹) lo que permite obtener valores de semividas más bajos.

Los datos correspondientes a la administra-

ción de 1 g de epicilina por vía i.v., y paralelamente una dosis de 1 g al individuo I y 250 mg al II y III en cada cambio de líquido de diálisis, están reflejados en la tabla VII. Se deduce de la representación gráfica (fig. 3) que los niveles hemáticos son superiores a los obtenidos en casos anteriores. Esto supone una farmacotransferencia irregular de líquido de diálisis a plasma y en consecuencia una variabilidad en los niveles hemáticos, dependiendo del pH del medio y de la permeabilidad de la membrana peritoneal.

Como lo habitual en estados patológicos con infección es someter al enfermo a antibioterapia, tiene gran importancia el seguimiento de los niveles hemáticos, para que en ningún momento estén por debajo de los M.I.C. del microorganismo infectante. Asimismo, que los niveles en el líquido de diálisis sean también superiores a los M.I.C. correspondientes.

CEFAZOLINA

En este caso, las tablas VIII y IX recogen los niveles hemáticos alcanzados y parámetros tras la administración de 1 g de cefazolina por vía i.v. a individuos sin someter a diálisis. Los valores de β oscilan de 0,014 a 0,02 h⁻¹, con t_{1/2} β del orden de 48,46 — 32,38 horas. Las constantes microscópicas K₁₂ y K₂₁ en todos los casos alcanzan valores semejantes, lo cual indica que las constantes de velocidad de paso del compartimiento central al periférico y viceversa son similares.

La fase α es rápida, con duración aproximada de 1 hora y un valor de la constante de velocidad del proceso alrededor de 1,9 h⁻¹ en los tres individuos.

TABLA VII

Niveles plasmáticos de epicilina sódica alcanzados en el tercer ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	114,9749	—	—
0,333	90,0727	125,6200	146,2823
0,500	67,2018	103,9889	101,5612
0,666	75,9252	78,4211	96,8746
1	70,5640	74,8895	76,6796
1,5	86,5998	57,7526	73,1411
2	82,4736	55,0876	74,8895
3	105,2749	43,3974	60,5466
4	96,8991	—	—
5	—	42,4820	48,9507
6	92,2822	—	—
7	—	39,5756	44,5372
8	94,7308	—	—
11	—	—	38,6517
11,50	—	37,7493	—
12,500	107,0089	—	—

TABLA VIII

Niveles plasmáticos de cefazolina alcanzados en el primer ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	116,2976	92,1549	136,7191
0,333	107,6309	83,1436	99,5776
0,500	95,6538	73,7380	94,4533
0,666	83,1071	67,6784	80,6090
1	79,5828	62,3577	73,8146
1,5	78,9430	—	70,0161
2	74,9644	62,3577	62,6240
2,666	—	55,3035	—
3	68,9430	55,3035	61,5249
4	70,9047	—	60,4567
5	—	49,3493	—
6	65,2094	—	54,3716
7	—	47,6853	—
8	61,0998	—	52,6734
12	—	—	45,5922
24	49,9763	39,4870	39,6009
25	49,9763	38,1555	39,6009

Los V_d son:

V_c : de 7,3 a 7,8 l.

V_{pss} : de 6,5 a 9 l.

El perfil de las curvas niveles hemáticos-tiempo en escala semilogarítmica se representa en la

TABLA IX

Parámetros farmacocinéticos de cefazolina obtenidos en el primer ensayo

Parámetro	I	II	III
B_0 mcg/ml	70,5342	57,6899	64,8335
A_0 mcg/ml	64,6993	70,0970	69,1034
C_0 mcg/ml	135,2335	127,7869	133,9363
β (h^{-1})	0,0143	0,0165	0,0214
α (h^{-1})	1,9782	1,9121	1,9306
$t_{1/2} \beta$ (h)	48,4615	42,0000	32,3831
$t_{1/2} K_{13}$ (h)	25,4779	19,1967	15,8944
K_{12} (h^{-1})	0,9266	1,0203	0,9629
K_{21} (h^{-1})	1,0386	0,8722	0,9455
K_{13} (h^{-1})	0,0272	0,0361	0,0436
V_c (l)	7,3946	7,8255	7,4662
V_{pcc} (l)	6,5971	9,1542	7,6036
K_{12}/K_{21}	0,8922	1,1698	1,0184
K_{12}/K_{13}	34,0662	28,2632	22,0849

figura 4, donde se puede apreciar la distribución bicompartimental.

En el caso de someter al individuo a diálisis, con la administración de una dosis igual de cefazolina por vía i.v., se obtienen niveles más bajos del antibiótico (tabla X) con valores de la constante β del orden de $0,05 h^{-1}$ (tabla XI), superior al encontrado en la experiencia anterior, como corresponde lógicamente a una mayor velocidad de depuración del medicamento. El valor de $t_{1/2} \beta$ llega a ser en este caso de 13,10 — 14,08 horas.

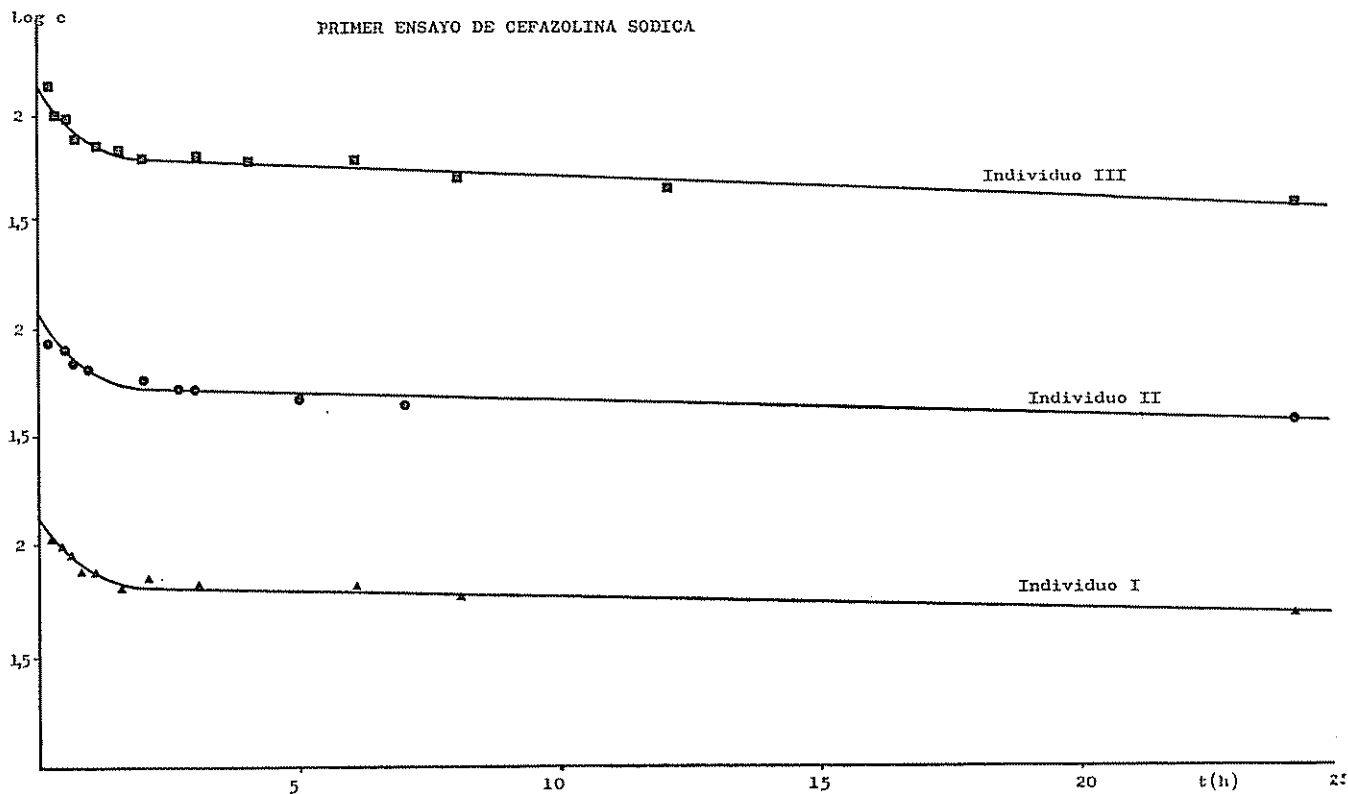


Fig. 4

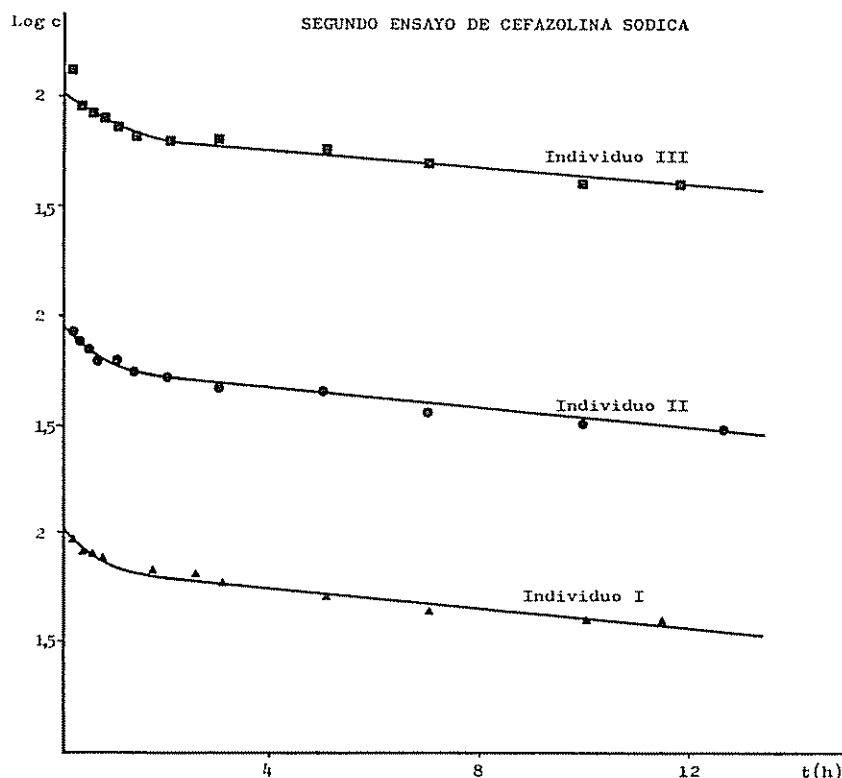


Fig. 5

El individuo I presenta una fase rápida de distribución (α) más corta que los otros dos (prácticamente desaparece a los 40 min) (fig. 5) con unos valores superiores tanto de la constante α como de las de transferencia del compartimiento central a los periféricos y viceversa. Se puede decir que en este individuo la fase α prácticamente no ha sufrido variaciones respecto a la obtenida sin someterlo a diálisis, mientras que en los otros dos el valor de la constante α es menor cuando se somete a diálisis.

Los V_d del compartimiento central son más elevados en esta segunda experiencia, hecho lógico debido a que las concentraciones encontradas en este caso son menores. El V_{pe} es 3,9 a 4,4 litros.

Cuando se evalúan los niveles del antibiótico después de administrar 1 g por vía i.v. y simultáneamente 250 mg en el líquido de diálisis (tabla XII y fig. 6), son más elevados que en los casos anteriores, debido al gradiente de concentración favorable al líquido de diálisis, lo que permite el paso de medicamento a través de la membrana peritoneal. La persistencia de niveles eficaces es más duradera que en los casos anteriores.

TOBRAMICINA

Al igual que en ejemplos anteriores, se determinan en primer lugar los niveles y parámetros que corresponden a la administración de 50 mg

TABLA X

Niveles plasmáticos de cefazolina alcanzados en el segundo ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	98,0204	84,4676	141,5525
0,333	87,0121	74,7160	94,5025
0,500	84,1003	69,2016	87,4376
0,666	78,5658	64,0941	84,7618
1	—	63,1188	78,4251
1,166	69,9502	—	—
1,5	—	56,3117	67,0421
2	—	54,6110	64,9905
2,5	67,6094	—	—
3	59,0037	49,8107	63,9883
4	48,1047	—	—
5	53,2762	44,7410	58,2917
7	45,9213	37,1057	50,2102
10	41,4638	33,8441	42,9835
11,500	40,0762	—	—
11,833	—	—	41,6681
12,666	—	32,3225	—

por vía i.v. sin diálisis. A la vista de las tablas XIII y XIV, se deduce que la fase α tiene una duración de 1 1/2 horas, con una constante de proceso (α) no tan alta como en los casos anteriores. β adquiere valores alrededor de 0,02 h⁻¹ y por tanto el valor de $t_{1/2} \beta$ es de 28,9 — 34,13 horas.

En este caso, la cinética es bicompartimental

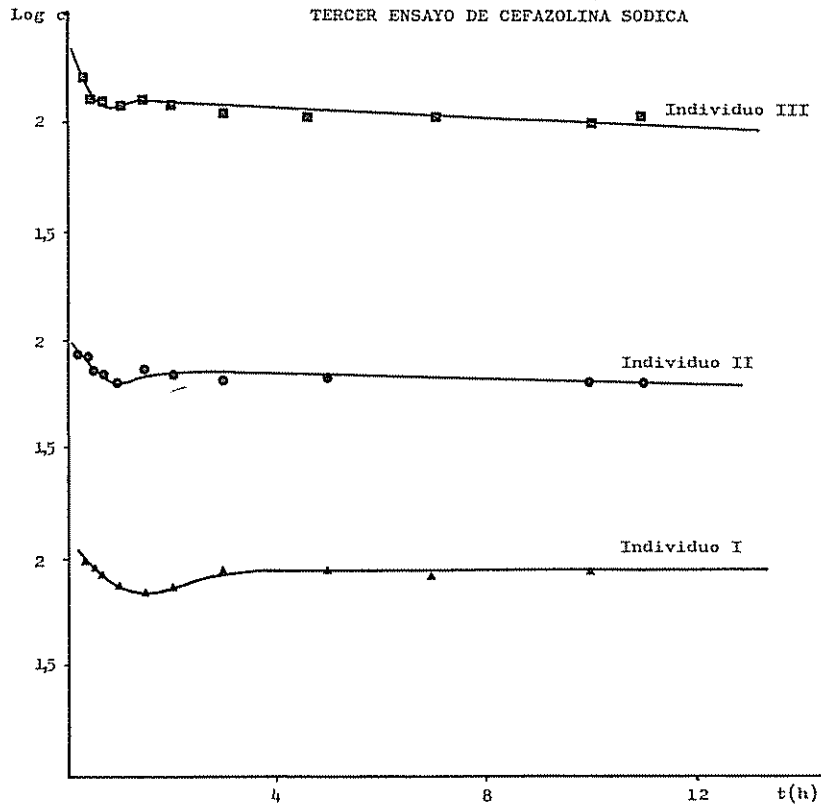


Fig. 6

con dos subfases α , una de las cuales no se ha podido determinar por falta de puntos experimentales (fig. 7).

Si se administra igual dosis, pero el individuo está sometido a diálisis (tablas XV y XVI y fig. 8), los valores de β se elevan alrededor de 0,04 a 0,07 h^{-1} ($t_{1/2} \beta$ 9,6 — 15,8). La constante α se eleva en forma muy significativa (de 5 a 6 h^{-1}) y esta fase se acorta en cuanto a duración (40 mi-

nutos a 60 min.), debido a que la segunda subfase α queda asimilada a la β . También se elevan las constantes K_{12} , K_{21} y K_{13} respecto a la experiencia anterior, lo que implica mayor velocidad en los procesos de transferencia del antibiótico.

Los V_c son bastante bajos, de 2 a 5 litros.

Si en la experiencia anterior (sin dializar) la relación K_{12} a K_{21} es menor que 1, en este caso dicha relación es siempre mayor que la unidad,

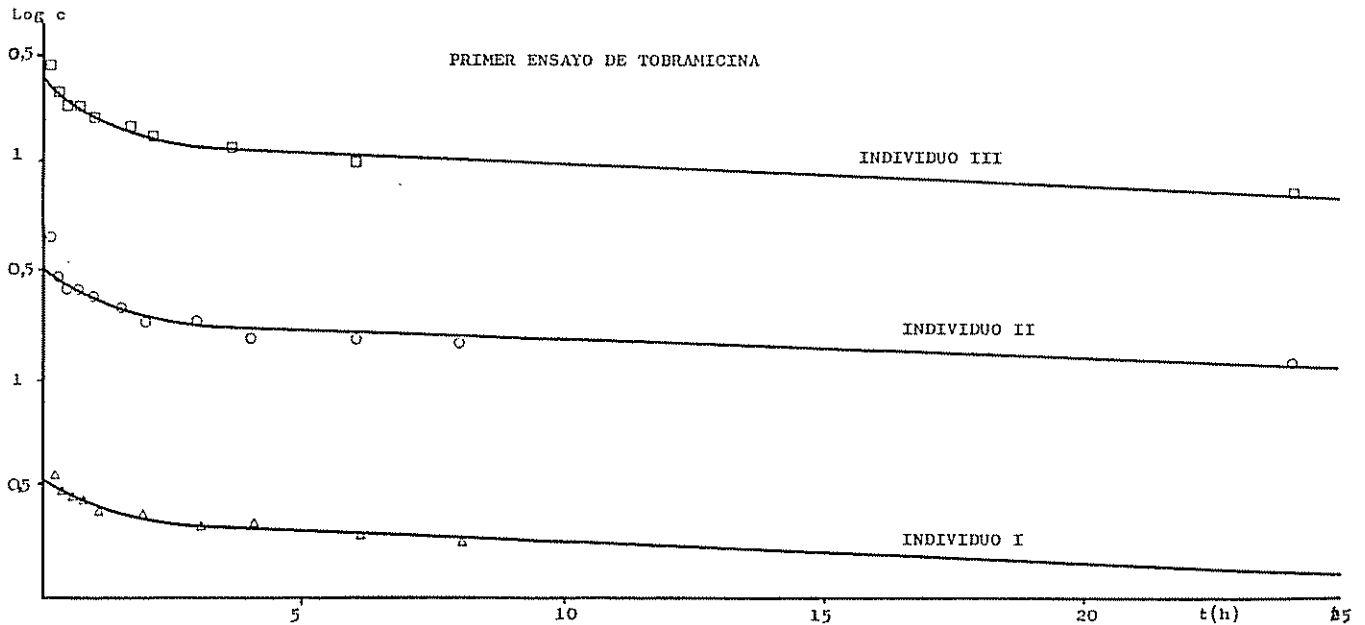


Fig. 7

es decir, la velocidad de paso a periférico es superior que la de periférico a central, de ahí su rápida distribución.

TABLA XI

Parámetros farmacocinéticos de cefazolina obtenidos en el segundo ensayo

Parámetro	I	II	III
B ₀ mcg/ml	70,6154	58,7489	72,6440
A ₀ mcg/ml	36,2994	28,9067	34,0408
C ₀ mcg/ml	106,9148	87,6556	106,6848
β (h ⁻¹)	0,0529	0,0526	0,0492
α (h ⁻¹)	1,8624	1,4419	1,3097
t _{1/2} β (h)	13,1002	13,2000	14,0854
t _{1/2} K ₁₃ (h)	8,7832	9,0117	9,7606
K ₁₂ (h ⁻¹)	0,5884	0,4338	0,3804
K ₂₁ (h ⁻¹)	1,2480	0,9837	0,9075
K ₁₃ (h ⁻¹)	0,0789	0,0769	0,0710
V _c (l)	9,3532	11,4082	9,3734
V _{pecc} (l)	4,4097	5,0310	3,9290
K ₁₂ /K ₂₁	0,4715	0,4410	0,4192
K ₁₂ /K ₁₃	7,4575	5,6411	5,3577

TABLA XII

Niveles plasmáticos de cefazolina alcanzados en el tercer ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	—	89,9003	—
0,333	99,6365	85,4564	160,3430
0,500	91,6336	70,9546	120,2775
0,666	84,2735	73,3948	126,2494
1	73,4452	64,1281	120,3553
1,5	72,2256	74,6668	126,2494
2	74,6855	69,7845	116,5795
3	85,3922	68,6146	107,6504
5	92,8500	68,6146	104,2732
7	85,3922	77,2346	102,6246
10	89,7917	67,4644	104,2732
11,250	—	66,3334	109,3798

TABLA XIII

Niveles plasmáticos de tobramicina alcanzados en el primer ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	3,8684	4,6878	2,9276
0,333	3,0224	3,0717	2,1330
0,500	2,8923	2,6400	1,9350
0,666	2,8559	2,6600	1,8884
1	2,5696	2,4919	1,6316
1,5	2,4533	2,2202	1,5540
2	—	1,9219	1,3106
3	2,1588	1,8617	—
4	2,2232	1,6163	1,1792
6	1,9481	1,6191	1,0064
8	1,8478	1,5257	—
24	1,3106	1,1767	0,7329

Por último, en la administración simultánea por vía i.v. y en el líquido de diálisis de igual dosis (50 mg; tabla XVII y fig. 9) los niveles son superiores a los anteriores, como ocurre con los otros dos antibióticos.

En consecuencia, los niveles detectados durante el tiempo que dura el ensayo son superiores a los M.I.C. del agente causante de la infección.

TABLA XIV

Parámetros farmacocinéticos de tobramicina obtenidos en el primer ensayo

Parámetro	I	II	III
B ₀ mcg/ml	2,3025	1,8780	1,2826
A ₀ mcg/ml	1,0580	1,3983	1,2759
C ₀ mcg/ml	3,3605	3,2763	2,5585
β (h ⁻¹)	0,0230	0,0203	0,0239
α (h ⁻¹)	1,0543	0,8314	1,1883
t _{1/2} β (h)	30,1304	34,1379	28,9958
t _{1/2} K ₁₃ (h)	20,8735	19,9138	14,8394
K ₁₂ (h ⁻¹)	0,3145	0,3316	0,5579
K ₂₁ (h ⁻¹)	0,7295	0,4852	0,6076
K ₁₃ (h ⁻¹)	0,0332	0,0348	0,0467
V _c (l)	14,8787	15,2611	19,5427
V _{pecc} (l)	6,4145	10,4299	17,9442
K ₁₂ /K ₂₁	0,4311	0,6834	0,9182
K ₁₂ /K ₁₃	9,4729	9,5287	11,9465

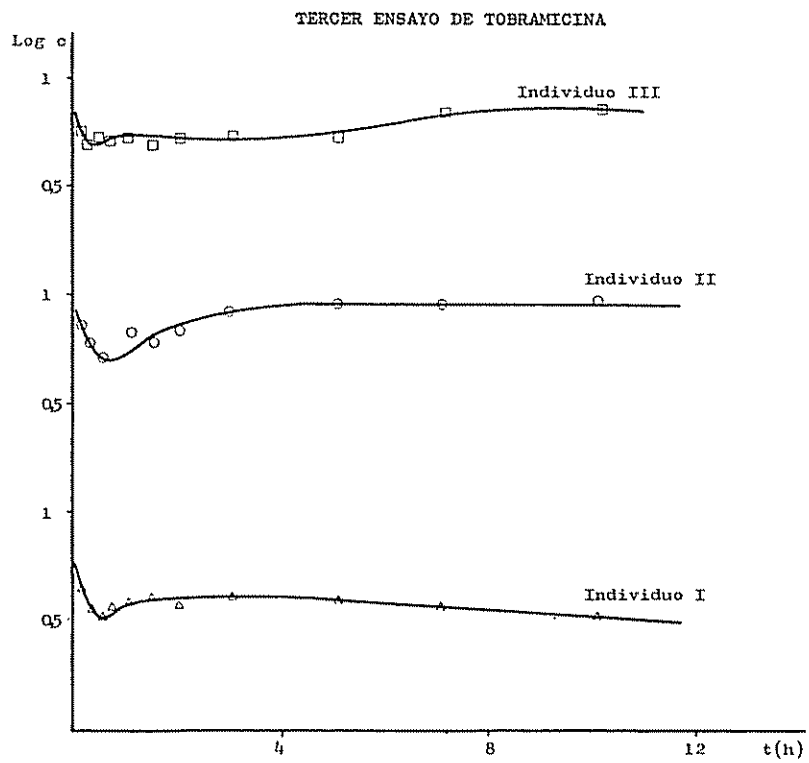
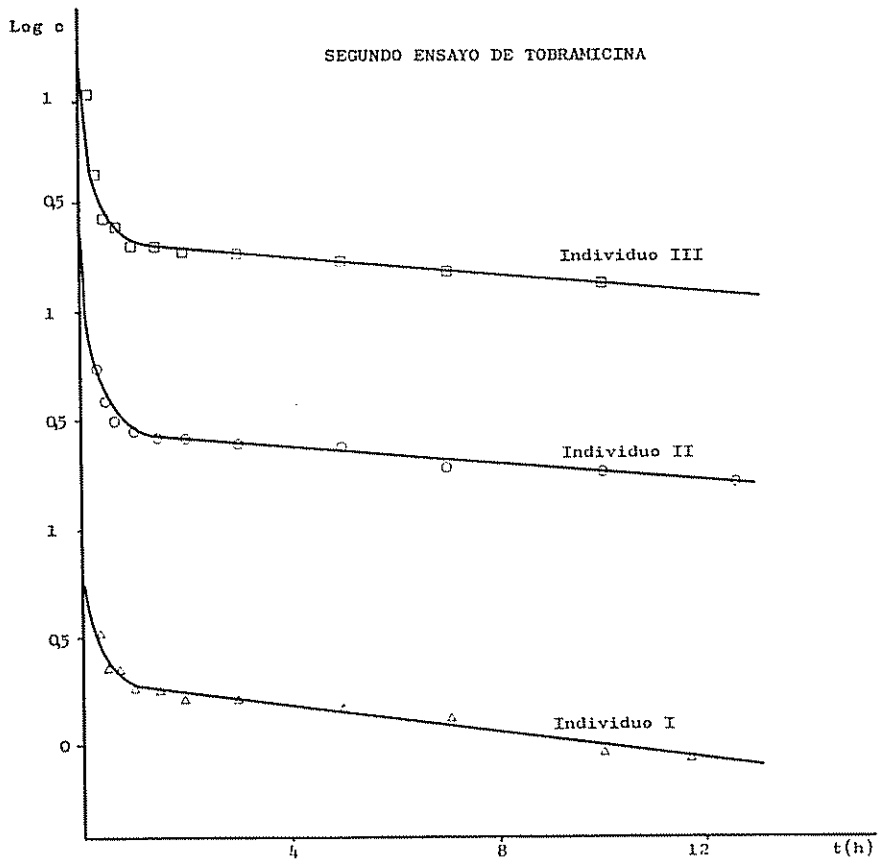
TABLA XV

Niveles plasmáticos de tobramicina obtenidos en el segundo ensayo

t(h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	—	—	10,1264
0,333	3,2961	3,6810	4,3712
0,500	2,3779	3,8065	2,6559
0,666	2,2845	3,1657	2,4092
1	1,8686	3,7395	2,0316
1,5	1,8177	2,6423	2,0316
2	1,6468	2,6559	1,8884
3	1,6468	2,5296	1,8884
5	1,5420	2,3513	1,6718
7	1,3518	1,9827	1,5540
10	0,9413	1,8430	1,3759
11,833	0,8577	—	—
12,500	—	1,6317	—

Comentarios

Comparativamente, el estudio del comportamiento de los tres antibióticos indica que el valor de t_{1/2} β plasmática, sin someter el individuo a diálisis, es superior en la cefazolina (32-48 h) y la tobramicina (28,9-34 h) que en la epicilina (7,8-11 h).



Si el individuo está sometido a diálisis, se sigue manteniendo el orden de permanencia del antibiótico, pero lógicamente con valores inferiores de semivida: 13-14 h para la cefazolina, 10-15 horas para la tobramicina y de 4,9-7,7 para la epicilina. La $t_{1/2} \beta$ en individuos normales es de 1,8 h, 0,9-1,4 h y 1,6 h.

TABLA XVI

Parámetros farmacocinéticos de tobramicina obtenidos en el segundo ensayo

Parámetro	I	II	III
B_0 mcg/ml	2,0445	2,8728	2,1179
A_0 mcg/ml	7,3231	19,2619	20,4597
C_0 mcg/ml	9,3676	22,1347	22,5776
β (h^{-1})	0,0716	0,0455	0,0438
α (h^{-1})	5,2278	5,8491	6,4534
$t_{1/2} \beta$ (h)	9,6788	15,2308	15,8219
$t_{1/2} K_{12}$ (h)	2,2162	2,0798	1,5815
K_{12} (h^{-1})	3,7897	4,7627	5,4139
K_{21} (h^{-1})	1,1970	0,7987	0,6451
K_{13} (h^{-1})	0,4233	0,3332	0,4382
V_c (l)	5,3375	2,2589	2,2146
V_{pcc} (l)	16,8985	13,4700	18,5857
K_{12}/K_{21}	3,1660	5,9631	8,3923
K_{12}/K_{13}	12,1193	14,2938	12,3549

Los volúmenes de distribución para la epicilina, cefazolina y tobramicina, cuando el individuo no está sometido a diálisis, son respectivamente de 12,61, 7,5 y 16 litros.

En el segundo ensayo, el individuo II presenta para la epicilina un V_{pss} superior a los otros dos, debido al valor tan bajo que alcan-

TABLA XVII

Niveles plasmáticos de tobramicina obtenidos en el tercer ensayo

t (h)	Concentración mcg/ml		
	I	II	III
0,166	4,7485	—	—
0,333	3,6874	6,1910	5,0461
0,500	3,3086	5,0461	5,3497
0,666	3,6874	6,7581	5,0461
1	3,9637	6,7581	5,0461
1,5	3,9637	5,8397	4,7597
2	3,6874	6,7581	5,0461
3	3,9836	8,2915	5,0461
5	3,9631	9,0510	5,0461
7	3,6874	9,0510	6,7581
10	3,2072	9,0510	6,7581
12,083	3,3086	—	—

TABLA XVIII

Concentraciones mínimas inhibitorias (mcg/ml)

	Epicilina	Cefazolina	Tobramicina
<i>S. aureus</i>	0,02	0,8	0,02
<i>S. aureus</i> (+)	50,00		
<i>Shigella</i>		2	
<i>E. coli</i>		2	(0,75-6)
<i>K. neumoniae</i>		2	(0,75-3)
<i>Salmonella H.</i>		0,9	
<i>Salmonella S.</i>	0,14		
<i>Pseudomona A.</i>	50,00		6,5
<i>Enterobacter</i>		2	(0,75-3)
<i>Serratia M.</i>		130	6,5

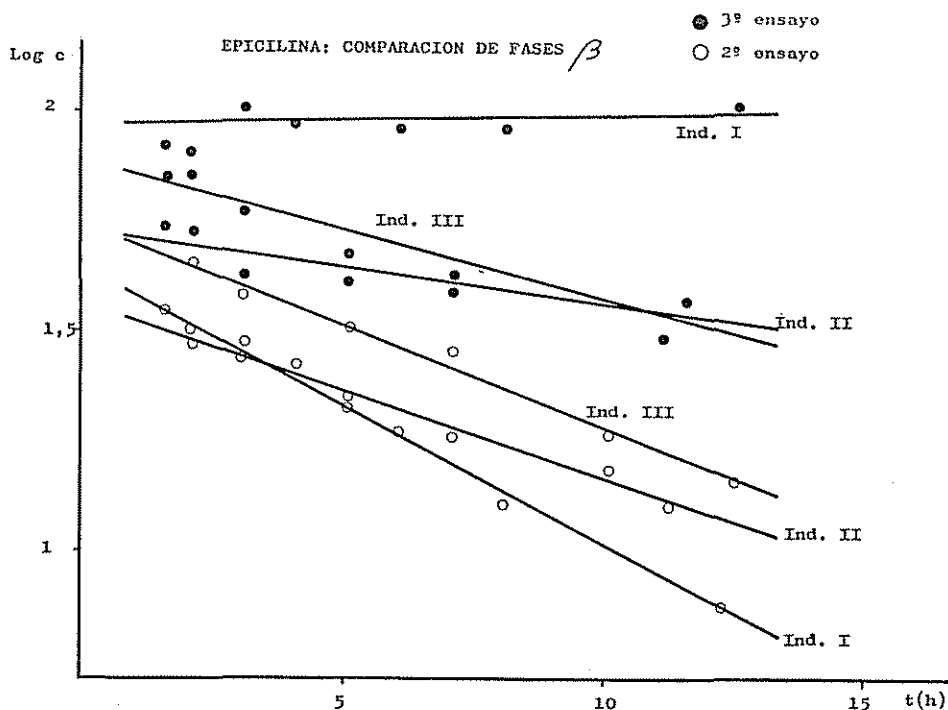


Fig. 10

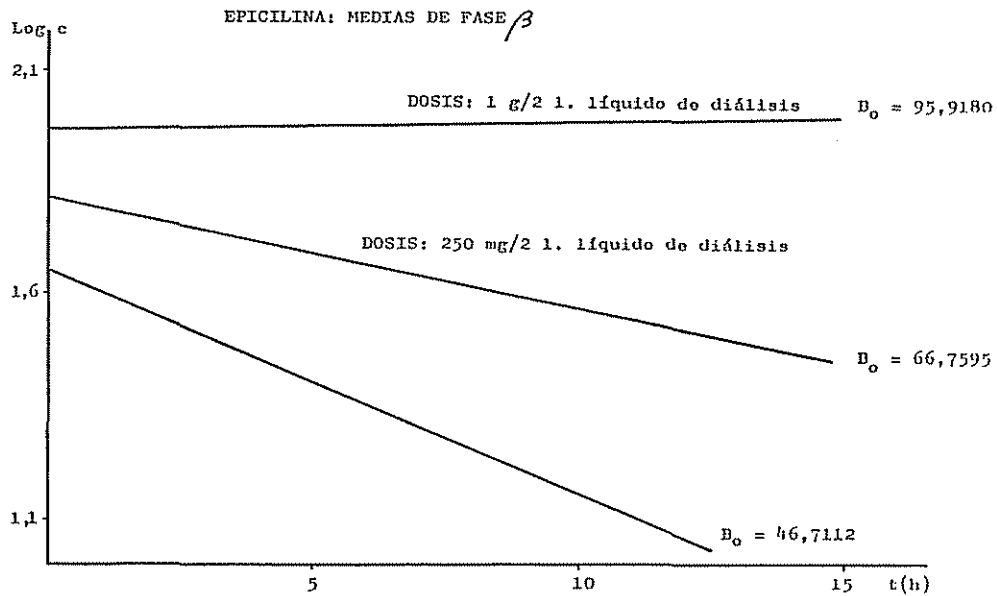


Fig. 11

za C_0 , fenómeno que podría imputarse a una mayor difusión a través de la membrana.

Los niveles plasmáticos en administración simultánea, por vía i.v. y en el líquido de diálisis, son superiores a los casos anteriores, como corresponde a una transferencia favorable de antibiótico del líquido de diálisis a la sangre. Lógicamente, en este tercer ensayo se alcanzan concentraciones superiores a las MIC de casi todos los agentes causantes de infección (tabla XVIII) para los tres antibióticos (6-9). Con el ensayo número dos (administración i.v. solamente e individuo dializado), los niveles no siempre permanecen por encima de las MIC, para determinados microorganismos, sobre todo con epicilina y cefazolina.

La cinética de distribución de estos antibióti-

cos es bicompartimental, si bien en la tobramicina aparecen dos subfases α , cuando el individuo no está dializado (fig. 7). Pero, cuando el individuo se somete a diálisis, el valor de la constante α se eleva, acortándose la fase correspondiente, debido a que la segunda subfase queda asimilada a la fase β (fig. 8). La relación de constantes K_{12} a K_{21} , es menor a la unidad cuando el individuo no está sometido a diálisis; por el contrario, es superior a 1 cuando está dializado. Esto indica que la velocidad de paso a periférico es superior que la de retorno y por ello tiene una rápida distribución.

Con la epicilina, tanto en el primer como en el segundo ensayo la relación K_{12} a K_{21} es siempre inferior a la unidad.

Para la cefazolina, esta relación de constantes

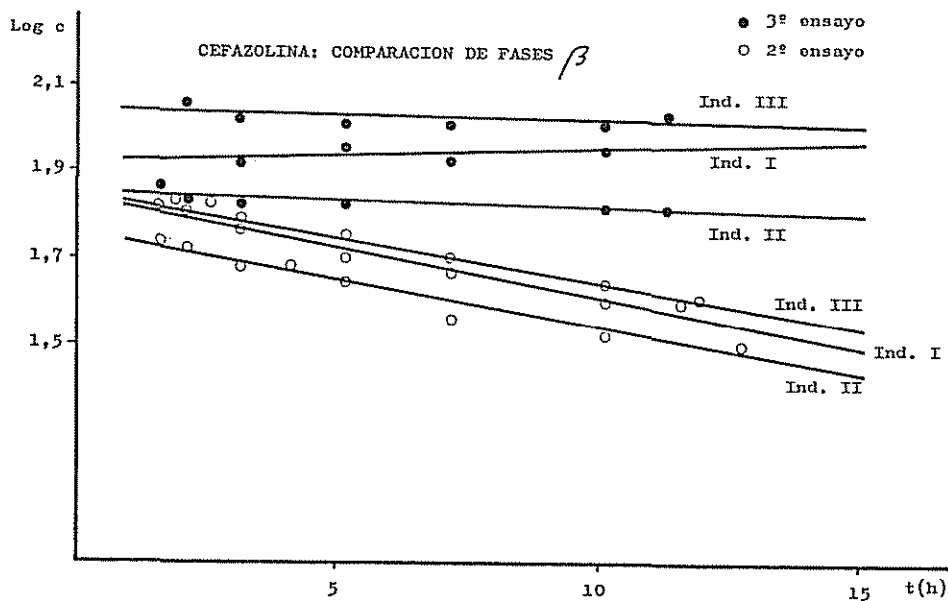


Fig. 12

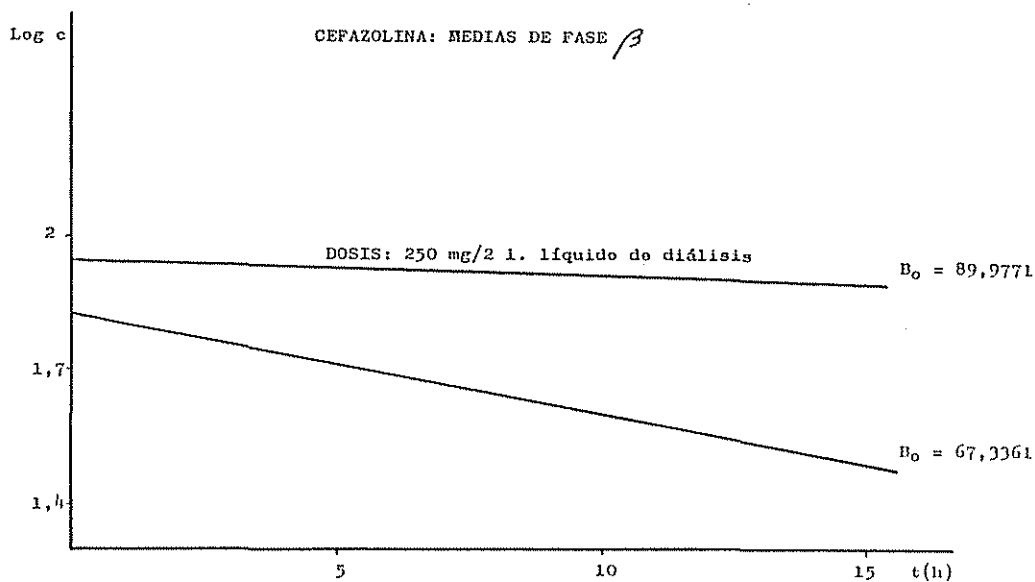


Fig. 13

se sitúa alrededor de la unidad, sin someter al individuo a diálisis, pero estos valores son inferiores a 1 con individuo dializado, lo que indica que la velocidad de retorno de periférico a central se ha elevado considerablemente.

Al hacer comparación de fases β obtenidas con cada antibiótico, se pueden observar para la epicilina (fig. 10) valores extrapolados a tiempo cero (B_0) que oscilan de 37,8 a 56,2 para el segundo ensayo, con un valor medio de 46,7 μg por ml (fig. 11). Para el tercer ensayo, existen dos representaciones correspondientes a las diferentes dosis administradas en el líquido de diálisis: 1 g y 250 mg. En el segundo caso, los valores de B_0 oscilan de 55 a 78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, con un

valor medio de 66,7. En el primero, el valor de B_0 es de 95,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Se deduce que al desaparecer el antibiótico del plasma más rápidamente en el segundo ensayo, el valor extrapolado en fase β es menor, que si en iguales condiciones se administra una dosis en el líquido de diálisis. A medida que esta dosis es mayor, B_0 aumenta, como consecuencia de ser más lento el proceso de desaparición del medicamento del compartimiento central.

Para la cefazolina (figs. 12 y 13), los valores de B_0 son también superiores en el tercer ensayo, siendo, a su vez, superiores a los obtenidos para la epicilina. Se puede apreciar mayor homogeneidad entre los tres individuos, cuando se

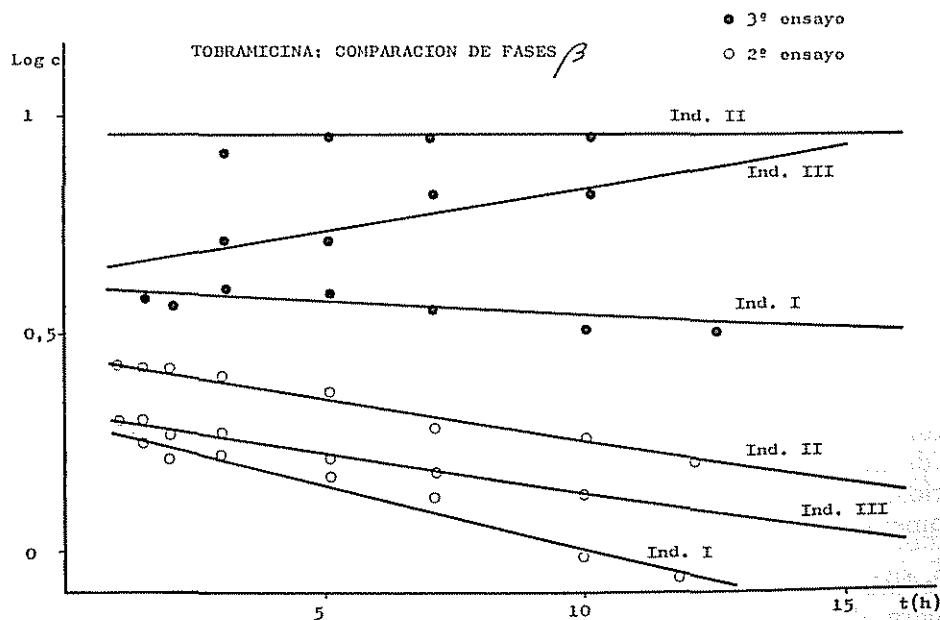


Fig. 14

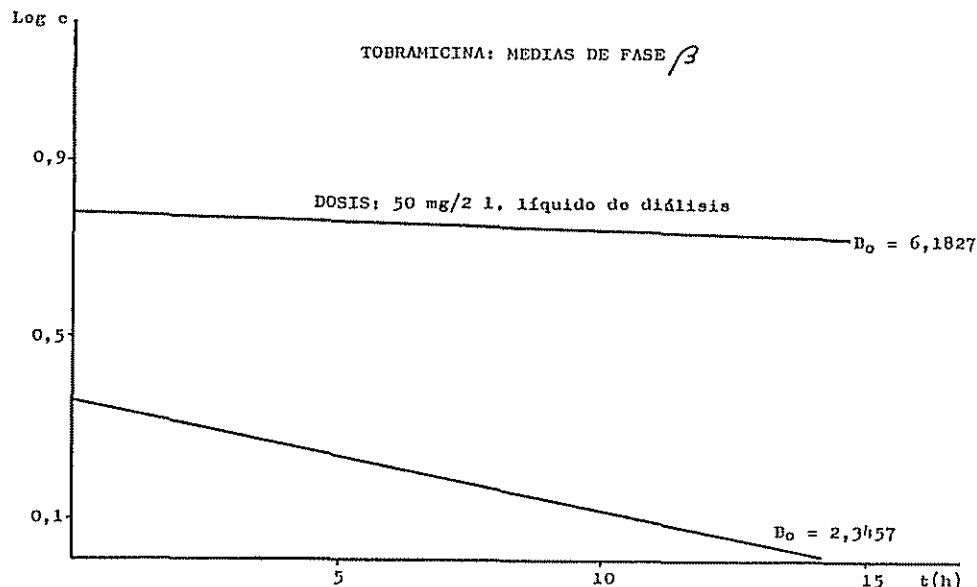


Fig. 15

administra por vía i.v. y se someten a diálisis, que cuando la administración es simultánea por vía i.v. y en el líquido de diálisis, lo que implica una mayor influencia de factores intraindividuales, como puede ser la permeabilidad de la membrana peritoneal.

Si nos fijamos en el comportamiento de la tobramicina (figs. 14 y 15), en el segundo ensayo se obtienen cifras de B_0 de 2 a 2,8 mcg/ml y no se aprecia una diferencia significativa entre los distintos individuos. Por el contrario, en el tercer ensayo hay mayor heterogeneidad de comportamiento en los tres individuos, sobre todo el tercero que acusa un incremento en niveles plasmáticos progresivo, lo que conduce a una pendiente positiva en la recta que define la fase β ; el B_0 calculado para el segundo individuo es el doble que para el primero. Podemos indicar que las variaciones intraindividuales en este caso son mayores, debido, posiblemente, a una mayor variabilidad en la farmacotransferencia del antibiótico a través de la membrana peritoneal, puesto que, sin administrarlo en el líquido de diálisis, no se acusan tales diferencias.

Resumen

Se cuantifican los niveles hemáticos, tras la administración de diferentes antibióticos a individuos voluntarios, con insuficiencia renal crónica terminal y sometidos a tratamiento de diálisis peritoneal.

Las vías de administración elegidas han sido las habituales para el caso de pacientes dializados, en los cuales se ha desarrollado una infec-

ción bacteriana; estas dos vías son: la endovenosa y administración en el líquido de diálisis.

Al representar los niveles hemáticos frente al tiempo en escala semilogarítmica, se define el modelo farmacocinético y se determinan sus correspondientes parámetros.

Se intenta el estudio de la difusión peritoneal como una vía más de eliminación.

Los antibióticos utilizados en estos ensayos (tobramicina, epicilina y cefazolina) se consideran representativos de tres grupos: aminoglucósidos, derivados del 6 APA y del 7 ACA.

Finalmente, se evalúa la eficacia de las dosis administradas de los diferentes antibióticos, frente a los microorganismos que con mayor frecuencia producen infección en pacientes sometidos a diálisis.

Bibliografía

1. Ritschel, W. A.: Handbook of basic pharmacokinetics (1976).
2. Pechere, J. C., and Dugal, R.: Clinical Pharmacokinetics, 4, 170-199, (1979).
3. Cadórniga, R. y cols.: Estudio «in vivo» de la epicilina. Determinación de los parámetros farmacocinéticos. I Congreso de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 1977.
4. Wagner, J. G.: Fundamentals of clinical pharmacokinetics, 2.ª edic., 1979.
5. Gibaldi: Pharmacokinetics (1975).
6. Dorfni, J. E., y cols.: J. Medicinal Chemistry, 14-117 (1971).
7. Perlman, D.: Structure-activity. Relationships among the semisynthetic antibiotics (1977).
8. Tobramycin: in vitro antibacterial spectrum of a new aminoglycoside. The Journal of Clinical Pharmacology (1972).
9. Determination in vitro de la sensibilité des bactéries a la tobramycine. Pathol. Biol. (1976).

Libros

Dietas en riñón, vías urinarias e hipertensión arterial

Dr. L. Cervantes Jr. y Dra. M. C. Flores S.
Editorial Centro Renal de México.
México D.F., 1979.
238 págs.

Útil manual de dietética encaminado al uso del paciente nefrópata que constituye una obra práctica que resume, de modo comprensible, el problema y favorece la aplicación de las medidas restrictivas al paciente mediante una cuidada guía no exenta del exótico toque de la gastronomía mexicana.

El ABC del riñón y vías urinarias

Dr. L. Cervantes Jr.
Editorial Centro Renal de México.
México D. F., 1977.
411 págs.

Con excesivo retraso nos llega este resumen de los principales aspectos de la práctica diaria en

Nefrología y Urología, encaminado a solventar los problemas del profesional de Medicina General. A lo largo de toda la obra, se advierte un esfuerzo para mantener un lenguaje sencillo que facilite la comprensión de las materias expuestas.

Hormonal Function and the Kidney

Barry M. Brenner y Jay H. Stein.
Churchill Livingstone.
New York, Edimburg, London, 1979.
296 págs. — 3.400,— ptas.

Nuevo volumen de la colección «Contemporary Issues in Nephrology» que, a lo largo de diez capítulos escritos por diferentes especialistas, resume los principales aspectos endocrinos relacionados con la Nefrología. A destacar dos valorables exposiciones sobre prostaglandinas, su bioquímica y farmacología y su influencia sobre diversas acciones del riñón. Una extensa bibliografía en cada apartado reafirma el interés de la obra.

Reuniones, Symposium y Congresos:

- Octubre, 19 a 22 Würzburg (Alemania): XIV Symposium of the Gesellschaft für Nephrologie.
Información: Dr. A. Heidland, Medical University Clinic, Department of Nephrology, D-8700, Würzburg, West Germany.
- Octubre, 30 - noviem., 1 Deauville (Francia): International Symposium on New Trends in Arterial Hypertension: Cellular Pharmacology and Physiopathology.
Información: Dr. M. Worcel, Secrétaire Scientifique, Centre de Recherche, Roussel Uelaf, B. P. 993230, Romainville, France.
- Noviembre, 16 a 19 Santiago de Compostela: XII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, bajo la presidencia del Dr. F. Carrera Carbó.
Información: Hospital General de Galicia, Servicio de Nefrología, Apartado de Correos 261, Santiago de Compostela.
- Diciembre, 1 a 4 El Cairo (Egipto): Second Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.
Información: Professor M. Sammour, 17 Mohamoud Basioni St., El-An-tikhana, Cairo, Egypt.
- Diciembre, 5 y 6 Barcelona: V Curso de Problemas actuales de Nefrología Pediátrica, organizado por el Servicio de Nefrología, Dr. L. Callis, de la Clínica Infantil de la S. S., Cátedra de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona, Prof. A. Ballabriga.
Información: Dr. F. Castelló, Servicio de Nefrología, Clínica Infantil de la S. S., Paseo Valle de Hebrón, s/n., Barcelona-35, tel. 229 54 00 (201).

sigue al dorso

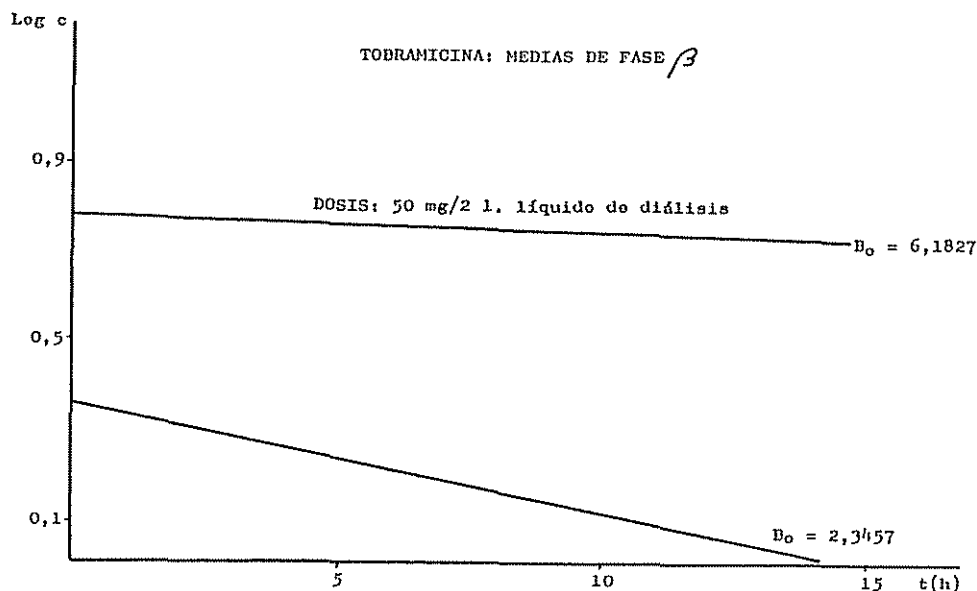


Fig. 15

administra por vía i.v. y se someten a diálisis, que cuando la administración es simultánea por vía i.v. y en el líquido de diálisis, lo que implica una mayor influencia de factores intraindividuales, como puede ser la permeabilidad de la membrana peritoneal.

Si nos fijamos en el comportamiento de la tobramicina (figs. 14 y 15), en el segundo ensayo se obtienen cifras de B_0 de 2 a 2,8 mcg/ml y no se aprecia una diferencia significativa entre los distintos individuos. Por el contrario, en el tercer ensayo hay mayor heterogeneidad de comportamiento en los tres individuos, sobre todo el tercero que acusa un incremento en niveles plasmáticos progresivo, lo que conduce a una pendiente positiva en la recta que define la fase β ; el B_0 calculado para el segundo individuo es el doble que para el primero. Podemos indicar que las variaciones intraindividuales en este caso son mayores, debido, posiblemente, a una mayor variabilidad en la farmacotransferencia del antibiótico a través de la membrana peritoneal, puesto que, sin administrarlo en el líquido de diálisis, no se acusan tales diferencias.

Resumen

Se cuantifican los niveles hemáticos, tras la administración de diferentes antibióticos a individuos voluntarios, con insuficiencia renal crónica terminal y sometidos a tratamiento de diálisis peritoneal.

Las vías de administración elegidas han sido las habituales para el caso de pacientes dializados, en los cuales se ha desarrollado una infec-

ción bacteriana; estas dos vías son: la endovenosa y administración en el líquido de diálisis.

Al representar los niveles hemáticos frente al tiempo en escala semilogarítmica, se define el modelo farmacocinético y se determinan sus correspondientes parámetros.

Se intenta el estudio de la difusión peritoneal como una vía más de eliminación.

Los antibióticos utilizados en estos ensayos (tobramicina, epicilina y cefazolina) se consideran representativos de tres grupos: aminoglucósidos, derivados del 6 APA y del 7 ACA.

Finalmente, se evalúa la eficacia de las dosis administradas de los diferentes antibióticos, frente a los microorganismos que con mayor frecuencia producen infección en pacientes sometidos a diálisis.

Bibliografía

1. Ritschel, W. A.: Handbook of basic pharmacokinetics (1976).
2. Pechere, J. C., and Dugal, R.: Clinical Pharmacokinetics, 4, 170-199, (1979).
3. Cadorniga, R. y cols.: Estudio «in vivo» de la epicilina. Determinación de los parámetros farmacocinéticos. I Congreso de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 1977.
4. Wagner, J. G.: Fundamentals of clinical pharmacokinetics, 2.ª edic., 1979.
5. Gibaldi: Pharmacokinetics (1975).
6. Dorfani, J. E., y cols.: J. Medicinal Chemistry, 14-117 (1971).
7. Perlman, D.: Structure-activity. Relationships among the semisynthetic antibiotics (1977).
8. Tobramycin: in vitro antibacterial spectrum of a new aminoglycoside. The Journal of Clinical Pharmacology (1972).
9. Determination in vitro de la sensibilité des bactéries a la tobramycine. Pathol. Biol. (1976).