

# Consideraciones Cinéticas para la Dosificación racional de los Aminoglicósidos

Dr. Eugenio Morice R. MSC\*  
Mercedes Barquero García\*\*

Los aminoglicósidos poseen un índice terapéutico bajo, por lo que la selección de una terapia adecuada es de gran importancia y debe individualizarse siempre.

El nivel plasmático que es capaz de lesionar el oído interno o el riñón, no es mayor que la necesaria para combatir la infección, por lo que el uso de aminoglicósidos debe restringirse a infecciones que pongan en peligro la vida del paciente.

La farmacocinética de los aminoglicósidos es similar y por ser la gentamicina uno de los más estudiados se usará en este estudio como droga base.

## GENTAMICINA

La respuesta a la terapia en pacientes con infecciones serias producidas por bacilos gram negativos se ha relacionado con la concentración media de gentamicina en el suero, lo cual corresponde bastante bien con el nivel pico.

Noone *et al.*, en 1974 determinaron que para obtener resultados satisfactorios en el tratamiento de septicemias o infecciones urinarias era necesario una concentración sérica de 5 mcg/ml o más de 8 mcg/ml para el tratamiento de las neumonías.

Durante la terapia con gentamicina se ha

\*Profesor Instructor, Depto. de Farmacología, U. de C.R.

\*\*Estudiante de Postgrado en Farmacología. U. de C.R.

observado pérdida de la audición a 8000 Hz y ataxia en algunos pacientes nefróticas crónicas, que tuvieron concentraciones mínimas plasmáticas promedio sobre 4 mcg/ml, en tratamientos que duraron más de 7 días (Mawer *et al.* 1974). No se encontró ototoxicidad, en voluntarios sanos que recibieron una dosis I.V. del aminoglicósido y cuya concentración plasmática pico excedió 10 mcg/ml (Dodds & Mawer 1975). Tampoco ha sido posible determinar disminución de la agudeza auditiva en pacientes tratados por blenorragia que recibieron una dosis única I.M. de 320 mgs. de gentamicina, a pesar de que todos estos pacientes alcanzaron concentraciones superiores a los 10 mcg/ml (Laurence *et al.* 1974).

El efecto tóxico de la gentamicina parece estar más relacionada con la concentración mínima que con la concentración pico.

Resumen: Un esquema terapéutico adecuado de la gentamicina, será aquél que produzca concentraciones séricas pico mayores que 5 mcg/ml, preferiblemente de 8 mcg/ml, manteniendo eso sí concentraciones mínimas inferiores a 4 mcg/ml la mayor parte del tiempo.

El alcanzar estos objetivos terapéuticos es fácil, cuando contamos con una función renal normal, pero se dificulta cuando existe insuficiencia renal y la vida media se encuentra muy prolongada (Ver cuadro I).

## DOSIS E INTERVALOS

Los esquemas deben ser prácticos, tanto para el paciente, como para el servicio de enfermería. Por ejemplo, la solución de gentamicina viene en frascos que contienen 40mgs. de base en 1 ml. Si las dosis se prescriben en múltiplos de 40, los volúmenes de la droga pueden ser medidos con más precisión y los errores de enfermería tienden a reducirse.

Debe escogerse entre cuatro dosis: 40, 80, 120, 160 mgs. con intervalos de 8, 12, 24, 48 horas, dependiendo de la función renal del paciente. Con este esquema de dosificación es posible obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas y evitar al máximo los efectos tóxicos de la droga.

### CINETICA DE LA GENTAMICINA

Durante la primera media hora posterior a la administración I.M. de la gentamicina, la concentración sérica de la droga se eleva rápidamente, ya que la velocidad de absorción excede a la velocidad de eliminación. La concentración sérica alcanza un pico en el momento en que la velocidad de absorción es igual a la velocidad de excreción; esto se alcanza aproximadamente una hora (1/2 a 1 1/2 horas) después de administrado el antibiótico y a partir de aquí, la concentración sérica decae en forma exponencial hasta alcanzar una concentración mínima cuando se acerca el tiempo de la administración de la próxima dosis.

Esta manera de comportarse la droga puede ser representada por el más simple de los modelos cinéticos, en el cual el cuerpo humano actúa como un comportamiento simple (Ver figura 1).

La droga entra del sitio de absorción, a una velocidad que es proporcional a la concentración de la droga en el depósito y de acuerdo a una constante de absorción ( $k_{ab}$ ). La droga a su vez se excreta y deja el compartimiento a una velocidad que es proporcional a la concentración sérica de la misma ( $C_t$ ) y a su aclaramiento ( $Cl_d$ ).

Esta forma de absorción y de eliminación de los aminoglicósidos, se conoce como una farmacocinética de primer orden. En donde las drogas se absorben proporcionalmente a la cantidad que de la misma haya en el depósito, con una velocidad que es máxima al inicio y que luego declina en forma exponencial. En la eliminación, la velocidad de

excreción es proporcional a la cantidad de droga en el organismo.

Cuando la absorción ha terminado, la concentración sérica va a descender de acuerdo a la vida media ( $t_{1/2}$ ) la cual depende del volumen de distribución

$$t_{1/2} = 0.693 V_d / Cl_d \quad (1)$$

el cociente de estos parámetros  $Cl_d / V_d$  nos da la constante de eliminación:

$$k_{el} = Cl_d / V_d \quad (2).$$

La determinación de la constante de eliminación la podemos hacer a partir de las curvas de concentración sérica/tiempo usando varias técnicas matemáticas para su cálculo (Riggs 1963; Riegelman *et al.* 1968).

El cuadro II muestra algunos de los volúmenes de distribución de aminoglicósidos que se han publicado.

En los trabajos de Lumholtz (1974) se reportan volúmenes de distribución bastante grandes en pacientes mayores de 70 años. Milner (1974) encontró un volumen de distribución de 0.5 l/kg en el recién nacido.

En general, se puede decir, que para estas drogas el volumen de distribución corresponde bastante bien con el volumen de líquido extracelular (LEC).

Los aminoglicósidos son sustancias polares con liposolubilidad prácticamente nula, lo cual explica lo restringido de su volumen de distribución y la poca penetración en el líquido cefalorraquídeo y el sistema nervioso central. Se puede concluir que el  $V_d$  para estas drogas constituye una proporción fija del peso corporal.

$V_d = (0.25 \text{ l/Kg})$ , con excepción de niños recién nacidos y ancianos.

La gentamicina se encuentra unida a las proteínas plasmáticas de 20-30%, el resto está libre para ser aclarada por el riñón a través de la filtración glomerular, siendo la reabsorción tan pobre, que la podemos olvidar.

Se puede asumir que el componente renal del  $Cl_d$  es aproximadamente el 75% del aclaramiento de creatinina de cada individuo (Mawer *et al.* 1974).

La eliminación no renal es únicamente de importancia en pacientes con severo compromiso de la función renal. El aclaramiento de la droga puede ser calculado por medio de

la ecuación (1), si usamos la vida media de un paciente anúrico y un volumen de distribución semejante al del líquido extracelular de 0.25 l/kg.

Hasta el momento no se conoce un método práctico y rápido para calcular la  $k_{ab}$ , pero este parámetro ha sido estimado por varios autores a partir de curvas de concentración/tiempo obtenidas de voluntarios sanos que recibieron una inyección I.M. del aminoglicósido. Para la gentamicina se ha publicado una  $k_{ab} = 2.47 \text{ (h}^{-1}\text{)}$  (Mawer *et al.* 1974).

Los parámetros cinéticos más importantes de cada paciente los podemos obtener fácilmente:

1.  $V_d = 0.25 \text{ l/kg}$
2.  $k_{ab} = 2.47 \text{ h}^{-1}$
3.  $Cl_d = 0.75 \times Cl \text{ creatinina}$

Si conocemos el peso corporal y el aclaramiento de la creatinina podemos calcular diferentes esquemas terapéuticos.

#### DOSIFICACION CON FUNCION RENAL NORMAL

Para calcular la dosis, que producirá una determinada concentración sérica máxima al tiempo cero ( $C_0$ ) se usa la siguiente fórmula:

$$Q = V_d \times C_0 \quad (3)$$

$Q =$  dosis

$V_d =$  Volumen de distribución

$C_0 =$  concentración de la droga cuando el tiempo es igual a cero.

Ejemplo:

¿Qué dosis debemos usar para obtener una  $C_0$  de 8 mcg/ml?

$$Q = V_d \cdot C_0$$

$$Q = 0.25 \text{ l/kg} \times 8 \text{ mcg/ml}$$

$$Q = 2 \text{ mg/Kg}$$

Se debe usar una dosificación de 2 mg/kg.

Si recordamos el cuadro I veremos que la vida media (tiempo necesario para que la cantidad de droga existente en el organismo se reduzca a la mitad) es aproximadamente 2.5 h y si el aclaramiento de creatinina es normal (mayor que 80 ml/min) la concentración de 8 mcg/ml se va a reducir a la mitad en cada vida media, o sea, casi tres veces a las 8 horas posteriores a la inyección

por lo tanto, una nueva dosis puede ser administrada, sin que haya acumulación significativa.

En el recién nacido, cuyo volumen de distribución es mayor, la vida media se aumentará a 4 ó 5 horas (Milner, 1974). Por lo tanto, la dosis de 3 mg/Kg cada 12 horas recomendada por los fabricantes es lógica y corresponde a la dosis de 2 mg/Kg cada 8 horas del niño mayor o del adulto.

Ejemplo:

Calcular la dosis de gentamicina para un hombre de 65 Kg de peso.

La concentración máxima inicial ( $C_0$ ) no debe ser mayor de 8 mcg/ml.

$$V_d = 0.25 \text{ l/Kg} \times 65 \text{ Kg} = 16.25 \text{ l}$$

$$C_0 = 8 \text{ mcg/ml} = 8 \text{ mg/l}$$

$$Q = V_d \cdot C_0$$

$$Q = 16.25 \text{ l} \times 8 \text{ mg/l}$$

$$Q = 130 \text{ mg}$$

Si usamos múltiplos de 40, se debe inyectar 120 mg.

En la práctica se dan dosis mayores, ya que la absorción no ocurre en forma instantánea y los riñones excretan la droga durante todo el período de absorción; por lo tanto, una considerable cantidad de droga va a ser excretada antes de que la absorción se complete. Puede hacerse una corrección si calculamos la dosis usando la siguiente ecuación:

$$Q = V_d \cdot C_t \frac{(k_{el} - k_{ab})}{k_{ab}(-k_{ab}t - k_{el}t)}$$

Las fórmulas (3) y (4) se aplican si se usa la vía I.M., sin embargo, cada día se usa la vía I.V. con mayor frecuencia. Si la administración la hacemos por infusión (1/2 a 1 h) las curvas de concentración/tiempo son semejantes a las que se obtienen cuando la administración es I.M., por lo tanto, el cálculo anterior es adecuado. La administración directa (bolus) produce concentraciones iniciales pico más altas debido a que la distribución de la droga en el LEC no es completa. Lo que esto significa desde el punto de vista terapéutico o tóxico no es claro, pero es nuestro criterio que tienen poca significación, ya que estas concentraciones pico tan altas son muy transitorias

y no hay necesidad de hacer ajustes terapéuticos.

### DOSIFICACION CUANDO HAY DISFUNCIÓN RENAL

En esta situación es necesario distinguir entre la dosis inicial, que está diseñada para producir concentraciones terapéuticas y la dosis de mantenimiento que se escoge para sostener estas concentraciones al administrar la gentamicina a un ritmo que iguale su eliminación.

#### 1. Dosis inicial:

Aquí la ecuación (4) es siempre válida pero a medida que la función renal se agrava, la  $k_{el}$  se hace progresivamente más pequeña y más cercana al valor de esta constante en pacientes anúricos, mientras que la  $k_{ab}$  permanece inalterada, por lo tanto la ecuación (3) mucho más simple será suficiente para hacer cálculos en estos pacientes ya que las modificaciones que nos puede dar la  $k_{el}$  son prácticamente cero.

#### 2. Dosis de mantenimiento:

Al estar prolongada la vida media de la gentamicina, una concentración residual o mínima ( $C_t$ ) permanecerá en el suero al tiempo ( $t$ ) cuando debe de darse la segunda dosis. Esta concentración puede calcularse usando la ecuación siguiente (5) en donde  $C_0$  es la concentración pico producida por la dosis inicial.

$$C_t = C_0 \cdot k_{el}t \quad (5)$$

Si la nueva dosis no debe exceder los 8 mcg/ml debe tomarse en cuenta la  $C_t$  y calcularse a partir del resultado

$$8 \text{ mcg/ml} - C_t \quad (6)$$

Ejemplo:

Calcular la dosis inicial y la dosis de mantenimiento de la gentamicina, para un paciente de 50 Kg de peso, que tiene un aclaramiento de creatinina  $Cl_{cr} = 5 \text{ ml/min}$ . Las concentraciones de la droga no deben ser mayores que 8 mcg/ml.

$$\begin{aligned} V_d &= 0.25 \text{ l/kg} \times 50 \text{ kg} \\ V_d &= 12.50 \text{ l} \\ C_0 &= 8 \text{ mcg/ml} = 8 \text{ mg/l} \\ \text{Dosis} &= V_d \times C_0 \\ \text{Dosis} &= 12.50 \text{ l} \times 8 \text{ mg/l} \end{aligned}$$

$$\text{Dosis} = 100 \text{ mg}$$

La dosis que más se acerca a la cantidad contenida en la ampolla es de 80 mg. La  $C_0$  que se obtendrá al administrar una dosis de 80 mg es la siguiente:

$$\begin{aligned} C_0 &= \frac{Q}{V_d} \\ C_0 &= \frac{80,000 \text{ mcg}}{11,250 \text{ ml}} \\ C_0 &= 7.1 \text{ mcg/ml} \end{aligned}$$

Aclaramiento renal:

constante  $\times$  aclaramiento de creatinina

$k$  = constante del aclaramiento de la gentamicina, determinada por Mawer *et al* en 1974.

$$\begin{aligned} Cl_r &= k \times Cl_{cr} \\ Cl_r &= 0.75 \times 5 \text{ ml/min} \\ Cl_r &= 3.75 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Aclaramiento no renal:

$$\begin{aligned} Cl_{nr} &= \text{a partir de un monograma usando el peso del paciente} \\ Cl_{nr} &= 0.04 \times 50 = 2.0 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Aclaramiento total = aclaramiento renal + aclaramiento no renal

$$\begin{aligned} Cl_{total} &= 3.75 + 2.00 \\ Cl_{total} &= 5.75 \text{ ml/min} \\ K_{el} &= \frac{Cl}{V_d} \\ K_{el} &= \frac{5.75 \text{ ml/min}}{12.500 \text{ ml}} \\ K_{el} &= \frac{5.75 \text{ min}^{-1}}{12.500} = 0.03 \text{ h}^{-1} \\ K_{el} &= 0.03 \text{ h}^{-1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{0.693}{k_{el}} \\ t_{1/2} &= \frac{0.693}{0.03 \text{ h}^{-1}} = 23.1 \text{ horas} \\ t_{1/2} &= 23.1 \text{ horas} \end{aligned}$$

De acuerdo a la vida media, se da la dosis de mantenimiento de 24 horas

A partir de la ecuación (5):

$$C_t = C_0 \cdot k_{el}t$$

se obtiene la siguiente:

$$C_t = 3.46 \text{ mcg/ml}$$

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{k_{el} t}{2.3}$$

$$\log C_t = \log 7.1 - \left( \frac{0.03 \times 24}{2.3} \right)$$

$$\log C_t = 0.8513 - 0.3130$$

Este método es el que se ha usado para la formulación de los diferentes monogramas para la dosificación de aminoazúcares, en pacientes con disfunción renal.

**CUADRO I**  
**VIDA MEDIA DE ALGUNOS ANTIBIOTICOS AMINOGLICOSIDOS**  
**EN PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL Y EN ANURICOS**

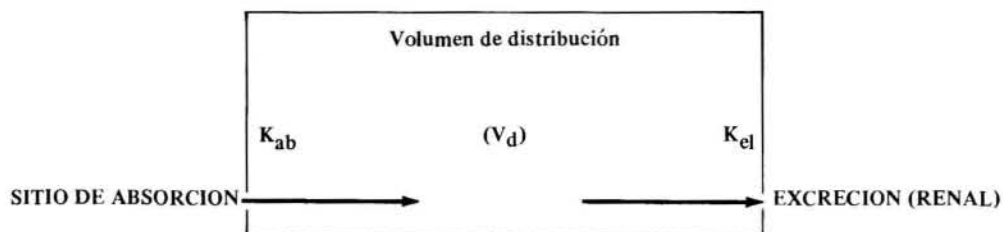
	T 1/2 (horas) Función Renal Normal	T 1/2 (horas) Función Renal Anormal	Ref.
Estreptomina	2.4	75	Kunin
Kanamicina	2.1	100	Orme
Gentamicina	2.3	80	Gingell
	2.7	70	C'Nan
Tobramicina	1.8	69	Geddes

**CUADRO II**  
**VOLUMENES DE DISTRIBUCION DE ALGUNOS AMINOGLICOSIDOS**  
**(litros/Kg de peso corporal)**

ANTIBIOTICO	V <sub>d</sub> (l/kg)	
Kanamicina	0.189	Orme
	0.25	Mawer 72
	0.16 - 0.24	Lumholts
Gentamicina	0.15 - 0.24	Lumholts
	0.275	Mawer 74
	0.23	
Tobramicina	0.22	Geddes 74
	0.24	Mawer 76

10  
raza

**Figura I**



### BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANDERTON J.L., HANSON E., RAEBURN, J.A., Proceedings of the 9th International Congress of Chemotherapy, London 1975.
- 2.- CHAN, R.A., BENNER, E.J., HOEPRICH, P.D., Ann Int. Med. 76: 773, 1972.
- 3.- DETTLI, L., SPRING, P., RYTER, S., Acta Pharmacol. Toxicol. 29 (Suppl 3) 211, 1971.
- 4.- GEDDES, A.M., GOODALL, J.A.D., SPIERS, C.F., GILLET, A.P. ANDREWS, J. WILLIAMS, J.D. Chemotherapy 20: 245, 1974.
- 5.- GINGELL, J.C., WATERWORTH, P.M., Brit. Med. J. 2: 19, 1968.
- 6.- GINGELL, J.C., CHRISHOLM, G.D., CALNAN, J.S. WATERWORTH P.M.J. Infect Dis. 119, 396, 1969.
- 7.- KUNIN, C.M. FINLAND M.J. Clin. Invest. 88: 1509, 1959.
- 8.- LUMHOLTZ, B., KAMP MANN J., SIERBAETZ NIELSEN, L. MILHOLM HANSEN. J., Acta Med. Scand 196: 5121, 1974.
- 9.- MAWER, G.E., Topics in Therapeutics 1976, pág. 36. Academic Press.
- 10.- MAWER, G.E., AHMAND, R. DOBBS, S.M. McGUGH, J.G., LUCAS, S.B., TOOTH, S.A., Brit. J. Clin. Pharmacol. 1: 45, 1974.
- 11.- MAWER, G.E., KNOWLES, B.R., LUCAS, S.B. STIRLAND, R.M. TOOTH J.A., Lancet i 12, 1972.
- 12.- MAWER, G.E., LUCAS S.B., McGOUGH J.G. Lancet 45, 1972.
- 13.- McALLISTER T.A. Postgrad Med. J. 50 (Suppl 7): 45, 1974.
- 14.- MILNER, R.D.G. Post Grad. Med. J. 50 (Suppl 7): 40, 1974.
- 15.- NOONE, P., PARSONS, J.M.C., PATTERSON, J.R., SLACK, R.C.B., GARFIELD DAVIES, D., HUGHES, K., Brit. Med. J. 1: 477, 1974 a.
- 16.- ORME, B.M. CUTTER, R.E. Clin Pharmacol Therap. 10: 543, 1969.
- 17.- RIEGELMAN S., LOO, J.C.J., ROWLAND M.S. Pharmacol. Sc. 57: 117, 1968.
- 18.- WILKINSON, P.M., DEBMORE, I.W., GORST D., TOOTH J.A. Proceedings of the 9th International Congress of Chemotherapy 1975 (London).