

Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos

M^a. A. MANGUES BAFALLUY¹, I. F. TROCÓNIZ², D. SOY MUNER³,
R. MOREIRA DA SILVA⁴, G. ALBA ARANDA⁵, G. GINOVART GALIANA⁶

¹Doctora en Farmacia. Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona.

²Doctor en Farmacia. Profesor Adjunto. Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. Pamplona.

³Doctora en Farmacia. Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic Barcelona.

⁴Licenciada en Farmacia. Becaria. Servicio de Farmacia. Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona.

⁵Licenciada en Farmacia. Residente de Tercer año. Servicio de Farmacia. Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona.

⁶Licenciada en Medicina. Unidad de Neonatología. Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona

Resumen

Objetivo: Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional para gentamicina en neonatos.

Método: Se incluyeron 117 neonatos, con edades gestacionales de 26-42 semanas y edad postnatal ≤ 15 días. La pauta inicial de gentamicina fue la vigente en el centro basada en la edad gestacional (EG). Los indicadores clínicos recogidos fueron: talla (cm), EG (sem), días de vida (DV; días), sexo, peso al nacer (PN; kg) y peso actual (PA; kg), diagnóstico principal, ventilación mecánica, creatinina sérica (μmol/L) y aclaramiento de creatinina (Cl_{crea}; mL/min).

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional con el sistema NONMEM versión V.

Resultados: Se analizaron un total de 306 niveles de gentamicina (2,6 niveles/paciente). El modelo básico poblacional seleccionado fue un modelo monocompartimental con variabilidad interindividual asociada al volumen de distribución (V) y al aclaramiento (Cl) explicada por un modelo exponencial. La variabilidad intraindividual fue descrita mediante un modelo de error aditivo. El modelo finalmente seleccionado incluye el peso actual como indicador significativo ($p < 0,05$) para el V y el peso al nacer y el aclaramiento de creatinina (Cl_{crea}) como indicadores significativos ($p < 0,05$) para el Cl. La incorporación de los citados indicadores en el modelo farmacocinético como: $Cl = \theta_{Cl} * (PN / 2,0) * (Cl_{crea} / 18,8)^{\eta_{Cl}}$; $V = \theta_V * (PA / 2,1)^{\eta_V}$, permitió reducir en un 13 % y 65 % la variabilidad inexplicada en V y Cl, respectivamente.

Conclusión: El indicador clínico Cl_{crea} resultó ser mejor predictor del Cl de gentamicina en neonatos que la EG.

Palabras clave: Gentamicina. Farmacocinética. Neonatos. Análisis farmacocinético poblacional. NONMEM.

Summary

Aim: The aim of this study was to develop a population pharmacokinetic model for gentamicin in neonates.

Methods: Pharmacokinetics of gentamicin was prospectively studied in 117 neonates. Gestational age (EG) ranged between 26

and 42 weeks and postnatal age was under 15 days. Initial gentamicin dosage was based on a gestational age protocol. The following covariates were recorded for each patient: height (cm), EG (weeks), postnatal age (DV; days), gender, birth weight (PN; kg), present weight (PA; kg), mechanical ventilation, serum creatinine (μmol/L) and creatinine clearance (Cl_{crea}; mL/min).

The population analysis was performed with the NONMEM system, version V.

Results: A total of 306 gentamicin levels were used in the analysis. The basic population model selected was a one-compartment model, with interindividual variability terms modelled exponentially and associated to volume of distribution (V), and total plasma clearance (Cl). Intraindividual variability was described using an additive error model. Cl_{crea} and PN were the selected covariates for Cl ($p < 0.05$), and PA the covariate selected for V ($p < 0.05$). The final models for Cl and V were: $Cl = \theta_{Cl} * (PN / 2,0) * (Cl_{crea} / 18,8)^{\eta_{Cl}}$; $V = \theta_V * (PA / 2,1)^{\eta_V}$. Including selected covariates for V and Cl in the final population model, unexplained interindividual variability was reduced a 13 and a 65%, respectively.

Conclusions: Cl_{crea} resulted a better predictor of the gentamicin plasma clearance in neonates than gestational age.

Key words: Gentamicin. Pharmacokinetics. Neonates. Population pharmacokinetic analysis. NONMEM.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el recién nacido. El estreptococo β-hemolítico del grupo B sigue siendo la bacteria patógena más frecuentemente relacionada con septicemia neonatal de inicio precoz en los países desarrollados. La penicilina o ampicilina y un aminoglucósido (generalmente gentamicina), sigue siendo la combinación antibiótica más utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) neonatales para esta indicación (1,2).

La gentamicina posee un margen terapéutico estrecho y una amplia variabilidad farmacocinética interindividual

Recibido: 19-01-2001

Aceptado: 14-09-2001

Correspondencia: Dra. M^a. Antonia Mangués Bafalluy. Servicio Farmacia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Pare Claret, 167. 08025 Barcelona. e-mail: mangués@santpau.es

que hace necesaria la individualización de la dosis para reducir al máximo el riesgo de ineficacia terapéutica o de toxicidad (3). Los importantes cambios fisiológicos que se producen en el periodo neonatal repercuten en el comportamiento farmacocinético de la gentamicina, indicando especialmente la monitorización farmacocinética en esta población (4).

Hasta hace aproximadamente 10 años, los neonatos recibían la dosis estándar de gentamicina de 2,5 mg/kg cada 12 horas, propuesta por McCracken (5). Con esta pauta antibiótica, las concentraciones séricas obtenidas superaban los márgenes terapéuticos recomendados (3) en un porcentaje muy elevado de casos (6). Este hecho suponía un riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad para los neonatos tratados con gentamicina y, por este motivo, algunos Servicios de Farmacia de hospital iniciaron programas de monitorización farmacocinética en neonatos.

Inicialmente, para realizar los estudios farmacocinéticos, se aplicaron métodos de regresión lineal que requerían varios niveles plasmáticos (un mínimo de dos por paciente). En prematuros extremos, un número elevado de extracciones podía suponer un riesgo excesivo, ya que no era infrecuente tener que recurrir a las transfusiones sanguíneas para compensar la pérdida de volumen sanguíneo como consecuencia de los controles bioquímicos, hematológicos, farmacocinéticos, etc. Otros inconvenientes asociados a un número elevado de extracciones son la mayor manipulación de los pacientes y el aumento en el coste económico (determinación analítica y posterior interpretación farmacocinética).

En un intento de simplificar el procedimiento de individualización de dosis se buscaron indicadores clínicos capaces de predecir el comportamiento farmacocinético del fármaco en un determinado paciente. El análisis retrospectivo de los neonatos monitorizados individualmente permitió objetivar la existencia de una correlación entre la edad gestacional y la semivida de eliminación del fármaco (6,7).

En los últimos años, en nuestro centro, la dosificación de gentamicina se viene estableciendo en función de la edad gestacional, clasificándose los pacientes en tres grupos: < 32 semanas, 32-34 semanas, > 34 semanas. Dichas recomendaciones han aumentado ostensiblemente el porcentaje de niveles séricos dentro del margen terapéutico, aunque los resultados distan de ser óptimos (7,8).

Recientemente han aparecido algunas publicaciones que identifican otros indicadores clínicos como predictores del comportamiento farmacocinético de los aminoglucósidos en distintas poblaciones. Los resultados de estos estudios, en general, no son concluyentes, debido a que ni las poblaciones estudiadas, ni los indicadores clínicos, ni los métodos farmacoestadísticos utilizados son comparables (9-16).

El sistema NONMEM (*NonLinear Mixed Effect Model*) (17) es actualmente uno de los más frecuentemente utilizados para el análisis de los datos desde el

punto de vista poblacional. Esta metodología permite analizar de manera global un elevado número de individuos con pocos niveles séricos de cada uno de ellos, estimando parámetros farmacocinéticos individuales, componentes de variabilidad interindividual, e incorporando las posibles relaciones existentes entre parámetros farmacocinéticos y otros indicadores individuales.

En el presente estudio nos planteamos el desarrollo de un modelo poblacional de gentamicina en neonatos, en un intento de incorporar indicadores individuales, fácilmente obtenibles, con el fin de mejorar los resultados que se consiguen con las pautas de dosificación actuales.

MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron en el estudio 117 neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre enero de 1998 y septiembre de 1999, que respetaban los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Indicación clínica de tratamiento con gentamicina.
- Edad gestacional entre 26 y 42 semanas.
- Edad postnatal ≤ 15 días.

Criterios de exclusión:

- Duración previsible del tratamiento inferior a 3 días.
- Contraindicación clínica para la obtención de muestras sanguíneas.

Tratamiento con gentamicina

Las pautas iniciales de gentamicina para los neonatos con función renal normal incluidos en el estudio eran las vigentes en el centro, basadas en los estudios previos realizados (Tabla I). La gentamicina se administró por vía intravenosa en infusión de 30 minutos. Siguiendo la práctica clínica habitual, el número total de concentraciones plasmáticas de gentamicina que se determinaron por paciente a lo largo del tratamiento osciló entre 1 y 4.

Tabla I. Pautas iniciales de dosificación de gentamicina utilizadas en neonatos con función renal normal

Edad Gestacional (semanas)	Pauta de Dosificación
≤ 31	2,5 mg/kg/24h
32-34	2,5 mg/kg/18h
>34	2,5 mg/kg/12h

Los neonatos con función renal alterada recibieron una única dosis de 2,5 mg/kg, seguida de control de niveles plasmáticos.

Los resultados de las determinaciones se utilizaron para reajustar la pauta posológica en aquellos casos en los que fue necesario, después de su estudio farmacocinético individualizado.

Recogida de datos

Se obtuvieron para cada paciente: iniciales del nombre, número de historia clínica, diagnóstico, indicación de la gentamicina, medicación concomitante, ventilación mecánica, edad gestacional (EG), peso al nacer (PN), peso actual (PA), talla (TL), días de vida (DV), día y hora de inicio del tratamiento con gentamicina, dosis e intervalo posológico, horario de administración del fármaco, hora de extracción de las muestras, concentraciones plasmáticas de gentamicina, urea y creatinina (CREA).

Se realizó un seguimiento prospectivo de los neonatos, recogiendo los datos a medida que se iban generando. Posteriormente, esta información se complementó con datos de la historia clínica del paciente y se calculó el aclaramiento de creatinina (Cl_{crea}) del neonato aplicando la siguiente expresión (18):

$$\text{Cl}_{\text{crea}} (\text{mL/min/1,73m}^2) = K * \text{TL}(\text{cm}) / \text{CREA} (\text{mg/dL})$$

siendo K igual a 0,34 si EG comprendida entre 25 y 35 semanas y K igual a 0,44 si EG entre 36 y 42 semanas.

Determinación analítica

El método analítico empleado para la determinación de las concentraciones plasmáticas de gentamicina fue el inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx® Abbott).

Análisis de Datos

El análisis de los resultados de concentración plasmática frente al tiempo fue realizado mediante la aproximación a la población, utilizando el método denominado de primer orden implementado en el programa NONMEM versión V (19). En este tipo de análisis, todos los datos de todos los pacientes que integran el estudio son analizados de manera simultánea aunque preservando su individualidad, estimándose parámetros farmacocinéticos típicos (medios) de la población, así como valores de variabilidad interindividual, y variabilidad residual (intraindividual). La selección del modelo más adecuado se realizó en tres etapas.

Primera etapa: Consistió en la selección del denominado modelo poblacional básico. Este modelo se caracteriza por describir adecuadamente los datos objeto de estudio, pero sin relacionar parámetros farmacocinéticos con indicadores individuales.

Los valores de concentración de fármaco en plasma fueron descritos en base al siguiente modelo:

$$C_{ij} = f(\text{PK}_i, D_i, t_j) + \varepsilon_{pkij} \quad \text{ecuación 1}$$

donde C_{ij} representa la concentración plasmática observada en el individuo i a tiempo t_j . Esta concentración depende (a) del modelo farmacocinético seleccionado, representado por f , (b) de los parámetros farmacocinéticos individuales, PK_i , (c) de la dosis, D_i , administrada, y (d) de la variabilidad residual. En la expresión anterior, ε_{pkij} representa la desviación entre la concentración plasmática predicha y la concentración observada. Se asume que el conjunto de todos los valores de desviación siguen una distribución normal de media 0 y varianza σ^2 . El valor de σ^2 hace referencia a la variabilidad residual (intraindividual).

A su vez, los parámetros farmacocinéticos fueron estimados de la siguiente manera:

$$\theta_{pki} = \theta_{pk} * e^{\eta_{pki}} \quad \text{ecuación 2}$$

donde θ_{pki} y θ_{pk} representan el valor de un determinado parámetro farmacocinético en el individuo i , y su valor típico (medio) poblacional, respectivamente. η_{pki} representa la desviación entre el valor típico del parámetro farmacocinético y su valor en el individuo i . Se asume que el conjunto de todas las desviaciones individuales para un determinado parámetro ($\eta_{pki \dots j}$) sigue una distribución normal, de media 0 y varianza ω_{pk}^2 . Las varianzas $\omega_{1 \dots m}^2$, siendo m el número de parámetros farmacocinéticos estimados, forman los elementos en posición diagonal de la matriz varianza-covarianza Ω , y hacen referencia a la variabilidad interindividual.

El objetivo del análisis poblacional es la estimación de PK , Ω , y σ^2 .

Durante la selección del modelo poblacional básico se exploraron varios modelos farmacocinéticos como el monocompartimental y el bicompartimental (representados por "f" en la ecuación 1). En la ecuación 1, además, se representa un modelo de error aditivo para describir la variabilidad residual; no obstante durante este primer proceso de selección se utilizaron diversos modelos como el proporcional, y aditivo y proporcional.

Segunda etapa: En esta etapa se realizó la selección preliminar de los indicadores individuales que pudieran afectar a los procesos de distribución y eliminación. Esta selección no fue realizada utilizando NONMEM, sino de forma automatizada con el programa Xpose (20). El procedimiento seguido, que recibe el nombre de "Stepwise Generalized Additive Model" o análisis "GAM", utiliza los estimados Bayesianos de los parámetros individuales obtenidos a partir del modelo básico como variable dependiente frente a los valores individuales de los indicadores clínicos (21). Tras una primera pre-selección, se exploran diferentes modelos incluyendo combinaciones de uno, dos o más indicadores clínicos, seleccionándose los más importantes, así como el tipo de relación existente entre parámetro e indica-

dor (lineal vs no-lineal), en base al criterio de información de Akaike (22). Los indicadores continuos estudiados fueron PN (kg), PA (kg), EG (semanas), DV (días), CREA ($\mu\text{mol/L}$), TL (cm), Cl_{crea} (mL/min/1,73 m^2). El único indicador categórico estudiado fue el sexo, SX.

También durante esta etapa se exploró para cada uno de los indicadores clínicos seleccionados la posibilidad de que su significancia se debiera a la excesiva influencia de un solo paciente, o un número pequeño de ellos.

Tercera etapa: La significancia estadística de los resultados obtenidos en la etapa anterior fue analizada con NONMEM, seleccionándose el modelo poblacional final.

Otros indicadores clínicos no seleccionados durante la segunda etapa fueron también estudiados en el caso de existir evidencia en la bibliografía de que pudieran influir en la variabilidad interindividual para un determinado parámetro. Para evaluar dicha significancia estadística, la diferencia en el valor mínimo de la función objetiva (OBJ) proporcionado por NONMEM, entre dos modelos incluyendo o no un determinado indicador clínico, se comparó con una distribución χ^2 en donde diferencias de 4, 6, y 11 puntos fueron consideradas significativas al nivel del 5%, 1% y 0,1%, respectivamente. Se tuvo en cuenta, aparte del valor de OBJ, la disminución en el estimado de variabilidad interindividual de un determinado parámetro al incluir el indicador en el modelo. En este estadio del análisis también fue estudiada la posible covarianza entre las diferentes η_{pki} .

Durante los procesos de selección de modelos en las etapas primera y tercera, además de los criterios mencionados anteriormente (valor de OBJ y descenso de la variabilidad interindividual), se exploraron diferentes gráficas de residuales y se prestó atención a la precisión con que fueron estimados todos los parámetros en los modelos. No se aceptaron modelos en donde la precisión para alguno de los parámetros, expresada como coeficiente de variación (CV%), fuera superior al 50%.

Los estimados de los parámetros farmacocinéticos aparecerán en el texto junto a su valor de coeficiente de variación (CV%). El valor de CV se obtuvo dividiendo el error estándar asociado al parámetro farmacocinético por el valor del estimado del parámetro, y multiplicando el cociente por 100. Los estimados de variabilidad interindividual y residual están expresados como CV%. La precisión con la que la variabilidad inter e intraindividual han sido estimadas aparece también expresada como CV%, siendo su cálculo igual al utilizado en el caso del CV de los estimados de los parámetros farmacocinéticos.

RESULTADOS

El número de muestras de gentamicina en plasma analizadas en el presente estudio fue de 306, obtenidas de un total de 117 neonatos. La figura 1 representa la distribución de los tiempos de muestreo.

Las características de la población de neonatos estudiada aparecen reflejadas en la tabla II.

El modelo poblacional básico seleccionado fue un modelo monocompartimental con variabilidad interindividual asociada al volumen aparente de distribución (V) y al aclaramiento total plasmático (Cl), y modelada exponencialmente. La variabilidad residual se modeló con un modelo aditivo. Los estimados de variabilidad interindividual fueron del 40 y 65% para V y Cl, respectivamente. La variabilidad intraindividual fue estimada en un 27%. Los valores de los parámetros típicos (medios) poblacionales fueron 1,4 L y 0,075 L/h, para V y Cl, respectivamente. El valor de OBJ obtenido para este modelo básico fue de 494. Este modelo era capaz de describir adecuadamente las tendencias media e individual de la gentamicina en plasma.

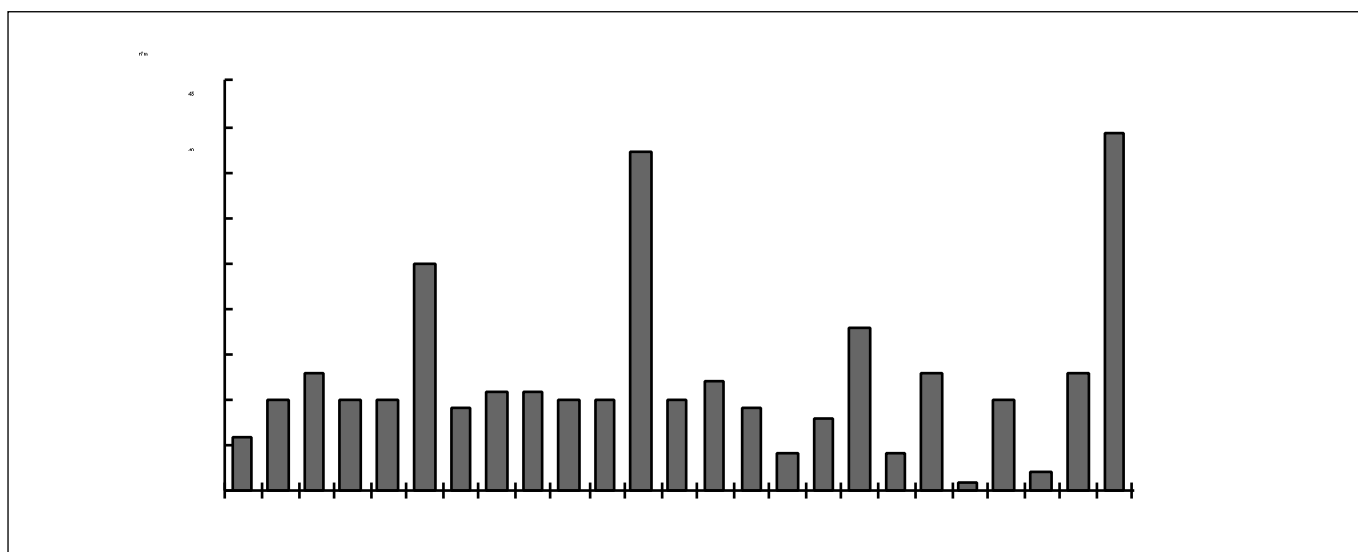


Fig. 1.- Distribución de los tiempos de muestreo en los 117 neonatos incluidos en el estudio.

Tabla II. Indicadores clínicos de los pacientes incluidos en el estudio

	EG	DVI	PN	PA	TI	CREA	Cl _{crea}
Media	34,2	0,2	2,2	2,2	44,1	95,9	19,3
Mediana	34,0	0,0	2,0	2,1	44,5	92,0	18,8
Mínimo	26,0	0,0	0,9	0,8	30,0	59,0	7,4
Máximo	42,0	2,0	4,4	4,4	57,0	193,0	32,7

EG: edad gestacional (semanas); DVI: días de vida al comienzo del tratamiento; PN: peso al nacer (kg); PA: peso actual (kg); TI: talla (cm); CREA: niveles de creatinina sérica ($\mu\text{mol/L}$); Cl_{crea}: aclaramiento de creatinina (mL/min).

Durante la segunda etapa, los siguientes indicadores clínicos fueron seleccionados como posibles factores responsables de parte de la variabilidad interindividual encontrada en V y Cl: PN y Cl_{crea} aparecían relacionados con Cl, mientras que PA y EG se relacionaban con V.

La figura 2 representa algunas de las relaciones seleccionadas entre parámetros farmacocinéticos e indicadores

clínicos, y donde puede observarse que alguna de dichas relaciones es no lineal. Se incluye también en esta gráfica la relación encontrada entre el aclaramiento de gentamicina y la edad gestacional, por ser esta relación una de las que a priori se presumía iba a resultar seleccionada.

Una exploración más detallada de los modelos resultantes en esta segunda etapa reveló que quizás la selección de los indicadores se debía a un número muy pequeño de individuos muy influyentes ($n=5-7$). En base a esta observación se realizó de nuevo el proceso de selección de indicadores en ausencia de aquellos individuos, siendo los resultados obtenidos idénticos.

La tabla III muestra los valores de OBJ y la significancia de varios de los modelos explorados durante la tercera etapa. El modelo que presentaba un valor más bajo de OBJ (178) fue el modelo que incluía las covariables PN y Cl_{crea} en el Cl y PA en V (modelo 13).

En este modelo la relación entre Cl vs Cl_{crea} y Cl vs PN fue descrita de forma no-lineal, ya que los modelos 6 y 10

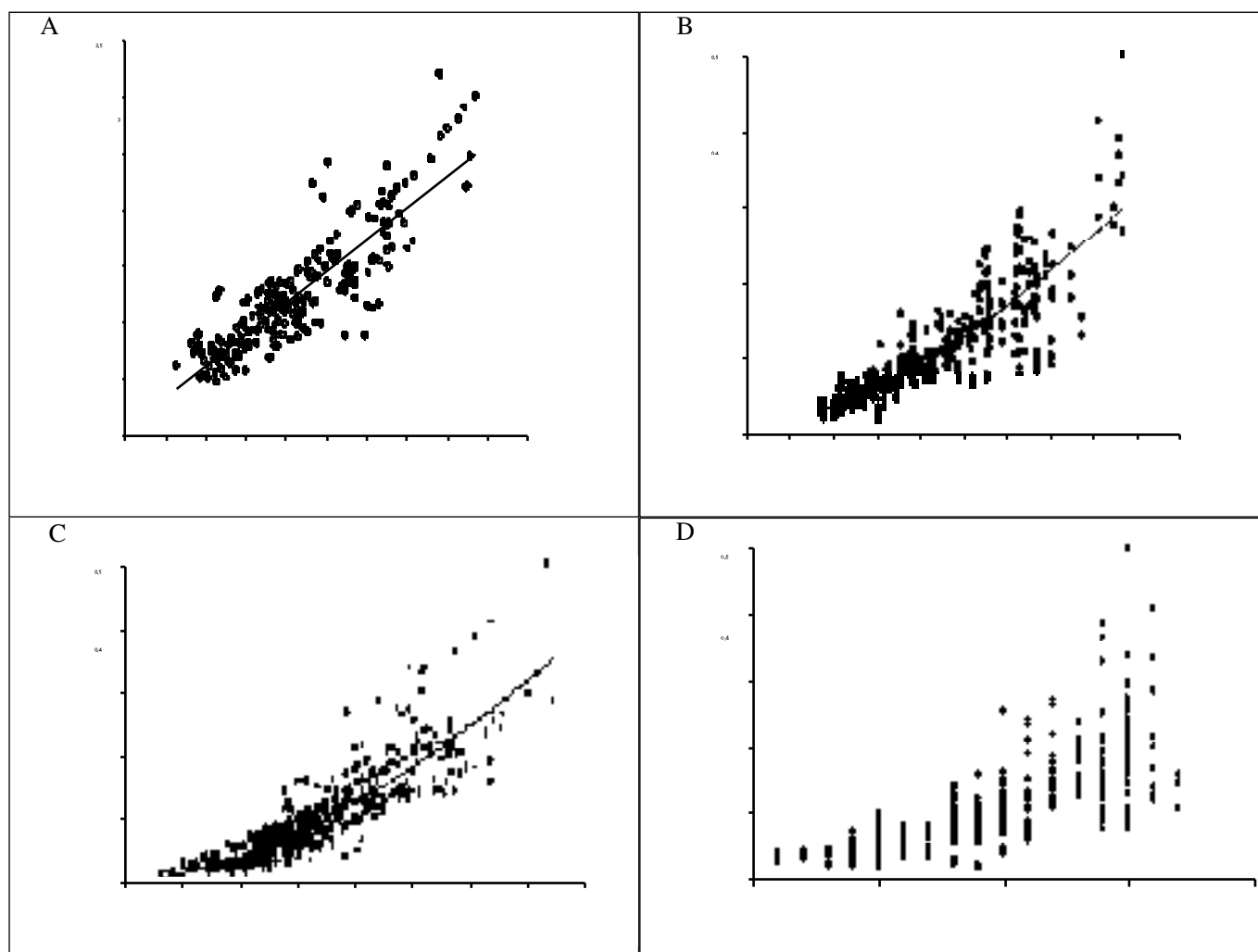


Fig. 2.- Relaciones entre: (a) V y PA (panel superior izquierdo), (b) Cl y PN (panel superior derecho), (c) Cl y Cl_{crea} (panel inferior izquierdo), y (d) Cl y EG (panel inferior derecho), obtenidos para el modelo poblacional básico.

Tabla III. Valores mínimos de la función objetiva (OBJ) proporcionados por NONMEM, correspondientes a varios modelos explorados en la tercera etapa. Δ OBJ es el valor de la diferencia entre OBJ del modelo correspondiente y OBJ del modelo básico.

	Modelo	OBJ	Δ OBJ
#1 (Básico)	$V = \theta_V \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot e^{\eta_{CL}}$	494	-
#2	$V = \theta_V \cdot (1 + \theta_3 \cdot PA/2,1) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot e^{\eta_{CL}}$	483	-11
#4	$V = \theta_V \cdot (1 + \theta_3 \cdot EG/34,2) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot e^{\eta_{CL}}$	493	-1
#6	$V = \theta_V \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_3 \cdot (PA/2,1)^{0,4}) \cdot e^{\eta_{CL}}$	324	-170
#10	$V = \theta_V \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_3 \cdot (CI_{crea}/18,8)^{0,4}) \cdot e^{\eta_{CL}}$	279	-215
#13	$V = \theta_V \cdot (1 + 0,5 \cdot PA/2,1) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (PN/2,0) \cdot 0,4 \cdot (CI_{crea}/18,8)^{0,5} \cdot e^{\eta_{CL}}$	178	-316
#14	$V = \theta_V \cdot (PA/2,1) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (PN/2,0) \cdot 0,4 \cdot (CI_{crea}/18,8)^{0,5} \cdot e^{\eta_{CL}}$	189	-305
#15	$V = \theta_V \cdot (1 + 0,4 \cdot PA/2,1) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (PN/2,0) \cdot (CI_{crea}/18,8)^{0,5} \cdot e^{\eta_{CL}}$	179	-315
#16	$V = \theta_V \cdot (1 + 0,4 \cdot PA/2,1) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (PN/2,0) \cdot 0,5 \cdot (CI_{crea}/18,8) \cdot e^{\eta_{CL}}$	180	-314
#17*	$V = \theta_V \cdot (PA/2,1) \cdot e^{\eta_V}$ $CL = \theta_{CL} \cdot (PN/2,0) \cdot (CI_{crea}/18,8) \cdot e^{\eta_{CL}}$	195	-299

*Modelo finalmente seleccionado.

así lo sugerían. No obstante, los modelos 15 y 16 muestran que dicha no linealidad no es significativa ($p > 0,05$) cuando ambos indicadores están presentes en el modelo para el aclaramiento.

En el caso del modelo 14, cuando la relación entre V vs PA fue descrita mediante una relación lineal con un valor de V igual a 0 cuando PA es 0, el valor de OBJ se incrementó en 11 puntos indicando que el valor de intersección debería ser distinto de cero. A pesar de ello, el coeficiente de variación asociado a θ_5 (modelo 13) era superior al 50%.

En base a estas consideraciones el modelo finalmente seleccionado fue el modelo 17. Nótese que el número de parámetros a estimar en el modelo seleccionado coincide con el número de los estimados en el modelo básico, siendo la diferencia en el valor de OBJ de 299 puntos. Los valores de los estimados, así como el valor de su precisión aparecen en la tabla 4. Puede observarse que la incorporación de las citadas covariables en el modelo explica el 13% y el 65% de la variabilidad inicialmente estimada para V y CL, respectivamente. En la tabla IV se incluyen también, y con objeto de facilitar su comparación, los resultados obtenidos a partir del modelo básico.

La figura 3 representa la distribución de valores, en la muestra estudiada, de los indicadores clínicos seleccionados en el modelo final. La figura 4 representa la relación entre predicciones poblacionales y observaciones experimentales (panel de la izquierda), y la relación entre predicciones individuales y observaciones experimentales (panel de la derecha) para el modelo seleccionado. Puede obser-

Tabla IV. Estimados de los parámetros farmacocinéticos, variabilidad interindividual, y variabilidad residual de la gentamicina en neonatos, obtenidos a partir de los modelos farmacocinéticos básico y finalmente seleccionado

Parámetro	Modelo Básico	Modelo Seleccionado
θ_V (L)	1,4 (7)	1,23 (5)
θ_{CL} (L/h)	0,075 (9)	0,097 (2)
η_V (CV%)	40 (32)	35 (25)
η_{CL} (CV%)	65 (22)	23 (18)
ϵ (CV%)	27 (22)	23 (18)

θ_V y θ_{CL} : representan los valores típicos poblacionales de V y CL, respectivamente; η_V y η_{CL} : representan los valores de variabilidad interindividual, expresados como coeficiente de variación (CV%), asociados a V y CL, respectivamente; ϵ hace referencia a la variabilidad residual, expresada como CV%. Entre paréntesis aparece representada la precisión con que han sido estimados los parámetros, expresada también como CV%.

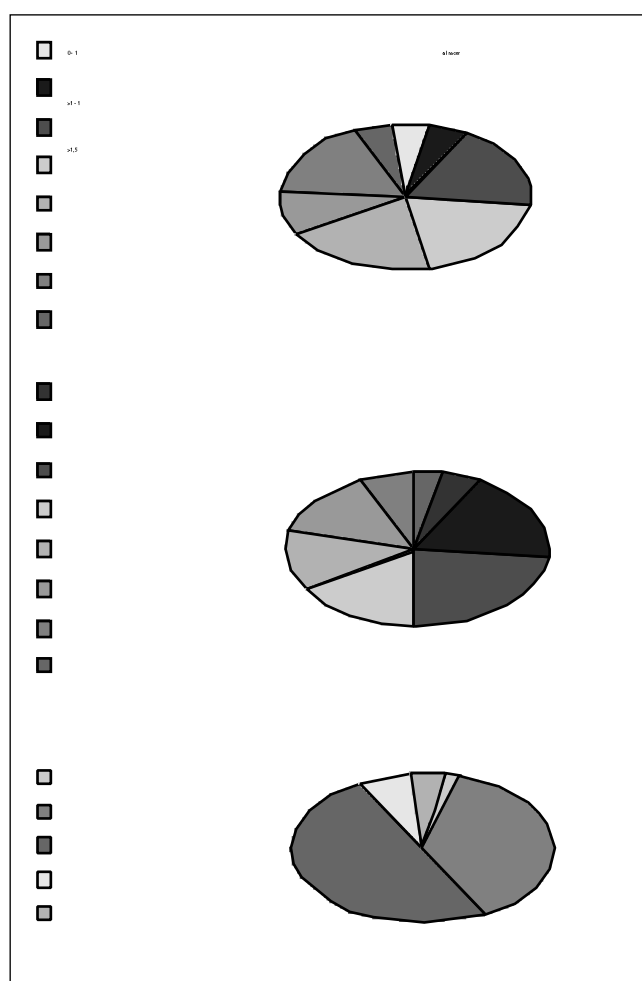


Fig. 3.- Distribución en la población de neonatos estudiada de los indicadores clínicos seleccionados en el modelo final.

varse que en ambas gráficas los resultados representados se distribuyen de manera aleatorizada a lo largo de la línea de identidad, sugiriendo que tanto el modelo poblacional como el utilizado para la variabilidad interindividual son adecuados para describir las observaciones.

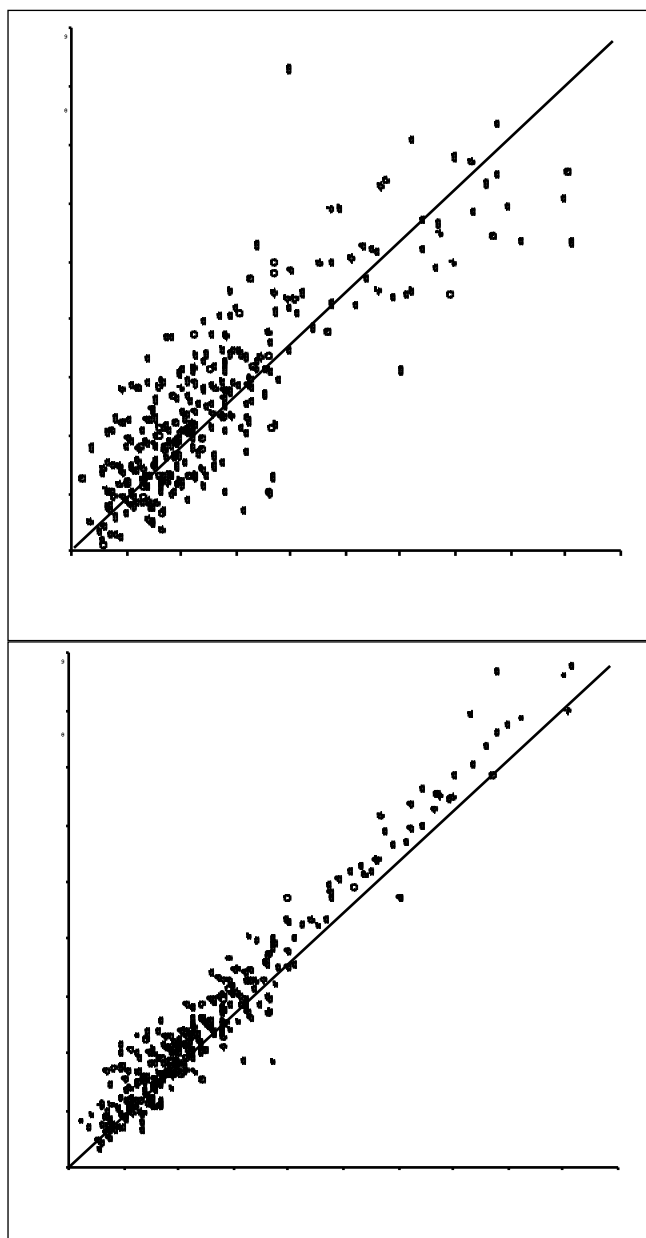


Fig. 4.- Relación entre (a) las predicciones típicas y observaciones experimentales (panel superior), y (b) las predicciones individuales y observaciones experimentales (panel inferior) obtenidas a partir del modelo finalmente seleccionado.

DISCUSIÓN

En este estudio se investigaron los factores que afectan la distribución y eliminación de gentamicina en una población de 117 neonatos.

El número total de concentraciones de gentamicina incluidas en el análisis farmacocinético poblacional fue de 306, lo que representa una media de 2,6 niveles por paciente. Cabe resaltar que la distribución de los tiempos de muestreo a lo largo del intervalo de dosificación fue muy variable (Fig. 1), lo que da robustez al análisis poblacional posterior.

En base al número de extracciones por individuo y al número de individuos, la aproximación poblacional es el método idóneo para analizar la farmacocinética de la gentamicina en esta muestra de la población. Existen en la actualidad varias estrategias implementadas en diferentes programas que permiten realizar análisis poblacional. Entre ellos destaca la de NONMEM, que ha sido la empleada en el presente estudio (19). Dicha estrategia tiene como una de sus características fundamentales la de asumir una distribución normal con media cero para las medidas de variabilidad interindividual y residual (intraindividual). Este supuesto debe ser cuidadosamente explorado y validado en el modelo farmacocinético seleccionado. En el presente estudio, la distribución de los valores individuales de η_v y η_{cl} mostraron una distribución cercana a la normal y centrada alrededor del valor 0. Lo mismo ocurrió con los valores de ϵ .

Otra suposición importante utilizada en el presente análisis, está relacionada con la distribución muy rápida de fármaco por todos los fluidos, tejidos y órganos a los que es capaz de acceder, ya que es el supuesto básico de un modelo de un único compartimento (23). La representación gráfica en el panel superior de la figura 4 indica que el modelo farmacocinético empleado puede considerarse adecuado. Además, durante el proceso de selección del modelo más apropiado, el modelo de dos compartimentos no ofreció ninguna ventaja sobre el más simple. Por lo tanto, y en base a estas consideraciones, puede concluirse que las observaciones estudiadas apoyan el modelo empleado, a juzgar por los resultados de las gráficas exploratorias y por los valores de los coeficientes de variación de todos los parámetros estimados que fueron menores del 26%.

El indicador seleccionado para V resultó ser el peso al inicio del tratamiento (PA). Para el Cl, las covariables seleccionadas fueron el peso al nacer (PN) y Cl_{crea} . El peso al inicio del tratamiento es, en general, ligeramente inferior al peso al nacer debido a la pérdida fisiológica que se produce durante los primeros días de vida y que, en condiciones normales, puede llegar al 10% en los recién nacidos a término o incluso más en los prematuros (24, 25). En consecuencia, resulta razonable que sea el peso del neonato al inicio del tratamiento el mejor correlacionado con V.

Coincidiendo con lo publicado por otros autores, el peso al nacer influye de manera significativa en el Cl de los aminoglucósidos en neonatos (13, 14, 26).

En nuestro grupo de neonatos, el sexo no ha sido identificado como factor responsable de la variabilidad interindividual en V y Cl, a diferencia de lo observado por Botha y cols. (14) que, en un estudio realizado en 53 neonatos, concluyeron que el aclaramiento de gentamicina era mayor en los neonatos de sexo femenino.

La gentamicina se elimina principalmente de forma inalterada por filtración glomerular y no sorprende, por tanto, que Cl_{crea} haya sido seleccionado como indicador del Cl (3, 27). Sin embargo, en la revisión bibliográfica

realizada sobre estudios poblacionales de gentamicina en neonatos se observa que solamente en dos estudios se analiza la influencia de los indicadores de funcionalismo renal en el CI (13, 26), en ambos casos el indicador analizado es la creatinina (Cr). De estos 2 estudios, solamente el llevado a cabo por Weber y cols. (26) incorpora Cr como indicador de CI, en el modelo final. En el segundo estudio, Thomson y cols. (13), aun considerando como mejor modelo final aquel que incorpora dicho parámetro bioquímico, no lo incluye finalmente por razones de índole práctica.

El hecho de que la mayoría de estudios farmacocinéticos poblacionales realizados hasta ahora no incluyan Cr en el análisis, podría atribuirse a que en muchas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales este parámetro bioquímico no se determina de forma rutinaria. Durante años se había considerado que las cifras de creatinina sérica no reflejaban adecuadamente la función renal del neonato durante los primeros días de vida, puesto que se consideraban muy influenciadas por la función renal de la madre. Más recientemente se ha observado que la evolución en los valores de creatinina sérica sí resulta un fiel indicador de la función renal del neonato. En condiciones fisiológicas normales las cifras de creatinina sérica disminuyen durante los primeros

días de vida, siendo indicativo de daño renal si las cifras se mantienen o aumentan (28). En nuestro análisis se ha explorado la influencia no sólo de la creatinina sérica sino también del Clcrea, calculado a partir de la creatinina sérica, la EG y la talla del neonato, resultando seleccionado éste último indicador.

No hay duda que Clcrea refleja mejor la tasa de filtración glomerular que la creatinina sérica, aunque por razones de comodidad y rapidez, en la práctica clínica habitual suele utilizarse más frecuentemente la creatinina sérica. En el caso de los neonatos y de los niños en general debe tenerse en cuenta que existen otros factores, además de la tasa de filtración glomerular, que afectan la concentración sérica de creatinina, tales como el sexo y la edad, y que la relación entre creatinina sérica y tasa de filtración glomerular es compleja. Es por ello que, para la estimación de esta última, se han desarrollado fórmulas como la aplicada en el presente estudio (18) que utiliza la creatinina sérica, un indicador de tamaño corporal como la talla y la edad gestacional.

La edad gestacional no ha sido seleccionada como indicador en el presente análisis. Este parámetro, que hasta ahora era considerado por nuestro grupo y por otros autores (13, 26) el principal determinante de la eliminación de la gentamicina y que era la base para el diseño de

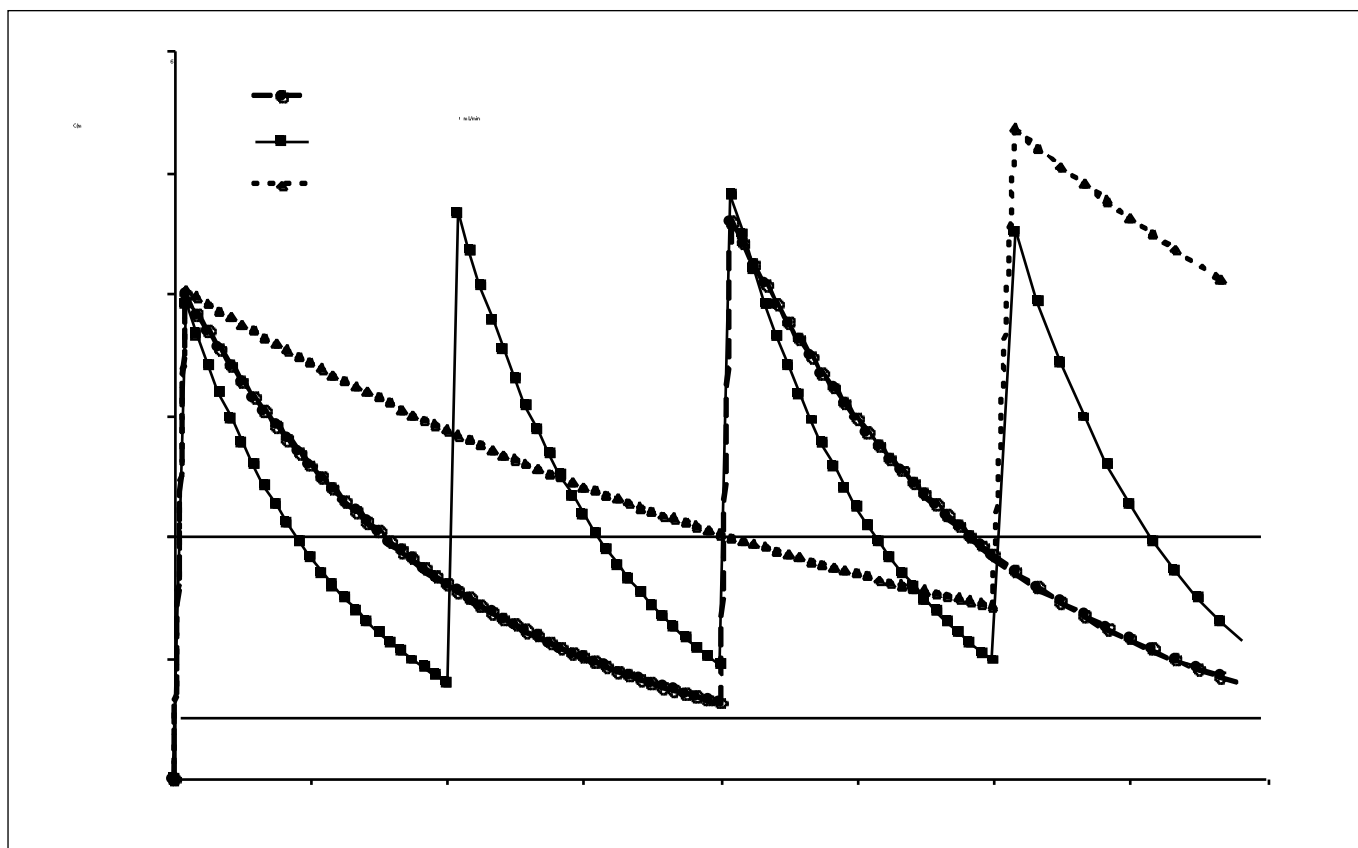


Fig. 5.- Efecto de diferentes valores de Clcrea en el perfil típico de los niveles de gentamicina en plasma para un paciente de 2,2 kg de peso al nacer y actual.

las pautas de dosificación en neonatos (Tabla I), no ha resultado ser mejor indicador de Cl que el peso al nacer y Cl_{crea} . Cabe resaltar, sin embargo, que estos tres parámetros se encuentran correlacionados entre sí.

El efecto de diferentes valores de Cl_{crea} sobre el perfil típico de los niveles de gentamicina en plasma para un paciente de 2,2 kg de peso actual y al nacer, viene representado en la figura 5. El intervalo de administración escogido para esta simulación fue de 12 horas para $Cl_{crea} = 33$ mL/min, de 24 horas para $Cl_{crea} = 20$ mL/min y de 36 horas para $Cl_{crea} = 7$ mL/min, siendo la dosis admi-

nistrada de 2,5 mg/kg en infusión de 30 minutos. Los valores de aclaramiento de creatinina empleados representan los valores máximo, medio y mínimo de la distribución de los valores calculados de aclaramiento de creatinina en la muestra estudiada.

No nos consta que ningún otro análisis poblacional de gentamicina en neonatos haya obtenido este resultado, constituyendo el punto más novedoso del estudio y también su principal aportación clínica ya que, a partir de ahora, se utilizará el valor de Cl_{crea} en el diseño de pautas de dosificación de gentamicina en neonatos.

Bibliografía

- Schuchat A. Group B Streptococcus. *Lancet* 1999; 353: 51-6.
- Stoll BJ. Impacto global de la infección neonatal. *Clínicas de Perinatología* 1997; 1: 1-21.
- Zaske DE. Aminoglycosides. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, Eds. *Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics 1992; 14-1: 14-47.
- Mangues MA, Ginovart G, Demestre X, Raspall F. Farmacocinética de gentamicina y vancomicina en el recién nacido. En: Raspall F, Demestre X, Eds. *Tópicos en Neonatología*. Barcelona: AESO 1999; 93-110.
- Mc Cracken GH, Nelson JD. Antimicrobial therapy for the newborn. New York: Grune and Stratton 1977; 33-8.
- Mangues MA, Farré R, Raspall F, Torras A, Ferrés J, Demestre X, et al. Pharmacokinetic behaviour of gentamicin in neonates. *J Pharm Clin* 1987; 6: 135-41.
- Gallástegui C, Farré R, Jiménez I. Validation of a gentamicin dosage schedule in neonates based on gestational age. En: Muller NF, Hekster YA Eds. *Progress in Clinical Pharmacy. Rational use of drugs*. European Society of Clinical Pharmacy; 1989; 344-5.
- Mangues MA, Farré R, Demestre X, Ginovart G, Orozco J, Julio G, et al. Evaluation of a new gentamicin dosage schedule in neonates with gestational age lower than 32 weeks. *Pharm World Sci* 1993; 15: G13.
- De Cos MA, Gómez-Ullate J, Gómez F, Armijo JA. Time course of trough serum gentamicin concentrations in preterm and term neonates. *Clin Pharmacokin* 1992; 23: 391-401.
- Izquierdo M, Lanao JM, Cervero L, Jiménez NV, Domínguez-Gil A. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 177-83.
- Jensen PD, Etgren BE, Brundage RC. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a nonlinear, mixed-effects model. *Pharmacotherapy* 1992; 12:178-82.
- Isemann BT, Kotagal UR, Mashni SM, Luckhaupt EJ, Johnson CJ. Optimal gentamicin therapy in preterm neonates includes loading doses and early monitoring. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 549-55.
- Thomson AH, Way S, Bryson SM, McGovern EM, Kelman AW, Whiting B. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11: 173-9.
- Botha H, Du Preez MJ, Miller R, Adhikari M. Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 337-341.
- Murphy JE, Austin ML, Frye RF. Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 2280-8.
- Hoog M, Schoemaker RC, Montou JW, Van den Anker JN. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 392-9.
- Beal SL, Sheiner LB. Estimating population kinetics. *Crit Rev Biomed Eng* 1982; 195-222.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1987; 34: 571-90.
- Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's guides. San Francisco: NONMEM Project Group, University of California 1992.
- Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose: an Splus based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 58: 51-64.
- Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models; I: models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 511-28.
- Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Control* 1974; 19: 716-23.
- Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ. Kinetic models for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 360-69.
- Pérez J, Quero J. Fluidoterapia en el recién nacido. En: Raspall F, Demestre X, Eds. *Tópicos en Neonatología*. EASO 1999; 241-54.
- Oh W. Fluid, Electrolytes, and Acid-Base Homeostasis. En: Fanaroff AA, Martin RJ Eds. *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. Mosby; 1998: 622-38.
- Weber W, Kewitz G, Rost KL, Looby M, Nitz M, Harnisch L. Population kinetics of gentamicin in neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: S23-S25.
- Landers S, Beny PL, Kearns GL, Kaplan SL, Rudolph AJ. Gentamicin disposition and effect on development of renal function in the very low birth weight infants. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 285-302.
- Karłowicz MG, Adelman RD. Insuficiencia renal aguda en recién nacidos. En *Clínicas de Perinatología*. Vol 1: Función y Enfermedad renales. Ed. Interamericana 1992; 141-61.