

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LA
GENTAMICINA EN NEONATOS**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR Benito García Díaz**

Bajo la dirección de las Doctoras:
Irene T. Molina Martínez
Emilia M^a Barcia Hernández

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2010-2



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LA GENTAMICINA
EN NEONATOS**

Memoria para optar al grado de Doctor en Farmacia. Presentado por:

Benito García Díaz
Servicio de Farmacia
Hospital Severo Ochoa

Madrid, 5 de Septiembre de 2001

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Las que suscriben, D^a Irene T. Molina Martínez y D^a Emilia M^a Barcia Hernández, Profesoras Titulares del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que la memoria para optar al grado de Doctor en Farmacia realizada por D. Benito García Díaz, licenciado en Farmacia, cuyo título es:

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LA GENTAMICINA EN NEONATOS

Ha sido desarrollada bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Las que suscriben en Madrid, a 5 de Septiembre de 2001

Fdo: Irene T. Molina Martínez

Fdo: Emilia M^a Barcia Hernández

Agradecimientos

Al Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica por la confianza depositada en este proyecto. Un especial agradecimiento a Irene Molina y Emilia Barcia por su eficiente dirección y valiosa dedicación durante estos años.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Severo Ochoa por su incondicional apoyo en el desarrollo de este trabajo. A Teresa Bermejo, directora del Servicio, a Paloma de Juana y Francisco Hidalgo, farmacéuticos adjuntos, por su ayuda y ánimo durante este tiempo. A todos los farmacéuticos residentes que han realizado su período de formación y que han colaborado en la monitorización farmacocinética.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa y especialmente a los facultativos, enfermeras y auxiliares de clínica de la Unidad de Neonatología, por su colaboración en la monitorización farmacocinética de la gentamicina. Mi especial consideración a Fernando Pérez Iglesias, médico de la Unidad de Neonatología, por sus consejos y por su apuesta por la farmacocinética neonatal.

A los facultativos y técnicos del Servicio de Bioquímica del Hospital Severo Ochoa por su inestimable colaboración en la determinación analítica. A Concepción García Lacalle, responsable de la Sección de Hormonas y Fármacos, por su desinteresada ayuda y estimada colaboración en la parte analítica.

No quiero olvidarme de mi familia, por el tiempo que les dejé de atender y por su aliento constante.

Por último, mi agradecimiento al Hospital Severo Ochoa, que sin sus medios materiales y humanos hubiera sido imposible culminar este laborioso estudio.

A mi esposa, Inmaculada
A mis hijos, Miguel y Carlos

ABREVIATURAS

| | | | |
|--------------------------|---|----------------------|--|
| ADME | Absorción, distribución, metabolismo, eliminación | EMP | Error medio de predicción |
| AG5 | Apgar a los 5 min. | EP | Error de predicción |
| ALB | Albumina sérica | EPA | Efecto postantibiótico |
| AM | Aminas simpaticomiméticas | EPC | Edad postconcepcional |
| ANOVA | Análisis de la varianza | EPN | Edad postnatal |
| AUC | Area bajo la curva concentración - tiempo | FIV | Factor incremento de la varianza |
| BHE | Barrera hematoencefálica | FMO | Función mínimo objetivo |
| CI | Aclaramiento | GI | Gastrointestinal |
| Clg | Aclaramiento de gentamicina | gl | Grados de libertad |
| Cl_{cr} | Aclaramiento de creatinina | HTO | Hematocrito |
| C_{máx} | Concentración máxima | im | Intramuscular |
| CMI | Concentración mínima inhibitoria | iv | Intravenoso/a |
| C_{min} | Concentración mínima | MOD | Modelo farmacocinético |
| C_p | Concentración experimental | N | Número de individuos |
| C_{pico} | Concentración pico | NONMEM | "Nonlinear Mixed effects model" |
| C_{valle} | Concentración valle | PES | Peso actual |
| Cr_s | Creatinina sérica | PEG | Peso según la edad gestacional |
| C_{ss} | Conc en equilibrio dinámico | PKS | "Pharmacokinetic System" |
| Conc | Concentración | PN | Peso al nacer |
| CV | Coefficiente de variación | PRED | Concentración predicha |
| CV_{Clg} | CV del Clg | r | Coefficiente de correlación |
| CV_{Vdg} | CV del Vdg | r² | Coefficiente de determinación |
| CV_R | CV residual | RECM | Raíz cuadrada de ECM |
| DE | Desviación estándar | STS | Estándar en dos etapas |
| DV | Variable dependiente | TVCL | Valor típico del aclaramiento |
| EAM | Error absoluto medio de predicción | TVV | Valor típico del volumen de distribución |
| EAMr | Error absoluto medio de predicción relativo | V1 | Volumen del compartimiento central |
| ECM | Error cuadrático medio | V2 | Volumen del compartimiento periférico |
| EE | Error estándar | VC | Variable continua |
| EG | Edad gestacional | VCA | Variable categórica |
| ELS | Mínimos cuadrados extendidos | Vd | Volumen de distribución |
| EMH | Enfermedad de membrana hialina | Vdg | Volumen de distribución de gentamicina |
| | | WRES | Residuales ponderados |

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| ANTECEDENTES | 7 |
| 1. FARMACOCINÉTICA NEONATAL | 9 |
| 1.1. Influencia de los factores fisiológicos sobre la farmacocinética neonatal | 11 |
| 1.1.1. Absorción de fármacos en el recién nacido | 12 |
| 1.1.2. Distribución de los fármacos en el neonato | 14 |
| 1.1.3. Metabolismo neonatal de los fármacos | 15 |
| 1.1.4. Eliminación de los fármacos en el recién nacido | 16 |
| 1.2. Influencia de los factores patológicos sobre la farmacocinética neonatal | 18 |
| 1.2.1. Enfermedades gastrointestinales | 20 |
| 1.2.2. Enfermedades respiratorias | 21 |
| 1.2.3. Enfermedades cardiovasculares | 24 |
| 1.2.4. Enfermedades renales | 26 |
| 1.2.5. Desnutrición | 27 |
| 2. FARMACOLOGÍA DE LA GENTAMICINA EN EL NEONATO | 29 |
| 2.1. Farmacodinamia | 29 |
| 2.1.1. Características generales | 29 |
| 2.1.2. Eficacia | 30 |
| 2.1.3. Toxicidad | 31 |
| 2.1.4. Indicaciones | 36 |
| 2.1.4.1. Sepsis neonatal | 37 |
| 2.1.4.2. Meningitis | 38 |
| 2.1.4.3. Infecciones respiratorias | 38 |
| 2.1.4.4. Enterocolitis necrotizante | 39 |
| 2.1.4.5. Onfalitis | 39 |
| 2.1.4.6. Infecciones de vías urinarias | 40 |
| 2.1.4.7. Otras infecciones | 40 |
| 2.2. Farmacocinética | 40 |
| 2.2.1. Absorción y vías de administración | 41 |
| 2.2.2. Distribución | 43 |
| 2.2.3. Eliminación | 44 |
| 2.3. Posología | 45 |
| 3. MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS | 49 |
| 3.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales | 51 |
| 3.1.1. Regresión lineal | 52 |
| 3.1.2. Métodos de regresión no lineal | 53 |
| 3.1.3. Método bayesiano | 56 |
| 3.2. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales | 58 |
| 3.2.1. Métodos simples o "Naive" | 59 |
| 3.2.2. Método en dos etapas ("Standard two-stage method STS") | 60 |
| 3.2.3. Modelos de efectos mixtos | 60 |
| OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO | 65 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 69 |
| 1. PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN DE LA GENTAMICINA | 71 |
| 1.1. Dosificación administrada | 71 |
| 1.2. Preparación y administración de la dosis de gentamicina | 72 |
| 1.3. Control de niveles séricos de gentamicina | 72 |
| 2. RECOGIDA DE DATOS DE LOS ENSAYOS | 73 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1. Historia de dosificación y de concentraciones séricas de gentamicina..... | 74 |
| 2.2. Características antropométricas..... | 74 |
| 2.3. Valoración clínica del paciente..... | 77 |
| 2.4. Procedimientos o intervenciones realizadas al paciente..... | 78 |
| 2.5. Terapia concomitante..... | 78 |
| 2.6. Análisis estadístico..... | 79 |
| 3. DETERMINACIÓN ANALÍTICA..... | 81 |
| 3.1. Toma de muestras..... | 81 |
| 3.2. Principios del procedimiento..... | 81 |
| 3.3. Características específicas de la técnica de inmunoanálisis utilizada (TDx FLx, TDx Assays Manual)..... | 82 |
| 3.3.1. Especificidad..... | 82 |
| 3.3.2. Sensibilidad..... | 83 |
| 3.3.3. Precisión..... | 83 |
| 3.3.4. Exactitud..... | 83 |
| 3.4. Control de calidad y modelo de error de la técnica analítica..... | 83 |
| 4. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL..... | 85 |
| 4.1. Método estándar en dos etapas..... | 85 |
| 4.1.1. Estimación de parámetros individuales con el programa PKS..... | 86 |
| 4.1.2. Estimación de parámetros individuales con el programa NONMEM..... | 87 |
| 4.1.3. Determinación de parámetros medios poblacionales..... | 88 |
| 4.1.4. Diagnóstico del modelo de regresión múltiple..... | 89 |
| 4.1.5. Evaluación de la fiabilidad del modelo..... | 90 |
| 4.2. Modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM)..... | 90 |
| 4.2.1.- Características generales..... | 90 |
| 4.2.2. Construcción del modelo farmacostatístico..... | 92 |
| 4.2.3. Selección de las covariables..... | 94 |
| 4.3. Validación de parámetros farmacocinéticos poblacionales..... | 96 |
| 4.4. Propuesta de pauta posológica..... | 98 |
| RESULTADOS Y COMENTARIOS..... | 99 |
| 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS..... | 101 |
| 1.1. Edad..... | 101 |
| 1.2. Características antropométricas..... | 103 |
| 1.3. Función renal del neonato..... | 107 |
| 1.4. Concentraciones séricas de gentamicina..... | 113 |
| 2. DETERMINACIÓN ANALÍTICA..... | 120 |
| 3. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL..... | 123 |
| 3.1. Método estándar en dos etapas (STS)..... | 123 |
| 3.1.1. Comparación de parámetros individuales obtenidos con los programas PKS y NONMEM..... | 123 |
| 3.1.2. Estudio general del parámetro aclaramiento sistémico..... | 127 |
| 3.1.2.1. Análisis descriptivo de los datos..... | 127 |
| 3.1.2.2. Relación entre el aclaramiento de gentamicina, factores fisiopatológicos y otros descriptores clínicos..... | 129 |
| A) Relación del aclaramiento de gentamicina con el aclaramiento de creatinina..... | 129 |
| B) Relación entre la edad gestacional y la edad postnatal con el aclaramiento de gentamicina..... | 131 |
| C) Relación del aclaramiento de gentamicina con el resto de variables..... | 133 |
| 3.1.2.3. Determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales..... | 134 |
| A) Construcción del modelo de regresión múltiple..... | 135 |

| | |
|---|------------|
| B) Estudio de la interacción entre las variables | 138 |
| C) Diagnóstico de los modelos finales establecidos | 139 |
| D) Estudio de las desviaciones explicadas por cada variable | 141 |
| E) Valoración de la fiabilidad del modelo | 141 |
| 3.1.3. Estudio general del parámetro volumen de distribución | 142 |
| 3.1.3.1. Análisis descriptivo de los datos | 142 |
| 3.1.3.2. Relación entre el volumen de distribución de la gentamicina, variables fisiopatológicas y descriptores clínicos | 144 |
| 3.1.3.3. Determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales | 145 |
| 3.2. Método no lineal de efectos mixtos (NONMEM) | 147 |
| 3.2.1. Modelos sin predictores | 147 |
| 3.2.2. Modelos con un predictor | 152 |
| 3.2.3. Modelos con dos predictores | 159 |
| 3.2.4. Modelos con tres predictores | 162 |
| 3.2.5. Modelos con cuatro predictores | 171 |
| 3.2.6. Modelos con cinco predictores | 175 |
| 3.2.7. Modelo Bicompartimental | 178 |
| 3.2.8. Reducción del modelo | 184 |
| 4. VALIDACIÓN DE MODELOS | 186 |
| 4.1. Modelos NONMEM | 187 |
| 4.1.1. Modelos monocompartimentales | 187 |
| 4.1.1.1. Modelo sin predictores | 188 |
| 4.1.1.2. Modelos con un predictor | 190 |
| 4.1.1.3. Modelos con dos predictores | 191 |
| 4.1.1.4. Modelos con tres predictores | 193 |
| 4.1.1.5. Modelos con cuatro predictores | 196 |
| 4.1.1.6. Modelos con cinco predictores | 197 |
| 4.1.1.7. Comparación de modelos NONMEM | 199 |
| A) Predicción poblacional | 200 |
| B) Predicción bayesiana | 201 |
| 4.1.2. Modelos bicompartimentales | 203 |
| 4.2. Modelos STS | 206 |
| 4.2.1. Modelo Básico | 207 |
| 4.2.2. Modelo intermedio | 208 |
| 4.2.3. Modelo final (con Cl_{cr}) | 209 |
| 4.2.4. Modelo final (sin Cl_{cr}) | 210 |
| 4.2.5. Comparación de modelos STS | 211 |
| 4.3. Comparación de modelos finales NONMEM y STS | 214 |
| 5. INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA | 217 |
| 5.1. Determinación de parámetros farmacocinéticos individuales | 218 |
| 5.2. Establecimiento del regimen de dosificación | 221 |
| CONCLUSIONES | 225 |
| BIBLIOGRAFÍA | 231 |
| ANEXO I | 247 |
| ANEXO II | 279 |

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas neonatales son una de las patologías que, presentando una elevada incidencia en hospitales, requieren, con una mayor premura, el establecimiento de un tratamiento eficaz y seguro para el paciente. Ello implica no sólo el conocimiento de los aspectos farmacológicos de los agentes antibacterianos, principalmente en lo referente a eficacia, toxicidad y farmacocinética, sino también de las características específicas de los pacientes a los que van destinados. En relación al primer aspecto y, debido a la frecuencia de infecciones neonatales causadas por gérmenes gram negativos, los aminoglucósidos continúan siendo antibióticos útiles en el recién nacido. A su gran eficacia hay que añadirle su bajo coste, relativa toxicidad y escasa aparición de resistencias.

En segundo lugar, este grupo poblacional presenta unas características fisiopatológicas que condicionan el empleo de muchos fármacos. La inmadurez y desarrollo postnatal del proceso de eliminación renal que sufre el neonato tiene importantes implicaciones en la farmacocinética de los agentes terapéuticos. Esta situación hace que este proceso sea altamente sensible a cualquier situación patológica o a fármacos que alteren su precaria hemodinámica. Así, estados tales como anoxia perinatal, hipotensión debida a distrés respiratorio, insuficiencia cardíaca, etc., son de esperar que influyan en el comportamiento

farmacocinético de la gentamicina. Es probable que aquellos fármacos que afectan a la filtración glomerular también influyan en la eliminación de este aminoglucósido. Todo ello en el contexto de una rápida maduración de la función renal que modificará progresivamente la excreción del fármaco. También, dentro de esta población, hay que considerar el distinto comportamiento que tienen los prematuros y los neonatos a término. Por ello, no es de extrañar que exista una importante variabilidad tanto inter como intraindividual en la farmacocinética de la gentamicina en el neonato.

A pesar de disponer de regímenes de dosificación establecidos en función de ciertas características fisiológicas, como peso o edad gestacional, es necesario monitorizar adecuadamente los niveles séricos con objeto de optimizar la eficacia y disminuir la toxicidad de estos antibióticos. Se trata de evaluar aquellos factores que influyen sobre la disposición del antibiótico y, una vez conocidos, modificar adecuadamente la dosificación de la gentamicina.

Para valorar la influencia de estos factores es necesario realizar la monitorización del aminoglucósido en la población de interés y disponer de técnicas adecuadas que permitan su análisis posterior. En cuanto a la monitorización, ésta no debe limitarse a la determinación de las concentraciones del aminoglucósido en los fluidos biológicos, sino que es necesario realizar un cuidadoso y metódico registro de aquellas variables bioquímicas, fisiológicas o farmacológicas inherentes al paciente y su situación, y además, definir el cuadro clínico del neonato. De esta forma, integrando los datos farmacocinéticos y los fisiopatológicos se puede alcanzar una estrategia terapéutica individual más racional y efectiva.

La monitorización farmacocinética en el neonato parte de una limitación importante como es el bajo número de muestras disponibles por paciente; la monitorización clínica se realiza en el contexto de una práctica asistencial y no como planteamiento de una investigación experimental. Por tanto, las técnicas que se elijan para realizar el estudio de los datos deberán tener en cuenta los aspectos comentados. Estas características son consideradas por los diferentes métodos de análisis farmacocinético poblacional, llamados así porque son útiles para determinar los parámetros farmacocinéticos de fármacos en poblacionales concretas de pacientes, cuantificar las variabilidades inter e intraindividuales asociadas a éstos, y mejorar la estimación del comportamiento farmacocinético a nivel individual.

Dentro de los métodos poblacionales, el modelo no lineal de efectos mixtos presenta la ventaja de analizar multitud de factores (fisiológicos, patológicos y farmacológicos) sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Aunque se han hecho algunos estudios de farmacocinética poblacional de gentamicina y de otros aminoglucósidos en el neonato, la mayoría de ellos analizan un número limitado de factores o trabajan con un número reducido de pacientes.

En la presente memoria se realiza el estudio farmacocinético poblacional de la gentamicina, a partir de una población de 500 neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid).

ANTECEDENTES

1. FARMACOCINÉTICA NEONATAL

El uso racional de los antimicrobianos en neonatología depende fundamentalmente del conocimiento de los tres elementos implicados en el tratamiento: el recién nacido, el microorganismo y el antibiótico utilizado. La actuación de este último se verá mediatizada por las características funcionales del primero, que serán variables según su edad gestacional, edad postnatal, peso y maduración enzimática. Todas ellas influirán en los parámetros farmacocinéticos, que a su vez, determinarán sus efectos terapéuticos y, eventualmente, tóxicos.

Aunque en la última década se ha avanzado considerablemente, todavía existe un relativo desconocimiento sobre la farmacología durante este período crítico de la vida. Hay que recordar que este desconocimiento condujo, en el pasado, a consecuencias nefastas al considerar al niño y, en concreto al neonato, como un “modelo en miniatura” del adulto. Ejemplos de yatrogenia, ampliamente difundidos, que tienen como fundamento las peculiaridades farmacocinéticas del recién nacido y su aplicación posológica, son el kernicterus asociado a sulfamidas, el síndrome gris por cloramfenicol o la sordera por estreptomycin.

La complejidad fisiológica del neonato, los problemas ético - legales y los problemas de realización de ensayos clínicos, han sido los principales argumentos que se han esgrimido para justificar los escasos avances en los estudios farmacocinéticos en este grupo de población. En efecto, el recién nacido experimenta durante el primer mes de vida profundos y constantes cambios fisiológicos que modifican sensiblemente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de muchos medicamentos. El neonato debe adaptarse rápidamente a la vida extrauterina, partiendo de una situación de inmadurez en gran número de órganos. Este proceso de maduración es muy variable y se ven afectados, de forma general, todos los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

El segundo problema en la investigación farmacocinética en el neonato deriva de los aspectos ético - legales. Existe una cierta reluctancia por parte de la industria farmacéutica y de los propios clínicos a realizar estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos en niños (Kauffman et al, 1992). Básicamente existe una falta de percepción de la necesidad de estos estudios, una falta de aceptación por la sociedad de realizar investigaciones clínicas en niños y un desconocimiento de la técnicas para llevar a cabo estudios farmacocinéticos.

El tercer escollo proviene de la realización de la propia investigación. En la mayoría de los estudios farmacocinéticos, la toma de muestras se realiza por métodos invasivos (venipuntura) con los riesgos que ellos conllevan: pérdidas hemáticas, dolor, magulladuras, etc. Existe además, la falsa creencia que para realizar estudios farmacocinéticos hay que practicar gran número de toma de muestras, lo que añadiría más complicaciones. En la actualidad se han realizado estudios farmacocinéticos con un reducido número de muestras e incluso algunos autores han propuesto limitar el número de muestras a tres (Long et al, 1987).

Con objeto de profundizar en el estudio farmacocinético neonatal resulta necesario el conocimiento de los condicionantes fisiológicos y patológicos que, manifestándose en esta población, pueden afectar a los procesos cinéticos en general.

1.1. Influencia de los factores fisiológicos sobre la farmacocinética neonatal

El nacimiento determina el cese de la protección intrauterina y del aporte placentario de oxígeno, agua y nutrientes. El feto pasa de un medio ambiente isotérmico, oscuro, acuoso y estéril a otro de temperatura cambiante, luminoso, aéreo y contaminado. Este cambio brusco requiere un gran esfuerzo de adaptación fisiológica por el organismo en conjunto y por sus distintos órganos, aparatos y sistemas particulares. Esta adaptación ocurre mediante el desarrollo de las funciones específicas de cada estructura orgánica, basados en los procesos de maduración metabólica, en especial la enzimática, y en la coordinación funcional de ese desarrollo (Brines et al, 1997).

La maduración de los órganos ocurre de forma paulatina desde el nacimiento hasta la adolescencia. Esto implica que los procesos farmacocinéticos experimentan también un proceso de maduración y hasta que se normalizan o alcanzan los valores del adulto transcurre un período de tiempo que varía dependiendo del proceso de que se trate (Tabla 1). Los volúmenes compartimentales y la actividad metabólica son los procesos farmacocinéticos que más tardíamente alcanzan los valores del adulto, mientras que el vaciado gástrico y algunos procesos de eliminación se alcanzan más pronto.

| Seis meses | 12 meses | 2-3 años | 12-15 años |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Vaciado gástrico | Actividad estearásica | pH gástrico | Volumen compartimiento |
| Filtración glomerular | | Reabsorción tubular | Metabolismo |
| Secreción tubular | | Fijación a la albúmina | |

Tabla 1. Edades a las que se alcanzan los valores del adulto en los procesos farmacocinéticos (Modificado de Honorato et al, 1988).

La acción sistémica de cualquier fármaco depende de su concentración, que a su vez resulta de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos procesos tienen unas peculiaridades en el neonato, que es necesario conocer y que se exponen a continuación.

1.1.1. Absorción de fármacos en el recién nacido

La absorción de los fármacos en el tracto gastrointestinal se ve influenciada por numerosos factores entre los que se incluyen el pH gástrico y duodenal, la motilidad gastrointestinal, el tiempo de vaciado gástrico e intestinal, la presencia de flora, la producción de enzimas gastrointestinales y el área de superficie disponible para la absorción (Stewart et al, 1987).

En el neonato existe una aclorhidria relativa como consecuencia de una inmadurez en los mecanismos de secreción ácida. El pH gástrico al nacer se encuentra entre 6 y 8, pero disminuye transitoriamente hasta valores de 1 a 3 durante las primeras 24 horas de vida, para volver a valores de neutralidad a las pocas horas, situación que se mantiene durante 10 a 15 días. La acidificación comienza a manifestarse de forma gradual no igualándose al adulto hasta los dos años. En algunos casos, la relativa producción de ácido será beneficiosa, como ocurre con las penicilinas orales cuya absorción está aumentada, aunque otros fármacos de carácter ácido como la rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden ver disminuida su absorción (Morselli, 1976). De todas formas, hay que tener en cuenta que el grado de ionización tiene un valor relativo, ya que la mayoría de los fármacos se absorben de forma más extensa en la mucosa intestinal cuya superficie es mucho mayor que la del estómago.

El tiempo de vaciado gástrico se prolonga en el neonato y suele ser además, muy irregular. De hecho, se manifiesta de una forma bifásica, con una fase inicial rápida seguida de una fase lenta. Solo alcanza los valores del adulto a los 6-8 meses de edad. Asimismo, también es irregular el peristaltismo intestinal, lo que explica la existencia de una absorción más lenta en relación con niños de otras edades. La secreción biliar también es pobre y va madurando de forma gradual y afecta a aquellos fármacos que sufren ciclo enterohepático (Cadórniga et al, 1990).

En cuanto a la actividad enzimática gastrointestinal existe una baja actividad de la α -amilasa y de otras enzimas pancreáticas en los fluidos duodenales. Así, aquellos fármacos como el palmitato de cloramfenicol, que requiere para su absorción de los enzimas de las secreciones pancreáticas para su hidrólisis, verán muy afectado este proceso. Asimismo, los neonatos tienen bajas concentraciones de lipasa, lo que unido con la baja concentración de ácidos biliares, puede disminuir la solubilidad de fármacos liposolubles (Stewart et al, 1987).

En la Tabla 2 pueden observarse las modificaciones en la biodisponibilidad oral de algunos fármacos en el neonato.

| Absorción aumentada | Absorción disminuida | Absorción retrasada | Absorción mantenida |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ampicilina | Ac. Nalidíxico | Digoxina | Eritromicina |
| Amoxicilina | Carbamazepina | β -Metildigoxina | Tetraciclina |
| Flucloxacilina | Fenitoína | Fenobarbital | Fenilbutazona |
| Nafcilina | Fenobarbital | Sulfonamidas | Diazepam |
| Penicilina G | Indometacina | Riboflavina | Cafeína |
| | Paracetamol | | Teofilina |
| | Rifampicina | | |
| | Teofilinato de colina | | |

Tabla 2. Fármacos que ven alterada su absorción oral durante el período neonatal en relación con el adulto (Modificado de Morselli, 1976 y de Lorduy, 1982).

También se ve modificada la absorción intramuscular debido a la disminución del flujo sanguíneo durante las 2 a 3 semanas de vida, a la reducida masa muscular esquelética, escaso tejido adiposo y a las insuficientes contracciones musculares. Aún así, las características físico - químicas del fármaco también influyen en el grado y velocidad de absorción. El fenobarbital se absorbe de forma rápida, la velocidad de absorción del diazepam suele ser normal, mientras que la de la digoxina suele estar disminuida y retrasada.

Por el contrario, la absorción a través de la piel está aumentada como consecuencia del pequeño espesor de la capa córnea y del porcentaje elevado de agua. La absorción rectal está, en general, menos estudiada y parece que las tasas de absorción en niños menores de tres meses son mayores que las de los adultos o adolescentes. Como ejemplos de buena absorción rectal tenemos la teofilina y el diazepam que, utilizados en formulaciones apropiadas, alcanzan concentraciones similares a las alcanzadas cuando se administran por otras vías (Honorato et al, 1988).

1.1.2. Distribución de los fármacos en el neonato

En comparación a los adultos, los neonatos poseen mayor volumen de líquido extracelular, mayor agua total corporal y una reducción de la grasa corporal, particularmente en prematuros. Estas diferencias implican el administrar mayores dosis (en mg/kg de peso) para fármacos hidrosolubles como aminoglucósidos, penicilinas y bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Estos fármacos se encuentran altamente ionizados y difunden lentamente a través de las membranas. En el feto, el agua corporal total es aproximadamente un 85% del peso corporal con un volumen de fluido extracelular de un 50%, siendo el contenido en grasa cercano al 5% (Tabla 3). Al nacer, el agua corporal es aproximadamente un 80% y el contenido en grasa del 15%. A lo largo de la pubertad estos valores se acercan a los del adulto en los que el volumen de agua representa un 50-60% del volumen corporal total.

| | Agua corporal en % | | | Composición corporal en % | | | |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------|-------|
| | Fluido extracelular | Fluido intracelular | Agua corporal total | Cerebro | Músculo esquelético | Corazón | Grasa |
| Feto | 50 | 35 | 85 | 13 | 20 | 6 | 5 |
| Neonato | 45 | 35 | 80 | 12 | 25 | 5 | 15 |
| Adulto | 20 | 40 | 60 | 2 | 40 | 4 | 25 |

Tabla 3. Contenido del agua corporal y peso de los órganos expresado en porcentaje en las distintas etapas de la vida (Tomado de Murray et al, 1989).

Aparte de un mayor volumen extracelular es de destacar una disminución en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas, que se traduce en una mayor fracción libre. No se conoce con exactitud la causa de esta disminución, aunque algunos autores creen que puede haber varias: una menor concentración de albúmina, una menor afinidad de los medicamentos a la albúmina, altos niveles de bilirrubina y ácidos grasos libres y también a un pH sanguíneo más bajo, especialmente en el prematuro (Morselli, 1989). Muchos fármacos se unen menos a proteínas plasmáticas en el neonato que en el adulto (Tabla 4). Ello permite que haya más fármaco disponible para su distribución tisular aunque también, para su eliminación renal. Es de esperar, por tanto, un aumento en el volumen de distribución y una disminución de la concentración total de fármaco en sangre. Esta mayor captación tisular puede conducir a una mayor concentración del fármaco en el receptor a pesar de una disminución del nivel sérico.

| Fármaco | % Fracción libre | | Vd (l/kg) | |
|------------|------------------|---------|-----------|-----------|
| | Neonatos | Adultos | Neonatos | Adultos |
| Ampicilina | 89-91 | 71-85 | -- | 0,4-0,7 |
| Salicilato | 16-37 | 15-20 | 0,15-0,35 | 0,13-0,20 |
| Digoxina | 74-86 | 60-77 | 4,9-10,2 | 5,2-7,4 |
| Diazepam | 15-18 | 2-6 | 1,4-1,8 | 2,2-2,6 |
| Fenitoína | 16-25 | 8-11 | 1,2-1,4 | 0,6-0,7 |

Tabla 4. Unión a proteínas plasmáticas y volúmenes aparentes de distribución en neonatos y adultos (Tomado de Morselli, 1976).

También puede haber cambios en la unión o penetración de los fármacos en los tejidos y que además, pueden afectar a la eficacia de los mismos. Tal es el caso del fenobarbital, cuya relación cerebro / plasma aumenta conforme aumenta la edad, lo que explicaría, en parte, los fallos terapéuticos para controlar las convulsiones neonatales. En el caso de la digoxina se ha visto una concentración en eritrocitos que es 2,5 veces más elevada que en los adultos. También existe una mayor concentración en el miocardio (Stewart et al, 1987).

1.1.3. Metabolismo neonatal de los fármacos

La mayoría de los sistemas microsomales enzimáticos responsables del metabolismo de los fármacos están presentes desde el nacimiento. Sin embargo, sus concentraciones son considerablemente más bajas en el neonato que en el adulto, por lo que, en general, existe una mayor lentitud en la degradación metabólica en el neonato. Las reacciones de reducción e hidroxilación (reacciones en fase I) suelen estar disminuidas provocando un aumento en la semivida de aquellos fármacos que sufren esas reacciones como barbitúricos y fenitoína (Tabla 5). Otras reacciones en fase I pueden verse afectadas, como son la desalquilación o desmetilación que ocurren respectivamente con el diazepam y la teofilina (Walson, 1997).

Las reacciones en fase II, reacciones de conjugación, están reducidas las que se realizan con el ácido glucurónico, mientras que la conjugación con el sulfato o la glicina no suele estar afectada. Así, es frecuente observar hiperbilirrubinemia en el neonato como consecuencia de una disminución en la conjugación del ácido glucurónico con la bilirrubina. También es clásico el ejemplo de la deficiente metabolización del cloramfenicol con el riesgo de producción del síndrome gris. Igualmente, la indometacina se metaboliza por glucuronoconjugación por lo que existe un mayor riesgo de toxicidad (Walson, 1997).

En el neonato, aunque la función enzimática está generalmente disminuida, se ve compensada por un tamaño relativamente mayor del hígado con relación al adulto y un mayor flujo hepático. A veces, esta compensación se produce por la existencia de vías alternativas para la eliminación del fármaco. En el caso del fenobarbital, el déficit de conjugación se compensa con una eficaz excreción del fármaco inalterado y de su metabolito no conjugado en orina, con lo que su eliminación es similar a la del adulto. Algo similar ocurre con el paracetamol, en el que no llega a producirse un retraso en su eliminación debido a que el déficit de conjugación con el ácido glucurónico se compensa con una conjugación sulfúrica (Stewart et al, 1987).

| Fármaco | Tipo de reacción | t _{1/2} neonato (h) | t _{1/2} adulto (h) |
|---------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Reacciones Fase I | | | |
| Fenitoína | Oxidación | 21 | 18 |
| Teofilina | Desmetilación | 24 | 6 |
| Meperidina | Hidrólisis | 6 | 3 |
| Fenobarbital | Hidroxilación | 60 | 24 |
| Reacciones Fase II | | | |
| Morfina | Glucuronoconjugación | 7 | 2-3 |
| Paracetamol | | 3,5 | 2 |
| Bilirrubina | | 1,5 | 0,4 |

Tabla 5. Metabolismo y valores de semivida de fármacos en el neonato y en el adulto (Modificado de Murray et al, 1989).

1.1.4. Eliminación de los fármacos en el recién nacido

El riñón juega un papel fundamental en la eliminación de fármacos hidrosolubles. Los tres procesos que contribuyen a la eliminación renal de los fármacos son la filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubular. En el recién nacido la relación peso del riñón / masa corporal total es dos veces la del adulto. A pesar de ello, el riñón puede considerarse como anatómica y funcionalmente inmaduro. El riñón del neonato sólo recibe el 5-6% del gasto cardíaco comparado con el 15-20% que recibe el adulto. El flujo sanguíneo renal aumenta desde 12 ml/min al nacer hasta 140 ml/min al año de edad. Por lo tanto, la función renal está muy reducida en el momento del nacimiento, tanto en los neonatos a término como en los prematuros.

La filtración glomerular de los fármacos se ve influenciada por la unión a proteínas, el flujo sanguíneo renal y el área y naturaleza del filtro (membrana glomerular). El aclaramiento de inulina, que es una medida muy próxima a la velocidad de filtración glomerular, es un 30-50% de los valores del adulto en el neonato a término, cuando se expresa por área de superficie corporal (Stewart et al, 1987). La principal implicación clínica del proceso de maduración de la filtración glomerular en el neonato la sufren aquellos fármacos que son fundamentalmente eliminados por filtración glomerular, como son los aminoglucósidos.

En cuanto a la función tubular, morfológica y funcionalmente los túbulos renales presentan un grado de inmadurez al nacimiento. La secreción tubular es un proceso activo que requiere energía y una proteína transportadora. Este proceso se encuentra disminuido en el neonato y se pone de manifiesto con fármacos ácidos débiles como penicilinas, sulfamidas y cefalosporinas. La reabsorción tubular también se encuentra disminuida en el neonato. Entre la 32-35 semanas de gestación ocurre una rápida maduración de las células tubulares proximales. Dependiendo de la localización tubular de la función de transporte y de los factores que la regulan, el manejo tubular de diversas sustancias, alcanza una capacidad similar a la del adulto a diversas edades postnatales (Jones et al, 1992). Entre los factores que pueden influir en la secreción y reabsorción de sustancias figuran los siguientes:

- Cambios en la densidad, estructura y recambio de las proteínas transportadoras específicas.
- Cambios en la composición de fosfolípidos de la membrana plasmática.
- Diferencias en el volumen tubular, la morfología celular y el área de superficie de membrana que aumenta con la maduración.
- Aumento de la actividad metabólica celular con la edad gestacional.

Otro factor que explica la baja capacidad de transporte tubular es el escaso flujo de la zona y una resistencia vascular elevada, debido a que predominan unas condiciones hemodinámicas precarias que tienen lugar durante los primeros días de vida. La resistencia vascular renal disminuye hasta 18 veces desde el nacimiento hasta las primeras semanas de vida (Seikaly et al, 1992), lo que da una idea de la capacidad de autorregulación renal del neonato.

Un resumen de los procesos farmacocinéticos que se ven modificados en el neonato puede observarse en la Tabla 6.

| | Aumenta | Disminuye |
|-------------------|---|--|
| Absorción | pH gástrico Permeabilidad piel Permeabilidad conjuntival | Tiempo vaciado gástrico Motilidad intestinal Actividad enzimática GI Ácidos biliares intraluminales Riego sanguíneo muscular |
| Distribución | % Agua corporal total % Agua extracelular Vd fármacos hidrosolubles Fracción libre fármaco Bilirrubina sérica | % Tejido adiposo Fármaco cerebro / plasma Proteínas plasmáticas totales α -glicoproteína ácida Afinidad fármacos a albúmina |
| Biotransformación | Conjugación con sulfato | Actividad citocromo P-450 Reacciones oxidación Reacciones reducción Reacciones N-demetilación Glucuronoconjugación Acetilación Actividad estearásica |
| Eliminación | | Flujo sanguíneo renal Filtración glomerular Secreción tubular Reabsorción pasiva |

Tabla 6. Modificaciones de los procesos farmacocinéticos en el neonato en relación con el adulto.

1.2. Influencia de los factores patológicos sobre la farmacocinética neonatal

A la hora de establecer un adecuado régimen posológico en el recién nacido es aconsejable tener en cuenta variables fisiológicas, como la edad gestacional o la edad postnatal. Sin embargo, se ha prestado poca atención a diversas situaciones patológicas que producen importantes cambios fisiológicos y por lo tanto, alteraciones en la farmacocinética y que se resumen en la Tabla 7.

| Estado clínico | Patología | Cambio fisiológico | Alteración farmacocinética |
|--------------------------------|--|---|--|
| Diarrea | Gastroenteritis E. inflamatoria intestinal Inducida por antibióticos | Aumento tránsito gastrointestinal | ↓ Absorción |
| Obstrucción intestinal | Estenosis pilórica Atresia duodenal | Retraso vaciado gástrico | Retraso en la absorción |
| Ictericia | Colestasis hepática Obstrucción biliar extrahepática | ↓ Excreción de sales biliares | ↓ Absorción de compuestos liposolubles |
| | Hiperbilirrubinemia fisiológica y secundaria | Desplazamiento de unión de fármacos a las proteínas plasmáticas | ↑ Fracción libre |
| Hipoxia | Síndrome distrés respiratorio Ductus arteriosus Insuficiencia cardíaca Asfixia perinatal Shock séptico | ↓ Perfluación área esplénica y muscular ↓ Perfluación hística y cerebral ↓ Perfluación hepática | ↓ Biodisponibilidad oral e im ↓ Distribución tisular y el paso de la BHE ↓ Actividad enzimática microsomal |
| Desnutrición | Retraso crecimiento intrauterino | ↓ Conc. albúmina Retraso vaciado gástrico ↓ Área superficial intestinal | ↑ Fracción libre ↓ Absorción |
| Acidosis | Enterocolitis necrotizante Síndrome distrés respiratorio Gastroenteritis | ↓ Unión a proteínas plasmáticas. ↑ Distribución tisular. ↑ Fracción no ionizada para ácidos débiles | ↑ Volumen de distribución |
| Edema | Sobrecarga fluidos Shock grave Hipoxia Enfermedades renales Insuficiencia cardíaca Enteropatía por pérdida de proteínas | ↑ Agua intracelular Retraso en el vaciado gástrico (edema mucosa GI) | ↑ Volumen de distribución ↓ Absorción |
| Derivación a través del ductus | Ductus arteriosus persistente | ↓ Gasto cardíaco Creación de un tercer espacio | ↓ Eliminación ↑ Volumen de distribución |
| Soporte ventilatorio | Síndrome distrés respiratorio | ↓ Gasto cardíaco | ↓ Eliminación |

Tabla 7. Cambios farmacocinéticos en el neonato debido a alteraciones fisiopatológicas.

Como se observa en la tabla anterior, pueden afectarse la mayoría de los procesos farmacocinéticos. Así por ejemplo, la unión de los fármacos a proteínas puede modificarse por la acidosis asociada a la hipoxemia, desnutrición o hipoproteinemia, enfermedades renales o hepáticas, fibrosis quística, quemaduras, cáncer, cirugía y trauma (Stewart et al, 1987). Tales alteraciones producen un incremento de la fracción libre que puede traducirse en un aumento del fármaco en los lugares extravasculares, con el consiguiente aumento de la respuesta farmacológica o tóxica.

La distribución de los fármacos también puede alterarse como consecuencia de las variaciones de pH sanguíneo. Así por ejemplo, una variación de 0,20 a 0,25 puede modificar la distribución de aquellos fármacos con pKa cercanos al pH de la sangre.

1.2.1. Enfermedades gastrointestinales

El tiempo de vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal son, junto con el flujo sanguíneo en el área esplénica, los factores más importantes que afectan al proceso de absorción gastrointestinal. Entre las condiciones patológicas que disminuyen el vaciado gástrico es de destacar la estenosis pilórica, el reflujo gastroesofágico, el síndrome de distrés respiratorio o la insuficiencia cardiaca congestiva (Besunder et al, 1988a).

Las enfermedades que tienen, probablemente, mayor impacto en la absorción oral de los fármacos son aquellas que afectan a la superficie total de absorción, como ocurre en el síndrome de intestino corto. Este síndrome, a menudo, es el resultante de la resección masiva del intestino debido a enterocolitis necrotizante, mal rotación con vólvulo o anomalías congénitas. Además, la absorción puede alterarse durante períodos de desnutrición calórica proteica, situación que da lugar a una pérdida de superficie disponible, debido a una atrofia de los *villi*, un retraso en el vaciado gástrico y un aumento en el tránsito gastrointestinal (Krishnaswamy, 1989).

La enterocolitis necrotizante grave es una lesión de la mucosa intestinal de etiología aún desconocida, en la que se produce una invasión bacteriana. Se caracteriza por distensión abdominal debida a un escape de plasma hacia el tercer espacio inflamado de las paredes intestinales, pudiendo aparecer hipovolemia sistémica e insuficiencia prerrenal en el

transcurso de horas. Por ello, se pueden ver afectados otros procesos farmacocinéticos además de la absorción.

En el caso de enfermedad hepática colestásica o en situaciones de obstrucción biliar extrahepática, hay una disminución en la excreción de sales biliares y en la absorción de compuestos liposolubles. En casos de hiperbilirrubinemia, la bilirrubina, merced a su afinidad por la seroalbúmina, puede ser desplazada por diversos fármacos desencadenando cuadros de kernicterus. También puede suceder lo contrario, es decir, que sea la bilirrubina la que compita con los fármacos de carácter ácido por los lugares de fijación a la albúmina, desplazándolos de ellos. Tal es el caso de la fenitoína y del fenobarbital que ven aumentadas sus fracciones libres con el consiguiente riesgo de toxicidad en situaciones de hiperbilirrubinemia (Honorato et al, 1988).

1.2.2. Enfermedades respiratorias

La asfixia es una supresión de la función respiratoria originada por cualquier causa que se oponga al intercambio gaseoso en los pulmones entre la sangre y el aire ambiental y que se produzca tanto en el período prenatal, paranatal o postnatal. El cuadro clínico consiste en una alteración respiratoria (apnea) y circulatoria (bradicardia, hipotensión arterial y estado de shock). La hipoxia tisular da lugar a cambios metabólicos, vasoconstricción pulmonar, hemorragia intracraneal y lesión cerebral o muerte.

Aquellas enfermedades o situaciones clínicas que originen hipoxia arterial en el neonato, pueden afectar a la eliminación de los medicamentos (Du Souich et al, 1978, Dauber et al, 1976). Ello es debido a que se abole la capacidad del riñón para autorregular la filtración glomerular presumiblemente, por una falta de control vascular sobre la perfusión renal, lo que se manifiesta por oliguria, elevación del nitrógeno no ureico y creatinina sérica, disminución del sodio sérico, hematuria y proteinuria.

Tradicionalmente, se ha evaluado la asfixia perinatal por un trastorno bioquímico que se caracteriza por una baja PaO₂, retención de CO₂, pH <7,20 y CO₃H⁻ <8 mEq/ml. En el momento actual se piensa que la asfixia que tiene importancia clínica es aquella que produce disfunción de múltiples órganos como riñón, aparato cardiovascular, aparato

digestivo, etc., y para ello, el pH de la arteria umbilical debe ser inferior a 7 y el exceso de base (EB) mayor de -12 (Carter et al, 1993).

Estudios realizados en neonatos con asfixia sometidos a tratamiento con fenobarbital (Gal et al, 1984) o teofilina (Gal et al, 1982) han demostrado que se produce una disminución en la eliminación de estos fármacos. Dos situaciones clínicas que producen hipoxia neonatal y que se dan frecuentemente en el neonato son el síndrome de dificultad respiratoria y el síndrome de aspiración de meconio (SAM). Asimismo, existen otras dos situaciones no relacionadas con la hipoxia, como es la ventilación mecánica y la fibrosis quística, que pueden alterar la farmacocinética de los medicamentos.

El síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante es la principal patología respiratoria entre los recién nacidos. También recibe el nombre de “enfermedad de membrana hialina” (EMH). Se debe a una ausencia o deficiencia de surfactante, fosfolípido que reviste los alvéolos en condiciones normales. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y afecta a un 60-80% de los neonatos menores de 30 semanas de gestación. Los signos y síntomas de la EMH incluyen quejido respiratorio, tiraje, taquipnea e hipoxia que se inician poco después del nacimiento.

La asfixia perinatal o hipoxemia, de la que se acompaña este síndrome, puede afectar profundamente a la función renal. De hecho, la hipoxemia grave o prolongada causa oliguria y suele acompañarse de situaciones como hipotensión, hipovolemia, acidosis metabólica y respiratoria que también pueden influir en la función renal. En presencia de hipoxemia puede existir una disminución de la presión arterial con una posterior disminución también, en la perfusión del área esplénica y formación de edema de la mucosa gastrointestinal.

El meconio es la primera descarga intestinal del recién nacido. Suele ser de color verdoso y está constituido por células epiteliales, mucus y bilis. El síndrome de aspiración meconial consiste en una aspiración intrauterina por parte del feto de líquido amniótico contaminado con meconio antes del parto o durante el mismo. Puede determinar una obstrucción de las vías aéreas, interferir con el intercambio gaseoso, aumentar las resistencias vasculares pulmonares o producir una dificultad respiratoria grave. El riesgo de aspiración meconial aumenta con la postmadurez (mayor de 42 semanas). En un 10-20% aparece neumotórax o un neumomediastino. El tratamiento de soporte incluye aspiración endotraqueal y corrección

de la hipoxia y acidosis, entre otros (Pursley et al, 1995).

Ciertos estados patológicos como el shock y la sepsis contribuyen a disminuir de forma efectiva el flujo sanguíneo y la funcionalidad de muchos órganos produciendo alteraciones farmacocinéticas. Un factor adicional que puede producir cambios fisiológicos con impacto en la eliminación de algunos fármacos es la ventilación mecánica. Esta se utiliza para tratar o prevenir la insuficiencia respiratoria puesta de manifiesto por hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Existen varios tipos de ventilación mecánica:

- Ventilación controlada: el paciente no respira de forma espontánea.
- Ventilación asistida: es una respiración que inicia el paciente y completa el respirador.
- Ventilación a demanda intermitente (IMV): el paciente recibe ciclos respiratorios con una frecuencia determinada, aunque puede generar espontáneamente sus propias respiraciones.
- Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP): No se suministran respiraciones, sino que el paciente respira contra una presión de distensión constante.
- Ventilación de alta frecuencia (VHF): utiliza frecuencias respiratorias de 150 a 300 respiraciones por minuto que son enviadas por el respirador a través de un oscilador.

Los efectos de la ventilación mecánica se resumen en una disminución del gasto cardíaco por disminución del retorno venoso sistémico, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo renal, hepático y en general, visceral. La disminución del gasto cardíaco puede llegar hasta el 35 % estando disminuidos además el volumen de eyección, la geometría ventricular, la presión de llenado ventricular y la resistencia vascular pulmonar (Perkins et al, 1989).

Las alteraciones de la hemodinámica renal pueden llegar hasta un 32 % manifestándose con una disminución del flujo sanguíneo renal, de la velocidad de filtración glomerular, del flujo urinario, de la fracción de excreción de sodio y del aclaramiento de agua libre.

Aquellos fármacos en los que su aclaramiento depende del flujo sanguíneo renal pueden estar afectados. Ejemplos de fármacos cuyo aclaramiento depende de la velocidad de filtración glomerular son la vancomicina, digoxina, antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos (Perkins et al, 1989). La disminución del flujo sanguíneo puede disminuir

además la secreción tubular como ocurre con la digoxina, furosemida, procainamida y penicilina. Al disminuir el flujo sanguíneo renal aumentan los procesos de reabsorción tubular. Al disminuir el volumen de orina, el fármaco en el filtrado se concentra y aumenta el gradiente de absorción.

1.2.3. Enfermedades cardiovasculares

La insuficiencia cardíaca congestiva puede provenir de defectos anatómicos o, con menor frecuencia, de una insuficiencia funcional. El ductus arteriosus persistente en el prematuro es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca congestiva en el período neonatal. Otras causas anatómicas son la comunicación intraventricular, el síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo o coartación aórtica. La causa funcional puede provenir de miocardiopatías, fístulas arteriovenosas y taquicardias paroxísticas (Pursley et al, 1995).

La insuficiencia cardíaca congestiva puede afectar la absorción gastrointestinal, bien por originar edema o bien por alteraciones hemodinámicas, como las derivaciones del flujo sanguíneo de los órganos al corazón.

El ductus arteriosus es una conexión vascular fetal entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente. En el útero, el ductus sirve para permitir a la mayor parte del flujo sanguíneo que sale del ventrículo derecho saltarse la circulación pulmonar y fluir directamente en la aorta descendente. Esta sangre deprivada de oxígeno se dirige hacia la placenta que es donde se reoxigena. Después del nacimiento se produce una constricción espontánea del ductus, redirigiéndose el flujo sanguíneo hacia los pulmones, órganos que asumen la oxigenación. Entre los factores cruciales para el cierre de estos vasos destaca la tensión de oxígeno, la concentración de prostaglandinas y la masa muscular disponible.

En prematuros existen altas concentraciones de prostaglandinas, así como una inmadurez del ductus y del sistema respiratorio, factores que contribuyen a mantenerlo abierto. Se trata, por tanto de una derivación izquierda derecha que origina una sobrecarga ventricular izquierda, un aumento de la presión ventricular izquierda al final de la diástole, un aumento de la presión atrial izquierda y un fallo cardíaco congestivo que contribuye a la patogénesis de la enfermedad pulmonar.

Las consecuencias fisiológicas del ductus son hipoxia, hipoperfusión, sobrecarga de fluidos e hipercapnia que a su vez, producirán alteraciones en el comportamiento farmacocinético de muchos fármacos. El ductus arteriosus puede originar una disminución en el flujo sanguíneo renal y hepático dando lugar a una ulterior reducción en la capacidad de eliminación de los fármacos. Para aquellos fármacos que se distribuyen principalmente en el agua corporal y, como consecuencia de la sobrecarga de fluidos, es de esperar un aumento en el volumen de distribución. También, la presencia de acidosis puede disminuir la unión a proteínas plasmáticas y aumentar el volumen de distribución, como ocurre con la teofilina. Para aquellos fármacos con un pka cercano a 7,4 como el fenobarbital, es de esperar que la hipercapnia produzca un aumento en el volumen de distribución. Otros fármacos que ven alterada su farmacocinética en el ductus son digoxina, fentanilo, gentamicina e indometacina (Gal et al, 1993).

El edema es una manifestación clínica que se presenta cuando hay un aumento de líquido en el compartimiento intersticial, y que se caracteriza por retención de sodio y agua por aumento de la aldosterona. Suele ser la manifestación de un trastorno clínico primario como la insuficiencia cardíaca o por enfermedades renales, como el síndrome nefrótico o la insuficiencia renal aguda. Otras causas de edema neonatal son el shock grave, la hipoxia, el estrés al frío, la hipoproteinemia grave por insuficiencia hepática, enteropatía perdedora de proteína, anemia hemolítica y causas metabólicas (fibrosis quística, hiperaldosteronismo, etc).

Existe un edema fisiológico que se observa frecuentemente durante la primera semana de vida y que no se relaciona con trastornos patológicos. Se cree que es debido a un aumento excesivo de líquido previo a la diuresis fisiológica, cursando con una permeabilidad capilar aumentada y una presión coloidooncótica disminuida. Habitualmente se resuelve durante la primera semana de vida. La principal consecuencia del edema es el aumento del volumen extracelular que trae consigo un aumento del volumen de distribución para aquellos fármacos hidrosolubles.

El shock se define como un fracaso del gasto cardíaco para sobrevenir a las necesidades metabólicas de los tejidos corporales. Cuando la causa es de origen infeccioso se conoce como shock séptico. Los signos típicos del shock incluyen leucocitosis, fiebre, taquipnea,

taquicardia e hipoperfusión en los órganos. La respuesta metabólica inicial del organismo es la aparición de un estado hiperdinámico, por liberación de catecolaminas, con aumento del gasto cardiaco, consumo de oxígeno y aumento de glucosa. Existen también pérdidas de nitrógeno como consecuencia de la producción de proteínas de fase aguda, macrófagos y linfocitos. Existe por tanto una inhibición en la utilización de oxígeno y nutrientes.

La respuesta cardiovascular consiste en una vasodilatación que el organismo intenta compensar con una taquicardia. Existe depresión miocárdica, mayor pérdida de fluidos pudiendo llegar a producirse un fallo multiorgánico donde pulmón, riñón e hígado son los órganos principalmente afectados (Barron, 1993). Cuando existe un fallo circulatorio y cardiaco agudo los mecanismos compensatorios homeostáticos intentan asegurar el flujo sanguíneo máximo en órganos vitales, como el corazón y cerebro, a expensas de tejidos periféricos y órganos de eliminación. La disminución del flujo sanguíneo hepático y renal junto con la hipoxemia, las alteraciones de fluidos y electrolitos, desequilibrios ácido-base y cambios en la unión a proteínas plasmáticas, alteran el perfil farmacocinético de gran número de medicamentos.

1.2.4. Enfermedades renales

Todas las situaciones capaces de modificar la hemodinámica renal pueden retrasar la maduración del riñón o reducir temporalmente una función renal ya de por sí disminuida. A este respecto, el riesgo de insuficiencia renal y sus consecuencias en la eliminación de los fármacos aumentan en condiciones tales como anoxia perinatal, desnutrición, hipotensión como consecuencia de distrés respiratorio, ductus arteriosus persistente, sepsis, insuficiencia cardiaca, diarrea y deshidratación (Morselli, 1989).

El riñón del neonato es muy sensible a la privación de oxígeno. En términos de excreción renal de fármacos, un episodio hipóxico leve de corta duración afecta principalmente a las funciones tubulares, y puede estar seguido, en condiciones de hipocapnia, por un aumento en la diuresis. Sin embargo, un episodio de mayor duración puede afectar a la filtración glomerular debido a una disminución persistente en la perfusión renal, dando lugar posteriormente a oliguria (Dauber et al, 1976).

En todas estas situaciones es de esperar una reducción en el aclaramiento de aquellos fármacos eliminados por vía renal. En aquellos casos en los que sea necesario un diurético es de esperar una limitada respuesta debido a las bajas velocidades de filtración glomerular y a la inmadura función tubular. Además, para aquellos fármacos, como la furosemida, que se unen mucho a proteínas plasmáticas y que ejercen su acción de forma intraluminal, la presencia de proteínas en el filtrado urinario puede reducir considerablemente la fracción libre de fármaco y por ello, su efecto.

1.2.5. Desnutrición

Cuando existe una disminución en el aporte de sustratos durante la primera fase del embarazo puede afectarse el crecimiento del feto desde el inicio, con lo que éste tendrá menor tamaño y menor peso, produciéndose malnutrición fetal con alteración proporcional del crecimiento (simétrica). Si esta disminución ocurre durante el último tercio de la gestación no se producirá un cúmulo de sustancias de reserva fetales, principalmente la síntesis de tejido adiposo, que el feto necesita para adaptarse a la vida extrauterina. La alteración del crecimiento será asimétrica. Entre estos dos casos extremos, existen también situaciones intermedias cuya severidad depende del tiempo y de la intensidad de la privación.

Desde el punto de vista práctico, se considera retraso en el crecimiento intrauterino cuando el feto o recién nacido presenta un peso que está en más de dos desviaciones estándar por debajo de la media o por debajo del percentil 10. El peso ha sido el indicador nutricional neonatal más utilizado hasta el momento y se ha considerado como el parámetro de referencia de la valoración del estado nutricional. Atendiendo al peso, los neonatos se suelen dividir en tres grupos:

- Peso elevado para la edad gestacional (PEEG): Cuando el peso se sitúa por encima del percentil 90.
- Peso adecuado a la edad gestacional (PAEG): Cuando se sitúa entre los percentiles 10 y 90.
- Bajo peso para la edad gestacional (BPEG): cuando el peso se sitúa por debajo del percentil 10.

Los cambios farmacocinéticos en la desnutrición se producen a nivel de todos los procesos del ADME (Krishnaswamy, 1989). Puede existir disminución en la absorción como consecuencia de cambios en la mucosa, motilidad, vaciado gástrico o por fenómenos de malabsorción. Los cambios en la composición corporal, como el aumento en el agua extracelular o la disminución de proteínas somáticas y viscerales, se traducirán en alteraciones en la distribución y unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. El riñón también es susceptible a los cambios en la ingesta dietaria de proteínas y calorías existiendo una relación entre la desnutrición proteico - calórica y la función renal (Henderson et al, 1986). La función hepática se encuentra disminuida, estando alteradas algunas vías metabólicas responsables de la metabolización de determinados fármacos.

2. FARMACOLOGÍA DE LA GENTAMICINA EN EL NEONATO

La gentamicina es un aminoglucósido aislado por Weinstein en 1963 del género Micromonospora. Químicamente es un aminoglucósido con aminociclitol del grupo de la desoxiestreptamina, muy soluble en agua pero poco en disolventes orgánicos.

2.1. Farmacodinamia

2.1.1. Características generales

La gentamicina inhibe la síntesis proteica tras su fijación a proteínas ribosómicas específicas de la bacteria teniendo carácter bactericida. Su acción es inhibida en situaciones de anaerobiosis y de bajo pH, al necesitar este antibiótico un transporte activo para acceder al sitio de unión (Dámaso, 1990).

En cuanto a su espectro de actividad, la gentamicina es activa frente a la mayoría de bacilos aerobios gram negativos entre los que se incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia*

coli, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Aeromonas* y *Alcaligenes*. In vitro es activo frente a la mayoría de *S. aureus* y *S. epidermidis*. Los enterococos y algunos estreptococos son sensibles cuando se recurre a la combinación del aminoglucósido con un betalactámico, ya que estos últimos alteran la síntesis de la pared bacteriana facilitando la penetración del aminoglucósido (Dámaso, 1990).

El mecanismo más importante de resistencia a los aminoglucósidos es por inactivación enzimática mediada por plásmidos. Se han descrito más de 20 enzimas capaces de alterar la estructura del aminoazúcar.

2.1.2. Eficacia

La eficacia de los aminoglucósidos depende fundamentalmente de tres factores: la actividad bactericida concentración dependiente, el efecto postantibiótico y la resistencia adaptativa (Bates et al, 1994). Con relación al primer factor, se trata de un fenómeno de proporcionalidad entre la concentración del fármaco a la que son expuestos los microorganismos y la tasa a la que éstos son eliminados. Esta propiedad también la poseen las quinolonas.

Se ha demostrado que si se alcanzan pronto concentraciones plasmáticas de gentamicina superiores a 5 µg/ml, en pacientes con sepsis por gram negativos, se consigue una disminución de la mortalidad si se compara con aquellos pacientes con concentraciones más bajas (Moore et al, 1984). La respuesta clínica al aminoglucósido está estrechamente relacionada con el cociente entre la concentración máxima y la concentración mínima inhibitoria CMI (Moore et al, 1987). Aquellos regímenes que proporcionan niveles séricos menores de 10 veces la CMI se han asociado con la aparición de resistencias en subpoblaciones in vitro e in vivo (Preston et al, 1995). Ha existido controversia acerca de si es la concentración máxima o el área bajo la curva (AUC) el factor determinante en la eficacia de los aminoglucósidos. Presumiblemente, al alcanzar mayores concentraciones pico se incrementa también el AUC.

Otro factor determinante de la eficacia de los aminoglucósidos es el efecto postantibiótico (EPA), definido como la inhibición que se produce del crecimiento bacteriano un tiempo después de que la concentración del aminoglucósido se encuentre por debajo de la CMI (Spivey, 1993). El mecanismo parece que es debido a una unión irreversible del aminoglucósido a la subunidad ribosómica bacteriana, lo que origina un daño no letal. La duración del efecto postantibiótico varía con la concentración, con el tipo de microorganismo, el tipo de antimicrobiano, la duración de la exposición y las combinaciones de antimicrobianos (Zhanet al, 1991). Los EPAs de la gentamicina para *Ps. aeruginosa* están entre 2-8 horas in vivo.

La resistencia adaptativa es un fenómeno consistente en la falta de susceptibilidad de la bacteria al aminoglucósido y que está relacionada con la concentración del antibiótico en el medio. Se ha observado que la susceptibilidad de la bacteria es mayor a medida que aumenta el movimiento del antibiótico a través de la membrana bacteriana. En la primera exposición, el fármaco se une a ciertos lugares en la membrana bacteriana siendo esta unión concentración - dependiente. El fármaco cruza luego la membrana y se une a los ribosomas. Si la cantidad de fármaco en la célula es suficientemente elevada, tiene lugar un efecto bactericida irreversible. Si la primera exposición es subletal, es decir que la concentración no es suficientemente alta, la bacteria regula la captación del aminoglucósido. Las bacterias supervivientes paralizan el paso del fármaco y se hacen resistentes durante un período de tiempo (Preston et al, 1995).

2.1.3. Toxicidad

La toxicidad de los aminoglucósidos se ha asociado a nivel séricos elevados de los mismos en el adulto (concentraciones pico > 10 µg/ml o concentraciones valle > 2 µg/ml). Sin embargo, en el neonato, las consecuencias clínicas de mantener concentraciones pico o valle elevadas son desconocidas. Muy pocos estudios controlados han evaluado la incidencia de toxicidad de los aminoglucósidos en el neonato. Los datos de que disponemos en la actualidad sugieren que el riesgo de toxicidad en neonatos es menor que en adultos (Adelman et al, 1980; Elinder et al, 1983; Bernard, 1981; Eviatar et al, 1981).

La mayoría de autores creen que las concentraciones valle son las que mejor predicen la toxicidad, aunque otros sugieren que son las concentraciones pico o ambas las más útiles. Las dos principales complicaciones asociadas a los aminoglucósidos son la ototoxicidad y la agresión renal en el túbulo proximal.

La ototoxicidad es el resultado de la destrucción de las células ciliadas sensoriales vestibulares y cocleares del oído interno (Brunnett, 1980). Las células pilosas cocleares más susceptibles al daño por los aminoglucósidos son las basales, que responden a sonidos de alta frecuencia y posteriormente se afecta el resto de las células, con lo que los sonidos de baja frecuencia dejan de ser percibidos.

En pediatría se han asociado algunos factores de riesgo a la ototoxicidad producida por gentamicina: insuficiencia renal, administración de diuréticos y concentraciones pico superiores a 12 $\mu\text{g/ml}$ (Echeverría et al, 1978). Sin embargo, diferentes estudios de seguimiento a largo plazo, utilizando la audiometría clásica, no han demostrado una disminución en la agudeza auditiva entre grupos de neonatos tratados con aminoglucósidos y sus controles (Einchenwald, 1966; Finitzo-Hieber et al, 1979). En un estudio, en el que se controlaron las concentraciones séricas de gentamicina, éstas fueron de 3,6 $\mu\text{g/ml}$, lo que indica que se utilizaron dosis muy bajas para que pudieran producir ototoxicidad (Finitzo-Hieber et al, 1979). Por el contrario, Bernard (1981) demostró cambios en los potenciales acústicos en neonatos tratados con aminoglucósidos frente a los no tratados.

El desarrollo de la audiometría mediante potenciales evocados acústicos ha permitido examinar de forma objetiva la función coclear en el período neonatal. Los potenciales evocados definen lesión endococlear cuando existe un aumento del umbral de aparición de la onda V. En un estudio en 200 neonatos tratados con gentamicina se observó que la incidencia de potenciales evocados anormales aumentaba conforme se prolongaba el tratamiento, pasando del 4,5 % en pacientes tratados durante menos de 7 días hasta el 33% en pacientes tratados durante 10 a 30 días (Chayasirisobhon et al, 1996).

En la mayoría de estudios es difícil incriminar sólo al aminoglucósido como agente causante de la pérdida de audición ya que coexisten otros factores de riesgo, como asfixia, hiperbilirrubinemia, hemorragia intracraneal, hipotermia, exposición al ruido de la incubadora y administración de otros fármacos ototóxicos (Anagnostakis et al, 1982). Tampoco está

claro si el potencial ototóxico está relacionado con la concentración pico o valle o con el área bajo la curva de niveles de gentamicina.

En cuanto a la nefrotoxicidad, la gentamicina alcanza las células tubulares renales produciéndose su acumulación intracelular en el córtex renal. Esta se acompaña de una inhibición de las fosfolipasas intracelulares en los túbulos proximales permitiendo una mayor concentración de los fosfolípidos en los lisosomas y dilatando los mismos. Cuando se alcanza un nivel umbral, los lisosomas se rompen, lo que resulta en la muerte celular y necrosis tubular. Clínicamente, la toxicidad es reversible y se caracteriza por una reducción en la filtración glomerular dando lugar a diferentes grados de insuficiencia renal (Barclay et al, 1994).

A pesar de que la nefrotoxicidad de la gentamicina se ha podido demostrar ampliamente en adultos, no se puede decir lo mismo en los neonatos, donde los estudios son limitados y a menudo contradictorios. La experiencia clínica de muchos neonatólogos indica que la nefrotoxicidad, manifestada a través de elevaciones de la creatinina o urea sérica y/o cilindruria o proteinuria, es infrecuente, usualmente transitoria y generalmente asociada a duraciones de tratamiento superiores a diez días, a dosis excesivas o a ambas (McCracken, 1986).

En general, el marcador más utilizado para la insuficiencia renal es la elevación de la creatinina que es menos sensible que la actividad enzimática urinaria. Un hecho diferencial del neonato es que hay una disminución progresiva en la creatinina sérica desde el nacimiento, por lo que es difícil evaluar una nefrotoxicidad por gentamicina, si se toma como criterio un aumento de la creatinina. Lo que se ha podido comprobar es que la disminución de la creatinina no es tan pronunciada en pacientes tratados con gentamicina frente a los controles (Elinder et al, 1983; Feldman et al, 1982, Androniku et al, 1996).

Otros marcadores de nefrotoxicidad en niños expuestos a aminoglucósidos son los niveles de enzimas urinarios como la alanino aminopeptidasa, β -glucuronidasa; N-acetil- β -glucosaminidasa y muramidasa (Adelman et al, 1980; Tessin et al, 1982; Adelman et al, 1987). Habitualmente se produce un aumento de estos enzimas indicativo de alteraciones en la función tubular. También se ha valorado la nefrotoxicidad de la gentamicina en el neonato midiendo la elevación en la fracción de excreción de sodio (Giapros et al, 1995).

En diversos estudios no se ha observado nefrotoxicidad de la gentamicina en el neonato. En 1970, McCracken et al., estudiaron la toxicidad de la gentamicina en 42 neonatos no observándose toxicidad renal en ninguno de ellos. Tessin et al (1982) estudiaron 13 neonatos de edades gestacionales entre 31 y 42 semanas tratados con gentamicina durante 3 a 7 días. La dosis empleada fue de 2,5 mg/kg/18h im, ajustando la dosis a las concentraciones séricas de gentamicina obtenidas cada 48 horas. Los valores de urea y de β_2 -microglobulina no indicaron disminución de la velocidad de filtración glomerular ni alteración de la función renal.

Más tarde, Landers et al (1984) evaluaron la función renal de 22 neonatos de bajo peso (700-1400 g) que recibieron gentamicina en dosis de 2,5 mg/kg cada 12 ó 18 horas. A pesar de la elevada incidencia de niveles séricos superiores a 2 μ g/ml, la función renal maduró normalmente, la creatinina sérica disminuyó y el aclaramiento de creatinina aumentó de forma progresiva conforme avanzaba la edad conceptual. No se evidenció tampoco nefrotoxicidad por aumento de la β_2 -microglobulina. Por último, Gal et al (1990) estudiaron 100 neonatos de 25-44 semanas de edad gestacional, con objeto de valorar la eficacia de una dosis de carga de 5 mg/kg de gentamicina no evidenciándose toxicidad.

Por el contrario, en otros estudios se ha observado nefrotoxicidad. En 1980, Adelman et al. observaron un aumento de enzimas urinarias en neonatos tratados con gentamicina lo que refleja una agresión tubular subclínica ya que no se manifestó con aumentos en la urea o creatinina sérica. Más tarde, en un estudio en el que se evaluó la función renal en 50 niños tratados con aminoglucósidos se observó nefrotoxicidad en 7 niños. Se produjo un aumento en la creatinina sérica de 0,4 mg/dl o más, una disminución del índice creatinina orina/ creatinina sérica, un aumento en el enzima N-acetilglucosamina, y un aumento en la fracción de excreción de sodio. De esos 7 niños, cuatro recibieron también otros fármacos potencialmente nefrotóxicos como furosemida, indometacina o meticilina. La duración del tratamiento se correlacionó directamente con la fracción de excreción de sodio e inversamente con el índice creatinina orina / creatinina sérica. Por el contrario, no hubo correlación entre la duración del tratamiento y la concentración urinaria de N-acetilglucosamina. Esta misma se correlacionó con la concentración pico de gentamicina (Itsarayoungyuen et al, 1982).

Otros autores estudiaron la función renal de 22 neonatos que recibieron gentamicina y comprobaron que en 7 de ellos las concentraciones de creatinina habían aumentado durante el primer mes de vida, atribuyéndolo a toxicidad por este antibiótico (Feldman et al, 1982). También, las concentraciones de alanina - aminopeptidasa urinaria aumentaron en 12 de los 13 neonatos tratados con gentamicina debido a toxicidad en las células del túbulo proximal (Tessin et al, 1982). Elinder et al (1983) encontraron aclaramientos más bajos de creatinina y mayor fracción de excreción de sodio y de β_2 -microglobulina en 10 neonatos tratados con gentamicina. Los autores concluyen que tanto la filtración glomerular como la reabsorción tubular de gentamicina se ve afectada durante el tratamiento con el antibiótico, aunque este efecto es reversible.

En otro estudio, se midió la excreción de N-acetil- β -glucosaminidasa en 107 prematuros que recibieron amikacina o gentamicina frente a otros 26 que recibieron cloramfenicol. La tasa de excreción fue mayor para los niños tratados con gentamicina que para los tratados con amikacina o cloramfenicol. La enzimuria no aumentó con la duración de la terapia, con la dosis total acumulada de aminoglucósido o con los niveles valle de gentamicina (Rajchgot et al, 1984). Otro estudio realizado por Adelman et al (1987) demostró que los neonatos tratados con gentamicina tenían menor disminución en las concentraciones de creatinina que los controles. No observaron relación entre la incidencia de nefrotoxicidad y concentraciones pico o valle de la gentamicina.

También existe controversia sobre la incidencia de nefrotoxicidad en relación con el método de administración de la gentamicina. Un estudio ha demostrado un aumento de la nefrotoxicidad tras su administración continua (Giacoaia et al, 1986), mientras que otro ha demostrado que este tipo de administración no tiene mayor riesgo que la administración intermitente (Colding et al, 1992).

No se sabe con certeza por qué existe menor nefrotoxicidad de la gentamicina en neonatos que en adultos. Estudios en animales han sugerido que la distribución del flujo sanguíneo en las nefronas corticales más profundas, como ocurre en el neonato, hace posible salvaguardar las nefronas superficiales de la acumulación de la gentamicina (Cowan et al, 1980; Heinmann, 1983).

La causa de la controversia en la incidencia de nefrotoxicidad está, según algunos autores, en la naturaleza de los pacientes estudiados, las distintas dosificaciones empleadas, la presencia o ausencia de factores de riesgo y de los criterios empleados para definir la nefrotoxicidad (Adelman et al, 1987). Los neonatos a término y también los prematuros están en fase de maduración renal, existiendo un aumento progresivo en la velocidad de filtración glomerular postnatal, especialmente después de las 34 semanas de gestación. Este aumento en la filtración glomerular puede neutralizar el efecto que tiene la gentamicina de disminución de la función renal.

Por último, los cambios en la función renal que ocurren en el neonato no pueden atribuirse sólo al uso del aminoglucósido. Existen muchas situaciones patológicas que empeoran la función renal como sepsis, acidosis, hipoxia, hipotensión, estado de hidratación, tratamiento con otros agentes nefrotóxicos, etc.

También se han descrito otros efectos adversos de la gentamicina, fundamentalmente efectos tóxicos a nivel de la placa neuromuscular del recién nacido. El bloqueo neuromuscular revierte con anticolinesterásicos y calcio y se produce con mayor frecuencia en pacientes que también reciben agentes bloqueantes neuromusculares. Otros efectos más raros son reacciones de hipersensibilidad o elevación transitoria de los enzimas hepáticos (Riff et al, 1982).

2.1.4. Indicaciones

Los antimicrobianos se emplean ampliamente en el período neonatal. Se calcula que el 5% de recién nacidos son tratados con antibióticos en los primeros días de vida, pudiendo incrementarse su uso hasta el 70% en UCI (Lesko et al, 1990). Su gran difusión se justifica por la elevada frecuencia, morbilidad y mortalidad de las infecciones neonatales. Se calcula que el 2% de los fetos se infecta en el útero y que el 10% de los recién nacidos lo hacen durante el parto o el primer mes de vida. Así, en muchos casos, ante la menor sospecha de infección se inicia tratamiento antibiótico. La mortalidad guarda estrecha relación con la generalización del proceso infeccioso, evolución que es favorecida por el escaso desarrollo del sistema de defensa del recién nacido, en particular del pretérmino (menos de 37 semanas de edad gestacional) y del recién nacido de bajo peso (< 2500 g). En tales

circunstancias no es inusual que la muerte sobrevenga rápidamente en horas o días a pesar de realizar un diagnóstico y tratamiento correctos.

Los problemas que plantea el uso de antimicrobianos en el recién nacido vienen dados por los fracasos terapéuticos debidos al retraso en el diagnóstico, a las resistencias crecientes de ciertos microorganismos y a los limitados datos disponibles sobre la farmacocinética y toxicidad de muchos de estos fármacos. El retraso en el diagnóstico viene condicionado por la limitada expresividad clínica y las dificultades en la confirmación etiológica. Efectivamente, la clínica de las infecciones neonatales, especialmente la de las formas graves y más comunes (sepsis, meningitis, neumonía...), puede ser poco aparente y confundirse con otros problemas de esta edad (Brines et al, 1997). La indicación más frecuente de la gentamicina es la sospecha de sepsis.

2.1.4.1. Sepsis neonatal

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteriemia, hemocultivo y capa leucocítica en el primer mes de vida. Se han descrito dos patrones de presentación en el período neonatal: la sepsis precoz y la tardía. La primera se presenta de forma fulminante, multisistémica, en los tres primeros días, y está relacionada sobre todo con complicaciones obstétricas, como rotura prematura de membranas (más de 18 horas), corioamnionitis, fiebre materna y prematuridad. La forma tardía ocurre después de 72 horas. Entre los factores predisponentes se encuentran: parto prematuro, rotura precoz de las membranas, fiebre materna u otros signos de corioamnionitis, colonización materna por estreptococos del grupo B, catéteres permanentes y la intubación endotraqueal.

Los síntomas más frecuentes son dificultad para la alimentación, letargia, apnea, vómitos y diarrea. Los signos son taquipnea, dificultad respiratoria, distensión abdominal, cianosis, íleo, pústulas, petequias, púrpura, onfalitis y convulsiones. Signos relacionados con una mayor probabilidad de que exista infección son la presencia de una leucopenia inferior a $5.000/\text{mm}^3$, una cifra de neutrófilos por debajo de $1.000/\text{mm}^3$, y una relación de neutrófilos inmaduros (en banda) y neutrófilos totales superior a 0,2.

Cuando se sospecha la presencia de sepsis, hay que iniciar el tratamiento antes de tener los resultados de los cultivos. Los recién nacidos con alto riesgo de sepsis o aquellos en los que se sospecha este diagnóstico, deben ser tratados contra los gérmenes más probables: estreptococos del grupo B, estafilococo coagulasa (-), *Streptococcus faecalis* y *E. coli*. En este grupo se recomienda utilizar ampicilina más un aminoglucósido, habitualmente gentamicina, como tratamiento inicial. La ampicilina se usa por su eficacia contra los estreptococos, *Listeria monocytogenes*, enterococos y algunos gérmenes gram negativos. La gentamicina ejerce un efecto sinérgico con la ampicilina y, por ello, se mantiene en el tratamiento.

2.1.4.2. Meningitis

Los estreptococos del grupo B y *Escherichia coli* son los responsables del 70 % de los casos de meningitis neonatal. El resto están provocados por *Listeria monocytogenes*, diversos gram positivos y gram negativos, *H. influenzae* y anaerobios. El tratamiento empírico se suele realizar con ampicilina junto a cefotaxima. La gentamicina suele utilizarse asociada a ampicilina durante la primera semana en infecciones por *Listeria* o a cefotaxima, también durante la primera semana, en infecciones por *E. coli*.

La mala difusión de la gentamicina en el espacio cefalorraquídeo, una vez administrada por vía general, puede hacer que la actividad bactericida del antibiótico sea inadecuada y por lo tanto que no sea el antibiótico de elección. Tampoco se ha demostrado la utilidad del tratamiento con gentamicina intratecal o intraventricular.

2.1.4.3. Infecciones respiratorias

Las neumonías pueden ser congénitas, de origen perinatal y de tipo nosocomial. Las primeras son debidas a aquellos agentes infecciosos capaces de atravesar la placenta como enterovirus, *Mycoplasma*, etc. Las de origen perinatal se asocian a la ingestión de líquido amniótico infectado a menudo por una rotura precoz de membranas (síndrome de aspiración meconial) y suelen estar provocadas por gérmenes de la flora vaginal (estreptococos grupo B, *E. coli*, otras bacterias gram negativas, estafilococos y algunos virus). En la neumonía nosocomial adquirida después del parto los gérmenes más habituales son estafilococos,

enterobacterias gram negativas y algunos virus. El tratamiento suele realizarse con una penicilina más un aminoglucósido.

En el caso de enfermedad por membrana hialina, aparte del tratamiento de soporte (oxigenoterapia, reposición terapéutica del surfactante, terapéutica electrolítica, etc.) debe considerarse la cobertura antibiótica con ampicilina más un aminoglucósido, tras obtener los cultivos apropiados, ya que en la neumonía, los síntomas y el cuadro radiológico pueden ser muy parecidos a los de la EMH. Si la clínica y los exámenes complementarios demuestran que la infección es improbable y que los cultivos son negativos, puede interrumpirse la administración al cabo de 72 horas.

2.1.4.4. Enterocolitis necrotizante

Se trata de una lesión de la mucosa que permite la invasión de la pared intestinal y del torrente sanguíneo por la flora intestinal con las subsiguientes sepsis y perforación. Como factores causantes se han descrito la isquemia, invasión bacteriana o vírica y la administración de medicaciones o fórmulas alimenticias hipertónicas.

Generalmente se acompaña de diarrea sanguinolenta, distensión abdominal junto con un aspirado gástrico sanguinolento o bilioso. Otros signos frecuentes son la inestabilidad en la temperatura, el íleo, la apnea y la letargia. Las alteraciones clínicas y de laboratorio incluyen shock, coagulación intravascular diseminada (CID) y alteraciones hematológicas y electrolíticas. La presencia de neumatosis intestinal en una radiografía abdominal confirma el diagnóstico. El tratamiento antibiótico suele realizarse con clindamicina y gentamicina con objeto de cubrir bacterias anaerobias y entéricas.

2.1.4.5. Onfalitis

El cordón umbilical desvitalizado es un excelente medio de cultivo para muchas bacterias. De hecho, es colonizado inmediatamente después del parto por la flora local, siendo frecuentes las infecciones por estreptococos y estafilococos. La infección puede dar lugar a peritonitis y émbolos sépticos en diversos órganos. Si existe una verdadera onfalitis, debe valorarse la posibilidad de sepsis mediante la realización de cultivos.

Como en el caso de la sepsis, se inicia el tratamiento con antibióticos vía iv antes de disponer del resultado de los cultivos. Dado que el estafilococo es un agente causal frecuente se recomienda utilizar cloxacilina junto con gentamicina durante 7-10 días.

2.1.4.6. Infecciones de vías urinarias

Son frecuentes en el recién nacido y el germen más frecuente es *Escherichia coli* (70%). Pueden ser secundarias a sepsis o constituir el foco primario de infección. El diagnóstico se basa en el análisis y cultivo de la orina obtenida mediante una sonda vesical o una cateterización estéril. El tratamiento inicial recomendado consiste en ampicilina y un aminoglucósido. Tras la curación deben realizarse estudios ecográficos y radiográficos de las vías urinarias.

2.1.4.7. Otras infecciones

La gentamicina también es útil en otras infecciones neonatales como osteomielitis, conjuntivitis, infecciones de piel, infecciones nosocomiales, etc.

2.2. Farmacocinética

Los primeros datos sobre la farmacocinética de la gentamicina en el neonato aparecen en los años 60. Uno de los primeros estudios fue el de Klein et al (1964), seguido por algunos estudios europeos (Forti et al, 1968; Rosaschino et al, 1968). El trabajo de más relevancia en los años 60, se llevó a cabo en la Unidad de Farmacología Pediátrica del Children's Memorial Hospital de Oklahoma (Nunnery et al, 1969). En el estudio participaron 38 neonatos y lactantes, y obtuvieron una concentración pico media de 1,8 µg/ml al tercer día de tratamiento, alcanzado 30 minutos después de una dosis de 0,4 mg/kg cada 8 horas.

Posteriormente, McCracken et al (1970) estudiaron la farmacocinética de la gentamicina tras la administración de una dosis de 1,5 mg/kg/8-12 h en 42 neonatos. Comprobaron que la semivida media de eliminación de la gentamicina era mayor en prematuros que en neonatos a término, pero sólo durante la primera semana de vida. A partir de este período, las semividas medias eran similares y se iban aproximando a las descritas en el adulto. A este

estudio le siguió otro de valoración de excreción urinaria de la gentamicina, en el que se observó una relación directa con el aclaramiento de creatinina (McCracken et al, 1971a). Otros autores encontraron que la tasa de excreción urinaria era baja durante los primeros días, pero que aumentaba después de algunos días de vida (Andersen et al, 1972).

Ya que la gentamicina no se absorbe por vía oral, ni se metaboliza, ni se une significativamente a proteínas plasmáticas, lo que caracteriza el perfil farmacocinético de este antibiótico es su eliminación renal, esencialmente por filtración glomerular. Por ello, todas aquellas situaciones fisiológicas, patológicas o farmacológicas que afectan a la función renal pueden modificar su comportamiento farmacocinético. Se han realizado amplias revisiones sobre los factores que influyen en la farmacocinética de los aminoglucósidos (Pechere et al, 1979; Barza et al, 1978). La farmacología de los aminoglucósidos en pediatría ha sido revisada por Blunier et al (1983) y durante el período neonatal por Riff et al (1982) y por Fisk (1993).

2.2.1. Absorción y vías de administración

Las vías más utilizadas para la administración de la gentamicina en el neonato son la intravenosa (iv) e intramuscular (im) y rara vez, la intratecal. En cuanto a la vía iv, la infusión en bolo y la infusión rápida en 3-5 minutos no son recomendables porque se obtienen concentraciones pico muy altas con riesgo de ototoxicidad, existiendo además peligro de bloqueo neuromuscular y parada cardiorrespiratoria (Riff et al, 1982). Tampoco se recomienda la infusión continua por mayor riesgo de nefrotoxicidad y porque no tiene ningún fundamento terapéutico. El método de administración recomendado es la infusión intermitente en 20-30 minutos utilizando una bomba de infusión volumétrica a velocidad constante. (Phelps et al, 1996). Las soluciones compatibles para su dilución son suero salino, suero glucosado, ringer y ringer lactato siendo estable la mezcla 24 h a temperatura ambiente.

Además de las recomendaciones en cuanto a la velocidad de administración se ha de extremar la precaución a la hora de la preparación de la dosis previa a su administración. Concentraciones pico de 18,3 µg/ml y valle de 5,2 µg/ml se obtuvieron en un neonato al que se le administró por error una dosis 4 veces superior al preparar la misma con una vial más

concentrado (Murphy et al, 1996).

Tras administración intramuscular, la gentamicina se absorbe de forma rápida y completa, alcanzando la concentración máxima entre los 30 y 120 minutos después de la inyección. Sin embargo, por dicha vía puede presentar retrasos en la absorción, debido sobre todo a la vasoconstricción que se desarrolla como mecanismo de compensación a la hipotensión que aparece en pacientes con sepsis. Esto puede dar lugar a la obtención de concentraciones no eficaces de aminoglucósido. Asimismo, su absorción a nivel intramuscular puede quedar alterada por la administración repetida del fármaco en el mismo lugar de inyección, lo que puede dar lugar a fibrosis muscular. También puede quedar alterada por la limitada superficie total del músculo en contacto con la solución administrada y por la reducida actividad muscular. Los neonatos que estén recibiendo agentes bloqueantes neuromusculares como el pancuronio, pueden tener una insuficiencia relativa de contracciones musculares, que puede producir una disminución de la velocidad de absorción del antibiótico, tras su administración intramuscular (Besunder et al, 1988b).

En uno de los primeros estudios en neonatos se comprobó que las concentraciones máximas de gentamicina tras administración iv, fueron mayores que cuando se administró por vía im (Riff et al, 1971). Otro autor estudió la influencia de la vía de administración en la farmacocinética de distintos antibióticos en el neonato. Observó que la $C_{m\acute{a}x}$ obtenida por vía iv fue $7,7 \pm 2,4$ frente a $6,1 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ por vía im, existiendo diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la concentración valle y a los parámetros farmacocinéticos obtenidos por ambas vías no existieron diferencias significativas (Mullhall, 1985). Sin embargo, en otro estudio, se ha observado una semivida media más corta cuando se administra la gentamicina por vía iv (McCracken et al, 1971b). Otros autores no pudieron demostrar diferencias en la semivida media de eliminación o en el aclaramiento de la gentamicina administrada por vía iv o im (Paisley et al, 1973).

La administración de gentamicina por vía intratecal en dosis de 1-2 mg a niños con meningitis produce altas concentraciones lumbares durante 4-6 horas. Sin embargo, las concentraciones alcanzadas en fluido ventricular son muy bajas, y como existe una alta incidencia de ventriculitis en este tipo de pacientes, es por lo que no se recomienda dicha administración. Además, se ha demostrado que no es más efectiva que el tratamiento sistémico (Riff et al, 1982).

La vía oral, para infecciones sistémicas, es impracticable ya que los aminoglucósidos son moléculas altamente polares que se absorben de forma deficiente después de su administración por esa vía. En enfermedades gastrointestinales (enteropatías, perforaciones, etc.) o en insuficiencia renal pueden alcanzar concentraciones detectables por los procedimientos analíticos habituales, pero que suelen ser insuficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas. Algunos autores han estudiado la absorción por vía oral de la gentamicina en la enterocolitis necrotizante comprobando que no se absorbe de forma significativa para resultar tóxica o terapéutica (Grylack et al, 1982; Miranda et al, 1984) aunque en algunos pacientes se alcancen concentraciones elevadas (Bhat et al, 1984).

2.2.2. Distribución

La gentamicina, por su naturaleza polar, se distribuye principalmente en fluidos extracelulares como plasma, líquido sinovial, peritoneal, pleural, ascítico, pericárdico, y más lentamente a bilis, heces, próstata y líquido amniótico, así como a tejidos bien perfundidos como riñón, hígado y pulmones (Zaske, 1992). Los aminoglucósidos no se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (< 30%).

No alcanzan concentraciones efectivas en el fluido cerebrospinal. En presencia de inflamación, la penetración es mejor, pero las concentraciones son relativamente bajas (menores de un 25% de los niveles séricos). La penetración en los líquidos oculares (humor acuoso y vítreo) es tan deficiente que para el tratamiento de infecciones oculares como la endoftalmitis bacteriana se requieren inyecciones perioculares o instilaciones oftálmicas. En pacientes sin obstrucción biliar se alcanzan niveles entre un 25-85% de los presentes en el suero (Riff et al, 1982) como resultado de la secreción hepática activa, pero esto representa una vía secretora mínima. No obstante, en situaciones patológicas que cursen con obstrucción biliar apenas se llegan a obtener concentraciones terapéuticas.

Concentraciones elevadas de aminoglucósidos sólo se encuentran en la corteza renal y en la endolinfa y perilinfa del oído interno donde se acumulan, factor que presumiblemente contribuye a la nefrotoxicidad y ototoxicidad causadas por estos fármacos.

Los aminoglucósidos tienen una distribución limitada en el árbol traqueobronquial y en forma de aerosol son sólo efectivos de forma breve y hay una rápida aparición de resistencias. La difusión al líquido pleural es bastante lenta. Además, en las secreciones bronquiales, las concentraciones son muy variables e impredecibles, oscilando del 20% al 40% de las plasmáticas, pero aumentando en paralelo con ellas y con la administración repetida, por lo cual se ha sugerido que concentraciones sistémicas más altas aumentarían su eficacia en el tratamiento de las infecciones pulmonares.

Los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria alcanzando concentraciones plasmáticas detectables en el feto del orden de un 16% a 37% de las concentraciones plasmáticas maternas. Su administración a mujeres hacia el final del embarazo puede llevar a su acumulación en plasma fetal y en líquido amniótico. Ya que no se dispone de datos suficientes, se recomienda usarlos con precaución en el embarazo y sólo con indicaciones clínicas firmes en ausencia de alternativas apropiadas. En la leche materna se alcanzan concentraciones que son al menos la mitad de los niveles séricos.

2.2.3. Eliminación

Los aminoglucósidos son eliminados del organismo por filtración glomerular, como lo demuestra el hecho de las altas concentraciones urinarias que se obtienen en las primeras 24 horas después de administrar una dosis. La velocidad de filtración glomerular se correlaciona con la edad gestacional (Leake et al, 1976; Siegel et al, 1976) pero esta correlación no es lineal sino que permanece más o menos constante y en valores bajos hasta las 34 semanas de gestación, coincidiendo con la finalización de la formación del glomérulo. Entre las 34 y 36 semanas se produce una maduración apreciable de la función renal atribuible a cambios morfológicos del glomérulo. Además, los neonatos menores de 34 semanas desarrollan más lentamente la filtración glomerular que los neonatos a término durante la primera semana de vida (Aperia et al, 1981). La mayoría de investigadores ha encontrado una disminución en el aclaramiento de la gentamicina durante la primera semana de vida tanto en neonatos a término como en prematuros, que está en relación con la disminución en la velocidad de filtración que se produce en ese período. Szeffler et al (1980) demostraron una disminución en la semivida media de eliminación de la gentamicina conforme aumentaba la edad gestacional en niños menores de 7 días. Kasik et al (1985)

encontraron mejor correlación entre la semivida de eliminación de la gentamicina y edad postconcepcional que con la edad postnatal en niños entre 24 y 48 semanas de edad postconcepcional. También se han encontrado correlaciones entre creatinina sérica o su aclaramiento y los parámetros de eliminación de la gentamicina en el neonato (Brion et al, 1991).

Los aminoglucósidos son reabsorbidos en cierta cantidad por el túbulo renal en adultos, aunque no está claro si el proceso es por transporte activo o por difusión pasiva. A efectos prácticos, la relación entre el aclaramiento urinario de los aminoglucósidos y el aclaramiento urinario de creatinina endógeno es, en la mayoría de los casos, siempre menor que 1 (Pechere et al, 1979).

2.3. Posología

La primera recomendación sobre la dosificación de gentamicina en el neonato fue realizada por Nelson et al (1972). Durante la primera semana de vida recomendaba 5 mg/kg/día dividida en dos dosis. Después de la primera semana, se aumentaba a 7,5 mg/kg/día dividida en tres dosis. Esta dosificación fue posteriormente recomendada por McCracken et al (1977) en la guía de administración de antimicrobianos en el recién nacido.

Pronto se observó que este esquema de dosificación, basado sólo en el peso y la edad postnatal del niño, no era adecuado para prematuros, ya que éstos presentan mayor grado de inmadurez de los mecanismos excretores renales y la gentamicina se acumula con riesgo de toxicidad. Assael et al (1977) comprobaron que el 66 % de los niños menores de 30 semanas de edad gestacional tenían concentraciones predosis de gentamicina superiores a 1 µg/ml con el esquema de dosificación de 2,5 mg/kg/12h propuesto por Nelson et al (1972).

Después del primer esquema de dosificación las propuestas posológicas han sido muy numerosas, como se observa en la dos tablas siguientes.

| Autor (año) | Estratificación | Dosificación |
|--|------------------------------------|--------------------------------|
| Dosificación en función del peso | | |
| Finn et al (1980) | < 2 kg | 3 mg/kg/día |
| | >2,5 kg | 2,5-3 mg/kg/12h |
| Koren et al (1985a) | < 1 kg | 3,5-4 mg/kg/día |
| Charlton et al (1986) | < 1 kg | 2,5 mg/kg/24 h |
| | 1-2 kg | 2,5 mg/kg/18h |
| | >2 kg | 2,5 mg/kg/12h |
| Keyes et al (1989) | <1,5 kg | 2,5 mg/kg/24h |
| | 1,5-3,2 kg | 2,5 mg/kg/18h |
| | >3,2kg | 2,5 mg/kg/12 h |
| Dosificación en función de la edad postnatal | | |
| Nelson et al (1972) & McCracken et al (1977) | < 1 semana | 2,5 mg/kg/12h |
| | >1 semana | 2,5 mg/kg/8h |
| Kildoo et al (1984) | <1 mes | 2,5 mg/kg/24h |
| Benitz et al (1988) | >1 semana | 2,5 mg/kg/12h |
| Pons et al (1988) | ≤2 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | >2 días | 2,5 mg/kg/12h |
| Dosificación en función de la edad gestacional | | |
| Szeffler et al (1980) | <35 semanas | 2,5 mg/kg/18h |
| | ≥ 35 semanas | 2,5 mg/kg/12h |
| Hindmarsh et al (1980) | < 32 semanas | 2,5 mg/kg/18h ó 3 mg/kg/día |
| Zarowitz et al (1982) | <28 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| Forland et al (1982) | 26-30 semanas | 2 mg/kg/día |
| | 31-38 semanas | 3 mg/kg/día |
| | 39-42 semanas | 2 mg/kg/12h |
| Kildoo et al (1984) | ≤ 32 semanas | 2 mg/kg/día |
| Edwards et al (1986) & Elias-Jones et al (1986) | ≤ 28 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| | 29-35 semanas | 2,5 mg/kg/18h |
| | ≥ 36 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| Benitz et al (1988) | Intervalo = 50,5-0,76*EG (semanas) | 3,5 mg/kg/intervalo |
| Gray (1995) | ≥ 36 semanas | 2,5 mg/kg/18 h |
| Dosificación en función de la edad postconcepcional | | |
| Miranda et al (1985) | < 34 semanas | 2,5 mg/kg/18h |
| | >34 semanas | 2,5 mg/kg/12h |
| Bloome et al (1988) | <28 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| | 28-34 semanas | 2,5 mg/kg/16h |
| | >34 semanas | 2,5 mg/kg/12h |
| Besunder et al (1988b) | <30 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| | 30-34 semanas | 2,5 mg/kg/18h |
| | ≥35 semanas | 2,5 mg/kg/12h |
| López-Samblas et al (1992) | <30 semanas | 3 mg/kg/24h |
| | 30-37 semanas | 2,5 mg/kg/18h |

Tabla 8. Propuestas de dosificación de la gentamicina basadas en un solo criterio clínico.

| Autor (año) | 1º criterio | 2º criterio | Dosificación |
|------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------|
| | Edad gestacional | Edad postnatal | |
| Milner (1974) | < 37 semanas | <7 días | 2 mg/kg/12h |
| | Cualquiera | >7 días | 2 mg/kg/8h |
| Mulhall et al (1983) | <37 semanas | <7 días | 2,5 mg/kg/18h |
| Rowe (1987) | < 28 semanas | <7 días | 2,5 mg/kg/24h |
| | 28-34 semanas | < 7 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | < 28 semanas | > 7 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | 28-34 semanas | > 7 días | 2,5 mg/kg/12h |
| Pons et al (1988) | < 37 semanas | < 3 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | < 37 semanas | ≥ 3 días | 2,5 mg/kg/12h |
| Faura et al (1991a) | < 32 semanas | < 7 días | 3,5 mg/kg/24h |
| | 32-36 semanas | < 7 días | 3,5 mg/kg/18h |
| | <37 semanas | ≥ 7 días | 2,5 mg/kg/12h |
| | ≥37 semanas | < 7 días | 3,5 mg/kg/18h |
| | ≥ 37 semanas | ≥ 7 días | 3,5 mg/kg/12h |
| De Cos et al (1992) | < 32 semanas | Cualquiera | 2,5 mg/kg/día |
| | 32-37 semanas | Cualquiera | 3,5 mg/kg/día |
| | > 37 semanas | ≤ 7 días | 2,5 mg/kg/12h |
| | > 37 semanas | >7 días | 3,5 mg/kg/12h |
| | Peso | Edad postnatal | |
| Kozyrskyj et al (1994) | ≤ 1,5 kg | ≤ 7 días | 2,5 mg/kg/24h |
| | >1,5 kg | ≤ 7 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | ≤ 1 kg | >7 días | 2,5 mg/kg/24h |
| | 1-1,5 kg | >7 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | >1,5 kg | >7 días | 2,5 mg/kg/12h |
| | Peso | Edad gestacional | |
| Isemann et al (1996) | < 1 kg | ≤ 34 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| | > 1 kg | ≤ 34 semanas | 2,5 mg/kg/18h |
| | Cualquiera | ≥ 35 semanas | 2,5 mg/kg/12h |
| | Edad postconcepcional | Función renal | |
| Reimche et al (1987) | < 34 semanas | < 7 días | 2,5 mg/kg/18h |
| | > 34 semanas | < 7 días | 2,5 mg/kg/12h |
| | Cualquiera | > 7días | 2,5 mg/kg/8h |

Tabla 9. Propuestas de dosificación de la gentamicina en función de dos criterios clínicos.

Además de las dosis de mantenimiento propuestas en las tablas anteriores, algunos autores son partidarios de administrar previamente una dosis de carga. Se basan en el hecho de que concentraciones de gentamicina superiores a 5 µg/ml obtenidas dentro de las primeras 48 horas del inicio del tratamiento son un factor pronóstico del resultado terapéutico en pacientes con sepsis por gram negativos (Noone et al, 1974; Moore et al, 1984). Ya que el volumen de distribución está aumentado en los neonatos respecto a los adultos, se corre el riesgo de no alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas si se emplea una dosis inicial de 2,5 mg/kg. Por ello, algunos autores han sugerido la administración de una dosis inicial de carga de 4-5 mg/kg (Dahl et al, 1986; Watterberg et al, 1989; Gal et al, 1990; Semchuk et al, 1993; Isemann et al, 1996).

En la última década, se ha propuesto administrar los aminoglucósidos alargando los intervalos de dosificación y dando la dosis diaria concentrada en una sola administración. Con ello, se alcanzarían de forma rápida concentraciones séricas máximas adecuadas y se disminuiría la incidencia de concentraciones mínimas potencialmente tóxicas. Algunos de estos estudios, donde se compara la nueva dosificación con la convencional pueden observarse en la Tabla 10.

| Autor (año) | Dosificación | N | Cmin (µg/ml) | Cmáx (µg/ml) |
|----------------------|---------------------|----------|---------------------|---------------------|
| Skopnik et al (1992) | 3 mg/kg/día | 10 | 0,8 ± 0,2 | 7-9,9 |
| | 2 mg/kg/12h | 10 | 1 ± 0,4 | 4-7,7 |
| Alba et al (1995) | 5 mg/kg/día | 33 | 1,4 ± 2,2 | 9,5 ± 1,7 |
| | 2,5mg/kg/12h | 32 | 2,2 ± 1 | 6,4 ± 1,6 |
| Capers et al (1995) | 3,5 mg/kg/día | 46 | 1,2 ± 0,4 | 7,3 ± 2,1 |
| | 2 mg/kg/12h | 46 | 1,7 ± 0,5 | 5,8 ± 1,0 |
| Hayani et al (1997) | 5 mg/kg/día iv | 7 | 1,7 ± 0,4 | 10,7 ± 2,1 |
| | 5 mg/kg/día im | 4 | 1,1 ± 0,3 | 11,2 ± 2,0 |
| | 2,5 mg/kg/12h | 13 | 1,7 ± 0,5 | 6,6 ± 1,3 |
| Thureen et al (1999) | 4 mg/kg/día | 27 | 7,9 ± 1,6 | 1,0 ± 0,5 |
| | 2,5 mg/kg/12h | 28 | 6,7 ± 1,1 | 2,0 ± 1,1 |

Tabla 10. Propuestas de dosificación, con ampliación del intervalo, de la gentamicina en el neonato.

Las recomendaciones de ampliar los intervalos de administración se han extendido a otros aminoglucósidos utilizados en el neonato, como amikacina (Langhendries et al, 1993), netilmicina (Ettlinger et al, 1996; Wagner et al, 1994) y tobramicina (De Hoog et al 1997).

3. MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

La estimación de los parámetros farmacocinéticos se puede considerar desde dos puntos de vista. Si se estudia el comportamiento farmacocinético de un fármaco en un individuo en concreto, prestando escasa atención a la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en otros individuos, se habla de *farmacocinética individual*. Su objetivo se centra en el individuo con la finalidad de obtener la máxima información sobre la farmacocinética del fármaco. Si por el contrario, interesa determinar el comportamiento cinético medio de un fármaco y su variabilidad en los diferentes individuos que componen una población, se habla de *farmacocinética poblacional*. Su objetivo es la individualización posológica con el conocimiento de los factores fisiopatológicos que explican esa variabilidad.

Independientemente de si se trabaja con individuos o poblaciones, interesa conocer el diseño del estudio farmacocinético, del que se distinguen habitualmente dos tipos (Powers, 1993):

A) Diseño experimental

En general, estos estudios consisten en la administración de una dosis única del fármaco, seguida de un muestreo intensivo en el fluido biológico de interés, a tiempos previamente fijados, que suelen ser los mismos para todos los individuos, y programados con objeto de obtener la máxima información del comportamiento farmacocinético en cada individuo. Se suelen realizar en grupos de voluntarios o pacientes seleccionados. Los estudios experimentales suelen ser bastante rigurosos en cuanto a la recogida de información. Sin embargo, este método presenta ciertos problemas, derivados fundamentalmente de los requisitos del muestreo, que pueden llegar a limitar la utilidad clínica de la información obtenida.

- Por razones éticas y médicas resulta difícil realizar estos estudios en determinados tipos de pacientes como son, por ejemplo, los pacientes pediátricos, en los que no se justifica la interrupción temporal de un tratamiento o la obtención de un número elevado de muestras.
- La mayoría de las veces los estudios se realizan en individuos sanos o en pacientes seleccionados y que, con frecuencia, no son representativos de la población que va a recibir el fármaco con fines terapéuticos.
- El número de individuos incluidos en el estudio suele ser relativamente reducido y por tanto, los parámetros de la población estimados, en especial los de efectos aleatorios interindividuales, pueden desviarse notablemente de los valores reales de la población.
- El hecho de que se realicen bajo estrictas condiciones de control, dificulta la identificación de aquellos factores inesperados que pueden modificar significativamente la cinética del medicamento, y que pueden aparecer cuando el medicamento se administra en la práctica habitual.

B) Diseño observacional

En el ámbito clínico, habitualmente se suele trabajar con los llamados “datos

observacionales”, procedentes de la monitorización clínica de los niveles plasmáticos de fármacos durante el período en que el paciente es sometido a tratamiento con un determinado fármaco. La mayor ventaja que presentan estos datos es la de provenir de la población de pacientes tratados con el fármaco estudiado. Además, la cantidad de individuos tratados con un determinado fármaco puede llegar a ser enorme con el tiempo, lo cual puede suplir la escasez de observaciones por individuo (Sheiner et al, 1991).

Sin embargo, estos estudios presentan una serie de limitaciones (Sheiner, 1984):

- Los datos no son obtenidos en unas condiciones óptimas de diseño y control.
- El número de observaciones realizadas a los pacientes suele ser reducido por razones éticas y económicas. Habitualmente existen menos observaciones por individuo que parámetros a estimar en el modelo, lo que supone una limitación importante cuando se obtienen los parámetros farmacocinéticos por métodos de regresión.
- No existe un esquema óptimo de extracción siendo generalmente extraídas las muestras a tiempos poco informativos y dependientes de las necesidades de la planta de hospitalización.
- Existen errores de dosificación o de tiempos de administración, tiempos de extracción que el investigador no puede controlar ya que no se supervisa personalmente este proceso.

3.1. Estimación de parámetros farmacocinéticos individuales

Para una correcta monitorización clínica de los fármacos, se ha de realizar una correcta estimación de los parámetros farmacocinéticos del paciente definidos en un modelo previamente validado. La estimación de estos parámetros es posible a través de la obtención y determinación de sus concentraciones séricas. A partir de aquí, es posible calcular un régimen posológico adecuado a la situación clínica del paciente. Para ello, se han aplicado diferentes técnicas matemáticas que veremos a continuación.

3.1.1. Regresión lineal

Consiste en ajustar una serie de datos experimentales a una ecuación farmacocinética regida por unos parámetros. Con ello se pretende predecir los valores que tomará la variable dependiente (concentración sérica) en función de la independiente (tiempo). La ecuación que relaciona ambas variables es una línea recta. En algunos casos, para llegar a la linealidad es necesario hacer transformaciones en una o varias variables. Una vez transformados los valores de concentración plasmática en sus logaritmos (transformación lineal de los datos), se calcula la recta ("recta de regresión") que minimiza el sumatorio de los cuadrados de las diferencias entre los valores de concentración reales y los predichos por dicha recta de regresión (Fernández de Gatta, 1997):

$$SS = \sum_{i=1}^n [(y_i - f(x_i))]^2 \quad [1]$$

siendo y_i el valor experimental de la variable dependiente y $f(x_i)$ su valor predicho a partir de la ecuación lineal seleccionada.

El método de regresión lineal ha sido ampliamente utilizado en la individualización de los regímenes de dosificación de aminoglucósidos (Sawchuck et al, 1976). Gran número de estudios publicados sobre la farmacocinética de la gentamicina en el neonato han sido realizados mediante el método de Sawchuck & Zaske (Edgren et al, 1984; Kalenga et al, 1984; Koren et al, 1985a; Miranda et al, 1985; Charlton et al, 1986; Bloome et al, 1988; Isemann et al, 1996; etc.).

Las ventajas de la regresión lineal son la sencillez y rapidez de cálculos, el reducido número de muestras de sangre para estimar los parámetros farmacocinéticos, la facilidad de implementación (no requiere ordenador y puede realizarse con una calculadora) y la mayor exactitud que los algoritmos predictivos.

Sin embargo, presenta ciertas desventajas. En primer lugar, no permite utilizar toda la información disponible del paciente. Solamente emplea los valores de concentración provenientes de un intervalo de dosis, desechando la información previa existente del paciente. Por ello, la estimación de los parámetros farmacocinéticos depende de la situación clínica en que se encuentre el paciente en ese momento (función renal, hidratación, peso,

etc.) obteniéndose así unos parámetros inconstantes en el tiempo y con limitado valor predictivo *a posteriori* de futuros niveles plasmáticos. Puede presentar errores en la estimación de los parámetros, ya que precisa de la transformación de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores a ellas asociadas. Por último, ignora cualquier información poblacional previa que se conozca sobre el comportamiento farmacocinético del fármaco (Rodríguez, 1992).

3.1.2. Métodos de regresión no lineal

Los métodos de regresión no lineal no requieren de la transformación previa de los datos de concentración en sus logaritmos, pudiendo trabajar con estos valores como tales. Se apoyan en diversos algoritmos de búsqueda de parámetros (por lo general métodos iterativos) que, partiendo de un punto inicial (conocido como condiciones iniciales o parámetros iniciales), permiten explorar el espacio paramétrico, tratando de encontrar aquellos valores de éstos que minimicen una función objetivo previamente definida y abandonando la búsqueda cuando se cumple un criterio de convergencia preestablecido. Entre los algoritmos de búsqueda más empleados podemos citar los algoritmos de gradientes (Steepest descent, Marquardt, Gauss - Newton) y los algoritmos de búsqueda directa (Nelder Mead o Simplex).

Dentro de la diversidad de métodos englobados bajo la denominación de regresión no lineal, podemos citar entre otros, al método de mínimos cuadrados ordinarios, mínimos cuadrados expandidos, mínimos cuadrados ponderados, etc., siendo este último el más empleado en la clínica. En este método, la función que se trata de minimizar queda definida de la siguiente forma:

$$SS = \sum_{i=1}^n W_i [C_i, t - f(t, Pm)]^2 \quad [II]$$

donde n = número de concentraciones disponibles.

C_i = concentración del fármaco a tiempo t .

Pm = parámetros a estimar.

$f(t, Pm)$ = ecuación del modelo a la que se pretenden ajustar los datos.

W_i = factor de ponderación estadística.

Como se observa, la función objetivo incluye un factor de ponderación (W_i) para la variable dependiente, debido a que no todos los datos experimentales tienen el mismo grado de fiabilidad ni están afectados de error de igual forma. En definitiva, dependen de la varianza de los datos experimentales.

Si los datos experimentales tienen la misma varianza (métodos homocedásticos) entonces, $W_i=1$ y se pondera, de esta forma, a todas las concentraciones por igual. El método se llama mínimos cuadrados ordinarios. Si los datos experimentales tienen distinta varianza (métodos heterocedásticos) la pesada estadística suele ser igual al inverso de la varianza asociada ($W_i=1/\sigma^2$). Esto significa que a mayor varianza menor W_i , y en consecuencia, menor será su contribución en el ajuste de la función.

Otros factores de ponderación empleados son: $W_i=1/C_i$ y $W_i=1/C_i^2$. El factor de ponderación $1/C_i$ es recomendado en situaciones en las que el rango de valores de concentración es mayor de 2 ciclos en el papel logarítmico. De la misma forma, el factor de ponderación $1/C_i^2$, se emplea cuando el coeficiente de variación de los datos es constante.

Como se puede apreciar, en función del factor de ponderación escogido, el ajuste puede variar sustancialmente al igual que los valores estimados de los parámetros, por lo que se deberá extremar el cuidado a la hora de elegir y/o justificar un esquema de ponderación determinado.

Sin embargo, es poco frecuente conocer la varianza de los datos experimentales. A la variabilidad de la técnica analítica hay que añadir los errores atribuibles al tiempo de muestreo, modelo farmacocinético inadecuado, tiempos de administración y obtención de muestras, variabilidad intraindividual, etc. A pesar de ello, una aproximación sugerida es la que establece la pesada estadística a partir de la variabilidad observada en la técnica analítica, siendo ésta la que refleje la credibilidad de cada uno de nuestros valores de concentración.

Las ventajas de la regresión no lineal son las siguientes (Rodríguez, 1992):

- Posibilidad de emplear toda la información disponible del paciente (dosis y niveles principalmente) y ponderar correctamente estos datos.
- Aplicación a ecuaciones lineales o no lineales (eliminan los errores asociados a la linealización).
- Realización de ajustes de modelos en los cuales podemos introducir descriptores clínicos, que nos permitan mantener el modelo actualizado en función de las características fisiológicas y clínicas del paciente que pueden variar a lo largo del tratamiento, tales como peso, superficie corporal, aclaramiento de creatinina, índice cardiaco, etc.
- No hace falta esperar a estar en estado estacionario.
- No hace falta descartar datos simplemente porque sean antiguos.

Sin embargo, presenta como desventajas:

- Es necesario tener como mínimo el mismo número de niveles plasmáticos que de parámetros farmacocinéticos vayamos a estimar, lo cual hace que sea de poca utilidad al principio del tratamiento.
- Requiere de la utilización de ordenadores.
- Requiere de una experiencia suficiente en el empleo de métodos de regresión no lineal, como para poder detectar “falsas soluciones” o “mínimos locales” que nos pueden inducir a error o falsear los resultados cuando los aceptamos como <<solución verdadera o mínimo global>>. Para evitar este inconveniente, se deberán realizar varios ajustes empleando distintos valores iniciales de los parámetros en cada ajuste y comprobar que todos ellos (o la mayoría) convergen en la misma solución. Estos valores iniciales deberán ser previamente obtenidos en cada ajuste y preferentemente de una forma totalmente aleatoria.
- Ignora el conocimiento que podamos tener del comportamiento farmacocinético poblacional del fármaco empleado.

Los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina y de la amikacina en el neonato han sido obtenidos y comparados entre sí por Izquierdo et al (1993) mediante regresión no lineal, utilizando el programa MULTI2 (BAYES) (Yamaoka, 1985).

3.1.3. Método bayesiano

El limitado número de datos concentración - tiempo de los que suele disponerse en estudios de farmacocinética clínica conlleva a una pérdida de precisión de los parámetros determinados de forma individualizada. Ello puede dar lugar a una estimación de los parámetros individuales muy alejados de los parámetros de la población con características fisiopatológicas similares a las del paciente monitorizado. Para obviar este problema, se ha introducido en farmacocinética clínica el llamado método bayesiano (Sheiner et al, 1979). Está basado en el teorema de probabilidad condicionada de Bayes, que permite calcular la probabilidad de una proposición basándose en su probabilidad inicial y en el aporte de nuevas evidencias.

Se diferencia del resto de métodos anteriormente vistos en que permite incorporar a nuestro modelo la información farmacocinética poblacional que se tiene del fármaco en forma de distribuciones *a priori* (medias y desviaciones estándares de los parámetros). Así, al combinar esta información poblacional previa con la información individual actual de nuestro paciente (niveles plasmáticos y descriptores clínicos tales como edad, peso, aclaramiento de creatinina, etc.) obtendremos unas distribuciones *a posteriori* que nos permitirán diseñar un régimen de dosificación adecuado ("Bayesian feedback").

Una forma sencilla de llevar a cabo lo expuesto anteriormente es minimizando la siguiente función con los mismos algoritmos de búsqueda que empleábamos en regresión no lineal (Fernández de Gatta, 1997) :

$$SS = \sum_{j=1}^p \frac{(\bar{P}_j - P_j)^2}{\sigma_{P_j}^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_{i,t} - f(t, P_m))^2}{\sigma_{C_i}^2} \quad [III]$$

donde:

\bar{P}_j = valor de la media poblacional del parámetro j.

P_j = valores de los parámetros estimados en el individuo.

P = n ° de parámetros a estimar.

$\sigma_{P_j}^2$ = varianza interindividual de los P_j .

$C_{i,t}$ = concentraciones observadas.

σ_{Ci}^2 = varianza de las concentraciones observadas.

n = nº de concentraciones séricas de fármaco conocidas en el paciente.

$f(t_1, P_m)$ = valores de concentración predichos de acuerdo al modelo farmacocinético propuesto.

Como se puede apreciar, esta función se puede fragmentar en dos términos: un término individual y un término poblacional. Es obvio que a medida que vayamos obteniendo cada vez más información de nuestro paciente (mayor número de concentraciones séricas), la contribución del término individual al valor de la función objetivo irá aumentando, por lo que la solución se irá aproximando a la que obtendríamos por regresión no lineal.

Sin embargo, al principio del tratamiento, cuando los niveles de nuestro paciente son escasos (basta un solo nivel para poder aplicar este método), la contribución del término poblacional es mucho mayor que la del individual, por lo que nos apoyaremos mucho más en la información poblacional al diseñar la pauta de dosificación. Por lo tanto, los valores de los parámetros farmacocinéticos derivados de la distribución *a posteriori* obtenida, serán unos híbridos de la población y de nuestro paciente.

Las ventajas del método bayesiano son las siguientes:

- Precisa mínima información ($n \geq 1$).
- Flexibilidad en la utilización de los datos.
- Mayor poder de predicción de concentraciones plasmáticas del método bayesiano, en comparación con otros métodos no bayesianos incluyendo los métodos de regresión lineal y no lineal.

Como desventajas se han descrito las siguientes (Rodríguez, 1992):

- Necesidad de conocer la distribución poblacional *a priori* de los parámetros de nuestro modelo, así como las condiciones en las que esas distribuciones fueron obtenidas.
- Utilidad limitada si la información es abundante.
- Requerimiento de un ordenador que pueda realizar todo el proceso de cálculo y almacén de datos.

El método bayesiano ha sido utilizado ampliamente para la monitorización de la gentamicina en neonatos y presenta una buena capacidad predictiva (Carlstedt et al, 1989).

3.2. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales

La farmacocinética poblacional puede ser definida como el estudio de la variabilidad inter e intraindividual en las concentraciones plasmáticas de los fármacos, así como de los parámetros farmacocinéticos que las condicionan, cuando se administran mediante regímenes estándar de dosificación a un grupo amplio de pacientes con características fisiopatológicas y clínicas definidas (Aarons, 1991).

Existen tres tipos básicos de parámetros farmacocinéticos poblacionales:

1. *Parámetros de efectos fijos*: Cuantifican el comportamiento farmacocinético medio de un fármaco en una población (por ejemplo, el aclaramiento medio poblacional o el volumen de distribución medio) y la relación entre los parámetros farmacocinéticos y factores fisiopatológicos (por ejemplo, los valores del coeficiente de regresión de la relación entre aclaramiento del fármaco y aclaramiento de creatinina).

2. *Parámetros de efectos aleatorios interindividuales*: Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos, es decir, describen la distribución de las desviaciones de los valores de estos parámetros en los individuos con respecto a los valores medios de la población. Estos parámetros son las desviaciones estándar de dichas distribuciones.

3. *Parámetros de efectos aleatorios intraindividuales*: Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad intraindividual (error residual) que incluye, fundamentalmente, la variabilidad cinética intraindividual, el error analítico y el error de especificación del modelo.

Es necesario proceder a una recogida exhaustiva de datos de los pacientes incluidos en la población de estudio. Se debe incluir un mínimo de 50 pacientes suficientemente representativos de la población a estudiar. Los datos generados en los estudios clínicos suelen estar estructurados de la siguiente forma:

1. *Datos demográficos*: Incluyen aquellos datos del paciente en los que se prevea o se pretenda estudiar una posible influencia en el perfil farmacocinético. Los datos que habitualmente se recogen son edad, edad gestacional en caso de neonatos, sexo, peso, altura, perímetro craneal, etc.
2. *Datos clínicos*. Incluyen la información acerca del estado fisiopatológico del paciente. Los datos que se recogen incluyen parámetros de funcionalidad renal, hepática, cardíaca, etc. que “a priori” pudieran influir en los parámetros farmacocinéticos.
3. *Historia de dosificación*. Aquí se incluyen las dosis administradas del fármaco, tiempos de administración y vía de administración empleadas. Se deben tener en cuenta las dosis no administradas por error, intervalos en los que no se ha administrado la medicación, etc.
4. *Concentraciones en fluidos biológicos*: Habitualmente se recogen datos de concentración del fármaco en plasma o suero de cada individuo. Es importante detallar el tiempo de muestreo, ya que en el proceso de recogida de muestras se puede convertir en una fuente importante de variabilidad. Dependiendo del número de parámetros que se desee estimar es aconsejable la obtención de un mínimo de 2 a 4 datos de concentración por individuo para la mayoría de ellos.
5. *Terapia concomitante*: Es importante para valorar las posibles interacciones, el que se recojan los períodos en los que se han administrado otros fármacos.

3.2.1. Métodos simples o “Naive”

Analizan conjuntamente, como si se tratase de un megaindividuo o sujeto poblacional, los datos de concentración - tiempo de todos los individuos que componen el estudio, ajustándolos al modelo farmacocinético propuesto. Estos métodos no permiten calcular los parámetros aleatorios inter e intraindividuales necesarios para caracterizar el comportamiento poblacional. Se conocen dos variantes de este método: Combinación simple de datos NPD (“Naive Pooled Data”) y el Promedio simple de datos NAD (“Naive Averaging Data”) (Rodríguez, 1996).

3.2.2. Método en dos etapas ("Standard two-stage method STS")

Se llama así porque el análisis de los datos se realiza en dos etapas: en la primera, se analizan de forma separada los datos de cada individuo, habitualmente ajustándolos a un modelo farmacocinético mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados (ordinaria o ponderada), con objeto de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales. En la segunda etapa, se efectúa un análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos individuales. Generalmente, las medias y las varianzas de los parámetros individuales se toman como estimaciones de los parámetros de efectos fijos y de los parámetros de efectos aleatorios interindividuales, respectivamente. Los parámetros de efectos fijos que relacionan las características de los pacientes con los parámetros cinéticos se suelen establecer mediante técnicas de regresión lineal (Rodríguez, 1996).

El método estándar en dos etapas presenta una serie de ventajas: es un procedimiento sencillo y bien conocido, se dispone de numerosos programas de ordenador para realizar el análisis de los datos y se ha comprobado que proporciona buenas estimaciones de los parámetros de población, cuando se estudia un número amplio de individuos y se dispone de un número suficiente de datos de cada individuo.

Sin embargo, presenta ciertos inconvenientes: pueden producirse errores en la estimación de la variabilidad interindividual si el número de individuos es bajo y, por otro lado, la variabilidad residual no puede ser estimada directamente, aunque existen métodos indirectos para su determinación.

Otras variantes de este método son el Método global en dos etapas ("Global Two Stage GTS") y el Método iterativo en dos etapas ("Iterated Two Stage ITS").

3.2.3. Modelos de efectos mixtos

Están basados en modelos farmacoestadísticos complejos cuya resolución se lleva a cabo en una única etapa. Su objetivo es buscar el conjunto de parámetros de efectos fijos y aleatorios que tengan mayor probabilidad de ocurrir (métodos de máxima probabilidad). Existen dos tipos de aproximaciones:

1. *Paramétrica*: Asume que el conjunto de parámetros farmacocinéticos de la población en estudio se ajusta a una distribución conocida (normal o logaritmo normal) caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión. El programa de ordenador más utilizado, para el tratamiento de los datos es el *NONMEM* ("NONlinear Mixed Effects Model") (Beal et al, 1998). Se trata de un método de primer orden ("First Order Method") así designado porque utiliza el primer término de la serie de Taylor, como forma de linealizar la entrada de los parámetros de efectos aleatorios en el modelo farmacoestadístico considerado (es decir, el método es lineal con respecto a los efectos aleatorios).

2. *No paramétrica*: Asume que la distribución de probabilidades conjunta del valor de los parámetros en un modelo es discreta. La experiencia de aplicación de esta metodología es escasa. Además, el número de variables predictoras que pueden incluirse es reducido y éstas no pueden ser categóricas. Se conocen:

- Método no paramétrico de máxima verosimilitud "NPML": procede del cálculo de las probabilidades conjuntas originando una función de densidad de probabilidades cuyo formato no tiene por qué obedecer a ningún tipo de distribución conocida.
- Método no paramétrico de máxima expectación "NPEM": propuesto por Schumitzky, utiliza funciones de densidad de probabilidad continuas. Se encuentra implementado en el conjunto de programas de Farmacocinética que constituyen el USC*PACK (Jellife et al, 1995).

El NONMEM es un programa de ordenador, escrito en lenguaje FORTRAN 77, diseñado para ajustar modelos estadísticos de regresión no lineal a los datos, con objeto de estimar la media y variancia poblacional de los parámetros farmacocinéticos y buscar aquellos factores que tienen influencia sobre los mismos. NONMEM es un acrónimo de "NONlinear Mixed Effects Model" (Modelo no lineal de efectos mixtos).

Está basado en la estimación de la máxima verosimilitud ("*Maximum Likelihood Estimation*") y diseñado para ser acoplado a modelos estadísticos que incluyen efectos fijos y efectos debidos a la variabilidad inter- e intraindividual (efectos aleatorios). Para la estimación de los parámetros poblacionales se requiere previamente el diseño de un modelo farmacoestadístico (Grasela et al, 1991). Este modelo incluye, a su vez, un modelo

farmacocinético, para predecir las concentraciones del fármaco en función de los parámetros farmacocinéticos individuales, un modelo de regresión, para investigar la influencia de los efectos fijos sobre los parámetros fijos y por último, un modelo estadístico, para calcular la variabilidad interindividual y residual.

El modelo farmacocinético describe la evolución de las concentraciones en función del tiempo. Por ejemplo, para fármacos como la gentamicina, administrados a intervalos iguales y asumiendo un modelo monoexponencial, la *i*-ésima concentración del individuo *j* Cp_{ij} es:

$$Cp_{ij} = \frac{D(1 - e^{-n_{ij}k_j\tau})e^{-k_jt_{ij}}}{V_j(1 - e^{-k_j\tau})} \quad [IV]$$

donde *D* es la dosis; τ es el intervalo entre dosis; V_j es el volumen de distribución en el individuo *j*; $K_j = Cl_j / V_j$ siendo Cl_j el aclaramiento del sujeto *j*; n_{ij} = intervalo de dosis donde se obtuvo la *i*-ésima concentración en el *j*-ésimo individuo y t_{ij} = tiempo de muestreo.

Con el modelo de regresión se pueden apreciar las influencias que tienen las características clínicas del paciente (peso, edad, sexo, función renal o fármacos que interaccionan) sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Así, por ejemplo, se pueden estudiar las influencias de diversos factores en los modelos de aclaramiento.

$$Cl_j = \theta_1 \times Fac_1 + \theta_2 \times Fac_2 + \dots + \theta_n \times Fac_n \quad [V]$$

$$Cl_j = \theta_1 \times \theta_1(FacD_1) \times \dots \times \theta_n (FacD_n) \quad [VI]$$

donde *Fac* es una variable continua (por ejemplo, creatinina sérica, edad postconcepcional), y *FacD* representa una variable discreta que sólo entra en el modelo cuando el factor está presente (por ejemplo, infección, anormalidad cardiaca) y θ es la constante de proporcionalidad estimada que cuantifica la influencia del factor.

Al considerar la variabilidad interindividual de los parámetros observados, el valor típico poblacional \bar{P} del parámetro farmacocinético puede no coincidir con el observado *P* en un individuo determinado. Esta diferencia se puede expresar mediante la ecuación:

$$P = \bar{P} + \eta \quad [VII]$$

Se asume que η presenta una distribución normal de media cero y varianza ω_η^2 . En el modelo aditivo, representado en la anterior ecuación, la distribución de los verdaderos valores del parámetro alrededor de los valores típicos tiene un grado constante de variabilidad. De igual forma, se puede escribir un modelo donde la varianza del valor típico aumente al incrementarse los valores del parámetro. Este tipo de modelo se denomina de coeficiente de variación constante y puede describirse mediante la siguiente ecuación:

$$P = \bar{P} + \bar{P} \cdot \eta \quad [\text{VIII}]$$

La variabilidad residual ε , es la diferencia entre la concentración observada C_p en el individuo y la estimada \bar{C}_p . Se asume que ε presenta una distribución normal de media cero y varianza σ_ε^2 . El modelo de error aditivo, asume que el error residual ε es de igual magnitud para todas las concentraciones plasmáticas de ese individuo y para todos los individuos de la población. En este modelo, la varianza del error residual σ_ε^2 es igual a una constante.

$$C_p = \bar{C}_p + \varepsilon \quad [\text{IX}]$$

Para el modelo de error proporcional, el valor de ε depende de la concentración plasmática:

$$C_p = \bar{C}_p + \bar{C}_p \cdot \varepsilon \quad [\text{X}]$$

El programa NONMEM presenta ciertas ventajas:

- Se pueden calcular los parámetros farmacocinéticos poblacionales con un número relativamente pequeño de sujetos y utilizando sólo dos puntos concentración – tiempo para cada sujeto en un mismo intervalo de dosificación. La necesidad de reducir el número de muestras sanguíneas en neonatos ha sido puesta de manifiesto por Long et al (1987), quienes demostraron que con tres muestras se pueden calcular los parámetros de netilmicina y ceftazidima con suficiente precisión.
- Permite la utilización de datos generados como parte del cuidado del paciente (monitorización) y los procedentes de los ensayos clínicos en fases III y IV (pocas

restricciones de diseño).

- Los datos utilizados proceden de la población que recibe el fármaco con fines terapéuticos.
- Presenta la posibilidad de introducir directamente factores fisiopatológicos y de tratamiento en el modelo farmacostatístico diseñado, con objeto de conseguir una mejor caracterización de la población.
- Proporciona mejores estimados de las variabilidades inter e intraindividuales que los métodos tradicionales.
- Permite combinar datos procedentes de diferentes estudios o fuentes.

Como inconvenientes se han descrito:

- Los datos están sujetos a mayores errores que los procedentes de protocolos experimentales (cumplimiento, tiempos de muestreo, dosis administradas, etc.).
- Aumento del número de parámetros a estimar (mayores requerimientos de información).

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

Los objetivos fundamentales de la presente memoria se resumen en los siguientes apartados:

1. Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de la gentamicina en una población de neonatos ingresados en el Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid).
2. Establecimiento de los factores fisiopatológicos con mayor influencia sobre estos parámetros farmacocinéticos.
3. Propuesta de un esquema de dosificación que, basado en las características específicas individuales, optimice la eficacia y seguridad del tratamiento.

La población estudiada corresponde a 500 neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología durante un período de cinco años, que recibieron gentamicina, asociada o no a otros fármacos, y en los que se obtuvieron una o más concentraciones séricas de este antibiótico durante el curso de tratamiento.

El planteamiento de esta memoria se ha llevado a cabo de la forma siguiente:

1. Recogida de datos. Se incluyen todos los datos que resultan de interés para consolidar los objetivos planteados: historia de dosificación, concentraciones séricas de gentamicina, características antropométricas, factores patológicos, datos analíticos, etc.
2. Análisis estadístico descriptivo de los datos. Se estudia la población respecto a diferentes variables, y la posible relación entre éstas y la funcionalidad renal del neonato.
3. Estimación de parámetros individuales con los programas PKS y NONMEM.
4. Estudio farmacocinético poblacional utilizando dos métodos diferentes: el método estándar en dos etapas (STS) y el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM). Es necesario seleccionar las covariables que influyen en el comportamiento farmacocinético y establecer su posible relación.
5. Validación de los parámetros farmacocinéticos estimados con una nueva población de 30 neonatos. Se realizan predicciones *a priori* y *a posteriori* y se calculan los errores asociados a estas estimaciones.
6. Propuesta de una nueva pauta posológica que optimice la eficacia y seguridad del tratamiento antibacteriano.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN DE LA GENTAMICINA

El protocolo fue consensado en 1990 entre los facultativos de los Servicios de Farmacia y de Pediatría. El objetivo inicial del protocolo fue el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales (volumen de distribución y aclaramiento sistémico) a partir de las concentraciones séricas de gentamicina y, su posterior utilización en el cálculo del régimen posológico. La decisión de iniciar el tratamiento con gentamicina correspondió a los médicos de la Unidad de Neonatología de nuestro hospital, monitorizándose todos los tratamientos con este antibiótico en los neonatos ingresados en la unidad. La sospecha de infección se intentó confirmar, en la mayoría de los casos, con cultivo y correspondiente antibiograma.

1.1. Dosificación administrada

La dosificación se realizó en función de la edad postnatal, la edad gestacional y el peso, tal y como se observa en la siguiente tabla.

| Edad postnatal | Variable | Criterios | Dosificación |
|------------------------|------------------|------------------------|---------------|
| 1ª semana de vida | Edad gestacional | Menor de 32 semanas | 2,5 mg/kg/24h |
| | | Entre 32-34 semanas | 2,5 mg/kg/18h |
| | | Mayor de 34 semanas | 2,5 mg/kg/12h |
| 2ª - 4ª semana de vida | Peso | Menor de 2,5 kg | 2,5 mg/kg/12h |
| | | Mayor o igual a 2,5 kg | 1,6 mg/kg/8h |

Tabla 11. Dosificación recomendada por el protocolo de monitorización farmacocinética de la gentamicina en neonatos en el Hospital Severo Ochoa.

1.2. Preparación y administración de la dosis de gentamicina

La gentamicina se administró por el personal de enfermería de la Unidad de Neonatología mediante infusión intermitente de 20 minutos. Se utilizó para ello, una bomba de jeringa IVAC, sistema ideal para la administración precisa de infusiones de pequeño volumen. Se trata de un dispositivo que sujeta firmemente la jeringa y permite, de forma electrónica, purgar la jeringa adecuadamente. Es posible programar el flujo de la infusión, el volumen infundido y el límite de volumen. El flujo de la infusión puede programarse entre 0,1 ml/h y 99,9 ml/h. El volumen infundido puede variar de 0,1 a 99,9 ml. La exactitud de avance lineal es de $\pm 1\%$ y la volumétrica de $\pm 2\%$. Tiene además, un sistema de control de presión de bombeo que evalúa, de forma continua, la velocidad de infusión y detiene la bomba si alcanza el nivel de alarma. Para la administración de la gentamicina se procedió de la siguiente forma:

- 1) Se extrajo del vial de gentamicina de 20 mg/2 ml (Gentamicina Braun ®), el doble de la cantidad prescrita en la orden médica, con objeto de que hubiera suficiente cantidad para purgar el sistema.
- 2) La dosis extraída se diluyó con suero glucosado hasta completar un volumen de 10 ml.
- 3) La gentamicina diluida se trasvasó a una jeringa de 50 ml que se insertó en una bomba de jeringa IVAC.
- 4) Una vez acoplada en el dispositivo, se insertó la alargadera de conexión en la jeringa.
- 5) Se purgó totalmente la alargadera y se conectó al catéter.
- 6) Se programó la velocidad de infusión y el volumen a infundir.

1.3. Control de niveles séricos de gentamicina

A los dos o tres días de iniciado el tratamiento se realizaron 2 extracciones: C_{min}= concentración valle obtenida en los 15 minutos antes de administrar la siguiente dosis y C_{máx}= concentración pico obtenida una hora después del inicio de la infusión IV.

2. RECOGIDA DE DATOS DE LOS ENSAYOS

Los datos se obtuvieron de 500 neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Severo Ochoa (Leganés) que recibieron gentamicina, asociada o no a otros fármacos, y en los que se obtuvieron una o más concentraciones séricas de gentamicina durante el curso de tratamiento. Seis pacientes tuvieron que ser eliminados por valores anómalos en los resultados de las concentraciones séricas, con lo que el número final de pacientes fue de 494. El número total de niveles séricos de gentamicina en estos pacientes fue de 1021, lo que supuso una media de 2,06 niveles por neonato. El número de muestras por paciente varió de 1 a 5. En 30 neonatos se disponía de tres o más concentraciones séricas de gentamicina mientras que en 15, sólo se disponía de una concentración. La edad cronológica o postnatal de los pacientes fue de 1 a 30 días. Cada vez que se solicitaban niveles plasmáticos de gentamicina, el farmacéutico recogía de forma prospectiva en la Unidad de Neonatología los siguientes datos:

- Nombre, apellidos, número de historia y fecha de nacimiento.
- Diagnóstico e indicación del antibiótico.
- Historia de dosificación y de concentraciones plasmáticas.

- Datos antropométricos de los pacientes.
- Factores patológicos que pudieran influir en la farmacocinética de la gentamicina.
- Datos analíticos.
- Constantes clínicas y hemodinámicas.
- Procedimientos o intervenciones realizadas.
- Terapia concomitante.

Posteriormente se emitía el informe farmacocinético con el ajuste posológico recomendado.

2.1. Historia de dosificación y de concentraciones séricas de gentamicina

Mediante la gráfica de enfermería se recogieron la fecha y hora de inicio de la administración de gentamicina, las diferentes dosis junto con su intervalo real de administración y la velocidad de infusión. La determinación de las concentraciones séricas de gentamicina se realizó en el Servicio de Bioquímica, que es el responsable de la determinación analítica. El horario de la toma de muestra se obtuvo de la “hoja de control de pruebas” de la historia clínica del paciente, en la que constan todas las determinaciones analíticas realizadas al paciente durante su estancia hospitalaria. Esta hoja contiene la fecha y hora a la que se ha realizado la extracción y también la fecha de recepción del resultado analítico.

2.2. Características antropométricas

Se recogieron los siguientes datos:

Edad gestacional (EG): La edad gestacional se determinó por el método de Dubowitz et al (1970), expresándose en semanas. Se considera como prematuro o pretérmino aquel cuya edad gestacional es menor de 37 semanas. Neonato a término se considera aquel cuya edad gestacional es mayor o igual a 37 semanas. Neonato posttérmino es aquel cuya edad es superior a 42 semanas.

Edad postnatal (EPN): Es la edad después del nacimiento o edad cronológica. La OMS define al recién nacido o neonato como aquel proveniente de una gestación de 20 o más semanas hasta que cumple 1 mes de vida extrauterina. La EPN se expresó en días más horas de vida.

Edad postconcepcional (EPC): Es la suma de la EG y de la EPN, expresada en días.

Peso al nacimiento (PN): Se ha recogido de la “hoja neonatal” y se expresó en kg.

Peso actual (PES): Se ha considerado el que corresponde al día de la toma de muestras para la determinación de los niveles séricos de gentamicina. Se obtiene de la gráfica diaria de enfermería. En el caso de haber más de dos extracciones en días diferentes, se recogieron los pesos correspondientes. Se expresa en kilogramos.

Peso según la edad gestacional (PEG): Desde el punto de vista de crecimiento intrauterino el recién nacido se divide en tres categorías: Grande para la edad gestacional (GEG), cuando el peso se sitúa por encima del percentil 90. Adecuado para la edad gestacional (AEG), cuando el peso se sitúa entre los percentiles 10 y 90. Pequeño para la edad gestacional (PEG), cuando el peso se sitúa por debajo del percentil 10. En esta memoria, se consideró más apropiado expresarlo como índice de crecimiento del peso corporal al nacimiento (“BWGI: grow index of birth body weight”) que se obtiene aplicando la siguiente expresión:

$$BWGI = \frac{PN - P_{50}}{DE} \quad [XI]$$

siendo PN = peso al nacimiento; P_{50} = percentil 50 del peso para la edad gestacional del paciente; DE= desviación estándar de la media del peso para la edad gestacional del paciente.

La DE de la media del peso para la edad gestacional y el P_{50} se han calculado a partir de los resultados obtenidos por Delgado et al (1996a), que utilizan una muestra poblacional de 33.753 recién nacidos.

Pérdida de peso desde el nacimiento (PPN): Durante la primera semana de vida, en el prematuro normal y algunas veces en el nacido a término, con frecuencia, se observa la aparición de edema fisiológico no relacionado con trastornos patológicos. Parece ser debido a un incremento excesivo del líquido corporal total previo a la diuresis fisiológica. Cuando ésta se produce, hay pérdidas de peso por pérdidas de volumen principalmente extracelular.

Esta pérdida de peso se consideró como la diferencia entre el PN y PES, y se expresa como tanto por ciento. Cuando la pérdida es menor del 10 % se considera como pérdida leve. Cuando está entre un 10-20 % la pérdida se considera como moderada. Pérdida grave es cuando el recién nacido pierde más de un 20 % del peso al nacer.

Longitud vértice talón (ALT): Es la distancia desde el vértex al plano plantar. El vértex es el punto más alto de la cabeza sobre el plano sagital. Según la técnica habitual, en los recién nacidos, la longitud vértice-talón se mide en decúbito supino, siendo necesarias dos personas para tomar esta medida correctamente sobre el neonatómetro (Delgado et al, 1996b). Este valor se recogió de la hoja neonatal y se expresó en cm. En el caso de pacientes de más de una semana de edad postnatal y que tuvieran otra medida de la talla más cercana a la determinación de concentraciones séricas de gentamicina, se tomó ésta como referencia.

Perímetro craneal (PC): Es la circunferencia máxima de la cabeza que pasa por la glabella y el opisthokranion. La glabella es el punto medio y más saliente del frontal situado entre las cejas, aproximadamente sobre una línea tangente a los bordes superiores de las órbitas. El opisthokranion es el punto más alejado de la glabella en la línea media sagital en la curvatura occipital. Para la medición del perímetro cefálico se sujeta un extremo de la cinta métrica en la glabella, se pasa por el opisthokranion y se vuelve a la glabella. Se debe colocar al neonato en decúbito lateral para observar la colocación exacta de la cinta métrica (Delgado et al, 1996b). Este valor se recogió de la hoja neonatal y se expresó en cm. En el caso de pacientes de más de una semana de edad postnatal y que tuvieran otra medida del perímetro craneal más cercana a la determinación de niveles séricos de gentamicina, se tomó ésta como referencia.

Sexo (SEX): Se le dio el valor 1 a varón y 0 a mujer.

Superficie corporal (SC): Se obtuvo mediante la fórmula de DuBois et al (1916) que tiene la siguiente expresión:

$$SC(m^2) = \frac{Peso(kg)^{0,425} \cdot Talla(cm)^{0,725} \cdot 71,84}{10^4} \quad [XII]$$

Índice Ponderal de Rohrer (IP): Es un índice que relaciona el peso y la longitud fetal siendo, por tanto, un índice de armonía corporal. Da idea del grado de nutrición del recién nacido. Sirve para clasificar los retrasos del crecimiento intrauterino en proporcionados o simétricos y desproporcionados o asimétricos. Se calculó con la fórmula propuesta por Rohrer en 1921.

$$IP = \frac{\text{Peso}(g) \times 100}{\text{Longitud}(cm)^3} \quad [\text{XIII}]$$

2.3. Valoración clínica del paciente

- *Tipo de Infección*: Sospecha de sepsis (con o sin confirmación bacteriológica), meningitis, peritonitis, enterocolitis necrotizante, neumonía, infección del tracto urinario, onfalitis y fascitis.
- *Apgar a 1 min y a 5 min*.
- *Diuresis (DIU)*: Se obtuvo la correspondiente al día en que se tomaron las muestras séricas de gentamicina.
- *Tensión arterial media (TAM)*: Se obtuvo la media de las TAM obtenidas en las 12 horas previas a la obtención de las concentraciones séricas de gentamicina.
- *Frecuencia cardíaca (FC)*: Se obtuvo la media de las FC tomadas en las 12 horas previas a la obtención de las concentraciones séricas de gentamicina.
- *pH arterial (PHA) y venoso (PHV)*.
- *Hematocrito (HTO)*: Sus valores normales en el neonato están entre 44-75%. Valores inferiores indican anemia o pérdidas hemáticas.
- *Creatinina sérica (Cr_s)*: Es un parámetro de funcionalidad renal. Sus valores normales en el recién nacido están entre 0,3 –1 mg/dl.
- *Aclaramiento estimado de creatinina (Cl_{Cr})*. A partir de la creatinina sérica se estimó el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Schwartz et al (1984):

$$Cl_{Cr} = \frac{K \cdot ALT}{Cr_s} \quad [\text{XIV}]$$

donde:

Cl_{Cr} es el aclaramiento de creatinina expresado como ml/min/1,73m².

K es una constante que depende de la edad gestacional y toma los siguientes valores:

- 0,45 para neonatos a término,
- 0,34 para neonatos pretérmino,
- 0,31 para neonatos pretérmino con bajo peso para su edad gestacional.

ALT es la altura en cm.

Cr_s es la creatinina sérica expresada en mg/dl.

- *Bilirrubina sérica (BIL)*: En el neonato de 2-5 días su valor normal es inferior a 16 mg/dl si se trata de un prematuro y, menor de 12 mg/dl si es a término.
- *Albúmina sérica (ALB)*: Suele estar disminuida en estados de desnutrición. Sus valores normales en el recién nacido están entre 3,6-5,4 g/dl.
- *Presión parcial de oxígeno (PO₂)*: Sus valores normales están entre 83-108 mm Hg.
- *Saturación de Oxígeno (SO₂)*: Sus valores normales están entre 95-99%.
- *Índice lecitina / esfingomielina (ILE)*: Es un índice sugerente de inmadurez pulmonar.

2.4. Procedimientos o intervenciones realizadas al paciente

Para registrar si un neonato estaba sometido a un procedimiento o a una intervención terapéutica, se tomó como criterio el iniciar el mismo como mínimo 24 horas antes de la obtención de las concentraciones séricas de gentamicina. Se consideraron que podrían tener influencia los siguientes:

- *Ventilación mecánica (IMV)*.
- *Colocación de arteria umbilical (CU)*.
- *Fototerapia (FOT)*.

2.5. Terapia concomitante

Se recogieron como variables cualitativas los siguientes fármacos: Aminas simpaticomiméticas (AM), indometacina (IN), pancuronio (PR), furosemida (FUR), vancomicina (VN), fentanilo (FNT), fenobarbital (FNB) y nutrición parenteral (NP). El criterio de inclusión fue que se administrara al menos 24 h antes de extraer las concentraciones séricas de gentamicina.

2.6. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para las variables más significativas del neonato: edad, características antropométricas, función renal y concentraciones séricas de gentamicina. Para estas variables se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y mediante histogramas de frecuencias se determinó la forma de estas distribuciones. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors para verificar la hipótesis de normalidad de las distribuciones. Para la variable edad, se han analizado la edad gestacional, postnatal y postconcepcional. En la edad gestacional, se ordenaron las observaciones mediante una tabla de frecuencias con objeto de determinar el porcentaje de neonatos a término y de prematuros. Para la variable peso, se estudiaron el peso al nacer, peso actual, pérdida de peso y peso según la edad gestacional. Se determinaron los coeficientes de correlación para las distintas variables, representándose de forma gráfica las más significativas.

La función renal del neonato se evaluó mediante el aclaramiento de creatinina y la creatinina sérica. En primer lugar, se determinaron los coeficientes de correlación parciales entre estos parámetros y las variables fisiológicas más importantes del neonato. Mediante diagramas se estudió la linealidad de las dispersiones. Se ha estudiado la función renal en distintos grupos de neonatos divididos según su edad gestacional y postnatal.

Asimismo, se han analizado las concentraciones séricas pico y valle potencialmente tóxicas o ineficaces de gentamicina obtenidas de acuerdo al protocolo de dosificación. Se consideraron concentraciones idóneas cuando la concentración pico estaba entre 5-10 $\mu\text{g/ml}$ y la concentración valle era inferior a 2 $\mu\text{g/ml}$. Se han estudiado también las correlaciones entre las concentraciones pico y valle de gentamicina con aquellas variables más importantes del neonato. Para estudiar aquellas relaciones más significativas se calcularon las concentraciones medias en equilibrio dinámico (C_{ss}) a partir de los datos de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$, normalizándose con respecto a las pautas de dosificación administradas, según las siguientes ecuaciones:

$$C_{ss} = \frac{C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n}}{\ln(C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n})} \quad [\text{XV}]$$

$$\frac{C_{ss}}{Dosis / \tau} = \frac{1}{Cl} \quad [XVI]$$

De esta forma se consigue un valor que representa el inverso del aclaramiento sistémico del fármaco, utilizando tanto las concentraciones pico como las concentraciones valle.

3. DETERMINACIÓN ANALÍTICA

3.1. Toma de muestras

Se extrae 1 ml de sangre del paciente en los 15 minutos previos a la administración de una dosis de gentamicina (nivel valle) y una hora después del inicio de la infusión (nivel pico). A continuación se centrifuga la sangre a 3000 rpm durante 10 minutos, se separa el suero de los hematíes y se procede a su determinación analítica.

3.2. Principios del procedimiento

La determinación de gentamicina se hace según la técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente conocido como FPIA (Jolley, 1981) que precisa los siguientes reactivos:

- *Reactivo S*: antisuero ovino frente a gentamicina disuelto en tampón con estabilizante de proteínas.
- *Reactivo T*: trazador con gentamicina marcada con fluoresceína en un tampón que

contiene agentes tensioactivos y un agente estabilizante de proteínas.

- *Reactivo P*: Solución de pretratamiento, contiene agentes tensioactivos en un tampón con estabilizante de proteínas.
- Seis calibradores de suero humano con concentraciones de gentamicina de 0, 0,5, 1,5, 3, 6 y 10 $\mu\text{g/ml}$.
- Tres reactivos controles preparados en suero humano con concentración baja (0,85-1,15 $\mu\text{g/ml}$), media (3,6-4,4 $\mu\text{g/ml}$) y alta (7,2-8,8 $\mu\text{g/ml}$) de gentamicina.

Todas estas soluciones incorporan azida sódica como conservante.

El TDx/FLx es un analizador automático que controla los procesos de pipeteo, tiempos de incubación, temperatura de incubación y protocolos de dilución mediante un microprocesador y utiliza un volumen de muestra de 2 μl para cada ensayo.

El procedimiento utilizado es un inmunoanálisis de unión competitiva en el que la gentamicina de la muestra problema, compite con la gentamicina marcada por el trazador por los lugares libres de la molécula del anticuerpo. Con los estándares indicados anteriormente se genera una curva de calibración para la gentamicina en suero humano, estableciéndose la relación existente entre la polarización resultante de la reacción con cada uno de los calibradores y las concentraciones de los mismos. Esta curva se almacena en la memoria del sistema y permite interpolar los valores de polarización correspondientes a las muestras problema.

3.3. Características específicas de la técnica de inmunoanálisis utilizada (TDx FLx, TDx Assays Manual)

3.3.1. Especificidad

Para los estudios de especificidad se han analizado las reacciones cruzadas con compuestos de estructura química parecida a la gentamicina, que podrían producir interferencias en su determinación y se ha observado que, exceptuando la netilmicina y sisomicina, que presentan cierta reacción cruzada, en el resto de los fármacos la interferencia es menor de un 1%, pudiendo determinarse con exactitud la concentración de gentamicina.

3.3.2. Sensibilidad

Se define como la concentración mínima detectable que puede distinguirse de cero con un 95% de seguridad. De acuerdo con los datos del fabricante su valor es de 0,27 µg/ml de gentamicina.

3.3.3. Precisión

Se determinó según el protocolo del Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS, 1984). De acuerdo con los datos facilitados por el fabricante, en el estudio de la repetibilidad se obtuvieron unos coeficientes de variación de 1,9%, 1,41% y 1,43%, para unas concentraciones de gentamicina de 1, 4 y 8 µg/ml, respectivamente. Cuando se estudió la reproducibilidad para esas mismas concentraciones de gentamicina, los resultados de los coeficientes de variación fueron 5,22 %, 1,99% y 2,28%, respectivamente.

3.3.4. Exactitud

La recuperación se determinó añadiendo gentamicina a suero humano a concentraciones clínicamente relevantes (0,5, 1, 2, 3, 4 y 8 µg/ml) y analizando cada una de las muestras por quintuplicado. La recuperación osciló entre 95% y 105%, con un valor medio de $99,4 \pm 3,9\%$.

3.4. Control de calidad y modelo de error de la técnica analítica

Se ha realizado un control de calidad interno con todos los lotes de reactivos de gentamicina utilizados durante la realización experimental de la presente Memoria. Este control interno está basado en el empleo de tres controles estándar, cuyas concentraciones e intervalos de confianza vienen determinados por el fabricante y son los siguientes:

Control bajo: 1 µg/ml (0,85 – 1,15 µg/ml)

Control medio: 4 µg/ml (3,6 – 4,4 µg/ml)

Control alto: 8 µg/ml (7,2 – 8,8 µg/ml)

A lo largo del día en que se realizaban determinaciones de gentamicina en suero se incorporaban, de forma secuencial, al menos dos de los controles. El resultado del control

interno se expresa gráficamente, representando en el eje de abscisas el número de determinaciones realizadas para cada control y en el eje de ordenadas la concentración ($\mu\text{g/ml}$). En el diagrama de control se representan, además de la media muestral, los límites máximos permitidos en cada caso. Cuando los valores de los controles internos caen fuera del intervalo especificado anteriormente, es necesario recalibrar el aparato.

Además del control de calidad interno, se ha definido el modelo de error de la técnica analítica utilizando las concentraciones de referencia de los distintos controles y, como blanco, plasma fresco procedente de pacientes ambulatorios.

Las concentraciones obtenidas para estos controles, registradas en las correspondientes hojas de control de calidad interno rutinario de la Unidad de Farmacocinética Clínica, con independencia del lote de reactivos utilizado, se han procesado para calcular su valor medio y desviación estándar. Las desviaciones estándar correspondientes a cada control de referencia y sus valores experimentales se ajustaron, mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados ordinarios, a una ecuación polinómica de segundo orden, como modelo general. Este modelo se puede restringir a modelos particulares cuando uno o varios de los coeficientes sean igual a cero ($p < 0,05$). Los modelos han sido los siguientes:

| | |
|-------------------------------|--|
| Modelo aditivo | $DE = A_0$ |
| Modelo proporcional | $DE = A_0 \cdot C_p$ |
| Modelo cuadrático | $DE = A_0 \cdot C_p^2$ |
| Modelo aditivo-proporcional | $DE = A_0 + A_1 \cdot C_p$ |
| Modelo aditivo-cuadrático | $DE = A_0 + A_1 \cdot C_p^2$ |
| Modelo polinómico de 2º grado | $DE = A_0 \cdot C_p + A_1 \cdot C_p^2$ |
| Modelo polinómico de 2º grado | $DE = A_0 + A_1 \cdot C_p + A_2 \cdot C_p^2$ |

Donde A_0 , A_1 y A_2 son los parámetros del modelo y C_p son las concentraciones plasmáticas ensayadas.

Como criterios para seleccionar la ecuación representativa del modelo de error analítico que mejor ajusta los datos experimentales, se han considerado la suma de cuadrados de los residuales y el coeficiente de correlación entre los valores reales y los estimados.

4. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

El estudio farmacocinético poblacional se ha realizado por dos métodos diferentes, el método estándar en dos etapas (STS) y el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM).

4.1. Método estándar en dos etapas

En la primera etapa, se han determinado los parámetros farmacocinéticos individuales mediante regresión no lineal, utilizando los programas farmacocinéticos PKS y NONMEM. Para la estimación de los parámetros se han elegido aquellos neonatos con dos o más concentraciones séricas. En total se dispusieron de 1006 concentraciones correspondientes a 479 pacientes.

En la segunda etapa, se analiza estadísticamente el conjunto de parámetros individuales con el objeto de calcular los parámetros de efectos fijos y aleatorios, que se corresponden con las medias y varianzas de dichos parámetros.

4.1.1. Estimación de parámetros individuales con el programa PKS

Se ha utilizado el programa informático PKS versión 1.0 (Abbottbase Pharmacokinetic Systems, 1991) que estima los parámetros farmacocinéticos individuales a partir de los valores de concentración plasmática – tiempo, mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados ponderados. Para minimizar la función se utiliza el algoritmo de Nelder-Mead.

La función de ponderación asume que el coeficiente de variación de la técnica analítica es constante, de forma que la desviación estándar es proporcional a la concentración del fármaco. La ecuación empleada para el cálculo de la desviación estándar “ σ ” asociada a cada concentración es:

$$\sigma = C_p \cdot CV + St \quad [XVII]$$

donde C_p es la concentración plasmática, CV es el coeficiente de variación del ensayo y St es el límite de sensibilidad del ensayo. Las características específicas del programa pueden observarse en la tabla siguiente.

| Característica | Criterio |
|--|-----------------|
| Modelo dinámico de parámetros | Sí |
| Coeficiente de variación del ensayo | 0,15 |
| Sensibilidad del ensayo | 0,27 mg/l |
| Sensibilidad del ensayo libre de fármaco | 0,27 mg/l |
| Ponderación de C_p con tiempo | No |
| Concentración de fármaco analizada | Total |
| Criterio de convergencia | 0,0001 |
| Técnica de minimización | Nelder-Mead |
| Número de iteraciones | 9999 |
| Técnica de integración | Ninguna (Beal) |
| Paso integración máximo | 10 |
| Paso integración mínimo | 0,01 |
| Máximo error en paso integración | 0,0001 |

Tabla 12. Características del programa PKS para la gentamicina.

4.1.2. Estimación de parámetros individuales con el programa NONMEM

Los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina se han calculado mediante un modelo monocompartmental con coeficiente de variación residual no constante. Los valores estimados de aclaramiento y volumen de distribución se obtuvieron por mínimos cuadrados extendidos (Beal et al, 1994). En el archivo de control se han incluido las instrucciones siguientes:

```
$SUBROUTINES  ADVAN1 TRANS2
$PK           CL=θ(1)*EXP(ETA(1))
              V=θ(2)*EXP(ETA(2))
              K=CL/V
              S1=V
              M=0
              IF (NEWIND.EQ.2) M=1
$ERROR       Y=F+F*EXP(ETA(3))*ERR(1)
$THETA       5 50
$OMEGA       100 100 100
$SIGMA       1 FIXED
$EST         MAXEVAL=0 POSTHOC METH=COND INTERACTION
$TABLE       ID CL V ETA1 ETA2 ETA3 M FILE=STS1.TXT
```

En el registro \$EST, el comando MAXEVALS se ha igualado a cero para que no se estimen los parámetros poblacionales. Se añade la instrucción POSTHOC para obtener los estimados individuales de Cl y Vd, y con la instrucción INTERACTION se obtienen los estimados, también individuales, de $\text{ETA}(3)$. De hecho, $\text{EXP}(\text{ETA}(3))$ es la desviación estándar de $\text{ERR}(1)$, ya que SIGMA (variabilidad intraindividual) tiene un valor fijo de 1.

La influencia bayesiana es nula al forzar que el parámetro OMEGA (variabilidad interindividual) tenga un valor elevado.

Los parámetros individuales obtenidos con ambos programas se comparan mediante regresión lineal. La identidad de los valores viene representada por la recta $y=x$, en la cual la pendiente no difiere significativamente de 1 y la ordenada al origen de cero.

4.1.3. Determinación de parámetros medios poblacionales

Se utilizan técnicas de regresión (paquete estadístico SPSS) para relacionar los parámetros farmacocinéticos individuales con los factores fisiopatológicos y de tratamiento de los pacientes (descriptores clínicos). El modelo general se puede plantear de la siguiente manera (Sheiner, 1984; Santos, 1997):

$$P_i^{(k)} = q_k(\Theta^{(k)}, X_i) + \eta_i^{(k)} \quad [\text{XVIII}]$$

Siendo:

$P_i^{(k)}$ = valor del k-ésimo parámetro cinético en el i-ésimo individuo.

q_k : función escalar que define el modelo de regresión.

$\theta^{(k)}$: parámetros del modelo de regresión (efectos fijos) referidos al k-ésimo parámetro farmacocinético.

X_i : efectos fijos distintos de historia de dosificación y tiempos de muestreo (edad, sexo, etc.).

$\eta_i^{(k)}$: error aleatorio interindividual (media=0, varianza= ω).

La variabilidad interindividual del parámetro farmacocinético (ω^2) se estima mediante la siguiente expresión:

$$\omega_{(k)}^2 = \frac{1}{N - m_k} \cdot \text{Obj2}(\theta^{(k)}) \quad [\text{XIX}]$$

Siendo:

N : número de individuos.

m_k : dimensión $\theta^{(k)}$.

Obj2 : la función objetivo a minimizar en la determinación de los parámetros fijos, de forma que:

$$\text{Obj2}(\theta^{(k)}) = \sum_{i=1}^n [P_i^{(k)} - q_k(\theta^{(k)}, X_i)]^2 \quad [\text{XX}]$$

El planteamiento de esta segunda etapa no considera los errores de estimación de los parámetros farmacocinéticos calculados en la primera etapa. Así, la varianza interindividual estará sobrestimada, ya que incluye además los citados errores de estimación. Una posible

forma de resolver este problema es cuantificar el error de estimación como la media aritmética de las varianzas correspondientes a las mismas y , restar este valor, a la variabilidad interindividual global estimada. De esta manera, la variabilidad interindividual resulta ligeramente infraestimada.

La varianza residual (σ^2), se estima indirectamente de la siguiente forma:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n Obj(P_i)}{\sum_{i=1}^n (n_i - M)} \quad [XXI]$$

siendo:

$Obj(P_i)$: la función objetivo a minimizar en el cálculo de los parámetros individuales.

n_i : número de observaciones en cada individuo.

M : número de parámetros farmacocinéticos del modelo.

4.1.4. Diagnóstico del modelo de regresión múltiple

Con objeto de evaluar si el modelo de regresión múltiple cumple de forma adecuada las condiciones exigibles para su correcta aplicación, se van a utilizar un conjunto de técnicas que detecten los posibles y diferentes problemas que habitualmente suelen surgir. Su estudio se realizará en el siguiente orden (Domenech, 2000):

1. Identificación de sujetos atípicos.
2. Comprobación de la normalidad de la distribución de los residuales.
3. Comprobación de la linealidad y homogeneidad de las varianzas.
4. Detección de la colinealidad.

No se ha realizado la comprobación de independencia, ya que los datos no han sido recogidos de forma secuencial a lo largo del tiempo.

4.1.5. Evaluación de la fiabilidad del modelo

Una vez encontrado el mejor modelo se evaluará su fiabilidad, es decir, si se comporta igual en otras muestras extraídas de la misma población (grupo de validación). Uno de los métodos más utilizados es la valoración de la pérdida de predicción del modelo (“shrinkage”) mediante la diferencia $R^2 - r^2$, siendo:

R^2 = Cuadrado del coeficiente de correlación múltiple del modelo en el grupo utilizado para construir el modelo (grupo de derivación).

r^2 = Cuadrado del coeficiente de correlación simple entre la variable dependiente (parámetro obtenido con el PKS, P_i) y el valor predicho por el modelo (parámetro estimado \hat{P}_i) en el grupo de validación.

4.2. Modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM)

4.2.1.- Características generales

Estos modelos permiten, con mayor fiabilidad, la determinación de los parámetros poblacionales a partir de los datos obtenidos en la práctica clínica. Se estiman los parámetros farmacocinéticos y su variabilidad en una sola etapa.

En esta memoria se ha utilizado el programa NONMEM versión V (Beal et al, 1998) que asume que los parámetros en estudio se ajustan a una distribución conocida (normal o logaritmo normal), caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión. Este programa utiliza un modelo lineal respecto a los parámetros de efectos aleatorios, ya que considera solo los términos de primer orden de desarrollo de Taylor (método de primer orden).

La estimación de los parámetros se realiza mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados extendidos (ELS), y la función objetivo que se utiliza corresponde a la siguiente expresión (Sheiner et al, 1980):

$$Obj = \sum_{j=1}^n [\ln(\det v(\theta, \xi, X_j)) + (y_j - f(\theta, \xi))^t \cdot v(\theta, \xi, X_j)^{-1} \cdot (y_j - f(\theta, X_j))] \quad [XXII]$$

donde:

θ = vector de los parámetros fijos poblacionales.

X_j = vector de variables independientes (tiempos de muestreo).

y_j = vector de variables dependientes (concentraciones individuales).

ξ = variabilidad interindividual y residual.

$f(\theta, X_j)$ = valor esperado del vector y_j .

V = matriz varianza – covarianza del vector y_j .

det = determinante.

$()^t$ = vector transpuesto.

$()^{-1}$ = matriz inversa.

De esta forma, el modelo estructural que establece el comportamiento farmacocinético poblacional del fármaco queda especificado en el vector $f(\theta, X_j)$ y el modelo estadístico de variabilidad inter e intraindividual (residual) queda recogido en la matriz $V(\theta, X_j, \xi)$.

La estimación de parámetros con el NONMEN requiere el diseño previo de un modelo farmacoestadístico, que incluya aquellas covariables que pueden aportar explicación sobre la variabilidad interindividual encontrada en la población estudiada.

En la construcción del modelo farmacoestadístico hay que considerar los siguientes apartados:

- Modelo estructural:
 - Modelo farmacocinético.
 - Modelo de regresión.
- Modelo estadístico:
 - Modelo de varianza interindividual.
 - Modelo de varianza residual.

El **modelo farmacocinético** describe la evolución de las concentraciones de fármaco en función del tiempo. Se consideró como inicial un modelo monocompartimental tras administración iv utilizándose las subrutinas ADVAN1 y TRANS2. Además, se comparó este modelo con el bicompartimental utilizando las subrutinas ADVAN3 y TRANS4.

El **modelo de regresión** tiene por objetivo identificar aquellas covariables, independientes entre sí o con una covarianza moderada, que pudieran afectar a los parámetros farmacocinéticos. No se han considerado aquellas covariables que presentaban una incidencia poco representativa en el total de la muestra de la población.

El **modelo estadístico** proporciona información acerca del grado de dispersión asociado a cada parámetro. El **modelo de varianza interindividual** define la discrepancia entre el valor esperado del parámetro, para un individuo de la población, y el valor que presenta en el estudio. Corresponde a la variabilidad que siendo aleatoria, no está explicada por el modelo de regresión.

Finalmente, el **modelo de varianza residual** explica la discrepancia entre la concentración de fármaco observada y la predicha de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos del individuo. En esta, se incluye una serie de posibles fuentes de error como son el método de valoración, tiempo de muestreo, inadecuado modelo farmacocinético y la propia variabilidad intraindividual, entre otros.

4.2.2. Construcción del modelo farmacoestadístico

Se empezó con un **modelo estructural básico** que sirvió de punto de partida para la comparación de modelos sucesivos más complejos. Se consideró que:

$$Cl (l/h) = \theta_1$$

$$V (l) = \theta_2$$

Donde θ_1 y θ_2 son los parámetros de efectos fijos. Los estimados iniciales de θ se obtuvieron de la bibliografía. Considerando que el peso medio de los neonatos de nuestra población es de 2,8 kg y que el aclaramiento descrito para la gentamicina en el neonato es de 0,06 l/h/kg, se empezó con un valor de θ_1 de 0,16 l/h. Para el volumen de distribución, considerando que en los neonatos tiene un valor aproximado de 0,5 l/kg, se partió de un valor inicial de θ_2 de 1,4 l. El límite inferior de θ fue 0, para asegurar que el resultado tuviera signo positivo.

Para caracterizar el error interindividual se ensayaron los diferentes modelos de varianza que se exponen en la siguiente tabla:

| Modelo estructural | Aclaramiento | Volumen de distribución |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Aditivo – aditivo | $CI = \theta_1 + \eta_1$ | $Vd = \theta_2 + \eta_2$ |
| Proporcional – proporcional | $CI = \theta_1 \cdot (1 + \eta_1)$ | $Vd = \theta_2 \cdot (1 + \eta_2)$ |
| Proporcional – aditivo | $CI = \theta_1 \cdot (1 + \eta_1)$ | $Vd = \theta_2 + \eta_2$ |
| Aditivo – Proporcional | $CI = \theta_1 + \eta_1$ | $Vd = \theta_2 \cdot (1 + \eta_2)$ |

Tabla 13. Modelos de varianza interindividual analizados.

Los valores iniciales del registro \$OMEGA para modelos aditivos fueron los siguientes (Beal et al, 1998):

- Para el aclaramiento de gentamicina, considerando un valor medio de 0,16 l/h y asumiendo un 50% de error, la varianza fue $\omega_1^2 = (0,5 \cdot 0,16)^2 = 0,006$.
- Para el volumen de distribución, considerando un valor medio de 1,4 l y asumiendo un 25 % de error, la varianza fue $\omega_2^2 = (0,25 \cdot 1,4)^2 = 0,12$.

Para modelos proporcionales o exponenciales, se consideró que su coeficiente de variación era la raíz cuadrada de la varianza del parámetro. Por ello, los valores iniciales de la varianza fueron los siguientes (Beal et al, 1998):

- Para el aclaramiento de gentamicina, considerando un valor medio de 0,16 l/h y asumiendo un 50% de error, la varianza inicial fue de $\omega_1^2 = (0,5)^2 = 0,25$.
- Para el volumen de distribución, asumiendo un error del 25%, el valor inicial de la varianza fue de $\omega_2^2 = (0,25)^2 = 0,06$.

En cuanto a los modelos de varianza residual se analizaron los de la siguiente tabla:

| Modelo | Función matemática |
|--------------|-------------------------|
| Aditivo | $Y = F + EPS(1)$ |
| Proporcional | $Y = F \cdot (1 + EPS)$ |

Tabla 14. Modelos de varianza residual estudiados.

Para modelos aditivos, el valor inicial de ε , asumiendo que la concentración media de gentamicina es de 4 $\mu\text{g/ml}$ y que el error es del 20%, fue de $(0,2 \cdot 4)^2 = 0,6$. Para modelos proporcionales, asumiendo un error del 20%, la varianza inicial del error intraindividual fue de $\sigma^2 = (0,2)^2 = 0,4$ (Beal et al, 1998).

El **modelo estructural intermedio** se ha obtenido mediante la incorporación de las variables continuas (VC) disponibles. La forma de introducir estas variables ha sido, generalmente, de acuerdo a una ecuación lineal:

$$Cl(l/h) = \sum \theta_i \cdot VC^{\theta_j} \quad [\text{XXIII}]$$

$$Vd(l) = \sum \theta_i \cdot VC^{\theta_j} \quad [\text{XXIV}]$$

Finalmente, para la construcción del **modelo estructural completo** se han incorporaron las variables categóricas (VCA), cuya influencia se ejerce de una forma multiplicativa sobre el modelo intermedio. La forma de introducir estas covariables ha sido la siguiente:

$$Cl(l/h) = (\sum \theta_i \cdot VC^{\theta_j}) \cdot (\prod \theta_{iVCA}) \quad [\text{XXV}]$$

$$Vd(l) = (\sum \theta_i \cdot VC^{\theta_j}) \cdot (\prod \theta_{iVCA}) \quad [\text{XXVI}]$$

Cuando $\theta_{iVCA} > 1$ da lugar a un incremento de los parámetros farmacocinéticos básicos.
Cuando $\theta_{iVCA} < 1$ da lugar a un descenso de los mismos.

Si se esperaba que la presencia de la covariable modificara el valor del parámetro, se introducía como: $[\theta_{VCA} \cdot VCA + (1-VCA)]$.

4.2.3. Selección de las covariables

Las variables han sido incorporadas de forma secuencial, seleccionando aquellas que suponen una mejora significativa en el ajuste obtenido. Para evaluar la bondad del ajuste se ha considerado (García, 1995):

- Una disminución en la función objetivo (Obj). Para ello, se comparó la diferencia entre las funciones mínimas objetivo obtenidas con el valor de χ^2 tabulado, para los grados de libertad correspondientes a la diferencia entre el número de parámetros de los modelos y el nivel de significación elegido. Por ejemplo, un cambio en la función mínima objetivo mayor de 6,63 está asociado a un valor de $p < 0,01$ con $gl=1$.
- Una disminución de la variabilidad aleatoria (interindividual o residual) que se refleja en un descenso de sus respectivas varianzas (ω^2 , σ^2).
- Análisis gráfico de confirmación. Se representaron las concentraciones predichas (PRED) con las observadas (DV) o con los residuales ponderados (WRES). Un modelo se consideró tanto mejor cuanto mayor fuese la correlación entre PRED vs DV.

La introducción secuencial de las covariables ha consistido en incorporar, una a una, las covariables de mayor relevancia y analizar la influencia sobre el modelo. La primera covariable se adicionó al aclaramiento o al volumen de distribución, eligiendo aquella situación en la que se produjo una mayor disminución en la función objetivo. Posteriormente se analizó, mediante el gráfico de residuales ponderados (WRES) frente a la covariable introducida, la corrección del sesgo. Si éste no se corregía se volvía a introducir, otra vez, la misma covariable en otra parte del modelo.

Con el modelo seleccionado inicialmente se volvió a analizar la influencia de las restantes covariables en el modelo, eligiendo aquél que presentara una mejora estadísticamente significativa. Así, se fueron incorporando primero, las covariables continuas en el modelo intermedio y después, las discretas en el modelo completo.

En la evaluación del resultado de cada análisis se eliminaron aquellos modelos cuyo intervalo de confianza al 95% incluyera el valor nulo del parámetro, es decir, el valor cero para aquellos parámetros que cuantifican una parte aditiva del modelo o, la unidad, para aquellos parámetros que cuantifican una porción multiplicativa del modelo.

En los modelos en los que se obtuvo un resultado positivo, se examinaron los estimados finales de los parámetros y se compararon con los valores descritos en la bibliografía. Aquellos modelos cuyos estimados se alejaban de los valores considerados como fisiológicos fueron eliminados.

4.3. Validación de parámetros farmacocinéticos poblacionales

Para la validación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados por los métodos expuestos anteriormente, se ha dispuesto de 30 nuevos neonatos con dos o más concentraciones plasmáticas de gentamicina.

Basándose en los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados, se han realizado las predicciones correspondientes a las concentraciones plasmáticas experimentales de la población de validación. De esta forma, es posible averiguar qué modelo y/o método proporciona concentraciones predichas más cercanas a las experimentales, con lo que dicho modelo y/o método será el que haya estimado los parámetros farmacocinéticos poblacionales más cercanos a los verdaderos parámetros de la población estudiada.

Los parámetros estimados por el método estándar en dos etapas, mediante el programa PKS, se han introducido como los parámetros farmacocinéticos poblacionales del fármaco, creándose un archivo nuevo en el propio programa, ejecutando el SETUP, con el que se han hecho las predicciones de las verdaderas concentraciones plasmáticas. Una vez introducidos los datos, el programa es capaz de predecir, para cada individuo, las concentraciones predichas sin introducir las concentraciones observadas.

Los parámetros farmacocinéticos estimados por el método NONMEM han sido validados mediante dos métodos de predicción: poblacional e individual. En el método de predicción poblacional (“*a priori*”) se introducen, en el fichero de control, los valores de los parámetros del modelo (THETA, OMEGA y SIGMA) como estimados iniciales. Posteriormente, se ejecuta este programa omitiendo la instrucción \$ESTIMATION, con lo que aparecen las concentraciones predichas en la instrucción \$TABLE. La tabla obtenida se guarda en un fichero de texto que posteriormente, es analizada mediante un paquete estadístico. Este procedimiento genera las concentraciones plasmáticas según un modelo determinado, pudiendo ensayar modelos diferentes con objeto de observar si mejoran las predicciones.

El otro método de validación denominado predicción individual (“*feedback prediction*”) utiliza la información de las observaciones del individuo estudiado. La estimación de los parámetros se realiza mediante estimación Bayesiana (“*a posteriori*”). Si el número de concentraciones séricas del individuo es pequeño, el componente bayesiano predomina

sobre el individual. Si aumenta el número de concentraciones, el término bayesiano tiene menos influencia y las estimaciones de los parámetros se acercan a las obtenidos mediante ELS.

Se ha analizado la recta de regresión existente entre las concentraciones plasmáticas experimentales y las predichas, para detectar diferencias entre las líneas de regresión y las de identidad. Asimismo, se ha determinado la exactitud de la predicción mediante la evaluación del error sistemático o sesgo y la precisión.

De acuerdo con la teoría del error de predicción (Sheiner et al, 1981) se han utilizado las siguientes medidas:

- Error de predicción EP (“prediction error”): se define como la diferencia entre el valor predicho y el valor observado para cada una de las estimaciones:

$$EP = C_{pred} - C_{obs} \quad [XXVII]$$

- Error medio de predicción EMP (“mean prediction error”) o Sesgo (“bias”):

$$EMP = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n EP_i \quad [XXVIII]$$

También se le conoce como tendencia, error sistemático medio o exactitud. Cuanto más se aproxime a cero menor es el sesgo.

- Error absoluto medio (EAM) que se obtiene mediante la siguiente expresión:

$$EAM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n |EP_i| \quad [XXIX]$$

Se trata del valor absoluto de la diferencia entre la concentración predicha y observada.

- Error absoluto medio relativo (EAMr) que se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$EAMr = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \frac{|EP_i|}{C_{obs}} \quad [XXX]$$

- Error cuadrático medio ECM (“mean squared prediction error”) o precisión y su raíz cuadrada RECM (“root mean squared error”):

$$ECM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (EP_i)^2 \quad [XXXI]$$

$$RECM = \sqrt{ECM} \quad [XXXII]$$

4.4. Propuesta de pauta posológica

Una vez construido el modelo farmacostatístico y validado sus parámetros farmacocinéticos poblacionales se realizará una aproximación a situaciones de individualización posológica en base a los modelos más válidos y fiables.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

De los 500 neonatos incluidos en el estudio se han eliminado 6, por concentraciones séricas pico anómalas, con lo que el número de pacientes evaluados ha sido de 494. De ellos, 292 (59%) eran varones y 202 (41%) mujeres. Los resultados descriptivos de estos pacientes se recogen en la Tabla 101 (Anexo I).

1.1. Edad

Al analizar los datos de edad gestacional de la población estudiada, se han encontrado los resultados indicados en la siguiente tabla. Se puede observar, como un 35% de la población corresponde a neonatos de menos de 37 semanas de edad gestacional. Un 10% pertenece al grupo de los “gran prematuros”. Los neonatos a término representan el 65% de la población.

| Edad gestacional (semanas) | Nº pacientes | % | % acumulado | Edad gestacional (semanas) | Nº pacientes | % | % acumulado |
|----------------------------|--------------|-----|-------------|----------------------------|--------------|------|-------------|
| 23 | 1 | 0,2 | 0,2 | 34 | 22 | 4,5 | 22,5 |
| 25 | 2 | 0,4 | 0,6 | 35 | 34 | 6,9 | 29,4 |
| 26 | 1 | 0,2 | 0,8 | 36 | 28 | 5,7 | 35,0 |
| 27 | 4 | 0,8 | 1,6 | 37 | 25 | 5,1 | 40,1 |
| 28 | 3 | 0,6 | 2,2 | 38 | 58 | 11,7 | 51,8 |
| 29 | 5 | 1,0 | 3,2 | 39 | 78 | 15,8 | 67,6 |
| 30 | 16 | 3,2 | 6,5 | 40 | 88 | 17,8 | 85,4 |
| 31 | 19 | 3,8 | 10,3 | 41 | 61 | 12,3 | 97,8 |
| 32 | 21 | 4,3 | 14,6 | 42 | 11 | 2,2 | 100,0 |
| 33 | 17 | 3,4 | 18,0 | | | | |

Tabla 15. Distribución de los 494 neonatos según la edad gestacional.

Por lo que se refiere a la edad postnatal, el 60% de la población estudiada tiene hasta 4 días de vida, el 78 % una semana o menos de vida y el 84% hasta 15 días.

La estadística descriptiva de las edades gestacional, postnatal y postconcepcional, así como de sus logaritmos, para la población estudiada, puede observarse en la siguiente tabla.

| | Media \pm DE (Intervalo) | Indice de asimetría (EE) | Indice de apuntamiento (EE) |
|---------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| EG (semanas) | 37,1 \pm 3,6 (23-42) | -1,035 (0,112) | 0,481 (0,223) |
| Ln EG | 3,6 \pm 0,1 (3,1-3,7) | - 1,285 (0,112) | 1,463 (0,223) |
| EPN (días) | 6,3 \pm 6,6 (1,1-30,7) | 1,881 (0,112) | 2,454 (0,223) |
| Ln EPN | 1,4 \pm 0,77 (0,1-3,4) | 1,018 (0,112) | -0,096 (0,223) |
| EPC (semanas) | 38,0 \pm 3,8 (23,3-46,3) | -0,910 (0,112) | 0,296 (0,223) |
| Ln EPC | 3,6 \pm 0,1 (3,1-3,8) | -1,170 (0,112) | 1,169 (0,223) |

Tabla 16 . Medidas de tendencia central, dispersión y forma de las diferentes distribuciones de la variables edad. EG=Edad gestacional; EPN=Edad postnatal; EPC=Edad postconcepcional; DE= Desviación estándar; EE=Error estándar.

Puede comprobarse que la variable edad postnatal es la que tiene mayor grado de dispersión. En las distribuciones de la edad gestacional y de la edad postconcepcional que aparecen en la siguiente figura, se aprecia asimetría negativa, ya que la cola de distribución se aleja por la izquierda. Sin embargo, la edad postnatal presenta asimetría positiva y forma leptocúrtica (apuntada).

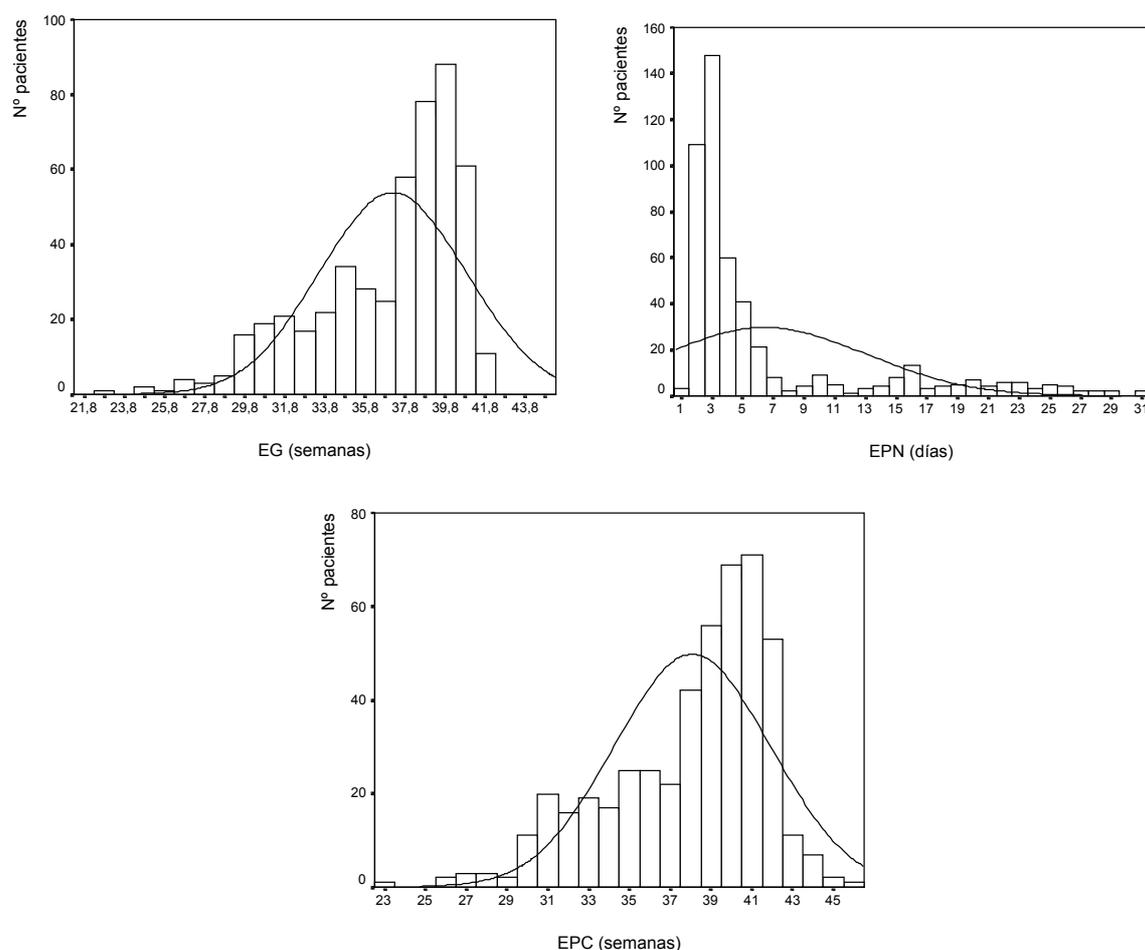


Figura 1. Histogramas de la edad gestacional, edad postnatal y edad postconcepcional.

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors se ha observado que el valor de probabilidad asociado al estadístico de contraste de esta prueba fue menor de 0,05, por lo que se rechaza la hipótesis de normalidad para las edades gestacional, postnatal y postconcepcional.

1.2. Características antropométricas

En la tabla siguiente se recogen los valores medios, desviaciones estándar así como los índices de forma de las distribuciones de las siguientes variables: peso al nacer (PN), peso el día de la extracción (PES), peso según la edad gestacional (PEG) y porcentaje de pérdida de peso desde el nacimiento (PPN).

| | Media \pm DE (intervalo) | Indice de asimetría (EE) | Indice de apuntamiento (EE) |
|----------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| PN (Kg) | 2,86 \pm 0,84 (0,7-5) | -0,450 (0,111) | -0,401(0,223) |
| PES (Kg) | 2,81 \pm 0,87 (0,5-5) | -0,417 (0,111) | -0,520 (0,223) |
| PEG | 0,0427 \pm 1,1 (-3,6-4,4) | 0,213 (0,111) | 0,763(0,223) |
| PPN (%) | 2,35 \pm 7,2 (-34-28,4) | -1,415 (0,111) | 5,375(0,223) |

Tabla 17. Medidas de tendencia central, dispersión y de forma de la distribución de las variables Peso al nacer (PN), peso el día de la extracción (PES), peso según la edad gestacional (PEG) y porcentaje de pérdida de peso desde el nacimiento (PPN).

Las distribuciones del peso al nacer y del peso cuando se determinaron las concentraciones de gentamicina son muy similares, presentando una asimetría negativa. Como era de esperar, existe una fuerte correlación entre las variables “peso” y “edad” ($r = 0,858$) y las distribuciones de ambos tipos de variables presentan las mismas características generales.

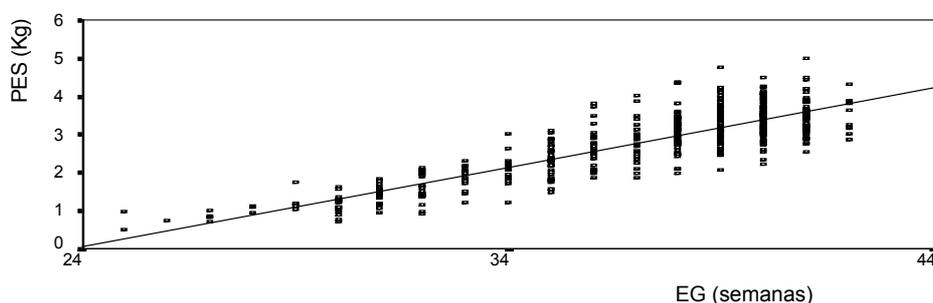


Figura 2. Representación gráfica del peso (PES) frente a la edad gestacional para la población estudiada.

Al corregir el PN con el peso poblacional según la edad gestacional, se obtiene la variable tipificada, PEG, que presenta una distribución simétrica e independiente de la menor incidencia de casos de prematuros sobre neonatos a término, manifestada en la población estudiada.

Como se observa en la siguiente figura, la distribución de la variable PES presenta un carácter bimodal, lo que podría suponer la existencia de dos poblaciones diferentes.

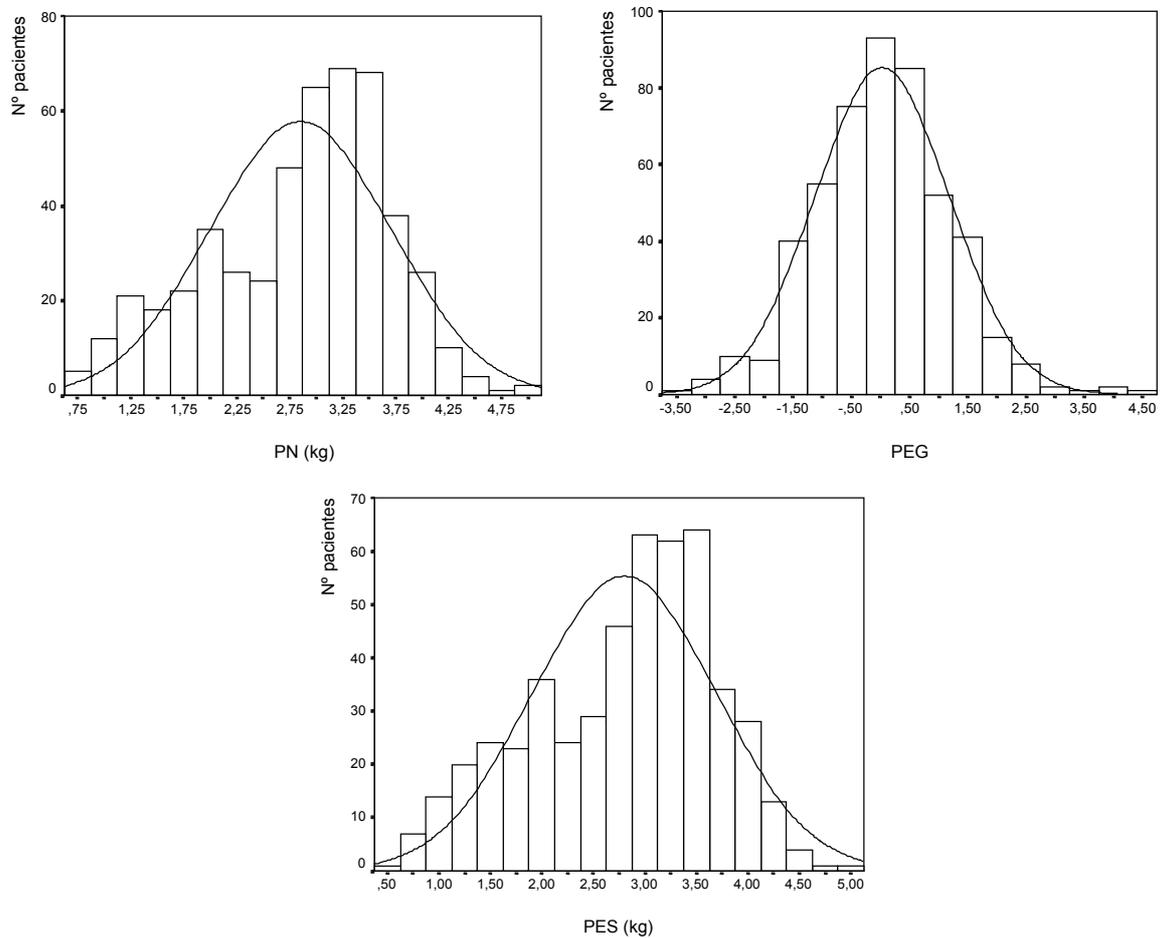


Figura 3. Histogramas del peso al nacer, peso según la edad gestacional y peso actual.

Al realizar la prueba de normalidad estratificada por la edad gestacional, tal y como aparece en la siguiente tabla, se observa que el peso empieza a distribuirse según la ley normal cuando la edad gestacional es igual o superior a 34 semanas. A partir de esta edad y hasta las 42 semanas, se obtienen distribuciones normales.

| Edad gestacional (semanas) | Estadístico | Significación |
|----------------------------|-------------|---------------|
| ≥ 30 | 0,077 | 0,000 |
| ≥ 32 | 0,058 | 0,001 |
| ≥ 34 | 0,038 | 0,185 |
| ≥ 36 | 0,031 | 0,200 |
| ≥ 37 | 0,044 | 0,200 |
| ≥ 38 | 0,052 | 0,061 |
| ≥ 40 | 0,044 | 0,200 |
| ≥ 42 | 0,183 | 0,200 |

Tabla 18. Prueba de normalidad, estratificada por edad gestacional, para la variable peso el día de la extracción.

Debido a la significación clínica que tiene la edad gestacional de 37 semanas, se ha escogido este valor para dividir a los neonatos en dos poblaciones: prematuros y a término. Los histogramas del peso de ambos grupos se pueden observar en la siguiente figura. En la misma puede comprobarse gráficamente la existencia de distribuciones normales.

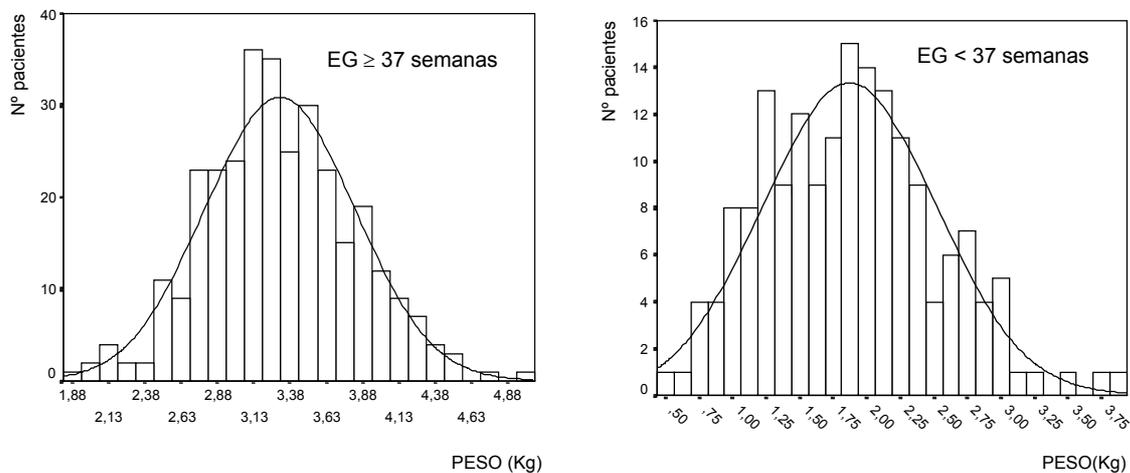


Figura 4. Histogramas del peso para los neonatos a término y para los neonatos prematuros.

Los índices estadísticos de estas distribuciones se recogen en la Tabla 19.

| | Media \pm DE (Intervalo) | Indice de asimetría (EE) | Indice de apuntamiento (EE) |
|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| EG \geq 37 semanas | 3,30 \pm 0,51(1,8-5) | 0,116 (0,138) | 0,141(0,275) |
| EG < 37 semanas | 1,88 \pm 0,62 (0,5-3,8) | -0,379 (0,189) | -0,049 (0,376) |

Tabla 19. Medidas centrales, de dispersión y de forma para la variable PES en neonatos a término y prematuros.

1.3. Función renal del neonato

Con objeto de medir el grado de asociación entre los parámetros que indican la funcionalidad renal (creatinina sérica, Cr_s , y aclaramiento estimado de creatinina, Cl_{cr}) y otras variables fisiológicas como edad y peso, se han determinado los coeficientes de correlación parciales, recogidos en la siguiente tabla. El número de neonatos estudiados fue de 331, ya que los restantes no disponían de Cr_s cuando se determinaron los niveles séricos de gentamicina.

| | Cr_s | EPN | EG | EPC | PES |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Cr_s | - | -0,4645 | -0,3078 | -0,5083 | -0,4602 |
| Cl_{cr} | -0,7471 | 0,4024 | 0,6445 | 0,6995 | 0,6858 |

Tabla 20. Matriz de correlaciones parciales entre los parámetros de funcionalidad renal y las variables más significativas del neonato (N=331). Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Como se puede observar, en general, con el aclaramiento de creatinina ($ml/min/1,73 m^2$) se obtienen mejores correlaciones que con la creatinina sérica, por lo que se prefiere utilizar el primero como indicador del grado de funcionalidad renal.

Numerosos autores han aportado datos sobre la influencia de la edad gestacional en el Cl_{cr} (Leake et al, 1976; Siegel et al, 1976). Estos últimos encontraron, en 60 neonatos entre las 24-40 horas de vida y de 27 - 40 semanas de gestación, una correlación significativa entre ambas variables ($r=0,643$) y similar a la de nuestra población. Si reducimos el análisis a los neonatos con edad postnatal inferior a 2,5 días ($n=148$), la correlación mejora apreciablemente ($r = 0,743$), lo que pone de manifiesto la influencia de esta variable en la maduración de la función glomerular.

Por el contrario, Guignard et al (1975) no han encontrado correlación entre el aclaramiento de inulina y la edad gestacional en 10 neonatos durante los 4 primeros días de vida, siendo el único trabajo discordante con nuestros resultados y los de otros autores, posiblemente por el reducido número de pacientes evaluados.

Al representar los valores individuales de los Cl_{cr} correspondientes a las diferentes edades gestacionales, se obtiene la gráfica de la Figura 5.

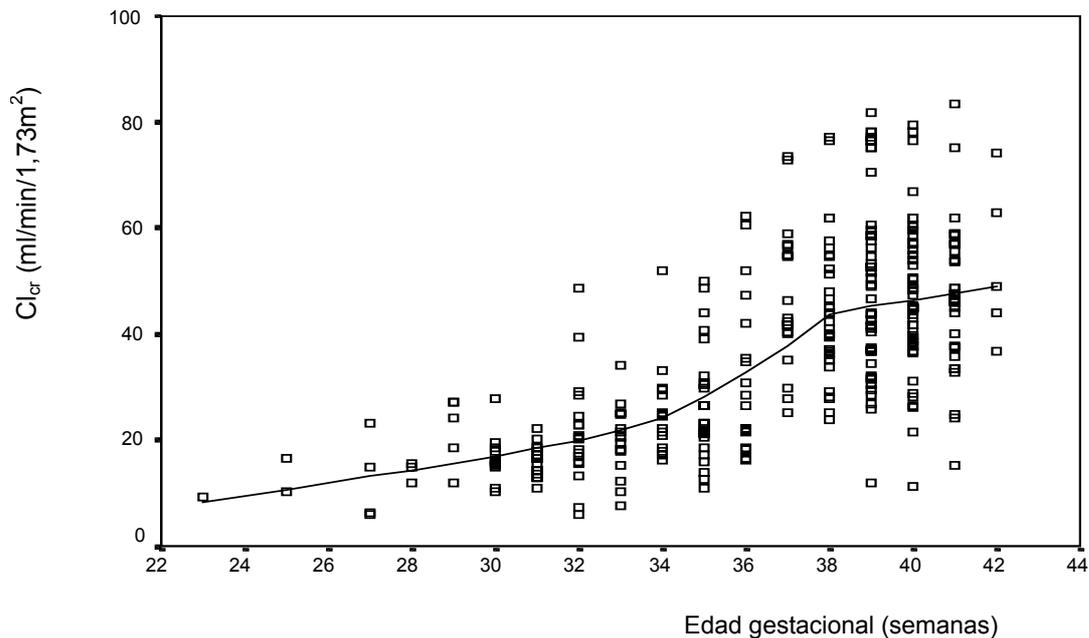


Figura 5. Representación del Cl_{cr} frente a la edad gestacional.

Como se puede observar, la correlación entre ambas variables no es lineal, manteniéndose el Cl_{cr} por debajo de los 25 ml/min/1,73 m² hasta las 34 semanas, donde se produce un aumento apreciable y se estabiliza a las 37 semanas en valores medios superiores a los 40 ml/min/1,73 m². Esto clasifica nuestra población en 3 grupos con diferente funcionalidad renal (<34 semanas, 34-37 semanas y > 37 semanas).

En la Figura 5 se han considerado todos los neonatos independientemente de su edad postnatal, variable que, como se ha comprobado en diferentes estudios (Sertel et al, 1973; Stonestreet et al, 1978; Aperia et al, 1981), influye en la velocidad de filtración glomerular.

Con el fin de estudiar con mayor profundidad la influencia de ambas variables, edad gestacional y edad postnatal, y comprobar cómo se modifica el Cl_{cr} del recién nacido a medida que aumenta el tiempo de vida, se dividen los neonatos en 3 grupos según su edad postnatal (EPN): menor de 2,5 días, entre 2,5-6,9 días y ≥ 7 días.

El grupo de pacientes con EPN < 2,5 días sería el que representase de forma más adecuada el comportamiento en el recién nacido. Los resultados correspondientes a este grupo se muestran en la Figura 6.

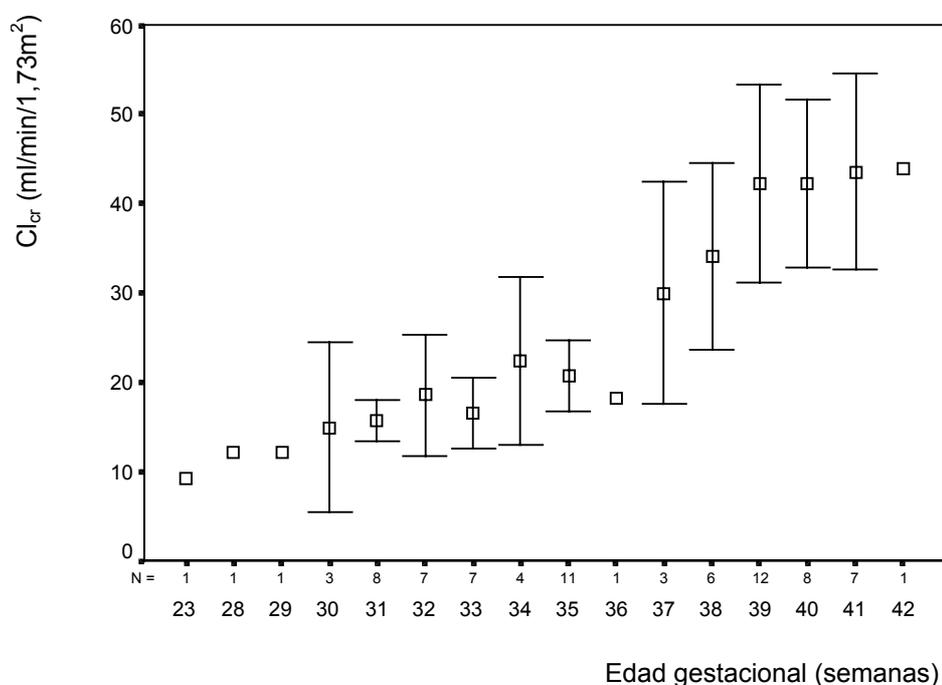


Figura 6. Representación del Cl_{cr} (media e intervalo de confianza al 95%) frente a la edad gestacional para los neonatos menores de 2,5 días.

En esta gráfica se observa como se produce un cambio acusado en el valor del aclaramiento medio a las 37 semanas, edad que corresponde al período de gestación a término. Los valores medios calculados pueden observarse en la siguiente tabla, encontrándose diferencias altamente significativas entre ambos grupos.

| Edad gestacional | N | Media \pm DE | Sig. |
|-------------------|----|-----------------|----------|
| < 37 semanas | 44 | 17,8 \pm 5,6 | P <0,001 |
| \geq 37 semanas | 37 | 40,2 \pm 13,2 | |

Tabla 21. Comparación del Cl_{cr} medio ($ml/min/1,73m^2$) en neonatos a término y prematuros de menos de 2,5 días de edad postnatal.

Hay que resaltar que en los neonatos a término, el Cl_{cr} es superior al doble del obtenido en prematuros. En el caso de éstos, los valores del Cl_{cr} coinciden con los indicados por Aperia et al (1981), con un valor medio de $15,9 \pm 1,9$ $ml/min/1,73m^2$. Sin embargo, para los neonatos a término, durante los dos primeros días de vida postnatal, describen valores que son la mitad de los encontrados en nuestra población ($20,8 \pm 1,9$ vs. $40,2 \pm 13,2$ $ml/min/1,73 m^2$).

Si se estudia como evoluciona esta distribución inicial con el tiempo, se puede comprobar que para EPN entre 2,5 y 7 días, se mantiene el mismo comportamiento anterior, mientras que para los neonatos con EPN \geq 7 días, el grupo de prematuros se divide en dos, manifestándose un comportamiento análogo al de la Figura 5, donde se recogen los datos de toda la población.

Los valores medios del Cl_{cr} correspondientes a estas situaciones se observan en la Tabla 22 y en la Tabla 23.

| Edad gestacional | N | Media \pm DE | Sig. |
|-------------------|-----|-----------------|---------|
| < 37 semanas | 72 | 21,9 \pm 9,9 | P<0,001 |
| \geq 37 semanas | 100 | 46,6 \pm 16,6 | |

Tabla 22. Comparación del Cl_{cr} medio ($ml/min/1,73m^2$) en neonatos a término y prematuros entre 2,5 y 7 días de edad postnatal.

Estos datos también coinciden con los aportados por Aperia et al (1981) en el grupo de 4-6 días, donde encontró valores de $24,1 \pm 1,7$ y $46,6 \pm 5,2$ $ml/min/1,73m^2$ en prematuros y en neonatos a término, respectivamente.

Para los neonatos con EPN ≥ 7 días se pueden establecer tres grupos desde el punto de vista de funcionalidad renal, tal y como se expone en la Tabla 23.

| Edad gestacional | N | Media \pm DE | Sig. |
|--------------------------|----|-----------------|---------|
| < 34 semanas | 7 | 24,3 \pm 5,4 | P<0,001 |
| ≥ 34 y < 37 semanas | 12 | 41,4 \pm 11,7 | |
| ≥ 37 semanas | 59 | 56,1 \pm 15,0 | |

Tabla 23. Comparación del Cl_{cr} medio (ml/min/1,73m²) en neonatos de edad postnatal igual o superior a una semana. El ANOVA demostró diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (F=20,5).

Según los resultados anteriores se puede indicar, con respecto a la funcionalidad renal, que los neonatos hasta la primera semana de vida se pueden clasificar en dos grupos, el primero que incluye a todos los prematuros y el segundo a los neonatos a término. A partir de este momento, en los prematuros de más de 34 semanas se produce una maduración de la filtración glomerular que aproxima su Cl_{cr} al de los neonatos a término, pero con una amplia dispersión y los excluye del grupo inicial. Estos resultados coinciden en parte con los de otros autores, que observaron que no existe una relación lineal en el período comprendido entre las 28 y 34 semanas de gestación, manteniéndose constante durante este período en unos valores por debajo o iguales a 0,5 ml/min de aclaramiento de creatinina. A partir de las 34 semanas, se observó un aumento lineal, pasando de un valor de 0,5 ml/min a 1 ml/min a las 36 semanas y hasta un valor próximo a 2 ml/min a las 40 semanas de edad gestacional. Concluyen que entre las 34 y 36 semanas de gestación hay una considerable maduración de la función renal atribuible a cambios morfológicos del glomérulo (Arant et al, 1978).

Con el fin de comprobar la incidencia de la edad postnatal en el valor del Cl_{cr} , en los tres grupos de pacientes, se ha estudiado la evolución de los valores medios del mismo en relación con la EPN, agrupando esta última variable en clases que presentan una amplitud de 2,5 días. Estos resultados se muestran en la Figura 7.

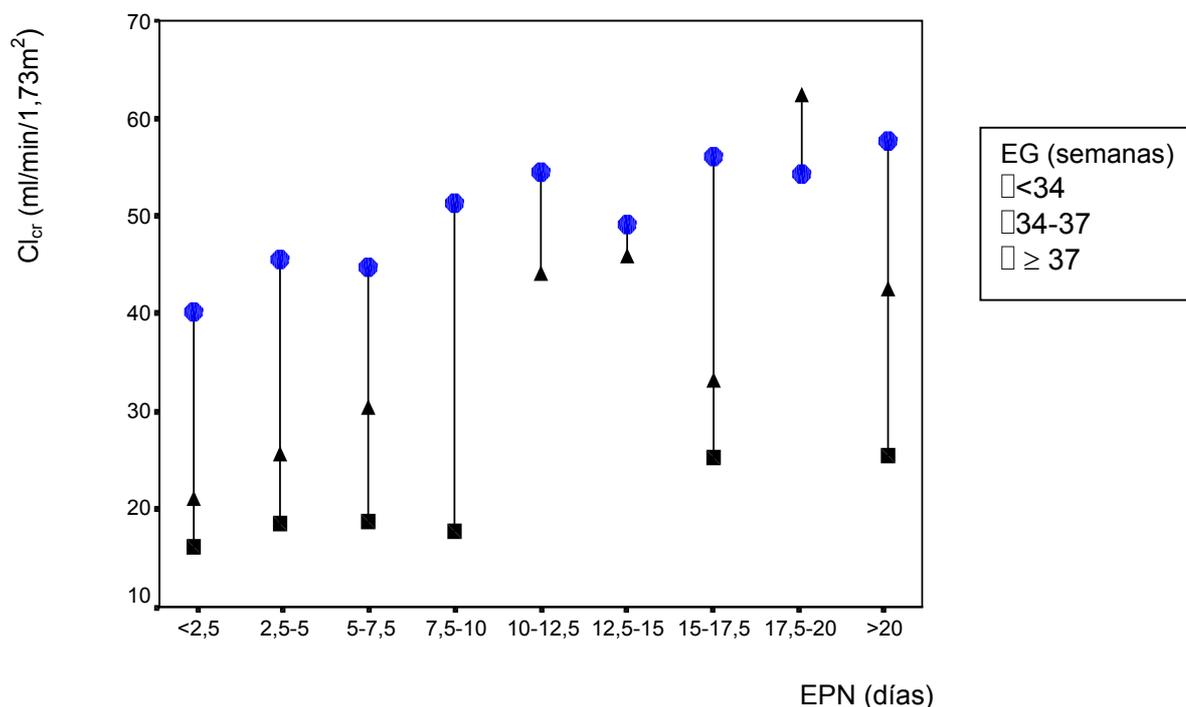


Figura 7. Evolución del aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73m^2) durante el primer mes de vida en 3 diferentes grupos de edad gestacional.

En los neonatos menores de 34 semanas, el Cl_{cr} presenta los valores más bajos siendo inferior a $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Además, no hay diferencias significativas entre los grupos de neonatos de diferente edad postnatal. Esto indica que el Cl_{cr} apenas se modifica durante el primer mes de vida.

En los prematuros de edades gestacionales comprendidas entre 34 y 37 semanas, el Cl_{cr} va aumentando conforme lo hace la edad postnatal. Los valores del Cl_{cr} hasta la primera semana de vida son muy próximos a los del grupo anterior. A partir de este momento, se produce un incremento alcanzándose en algunos casos valores superiores al doble de los iniciales, pero poco significativos por tratarse de un comportamiento muy irregular.

En los neonatos a término es donde se presentan los valores de Cl_{cr} más altos ($40\text{-}70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pero al igual que en el caso anterior, el Cl_{cr} aumenta de forma discreta durante la primera semana de vida, pasando de 40 a $48 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Este pequeño aumento, además de no ser estadísticamente significativo, no coincide con los valores descritos por Sertel et al (1973). Este autor estudió el Cl_{cr} en 17 neonatos de edades

gestacionales entre 38-42 semanas observando un aumento desde 17,8 ml/min/1,73 m² el primer día hasta 36,4 ml/min/1,73 m² al 6º día de nacimiento.

En definitiva, exceptuando a los neonatos inferiores a 34 semanas, existe una influencia de la edad postnatal sobre el aclaramiento de creatinina. El incremento postnatal de la velocidad de filtración glomerular parece ser debido a la combinación de varios efectos, entre los que se incluyen, aumento en el gasto cardiaco, disminución de la resistencia vascular periférica, aumento en la presión arterial media, aumento del área superficial disponible para la filtración y aumento del tamaño del poro de la membrana (Morselli et al, 1980).

1.4. Concentraciones séricas de gentamicina

En el protocolo de dosificación de la gentamicina de esta memoria, se ha dividido a los neonatos en dos grupos: menores de 1 semana y mayores de 1 semana de vida. En el primero, se ha aplicado como criterio para establecer el intervalo de administración la edad gestacional, y en el segundo, el peso.

Con estas pautas de administración de aminoglucósidos, repartidas en una, dos o tres dosis, se ha buscado conseguir la mayor eficacia posible con el mínimo riesgo de toxicidades renal y ótica. Los niveles de gentamicina deben situarse entre 6 y 8 µg/ml para las concentraciones máximas (C_{máx}) y ser inferiores a 2 µg/ml en el caso de las mínimas (C_{mín}). Valores de concentraciones máximas menores de 5 µg/ml se consideran subterapéuticas y concentraciones mínimas superiores a 2 µg/ml se consideran potencialmente tóxicas (McCracken et al, 1970; Nelson et al, 1972).

En la Tabla 24 se recogen los valores medios, desviaciones estándar e intervalos de las concentraciones pico y valle de gentamicina, agrupados según el protocolo de dosificación y para pacientes con edad postnatal inferior a una semana. También se indica el porcentaje de pacientes que han presentado concentraciones potencialmente ineficaces (C_{máx} < 5µg/ml) o tóxicas (C_{mín}>2µg/ml). Todos los pacientes recibieron 2,5 mg/kg/dosis variando el intervalo de dosificación en función de la edad gestacional.

| | N | τ (h) | C _{máx} ± DE (intervalo) ($\mu\text{g/ml}$) | % Pacientes C _{máx} <5 $\mu\text{g/ml}$ | C _{mín} ± DE (intervalo) ($\mu\text{g/ml}$) | % Pacientes C _{mín} >2 $\mu\text{g/ml}$ |
|------------------|-----|---------------|--|---|--|---|
| EG < 32 semanas | 30 | 24 | 6,51 ± 1,48 (4,0 – 9,0) | 18 | 1,41 ± 0,70 (0,6 – 3,8) | 10,3 |
| | 13 | 18 | 7,47 ± 1,20 (5,8 – 9,8) | 0 | 2,21 ± 0,74 (0,8-3,5) | 61,5 |
| EG 32-34 semanas | 33 | 18 | 7,18 ± 1,1 (4,5 – 9,7) | 3 | 2,10 ± 0,97 (0,94-4,94) | 39,4 |
| | 15 | 12 | 7,58 ± 1,05 (5,7- 9,9) | 0 | 2,95 ± 0,89 (1,8 – 5,2) | 93,3 |
| EG > 34 semanas | 278 | 12 | 6,47 ± 1,28 (3,4 – 11,5) | 11,1 | 1,6 ± 0,65 (0,4 – 4,35) | 23 |

Tabla 24. Concentraciones séricas pico y valle de gentamicina con sus porcentajes potencialmente ineficaces o tóxicos en neonatos durante la primera semana de vida.

Al comparar los porcentajes de pacientes que presentan concentraciones potencialmente tóxicas o ineficaces, se puede observar en la siguiente figura, como en las poblaciones con edad gestacional menor de 32 semanas y mayor de 34 semanas, estos valores se encuentran bastante equilibrados, siempre que se considere la dosificación establecida en el protocolo.

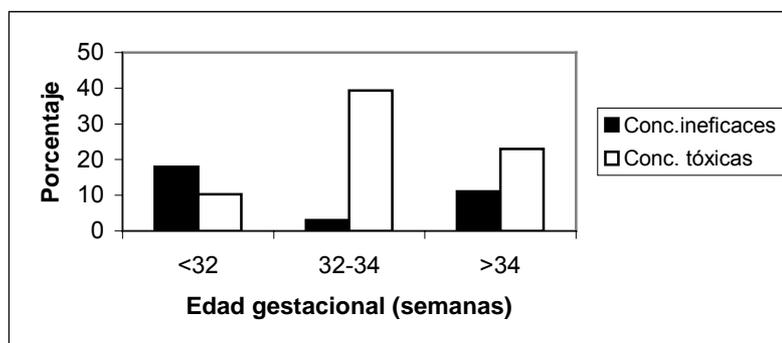


Figura 8. Porcentaje de pacientes con concentraciones potencialmente ineficaces y tóxicas de gentamicina distribuidos según la edad gestacional, dosificados de acuerdo a la recomendación del protocolo durante la primera semana de vida.

En el grupo de pacientes con edad gestacional comprendida entre 32 y 34 semanas, se manifiesta una disminución en la ineficacia terapéutica a costa de un aumento considerable en la potencial toxicidad del régimen de dosificación. Si recordamos (apartado 1.3) que durante la primera semana de vida, el grado de funcionalidad renal era muy similar en toda la población con edad gestacional inferior a 37 semanas, se puede explicar por qué una disminución en el intervalo posológico de este grupo de pacientes (32-34 semanas) conlleva

un acusado aumento en el riesgo de toxicidad, al no incrementarse de forma paralela la eliminación de la gentamicina.

Cuando se acortan los intervalos de dosificación propuestos en el protocolo, los porcentajes de posible toxicidad se incrementan de forma alarmante, alcanzado valores del 61,5% y 93,3% para los grupos de EG <32 semanas y para el de EG 32-34 semanas, respectivamente.

Los resultados obtenidos en la población con edad postnatal superior a una semana se recogen en la Tabla 25.

| | N | τ (h) | C _{máx} ± DE (intervalo) ($\mu\text{g/ml}$) | % Pacientes C _{máx} <5 $\mu\text{g/ml}$ | C _{mín} ± DE (intervalo) ($\mu\text{g/ml}$) | % Pacientes C _{mín} >2 $\mu\text{g/ml}$ |
|---------------|----|---------------|--|---|--|---|
| Peso < 2,5 kg | 11 | 12 | 5,09 ± 1,3 (2,4 – 6,7) | 45,5 | 1,51 ± 0,77 (0,5-2,9) | 8 |
| | 5 | 18 | 5,74 ± 1,29 (4,2 – 6,9) | 40 | 0,91 ± 0,39 (0,32 – 1,4) | 0 |
| Peso ≥ 2,5 kg | 40 | 8 | 5,61 ± 1,3 (3,0 – 8,5) | 38,5 | 1,45 ± 0,48 (0,72 – 2,6) | 12,5 |
| | 47 | 12 | 5,64 ± 1,08 (3,79 – 7,9) | 26 | 0,98 ± 0,49 (0,35 – 2,94) | 4,3 |

Tabla 25. Concentraciones séricas pico y valle de gentamicina con sus porcentajes potencialmente ineficaces o tóxicos en neonatos con edad superior a la semana de vida.

En esta población, el porcentaje de posible ineficacia del tratamiento resulta muy superior al de posible toxicidad, tal y como se muestra claramente en la siguiente figura. Parece ser que el criterio de peso utilizado para el establecimiento del régimen posológico, no resulta demasiado adecuado. Sería conveniente plantearse la inclusión del parámetro edad gestacional como dato a considerar en el protocolo de dosificación, una vez comprobada su influencia en la funcionalidad renal del neonato durante el primer mes de vida (apartado anterior).

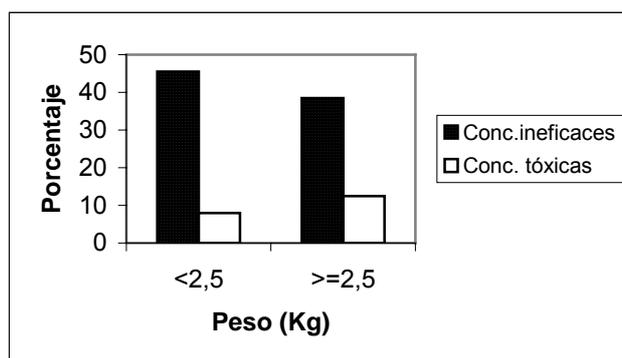


Figura 9. Porcentaje de pacientes con concentraciones potencialmente ineficaces y tóxicas de gentamicina que recibieron la posología recomendada en el protocolo transcurrida la primera semana de vida.

La incidencia de toxicidad que se ha encontrado con los diferentes regímenes posológicos utilizados, resulta similar a las indicadas por diversos autores. Estos datos se recogen en las tablas siguientes:

| Autor (año) | Grupo neonatos | N | % Pacientes con C _{min} >2μg/ml |
|------------------------|-------------------|----|--|
| Zarowitz et al (1982) | EG < 28 semanas | 5 | 20 |
| Forland et al (1982) | EG 31-33 semanas | - | 28 |
| Hindmarsh et al (1983) | EG 26-32 semanas | 6 | 13 |
| Kildoo et al (1984) | EG ≤ 32 semanas | 15 | 21 |
| Bloome et al (1988) | EPC < 28 semanas | 3 | 33 |
| | EPC 28-34 semanas | 7 | 28 |
| Charlton et al (1986) | Peso ≤ 1000 g | 6 | 16 |
| Keyes et al (1989) | Peso 496-1280 g | 24 | 7 |

Tabla 26. Estudios que describen el porcentaje de neonatos que presentan niveles séricos valle potencialmente tóxicos con dosis de gentamicina 2,5 mg/kg iv cada 24 h.

| Autor (año) | Grupo neonatos | N | % Pacientes con C _{min} >2μg/ml |
|------------------------|-------------------|----|--|
| Szefler et al (1980) | EG 26-34 semanas | 28 | 21 |
| Zarowitz et al (1982) | EG < 28 semanas | 5 | 100 |
| Zarowitz et al (1982) | EG 28-34 semanas | 34 | 20 |
| Hindmarsh et al (1983) | EG 26-32 semanas | 18 | 23,5 |
| Charlton et al (1986) | Peso 1001-2000 g | 26 | 58 |
| Bloome et al (1988) | EPC < 28 semanas | 4 | 75 |
| | EPC 28-34 semanas | 25 | 40 |
| Keyes et al (1989) | Peso 950-4545 g | 49 | 39 |

Tabla 27. Estudios que describen el porcentaje de concentraciones séricas valle en neonatos que reciben una dosis de gentamicina 2,5 mg/kg/18h.

| Autor (año) | Grupo neonatos | N | % Pacientes Cmin >2µg/ml |
|-----------------------------|-----------------------------|----|-----------------------------|
| Szeffler et al (1980) | EG 35-37 semanas | 22 | 32,5 |
| | EG > 38 semanas | 18 | 0 |
| Zarowitz et al (1982) | EG > 34 semanas | 17 | 41 |
| Husson et al (1984) | EG 34-36 semanas | 6 | 9,4 |
| | EG > 36 semanas | 10 | 0,6 |
| Mulhall et al (1983) | EG 25-40 semanas | 91 | 63 |
| Miranda et al (1985) | EPC > 34 semanas | 10 | 30 |
| Bloome et al (1988) | EPC > 34 semanas | 39 | 41 |
| De Cos et al (1992) | EG > 37semanas | 27 | 0 |
| | EG ≤ 37semanas | 17 | 65 |
| Gray et al (1995) | EG 36-43 semanas | 17 | 14 |
| García-Delgado et al (1997) | EG 34-37semanas y EPN < 7 d | 20 | 50 |
| | EG > 37 semanas y EPN < 7d | 20 | 25 |
| | EG 34-37semanas y EPN > 7 d | 4 | 50 |
| | EG > 37 semanas y EPN > 7d | 15 | 13,3 |

Tabla 28. Estudios que evalúan el porcentaje de neonatos con concentraciones valle de gentamicina potencialmente tóxicas tras una dosis de 2,5 mg/kg/12h.

Paralelamente, se ha estudiado la relación entre las concentraciones séricas de gentamicina y las variables fisiológicas que pueden ser consideradas habitualmente para el establecimiento del régimen posológico en protocolos estandarizados. Para ello, se ha de escoger grupos de neonatos que hayan estado recibiendo el mismo tratamiento posológico. Se ha elegido la pauta de dosificación de 2,5 mg/kg/12 h por ser la que mayor número de pacientes presentaba. Esta pauta la recibieron 353 pacientes, de los cuales, 294 estaban dentro de la primera semana de vida, mientras que los 59 restantes tenían más de 7 días de edad postnatal. Ya que las concentraciones séricas de gentamicina varían con la edad postnatal se escogió, para realizar el análisis, al grupo de la primera semana de vida. Las correlaciones obtenidas se recogen en la tabla siguiente.

| VARIABLES | N | Concentración pico | Concentración valle |
|----------------------------|-----|-----------------------|------------------------|
| Concentración valle | 294 | 0,658 | - |
| Concentración pico | 294 | - | 0,658 |
| Edad gestacional | 294 | -0,315 | -0,552 |
| Peso actual | 294 | -0,313 | -0,445 |
| Edad postnatal | 294 | -0,250 | -0,359 |
| Edad postconcepcional | 294 | -0,333 | -0,575 |
| Aclaramiento de creatinina | 178 | -0,331 | -0,536 |
| Creatinina sérica | 178 | 0,348 | 0,606 |

Tabla 29. Correlaciones de Pearson entre las concentraciones de gentamicina pico y valle y diferentes variables fisiológicas.

Como se puede observar, existe mejor correlación entre la concentración valle y las diferentes variables que con la concentración pico cuyos coeficientes de correlación, aunque significativos, son bajos. Entre las variables con las que se encontró mejor correlación destacan las referentes a la función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina) y dentro de la edad, la que presentó mejor correlación fue la edad postconcepcional. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Rivey et al (1992) que encontró una correlación inversa significativa entre la edad gestacional y las concentraciones pico ($r=-0,36$) y valle ($r = -0,46$) de gentamicina en 43 pacientes. En otro estudio, Landers et al (1984) encontraron una correlación altamente significativa ($r=0,84$) entre concentraciones valle de gentamicina y creatinina sérica en 20 neonatos entre 25-33 semanas de gestación y cuya edad postnatal era 2-4 días.

Finalmente, se han calculado las concentraciones medias en equilibrio dinámico (C_{ss}) a partir de los datos de C_{pico} y C_{valle} , y se han normalizado con respecto a las pautas de dosificación administradas en cada caso ($Dosis/\tau$). Al representar estos valores frente al aclaramiento de creatinina se obtiene la siguiente figura.

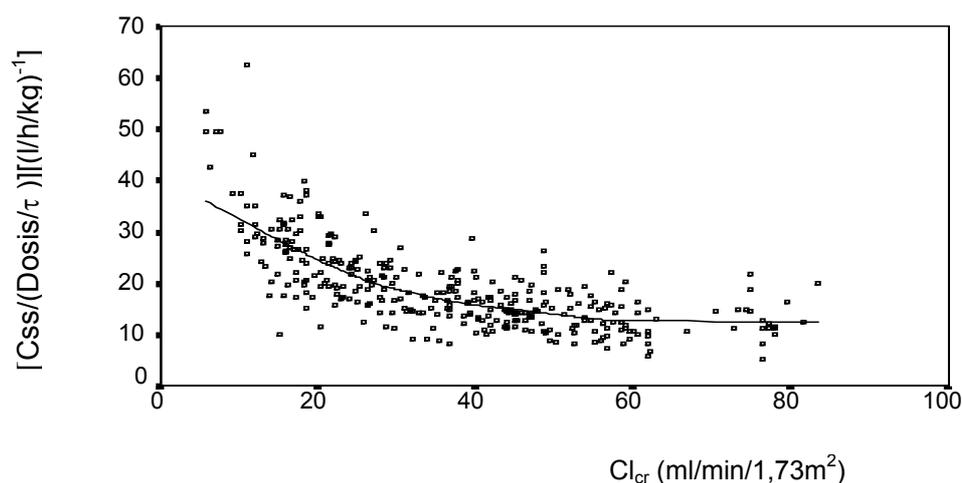


Figura 10. Representación gráfica de la inversa del aclaramiento de gentamicina frente al aclaramiento de creatinina ($ml/min/1,73m^2$).

Se puede observar una correlación negativa entre ambos parámetros, con un $r = - 0,6829$, superior a los obtenidos cuando se trabaja directamente con los datos de C_{pico} o C_{valle} , Esta correlación aumenta a $r = - 0,7558$ si la representación se realiza en escala doble logarítmica, tal y como se observa en la Figura 11.

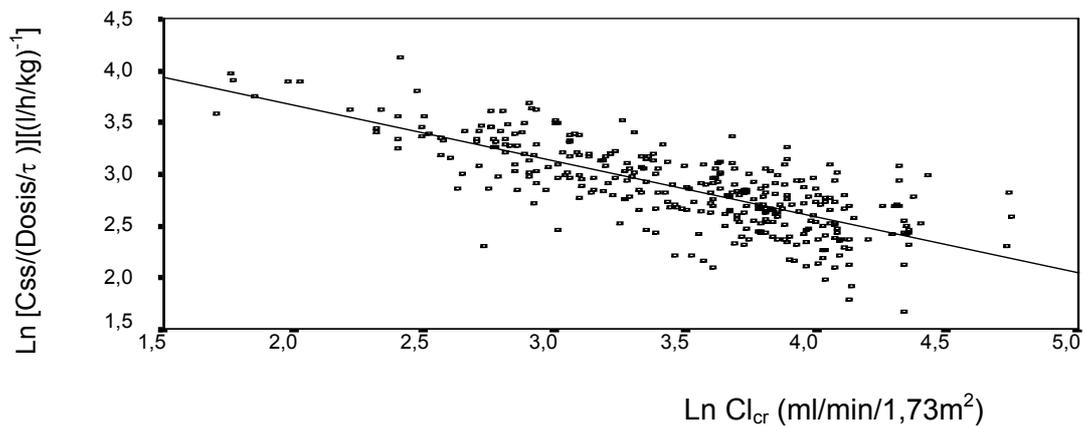


Figura 11. Representación doble logarítmica de la inversa del aclaramiento de gentamicina frente al aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73m²).

Si se analizan por separado los grupos correspondientes a prematuros (EG < 37 semanas) y neonatos a término (EG ≥ 37 semanas) se observa que la correlación se mantiene similar en el primer grupo y, sin embargo, disminuye en el segundo.

2. DETERMINACIÓN ANALÍTICA

Las representaciones gráficas correspondientes a los tres controles de calidad internos de la técnica analítica, creados como gráfico de secuencia, pueden observarse en la Figura 12. Los datos de la serie temporal corresponden a la secuencia de valores de los distintos controles. Cada caso representa una observación en un momento distinto de tiempo.

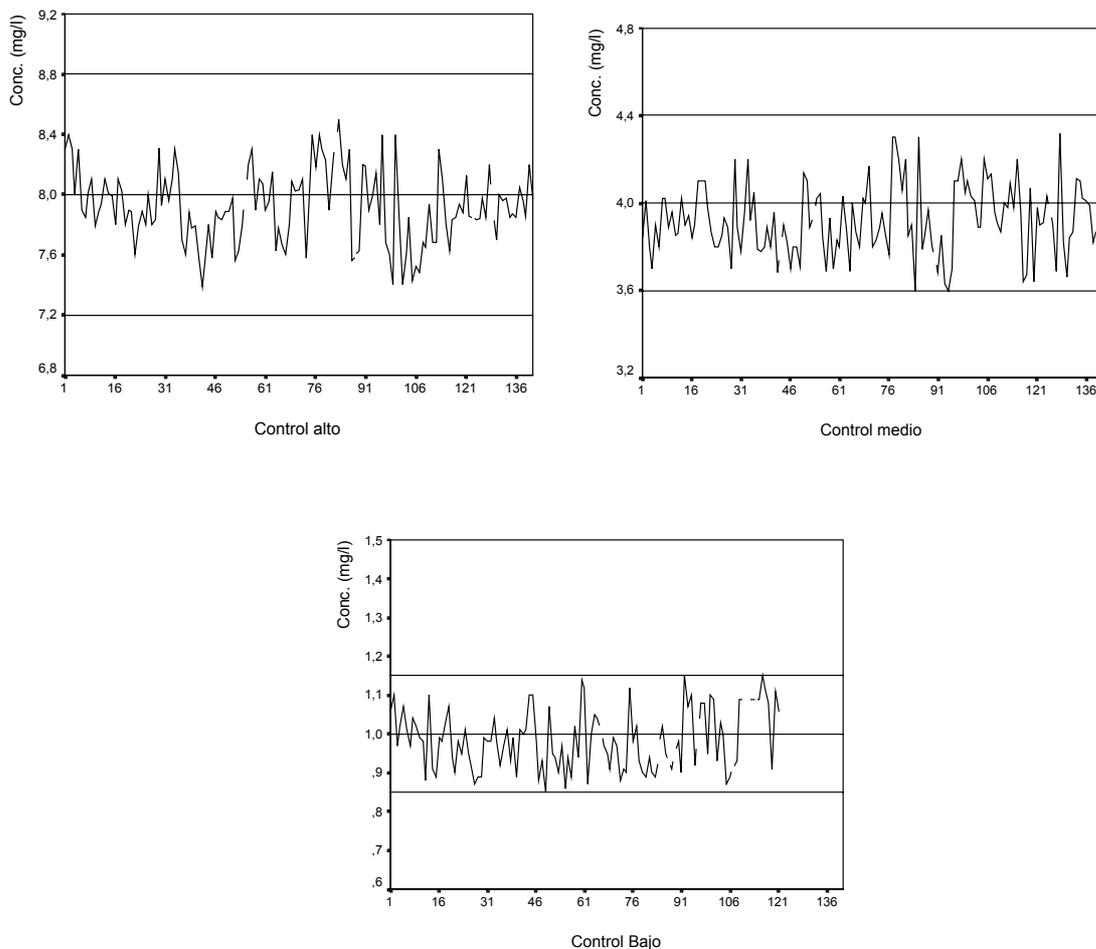


Figura 12. Controles internos de calidad de la técnica analítica. En abscisas se representa la concentración (mg/l) y en ordenadas el número de caso de la serie.

Con objeto de definir el modelo de error de la técnica analítica se han estudiado las concentraciones de gentamicina, correspondientes a los tres controles estándar para las concentraciones baja, media y alta, registradas durante la rutina del laboratorio de farmacocinética. En la Tabla 30 se observa el número de determinaciones por concentración de referencia, junto con la media y desviación estándar, correspondientes a cada control. Estas concentraciones de referencia han sido intercaladas entre las muestras de los pacientes y procesadas en días diferentes.

| | Blanco | Control bajo | Control medio | Control alto |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Conc. Referencia ($\mu\text{g/ml}$) | 0 | 1 | 4 | 8 |
| Conc. Experimental ($\mu\text{g/ml}$) | $0,068 \pm 0,072$ | $0,984 \pm 0,077$ | $3,922 \pm 0,159$ | $7,921 \pm 0,242$ |
| Número de concentraciones | 10 | 111 | 136 | 136 |

Tabla 30. Concentraciones de los controles de gentamicina y medias de los valores experimentales con sus desviaciones estándar.

Con objeto de obtener una ecuación representativa del modelo de error analítico se ha realizado, mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados, el ajuste de las desviaciones estándar frente a la media de los valores experimentales correspondientes a cada una de las concentraciones de referencia. Las ecuaciones ensayadas, junto con la suma de cuadrados de los residuales (SS) y el coeficiente de determinación r^2 , se pueden observar en la siguiente tabla.

| Ecuación | A ₀ | A ₁ | A ₂ | SS | r ² |
|---|----------------|----------------|----------------|----------|----------------|
| DE= A ₀ | 0,133 | | | 0,019 | 0,000 |
| DE= A ₀ · Cp | 0,032 | | | 0,00713 | 0,632 |
| DE= A ₀ · Cp ² | 0,004 | | | 0,0173 | 0,105 |
| DE= A ₀ + A ₁ · Cp | 0,060 | 0,022 | | 0,000259 | 0,986 |
| DE= A ₀ + A ₁ · Cp ² | 0,080 | 0,002 | | 0,00116 | 0,942 |
| DE= A ₀ · Cp + A ₁ · Cp ² | 0,052 | -0,002 | | 0,00529 | 0,727 |
| DE= A ₀ + A ₁ · Cp + A ₂ · Cp ² | 0,062 | 0,019 | 0,0003 | 0,000237 | 0,987 |

Tabla 31. Parámetros estadísticos correspondientes al ajuste polinómico de las desviaciones estándar (DE) frente a la concentración experimental (Cp).

En las dos últimas ecuaciones de la tabla anterior, los coeficientes del polinomio no fueron significativamente distintos de cero, por lo que carecen de validez estadística. El mejor ajuste correspondió a la siguiente ecuación:

$$DE = 0,060 + 0,022 \cdot Cp \quad [\text{XXXIII}]$$

Utilizando esta ecuación, se puede cuantificar la desviación estándar de cualquier concentración de gentamicina en suero en nuestro laboratorio. La representación gráfica de la desviación estándar frente a la concentración de referencia puede observarse en la Figura 13.

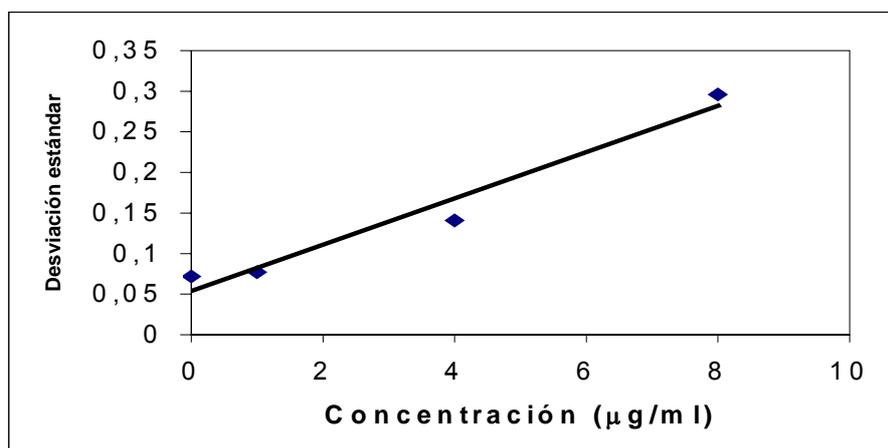


Figura 13. Representación gráfica de la desviación estándar frente a la concentración de referencia.

Como se observa, la desviación estándar aumenta de forma lineal con la concentración dentro del intervalo ensayado. Estos resultados pueden ser sustancialmente distintos a los de otros laboratorios en los que las determinaciones se realicen en otras condiciones analíticas. De hecho, la ecuación obtenida anteriormente difiere de la indicada por Jelliffe et al (1992) y por Mateu (1997). Por esto, se recomienda que cada laboratorio establezca su propio modelo de error.

El interés en la determinación del modelo de error de la técnica analítica estriba en que puede ser utilizado en alguno de los programas de farmacocinética clínica, como modelo de varianza, en el ajuste de las concentraciones séricas del paciente. Con ello se pretende mejorar la estimación de los parámetros farmacocinéticos y el ajuste individualizado de la dosis.

3. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

3.1. Método estándar en dos etapas (STS)

3.1.1. Comparación de parámetros individuales obtenidos con los programas PKS y NONMEM

A partir de los datos experimentales concentración – tiempo de gentamicina correspondientes a cada uno de los pacientes, se procedió al cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales utilizando los programas PKS y NONMEM descritos anteriormente. En ambos ajustes se asume un modelo monocompartimental.

La comparación de los valores obtenidos en ambos casos se realiza gráficamente (Figura 14), representando los parámetros de gentamicina estimados con el NONMEM frente a los estimados con el PKS, para cada uno de los pacientes de la población estudiada.

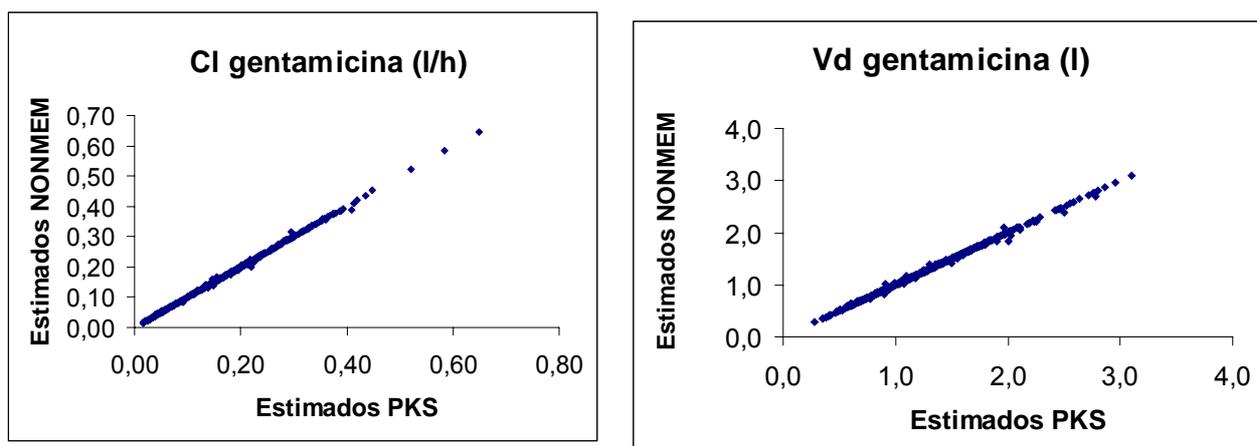


Figura 14. Comparación de parámetros farmacocinéticos individuales estimados con los programas NONMEM (y) y PKS (x).

Los resultados obtenidos mediante análisis por regresión lineal de estos valores se recogen en la Tabla 32.

| | Cl (l/h) | Vd (l) |
|---|------------------|------------------|
| Nº de pacientes | 478 | 478 |
| Coefficiente de determinación (r^2) | 0,9994 | 0,9986 |
| Pendiente (m) | 1,0003 | 1,0023 |
| Intervalo de confianza (95%) | 0,9981 – 1,0025 | 0,9991 – 1,0056 |
| Ordenada en el origen (b) | 5,38 E-05 | -0,0034 |
| Intervalo de confianza de b (95%) | -0,0004 – 0,0005 | -0,0080 – 0,0012 |

Tabla 32. Resultados obtenidos por regresión lineal entre los parámetros individuales estimados con los programas NONMEM y PKS.

Se puede observar como, en ambos casos, se cumple la recta identidad ($y=x$) para un 95% de confianza.

Para la determinación y comparación de la varianza residual obtenida con el método STS y con ambos programas farmacocinéticos, se han utilizado, exclusivamente, aquellos pacientes que presentan tres o más concentraciones séricas de gentamicina, lo que nos limita a trabajar con una subpoblación de 30 neonatos. Los datos de estos pacientes son los únicos que aportan información sobre el error residual de estimación, y son los que manifiestan diferencias entre los parámetros estimados con ambos programas.

Al comparar de nuevo, los parámetros farmacocinéticos de la subpoblación comentada (Figura 15), se sigue manteniendo la recta identidad ($y=x$) tanto para el Clg como para el Vd.

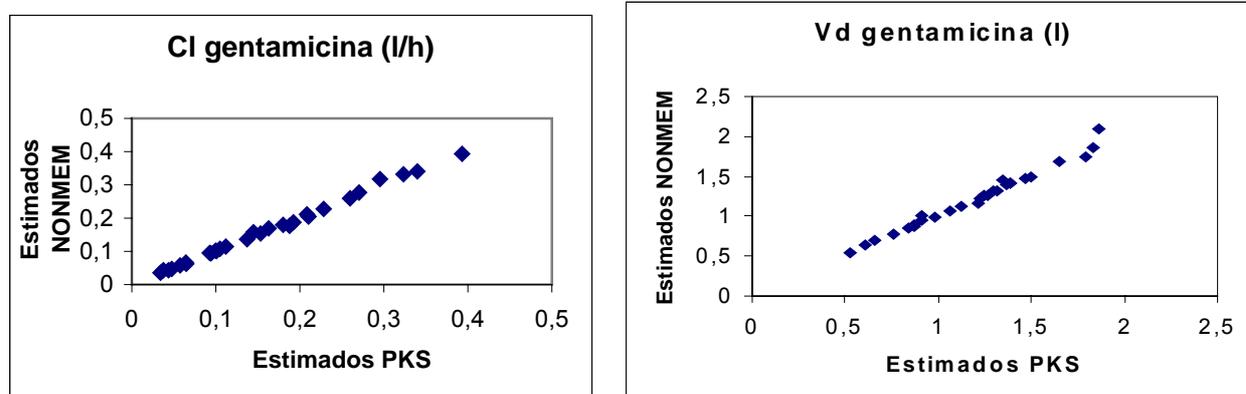


Figura 15. Comparación de los parámetros farmacocinéticos individuales estimados con los programas NONMEM (y) y PKS (x) en el grupo de pacientes con tres o más concentraciones de gentamicina.

En la Tabla 33 se observan los resultados obtenidos por regresión lineal de estos valores en dicho grupo de pacientes.

| | Cl (l/h) | Vd (l) |
|---|------------------|------------------|
| Nº de pacientes | 30 | 30 |
| Coefficiente de determinación (r^2) | 0,9963 | 0,9765 |
| Pendiente (m) | 1,0106 | 1,0193 |
| Intervalo de confianza (95%) | 0,9866 – 1,0346 | 0,9582 – 1,0806 |
| Ordenada en el origen (b) | -0,0002 | -0,0097 |
| Intervalo de confianza de b (95%) | -0,0048 – 0,0044 | -0,0862 – 0,0668 |

Tabla 33. Resultados obtenidos por regresión lineal entre los parámetros individuales estimados con los programas NONMEM y PKS (pacientes con 3 o más concentraciones de gentamicina).

Para el cálculo de las varianzas residuales (σ^2) se ha utilizado la ecuación comentada anteriormente en el apartado correspondiente a materiales y métodos (ecuación XXI):

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n \text{Obj}(P_i)}{\sum_{i=1}^n (n_i - M)} \quad [\text{XXI}]$$

Como las funciones objetivo ($\text{Obj}(P_i)$) utilizadas en cada uno de los programas responden a diferentes criterios de ponderación, y como se desea comparar la bondad de ambos ajustes, se ha establecido, como criterio común, el que se refleja en la siguiente expresión:

$$\text{Obj}(P_i) = \sum_{j=1}^n \left[\frac{(C_{ij} - \hat{C}_{ij})^2}{DE_{ij}^2} \right] \quad [\text{XXXIV}]$$

en la cual, el cuadrado residual $(C_{ij} - \hat{C}_{ij})^2$ se encuentra normalizado por la varianza correspondiente al método de valoración utilizado en esta memoria experimental [$DE_{ij} = 0,060 + 0,22 C_{ij}$].

Si estos resultados se expresan como coeficientes de variación, se obtienen los valores recogidos en la Tabla 34.

| | PKS | NONMEN |
|------------------------|------------|---------------|
| Error residual (CV, %) | 15,24 | 15,18 |

Tabla 34. Error residual obtenido en la estimación de los parámetros individuales utilizando los programas PKS y NONMEN.

Como era de esperar, los parámetros estimados para la variabilidad residual o intraindividual con ambos programas son muy similares. Si el cálculo de la función objetivo se realiza sin ponderación ($DE_{ij}=1$), los coeficientes de variación resultan también muy próximos, con valores de 16,13% y 16,92% para el PKS y NONMEN, respectivamente.

Una vez comprobada la identidad de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos con ambos programas, así como la similitud en la bondad de ajuste estimada como variabilidad residual o intraindividual, se han elegido como datos definitivos, para utilizar en el análisis farmacocinético, los correspondientes al programa PKS. Este programa presenta

ciertas ventajas sobre el NONMEM respecto a la información que nos aporta de forma adicional: función objetivo, concentraciones estimadas y errores de estimación.

3.1.2. Estudio general del parámetro aclaramiento sistémico

3.1.2.1. Análisis descriptivo de los datos

Al analizar estadísticamente los valores de los aclaramientos individuales de gentamicina, se obtienen los resultados recogidos en la Tabla 35. El número de neonatos fue de 479, ya que no se incluyeron aquellos pacientes con una sola concentración sérica del antibiótico.

| Índices estadísticos | PKS |
|-----------------------------|------------------------|
| Media (DE) | 0,0596 (0,0216) |
| Mediana (Intervalo) | 0,0571 (0,014 : 0,174) |
| Índice de apuntamiento (EE) | 1,9649 (0,2227) |
| Índice de asimetría (EE) | 0,8269 (0,1116) |

Tabla 35. Índices estadísticos de la variable aclaramiento de gentamicina (l/h/kg). Valores obtenidos con el programa PKS.

La distribución muestral del aclaramiento de gentamicina se observa en la Figura 16:

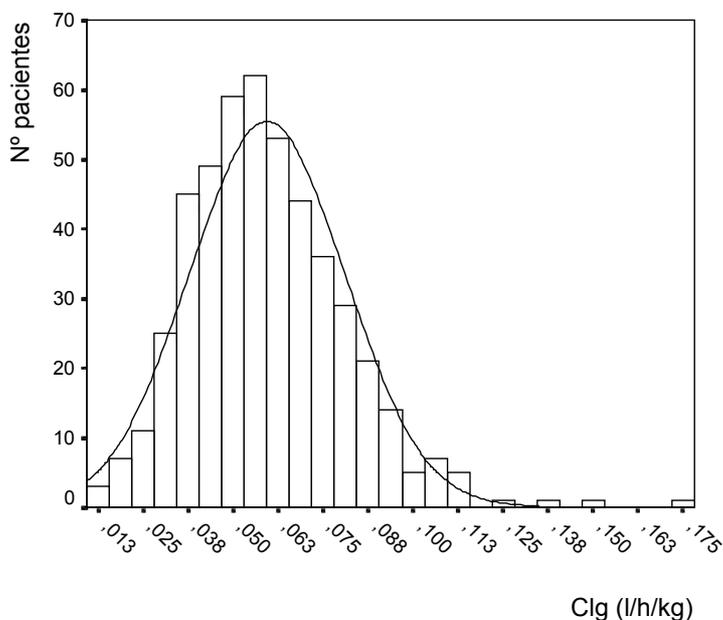


Figura 16. Histograma de frecuencias del Cl gentamicina (l/h/kg) para todo el conjunto de neonatos.

Al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors a los datos de esta distribución (Tabla 36) se puede observar como, para esta variable, no se cumple la hipótesis de normalidad, así como tampoco se cumple cuando se utiliza la transformación logarítmica de ésta. Sin embargo, al dividir el conjunto total de la población en dos grupos (neonatos a término y prematuros), la transformación logarítmica normaliza las distribuciones, lo que resulta lógico si se considera que se trata de poblaciones en las que están incidiendo factores de diversa naturaleza (edad, peso, filtración glomerular, etc.) que originan distribuciones sesgadas dependiendo del tamaño de cada subpoblación.

| Grupo poblacional | Parámetro | Estadístico | g. l. | Significación |
|-------------------|-----------|-------------|-------|---------------|
| Todos | CI | 0,565 | 479 | 0,0009 |
| | Ln CI | 0,044 | 479 | 0,0266 |
| EG < 37 semanas | CI | 0,122 | 166 | 0,000 |
| | Ln CI | 0,048 | 166 | >0,200 |
| EG ≥ 37 semanas | CI | 0,079 | 313 | 0,0001 |
| | Ln CI | 0,037 | 313 | >0,200 |

Tabla 36. Prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors para el aclaramiento de gentamicina y su transformación logarítmica.

Los índices estadísticos correspondientes a estas dos poblaciones se recogen en las siguientes tablas.

| Estadísticos | CI gentamicina | Ln CI gentamicina |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Media (DE) | 0,045 (0,018) | -3,166 (0,371) |
| Mediana (intervalo) | 0,042 (0,015:0,136) | -3,158 (-4,18:-2,0) |
| Índice apuntamiento (EE) | 4,914 (0,375) | 0,705 (0,375) |
| Índice de asimetría (EE) | 1,676 (0,188) | 0,048 (0,188) |

Tabla 37. Índices estadísticos del CI gentamicina (l/h/kg) y de su logaritmo en la población de prematuros (EG<37 semanas) (N=166).

| Estadísticos | CI gentamicina | Ln CI gentamicina |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| Media (DE) | 0,067 (0,019) | -2,741 (0,293) |
| Mediana (intervalo) | 0,065 (0,014:0,170) | -2,733(-4,27:-1,75) |
| Índice de apuntamiento (EE) | 3,564 (0,275) | 3,826 (0,275) |
| Índice de asimetría (EE) | 1,080 (0,138) | -0,668 (0,138) |

Tabla 38. Índices estadísticos del CI gentamicina (l/h/kg) y de su logaritmo en la población de neonatos a término (EG≥37 semanas) (N=313).

Aunque ambas poblaciones muestran distribuciones logaritmo-normales, las medias aritméticas resultan ser estimadores más apropiados que las medias geométricas, ya que presentan menores coeficientes de variación (Tabla 39). Esto indica que el error asociado a esta variable es menor con un modelo aditivo ($Cl_i = \bar{Cl}_i + \text{Error}$) que con uno proporcional ($Cl_i = \bar{Cl}_i \cdot (1 + \text{Error})$).

| Grupo | Media aritmética (CV, %) | Media geométrica (CV, %) |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| EG \geq 37 semanas | 0,0672 (28,8) | 0,0645 (34,0) |
| EG < 37 semanas | 0,0452 (39,8) | 0,0422 (44,9) |

Tabla 39. Medidas de centralidad de la variable aclaramiento de gentamicina (l/h/kg) en los dos grupos de diferente edad gestacional.

3.1.2.2. Relación entre el aclaramiento de gentamicina, factores fisiopatológicos y otros descriptores clínicos

En este apartado se trata de relacionar este parámetro con todas aquellas variables que, siendo características conocidas del paciente, permiten una buena estimación “a priori” de su valor.

En la Tabla 40 se pueden observar los coeficientes de correlación obtenidos entre el aclaramiento de gentamicina y las variables más significativas del neonato. La variable que presenta un valor más elevado de “r” es el aclaramiento de creatinina, mientras que la edad postnatal es la que tiene, aunque estadísticamente significativa, una asociación más débil.

| | Cr _s | Cl _{cr} | EPN | EG | EPC | PES |
|------------------------------|-----------------|------------------|-------|-------|-------|-------|
| Cl _{GENTAMICINA} | -0,538 | 0,678 | 0,491 | 0,532 | 0,625 | 0,538 |
| Ln Cl _{GENTAMICINA} | -0,725 | 0,712 | 0,425 | 0,593 | 0,625 | 0,586 |

Tabla 40. Correlaciones parciales entre el aclaramiento de gentamicina (l/h/kg) y las variables más significativas del neonato.

A) *Relación del aclaramiento de gentamicina con el aclaramiento de creatinina*

Al ser la gentamicina un fármaco de eliminación predominantemente renal, es de esperar que exista una fuerte asociación entre el aclaramiento de este aminoglucósido y el

aclaramiento de creatinina. En nuestra población, el coeficiente de correlación entre ambas variables es 0,67 (n=328), resultando algo inferior al encontrado por Koren et al (1985b) que describe un coeficiente $r=0,77$, en una población de 38 neonatos. Esta diferencia puede ser atribuible a la diferente proporción de neonatos a término, con sólo un 40% de individuos, frente a nuestra población del 65%. También puede atribuirse a que estos autores utilizaron el Cl_{cr} recogiendo la orina de 24 horas, frente al Cl_{cr} estimado a partir de la fórmula de Schwartz, en nuestro estudio.

La representación gráfica del Cl gentamicina frente al Cl_{cr} se muestra en la Figura 17 .

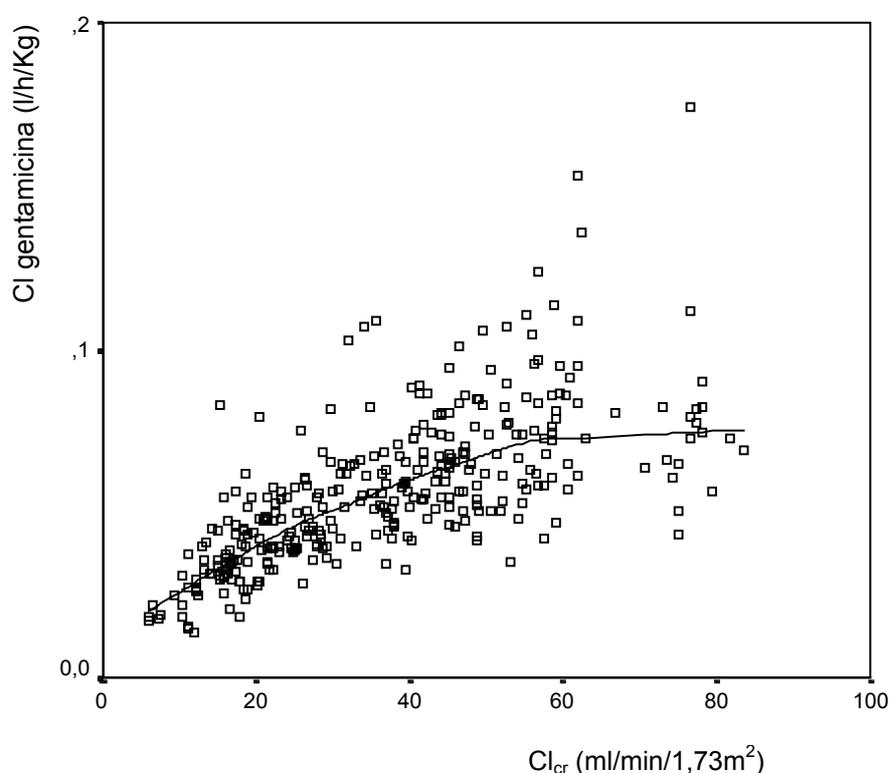


Figura 17. Representación del Cl gentamicina (l/h/kg) frente al Cl_{cr} (ml/min/1,73m²).

Como se observa, el aclaramiento de gentamicina aumenta conforme lo hace el aclaramiento de creatinina aunque la relación no es del todo lineal, ya que a partir de valores de Cl_{cr} próximos a 60 ml/min/1,73 m² la función no queda bien definida al manifestarse una mayor dispersión en estos resultados. La transformación doble logarítmica aumenta el coeficiente de correlación a 0,77 y la representación se hace lineal.

B) Relación entre la edad gestacional y la edad postnatal con el aclaramiento de gentamicina

El CI de gentamicina, sin normalizar por kg de peso (l/h), presenta buena correlación con la edad gestacional, con un coeficiente $r=0,698$. Esta correlación disminuye a un valor de $r=0,532$ al normalizar este parámetro por el peso (l/h/kg), tal y como ha sido indicado por otros autores (Hindmarsh et al, 1983). Se ha encontrado mayor correlación entre ambas variables en los 2,5 primeros días de vida, en cuyo caso el coeficiente r aumenta hasta 0,653, como se observa en la siguiente figura, hecho que ya había sido comprobado por Pons et al, (1988).

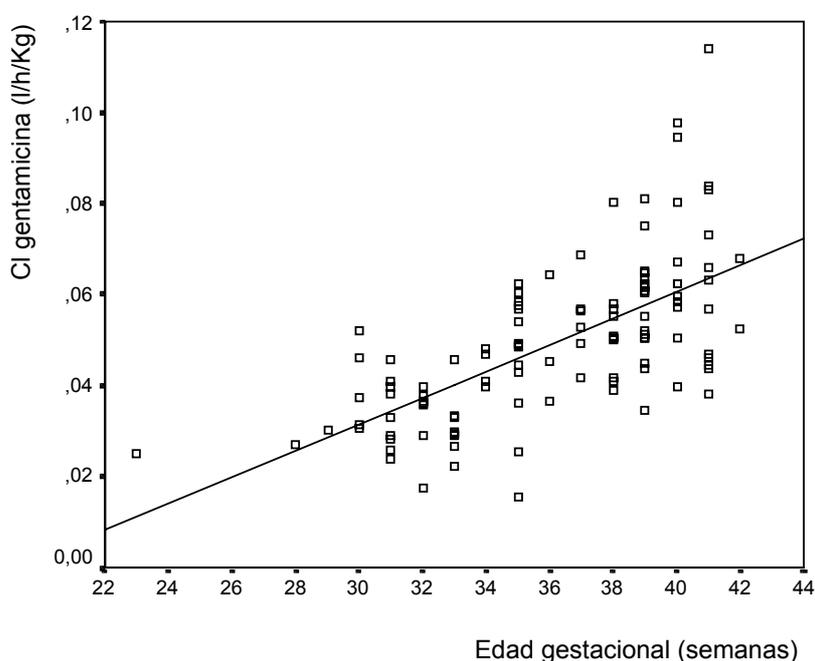


Figura 18. Aclaramiento de gentamicina (l/h/kg) frente a la edad gestacional (semanas) en neonatos con edad postnatal inferior a 2,5 días.

En neonatos de una semana o más de vida la correlación disminuye a 0,336, ya que la evolución de la funcionalidad renal postnatal está influenciada por mayor número de variables, entre las que se encuentra la edad postnatal.

Para observar la influencia simultánea de la edad gestacional y postnatal en el aclaramiento de gentamicina, se ha considerado conveniente la división de los neonatos en 9 grupos, tal y como se observa en la Tabla 41.

| | EPN <2,5 DÍAS | EPN 2,5-7 DIAS | EPN ≥ 7 DIAS |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| EG < 34 SEMANAS | 0,0328 ± 0,0087 (N=32) | 0,0377 ± 0,0147 (N=43) | 0,0542 ± 0,0254 (N=9) |
| EG 34- 36 SEMANAS | 0,0468 ± 0,0121 (N=21) | 0,0496 ± 0,0127 (N=44) | 0,0762 ± 0,0250 (N=17) |
| EG ≥ 37 SEMANAS | 0,0594 ± 0,0152 (N=58) | 0,0638 ± 0,0155 (N=176) | 0,0801 ± 0,0228 (N=79) |

Tabla 41. Aclaramiento de gentamicina en l/h/kg (media ± D.E.) en función de la edad gestacional y la edad postnatal.

Para cada grupo de edad gestacional se observa como el aclaramiento de gentamicina aumenta con la edad postnatal, pero sin embargo esta variación no es estadísticamente significativa durante la primera semana de vida. Esto sugiere la reordenación de los neonatos respecto a esta variable en dos categorías: inferiores y superiores a 7 días.

Si se analiza nuevamente el aclaramiento atendiendo a esta nueva agrupación (Tabla 42), para cada grupo de edad postnatal se observa que el aclaramiento de gentamicina aumenta de forma significativa con la edad gestacional dentro de la primera semana de vida. Sin embargo, en los neonatos de más de una semana de vida, el efecto de la edad gestacional sólo es significativo al comparar entre edades superiores e inferiores a 34 semanas.

| | EPN < 7 DIAS | EPN ≥ 7 DIAS |
|---------------------------|------------------------|---------------------|
| EG < 34 SEMANAS | I | III |
| EG 34- 36 SEMANAS | II | IV |
| EG ≥ 37 SEMANAS | III | |

Tabla 42. División de los neonatos en función del aclaramiento de gentamicina, la edad gestacional y postnatal.

Los neonatos del grupo I son, a efectos de eliminación renal, los que presentan un aclaramiento más bajo, mientras que los del grupo IV son los neonatos mayores de una semana, que presentan mayor madurez renal y cuyo aclaramiento alcanza los valores más altos.

El grupo III incluye a los neonatos a término de menos de una semana de vida y a los gran prematuros de más de una semana de vida y cuya baja edad gestacional se ve compensada por una edad postnatal más elevada.

C) Relación del aclaramiento de gentamicina con el resto de variables

En la siguiente tabla se resumen las variables que han tenido influencia en el aclaramiento, frente a aquellas cuya influencia ha sido no significativa.

| Variables significativas | Variables no significativas |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Pérdida de peso (r= - 0,49) | Diuresis |
| Tensión arterial (r=0,348) | Índice lecitina – esfingomielina |
| Apgar 1 minuto (r=0,231) | Sexo |
| Apgar 5 minutos (r=0,271) | Peso según la edad gestacional |
| Hematocrito (r=-0,15) | Presión parcial de oxígeno |
| Bilirrubina (r=-0,13) | pH arterial y venoso |
| | Fototerapia |
| | Ventilación mecánica |
| | Catéter umbilical |

Tabla 43. Influencia de las variables fisiopatológicas sobre el aclaramiento de gentamicina.

La disminución del CI de gentamicina conforme aumenta la pérdida de peso tiene una explicación fisiológica. Inmediatamente después de nacer hay un incremento de líquido extracelular, siendo responsable del edema fisiológico que aparece en los recién nacidos durante los primeros días de vida. La diuresis postnatal que se inicia entre las 24 y 72 horas de vida en neonatos normales, representa la movilización y eliminación de dicha agua, llegando a perder entre un 10-15% del peso en la primera semana de vida. Cuanto mayor es la pérdida de líquido, mayor es la deshidratación y la disminución de la función renal.

El CI de gentamicina aumenta de forma discreta a medida que se incrementa la tensión arterial media. En casos de disminución de la tensión arterial, producida de forma secundaria a la hipovolemia, redistribución de volumen o disminución del gasto cardiaco, puede producirse una alteración en el flujo sanguíneo renal, pudiendo llegar a ocasionar desde una leve reducción en la velocidad de filtración glomerular hasta una franca isquemia con fallo renal agudo. Ello explicaría el moderado efecto de esta variable en el CI de gentamicina.

Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el apgar a los 1 y 5 minutos con el CI de gentamicina. El apgar es un sistema sencillo de evaluación de la vitalidad del neonato realizándose dos medidas, una en el primer minuto de vida y otra cinco minutos después. Se valoran signos como la frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y color. Resulta lógico que a mayor puntuación en la escala, lo

que significa un mejor estado general, haya un aumento en el CI de gentamicina. Esto también ha sido comprobado por otros autores (Friedman et al, 1982; Pons et al, 1988).

La correlación negativa encontrada con el hematocrito y la bilirrubina es muy baja, y concuerda con los datos aportados por otros autores (Siber et al,1975; Barza et al, 1975; Broberger et al,1979). Con el resto de variables recogidas en la Tabla 43 no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa.

En cuanto a la influencia de los fármacos sobre el CI de gentamicina, ha resultado difícil de valorar, al carecer de una población control con similares características fisiológicas (edad gestacional y postnatal). La mayor parte de pacientes que no recibieron fármacos son neonatos a término, mientras que los que recibieron fármacos son prematuros. En este grupo, son mayoría los que recibían dos o más fármacos, con lo que resulta difícil obtener una muestra lo suficientemente grande para realizar estudios comparativos. En el único caso en que se ha podido estudiar la influencia del fármaco sobre el CI de gentamicina, ha sido en el grupo de pacientes tratados con aminas simpaticomiméticas. El CI de gentamicina para los 29 prematuros que fueron tratados con aminas simpaticomiméticas fue 0,0341 l/h/kg frente a los 0,0476 l/h/kg que no las recibieron ($t=3,77$; $p<0,001$).

3.1.2.3. Determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales

Dentro de los parámetros poblacionales de un fármaco se incluyen tanto los parámetros de efectos fijos como los efectos aleatorios. Los primeros relacionan el comportamiento cinético con las variables independientes conocidas (descriptores clínicos) y los segundos, cuantifican la variabilidad interindividual y residual del ensayo.

La variabilidad residual en el método STS se determina a partir de los ajustes individuales (1ª etapa del método), y refleja la aproximación entre las concentraciones estimadas y experimentales. Es independiente del modelo estructural desarrollado en la 2ª etapa del método.

Sin embargo, la variabilidad interindividual depende de la bondad del modelo estructural

para explicar el diferente comportamiento cinético de cada paciente. El coeficiente de variación interindividual puede servir como un índice evaluador de la calidad del modelo planteado.

A) Construcción del modelo de regresión múltiple

Las características fisiológicas de los pacientes han sido utilizadas tanto como variables continuas dentro del modelo o como variables categóricas, que permiten la división de la población total en diferentes subpoblaciones o submodelos.

El modelo básico ($Clg(i) = \bar{Clg}$) se ha comentado en el capítulo de análisis descriptivo. Recordemos que se ha elegido la media aritmética por presentar un menor error de estimación (menor CV interindividual). Este modelo inicial (modelo nº 1) se recoge en la Tabla 44.

| | |
|--|---|
| MODELO N ° 1 (BASICO) | |
| $Clg(i) = \bar{Clg}$ N= 479 | $\bar{Clg} = 0,0596$ (l/h/kg) $CV_{Clg} = 36,2\%$ |
| MODELO N ° 2 (INTERMEDIO) | |
| (A) $EG \geq 37$ semanas $Clg(i) = \bar{Clg}(A)$ N = 313 | $\bar{Clg}(A) = 0,0670$ (l/h/kg) $CV_{Clg} = 28,8\%$ |
| (B) $EG < 37$ semanas $Clg(i) = \bar{Clg}(B)$ N = 166 | $\bar{Clg}(B) = 0,0452$ (l/h/kg) $CV_{Clg} = 39,8\%$ |

Tabla 44. Modelos estructurales desarrollados para el parámetro aclaramiento sistémico.

En los modelos intermedios se han introducido de forma secuencial las variables que presentaron correlación significativa con este parámetro. En primer lugar, se ha considerado la EG como variable categórica, permitiendo la división de los neonatos en dos grupos con diferente valor de \bar{Cl}_g , y con menor variabilidad interindividual en el grupo de pacientes con $EG \geq 37$ semanas (modelo N° 2).

Partiendo del modelo N° 2 se ha introducido el resto de las covariables EPN, PESO y Cl_{cr} , produciéndose una disminución, en todos los casos, de la variabilidad interindividual, lo que significa que, hasta cierto punto, estas variables explican el diferente comportamiento que manifiestan los pacientes. Como estas covariables pueden estar relacionadas entre sí, se plantea un modelo de regresión múltiple que ha de permitir seleccionar el modelo lineal más adecuado. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 45.

| MODELO N° 3 (FINAL con Cl_{cr}) | |
|---|---|
| <p>(A) $EG \geq 37$ semanas</p> <p>$Cl_g(i) = \theta_1 + \theta_2 * EPN + \theta_3 * Cl_{cr}$</p> <p>N= 193</p> | <p>$\theta_1 = 3,406 E^{-2} \pm 0,40 E^{-2}$ (l/h/kg)</p> <p>$\theta_2 = 1,181 E^{-3} \pm 0,17 E^{-3}$ (l/h/kg)/día</p> <p>$\theta_3 = 4,97 E^{-4} \pm 0,88 E^{-4}$ (l/h/kg) / (ml/min/1,73 m²)</p> <p>$CV_{Cl_g} = 25,2 \%$</p> |
| <p>(B) $EG < 37$ semanas</p> <p>$Cl_g(i) = \theta_1 + \theta_2 EPN + \theta_3 \text{Peso} + \theta_4 Cl_{cr}$</p> <p>N=135</p> | <p>$\theta_1 = 9,818 E^{-3} \pm 3,26 E^{-3}$ (l/h/kg)</p> <p>$\theta_2 = 1,228 E^{-3} \pm 0,21 E^{-3}$ (l/h/kg)/día</p> <p>$\theta_3 = 8,001 E^{-3} \pm 2,01 E^{-3}$ (l/h/kg)/kg</p> <p>$\theta_4 = 5,881 E^{-4} \pm 1,31 E^{-4}$ (l/h/kg) / (ml/min/1,73m²)</p> <p>$CV_{Cl_g} = 26,7 \%$</p> |

Tabla 45. Modelo estructural completo desarrollado con el parámetro aclaramiento para pacientes con Cl_{cr} conocido.

Como se puede observar en ambas subpoblaciones, queda incluido el Cl_{cr} como covariable altamente significativa. Con el fin de poder generalizar el modelo para los neonatos que no disponían de este dato, se han planteado modelos alternativos que se recogen en la Tabla 46.

| MODELO N ° 4 (FINAL sin Cl_{cr}) | |
|---|---|
| <p>(A) $EG \geq 37$ semanas</p> <p>$Clg(i) = \theta_1 + \theta_2 * EPN + \theta_3 * EG$</p> <p>N= 313</p> | <p>$\theta_1 = - 1,39 E-2 \pm 2,9 E-2$</p> <p>$\theta_2 = 1,389 E -3 \pm 0,01 E -2$ (l/h/kg) /día</p> <p>$\theta_3 = 1,807 E-3 \pm 0,73 E -3$ (l/h/kg)/semana</p> <p>$CV_{Clg} = 25,1 \%$</p> |
| <p>(B) $EG < 37$ semanas</p> <p>$Clg(i) = \theta_1 + \theta_2 EPN + \theta_3$ Peso</p> <p>N=166</p> | <p>$\theta_1 = 1,329 E -2 \pm 0,32 E-2$ (l/h/kg)</p> <p>$\theta_2 = 1,468 E-3 \pm 0,18 E-3$ (l/h/kg)/día</p> <p>$\theta_3 = 1,285 E-2 \pm 0,16 E-2$ (l/h/kg)/kg</p> <p>$CV_{Clg} = 28,8 \%$</p> |

Tabla 46. Modelo estructural completo desarrollado con el parámetro aclaramiento para pacientes en los que no se dispone de dato de Cl_{cr} .

En los neonatos a término ($EG \geq 37$ semanas) se produce una ligera disminución en el valor del CV_{Clg} (0,5 puntos) al introducir como variable independiente la relación entre el peso al nacer y el peso en el momento del ensayo (PN / PES). En una primera aproximación, esta relación sería un estimador del crecimiento que se ha desarrollado en el paciente desde su nacimiento. Para el caso de prematuros ($EG < 37$ semanas), el CV_{Clg} no se modifica al introducir esta relación (PN / PES) en el análisis.

Con estos modelos poblacionales, se han estimado los aclaramientos individuales de gentamicina de la población estudiada, y se han representado frente a los obtenidos a partir de datos concentración-tiempo utilizando el programa PKS (Figura 19). En todos los casos, las correlaciones encontradas fueron significativas.

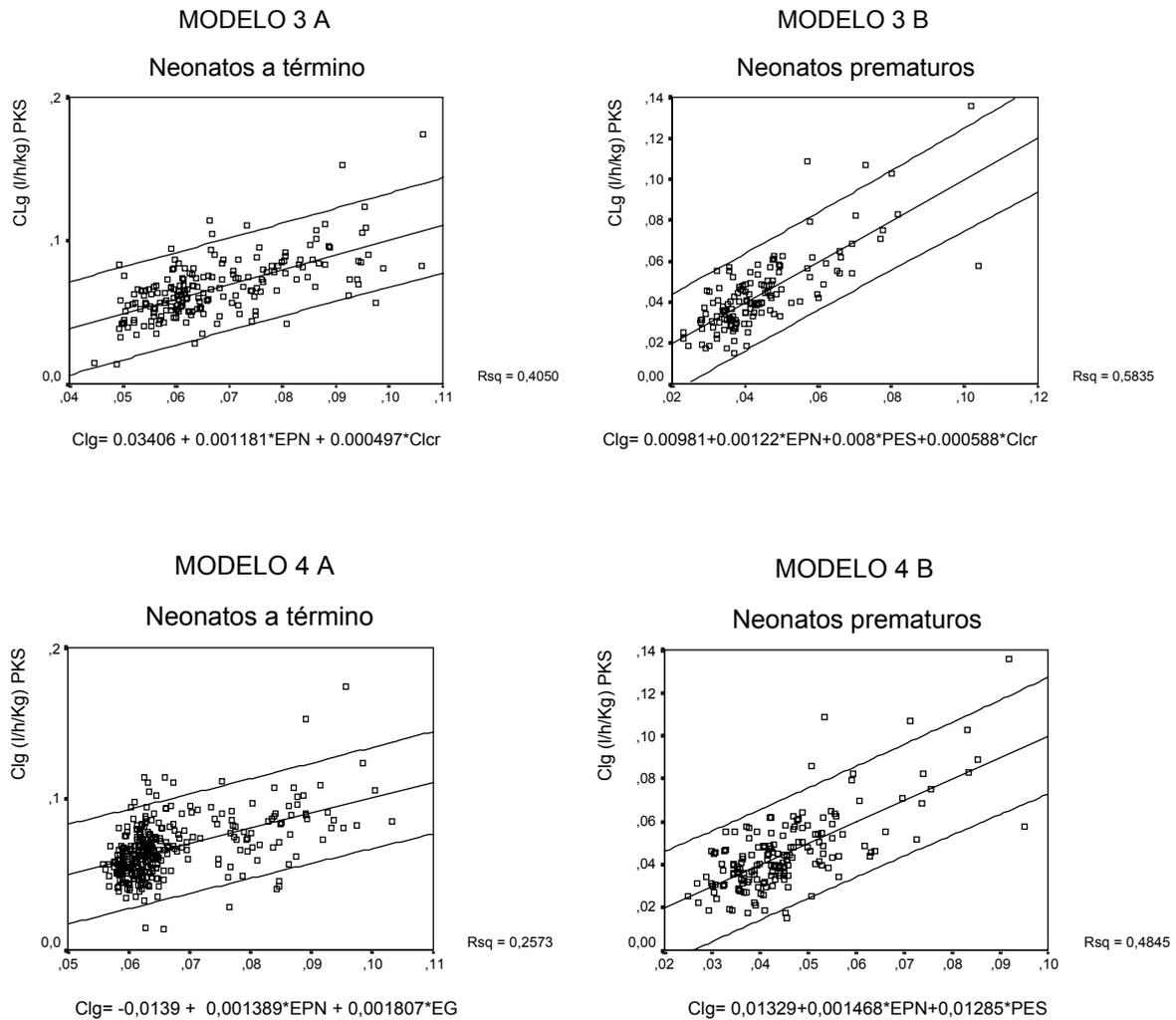


Figura 19. Comparación de los aclaramientos individuales estimados con los datos iniciales concentración – tiempo (PKS) y los obtenidos con los parámetros poblacionales (STS).

Resulta interesante señalar que la variabilidad interindividual de este parámetro ha disminuido desde un 36% a un 25-28%, al utilizar descriptores clínicos de uso habitual como EG, PES, EPN y Cl_{cr} .

B) Estudio de la interacción entre las variables

Para contrastar la existencia de posible interacción en los modelos de regresión, se crearon nuevas variables con los productos de las variables independientes ($X_1 * X_2$; $X_1 * X_3$; $X_2 * X_3$) siendo introducidas, posteriormente, en la ecuación de regresión. En ninguno de los casos, los coeficientes de los términos de la interacción fueron significativos.

C) Diagnóstico de los modelos finales establecidos

Se ha comprobado, mediante el análisis de residuales, que las ecuaciones de regresión de los modelos no vulneran los supuestos de regresión múltiple: normalidad, linealidad, y homocedasticidad. Previamente, durante la construcción de los modelos se han identificado los valores extremos (“outliers”).

- Identificación de sujetos atípicos

Se eliminaron de los modelos aquellos individuos cuyos residuales “studentizados” eliminados (SDRESID) eran superiores a 3. Se identificaron 3 individuos para los modelos A y 4 para los modelos B.

| Modelos | Casos “Outliers” |
|------------------|------------------|
| Modelo 3 A y 4 A | 35, 358, 124 |
| Modelo 3 B y 4 B | 43, 96, 158, 388 |

Tabla 47. Casos atípicos detectados para los modelos finales del aclaramiento de gentamicina.

- Comprobación del supuesto de normalidad

Se ha realizado la prueba de Kolmogorov – Smirnov (con la corrección de Lilliefors) cuyo resultado se expone en la siguiente tabla. También se obtuvieron los gráficos de probabilidad normal que han permitido comparar, gráficamente, la función de distribución de los residuales observada en la muestra con la función de distribución normal $N(0,1)$.

| Modelo de regresión | Estadístico de Kolmogorov - Smirnov | Grados libertad | Significación |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------|
| 3 A | 0,042 | 179 | p=0,200 |
| 4 A | 0,047 | 310 | p=0,090 |
| 3 B | 0,054 | 131 | p=0,200 |
| 4 B | 0,043 | 162 | p=0,200 |

Tabla 48. Prueba de normalidad de la distribución de residuales estandarizados (ZRESID) para los diferentes modelos de regresión del Clg.

Como se observa, no se pone de manifiesto una vulneración significativa del supuesto de normalidad en ninguno de los modelos. El análisis gráfico de probabilidades mostró que la mayoría de puntos aparecían alineados sobre la recta, indicativo de que siguen una ley

normal.

- Comprobación de la linealidad y homogeneidad de varianzas

Para la comprobación de la linealidad y de la homogeneidad de las varianzas se obtuvieron los gráficos de residuales “studentizados eliminados” (SDRESID) en función del CI gentamicina estimado y de las variables predictoras. Tras el examen de la nube de residuales de todos los modelos no se apreciaron vulneraciones de linealidad ni de homogeneidad de varianzas.

- Detección de colinealidad

La colinealidad ocurre cuando las variables independientes implicadas en el modelo llevan una información redundante y la información de una o más variables también la aportan otras. La detección de colinealidad entre las dos variables independientes incluidas en el modelo se realizó con las pruebas de tolerancia y del factor de incremento de la varianza (FIV). La tolerancia es la proporción de la variación de una determinada variable independiente no explicada por el resto de las variables incluidas en la ecuación. El FIV es el inverso de la tolerancia.

| | Variables | Estadísticos de colinealidad | | Correlaciones | | | |
|-----------|-----------|------------------------------|------|---------------|------|-------|-----------|
| | | Tolerancia | FIV | EPN | PES | EG | CI_{cr} |
| Modelo 3A | EPN | 0,87 | 1,14 | - | - | - | 0,35 |
| | CI_{cr} | 0,87 | 1,14 | 0,35 | - | - | - |
| Modelo 4A | EPN | 0,99 | 1,00 | - | - | -0,08 | - |
| | EG | 0,99 | 1,00 | -0,08 | - | - | - |
| Modelo 3B | EPN | 0,87 | 1,15 | - | 0,06 | - | 0,34 |
| | PES | 0,77 | 1,28 | 0,06 | - | - | 0,46 |
| | CI_{cr} | 0,68 | 1,45 | 0,34 | 0,46 | - | - |
| Modelo 4B | EPN | 0,99 | 1,00 | - | 0,08 | - | - |
| | PES | 0,99 | 1,00 | 0,08 | - | - | - |

Tabla 49. Análisis de colinealidad de las variables incluidas en el modelo de regresión para el CI de gentamicina.

Una regla empírica consiste en considerar que existen problemas de colinealidad cuando algún FIV es superior a 10, que se corresponde a una tolerancia $<0,1$ (Kleinbaum et al, 1988) . Por lo tanto, se rechaza la existencia de colinealidad.

D) Estudio de las desviaciones explicadas por cada variable

Una vez establecidos los modelos finales se ha determinado la aportación de cada una de las variables incorporadas al modelo, mediante la descomposición de la suma de cuadrados de la regresión $SC(X_1; X_2; X_3)$, en las correspondientes a cada variable independiente (instrucción /METHOD = TEST de SPSS, programa REGRESSION). De esta forma, tras introducir las variables paso a paso, se han calculado las desviaciones explicadas por cada una de ellas, como se recoge en la Tabla 50.

| Modelo | Variables | | | Desviaciones explicadas | | | SC regresión |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | X_1 | X_2 | X_3 | $SC(X_1 X_2, X_3)^*$ | $SC(X_2 X_1, X_3)^*$ | $SC(X_3 X_1, X_2)^*$ | $SC(X_1; X_2; X_3)^*$ |
| 3A | EPN | Cl_{cr} | - | 1,32E-2 | 8,43E-3 | - | 3,45E-2 |
| 4A | EPN | EG | - | 2,94E-2 | 1,68E-3 | - | 3,00E-2 |
| 3B | EPN | PES | Cl_{cr} | 4,88E-3 | 2,309E-3 | 2,966E-3 | 2,67E-2 |
| 4B | EPN | PES | - | 1,08E-2 | 1,03E-2 | - | 2,59E-2 |

Tabla 50. Estudio de las desviaciones explicadas por cada una de las variables en los modelos del Clg. * $SC(X_i / X_j, X_k)$: suma de cuadrados explicada por X_i , una vez ajustado el efecto de las variables X_j y X_k .

Como se puede observar en los modelos 3 A y 4 A (neonatos a término con $EG \geq 37$ semanas), las desviaciones explicadas por la regresión corresponden en su mayor parte a la edad postnatal y en menor grado al Cl_{cr} y a la EG, respectivamente. En el caso de los neonatos prematuros se manifiesta un comportamiento similar cuando se incluye la variable Cl_{cr} (modelo 3B). Por el contrario, si no se introduce esta última variable (modelo 4B), las desviaciones explicadas corresponden por igual al peso y la edad postnatal.

E) Valoración de la fiabilidad del modelo

Una vez comprobada la no vulneración de los supuestos de la regresión múltiple, se ha evaluado si el modelo predice satisfactoriamente los nuevos datos obtenidos de una muestra de la población. Se ha calculado el estadístico “pérdida de predicción” (material y métodos, apartado 4.1.5), obteniéndose los valores recogidos en la Tabla 51.

| Modelo de regresión | R ² | r ² | Pérdida de predicción (%) |
|---------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| 3 A | 0,405 | 0,108 | 29,6 |
| 3 B | 0,258 | 0,051 | 20,6 |
| 4 A | 0,584 | 0,329 | 25,4 |
| 4 B | 0,484 | 0,207 | 27,6 |

Tabla 51. Valoración de la pérdida de predicción de los modelos de regresión del Clg.

Se considera que una reducción inferior a 0,1 (10%) es un modelo muy fiable, mientras que una reducción superior a 0,9 indica un modelo no fiable (Abraira et al, 1996). En nuestro caso, la pérdida de predicción está por debajo de 0,3.

3.1.3. Estudio general del parámetro volumen de distribución

3.1.3.1. Análisis descriptivo de los datos

Los índices estadísticos de los 479 neonatos se recogen en la siguiente tabla.

| Índices estadísticos | PKS |
|-----------------------------|-----------------------|
| Media (DE) | 0,470 (0,105) |
| Mediana (Intervalo) | 0,456 (0,199 – 0,857) |
| Índice de apuntamiento (EE) | 1,360 (0,222) |
| Índice de asimetría (EE) | 0,893 (0,111) |

Tabla 52. Índices estadísticos de la variable volumen de distribución de gentamicina (l/kg) obtenidos con el programa PKS (N=479).

El valor medio del Vd es similar al encontrado en la bibliografía. Deal et al (1987) describen un valor de Vd de 0,45 l/kg en un grupo de 663 neonatos. Los neonatos tienen un Vd de gentamicina que suele ser casi el doble del encontrado para otros grupos de edad superior, como niños o adultos. Ello es debido a que los neonatos tienen mayor cantidad de líquido extracelular, espacio donde se distribuyen fundamentalmente los aminoglucósidos.

La distribución muestral del volumen de distribución de la gentamicina se observa en la siguiente figura, en la que se aprecia una asimetría positiva por su mayor dispersión hacia la derecha de la campana.

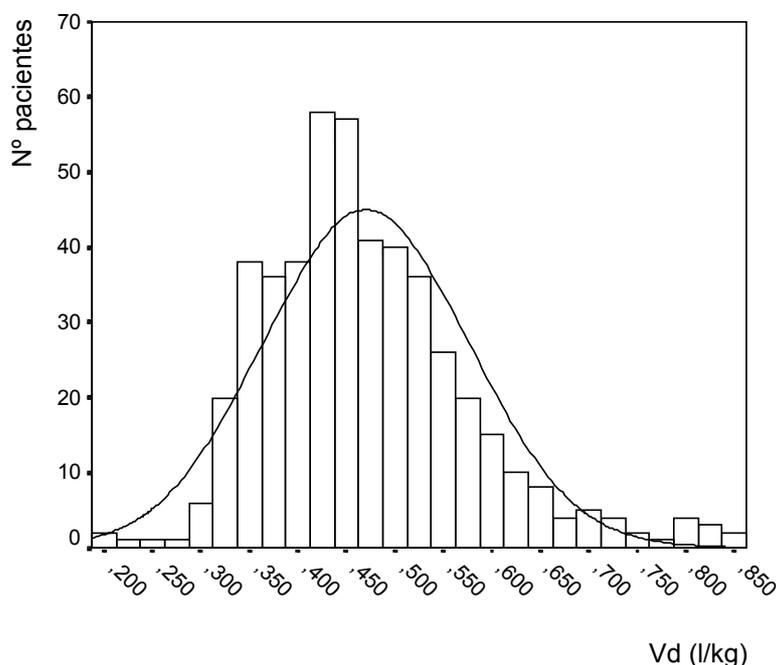


Figura 20. Histograma de frecuencias del Vd gentamicina (l/kg) para toda la población neonatal.

La aplicación de la prueba de Kolmogorov – Smirnov –Lilliefors demuestra que este parámetro no presenta una distribución normal, mientras que la transformación logarítmica la normaliza, tal y como se observa en la siguiente tabla.

| Parámetro | Estadístico | g.l. | Significación |
|-----------|-------------|------|---------------|
| Vd | 0,0752 | 479 | <0,0001 |
| Ln Vd | 0,0355 | 479 | 0,1889 |

Tabla 53. Prueba de Kolmogorov – Smirnov – Lilliefors para el volumen de distribución de gentamicina y para su transformación logarítmica.

Las medias aritméticas y geométricas, así como los coeficientes de variación obtenidos, se recogen en la tabla siguiente. Como se observa, la media aritmética resulta la medida más apropiada, ya que presenta menor coeficiente de variación.

| | Media aritmética (CV, %) | Media geométrica (CV, %) |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| Vd (l/kg) | 0,4703 (22,5%) | 0,460 (24,6%) |

Tabla 54. Medidas de centralidad de la variable volumen de distribución (l/kg).

3.1.3.2. Relación entre el volumen de distribución de la gentamicina, variables fisiopatológicas y descriptores clínicos

En la siguiente tabla se pueden observar los coeficientes de correlación obtenidos entre el Vd de gentamicina y las variables más significativas del neonato. La albúmina sérica es la variable que presenta una mejor correlación con el Vd de gentamicina, aunque el coeficiente r es relativamente bajo.

| | Cr_s | Cl_{cr} | EPN | EG | EPC | PES | ALB | HTO |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Vd _{GENTAMICINA} | 0,10 | -0,11 | -0,04 | -0,15 | -0,15 | -0,14 | -0,26 | -0,03 |
| Ln Vd _{GENTAMICINA} | 0,11 | -0,12 | -0,07 | -0,16 | -0,17 | -0,15 | -0,25 | -0,03 |

Tabla 55. Correlaciones parciales entre el volumen de distribución (Vd) de gentamicina (l/kg) y las variables más significativas del neonato.

Se observa una pobre correlación entre el Vd de gentamicina y las variables más significativas del neonato, hecho que coincide con lo encontrado por otros autores (García-Delgado et al, 1997; Watterberg et al, 1989; Pons et al, 1988).

A) *Relación entre la edad gestacional y edad postnatal y el volumen de distribución de la gentamicina*

Con objeto de determinar la existencia de diferencias en el Vd de gentamicina en distintos grupos de edad gestacional y postnatal, se ha dividido a los neonatos en 9 grupos, tal y como se hizo para el aclaramiento. Los resultados pueden observarse en la siguiente tabla.

| | EPN < 2,5 días | EPN 2,5 –6 días | EPN ≥ 7 días |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| EG < 34 semanas | 0,500 ± 0,116 (N=32) | 0,509 ± 0,090 (N=43) | 0,554 ± 0,136 (N=9) |
| EG 34-36 semanas | 0,483 ± 0,110 (N=21) | 0,454 ± 0,067 (N=44) | 0,473 ± 0,110 (N=17) |
| EG ≥ 37 semanas | 0,483 ± 0,129 (N=58) | 0,458 ± 0,094 (N=176) | 0,478 ± 0,116 (N=79) |

Tabla 56. Volumen de distribución de la gentamicina en l/kg (media ± DE) en función de la edad gestacional y la edad postnatal.

Dentro de cada grupo de edad postnatal, el volumen de distribución es mayor en los neonatos menores de 34 semanas, si se comparan con los dos grupos de mayor edad gestacional: 34-37 semanas y ≥ 37 semanas, no existiendo diferencias entre estos dos últimos. Estos datos están en concordancia con la fisiología del neonato, cuyo volumen extracelular es mayor en la prematuridad y va disminuyendo a medida que se alcanza la maduración neonatal. Aunque algunos autores también han encontrado diferencias en el Vd de gentamicina con la edad gestacional (Faura et al, 1991b; Reimche et al, 1987; Izquierdo et al, 1993; García-Delgado et al, 1997) en otros ensayos las diferencias no han sido significativas (Pons et al, 1988). Hay que tener en cuenta que, en la mayoría de estos estudios, el tamaño muestral es demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas.

En cualquier caso, el volumen de distribución depende de forma acusada del peso del neonato, y la variable peso depende a su vez, de la edad gestacional y la edad postnatal. La influencia de estas últimas, ya se encuentra cuantificada de forma indirecta con la primera al utilizar el volumen normalizado por el peso corporal.

3.1.3.3. Determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales

Cuando se utiliza el volumen de distribución, expresado por unidad de peso corporal, resulta difícil establecer relaciones entre este parámetro y los descriptores clínicos habituales. Uno de los predictores con mayor correlación es la concentración sérica de albúmina (ALB), que presenta como inconveniente el número reducido de pacientes que disponen de él. Este motivo nos ha limitado la posibilidad de incluirlo en la construcción del modelo estructural.

En la siguiente tabla se recogen los modelos propuestos para el volumen de distribución de la gentamicina.

| MODELO N ° 1 (BASICO) | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Vdg (i) = $\bar{V}dg$ | $\bar{V}dg = 0,4702$ (l/kg) |
| N= 479 | $CV_{Vd} = 22,5\%$ |
| MODELO N ° 2 (FINAL) | |
| (A) EG ≥ 34 SEMANAS | |
| Vdg (i) = $\bar{V}dg$ | Vdg = 0,462 (l/kg) |
| N= 395 | $CV_{Vd} = 22,5\%$ |
| (B) EG < 34 SEMANAS | |
| Vdg (i) = $\bar{V}dg$ | Vdg = 0,511 (l/kg) |
| N= 84 | $CV_{Vd} = 20,7\%$ |

Tabla 57. Modelos estructurales desarrollados para el parámetro volumen de distribución de gentamicina (l/kg).

El primer modelo o modelo básico ya ha sido comentado en el análisis descriptivo de este parámetro. Los modelos intermedios se construyen introduciendo de forma secuencial diferentes variables. En primer lugar, se ha considerado la EG (34 semanas) como variable categórica originándose dos subpoblaciones y manifestándose, en una de ellas, una disminución significativa en la variabilidad interindividual. Esta población corresponde a los prematuros de EG < 34 semanas, en los que se manifiesta un aumento en el volumen de distribución superior al 10 % con respecto a los neonatos a término.

El resto de las variables fisiológicas del neonato no mejoran apreciablemente estos resultados, lo que permite establecer este modelo como final.

3.2. Método no lineal de efectos mixtos (NONMEM)

La búsqueda del modelo farmacocinético poblacional se ha iniciado mediante la subrutina ADVAN1 del programa NONMEM que aplica un modelo monocompartimental con administración intravenosa. Se ha considerado conveniente dividir los modelos poblacionales según su complejidad. Así, se describen en primer lugar, los modelos básicos sin ningún predictor o covariable, y en último término, los modelos más complejos donde se han introducido los predictores más significativos.

3.2.1. Modelos sin predictores

Los dos modelos farmacoestadísticos estudiados pueden observarse en la Tabla 58. En ellos se expone la función mínima objetivo y los parámetros de efectos fijos y aleatorios. En el modelo C1 tanto la variabilidad inter como intraindividual se han introducido de forma aditiva. En el modelo C2 se han introducido de forma proporcional. Se obtuvo un mejor ajuste con el modelo de error aditivo (modelo C1) que se demuestra por una menor función objetivo.

| | Modelo farmacoestadístico | Función mínima objetivo | Parámetros estimados | |
|----|---|-------------------------|--|--|
| C1 | CL=THETA (1) CL=TVCL + ETA(1) V=THETA (2) V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 2487 | θ_1 θ_2 ω^2_{Cl} ω^2_{Vd} σ^2 | 1,99E-01 1,20E+00 1,79E-03 1,20E-01 3,70E+00 |
| C2 | CL=THETA (1) CL=TVCL * (1 + ETA(1)) V=THETA (2) V=TVV * (1+ETA(2)) Y=F * (1+EPS(1)) | 3526 | θ_1 θ_2 ω^2_{Cl} ω^2_{Vd} σ^2 | 8,77E-02 1,34E+00 5,5E-1 2,45E-01 8,79E-02 |

Tabla 58. Modelos básicos para el análisis farmacocinético poblacional de la gentamicina en neonatos mediante el modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM).

Con un error residual de tipo aditivo se ensayaron las posibles combinaciones de varianza interindividual, según respondieran a modelos aditivos o proporcionales para el aclaramiento y volumen de distribución de la gentamicina. En ningún caso se mejoró el ajuste correspondiente al modelo C1.

Como modelo inicial sin covariables se eligió el siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Cl} &= \theta_{\text{Cl}} + \eta_{\text{Cl}} & \theta_{\text{Cl}} &= 0,199 \text{ l/h} \\ \text{Vd} &= \theta_{\text{Vd}} + \eta_{\text{Vd}} & \theta_{\text{Vd}} &= 1,20 \text{ l} \end{aligned}$$

Estos valores pueden considerarse plausibles ya que, ajustándolos por el peso medio poblacional (2,8 kg), obtenemos un Cl= 0,07 l/h/kg y un Vd= 0,43 l/kg, muy cercanos a los valores obtenidos con el método estándar en dos etapas (Cl = 0,06 l/h/kg; Vd= 0,47 l/kg). En la población de Glasgow – Manchester, los valores de θ_{Cl} y θ_{Vd} , obtenidos con el programa NONMEM en 143 niños, fueron 0,052 l/h/kg y 0,45 l/kg, muy similares a los de nuestra población (Kelman et al, 1984).

En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la concentración observada (DV) frente a la predicha (PRED) y la línea identidad, correspondiente al modelo C1. Como se observa, hay dos nubes de puntos que corresponden a las concentraciones valle y pico de gentamicina. Hay gran número de puntos que se alejan de la línea identidad, lo que sugiere un ajuste deficiente.

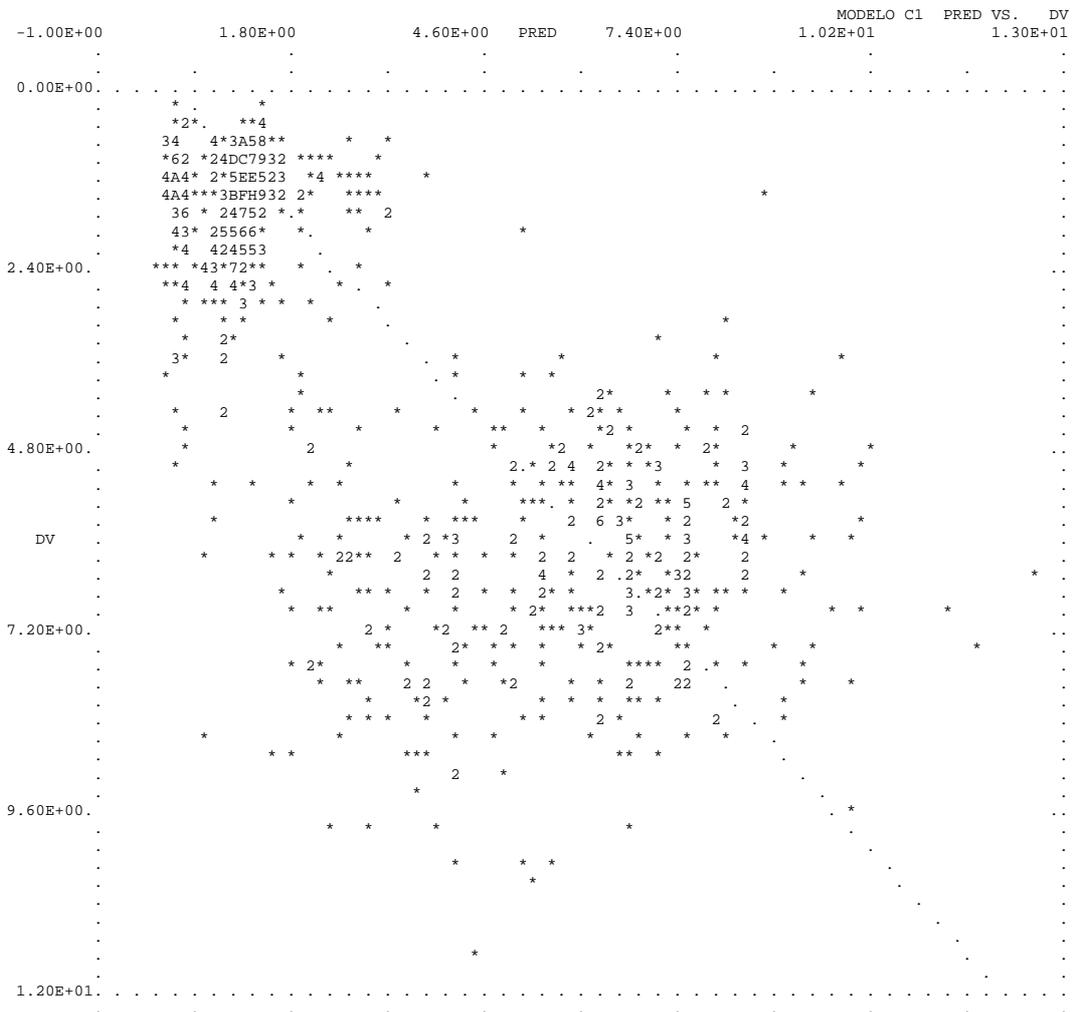


Figura 21. Representación de la concentración observada de gentamicina (DV) frente a la concentración predicha (PRED) por el modelo básico obtenido por NONMEN.

La representación gráfica de los residuales ponderados (WRES) frente al peso demostró un importante sesgo, que sugiere su introducción como covariable en modelos sucesivos. Como se observa en la Figura 22, el modelo subestima las concentraciones cuando el peso es pequeño y las sobrestima cuando aumenta el mismo. El mismo patrón en la distribución de los WRES se obtuvo cuando las variables fueron la edad postconcepcional o la gestacional.

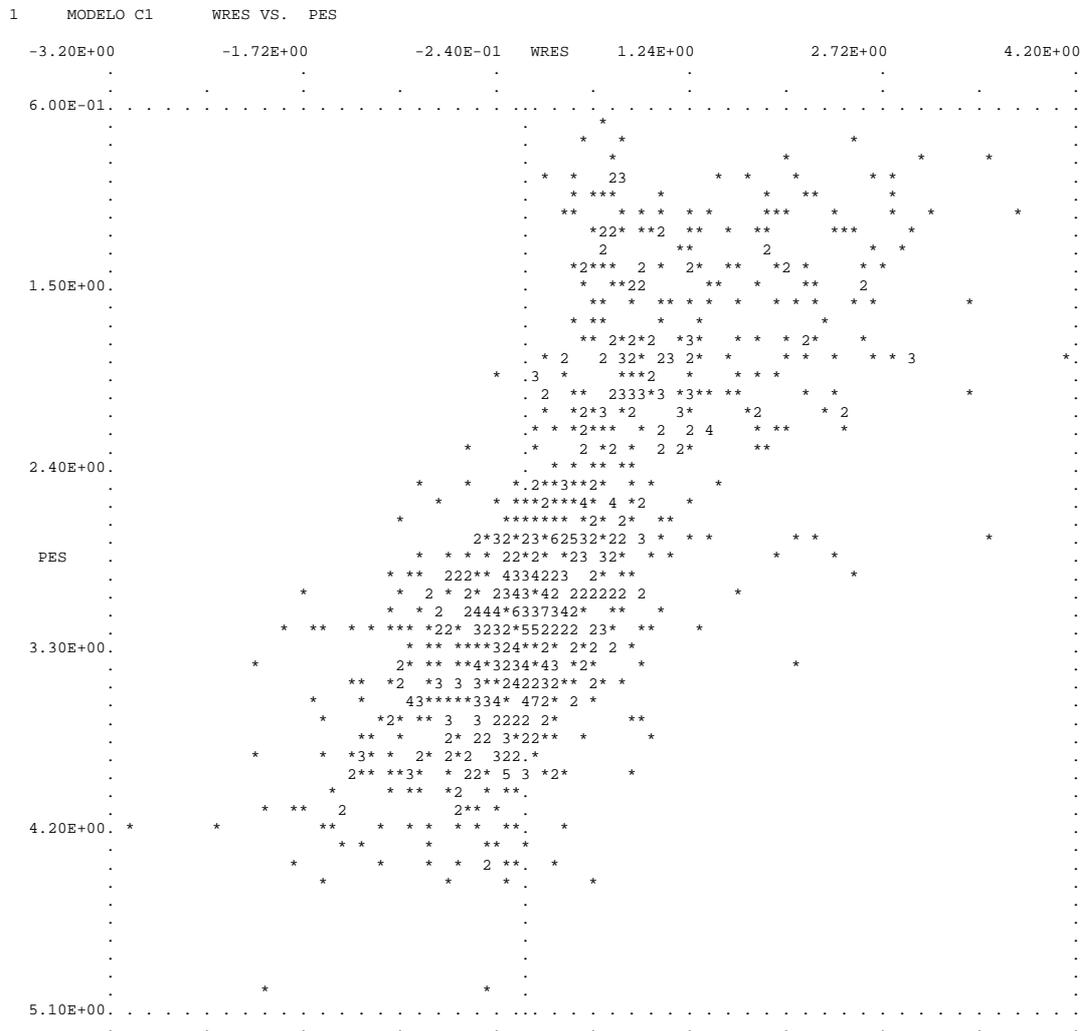


Figura 22. Representación de los residuales ponderados (WRES) frente al peso del modelo básico C1 obtenido con el programa NONMEN.

Los coeficientes de correlación entre WRES y las variables fisiológicas más importantes del neonato se pueden observar en la siguiente tabla.

| | PES | EG | EPN | CL _{cr} |
|---------------|--------|--------|--------|------------------|
| WRES (N=1019) | -0,580 | -0,579 | -0,160 | -0,182 |

Tabla 59. Coeficientes de correlación entre el residual ponderado y los predictores clínicos más importantes del neonato, obtenidos en el modelo farmacocinético sin covariables.

La prueba de correlación entre WRES y las variables fisiológicas puede ser útil para decidir las variables que deben introducirse en el modelo. Las variables peso y edad gestacional son las que presentan mayor correlación con WRES, por lo que son candidatas a introducirse como predictores en modelos más complejos. Por el contrario, cuando no existe correlación, los puntos se distribuirán simétricamente a lo largo de una recta paralela al eje de abscisas, indicando con ello que la variable no debe introducirse en el modelo.

La representación de los estimados bayesianos individuales del Clg y Vdg obtenidos mediante la instrucción POSTHOC, frente a la covariable peso puede observarse en la figura siguiente:

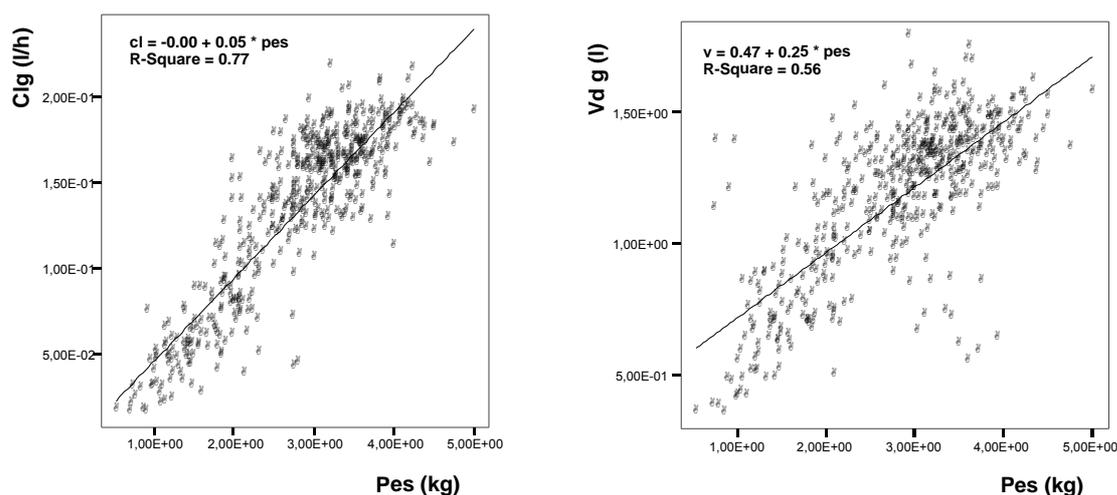


Figura 23. Diagrama de dispersión del Clg y Vdg frente al peso para el modelo sin covariables obtenido con el programa NONMEM.

El análisis gráfico muestra que tanto el Clg como el Vd presentan buena relación con el peso, obteniéndose para el Clg un mayor coeficiente de correlación que para el Vdg. Este resultado nos ha decidido a introducir el peso como primera covariable en la ecuación del Clg.

3.2.2. Modelos con un predictor

La primera variable a introducir en el modelo fue el peso al día de la extracción (PES), no sólo por su buena correlación con WRES y con los estimados bayesianos del Cl y Vd de la gentamicina, sino también por el significado fisiológico del mismo. Por su similitud con la variable PES, se ensayaron modelos con la variable peso al nacimiento (PN).

En la siguiente tabla se exponen los valores de la función mínima objetivo, la varianza residual y los parámetros farmacocinéticos de efecto fijo de los modelos ensayados. Se han estudiado 14 modelos diferentes, 8 donde el peso se ha introducido en la ecuación del Clg (modelos U1 a U8) y 6 donde el mismo se ha introducido en la ecuación del Vd (modelos U9 a U14). Los modelos cuyo aclaramiento era función del peso fueron los que mejor explicaron la variabilidad interindividual del comportamiento farmacocinético de la gentamicina. El modelo con el peso en el momento de la extracción (PES) fue superior al del peso en el momento del nacimiento (PN) y se tradujo en una menor función mínima objetivo. La introducción del término independiente en las ecuaciones no resultó en modelos significativos, ya que su intervalo de confianza incluye el cero (modelos U3 y U8).

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----------------------------|-----------------------------|------------|-----------------|-----------|----------|-------|---------|---------|
| Clg función del peso | | | | | | | | |
| U1 | TVCL=THETA(1)*PES | 1730 | θ_1 | 6,15E-02 | 1,02E-03 | , | 0,0595 | 0,0635 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,20E+00 | 3,45E-02 | , | 1,1324 | 1,2676 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 3,72E-03 | 4,43E-04 | 40,66 | 35,60 | 45,16 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,12E-01 | 2,28E-02 | 24,43 | 18,94 | 28,89 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 7,25E-01 | 1,47E-01 | 21,29 | 16,52 | 25,16 |
| U2 | TVCL=THETA(1)*PN | 1799 | θ_1 | 5,96E-02 | 1,04E-03 | , | 0,0576 | 0,0616 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,20E+00 | 3,56E-02 | , | 1,1302 | 1,2698 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 4,42E-03 | 4,80E-04 | 44,32 | 39,32 | 48,81 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,08E-01 | 2,36E-02 | 23,99 | 18,14 | 28,67 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 7,39E-01 | 1,54E-01 | 21,49 | 16,53 | 25,51 |
| U3 | TVCL=THETA(1)*PES+ THETA(3) | 1730 | θ_1 | 6,14E-02 | 2,15E-03 | , | 0,0572 | 0,0656 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,20E+00 | 3,43E-02 | , | 1,1328 | 1,2672 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_3 | 1,98E-09 | 6,52E-03 | , | -0,0128 | 0,0128 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 3,70E-03 | 7,07E-04 | 40,55 | 32,07 | 47,54 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 1,16E-01 | 2,34E-02 | 24,86 | 19,33 | 29,37 |
| | | σ^2 | 6,86E-01 | 1,49E-01 | 20,71 | 15,69 | 24,72 | |
| U4 | TVCL=PES*EXP(THETA(1)) | 1730 | θ_1 | -2,80E+00 | 1,66E-02 | , | -2,8325 | -2,7675 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,20E+00 | 3,45E-02 | , | 1,1324 | 1,2676 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 3,72E-03 | 4,44E-04 | 40,66 | 35,59 | 45,17 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,12E-01 | 2,27E-02 | 24,43 | 18,97 | 28,88 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----------------------------|--------------------------------|------|-----------------|----------|----------|-------|---------|--------|
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 7,24E-01 | 1,47E-01 | 21,27 | 16,51 | 25,15 |
| U5 | TVCL=THETA(1)*PES**(THETA(3)) | 1504 | θ_1 | 2,20E-02 | 1,37E-03 | , | 0,0193 | 0,0247 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,23E+00 | 2,53E-02 | , | 1,1804 | 1,2796 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_3 | 1,97E+00 | 6,58E-02 | , | 1,8410 | 2,0990 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,91E-04 | 1,07E-04 | 9,21 | <0 | 13,35 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 5,73E-02 | 1,41E-02 | 17,47 | 12,57 | 21,27 |
| | | | σ^2 | 1,21E+00 | 1,32E-01 | 27,50 | 24,38 | 30,30 |
| U6 | TVCL=THETA(1)*PES**2 | 1504 | θ_1 | 2,14E-02 | 4,08E-04 | , | 0,0206 | 0,0222 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,23E+00 | 2,49E-02 | , | 1,1812 | 1,2788 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,75E-04 | 8,75E-05 | 8,82 | 1,25 | 12,41 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 5,38E-02 | 1,36E-02 | 16,93 | 12,03 | 20,70 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 1,23E+00 | 1,17E-01 | 27,73 | 25,01 | 30,20 |
| U7 | TVCL=THETA(1)*PN**2 | 1634 | θ_1 | 2,05E-02 | 4,21E-04 | , | 0,0197 | 0,0213 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,23E+00 | 2,59E-02 | , | 1,1792 | 1,2808 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 7,26E-04 | 2,12E-04 | 17,96 | 11,75 | 22,52 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 6,32E-02 | 1,24E-02 | 18,35 | 14,40 | 21,59 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 1,14E+00 | 1,11E-01 | 26,69 | 24,01 | 29,13 |
| U8 | TVCL=THETA(1)*PES**2+ THETA(3) | 1504 | θ_1 | 2,05E-02 | 7,11E-04 | , | 0,0191 | 0,0219 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,23E+00 | 2,45E-02 | , | 1,1820 | 1,2780 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_3 | 4,77E-03 | 3,16E-03 | , | -0,0014 | 0,0110 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 2,50E-04 | 1,56E-04 | 10,54 | <0 | 15,72 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 6,40E-02 | 1,48E-02 | 18,47 | 13,65 | 22,26 |
| | | | σ^2 | 1,14E+00 | 1,41E-01 | 26,69 | 23,23 | 29,75 |
| Vdg función del peso | | | | | | | | |
| U9 | TVCL=THETA(1) | 1909 | θ_1 | 1,89E-01 | 8,68E-03 | , | 0,1720 | 0,2060 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 4,00E-01 | 9,31E-03 | , | 0,3818 | 0,4182 |
| | TVV=THETA(2)*PES | | ω^2_{Cl} | 3,28E-03 | 6,29E-04 | 38,18 | 30,16 | 44,79 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 2,93E-02 | 7,40E-03 | 12,49 | 8,88 | 15,28 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 1,58E+00 | 2,13E-01 | 31,42 | 26,96 | 35,33 |
| U10 | TVCL=THETA(1) | 1963 | θ_1 | 1,89E-01 | 8,48E-03 | , | 0,1724 | 0,2056 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 3,93E-01 | 8,90E-03 | , | 0,3756 | 0,4104 |
| | TVV=THETA(2)*PN | | ω^2_{Cl} | 3,29E-03 | 6,10E-04 | 38,24 | 30,51 | 44,65 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 4,15E-02 | 9,12E-03 | 14,87 | 11,22 | 17,79 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 1,63E+00 | 2,05E-01 | 31,92 | 27,71 | 35,64 |
| U11 | TVCL=THETA(1) | 1758 | θ_1 | 2,12E-01 | 5,20E-03 | , | 0,2018 | 0,2222 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,36E-01 | 3,09E-03 | , | 0,1299 | 0,1421 |
| | TVV=THETA(2)*PES**2 | | ω^2_{Cl} | 1,25E-03 | 3,43E-04 | 23,57 | 16,02 | 29,23 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 3,02E-03 | 1,05E-03 | 4,01 | 2,26 | 5,20 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 1,78E+00 | 1,45E-01 | 33,35 | 30,58 | 35,92 |
| U12 | TVCL=THETA(1) | 2382 | θ_1 | 1,87E-01 | 7,02E-03 | , | 0,1732 | 0,2008 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,10E+00 | 4,91E-03 | , | 1,0904 | 1,1096 |
| | TVV=THETA(2)**PES | | ω^2_{Cl} | 2,17E-03 | 5,95E-04 | 31,06 | 21,12 | 38,51 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,12E-08 | 1,69E-02 | 0,01 | <0 | 13,28 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 3,34E+00 | 3,12E-01 | 45,69 | 41,30 | 49,70 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|----------------------------|------|-----------------|----------|----------|-------|--------|--------|
| U13 | TVCL=THETA(1) | 1746 | θ_1 | 2,03E-01 | 7,53E-03 | , | 0,1882 | 0,2178 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,80E-01 | 1,85E-02 | , | 0,1437 | 0,2163 |
| | TVV=THETA(2)*PES**THETA(3) | | θ_3 | 1,74E+00 | 8,13E-02 | , | 1,5807 | 1,8993 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,87E-03 | 4,99E-04 | 28,83 | 19,91 | 35,58 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 1,19E-03 | 1,40E-03 | 2,52 | <0 | 4,58 |
| | | | σ^2 | 1,68E+00 | 1,70E-01 | 32,40 | 29,01 | 35,47 |
| U14 | TVCL=THETA(1) | 2380 | θ_1 | 1,85E-01 | 6,82E-03 | , | 0,1716 | 0,1984 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 3,13E-01 | 3,63E-02 | , | 0,2419 | 0,3841 |
| | TVV=PES**THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 2,20E-03 | 5,95E-04 | 31,27 | 21,44 | 38,68 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,21E-01 | 1,27E-01 | 25,39 | <0 | 44,39 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 2,93E+00 | 3,58E-01 | 42,79 | 37,32 | 47,64 |

Tabla 60. Modelos intermedios con el peso (PN o PES) como único predictor. FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual (%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

La introducción del peso en el Vd supuso una disminución significativa en la variabilidad en este parámetro, indicativo de que los modelos son válidos aunque presentan una función mínima objetivo mayor que los modelos donde el peso se introduce como predictor del Clg. Otro hallazgo es que la elevación al cuadrado del peso mejora sensiblemente el modelo, lo que se demuestra por una disminución en los coeficientes de variación y en la FMO.

Además de estos modelos se han estudiado otros cuyos predictores iniciales eran la edad gestacional (EG), la edad postconcepcional (EPC), la edad postnatal (EPN) y el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}), que presentaban buena correlación con los parámetros de eliminación de la gentamicina. En algunos de estos modelos se obtiene el valor nulo dentro de los intervalos de confianza de los parámetros aleatorios. Así, con la introducción de la edad gestacional, postnatal o postconcepcional en el aclaramiento se obtuvieron intervalos de confianza que no eran diferentes de cero para la varianza del volumen de distribución (modelos U15-U17). La introducción de otras variables como altura, perímetro craneal, superficie corporal o índice ponderal en el aclaramiento o en el volumen de distribución no aportó ninguna mejora en los modelos.

| MOD | DESCRIPCION | FMO | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S | |
|--|--|-----------------|-----------------|----------|----------|--------|---------|--------|
| Introducción de la covariable en el Clg | | | | | | | | |
| U15 | TVCL=THETA(1)*EG | 2368 | θ_1 | 4,57E-03 | 1,85E-04 | , | 0,0042 | 0,0049 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,30E+00 | 3,73E-02 | , | 1,2269 | 1,3731 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 4,23E-03 | 8,02E-04 | 43,36 | 34,37 | 50,78 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,11E-09 | 3,55E-02 | 0,00 | <0 | 19,25 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 2,99E+00 | 3,54E-01 | 43,23 | 37,88 | 47,98 |
| U16 | TVCL=THETA(1)*EPC | 2354 | θ_1 | 6,40E-03 | 1,78E-04 | , | 0,0061 | 0,0067 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,29E+00 | 3,74E-02 | , | 1,2167 | 1,3633 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 3,68E-03 | 9,08E-04 | 40,44 | 29,06 | 49,26 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 1,74E-08 | 3,63E-02 | 0,01 | <0 | 19,47 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 2,77E+00 | 3,61E-01 | 41,61 | 35,90 | 46,62 |
| U17 | TVCL=THETA(1)*EPN | 2595 | θ_1 | 5,10E-02 | 3,77E-03 | , | 0,0436 | 0,0584 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,19E+00 | 3,81E-02 | , | 1,1153 | 1,2647 |
| | TVV=THETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,85E-03 | 3,11E-04 | 28,67 | 23,48 | 33,06 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 6,32E-08 | 3,06E-02 | 0,02 | <0 | 17,88 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 3,89E+00 | 3,24E-01 | 49,31 | 45,10 | 53,18 |
| U18 | TVCL=THETA(1)*CLCR + THETA(3) | 2454 | θ_1 | 1,14E-03 | 2,08E-04 | , | 0,0007 | 0,0015 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,24E+00 | 5,83E-02 | , | 1,1257 | 1,3543 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_3 | 1,60E-01 | 1,53E-02 | , | 0,1300 | 0,1900 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 2,55E-03 | 7,49E-04 | 33,67 | 21,93 | 42,26 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 1,69E-07 | 4,50E-02 | 0,03 | <0 | 21,68 |
| | | | σ^2 | 3,52E+00 | 3,33E-01 | 46,90 | 42,33 | 51,07 |
| U19 | IF(CLCR.NE.0) TVCL=THETA(3)+ THETA(1)*CLCR | 1881 | θ_1 | 4,62E-03 | 2,67E-04 | , | 0,0041 | 0,0051 |
| | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(4) | | θ_2 | 1,20E+00 | 3,76E-02 | , | 1,1263 | 1,2737 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_3 | 2,43E-11 | 8,06E-03 | , | -0,0158 | 0,0158 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_4 | 2,10E-01 | 9,95E-03 | , | 0,1905 | 0,2295 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 2,09E-03 | 6,05E-04 | 30,48 | 20,05 | 38,16 |
| Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 9,76E-02 | 2,15E-02 | 22,80 | 17,19 | 27,29 | |
| | | | σ^2 | 1,24E+00 | 1,67E-01 | 27,84 | 23,88 | 31,30 |
| Introducción de la covariable en el Vdg | | | | | | | | |
| U20 | TVCL=THETA(1) | 2422 | θ_1 | 2,01E-01 | 8,22E-03 | , | 0,1849 | 0,2171 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 3,00E-02 | 1,08E-03 | , | 0,0279 | 0,0321 |
| | TVV=THETA(2)*EG | | ω^2_{Cl} | 2,29E-03 | 6,59E-04 | 31,90 | 21,06 | 39,90 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 8,16E-02 | 3,23E-02 | 20,85 | 9,87 | 27,79 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 3,17E+00 | 3,04E-01 | 44,51 | 40,11 | 48,51 |
| U21 | TVCL=THETA(1) | 2414 | θ_1 | 2,02E-01 | 8,17E-03 | , | 0,1860 | 0,2180 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 2,92E-02 | 1,01E-03 | , | 0,0272 | 0,0312 |
| | TVV=THETA(2)*EPC | | ω^2_{Cl} | 2,22E-03 | 6,55E-04 | 31,41 | 20,40 | 39,46 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 7,60E-02 | 3,12E-02 | 20,12 | 8,89 | 27,03 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 3,18E+00 | 3,03E-01 | 44,58 | 40,20 | 48,57 |
| U22 | TVCL=THETA(1) | 2606 | θ_1 | 1,92E-01 | 6,02E-03 | , | 0,1802 | 0,2038 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 3,53E-01 | 1,99E-02 | , | 0,3140 | 0,3920 |
| | TVV=THETA(2)*EPN | | ω^2_{Cl} | 7,04E-13 | 5,80E-04 | 0,00 | <0 | 22,48 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Vd} | 7,79E-02 | 1,26E-02 | 20,37 | 16,84 | 23,38 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 4,18E+00 | 2,57E-01 | 51,11 | 47,93 | 54,10 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|---|------|-----------------|----------|----------|-------|---------|--------|
| U23 | TVCL=THETA(1) | 2466 | θ_1 | 2,10E-01 | 8,36E-03 | , | 0,1936 | 0,2264 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 7,37E-03 | 2,24E-03 | , | 0,0030 | 0,0118 |
| | TVV=THETA(3) + THETA(2)*CLCR | | θ_3 | 8,87E-01 | 1,37E-01 | , | 0,6185 | 1,1555 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,52E-03 | 7,01E-04 | 25,99 | 8,06 | 35,86 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 1,12E-01 | 4,10E-02 | 24,43 | 12,98 | 32,01 |
| | | | σ^2 | 3,22E+00 | 3,91E-01 | 44,86 | 39,16 | 49,91 |
| U24 | TVCL=THETA(1) | 2087 | θ_1 | 2,06E-01 | 5,69E-03 | , | 0,1948 | 0,2172 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 2,94E-02 | 1,80E-03 | , | 0,0259 | 0,0329 |
| | IF(CLCR.NE.0) TVV=THETA(3)+ THETA(2)*CLCR | | θ_3 | 6,85E-08 | 5,38E-02 | , | -0,1054 | 0,1054 |
| | IF(CLCR.EQ.0) TVV=THETA(4) | | θ_4 | 1,41E+00 | 4,80E-02 | , | 1,3159 | 1,5041 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,76E-03 | 3,99E-04 | 27,97 | 20,85 | 33,61 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 2,53E-02 | 8,74E-03 | 11,61 | 6,60 | 15,04 |
| | | | σ^2 | 2,34E+00 | 1,79E-01 | 38,24 | 35,26 | 41,01 |

Tabla 61. Modelos farmacocinéticos intermedios con un solo predictor diferente del peso. FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual (%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

De los 24 modelos con un predictor ensayados, se escogió el modelo U1, cuyos parámetros de efectos fijos y aleatorios son los siguientes:

$$CI = \theta_1 \cdot PES + \eta_1 \quad \theta_1 = 0,0615 \pm 0,00102 \text{ l/h/kg } (0,0595 \div 0,0635)$$

$$\omega^2_{Cl} = 0,00372 \pm 0,000443$$

$$CV_{Cl} = 40,66 \% (35,60 \div 45,16)$$

$$V = \theta_2 + \eta_2 \quad \theta_2 = 1,20 \pm 0,0345 \text{ l } (1,13 \div 1,26)$$

$$\omega^2_{Vd} = 0,112 \pm 0,0228$$

$$CV_{Vd} = 24,43 \% (18,94 \div 28,89)$$

$$Y = f + \varepsilon \quad \sigma^2 = 0,725 \pm 0,147$$

$$CV_R = 21,9 \% (16,52 \div 25,16)$$

Los estadísticos de este modelo pueden observarse en la siguiente tabla.

| Estadístico | Valor |
|---|-----------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1730 |
| Coeficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,678 |
| Σ RES | 284,12 |
| Σ WRES | 158,41 |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y PES | -0,402 (p<0,01) |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y EG | -0,378 (p<0,01) |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y EPN | -0,291 (p<0,01) |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y Cl_{cr} | -0,198 (p<0,01) |

Tabla 62. Estadísticos del modelo U1.

Observando estos estadísticos se puede deducir que la introducción del peso en el modelo farmacocinético mejora apreciablemente la bondad del ajuste. Así, el coeficiente de determinación r^2 entre la concentración observada y predicha aumenta desde 0,504, obtenido con el modelo C1, a 0,678 (N=1019). Esto indicaría que el modelo es capaz de explicar el 67,8% de la variabilidad en las concentraciones observadas.

En relación al modelo C1, se aprecia una disminución de los coeficientes de correlación del peso y la edad gestacional con WRES, lo que implica una ligera corrección del sesgo al introducir el peso en el modelo, pero que se aleja todavía del ajuste perfecto de la nube de puntos a la recta. El peso todavía está influyendo y deberá introducirse de nuevo en el modelo si se quiere corregir su influencia. En la Figura 24, se puede observar gráficamente, las relaciones entre WRES y los cuatro predictores más importantes del neonato. Todavía presentan una asociación lineal como lo demuestra la pendiente entre estas variables.

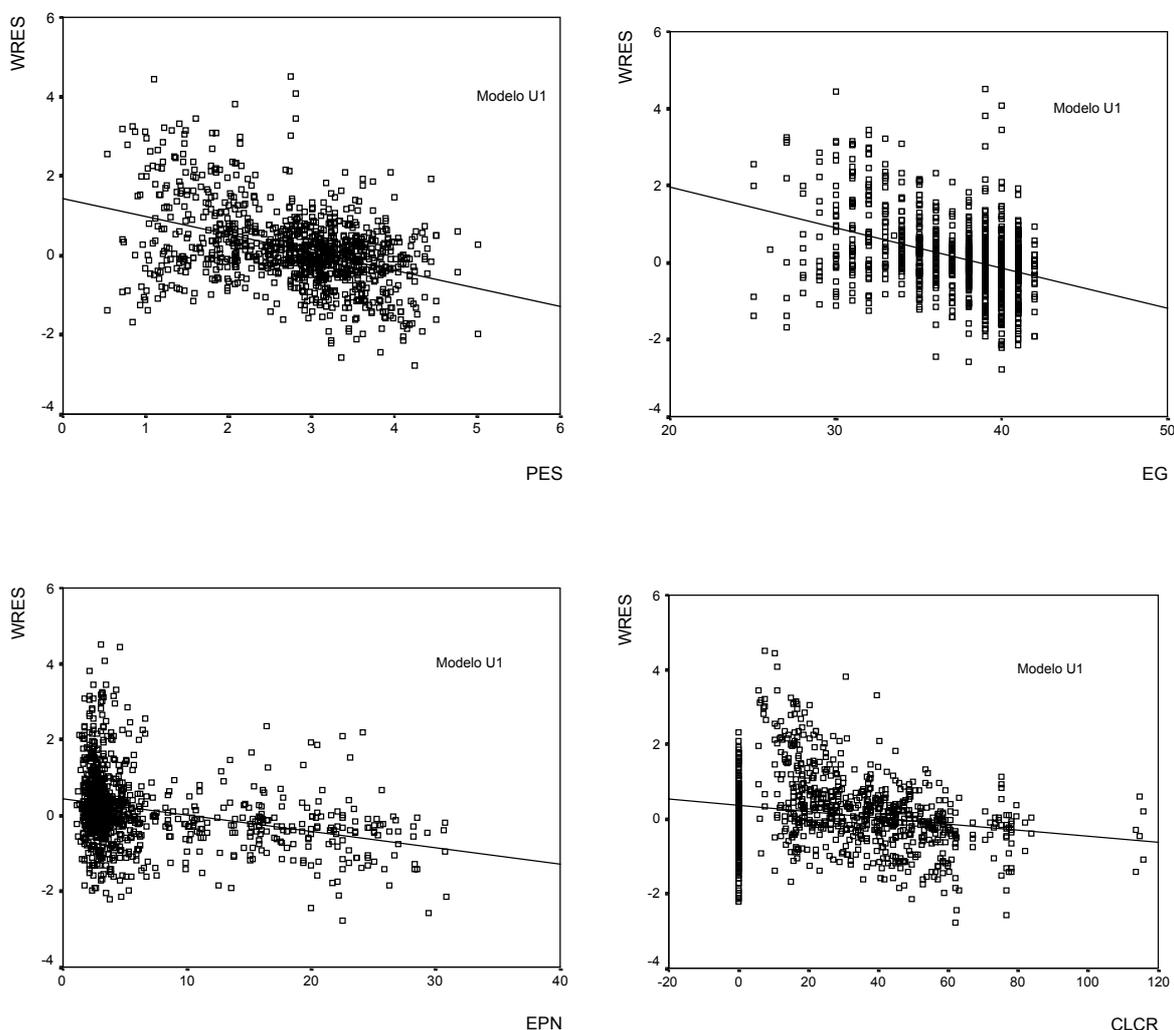


Figura 24. Ajuste de WRES frente a los 4 predictores más importantes para el modelo U1.

Dada la dependencia que existía todavía entre WRES y PES en el modelo U1, se creyó conveniente introducir de nuevo el peso en el modelo. La primera opción era introducir el peso en el Clg, de forma que se utilizó la expresión $Clg = THETA(1) * (PES)^2$ con la que se obtuvo una solución satisfactoria (modelo U6); se manifiesta una menor función objetivo y una importante disminución en los coeficientes de variación de los dos parámetros farmacocinéticos. No obstante, y antes de escoger el modelo U6 como definitivo para la incorporación de nuevas variables, se decidió buscar un nuevo modelo donde apareciera el peso en la ecuación del Vdg.

3.2.3. Modelos con dos predictores

Como se acaba de comentar, en las representaciones gráficas de los residuales ponderados frente a peso, edad gestacional y edad postnatal del modelo U1 se manifiestan correlaciones que sugieren la introducción sucesiva de estas covariables. Se incorporó de nuevo el peso, pero esta vez en el volumen de distribución. Con la entrada de esta variable de forma lineal no se obtuvo un resultado satisfactorio; el intervalo de confianza del parámetro que mide la varianza del volumen de distribución incluyó el cero. Por ello, se ensayaron otros modelos en los que se introduce el peso de forma exponencial o potencial, siendo uno de ellos el modelo elegido.

La sustitución del peso por otras covariables como la edad gestacional, postconcepcional o postnatal, o la superficie corporal dio por resultado modelos con valores más altos en la función mínima objetivo. Incluso, el intercambio de las covariables peso y edad postconcepcional aumentó la función mínima objetivo. Estos modelos se exponen en la siguiente tabla junto con su función mínima objetivo (FMO), los parámetros finales estimados (PFE), con sus intervalos de confianza del 95% inferior (IC95-I) y superior (IC95-S), y los coeficientes de variación (CV) interindividuales o residuales.

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----------|-----------------------|------|-----------------|----------|----------|--------|---------|--------|
| D1 | TVCL=THETA(1)*PES | 1161 | θ_1 | 5,82E-02 | 1,01E-03 | , | 0,0562 | 0,0602 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 4,53E-01 | 4,89E-03 | , | 0,4434 | 0,4626 |
| | TVV=THETA(2)*PES | | ω_{Cl}^2 | 3,38E-03 | 3,66E-04 | 38,76 | 34,40 | 42,67 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Vd}^2 | 6,36E-03 | 3,44E-03 | 5,82 | < 0 | 8,36 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 4,52E-01 | 5,52E-02 | 16,81 | 14,66 | 18,71 |
| D2 | TVCL=THETA(1)*PES | 1493 | θ_1 | 5,99E-02 | 1,01E-03 | , | 0,0579 | 0,0619 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 3,21E-01 | 1,62E-02 | , | 0,2892 | 0,3528 |
| | TVV=PES**(THETA(2)) | | ω_{Cl}^2 | 3,55E-03 | 3,76E-04 | 39,72 | 35,36 | 43,65 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Vd}^2 | 1,74E-01 | 3,61E-02 | 30,45 | 23,45 | 36,11 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 3,43E-01 | 1,14E-01 | 14,64 | 8,64 | 18,82 |
| D3 | TVCL=THETA(1)*PES | 1541 | θ_1 | 6,02E-02 | 9,98E-04 | , | 0,0582 | 0,0622 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,03E-01 | 4,79E-03 | , | 0,0936 | 0,1124 |
| | TVV=EXP(THETA(2)*PES) | | ω_{Cl}^2 | 3,50E-03 | 3,82E-04 | 39,44 | 34,97 | 43,45 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Vd}^2 | 1,38E-01 | 3,76E-02 | 27,12 | 18,51 | 33,58 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 4,84E-01 | 1,35E-01 | 17,39 | 11,71 | 21,63 |
| D4 | TVCL=THETA(1)*PES | 2161 | θ_1 | 5,84E-02 | 1,37E-03 | , | 0,0557 | 0,0611 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,83E-11 | 1,21E-03 | , | -0,0024 | 0,0024 |
| | TVV=PES*EXP(THETA(2)) | | ω_{Cl}^2 | 1,64E-03 | 4,11E-04 | 27,00 | 19,26 | 32,97 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Vd}^2 | 7,98E+00 | 1,26E+00 | 206,20 | 171,34 | 235,96 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 1,12E+00 | 2,65E-01 | 26,46 | 19,37 | 32,01 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|------------|---|----------|-----------------|----------|----------|-------|--------|--------|
| D5 | TVCL=THETA(1)*PES | 1151 | θ_1 | 5,90E-02 | 1,04E-03 | , | 0,0570 | 0,0610 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 4,99E-01 | 1,71E-02 | , | 0,4655 | 0,5325 |
| | TVV=THETA(2)*PES**THETA(3) | | θ_3 | 9,01E-01 | 3,27E-02 | , | 0,8369 | 0,9651 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 3,66E-03 | 3,85E-04 | 40,33 | 35,93 | 44,29 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 1,05E-02 | 7,13E-03 | 7,48 | < 0 | 11,42 |
| | | | σ^2 | 4,07E-01 | 6,69E-02 | 15,95 | 13,13 | 18,34 |
| D6 | TVCL=THETA(1)*PES | 1508 | θ_1 | 6,07E-02 | 9,66E-04 | , | 0,0588 | 0,0626 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 3,26E-02 | 5,24E-04 | , | 0,0316 | 0,0336 |
| | TVV=THETA(2)*EG | | ω_{Cl}^2 | 3,75E-03 | 4,06E-04 | 40,82 | 36,24 | 44,95 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Vd}^2 | 1,13E-01 | 1,61E-02 | 24,54 | 20,83 | 27,75 |
| | Y=F+EPS(1) | | σ^2 | 3,82E-01 | 1,13E-01 | 15,45 | 10,02 | 19,42 |
| D7 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1411 | θ_1 | 1,41E-01 | 1,40E-03 | , | 0,1383 | 0,1437 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,24E+00 | 2,38E-02 | , | 1,1934 | 1,2866 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_3 | 1,56E-04 | 3,49E-05 | , | 0,0001 | 0,0002 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 1,38E-04 | 5,47E-05 | 7,83 | 3,70 | 10,44 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 6,32E-02 | 1,40E-2 | 18,35 | 13,80 | 21,98 |
| | | | σ^2 | 1,10E+00 | 1,03E-1 | 26,22 | 23,69 | 28,52 |
| D8 | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(1)*PES**2 | 1410 | θ_1 | 2,19E-02 | 6,42E-04 | , | 0,0206 | 0,0232 |
| | IF(CLCR.NE.0)TVCL=THETA(3)*PES**2+THETA(4)*CLCR | | θ_2 | 1,22E+00 | 2,48E-02 | , | 1,1714 | 1,2686 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_3 | 1,36E-02 | 1,20E-03 | , | 0,0112 | 0,0160 |
| | TVV=THETA(2) | | θ_4 | 1,40E-03 | 2,39E-04 | , | 0,0009 | 0,0019 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 2,64E-04 | 1,17E-04 | 10,83 | 3,93 | 14,81 |
| Y=F+EPS(1) | ω_{Vd}^2 | 9,55E-02 | 1,52E-02 | 22,56 | 18,71 | 25,84 | | |
| | | | σ^2 | 9,32E-01 | 9,34E-02 | 24,14 | 21,64 | 26,40 |

Tabla 63. Modelos con dos predictores. FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual (%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

Los mejores modelos son el D2, D6, D7 y D8, ya que presentan la menor función objetivo y los intervalos de confianza de los coeficientes de variación no incluyen el cero. Los modelos D2 y D6 nos indican que tanto el peso como la edad gestacional pueden incorporarse al volumen de distribución, pero con esta última covariable se obtiene un CV_{Vd} menor (24,5%). Los modelos D7 y D8 nos indican que la edad postnatal y el aclaramiento de creatinina podrían intercambiarse. El modelo D7 tiene menores CV porque incorpora, al igual que el modelo U5 de un solo predictor, la covariable peso elevado al cuadrado. Además, permite introducir la edad postnatal en el Clg.

Como modelo con dos predictores se escogió el modelo D2, cuyos parámetros farmacocinéticos son los siguientes:

$$CI = \theta_1 \cdot PES + \eta_1 \quad \theta_1 = 0,0599 \pm 0,00101 \text{ l/h/kg } (0,0579 \div 0,0619)$$

$$\omega^2_{CI} = 0,00355 \pm 0,000376$$

$$CV_{CI} = 39,72 \% (35,36 \div 43,65)$$

$$V = PES^{\theta_2} + \eta_2 \quad \theta_2 = 0,321 \pm 0,0162 (0,289 \div 0,352) \text{ (expresando PES en Kg y V en l)}$$

$$\omega^2_{Vd} = 0,174 \pm 0,0361$$

$$CV_{Vd} = 30,45 \% (23,45 \div 36,11)$$

$$Y = f + \varepsilon \quad \sigma^2 = 0,343 \pm 0,114$$

$$CV_R = 14,64 \% (8,64 \div 18,82)$$

Con respecto al modelo U1 se aprecia una mejor bondad de ajuste con una función objetivo menor y un mayor coeficiente de determinación. Sin embargo, los coeficientes de correlación entre WRES y las variables predictoras no muestran una mejora significativa, como se observa en la tabla siguiente.

| Estadístico | Valor |
|---|-----------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1493 |
| Coeficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,698 |
| Σ RES | 335,5 |
| Σ WRES | 162,8 |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y PES | -0,373 (p<0,01) |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y EG | -0,351 (p<0,01) |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y EPN | -0,296 (p<0,01) |
| Coeficiente de correlación r entre WRES y CI_{cr} | -0,195 (p<0,01) |

Tabla 64. Estadísticos del modelo D2.

Con la introducción del peso por segunda vez en el modelo, se esperaba una disminución considerable del sesgo entre WRES y PES. Sin embargo, como se observa en la tabla anterior, el coeficiente de correlación entre ambas variables todavía es significativo. Este dato sugiere que el peso se debe introducir de nuevo, quizás en forma potencial o exponencial.

3.2.4. Modelos con tres predictores

Para introducir la tercera covariable, se ha considerado conveniente tomar como iniciales los modelos D2 y D6 descritos en el apartado anterior, con lo que se obtienen, respectivamente, dos nuevos grupos que denominamos modelos A y modelos B.

Modelos A

Con objeto de corregir el sesgo del peso, se realizó una primera modificación en el modelo D2, añadiendo la edad gestacional al Clg. Se eligió esta variable porque presenta una fuerte correlación con el peso y un sesgo importante cuando se representa frente a WRES. El resultado no fue satisfactorio, porque la varianza asociada al Vd no fue distinta de cero. Por el contrario, al incorporar la edad postnatal, se observó una disminución significativa en la función objetivo, indicando que esta variable tiene cierta influencia en el Clg (modelo T1). Al estudiar gráficamente los residuales de este modelo, se observó que los WRES frente a las variables peso, edad gestacional y aclaramiento de creatinina mostraban todavía un importante sesgo. Por ello, se decidió introducir de nuevo el peso en el Clg (modelo T2) con lo que se obtuvo una mejora significativa en la función objetivo y en los parámetros de efectos aleatorios. Posteriormente, se estudiaron diferentes modificaciones (modelos T3 a T12) sin obtener un resultado más satisfactorio.

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|--|------|-----------------|----------|----------|-------|--------|--------|
| T1 | TVCL=THETA(1)*PES+THETA(3)*EPN | 1465 | θ_1 | 5,64E-02 | 1,28E-03 | , | 0,0539 | 0,0589 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 3,24E-01 | 1,60E-02 | , | 0,2926 | 0,3554 |
| | TVV=PES**THETA(2) | | θ_3 | 1,86E-03 | 4,44E-04 | , | 0,0010 | 0,0027 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 3,57E-03 | 3,82E-04 | 39,83 | 35,41 | 43,81 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 1,84E-01 | 3,47E-02 | 31,31 | 24,86 | 36,64 |
| | | | σ^2 | 3,12E-01 | 9,99E-02 | 13,96 | 8,52 | 17,82 |
| T2 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1271 | θ_1 | 1,78E-02 | 4,64E-04 | , | 0,0169 | 0,0187 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 2,80E-01 | 1,41E-02 | , | 0,2524 | 0,3076 |
| | TVV=PES**THETA(2) | | θ_3 | 3,41E-03 | 5,26E-04 | , | 0,0024 | 0,0044 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 3,11E-04 | 1,19E-04 | 11,76 | 5,88 | 15,55 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 9,22E-02 | 1,78E-02 | 22,16 | 17,47 | 26,02 |
| | | | σ^2 | 7,96E-01 | 1,20E-01 | 22,30 | 18,72 | 25,39 |
| T3 | TVCL=THETA(1)*PES**THETA(4)+THETA(3)*EPN | 1268 | θ_1 | 2,03E-02 | 2,57E-03 | , | 0,0153 | 0,0253 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 2,89E-01 | 1,74E-02 | , | 0,2549 | 0,3231 |
| | TVV=PES**THETA(2) | | θ_3 | 3,24E-03 | 5,15E-04 | , | 0,0022 | 0,0042 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_4 | 1,88E+00 | 1,17E-01 | , | 1,6507 | 2,1093 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|------------|--|------|-----------------|----------|----------|-------|---------|--------|
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Cl}^2 | 4,36E-04 | 2,60E-04 | 13,92 | < 0 | 20,50 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 1,07E-01 | 2,46E-02 | 23,88 | 17,70 | 28,76 |
| | | | σ^2 | 7,20E-01 | 1,81E-01 | 21,21 | 15,11 | 25,92 |
| T4 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN+THETA(4) CL=TVCL+ETA(1) TVV=PES**THETA(2) V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 1270 | θ_1 | 1,75E-02 | 7,32E-04 | , | 0,0161 | 0,0189 |
| | | | θ_2 | 2,84E-01 | 1,66E-02 | , | 0,2515 | 0,3165 |
| | | | θ_3 | 3,27E-03 | 5,69E-04 | , | 0,0022 | 0,0044 |
| | | | θ_4 | 2,16E-03 | 4,60E-03 | , | -0,0069 | 0,0112 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 3,64E-04 | 2,21E-04 | 12,72 | < 0 | 18,82 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 9,77E-02 | 2,21E-02 | 22,82 | 17,02 | 27,41 |
| | | | σ^2 | 7,64E-01 | 1,69E-01 | 21,85 | 16,45 | 26,16 |
| T5 | TVCL=THETA(1)*PES**THETA(4)+THETA(3)*EPN CL=TVCL+ETA(1) TVV=THETA(5)*PES**THETA(2) V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 1106 | θ_1 | 3,05E-02 | 2,67E-03 | , | 0,0253 | 0,0357 |
| | | | θ_2 | 9,05E-01 | 3,84E-02 | , | 0,8297 | 0,9803 |
| | | | θ_3 | 3,14E-03 | 5,56E-04 | , | 0,0021 | 0,0042 |
| | | | θ_4 | 1,51E+00 | 6,67E-02 | , | 1,3793 | 1,6407 |
| | | | θ_5 | 4,95E-01 | 1,95E-02 | , | 0,4568 | 0,5332 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 1,56E-03 | 3,97E-04 | 26,33 | 18,64 | 32,24 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 1,01E-02 | 8,68E-03 | 7,34 | < 0 | 12,02 |
| | | | σ^2 | 4,72E-01 | 9,95E-02 | 17,18 | 13,16 | 20,42 |
| T6 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN CL=TVCL+ETA(1) TVV=THETA(2)*PES V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 1073 | θ_1 | 1,66E-02 | 4,79E-04 | , | 0,0157 | 0,0175 |
| | | | θ_2 | 4,50E-01 | 5,23E-03 | , | 0,4397 | 0,4603 |
| | | | θ_3 | 4,65E-03 | 5,80E-04 | , | 0,0035 | 0,0058 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 5,88E-04 | 2,21E-04 | 16,17 | 8,30 | 21,30 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 1,73E-03 | 3,32E-03 | 3,04 | < 0 | 6,62 |
| | | | σ^2 | 7,08E-01 | 1,22E-01 | 21,04 | 17,12 | 24,33 |
| T7 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN CL=TVCL+ETA(1) TVV=THETA(2)**PES V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 1289 | θ_1 | 1,80E-02 | 4,64E-04 | , | 0,0171 | 0,0189 |
| | | | θ_2 | 1,10E+00 | 5,20E-03 | , | 1,0898 | 1,1102 |
| | | | θ_3 | 3,21E-03 | 5,18E-04 | , | 0,0022 | 0,0042 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 2,94E-04 | 1,05E-04 | 11,43 | 6,26 | 14,90 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 7,95E-02 | 1,61E-02 | 20,58 | 15,98 | 24,32 |
| | | | σ^2 | 8,59E-01 | 1,10E-01 | 23,17 | 20,05 | 25,92 |
| T8 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN CL=TVCL+ETA(1) TVV=THETA(2)*PES**2 V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 1561 | θ_1 | 1,63E-02 | 5,87E-04 | , | 0,0151 | 0,0175 |
| | | | θ_2 | 1,58E-01 | 4,76E-03 | , | 0,1487 | 0,1673 |
| | | | θ_3 | 5,19E-03 | 1,04E-03 | , | 0,0032 | 0,0072 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 2,50E-04 | 9,20E-05 | 10,54 | 5,56 | 13,83 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 2,47E-02 | 3,13E-03 | 11,47 | 9,95 | 12,82 |
| | | | σ^2 | 1,11E+00 | 1,31E-01 | 26,34 | 23,09 | 29,23 |
| T9 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN**2 CL=TVCL+ETA(1) TVV=THETA(2)*PES V=TVV+ETA(2) Y=F+EPS(1) | 1161 | θ_1 | 1,87E-02 | 4,46E-04 | , | 0,0178 | 0,0196 |
| | | | θ_2 | 4,49E-01 | 5,50E-03 | , | 0,4382 | 0,4598 |
| | | | θ_3 | 1,68E-04 | 2,67E-05 | , | 0,0001 | 0,0002 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 3,56E-04 | 1,63E-04 | 12,58 | 4,03 | 17,33 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 1,50E-03 | 1,47E-03 | 2,83 | < 0 | 4,83 |
| | | | σ^2 | 8,11E-01 | 1,31E-01 | 22,51 | 18,61 | 25,83 |
| T10 | TVCL=THETA(1)*PES+THETA(3)*CLCR CL=TVCL + ETA(1) V=PES**THETA(2) | 1485 | θ_1 | 5,74E-02 | 1,82E-03 | , | 0,0538 | 0,0610 |
| | | | θ_2 | 3,17E-01 | 1,48E-02 | , | 0,2880 | 0,3460 |
| | | | θ_3 | 2,96E-04 | 1,44E-04 | , | 0,0001 | 0,0006 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|------------|--|-----------------|------------|----------|----------|----------|--------|
| | V=TVV+ETA(2) | ω_{Cl}^2 | 3,58E-03 | 3,79E-04 | 39,89 | 35,51 | 43,83 |
| | Y=F+EPS(1) | ω_{Vd}^2 | 1,71E-01 | 3,18E-02 | 30,18 | 24,06 | 35,26 |
| | | σ^2 | 3,26E-01 | 9,82E-02 | 14,27 | 9,14 | 18,00 |
| T11 | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(1)*PES**2 | 1242 | θ_1 | 2,06E-02 | 6,66E-04 | , 0,0193 | 0,0219 |
| | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(3)*PES**2+THETA(4)*CLCR | | θ_2 | 2,90E-01 | 1,52E-02 | , 0,2602 | 0,3198 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_3 | 1,14E-02 | 1,45E-03 | , 0,0086 | 0,0142 |
| | V=PES**THETA(2) | | θ_4 | 1,82E-03 | 3,12E-04 | , 0,0012 | 0,0024 |
| | V=TVV+ETA(2) | ω_{Cl}^2 | 5,08E-04 | 2,64E-04 | 15,03 | < 0 | 21,35 |
| | Y=F+EPS(1) | ω_{Vd}^2 | 1,26E-01 | 2,25E-02 | 25,91 | 20,89 | 30,10 |
| | | σ^2 | 6,24E-01 | 1,16E-01 | 19,75 | 15,74 | 23,07 |
| T12 | TVCL=THETA(1)*PES**THETA(4) + THETA(3)*EPN**2 | 1280 | θ_1 | 2,59E-02 | 2,77E-03 | , 0,0205 | 0,0313 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 2,89E-01 | 1,71E-02 | , 0,2555 | 0,3225 |
| | TVV=PES**THETA(2) | | θ_3 | 1,53E-04 | 2,90E-05 | , 0,0001 | 0,0002 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_4 | 1,71E+00 | 1,02E-01 | , 1,5101 | 1,9099 |
| | Y=F+EPS(1) | ω_{Cl}^2 | 4,00E-04 | 2,75E-04 | 13,33 | < 0 | 20,43 |
| | | ω_{Vd}^2 | 1,07E-01 | 2,51E-02 | 23,88 | 17,55 | 28,85 |
| | | σ^2 | 7,41E-01 | 1,92E-01 | 21,52 | 15,10 | 26,43 |

Tabla 65. Modelos intermedios con 3 predictores (Modelos A). FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual (%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

Dentro de los modelos A, se considera como mejor modelo el T2 cuyos parámetros farmacocinéticos son los siguientes:

$$Cl = \theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1$$

$$\theta_1 = 0,0178 \pm 0,00046 \text{ l/h/kg}^2 (0,0169 \div 0,0187)$$

$$\theta_3 = 0,00341 \pm 0,00053 \text{ l/h/d} (0,0024 \div 0,0044)$$

$$\omega_{Cl}^2 = 0,00031 \pm 0,00012$$

$$CV_{Cl} = 11,76 \% (5,88 \div 15,55)$$

$$V = PES^{\theta_2} + \eta_2$$

$$\theta_2 = 0,280 \pm 0,0141 (0,252 \div 0,307)$$

(expresando PES en Kg y V en l)

$$\omega_{Vd}^2 = 0,0922 \pm 0,0178$$

$$CV_{Vd} = 22,16 \% (17,47 \div 26,02)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,796 \pm 0,120$$

$$CV_R = 22,30 \% (18,72 \div 25,39)$$

Al analizar este modelo se obtienen los estadísticos recogidos en la tabla siguiente.

| Estadístico | Valor |
|--|------------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1271 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,806 |
| Σ RES | 97,08 |
| Σ WRES | 79,9 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | -0,014 (p=0,664) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | -0,105 (p=0,01) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | -0,11 (p=0,716) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y Cl_{cr} | -0,065 (p=0,038) |

Tabla 66. Estadísticos del modelo T2.

Como se observa en la Tabla 66, las correlaciones entre WRES y PES y entre WRES y EPN dejan de ser estadísticamente significativas, mientras que la edad gestacional y el aclaramiento de creatinina todavía presentan una cierta correlación que nos indica la posibilidad de mejorar la estimación.

Las representaciones gráficas de los residuales ponderados (WRES) frente a las variables anteriormente comentadas, se observan en la figura siguiente.

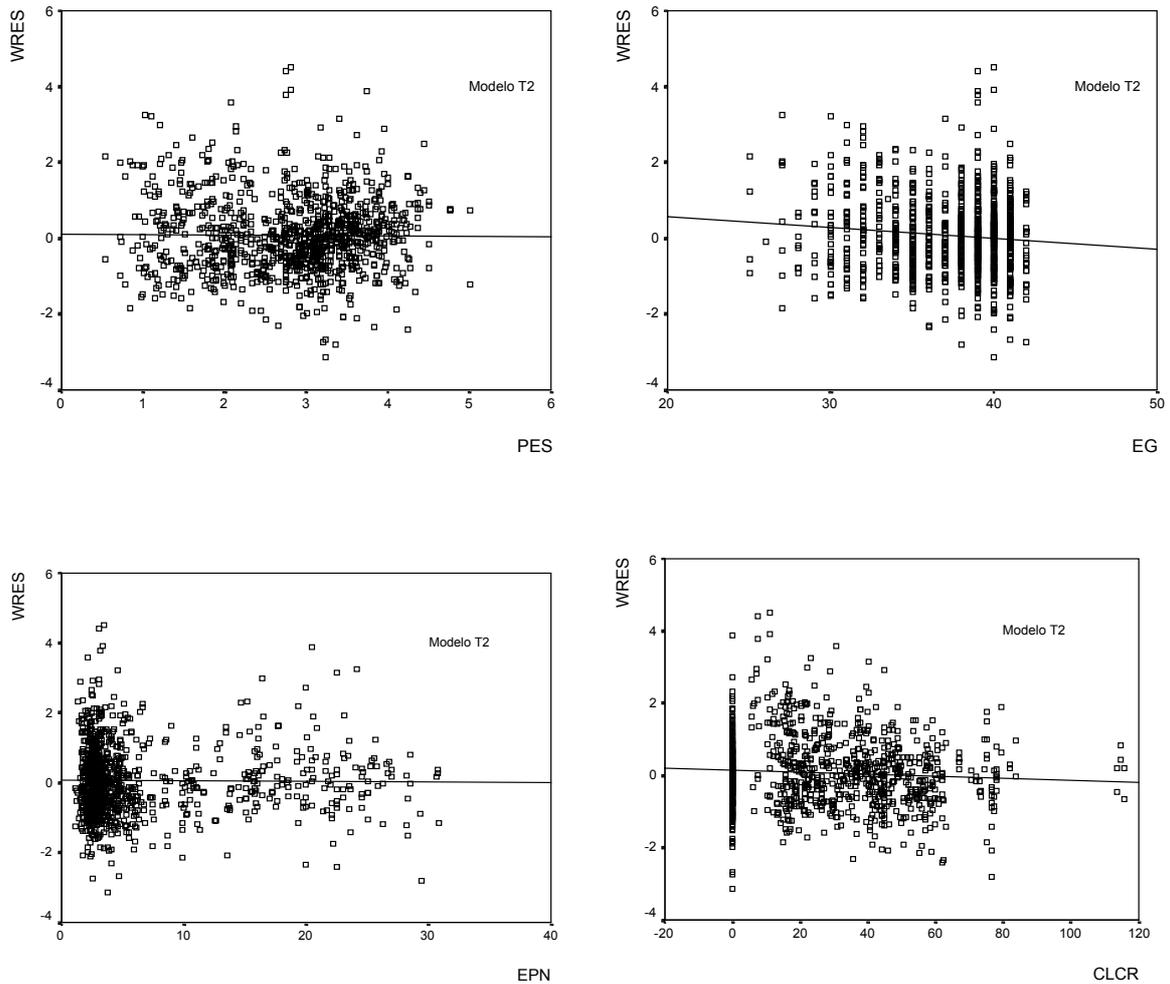


Figura 25. Representación de los residuales ponderados WRES frente a las variables más importantes del neonato en el modelo T2.

Modelos B

Debido al sesgo que presentaba la edad gestacional en los modelos A, se decidió construir otros modelos con tres predictores (Tabla 67), pero que incorporaran la edad gestacional (modelos B). Como esta variable no podía entrar en el Clg por su fuerte asociación con el peso, se desarrollaron modelos donde se introducía en el Vdg (derivados del modelo D6).

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|---|------|-----------------|----------|----------|-------|---------|---------|
| T13 | TVCL=THETA(1)*PES+THETA(3)*EPN | 1481 | θ_1 | 5,71E-02 | 1,19E-03 | , | 0,0548 | 0,0594 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 3,26E-02 | 5,29E-04 | , | 0,0316 | 0,0336 |
| | TVV=THETA(2)*EG | | θ_3 | 1,87E-03 | 4,48E-04 | , | 0,0010 | 0,0027 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 3,79E-03 | 4,16E-04 | 41,04 | 36,36 | 45,24 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 1,18E-01 | 1,56E-02 | 25,07 | 21,58 | 28,14 |
| | | | σ^2 | 3,50E-01 | 1,03E-01 | 14,79 | 9,62 | 18,57 |
| T14 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1277 | θ_1 | 1,82E-02 | 4,86E-04 | , | 0,0172 | 0,0192 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 3,29E-02 | 5,22E-04 | , | 0,0319 | 0,0339 |
| | TVV=THETA(2)*EG | | θ_3 | 3,35E-03 | 5,35E-04 | , | 0,0023 | 0,0044 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 2,84E-04 | 1,08E-04 | 11,23 | 5,67 | 14,84 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 7,31E-02 | 1,25E-02 | 19,74 | 16,09 | 22,80 |
| | | | σ^2 | 8,13E-01 | 1,14E-01 | 22,54 | 19,20 | 25,45 |
| T15 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1172 | θ_1 | 1,75E-02 | 4,81E-04 | , | 0,0166 | 0,0184 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 5,71E-05 | 6,27E-06 | , | 0,0000 | 0,0001 |
| | TVV=THETA(2)*EG**THETA(4) | | θ_3 | 4,09E-03 | 5,86E-04 | , | 0,0029 | 0,0052 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_4 | 2,76E+00 | 3,10E-02 | , | 2,6992 | 2,8208 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Cl}^2 | 2,97E-04 | 1,22E-04 | 11,49 | 5,07 | 15,44 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 1,88E-02 | 1,12E-02 | 10,01 | < 0 | 14,74 |
| | | | σ^2 | 8,50E-01 | 1,37E-01 | 23,05 | 19,06 | 26,44 |
| T16 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN**THETA(5) | 1163 | θ_1 | 1,68E-02 | 9,19E-04 | , | 0,0150 | 0,0186 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 1,44E-04 | 1,57E-04 | , | -0,0002 | 0,0005 |
| | TVV=THETA(2)*EG**(THETA(4)) | | θ_3 | 8,35E-03 | 4,71E-03 | , | -0,0009 | 0,0176 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_4 | 2,50E+00 | 3,01E-01 | , | 1,9100 | 3,0900 |
| | Y=F+EPS(1) | | θ_5 | 7,33E-01 | 2,00E-01 | , | 0,3410 | 1,1250 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 6,09E-04 | 4,59E-04 | 16,45 | < 0 | 25,89 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 3,89E-02 | 1,95E-02 | 14,40 | 1,90 | 20,27 |
| | | | σ^2 | 6,72E-01 | 2,21E-01 | 20,49 | 12,22 | 26,28 |
| T17 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1189 | θ_1 | 1,78E-02 | 4,92E-04 | , | 0,0168 | 0,0188 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 8,81E-04 | 1,28E-05 | , | 0,00086 | 0,00091 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 3,81E-03 | 5,65E-04 | , | 0,0027 | 0,0049 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 3,38E-04 | 1,41E-04 | 12,26 | 5,23 | 16,52 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 4,59E-02 | 1,13E-02 | 15,64 | 11,25 | 19,04 |
| | | | σ^2 | 7,58E-01 | 1,31E-01 | 21,77 | 17,70 | 25,18 |
| T18 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN**2 | 1223 | θ_1 | 1,95E-02 | 3,95E-04 | , | 0,0187 | 0,0203 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 8,74E-04 | 1,32E-05 | , | 0,0008 | 0,0009 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 1,72E-04 | 3,27E-05 | , | 0,0001 | 0,0002 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 1,79E-04 | 7,52E-05 | 8,92 | 3,75 | 12,04 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 2,85E-02 | 1,13E-02 | 12,32 | 5,82 | 16,43 |
| | | | σ^2 | 9,07E-01 | 1,27E-01 | 23,81 | 20,28 | 26,88 |
| T19 | TVCL=THETA(1)*PES**2*THETA(3)**EPN | 1235 | θ_1 | 1,86E-02 | 4,30E-04 | , | 0,0178 | 0,0194 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 8,67E-04 | 1,34E-05 | , | 0,0008 | 0,0009 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 1,02E+00 | 2,92E-03 | , | 1,0143 | 1,0257 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 1,42E-04 | 5,05E-05 | 7,94 | 4,37 | 10,35 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 1,83E-02 | 1,11E-02 | 9,87 | < 0 | 14,61 |
| | | | σ^2 | 9,68E-01 | 1,20E-01 | 24,60 | 21,40 | 27,42 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|--|------------|-----------------|----------|----------|-------|--------|--------|
| T20 | TVCL=THETA(1)*PES**2* EPN**THETA(3) | 1228 | θ_1 | 1,64E-02 | 5,57E-04 | , | 0,0153 | 0,0175 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 1,42E-03 | 1,17E-04 | , | 0,0012 | 0,0016 |
| | TVV=THETA(2)*EG**THETA(4) | | θ_3 | 1,78E-01 | 2,26E-02 | , | 0,1337 | 0,2223 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_4 | 1,86E+00 | 2,37E-02 | , | 1,8135 | 1,9065 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Cl}^2 | 1,32E-04 | 4,14E-05 | 7,66 | 4,75 | 9,73 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 2,42E-02 | 1,10E-02 | 11,35 | 3,75 | 15,61 |
| | | σ^2 | | 9,49E-01 | 1,13E-01 | 24,35 | 21,32 | 27,05 |
| T21 | TVCL=THETA(1)*PES**2*EPN**THETA(3) | 1376 | θ_1 | 1,62E-02 | 5,24E-04 | , | 0,0152 | 0,0172 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 5,78E-02 | 5,29E-03 | , | 0,0474 | 0,0682 |
| | TVV=EG**THETA(2) | | θ_3 | 1,93E-01 | 2,20E-02 | , | 0,1499 | 0,2361 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 9,43E-05 | 3,20E-05 | 6,47 | 3,75 | 8,35 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 5,47E-02 | 1,30E-02 | 17,07 | 12,48 | 20,67 |
| | | | σ^2 | 1,11E+00 | 9,35E-02 | 26,34 | 24,07 | 28,43 |
| T22 | TVCL=THETA(1)*PES**THETA(3)* EPN**THETA(4) | 1160 | θ_1 | 2,58E-02 | 3,94E-03 | , | 0,0181 | 0,0335 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 8,86E-04 | 1,28E-05 | , | 0,0009 | 0,0009 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 1,53E+00 | 1,32E-01 | , | 1,2713 | 1,7887 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_4 | 1,80E-01 | 2,07E-02 | , | 0,1394 | 0,2206 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Cl}^2 | 5,55E-04 | 4,60E-04 | 15,71 | < 0 | 25,44 |
| | | | ω_{Vd}^2 | 6,08E-02 | 1,75E-02 | 18,00 | 11,88 | 22,51 |
| | | σ^2 | 6,14E-01 | 2,30E-01 | 19,59 | 10,10 | 25,80 | |
| T23 | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(1)*PES**2 | 1153 | θ_1 | 2,06E-02 | 6,96E-04 | , | 0,0192 | 0,0220 |
| | IF(CLCR.NE.0) TVCL=THETA(3)*PES**2+THETA(4)*CLCR | | θ_2 | 8,76E-04 | 1,19E-05 | , | 0,0009 | 0,0009 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 1,08E-02 | 1,39E-03 | , | 0,0081 | 0,0135 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 2,03E-03 | 3,02E-04 | , | 0,0014 | 0,0026 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 6,97E-04 | 3,22E-04 | 17,60 | 5,41 | 24,30 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 6,46E-02 | 1,10E-02 | 18,55 | 15,14 | 21,43 |
| | | σ^2 | 5,37E-01 | 1,08E-01 | 18,32 | 14,26 | 21,63 | |

Tabla 67. Modelos farmacoestadísticos con tres predictores (modelos B). FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual (%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

De los 11 modelos estudiados se escogieron aquellos que, sin incluir el cero en los intervalos de confianza, presentaban mejores CV y menor función objetivo. Estos criterios los cumplían los modelos T17 y T23. El primero presentaba menor CV interindividual y el segundo menor CV intraindividual y menor función objetivo.

Los parámetros del modelo T17 son los siguientes:

$$CI = \theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1$$

$$\theta_1 = 0,0178 \pm 0,00049 \text{ l/h/kg}^2 (0,0168 \div 0,0188)$$

$$\theta_3 = 0,00381 \pm 0,00056 \text{ l/h/d} (0,0027 \div 0,0049)$$

$$\omega^2_{CI} = 0,00034 \pm 0,00014$$

$$CV_{CI} = 12,26 \% (5,23 \div 16,52)$$

$$V = \theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2$$

$$\theta_2 = 0,00088 \pm 0,000013 \text{ l/semanas}^2 (0,00086 \div 0,00091)$$

$$\omega^2_{Vd} = 0,0459 \pm 0,0113$$

$$CV_{Vd} = 15,64 \% (11,25 \div 19,04)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,758 \pm 0,131$$

$$CV_R = 21,77 \% (17,70 \div 25,18)$$

Si se compara con el representante de los modelos A (modelo T2) presenta menor función objetivo y menor coeficiente de variación en el volumen de distribución. Los estadísticos de este modelo se describen en la siguiente tabla.

| Estadístico | Valor |
|--|------------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1189 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,824 |
| Σ RES | 67,8 |
| Σ WRES | 74,2 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | -0,010 (p=0,740) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | -0,072 (p=0,021) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | 0,01 (p=0,894) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y CI_{Cr} | -0,062 (0,049) |

Tabla 68. Estadísticos del modelo T17.

Los coeficientes de correlación entre WRES y los predictores EG y CI_{Cr} aunque son muy bajos todavía tienen significación estadística. Al representar gráficamente frente a WRES todavía se aprecia una pendiente similar a la encontrada en el modelo T2.

A continuación se describen los parámetros del segundo modelo (T23):

$$CI = \theta_1 \cdot PES^2 + \eta_1 \quad (\text{Sin dato de } Cl_{cr})$$

$$\theta_1 = 0,0206 \pm 0,00069 \text{ l/h/kg}^2 (0,0192 \div 0,0220)$$

$$CI = \theta_3 \cdot PES^2 + \theta_4 \cdot CLCR + \eta_1 \quad (\text{Con dato de } Cl_{cr})$$

$$\theta_3 = 0,0108 \pm 0,00139 \text{ l/h/kg}^2 (0,0081 \div 0,0135)$$

$$\theta_4 = 0,00203 \pm 0,000302 \text{ (l/h)/(ml/min/1,73 m}^2) (0,0014 \div 0,0026)$$

$$\omega_{CI}^2 = 0,000697 \pm 0,000322$$

$$CV_{CI} = 17,60 \% (5,41 \div 24,30)$$

$$V = \theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2$$

$$\theta_2 = 0,000876 \pm 0,0000119 \text{ l/semanas}^2 (0,00085 \div 0,00090)$$

$$\omega_{Vd}^2 = 0,0646 \pm 0,0110$$

$$CV_{Vd} = 18,55 \% (15,14 \div 21,43)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,537 \pm 0,108$$

$$CV_R = 18,32 \% (14,26 \div 21,63)$$

Los estadísticos del modelo T23 pueden observarse en la siguiente tabla. En este modelo se corrige el sesgo entre WRES y la EG y entre WRES y el Clcr. Sin embargo, se ve perjudicada la relación entre WRES y EPN o PES.

| Estadístico | Valor |
|---|------------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1153 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,820 |
| Σ RES | 88,2 |
| Σ WRES | 81,9 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | -0,073 (p=0,020) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | -0,061 (p=0,05) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | -0,246 (p<0,001) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y CLcr | -0,033 (p=0,295) |

Tabla 69. Estadísticos del modelo T23.

En resumen, ambos modelos son muy similares y cualquiera de ellos podría ser el representante del modelo con tres predictores.

3.2.5. Modelos con cuatro predictores

Dada la existencia de pendiente en la gráfica WRES vs. EG del modelo T17, se decidió introducir esta covariable como variable discreta, tal y como se describe en el modelo Q2 de la Tabla 70, donde se han detallado, además, aquellos modelos más representativos de este apartado.

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|--|----------|-----------------|----------|----------|-------|---------|---------|
| Q2 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1173 | θ_1 | 1,78E-02 | 4,71E-04 | , | 0,0169 | 0,0187 |
| | IF (EG.LT.34) TVCL=TVCL*THETA(4) | | θ_2 | 8,79E-04 | 1,26E-05 | , | 0,00085 | 0,00090 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 4,46E-03 | 6,00E-04 | , | 0,0033 | 0,0056 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 8,33E-01 | 4,30E-02 | , | 0,7487 | 0,9173 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,74E-04 | 6,05E-05 | 8,79 | 4,96 | 11,40 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 4,08E-02 | 1,12E-02 | 14,74 | 10,02 | 18,28 |
| | | | σ^2 | 8,27E-01 | 1,12E-01 | 22,73 | 19,49 | 25,57 |
| Q4 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1243 | θ_1 | 1,78E-02 | 4,74E-04 | , | 0,0169 | 0,0187 |
| | IF (EG.LT.34) TVCL=TVCL*THETA(4) | | θ_2 | 2,72E-01 | 1,36E-02 | , | 0,24534 | 0,29866 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 4,20E-03 | 5,64E-04 | , | 0,0031 | 0,0053 |
| | TVV=PES**THETA(2) | | θ_4 | 7,92E-01 | 3,91E-02 | , | 0,7154 | 0,8686 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 1,46E-04 | 4,53E-05 | 8,06 | 5,04 | 10,22 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 7,67E-02 | 1,59E-02 | 20,22 | 15,58 | 23,97 |
| | | | σ^2 | 8,74E-01 | 9,94E-02 | 23,37 | 20,60 | 25,85 |
| Q5 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1165 | θ_1 | 1,75E-02 | 4,84E-04 | , | 0,0166 | 0,0184 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_2 | 2,91E-01 | 1,34E-02 | , | 0,26474 | 0,31726 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 3,91E-03 | 5,65E-04 | , | 0,0028 | 0,0050 |
| | IF (EG.LT.34) TVVD=TVVD*THETA(4) | | θ_4 | 6,57E-01 | 2,86E-02 | , | 0,6009 | 0,7131 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω^2_{Cl} | 2,97E-04 | 1,48E-04 | 11,49 | 1,75 | 16,15 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω^2_{Vd} | 3,28E-02 | 1,58E-02 | 13,22 | 3,12 | 18,43 |
| | | | σ^2 | 7,96E-01 | 1,42E-01 | 22,30 | 17,99 | 25,91 |
| Q6 | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)* EPN | 1082 | θ_1 | 1,85E-02 | 6,40E-04 | , | 0,0172 | 0,0198 |
| | IF(CLCR.NE.0) TVCL=THETA(4)*PES**2+THETA(5)* EPN+ THETA(6)*CLCR | | θ_2 | 8,81E-04 | 1,19E-05 | , | 0,0009 | 0,0009 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 3,14E-03 | 7,20E-04 | , | 0,0017 | 0,0046 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 1,09E-02 | 1,42E-03 | , | 0,0081 | 0,0137 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_5 | 2,42E-03 | 5,64E-04 | , | 0,0013 | 0,0035 |
| | Y=F+EPS(1) | | θ_6 | 1,58E-03 | 3,30E-04 | , | 0,0009 | 0,0022 |
| | | | ω^2_{Cl} | 7,71E-04 | 2,83E-04 | 18,51 | 9,81 | 24,27 |
| | ω^2_{Vd} | 7,49E-02 | 1,11E-02 | 19,98 | 16,83 | 22,69 | | |
| | σ^2 | 4,52E-01 | 9,11E-02 | 16,81 | 13,07 | 19,85 | | |

Tabla 70. Modelos farmacostatísticos con 4 predictores. FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual(%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

Igualmente, se ha construido el modelo Q6 que proviene del modelo T23. Como se recordará, existía un sesgo entre WRES y EPN y entre WRES y PES que se intenta corregir introduciendo la edad postnatal en el modelo.

En la Figura 26 puede observarse la ausencia de sesgo de los cuatro predictores cuando se enfrentan a los residuales ponderados, lo que indica la bondad del modelo. La introducción de la variable edad gestacional inferior a 34 semanas, corrige al mismo tiempo el sesgo de la edad gestacional y del Cl_{Cr} .

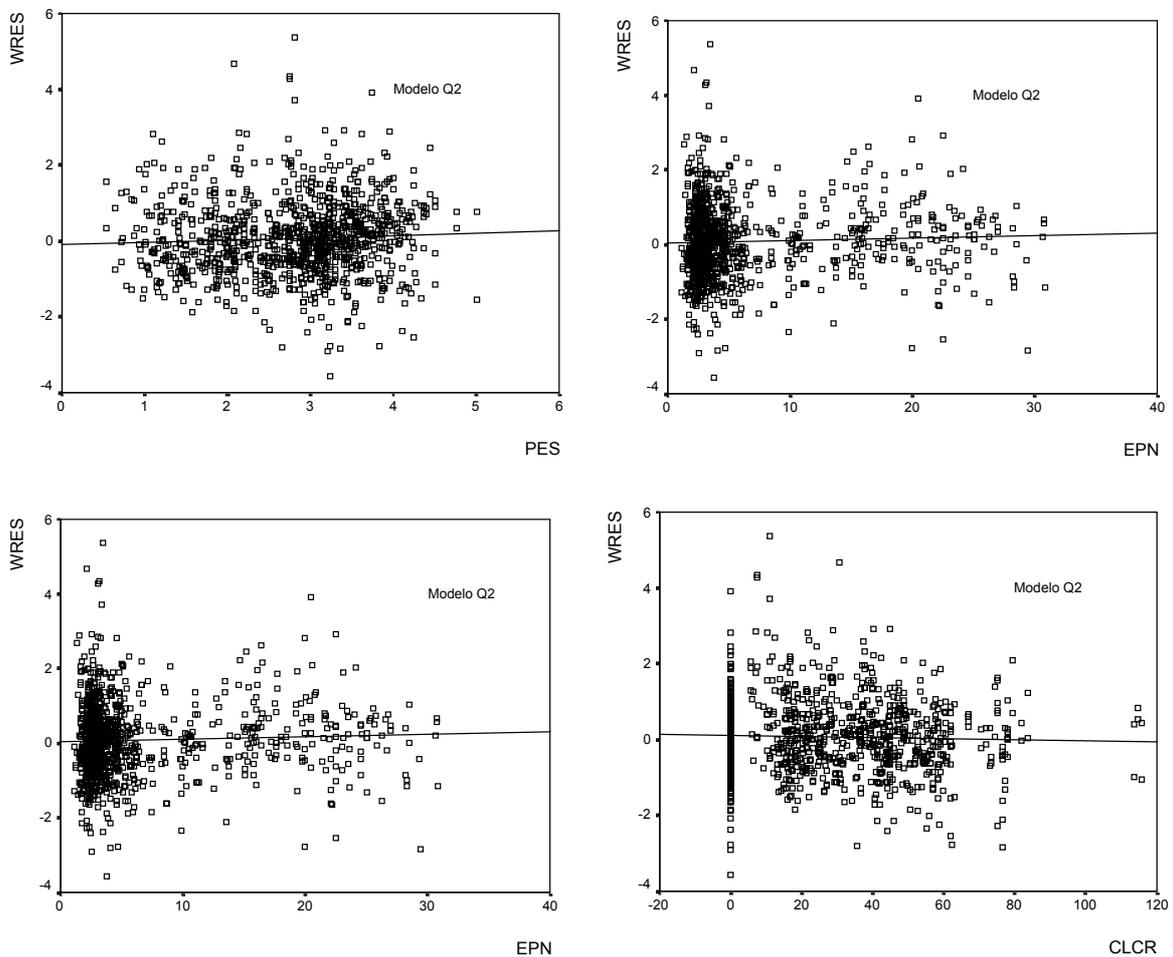


Figura 26. Representación de los residuales ponderados WRES frente a las variables principales del neonato (Modelo Q2).

El modelo elegido con cuatro predictores es el Q2, cuyos parámetros son los siguientes:

$$CI = (\theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1) \cdot (\theta_4 \text{ si } EG < 34 \text{ semanas})$$

$$\theta_1 = 0,0178 \pm 0,00047 \text{ l/h/kg}^2 (0,0169 \div 0,0187)$$

$$\theta_3 = 0,0044 \pm 0,0006 \text{ l/h/d} (0,0033 \div 0,0056)$$

$$\theta_4 = 0,833 \pm 0,043 (0,748 \div 0,917)$$

$$\omega_{CI}^2 = 0,00017 \pm 0,000061$$

$$CV_{CI} = 8,79 \% (4,96 \div 11,40)$$

$$V = \theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2$$

$$\theta_2 = 0,00088 \pm 0,000013 \text{ l/semanas}^2 (0,00085 \div 0,00090)$$

$$\omega_{Vd}^2 = 0,0408 \pm 0,0112$$

$$CV_{Vd} = 14,74 \% (10,02 \div 18,28)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,827 \pm 0,112$$

$$CV_R = 22,73 \% (19,49 \div 25,57)$$

Los estadísticos del modelo Q2 pueden observarse en la Tabla 71. Se observa, en comparación con el modelo T17, una mejora en la bondad del ajuste que se manifiesta con una disminución de la función objetivo y de la suma de residuales tanto estándar como ponderados.

| Estadístico | Valor |
|---|-----------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1173 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,827 |
| Σ RES | 40,8 |
| Σ WRES | 68,1 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | 0,053 (p=0,090) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | 0,004 (p=0,896) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | 0,044 (p=0,161) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y CLcr | -0,035 (0,258) |

Tabla 71. Estadísticos del modelo Q2.

Los coeficientes de correlación entre WRES y las variables fisiológicas del neonato no son estadísticamente significativos.

A continuación se describen los parámetros el modelo Q6, proveniente del modelo T23:

$$CI = \theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1 \quad (\text{Sin dato de } CI_{cr})$$

$$\theta_1 = 0,0185 \pm 0,00064 \text{ l/h/kg}^2 \text{ (0,0172 } \div \text{ 0,0198)}$$

$$\theta_3 = 0,00314 \pm 0,000720 \text{ l/h/semana (0,0017 } \div \text{ 0,0046)}$$

$$CI = \theta_4 \cdot PES^2 + \theta_5 \cdot EPN + \theta_6 \cdot CLCR + \eta_1 \quad (\text{Con dato de } CI_{cr})$$

$$\theta_4 = 0,0109 \pm 0,00142 \text{ l/h/kg}^2 \text{ (0,0081 } \div \text{ 0,0137)}$$

$$\theta_5 = 0,00242 \pm 0,000564 \text{ l/h/d (0,0013 } \div \text{ 0,0035)}$$

$$\theta_6 = 0,00158 \pm 0,000330 \text{ (l/h)/(ml/min/1,73 m}^2\text{) (0,0009 } \div \text{ 0,0022)}$$

$$\omega^2_{CI} = 0,000771 \pm 0,000283$$

$$CV_{CI} = 18,51 \% \text{ (9,81 } \div \text{ 24,27)}$$

$$V = \theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2$$

$$\theta_2 = 0,000881 \pm 0,0000119 \text{ l/semanas}^2 \text{ (0,00085 } \div \text{ 0,00090)}$$

$$\omega^2_{Vd} = 0,0749 \pm 0,0111$$

$$CV_{Vd} = 19,98 \% \text{ (16,83 } \div \text{ 22,69)}$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,452 \pm 0,0911$$

$$CV_R = 16,81 \% \text{ (13,07 } \div \text{ 19,85)}$$

El modelo Q6 presenta los siguientes estadísticos:

| Estadístico | Valor |
|--|-------------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1082 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,833 |
| Σ RES | 45 |
| Σ WRES | 78,7 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | -0,026(p=0,406) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | - 0,061 (p=0,050) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | - 0,008 (p=0,787) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y CI_{cr} | -0,035 (0,260) |

Tabla 72. Estadísticos del modelo Q6.

Al igual que el Q2, este modelo ajusta también las 4 variables más importantes.

3.2.6. Modelos con cinco predictores

Hemos comprobado que existen, al menos, cuatro predictores fundamentales para explicar el comportamiento farmacocinético de la gentamicina en el neonato: el peso, la edad postnatal, la edad gestacional y el aclaramiento de creatinina.

En este apartado comprobaremos si los modelos de cuatro predictores admiten nuevas covariables. En la Tabla 73 se exponen, de los doce modelos ensayados, los tres más significativos. En los modelos F12 y F13 se ha introducido la EG como variable categórica en el Vdg.

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S |
|-----|--|----------|-----------------|----------|----------|-------|---------|---------|
| F3 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1145 | θ_1 | 1,80E-02 | 4,87E-04 | , | 0,0170 | 0,0190 |
| | IF(EG.LT.34) TVCL=TVCL*THETA(4) | | θ_2 | 8,81E-04 | 1,22E-05 | , | 0,0009 | 0,0009 |
| | IF(AG5.LT.7) TVCL= TVCL*THETA(5) | | θ_3 | 4,55E-03 | 5,76E-04 | , | 0,0034 | 0,0057 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_4 | 8,68E-01 | 4,58E-02 | , | 0,7782 | 0,9578 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_5 | 7,93E-01 | 6,47E-02 | , | 0,6662 | 0,9198 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 2,05E-04 | 9,53E-05 | 9,55 | 2,85 | 13,20 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 4,08E-02 | 1,17E-02 | 14,74 | 9,76 | 18,43 |
| | | | σ^2 | 7,79E-01 | 1,02E-01 | 22,07 | 19,02 | 24,74 |
| F12 | TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1162 | θ_1 | 1,76E-02 | 4,64E-04 | , | 0,0167 | 0,0185 |
| | IF(EG.LT.34) TVCL=TVCL*THETA(4) | | θ_2 | 8,99E-04 | 1,51E-05 | , | 0,00087 | 0,00093 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 4,48E-03 | 6,04E-04 | , | 0,0033 | 0,0057 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 8,62E-01 | 4,57E-02 | , | 0,7724 | 0,9516 |
| | IF(EG.LT.34) TVVD= TVVD*THETA(5) | | θ_5 | 8,61E-01 | 3,81E-02 | , | 0,7863 | 0,9357 |
| | V=TVV+ETA(2) | | ω_{Cl}^2 | 1,77E-04 | 6,28E-05 | 8,87 | 4,89 | 11,55 |
| | Y=F+EPS(1) | | ω_{Vd}^2 | 2,51E-02 | 1,27E-02 | 11,56 | 1,05 | 16,32 |
| | | | σ^2 | 8,64E-01 | 1,18E-01 | 23,24 | 19,89 | 26,16 |
| F13 | IF(CLCR.EQ.0) TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 1066 | θ_1 | 1,85E-02 | 6,37E-04 | , | 0,0173 | 0,0197 |
| | IF(CLCR.NE.0) TVCL=THETA(4)*PES**2+THETA(5)*EPN + THETA(6)*CLCR | | θ_2 | 9,01E-04 | 1,41E-05 | , | 0,0009 | 0,0009 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 3,20E-03 | 7,41E-04 | , | 0,0017 | 0,0047 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 1,08E-02 | 1,43E-03 | , | 0,0080 | 0,0136 |
| | IF(EG.LT.34) TVV=TVV+THETA(7) | | θ_5 | 2,48E-03 | 5,92E-04 | , | 0,0013 | 0,0036 |
| | V=TVV+ETA(2) | | θ_6 | 1,60E-03 | 3,39E-04 | , | 0,0009 | 0,0023 |
| | Y=F+EPS(1) | | θ_7 | 8,45E-01 | 3,74E-02 | , | 0,7717 | 0,9183 |
| | | | ω_{Cl}^2 | 6,84E-04 | 2,99E-04 | 17,44 | 6,60 | 23,76 |
| | ω_{Vd}^2 | 5,63E-02 | 1,46E-02 | 17,32 | 12,14 | 21,27 | | |
| | σ^2 | 4,97E-01 | 1,10E-01 | 17,62 | 13,26 | 21,10 | | |

Tabla 73. Modelos farmacoestadísticos con cinco predictores. FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual (%); IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

El modelo elegido con cinco predictores es el F12 cuyos parámetros son los siguientes:

$$CI = (\theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1) \cdot (\theta_4 \text{ si EG } < 34 \text{ semanas})$$

$$\theta_1 = 0,0176 \pm 0,00046 \text{ l/h/kg}^2 (0,0167 \div 0,0185)$$

$$\theta_3 = 0,0045 \pm 0,00060 \text{ l/h/d} (0,0033 \div 0,0057)$$

$$\theta_4 = 0,862 \pm 0,046 (0,772 \div 0,951)$$

$$\omega^2_{CI} = 0,00018 \pm 0,000063$$

$$CV_{CI} = 8,87 \% (4,89 \div 11,55)$$

$$V = (\theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2) \cdot (\theta_5 \text{ si EG } < 34 \text{ semanas})$$

$$\theta_2 = 0,0009 \pm 0,000015 \text{ l/semanas}^2 (0,00087 \div 0,00093)$$

$$\theta_5 = 0,861 \pm 0,038 (0,786 \div 0,936)$$

$$\omega^2_{Vd} = 0,025 \pm 0,013$$

$$CV_{Vd} = 11,56 \% (1,05 \div 16,32)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,864 \pm 0,118$$

$$CV_R = 23,24 \% (19,89 \div 26,16)$$

El modelo F12 presenta los siguientes estadísticos:

| Estadístico | Valor |
|--|----------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1162 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,83 |
| Σ RES | 36 |
| Σ WRES | 65 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | 0,053 (p=0,09) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | 0,005 (p=0,88) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | 0,045 (p=0,14) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y Cl_{cr} | -0,035 (0,27) |

Tabla 74. Estadísticos del modelo F12.

Como alternativa al modelo F12, se describen los parámetros farmacoestadísticos del modelo F13, que presenta una FMO y un CV residual menor.

$$CI = \theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1 \quad (\text{Sin dato de } CI_{cr})$$

$$\theta_1 = 0,0185 \pm 0,00064 \text{ l/h/kg}^2 (0,0173 \div 0,0197)$$

$$\theta_3 = 0,0032 \pm 0,000741 \text{ l/h/d} (0,0017 \div 0,0047)$$

$$CI = \theta_4 \cdot PES^2 + \theta_5 \cdot EPN + \theta_6 \cdot CLCR + \eta_1 \quad (\text{Con dato de } CI_{cr})$$

$$\theta_4 = 0,0108 \pm 0,00143 \text{ l/h/kg}^2 (0,0080 \div 0,0136)$$

$$\theta_5 = 0,00248 \pm 0,000592 \text{ l/h/d} (0,0013 \div 0,0036)$$

$$\theta_6 = 0,00160 \pm 0,000339 \text{ (l/h)/(ml/min/1,73m}^2) (0,0009 \div 0,0023)$$

$$\omega_{CI}^2 = 0,000684 \pm 0,000299$$

$$CV_{CI} = 17,44 \% (6,60 \div 23,76)$$

$$V = (\theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2) \cdot (\theta_7 \text{ si } EG < 34 \text{ semanas})$$

$$\theta_2 = 0,000901 \pm 0,0000141 \text{ l/semanas}^2 (0,0009 \div 0,0009)$$

$$\theta_7 = 0,845 \pm 0,037 (0,772 \div 0,918)$$

$$\omega_{Vd}^2 = 0,0563 \pm 0,0146$$

$$CV_{Vd} = 17,32 \% (12,14 \div 21,27)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,497 \pm 0,110$$

$$CV_R = 17,62 \% (13,26 \div 21,10)$$

El modelo F13 presenta los siguientes estadísticos:

| Estadístico | Valor |
|--|-------------------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 1062 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,84 |
| Σ RES | 102 |
| Σ WRES | 84 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | - 0,11 ($p < 0,001$) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | - 0,12 ($p < 0,001$) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | - 0,056 ($p = 0,072$) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y CI_{cr} | -0,041 (0,186) |

Tabla 75. Estadísticos del modelo F13.

Como se observa, la introducción de la EG < 34 semanas desajusta los predictores PES y EG, cuya correlación con WRES llega a ser significativa.

Vista la imposibilidad de reducir la variabilidad inter e intraindividual de los parámetros farmacocinéticos ni la FMO del modelo con la introducción de nuevos predictores, se consideró conveniente cambiar al modelo bicompartimental. Hasta este momento, hemos trabajado exclusivamente, con el modelo monocompartimental asumiendo que, cuando la gentamicina se administra por vía iv, se halla uniformemente distribuida y se alcanza el equilibrio de distribución de forma instantánea en todo el organismo. La administración de los aminoglucósidos en perfusión intermitente de 30 minutos, reduce o minimiza la fase de disposición rápida. De esta forma, el fármaco tiende a la situación de equilibrio durante el tiempo de administración y por ello es posible aplicar un modelo monocompartimental. De hecho, en neonatos, la mayoría de estudios realizados sobre la gentamicina aplican, por su simplicidad, un modelo monocompartimental (Charlton et al, 1986; Edgren et al, 1984; Faura et al, 1991a; Hayani et al, 1997; Isemann et al, 1996; Izquierdo et al, 1993; Kildoo et al, 1984; Koren et al, 1985a; Miranda et al, 1985; Pons et al, 1988; Reimche et al, 1987; Watterberg et al; 1989; Zenk et al, 1984) mientras que pocos estudios utilizan el modelo bicompartimental (Haughey et al 1980; Landers et al, 1984, Skopnik et al, 1992).

3.2.7. Modelo Bicompartmental

La aplicación del modelo bicompartimental se ha realizado con la subrutina ADVAN3 y TRANS4 donde aparecen los siguientes parámetros farmacocinéticos:

Cl: Aclaramiento sistémico.

V_1 : Volumen del compartimiento central.

Q: Aclaramiento intercompartimental.

V_2 : Volumen compartimiento periférico en situación de equilibrio dinámico (ss).

Las constantes K_{12} y K_{21} modulan las velocidades de transferencia entre los compartimientos central (1) y periférico (2). Los parámetros asignados a estas constantes por el programa NONMEN son $K_{12} = Q/V_1$ y $K_{21} = Q/V_2$ (Boeckman et al, 1991).

A partir del modelo Q2 se construyó el primer modelo bicompartimental (BC1) observándose una disminución de la FMO desde 1173 hasta 1045 (Tabla 76). Esta reducción fue mayor cuando la variable EG<34 semanas se introducía en V_1 (modelo BC2). La introducción del peso en el volumen del compartimiento periférico (V_2) mejoró

significativamente el modelo, con reducciones de la variabilidades interindividuales y residual (modelo BC3). El cambio del peso por la EG en V_2 (modelo BC4) o su elevación al cuadrado (modelo BC5) no aportó ninguna mejora.

Cuando se introduce el Clcr como predictor en el aclaramiento sistémico, se produce una reducción significativa en la FMO.

| MOD | DESCRIPCION | FMO | | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S | |
|------------|-------------------------------------|------|-----------------|-----------------|----------|----------|--------|--------|-------|
| BC1 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1045 | θ_1 | 1,96E-02 | 6,17E-04 | , | 0,0184 | 0,0208 | |
| | IF(EG.LT.34) TVCL=TVCL*THETA(6) | | θ_2 | 6,95E-04 | 2,57E-05 | , | 0,0006 | 0,0007 | |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_3 | 5,18E-03 | 7,27E-04 | , | 0,0038 | 0,0066 | |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 2,56E-01 | 2,42E-02 | , | 0,2086 | 0,3034 | |
| | V1=TVV+ETA(2) | | θ_5 | 1,63E+00 | 2,74E-01 | , | 1,0930 | 2,1670 | |
| | Q=THETA(4) | | θ_6 | 7,40E-01 | 6,82E-02 | , | 0,6063 | 0,8737 | |
| | V2=THETA(5) | | ω^2_{Cl} | 7,15E-04 | 3,15E-04 | 17,83 | 6,59 | 24,33 | |
| | | | | ω^2_{Vd} | 1,17E-01 | 1,77E-02 | 24,97 | 20,94 | 28,43 |
| | | | | σ^2 | 4,57E-01 | 9,28E-02 | 16,90 | 13,11 | 19,98 |
| BC2 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1032 | θ_1 | 1,97E-02 | 6,28E-04 | , | 0,0185 | 0,0209 | |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 7,16E-04 | 2,89E-05 | , | 0,0007 | 0,0008 | |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 4,25E-03 | 6,17E-04 | , | 0,0030 | 0,0055 | |
| | IF(EG.LT.34) TVV=TVV*THETA(6) | | θ_4 | 2,67E-01 | 2,74E-02 | , | 0,2133 | 0,3207 | |
| | V1=TVV+ETA(2) | | θ_5 | 1,65E+00 | 2,78E-01 | , | 1,1051 | 2,1949 | |
| | Q=THETA(4) | | θ_6 | 6,92E-01 | 6,53E-02 | , | 0,5640 | 0,8200 | |
| | V2=THETA(5) | | ω^2_{Cl} | 1,24E-03 | 4,62E-04 | 23,48 | 12,19 | 30,88 | |
| | | | | ω^2_{Vd} | 9,17E-02 | 1,64E-02 | 22,10 | 17,81 | 25,69 |
| | | | | σ^2 | 4,19E-01 | 8,94E-02 | 16,18 | 12,34 | 19,27 |
| BC3 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 909 | θ_1 | 1,63E-02 | 4,69E-04 | , | 0,0154 | 0,0172 | |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 1,66E-04 | 1,29E-05 | , | 0,0001 | 0,0002 | |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 3,18E-03 | 4,00E-04 | , | 0,0024 | 0,0040 | |
| | IF(EG.LT.34) TVV=TVV*THETA(6) | | θ_4 | 7,12E-01 | 5,18E-02 | , | 0,6105 | 0,8135 | |
| | V1=TVV+ETA(2) | | θ_5 | 3,27E-01 | 1,17E-02 | , | 0,3041 | 0,3499 | |
| | Q=THETA(4) | | θ_6 | 1,64E+00 | 3,18E-01 | , | 1,0167 | 2,2633 | |
| | V2=THETA(5)*PES | | ω^2_{Cl} | 3,60E-04 | 8,43E-05 | 12,65 | 9,30 | 15,28 | |
| | | | | ω^2_{Vd} | 3,31E-02 | 1,07E-02 | 13,28 | 8,04 | 16,97 |
| | | | | σ^2 | 3,13E-01 | 4,76E-02 | 13,99 | 11,72 | 15,94 |
| BC4 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 1033 | θ_1 | 1,99E-02 | 7,65E-04 | , | 0,0184 | 0,0214 | |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 7,02E-04 | 3,70E-05 | , | 0,0006 | 0,0008 | |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 4,21E-03 | 6,54E-04 | , | 0,0029 | 0,0055 | |
| | IF(EG.LT.34) TVV=TVV*THETA(6) | | θ_4 | 2,82E-01 | 3,63E-02 | , | 0,2109 | 0,3531 | |
| | V1=TVV+ETA(2) | | θ_5 | 4,73E-02 | 8,03E-03 | , | 0,0316 | 0,0630 | |
| | Q=THETA(4) | | θ_6 | 6,78E-01 | 1,07E-01 | , | 0,4683 | 0,8877 | |
| | V2=THETA(5)*EG | | ω^2_{Cl} | 1,07E-03 | 4,49E-04 | 21,81 | 9,19 | 29,44 | |
| | | | | ω^2_{Vd} | 1,03E-01 | 1,75E-02 | 23,43 | 19,13 | 27,05 |
| | | | | σ^2 | 4,36E-01 | 9,81E-02 | 16,51 | 12,34 | 19,82 |

| MOD | DESCRIPCION | FMO | PFE | EEE | CV | IC95-I | IC95-S | |
|-----|---|-----|-----------------|----------|----------|--------|--------|--------|
| BC5 | TVCL=THETA(1)*PES**2 + THETA(3)*EPN | 929 | θ_1 | 1,89E-02 | 5,30E-04 | , | 0,0179 | 0,0199 |
| | CL=TVCL + ETA(1) | | θ_2 | 2,31E-04 | 1,89E-05 | , | 0,0002 | 0,0003 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_3 | 3,51E-03 | 4,94E-04 | , | 0,0025 | 0,0045 |
| | IF(EG.LT.34) TVV=TVV*THETA(6) | | θ_4 | 5,55E-01 | 3,06E-02 | , | 0,4950 | 0,6150 |
| | V1=TVV+ETA(2) | | θ_5 | 1,74E-01 | 1,48E-02 | , | 0,1450 | 0,2030 |
| | Q=THETA(4) | | θ_6 | 1,82E+00 | 1,90E-01 | , | 1,4476 | 2,1924 |
| | V2=THETA(5)*PES**2 | | ω^2_{Cl} | 9,62E-04 | 3,38E-04 | 20,68 | 11,54 | 26,87 |
| | | | ω^2_{Vd} | 2,35E-02 | 8,25E-03 | 11,19 | 6,25 | 14,54 |
| | | | σ^2 | 2,95E-01 | 4,28E-02 | 13,58 | 11,49 | 15,39 |
| BC9 | IF (CLCR.EQ.0)TVCL=THETA(1)*PES**2+THETA(3)*EPN | 721 | θ_1 | 1,69E-02 | 5,12E-04 | , | 0,0159 | 0,0179 |
| | IF(CLCR.NE.0)TVCL=THETA(7)*PES**2 + THETA(8)*EPN +THETA(9)*CLCR | | θ_2 | 1,55E-04 | 1,17E-05 | , | 0,0001 | 0,0002 |
| | CL=TVCL+ETA(1) | | θ_3 | 2,62E-03 | 5,17E-04 | , | 0,0016 | 0,0036 |
| | TVV=THETA(2)*EG**2 | | θ_4 | 7,31E-01 | 7,15E-02 | , | 0,5909 | 0,8711 |
| | IF(EG.LT.34) TVV=TVV*THETA(6) | | θ_5 | 3,14E-01 | 1,06E-02 | , | 0,2932 | 0,3348 |
| | V1=TVV+ETA(2) | | θ_6 | 1,79E+00 | 2,81E-01 | , | 1,2392 | 2,3408 |
| | Q=THETA(4) | | θ_7 | 1,01E-02 | 9,99E-04 | , | 0,0081 | 0,0121 |
| | V2=THETA(5)*PES | | θ_8 | 1,46E-03 | 3,54E-04 | , | 0,0008 | 0,0022 |
| | Y=F+EPS(1) | | θ_9 | 1,54E-03 | 2,16E-04 | , | 0,0011 | 0,0020 |
| | | | ω^2_{Cl} | 3,47E-04 | 8,87E-05 | 12,42 | 8,77 | 15,21 |
| | | | ω^2_{Vd} | 3,02E-02 | 1,40E-02 | 12,68 | 3,83 | 17,52 |
| | | | σ^2 | 2,59E-01 | 3,04E-02 | 12,72 | 11,16 | 14,11 |

Tabla 76. Modelos bicompartimentales. FMO= Función mínima objetivo; PFE= Parámetros finales estimados; EEE=Error estándar estimado; CV= coeficiente de variación interindividual o residual; IC95I= Intervalo inferior de confianza al 95%; IC95S= Intervalo superior de confianza al 95%.

El modelo bicompartimental escogido fue el BC9 que presenta los siguientes parámetros:

$$Cl = (\theta_1 \cdot PES^2 + \theta_3 \cdot EPN + \eta_1) \quad (\text{Sin dato de } Cl_{cr})$$

$$\theta_1 = 0,0169 \pm 0,000512 \text{ l/h/kg}^2 (0,0159 \div 0,0179)$$

$$\theta_3 = 0,0026 \pm 0,00052 \text{ l/h/d} (0,0016 \div 0,0036)$$

$$Cl = (\theta_7 \cdot PES^2 + \theta_8 \cdot EPN + \theta_9 \cdot CLCR + \eta_1) \quad (\text{Con dato de } Cl_{cr})$$

$$\theta_7 = 0,0101 \pm 0,00099 \text{ l/h/kg}^2 (0,0081 \div 0,0121)$$

$$\theta_8 = 0,00146 \pm 0,00035 \text{ l/h/d} (0,0008 \div 0,0022)$$

$$\theta_9 = 0,00154 \pm 0,00022 \text{ (l/h)/(ml/min/1,73 m}^2) (0,0011 \div 0,0020)$$

$$\omega^2_{Cl} = 0,000347 \pm 0,0000887$$

$$CV_{Cl} = 12,42 \% (8,77 \div 15,21)$$

$$V_1 = (\theta_2 \cdot EG^2 + \eta_2) \cdot (\theta_6 \text{ si } EG < 34 \text{ semanas})$$

$$\theta_2 = 0,000155 \pm 0,0000117 \text{ l/semanas}^2 (0,0001 \div 0,0002)$$

$$\theta_6 = 1,79 \pm 0,28 (1,24 \div 2,34)$$

$$Q = \theta_4$$

$$\theta_4 = 0,731 \pm 0,0715 \text{ l/h } (0,591 \div 0,871)$$

$$V_2 = \theta_5 \cdot PES$$

$$\theta_5 = 0,314 \pm 0,0106 \text{ l/kg } (0,293 \div 0,334)$$

$$\omega^2_{Vd} = 0,0302 \pm 0,014$$

$$CV_{Vd} = 12,68 \% (3,83 \div 17,52)$$

$$Y = f + \varepsilon$$

$$\sigma^2 = 0,259 \pm 0,0304$$

$$CV_R = 12,72 \% (11,16 \div 14,11)$$

El modelo BC9 presenta los siguientes estadísticos:

| Estadístico | Valor |
|--|------------------|
| Función mínima objetivo (FMO) | 721 |
| Coefficiente de determinación r^2 entre DV y PRED | 0,84 |
| Σ RES | 23 |
| Σ WRES | 52 |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y PES | 0,011 (p=0,65) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EG | - 0,064 (p=0,05) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y EPN | - 0,012 (p=0,70) |
| Coefficiente de correlación r entre WRES y Cl_{cr} | 0,041 (0,58) |

Tabla 77. Estadísticos del modelo BC9.

En la siguiente figura se muestra la representación de la concentración observada (DV) frente a la predicha (PRED) con su línea identidad, correspondiente al modelo BC9.

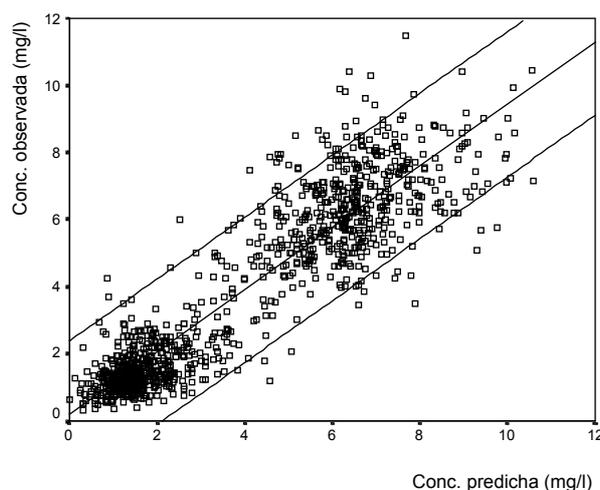


Figura 27. Representación de las concentraciones observadas frente a las predichas por el modelo BC9.

Un modelo farmacocinético es tanto mejor, cuanto mayor es su capacidad de explicar o cuantificar la evolución temporal de las concentraciones séricas del fármaco en los distintos órganos y tejidos, consecutivamente a su administración. El mejor modelo para describir la farmacocinética de la gentamicina en el neonato ha sido el modelo bicompartimental aunque el modelo monocompartimental, por su mayor simplicidad, se puede utilizar, con buena aproximación. En comparación con los últimos modelos monocompartimentales estudiados (F12 y F13), el modelo BC9 presenta una menor variabilidad residual.

Como se sabe, en el modelo bicompartimental, tras la administración iv el fármaco precisa un cierto tiempo para alcanzar el equilibrio de distribución. Durante este tiempo, la concentración plasmática del fármaco disminuye inicialmente con mayor rapidez. Por lo tanto, al principio existe una fase rápida α , que comprende los primeros 5 a 15 minutos en los que se difunde a tejidos altamente vascularizados, disminuyendo rápidamente los niveles plasmáticos. La fase β produce una disminución más lenta de las concentraciones plasmáticas. Es probable que muchas concentraciones experimentales obtenidas en este estudio se ajusten mejor a este tipo de curva que a la obtenida cuando se asume la distribución instantánea del fármaco en el organismo.

La bondad del modelo bicompartimental de los aminoglucósidos también se ha puesto de manifiesto por Fattering et al. (1991), que observaron que la variabilidad farmacocinética de la netilmicina en el neonato se explicaba mejor mediante este modelo.

Una vez establecido un modelo final (modelo BC9), donde se han ajustado las covariables de mayor influencia en la farmacocinética neonatal de la gentamicina, el siguiente paso consiste en comprobar la influencia de las variables categóricas. Estas se introducen en el modelo, se registra su FMO y se compara con la del modelo BC9, cuya FMO era 721. Una reducción de 6 o más unidades se considera significativa.

| Predictor | Significado | FMO |
|------------------|---------------------------|------------|
| SEX | Sexo | 907 |
| IMV | Ventilación mecánica | 881 |
| CU | Catéter umbilical | 715 |
| FOT | Fototerapia | 884 |
| AM | Aminas simpaticomiméticas | 696 |
| FUR | Furosemida | 854 |
| IN | Indometacina | 911 |
| BZ | Benzodiazepinas | 909 |
| FB | Fenobarbital | 908 |
| FNT | Fentanilo | 875 |
| NP | Nutrición parenteral | 926 |
| PR | Pancuronio | 719 |
| VC | Vancomicina | 1052 |
| AG5<7 | Apgar a los 5 min<7 | 702 |

Tabla 78. Modelos finales con la introducción de predictores categóricos. FMO= función mínima objetivo.

Se encontró que los predictores aminas simpaticomiméticas y apgar disminuían de forma muy significativa la función objetivo. La variable AM influye en el CI de gentamicina multiplicándolo por 0,83. Esta disminución del aclaramiento con agentes inotrópicos también se ha observado para otros fármacos, como la vancomicina, de eliminación renal (Seay et al, 1994). Se ha propuesto como mecanismo la reducción en la perfusión renal consecuencia de la potente vasoconstricción que producen.

El AG5<7 multiplicó el Clg por 0,86. Como se sabe, el Apgar es un sistema sencillo de evaluación de la vitalidad del neonato en el primer y quinto minuto de vida. Se valoran, en una escala de 1 a 10, signos como la frecuencia cardiaca, el esfuerzo respiratorio, el tono muscular, la irritabilidad refleja y el color. Otros autores también han encontrado asociación entre Clg y apgar (Thomsom et al, 1988).

No se ha encontrado que la administración de otros fármacos que reducen la filtración glomerular como la indometacina (Zarfin et al, 1985) o la vancomicina, tenga influencia sobre el Cl_g, quizás por el bajo número de pacientes tratados.

3.2.8. Reducción del modelo

Para la construcción del modelo farmacostatístico se han ido incorporando, de forma progresiva, las diferentes covariables con influencia sobre los parámetros farmacocinéticos.

Finalmente, para confirmar el modelo se realiza el procedimiento opuesto de eliminación, paso a paso, de cada una de las covariables propuestas, quedando el modelo, únicamente, con aquellas realmente importantes.

Se ha considerado que se manifiestan diferencias significativas entre los modelos reducidos y el modelo completo cuando el estadístico de distribución de la diferencia entre las FMO es igual o superior a 7,8 unidades ($\chi^2_{1,0,005} \geq 7,8$).

| Modelo | FMO | Δ FMO | p-valor | Interpretación |
|--|------|-------|---------|---|
| Cl= f (PES, EPN, Cl _{cr}) Vc=f (EG, EG<34) Vp= f (PES) | 721 | | | Modelo completo |
| Cl= f (PES, Cl _{cr}) Vc=f (EG, EG<34) Vp= f (PES) | 979 | 258 | <0,005 | La edad postnatal influye en el aclaramiento de gentamicina |
| Cl= f (EPN, Cl _{cr}) Vc=f (EG, EG<34) Vp= f (PES) | 1384 | 663 | <0,005 | El peso influye en el aclaramiento de gentamicina |
| Cl= f (PES, EPN) Vc=f (EG, EG<34) Vp= f (PES) | 1009 | 288 | <0,005 | El aclaramiento de creatinina influye en el aclaramiento de gentamicina |
| Cl= f (PES, EPN) Vc=f (EG<34) Vp= f (PES) | 909 | 188 | <0,005 | La edad gestacional influye en el volumen de distribución |
| Cl= f (PES, EPN, Cl _{cr}) Vc=f (EG) Vp= f (PES) | 1082 | 361 | <0,005 | La edad gestacional inferior a 34 semanas influye en el volumen de distribución |
| Cl= f (PES, EPN, Cl _{cr}) Vc=f (EG, EG<34) Vp= constante | 1034 | 313 | <0,005 | El peso influye en el Volumen del compartimiento periférico |

Tabla 79. Influencia de la eliminación progresiva de covariables sobre el valor de la FMO. Vc= volumen del compartimiento central; Vp=Volumen del compartimiento periférico.

Como se puede observar, todas las covariables introducidas en el modelo influyen de forma significativa en el comportamiento farmacocinético de la gentamicina, y no se puede simplificar el modelo propuesto.

4. VALIDACIÓN DE MODELOS

La validación de un modelo farmacostatístico consiste en valorar su capacidad predictiva (*"predictive performance"*). Se realiza seleccionando una cohorte de individuos distinta de la utilizada para caracterizar los parámetros farmacocinéticos poblacionales, y se predicen sus concentraciones séricas. En esta memoria, la cohorte está formada por 30 nuevos neonatos tratados con gentamicina que aportan 61 concentraciones séricas (31 $C_{mín}$ y 30 $C_{máx}$).

Se han dividido los modelos farmacostatísticos en función del número de predictores, y se han validado los más representativos (Tabla 80). Como se observa, se han incluido los modelos obtenidos con el método NONMEM (mono y bicompartimentales) y con el método STS, dividiéndose los mismos en función de su complejidad. Las predicciones se han realizado con el program NONMEM, que permite realizar predicciones tanto poblacionales como bayesianas. La validación poblacional se realiza omitiendo, en el fichero de control de NONMEM, la instrucción \$ESTIMATION pero manteniendo el comando \$TABLE. Con ello, se generan las concentraciones séricas de gentamicina en función de la información posológica suministrada. La validación bayesiana se realiza con las instrucciones POSTHOC y MAXEVALS=0 en el registro \$ESTIMATION. En el Anexo II se muestran las concentraciones plasmáticas observadas de cada uno de los neonatos del grupo de

validación. Asimismo, se exponen las concentraciones séricas predichas en función de los modelos ensayados.

| Método | Modelo | Cl gentamicina | Vd gentamicina |
|-------------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|
| Monocompartimental | | | |
| NONMEN | C1 | Cte | Cte |
| | U1 | f(PES) | Cte |
| | D2 | f(PES) | f(PES) |
| | D6 | f(PES) | f(EG) |
| | D7 | f(PES, EPN) | Cte |
| | T2 | f(PES, EPN) | f(PES) |
| | T17 | f(PES, EPN) | f(EG) |
| | T23 (con Cl _{cr}) | f(PES, Cl _{cr}) | f(EG) |
| | Q2 | f(PES, EPN, EG<34) | f(EG) |
| | Q6 (con Cl _{cr}) | f(PES, EPN, Cl _{cr}) | f(EG) |
| | F12 | f(PES, EPN, EG<34) | f(EG, EG<34) |
| | F13 (con Cl _{cr}) | f(PES, EPN, Cl _{cr}) | f(EG, EG<34) |
| | STS | STS 1 (básico) | f(PES) |
| STS 2 (intermedio) | | f(PES, EG<37) | f(PES,EG<34) |
| STS 3 (final con Cl _{cr}) | | f(EPN, Cl _{cr}) si EG ≥ 37 | f(PES,EG<34) |
| | | f(EPN, Cl _{cr} , PES) si EG<37 | |
| STS 4 (final sin Cl _{cr}) | | f(EPN, EG) si EG ≥ 37 f(EPN, PES) si EG <37 | f(PES,EG<34) |
| Bicompartimental | | | |
| NONMEM | BC3 (sin Cl _{cr}) | f(PES, EPN) | Vc f(EG, EG<34) Vp f(PES) |
| | BC9 (con Cl _{cr}) | f(PES, EPN, Cl _{cr}) | Vc f(EG, EG<34) Vp f(PES) |

Tabla 80. Modelos farmacostatísticos seleccionados para su validación.

4.1. Modelos NONMEM

4.1.1. Modelos monocompartimentales

La evaluación de la capacidad predictiva de los modelos estudiados se ha realizado calculando los errores medios de predicción (EMP), como medida de exactitud, y el error absoluto medio (EAM) y el error cuadrático medio (ECM) como medida de precisión. Se

utilizaron también otro tipo de medidas de la capacidad predictiva como la correlación (“r”) entre las concentraciones observadas y predichas, y el estudio de la pendiente (“m”) y de la ordenada en el origen (“a”).

Con objeto de valorar el efecto de los predictores sobre los errores de predicción, se inició el análisis partiendo del modelo más sencillo (sin predictores) hasta llegar a modelos más complejos. Una de las hipótesis del estudio es que la incorporación de variables predictoras debe originar una disminución en la magnitud de los errores. Asimismo, es de esperar que la capacidad predictiva del método mejore a medida que aumente la información disponible del paciente ensayado (nº de concentraciones séricas).

4.1.1.1. Modelo sin predictores

En las tablas siguientes se recogen los valores de los errores de predicción y correlaciones, obtenidos para los diferentes modelos ensayados. Se desarrolla el cálculo de estos datos de dos formas distintas:

- Considerando la predicción del conjunto de todas las concentraciones.
- Considerando la predicción de concentraciones mínimas y máximas de forma independiente.

La predicción poblacional se ha realizado sin la información previa de las concentraciones (predicción *a priori*), mientras que la predicción bayesiana se ha realizado con la información de todas las concentraciones disponibles de los neonatos (predicción *a posteriori*).

En la Tabla 81 se recogen estos valores para el modelo C1.

| Modelo NONMEN C1 | | | | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) | Ambas conc. (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) |
| r | 0,851 (p<0,01) | 0,305 (p=0,09) | -0,012 (p=0,94) | 0,952 (p<0,01) | 0,348 (p=0,05) | 0,495 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 1,30 (0,56/2,05) | 0,67 (0,50/0,84) | 8,38 (6,44/10,32) | 0,73 (0,28/1,17) | 0,65 (0,48/0,82) | 4,69 (2,16/7,21) |
| m (IC95%) | 0,85 (0,71/0,99) | 0,27 (-0,5/0,59) | -0,00 (-0,25/0,24) | 0,95 (0,87/1,03) | 0,386 (-0,00/0,78) | 0,46 (0,15/0,78) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | - 0,76 ± 2,18 (-1,3/-0,2) | - 0,51 ± 0,53 (-0,70/-0,31) | -1,03 ± 3,06 (-2,17/0,11) | - 0,55 ± 1,23 (-0,86/-0,23) | -0,52 ± 0,46 (-0,69/-0,35) | - 0,57 ± 1,71 (-1,22/0,06) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,60 ± 1,65 (1,17/2,02) | 0,60 ± 0,42 (0,45/0,76) | 2,62 ± 1,82 (1,94/3,31) | 1,02 ± 0,87 (0,80/1,25) | 0,57 ± 0,39 (0,42/0,72) | 1,49 ± 0,98 (1,12/1,86) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,55 ± 0,33 (0,47/0,64) | 0,79 ± 0,25 (0,70/0,88) | 0,31 ± 0,20 (0,23/0,38) | 0,47 ± 0,35 (0,38/0,56) | 0,76 ± 0,25 (0,66/0,85) | 0,18 ± 0,12 (0,13/0,23) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 5,26 ± 1,24 (2,77/7,75) | 0,54 ± 0,71 (0,27/0,80) | 10,1 ± 12,1 (5,62/14,6) | 1,81 ± 2,85 (1,08/2,54) | 0,48 ± 0,65 (0,24/0,72) | 3,18 ± 3,54 (1,85/4,50) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 2,29 ± 0,27 | 0,73 ± 0,48 | 3,18 ± 1,90 | 1,34 ± 1,06 | 0,69 ± 0,47 | 1,78 ± 0,99 |

Tabla 81. Coeficiente de correlación (*r*), ordenada en el origen (*a*), pendiente (*m*), error medio de predicción (*EMP*), error absoluto medio (*EAM*), error absoluto medio relativo (*EAMr*) error cuadrático medio (*ECM*) y raíz cuadrada del *ECM* (*RECM*) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo C1 mediante validación poblacional y bayesiana.

El coeficiente de correlación entre las concentraciones observadas y predichas solo ha sido significativo al considerar el conjunto de concentraciones y en la estimación de la C_{máx} para predicción bayesiana. Como se observa en la tabla anterior, las predicciones tienen mayor precisión relativa al estimar la concentración máxima que la concentración mínima. Es de esperar una mejora de estas medidas al ir incorporando nuevos predictores.

4.1.1.2. Modelos con un predictor

La introducción del peso en el modelo produce una mejora en las predicciones tanto poblacional como bayesiana (Tabla 82, modelo U1). Se produce una disminución en los errores medios de predicción, y en los errores absolutos medios. Al comparar el EAMr, las concentraciones máximas siguen teniendo menor error relativo (4%) que las mínimas (33%). En la predicción *a posteriori*, la ordenada en el origen y la pendiente incluyen respectivamente, los valores 0 y 1 para ambas concentraciones y para la $C_{m\acute{a}x}$. Esto indica que la recta se superpone a la línea identidad. En la Figura 28 se observa la recta de regresión con su intervalo de confianza.

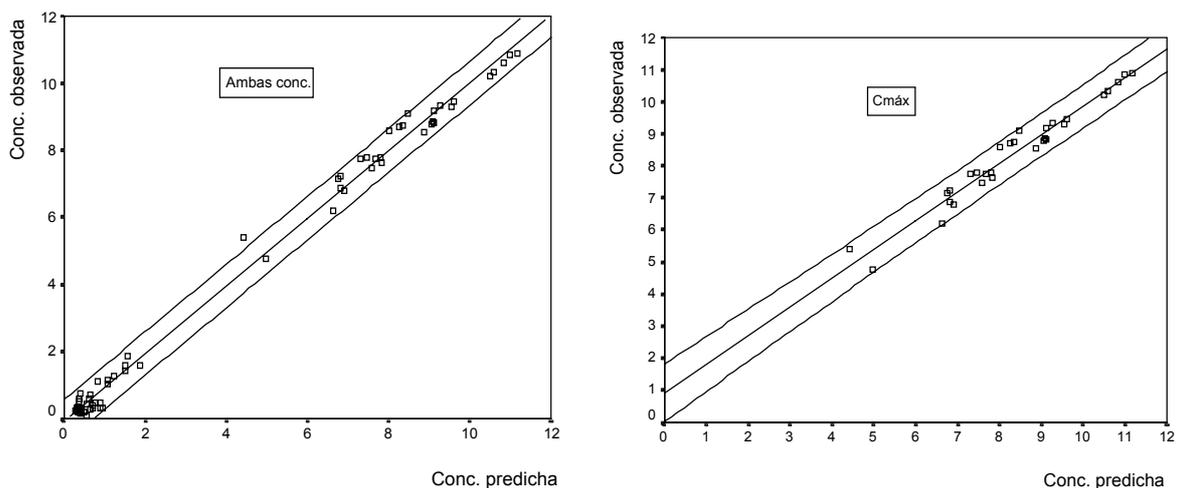


Figura 28. Recta de regresión de las concentraciones observadas frente a las predichas por el modelo U1 mediante validación bayesiana.

| Modelo NONMEN U1 | | | | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) | Ambas conc (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) |
| r | 0,887 (p<0,01) | 0,514 (p<0,01) | 0,066 (p=0,73) | 0,997 (p<0,01) | 0,854 (p<0,01) | 0,978 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,96 (0,28/1,63) | 0,473 (0,25/0,69) | 7,95 (5,67/10,23) | 0,09 (-0,02/0,21) | 0,27 (0,13/0,40) | -0,63 (-1,38/0,11) |
| m (IC95%) | 0,90 (0,78/1,02) | 0,75 (0,27/1,22) | 0,04 (-0,24/0,34) | 0,98 (0,96/1,00) | 0,74 (0,56/0,91) | 1,07 (0,98/1,16) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | - 0,58 ± 1,88 (-1,06/-0,09) | - 0,38 ± 0,37 (-0,52/-0,24) | -0,78 ± 2,67 (-1,77/0,21) | -0,034 ± 0,32 (-0,11/0,04) | -0,10 ± 0,25 (-0,19/-0,01) | 0,03 ± 0,36 (-0,09/0,17) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,30 ± 1,47 (0,92/1,68) | 0,41 ± 0,34 (0,28/0,53) | 2,23 ± 1,62 (1,62/2,83) | 0,25 ± 0,19 (0,20/0,30) | 0,21 ± 0,17 (0,15/0,27) | 0,29 ± 0,20 (0,21/0,37) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,39 ± 0,25 (0,32/0,45) | 0,51 ± 0,26 (0,41/0,61) | 0,26 ± 0,16 (0,19/0,32) | 0,19 ± 0,24 (0,12/0,25) | 0,33 ± 0,26 (0,23/0,43) | 0,04 ± 0,04 (0,02/0,05) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 3,84 ± 7,61 (1,89/5,79) | 0,28 ± 0,42 (0,12/0,43) | 7,52 ± 9,60 (3,93/11,11) | 0,10 ± 0,15 (0,06/0,14) | 0,07 ± 0,10 (0,03/0,11) | 0,12 ± 0,18 (0,05/0,19) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,95 ± 1,95 | 0,52 ± 0,40 | 2,74 ± 1,75 | 0,31 ± 0,24 | 0,26 ± 0,19 | 0,34 ± 0,26 |

Tabla 82. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo (EAMr), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM (RECM) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo U1 mediante validación poblacional y bayesiana.

4.1.1.3. Modelos con dos predictores

Inicialmente se estudiaron dos modelos que representaban a los modelos clasificados como A y B, y que fueron el modelo D2 cuyo Vd era función del peso, y el modelo D6 cuyo Vd era función lineal de la edad gestacional. El modelo D2 presentó mayor sesgo al predecir las concentraciones de gentamicina con respecto al modelo con un predictor y la precisión no mostró una mejora significativa. Esto puede ser debido a que los coeficientes de variación de los parámetros farmacocinéticos de este modelo ($CV_{Clg} = 39,7\%$, $CV_{Vdg} = 30,4\%$) son incluso mayores a los del modelo U1 ($CV_{Clg} = 40,6\%$, $CV_{Vdg} = 24,4\%$). Esta peor variabilidad se traduciría en un deficiente ajuste de las concentraciones predichas a las observadas.

El modelo D6 mostró unos valores de error similares a los del modelo U1. El sesgo se mantuvo y la precisión mejoró. Esta falta de corrección del sesgo puede deberse a la similitud en los coeficientes de variación de los parámetros farmacocinéticos de este modelo ($CV_{Clg} = 40,8 \%$, $CV_{Vdg} = 24,5 \%$) con los de un solo predictor.

Con objeto de obtener una mejora sustancial en la validación del modelo con dos predictores se escogió uno cuyos coeficientes de variación de los parámetros fueran significativamente diferentes. El modelo elegido fue el D7 ($CV_{Clg} = 10,5 \%$, $CV_{Vdg} = 20,7 \%$) cuyas medidas de error se muestran en la Tabla 83.

| Modelo NONMEN D7 | | | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) |
| r | 0,918 (p<0,01) | 0,376 (p=0,03) | 0,221 (p=0,241) | 0,992 (p<0,01) | 0,565 (p=0,001) | 0,951 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,42 (-0,18/1,03) | 0,54 (0,31/0,78) | 6,76 (4,03/9,5) | 0,10 (-0,08/0,29) | 0,46 (0,25/0,66) | -0,45 (-1,58/0,66) |
| m (IC95%) | 0,98 (0,87/1,09) | 0,27 (0,01/0,53) | 0,20 (-0,14/0,55) | 0,99 (0,96/1,02) | 0,43 (0,19/0,68) | 1,06 (0,92/1,19) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,36 ± 1,60 (-0,76/0,04) | -0,04 ± 0,57 (-0,25/0,17) | -0,68 ± 2,16 (-1,49/0,11) | -0,08 ± 0,49 (-0,20/0,04) | -0,10 ± 0,47 (-0,27/0,07) | -0,06 ± 0,52 (-0,25/0,13) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,09 ± 1,20 (0,78/1,40) | 0,47 ± 0,32 (0,35/0,59) | 1,73 ± 1,43 (1,20/2,26) | 0,42 ± 0,26 (0,35/0,48) | 0,40 ± 0,24 (0,31/0,49) | 0,43 ± 0,27 (0,33/0,54) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,50 ± 0,60 (0,35/0,66) | 0,80 ± 0,72 (0,54/1,07) | 0,19 ± 0,14 (0,14/0,25) | 0,36 ± 0,46 (0,24/0,48) | 0,66 ± 0,48 (0,48/0,84) | 0,05 ± 0,03 (0,04/0,06) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 2,61 ± 5,33 (1,25/3,98) | 0,32 ± 0,46 (0,15/0,49) | 4,98 ± 6,87 (2,41/7,55) | 0,24 ± 0,22 (0,18/0,30) | 0,22 ± 0,21 (0,14/0,30) | 0,26 ± 0,24 (0,17/0,35) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,61 ± 1,65 | 0,56 ± 0,41 | 2,23 ± 1,54 | 0,48 ± 0,22 | 0,46 ± 0,22 | 0,50 ± 0,24 |

Tabla 83. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo (EAMr), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM (RECM) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo D7 mediante validación poblacional y bayesiana.

La predicción poblacional presenta una disminución en el sesgo de las medidas alcanzando un valor de -0,04 en el valor del EMP para la concentración mínima. Las medidas de error

cuadrático medio presentan mejores valores que los obtenidos con el modelo con un solo predictor. La estimación de las C_{\max} sigue siendo superior a la de las C_{\min} (EAMr). Es el primer modelo en el que la predicción poblacional se ajusta a la línea identidad, aunque únicamente sea considerando el total de concentraciones.

4.1.1.4. Modelos con tres predictores

Se estudiaron tres modelos: el modelo T2, como representante de los modelos A, el modelo T17, como representante de los B y el modelo T23 en el que se incluye el Cl_{cr} . Los valores de las medidas de error de las predicciones se observan en la tablas siguientes.

| Modelo NONMEN T2 | | | | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | C_{\min} (N=31) | C_{\max} (N=30) | Ambas conc (N=61) | C_{\min} (N=31) | C_{\max} (N=30) |
| r | 0,943 (p<0,01) | 0,424 (p=0,01) | 0,337 (p=0,06) | 0,996 (p<0,01) | 0,634 (p<0,01) | 0,985 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,19 (-0,33/0,71) | 0,49 (0,24/0,73) | 5,33 (2,04/8,62) | 0,10 (-0,03/0,23) | 0,39 (0,19/0,59) | -0,54 (-1,14/0,06) |
| m (IC95%) | 1,06 (0,97/1,16) | 0,35 (0,06/0,64) | 0,40 (-0,03/0,84) | 0,99 (0,97/1,02) | 0,54 (0,29/0,79) | 1,07 (1,00/1,14) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,46 \pm 1,35 (-0,81/-0,11) | -0,03 \pm 0,5 (-0,22/0,15) | -0,91 \pm 1,76 (-1,56/-0,24) | -0,08 \pm 0,35 (-0,18/0,00) | -0,10 \pm 0,40 (-0,25/0,04/) | -0,07 \pm 0,30 (-0,18/0,04/) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,93 \pm 1,07 (0,65/1,21) | 0,42 \pm 0,27 (0,32/0,52) | 1,46 \pm 1,32 (0,96/1,95) | 0,31 \pm 0,18 (0,26/0,35) | 0,35 \pm 0,21 (0,27/0,42) | 0,26 \pm 0,15 (0,20/0,32) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,45 \pm 0,54 (0,31/0,59) | 0,73 \pm 0,63 (0,50/0,96) | 0,16 \pm 0,13 (0,11/0,21) | 0,31 \pm 0,41 (0,21/0,42) | 0,59 \pm 0,53 (0,44/0,75) | 0,03 \pm 0,02 (0,02/0,04) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 2,02 \pm 4,44 (0,88/3,15) | 0,25 \pm 0,30 (0,14/0,36) | 3,84 \pm 5,82 (1,67/6,02) | 0,13 \pm 0,14 (0,09/0,16) | 0,16 \pm 0,17 (0,10/0,23) | 0,09 \pm 0,08 (0,06/0,12) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,42 \pm 1,56 | 0,5 \pm 0,30 | 1,95 \pm 1,49 | 0,36 \pm 0,19 | 0,40 \pm 0,21 | 0,30 \pm 0,13 |

Tabla 84. Coeficiente de correlación (r), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo (EAMr), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM (RECM) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo T2 mediante validación poblacional y bayesiana.

El modelo T2 no supuso una mejora significativa en la predicción; por el contrario, cuando se introdujo la edad gestacional como tercer predictor (modelos B), se obtuvieron disminuciones significativas en los ECM y EMP para las concentraciones máximas. Sin embargo, las concentraciones mínimas solo mejoraron ligeramente.

| Modelo NONMEN T17 | | | | | | |
|--|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) | Ambas conc (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) |
| r | 0,960 (p<0,01) | 0,410 (p=0,02) | 0,500 (p<0,01) | 0,995 (p<0,01) | 0,645 (p<0,01) | 0,971 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,24 (-0,18/0,68) | 0,53 (0,30/0,76) | 3,38 (0,02/6,74) | 0,12 (-0,03/0,28) | 0,42 (0,23/0,60) | -0,72 (-1,59/0,14) |
| m (IC95%) | 1,01 (0,93/1,09) | 0,35 (0,05/0,65) | 0,62 (0,20/1,05) | 0,98 (0,96/1,01) | 0,52 (0,28/0,76) | 1,08 (0,98/1,19) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,30 ± 1,12 (-0,59/-0,01) | -0,14 ± 0,50 (-0,33/0,03) | -0,46 ± 1,51 (-1,03 /0,10) | -0,07 ± 0,41 (-0,18/0,03) | -0,13 ± 0,41 (-0,28/0,02) | 0,01 ± 0,41 (-0,17/0,13) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,85 ± 0,78 (0,65/1,05) | 0,41 ± 0,31 (0,30/0,53) | 1,30 ± 0,87 (0,97/1,62) | 0,36 ± 0,20 (0,30/0,41) | 0,36 ± 0,22 (0,27/0,44) | 0,36 ± 0,18 (0,29/0,43) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,40 ± 0,45 (0,28/0,52) | 0,65 ± 0,53 (0,46/0,84) | 0,14 ± 0,08 (0,11/0,17) | 0,31 ± 0,38 (0,21/0,41) | 0,58 ± 0,39 (0,43/0,72) | 0,04 ± 0,02 (0,03/0,05) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,33 ± 2,38 (0,72/1,95) | 0,27 ± 0,35 (0,13/0,40) | 2,24 ± 3,02 (1,31/3,57) | 0,17 ± 0,17 (0,12/0,21) | 0,18 ± 0,19 (0,11/0,25) | 0,16 ± 0,15 (0,11/0,22) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,15 ± 1,03 | 0,51 ± 0,34 | 1,49 ± 1,01 | 0,41 ± 0,20 | 0,42 ± 0,22 | 0,40 ± 0,18 |

Tabla 85. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo (EAMr), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM (RECM) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo T17 mediante validación poblacional y bayesiana.

Los valores obtenidos para el EMP son ligeramente superiores a los obtenidos por Rodvold et al (1993) con un modelo de tres predictores mediante el programa PKS (Abbottbase® Pharmacokinetic System) en 34 pacientes. Estos autores indican valores de -0,16 y -0,27 para el EMP de las Cmin y Cmáx, respectivamente, con predicción poblacional, y 0,006 y -0,06 con predicción bayesiana. El error absoluto medio (EAM) de la Cmin y Cmáx fue,

respectivamente, 0,50 y 0,76 en la predicción poblacional sin obtener mejora en la predicción bayesiana.

En el modelo T23, en el que se sustituyó la EPN por el Cl_{cr} , se observa una disminución en los errores asociados a la C_{min} . Al igual que ocurría con los modelos sin Cl_{cr} , la precisión relativa es mayor para predecir las $C_{máx}$ que para las $C_{mín}$.

| Modelo NONMEM T23 | | | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | <i>Ambas conc.</i> (N=61) | <i>C_{min}</i> (N=31) | <i>C_{máx}</i> (N=30) | <i>Ambas conc</i> (N=61) | <i>C_{min}</i> (N=31) | <i>C_{máx}</i> (N=30) |
| r | 0,960 (p<0,01) | 0,769 (p=0,04) | 0,490 (p<0,01) | 0,998 (p<0,01) | 0,861 (p=0,01) | 0,987 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,29 (-0,12/0,72) | 0,37 (0,22/0,53) | 3,73 (0,52/6,94) | 0,17 (0,07/0,27) | 0,33 (0,21/0,45) | -0,49 (-1,06/0,08) |
| m (IC95%) | 1,01 (0,93/1,08) | 0,65 (0,44/0,86) | 0,58 (0,18/0,99) | 0,98 (0,96/0,99) | 0,72 (0,56/0,88) | 1,05 (0,99/1,12) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,34 ± 1,11 (-0,62/-0,05) | -0,18 ± 0,32 (-0,30/-0,06) | -0,50 ± 1,55 (-1,08/0,07) | -0,08 ± 0,28 (-0,16/-0,01) | -0,17 ± 0,25 (-0,27/-0,08) | 0,00 ± 0,28 (-0,10/0,10) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,82 ± 0,82 (0,61/1,03) | 0,29 ± 0,22 (0,21/0,37) | 1,37 ± 0,85 (1,04/1,69) | 0,24 ± 0,15 (0,20/0,29) | 0,25 ± 0,17 (0,18/0,32) | 0,24 ± 0,13 (0,19/0,29) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,31 ± 0,26 (0,24/0,37) | 0,46 ± 0,29 (0,35/0,56) | 0,15 ± 0,08 (0,12/0,18) | 0,21 ± 0,26 (0,15/0,28) | 0,40 ± 0,26 (0,30/0,50) | 0,03 ± 0,02 (0,02/0,03) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,34 ± 2,16 (0,78/1,89) | 0,13 ± 0,17 (0,07/0,19) | 2,59 ± 2,55 (1,63/3,54) | 0,08 ± 0,10 (0,06/0,11) | 0,09 ± 0,12 (0,04/0,14) | 0,07 ± 0,08 (0,04/0,10) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,15 ± 0,93 | 0,36 ± 0,23 | 1,60 ± 0,79 | 0,28 ± 0,17 | 0,30 ± 0,20 | 0,26 ± 0,15 |

Tabla 86. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo ($EAMr$), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM ($RECM$) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo T23 mediante validación poblacional y bayesiana.

En comparación con el T17, este modelo, además de mejorar la predicción poblacional de la C_{min} , mejora la predicción bayesiana de todas las concentraciones. De ahí la importancia que tiene introducir un estimador de la función renal como es el aclaramiento de creatinina.

4.1.1.5. Modelos con cuatro predictores

Se han estudiado dos modelos, el Q2 y el Q6, en este último figura el Cl_{cr} como predictor. Los valores de las medidas de error se recogen en la Tabla 87 y en la Tabla 88, respectivamente.

Como se observa en la tabla siguiente, la introducción de un cuarto predictor no produjo mejoras significativas en las medidas de los errores de predicción.

| Modelo NONMEN Q2 | | | | | | |
|--|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) | Ambas conc (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) |
| r | 0,963 (p<0,01) | 0,463 (p<0,01) | 0,550 (p<0,01) | 0,994 (p<0,01) | 0,634 (p<0,01) | 0,961 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,22 (-0,19/0,63) | 0,49 (0,25/0,72) | 2,97 (-0,21/6,16) | 0,12 (-0,04/0,29) | 0,41 (0,22/0,61) | -0,64 (-1,65/0,37) |
| m (IC95%) | 1,01 (0,94/1,09) | 0,41 (0,11/0,71) | 0,68 (0,28/1,07) | 0,99 (0,96/1,02) | 0,52 (0,28/0,77) | 1,08 (0,96/1,20) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,29 ± 1,07 (-0,56/-0,01) | -0,13 ± 0,47 (-0,31/0,03) | -0,45 ± 1,45 (-0,99/0,08) | -0,08 ± 0,44 (-0,20/0,02) | -0,12 ± 0,41 (-0,27/0,02) | -0,04 ± 0,47 (-0,22/0,13) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,82 ± 0,74 (0,63/1,01) | 0,40 ± 0,27 (0,30/0,50) | 1,25 ± 0,82 (0,95/1,56) | 0,38 ± 0,22 (0,33/0,44) | 0,35 ± 0,22 (0,27/0,44) | 0,41 ± 0,21 (0,33/0,49) |
| EMAr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,39 ± 0,43 (0,28/0,51) | 0,64 ± 0,50 (0,46/0,82) | 0,14 ± 0,08 (0,11/0,17) | 0,32 ± 0,39 (0,21/0,42) | 0,58 ± 0,40 (0,43/0,73) | 0,05 ± 0,02 (0,04/0,06) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,22 ± 2,12 (0,67/1,76) | 0,23 ± 0,28 (0,12/0,33) | 2,24 ± 2,67 (1,24/3,23) | 0,19 ± 0,19 (0,14/0,25) | 0,17 ± 0,19 (0,10/0,25) | 0,22 ± 0,20 (0,14/0,29) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,10 ± 0,96 | 0,47 ± 0,26 | 1,49 ± 0,89 | 0,43 ± 0,22 | 0,41 ± 0,23 | 0,46 ± 0,21 |

Tabla 87. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo ($EMAr$), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM ($RECM$) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo Q2 mediante validación poblacional y bayesiana.

Es el primer modelo en el que la correlación obtenida *a priori* con las $C_{máx}$ es superponible con la línea identidad; hecho que se manifiesta por la elevada dispersión de datos. Si lo comparamos con el modelo T23, la predicción bayesiana empeora de forma evidente.

En el modelo Q6 aparecen los cuatro predictores de mayor relevancia fisiológica en el neonato (peso, edad gestacional, edad postnatal y aclaramiento de creatinina). La magnitud de los errores de predicción se muestra en la Tabla 88. Si se compara con el modelo Q2, se aprecia una mejor precisión en las medidas, pero con respecto al modelo T23 no supone una clara ventaja.

| Modelo NONMEM Q6 | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) | Ambas conc (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) |
| r | 0,957 (p<0,01) | 0,704 (p<0,01) | 0,459 (p<0,01) | 0,998 (p<0,01) | 0,845 (p<0,01) | 0,992 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,35 (-0,08/0,79) | 0,37 (0,19/0,55) | 4,17 (1,02/7,33) | 0,16 (0,07/0,26) | 0,33 (0,20/0,46) | -0,40 (-0,83/0,02) |
| m (IC95%) | 1,00 (0,92/1,08) | 0,70 (0,43/0,97) | 0,53 (0,13/0,93) | 0,98 (0,96/0,99) | 0,71 (0,54/0,88) | 1,04 (0,99/1,09) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,38 ± 1,16 (-0,68/-0,08) | -0,22 ± 0,32 (-0,34/-0,10) | -0,55 ± 1,61 (-1,15/0,05) | -0,08 ± 0,26 (-0,14/-0,01) | -0,16 ± 0,27 (-0,26/-0,06) | 0,00 ± 0,22 (-0,07/0,08) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,85 ± 0,87 (0,62/1,07) | 0,31 ± 0,23 (0,22/0,40) | 1,40 ± 0,94 (1,04 ± 1,75) | 0,22 ± 0,15 (0,18/0,26) | 0,25 ± 0,18 (0,18/0,32) | 0,18 ± 0,11 (0,14/0,23) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,31 ± 0,25 (0,24/0,37) | 0,46 ± 0,26 (0,36/0,56) | 0,15 ± 0,09 (0,12/0,27) | 0,21 ± 0,26 (0,14/0,27) | 0,39 ± 0,27 (0,29/0,49) | 0,02 ± 0,01 (0,01/0,03) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,47 ± 2,57 (0,81/2,13) | 0,15 ± 0,21 (0,07/0,23) | 2,83 ± 3,13 (1,66/4,00) | 0,07 ± 0,09 (0,04/0,09) | 0,09 ± 0,12 (0,05/0,14) | 0,04 ± 0,05 (0,02/0,06) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,21 ± 1,06 | 0,38 ± 0,27 | 1,68 ± 0,93 | 0,26 ± 0,17 | 0,30 ± 0,20 | 0,20 ± 0,12 |

Tabla 88. Coeficiente de correlación (*r*), ordenada en el origen (*a*), pendiente (*m*), error medio de predicción (*EMP*), error absoluto medio (*EAM*), error absoluto medio relativo (*EAMr*), error cuadrático medio (*ECM*) y raíz cuadrada del *ECM* (*RECM*) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo Q6 mediante validación poblacional y bayesiana.

4.1.1.6. Modelos con cinco predictores

Al igual que en el apartado anterior, se han estudiado dos modelos, uno sin Cl_{cr} (modelo F12) y otro con este predictor (modelo F13). El primero deriva del modelo Q2 y el segundo, del modelo Q6.

En la Tabla 89 se recogen los errores de predicción del modelo F12.

| Modelo NONMEN F12 | | | | | | |
|--|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | <i>Ambas conc.</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) | <i>Ambas conc</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) |
| r | 0,971 (p < 0,01) | 0,431 (p = 0,016) | 0,655 (p < 0,01) | 0,991 (p < 0,01) | 0,611 (p < 0,01) | 0,933 (p < 0,01) |
| a (IC95%) | 0,21 (-0,15/0,58) | 0,51 (0,28/0,74) | 1,97 (-0,90/4,84) | 0,11 (-0,08/0,31) | 0,43 (0,24/0,63) | -0,35 (-1,66/0,96) |
| m (IC95%) | 1,01 (-0,15/0,58) | 0,38 (0,07/0,69) | 0,80 (0,44/1,15) | 0,99 (0,96/1,03) | 0,47 (0,24/0,71) | 1,06 (0,89/1,21) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,27 ± 0,09 (-0,51/-0,02) | -0,15 ± 0,48 (-0,32/0,02) | -0,39 ± 1,28 (-0,87/0,08) | -0,10 ± 0,52 (-0,23/0,03) | -0,10 ± 0,44 (-0,26/0,05) | -0,09 ± 0,60 (-0,32/0,12) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,74 ± 0,66 (0,57/0,91) | 0,40 ± 0,30 (0,29/0,51) | 1,09 ± 0,74 (0,81/1,37) | 0,43 ± 0,29 (0,36/0,51) | 0,37 ± 0,25 (0,27/0,46) | 0,50 ± 0,32 (0,38/0,62) |
| EMAr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,38 ± 0,44 (0,26/0,49) | 0,63 ± 0,51 (0,44/0,82) | 0,12 ± 0,07 (0,09/0,15) | 0,33 ± 0,41 (0,22/0,44) | 0,60 ± 0,44 (0,43/0,76) | 0,05 ± 0,03 (0,04/0,07) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,98 ± 1,67 (0,55/1,41) | 0,25 ± 0,34 (0,12/0,37) | 1,74 ± 2,12 (0,95/2,54) | 0,27 ± 0,33 (0,19/0,36) | 0,20 ± 0,23 (0,11/0,28) | 0,35 ± 0,40 (0,20/0,50) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 0,98 ± 0,85 | 0,50 ± 0,34 | 1,31 ± 0,80 | 0,51 ± 0,22 | 0,44 ± 0,26 | 0,59 ± 0,34 |

Tabla 89. Coeficiente de correlación (*r*), ordenada en el origen (*a*), pendiente (*m*), error medio de predicción (*EMP*), error absoluto medio (*EAM*), error absoluto medio relativo (*EMAr*), error cuadrático medio (*ECM*) y raíz cuadrada del *ECM* (*RECM*) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo F12 mediante validación poblacional y bayesiana.

Como se observa en esta tabla, en general no se mejoran las predicciones del modelo Q6, únicamente aumenta la precisión en la estimación poblacional de la *Cmáx*.

A continuación se exponen los errores de predicción del modelo F13.

| Modelo NONMEM F13 | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | <i>Ambas conc.</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) | <i>Ambas conc</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) |
| r | 0,968 (p<0,01) | 0,653 (p<0,01) | 0,601 (p<0,01) | 0,998 (p<0,01) | 0,831 (p<0,01) | 0,987 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,32 (-0,06/0,70) | 0,41 (0,23/0,60) | 2,80 (-0,08/5,68) | 0,17 (0,06/0,27) | 0,34 (0,21/0,48) | -0,34 (-0,90/0,22) |
| m (IC95%) | 1,00 (0,94/1,07) | 0,64 (0,36/0,92) | 0,70 (0,34/1,06) | 0,98 (0,96/1,00) | 0,68 (0,51/0,86) | 1,04 (0,97/1,10) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,35 ± 1,00 (-0,61/0,09) | -0,23 ± 0,35 (-0,37/-0,10) | -0,47/1,39 (-0,99/0,04) | -0,09 ± 0,29 (-0,16/-0,02) | -0,16 ± 0,28 (-0,27/-0,06) | 0,01 ± 0,27 (-0,11/0,08) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,77 ± 0,73 (0,58/0,95) | 0,33 ± 0,27 (0,23/0,43) | 1,22 ± 0,78 (0,92/1,51) | 0,25 ± 1,67 (0,21/0,29) | 0,27 ± 0,18 (0,20/0,34) | 0,23 ± 0,14 (0,17/0,28) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,30 ± 0,27 (0,23/0,37) | 0,47 ± 0,29 (0,36/0,57) | 0,13 ± 0,08 (0,10/0,16) | 0,22 ± 0,27 (0,15/0,29) | 0,41 ± 0,27 (0,31/0,51) | 0,03 ± 0,01 (0,02/0,04) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,12 ± 1,85 (0,65/1,59) | 0,18 ± 0,28 (0,07/0,28) | 2,09 ± 2,25 (1,25/2,94) | 0,09 ± 0,10 (0,06/0,11) | 0,10 ± 0,12 (0,06/0,15) | 0,07 ± 0,08 (0,04/0,10) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,05 ± 0,87 | 0,42 ± 0,33 | 1,44 ± 0,77 | 0,30 ± 0,16 | 0,31 ± 0,19 | 0,26 ± 0,15 |

Tabla 90. Coeficiente de correlación (R), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo (EAMr), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM (RECM) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo F13 mediante validación poblacional y bayesiana.

En este caso, se aprecia una gran similitud en la magnitud de los errores de predicción en relación con el modelo Q6.

4.1.1.7. Comparación de modelos NONMEM

Los modelos escogidos para su comparación han sido el C1, U1, T23, Q6 y F13. Estos tres últimos incluyen como predictor el Cl_{cr} y han sido superiores a los modelos que no incorporan este predictor (modelos T17, Q2 y F12), tanto en la predicción poblacional de la C_{min} como en la predicción bayesiana de las C_{min} y $C_{máx}$. Por el contrario, los modelos sin Cl_{cr} han sido superiores en la predicción poblacional de la $C_{máx}$.

A) Predicción poblacional

En la siguiente figura se recopilan los errores de predicción, anteriormente comentados, para los diferentes modelos estudiados. Se han omitido, de forma deliberada, las predicciones correspondientes a “ambas concentraciones” porque sus valores representaban la media entre la C_{min} y la C_{máx}. El análisis estadístico se ha realizado mediante comparación no paramétrica de k muestras independientes (test de Kruskal-Wallis). Si resultaba significativa, se aplicaba la prueba U de Mann – Whitney para comparaciones por parejas.

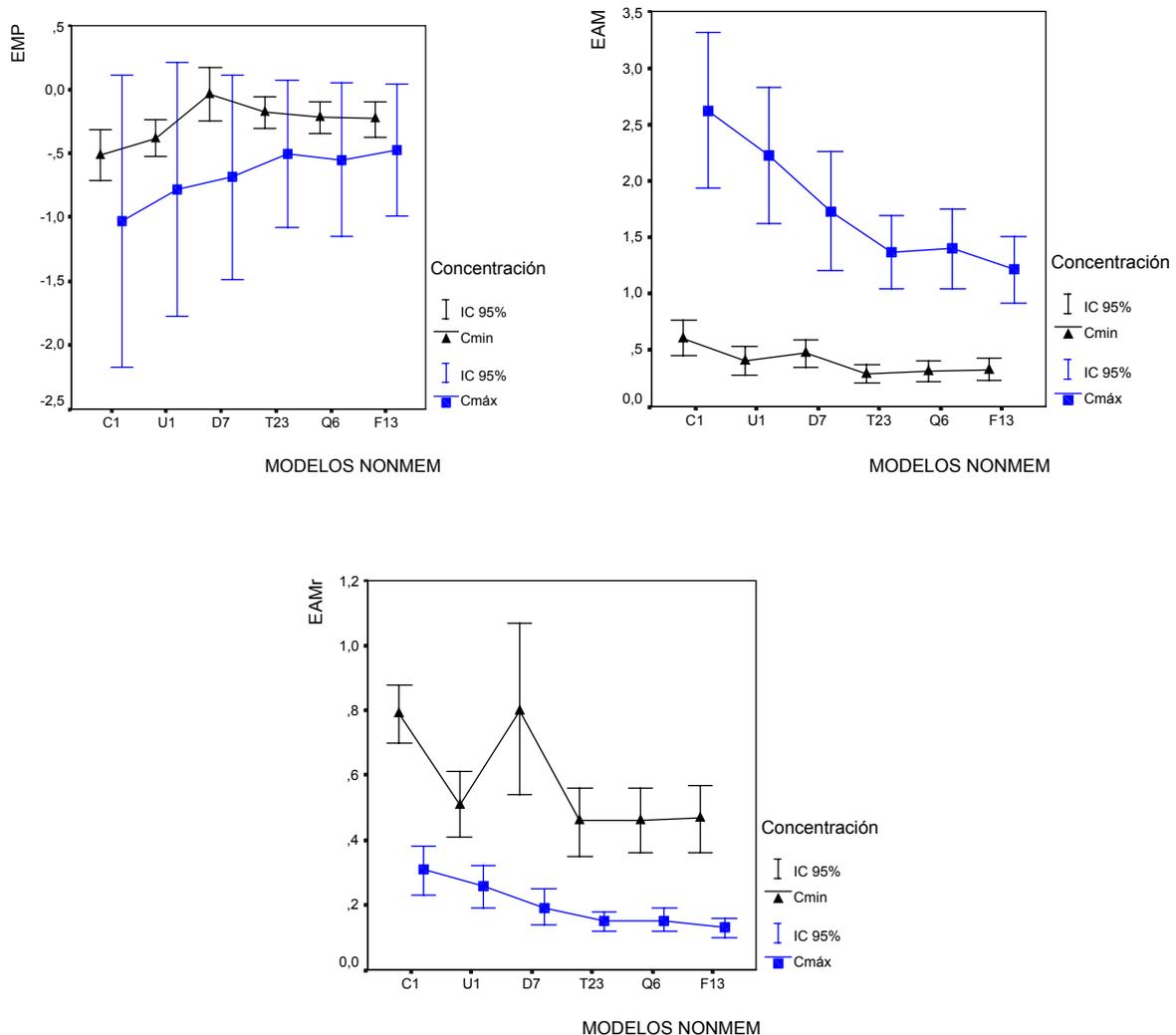


Figura 29. Errores de predicción poblacional de los modelos NONMEM monocompartimentales.

Como puede observarse (Figura 29), todos los modelos infraestiman las concentraciones de gentamicina, tanto máximas como mínimas (ver EMP). En el caso de la $C_{m\acute{a}x}$ y debido a las elevadas dispersiones de este parámetro, los intervalos de confianza incluyen el valor cero para todos los modelos, no encontrándose diferencias significativas entre ellos. En los errores asociados a la C_{min} , las dispersiones son menores, manifestándose diferencias significativas para los modelos C1 y U1, con el resto de éstos.

Los errores absolutos medios (EAM), aunque reflejan el mismo comportamiento de predicción, permiten detectar más fácilmente las posibles diferencias entre modelos al tener asociada una menor dispersión. De esta forma, se manifiestan diferencias significativas asociadas a la $C_{m\acute{a}x}$ en los modelos C1 y U1 (con T23, Q6 y F13). En relación a la C_{min} , también existen diferencias entre C1 con todos los demás modelos, a excepción del D7, y entre D7 y los modelos de tres o más predictores.

Los EAMr también presentan diferencias estadísticamente significativas en la C_{min} y $C_{m\acute{a}x}$. En la figura anterior se observa que los EAMr de la C_{min} de los modelos C1 y D7 son diferentes del resto. En cuanto a la $C_{m\acute{a}x}$, existen diferencias significativas entre el modelo C1 con el resto y entre el modelo U1 con los modelos de tres o más predictores.

Con estos resultados se comprueba que la utilización de más de tres predictores no conlleva una mejora en la exactitud y precisión de la predicción *a priori*. El modelo T23, siendo el más sencillo de manejo, resulta tan eficaz como el Q6 y el F13, en el caso de no disponer de datos sobre el comportamiento farmacocinético individual del paciente. Este hecho coincide, parcialmente, con el trabajo de Kelman et al (1984), donde se comprueba que un modelo simple de dos predictores (peso en CI y Vd) es igual de eficiente que un modelo más complejo, con cuatro predictores.

B) Predicción bayesiana

La comparación de los errores de predicción para todos los modelos estudiados puede observarse en la Figura 30. La magnitud de los errores es muy inferior a los obtenidos con la predicción poblacional y, para los EMP las medidas están exentas de sesgo, ya que su intervalo de confianza incluye el cero. Estos datos están de acuerdo con los extraídos de la

bibliografía, donde se comprueba la mayor capacidad predictiva de los métodos bayesianos frente a algoritmos predictivos (Burton et al, 1985; Carlstedt et al, 1989) y frente a métodos de regresión no lineal (Jelliffe et al, 1991).

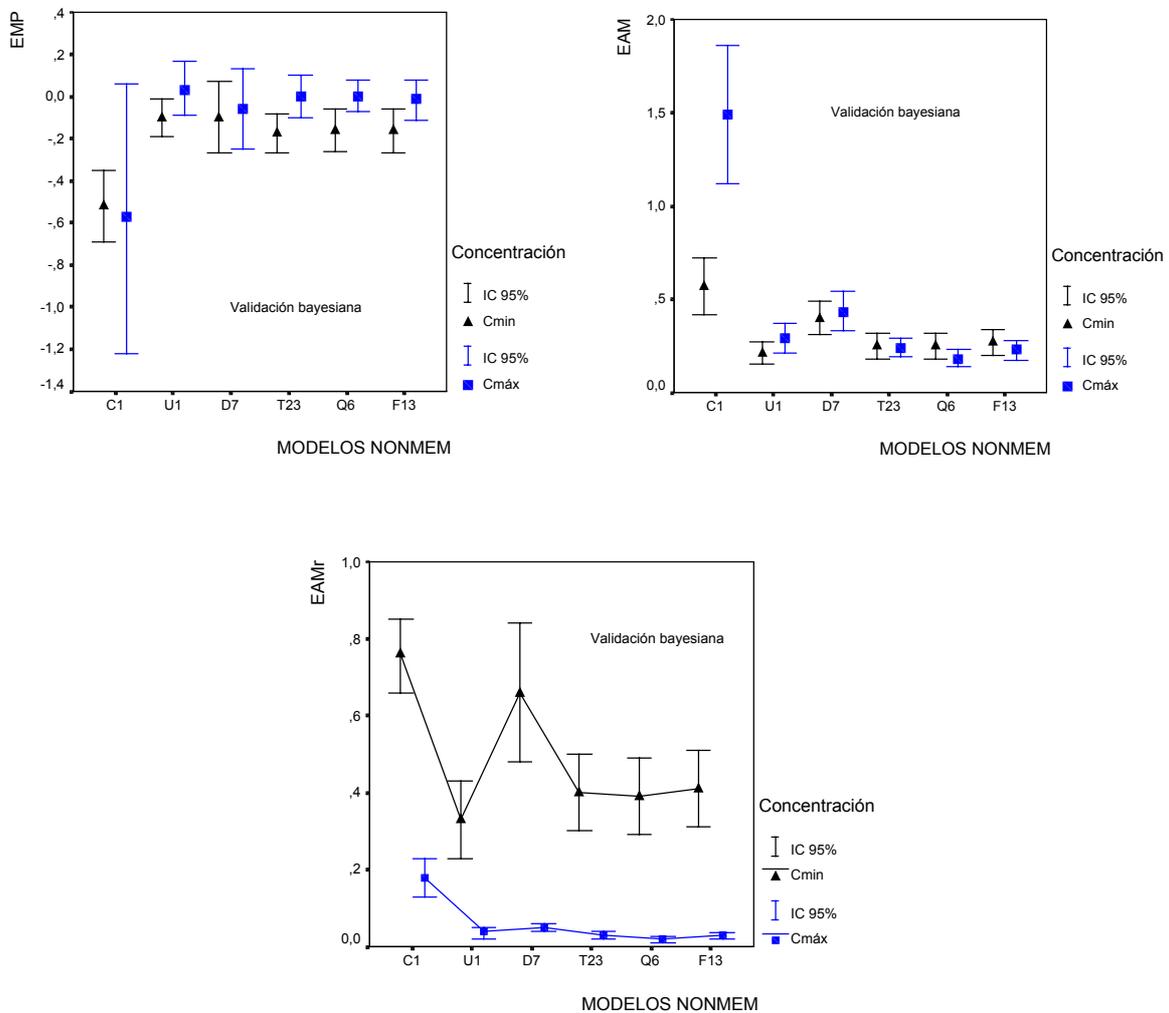


Figura 30. Errores de predicción bayesiana de los modelos NONMEM monocompartimentales.

Es importante destacar que la introducción del primer predictor en el modelo mejora significativamente los errores de predicción (modelo U1), pero la introducción de nuevos predictores no tiene efecto apreciable sobre la magnitud de los errores. En la predicción bayesiana tiene por tanto, mayor influencia la información individual disponible sobre las concentraciones experimentales previas de gentamicina, que la introducción de predictores clínicos.

4.1.2. Modelos bicompartmentales

Se han elegido los modelos que presentaban menor variabilidad inter e intraindividual o menor FMO (modelos BC3 y BC9). Los errores de predicción del modelo BC3 se observan en la Tabla 91.

| Modelo NONMEM BC3 | | | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) |
| r | 0,962 (p<0,01) | 0,513 (p<0,01) | 0,539 (p<0,01) | 0,996 (p<0,01) | 0,846 (p<0,01) | 0,966 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,26 (-0,15/0,68) | 0,39 (0,13/0,65) | 3,49 (0,52/6,46) | 0,10 (-0,03/0,23) | 0,23 (0,08/0,38) | -0,66 (-1,61/0,28) |
| m (IC95%) | 0,95 (0,88/1,02) | 0,56 (0,20/0,92) | 0,58 (0,23/0,93) | 0,98 (0,96/1,00) | 0,80 (0,60/0,99) | 1,07 (0,96/1,18) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,06 ± 1,10 (-0,35/0,21) | -0,12 ± 0,40 (-0,27/0,02) | -0,00 ± 1,54 (-0,57/0,57) | -0,02 ± 0,36 (-0,11/0,06) | -0,10 ± 0,24 (-0,19/-0,02) | 0,06 ± 0,44 (-0,10/0,22) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,78 ± 0,77 (0,58/0,98) | 0,31 ± 0,27 (0,21/0,41) | 1,27 ± 0,83 (0,96/1,58) | 0,26 ± 0,25 (0,19/0,32) | 0,19 ± 0,17 (0,13/0,26) | 0,32 ± 0,30 (0,21/0,43) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,32 ± 0,35 (0,24/0,41) | 0,49 ± 0,42 (0,34/0,64) | 0,15 ± 0,10 (0,11/0,19) | 0,18 ± 0,22 (0,12/0,23) | 0,31 ± 0,23 (0,22/0,40) | 0,04 ± 0,04 (0,02/0,06) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,21 ± 1,97 (0,70/1,72) | 0,17 ± 0,33 (0,05/0,29) | 2,29 ± 2,37 (1,40/3,17) | 0,13 ± 0,23 (0,07/0,19) | 0,07 ± 0,12 (0,02 ± 0,11) | 0,19 ± 0,29 (0,08/0,30) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,10 ± 0,89 | 0,41 ± 0,40 | 1,51 ± 0,78 | 0,36 ± 0,31 | 0,26 ± 0,22 | 0,43 ± 0,33 |

Tabla 91. Coeficiente de correlación (*r*), ordenada en el origen (*a*), pendiente (*m*), error medio de predicción (*EMP*), error absoluto medio (*EAM*), error absoluto medio relativo (*EAMr*), error cuadrático medio (*ECM*) y raíz cuadrada del *ECM* (*RECM*) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo BC3 mediante validación poblacional y bayesiana.

En comparación con los modelos monocompartmentales, el modelo BC3 presenta una mejor estimación de los errores de predicción bayesiana para la Cmin. La predicción poblacional no mejora significativamente en ningún caso.

El modelo BC9 se diferencia del anterior en que lleva incorporado el Cl_{cr} como predictor en el Clg. Sus errores de predicción se observan en la Tabla 92.

| Modelo NONMEM BC9 | | | | | | |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) | Ambas conc (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) |
| r | 0,968 (p<0,01) | 0,827 (p<0,01) | 0,580 (p<0,01) | 0,997 (p<0,01) | 0,926 (p<0,01) | 0,973 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,32 (-0,05/0,70) | 0,23 (0,07/0,39) | 2,80 (-0,24/5,85) | 0,14 (0,02/0,26) | 0,24 (0,14/0,34) | -0,72 (-1,56/0,11) |
| m (IC95%) | 0,95 (0,89/1,02) | 0,98 (0,73/1,23) | 0,66 (0,30/1,03) | 0,97 (0,95/0,99) | 0,84 (0,71/0,98) | 1,07 (0,98/1,17) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,14 ± 1,01 (-0,40/0,11) | -0,22 ± 0,24 (-0,31/-0,14) | -0,05 ± 1,43 (-0,59/0,47) | -0,04 ± 0,32 (-0,12/0,03) | -0,15 ± 0,17 (-0,21/-0,08) | 0,06 ± 0,39 (-0,08/0,21) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,71 ± 0,73 (0,52/0,89) | 0,25 ± 0,21 (0,17/0,33) | 1,18 ± 0,78 (0,89/1,47) | 0,23 ± 0,22 (0,17/0,29) | 0,18 ± 0,14 (0,12/0,23) | 0,29 ± 0,27 (0,19/0,39) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,24 ± 0,20 (0,19/0,29) | 0,35 ± 0,22 (0,26/0,43) | 0,14 ± 0,09 (0,10/0,17) | 0,16 ± 0,21 (0,10/0,21) | 0,28 ± 0,24 (0,19/0,37) | 0,03 ± 0,03 (0,02/0,05) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,03 ± 1,71 (0,59/1,47) | 0,10 ± 0,18 (0,04/0,17) | 1,99 ± 2,03 (1,23/2,75) | 0,10 ± 0,20 (0,05/ 0,15) | 0,05 ± 0,07 (0,02/0,08) | 0,15 ± 0,27 (0,05/0,26) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,01 ± 0,84 | 0,31 ± 0,28 | 1,41 ± 0,71 | 0,31 ± 0,31 | 0,22 ± 0,15 | 0,38 ± 0,34 |

Tabla 92. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo (EAMr), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM (RECM) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo BC9 mediante validación poblacional y bayesiana.

Al comparar los modelos BC3 y BC9 se puede observar como los errores de predicción estimados para ambos modelos resultan muy similares. Esta circunstancia ya ocurría en los modelos monocompartimentales, donde a partir de tres predictores, los errores de predicción no mejoraban significativamente a medida que se iban incorporando otros nuevos.

Las gráficas de los distintos errores de predicción de estos modelos bicompartmentales se muestran a continuación.

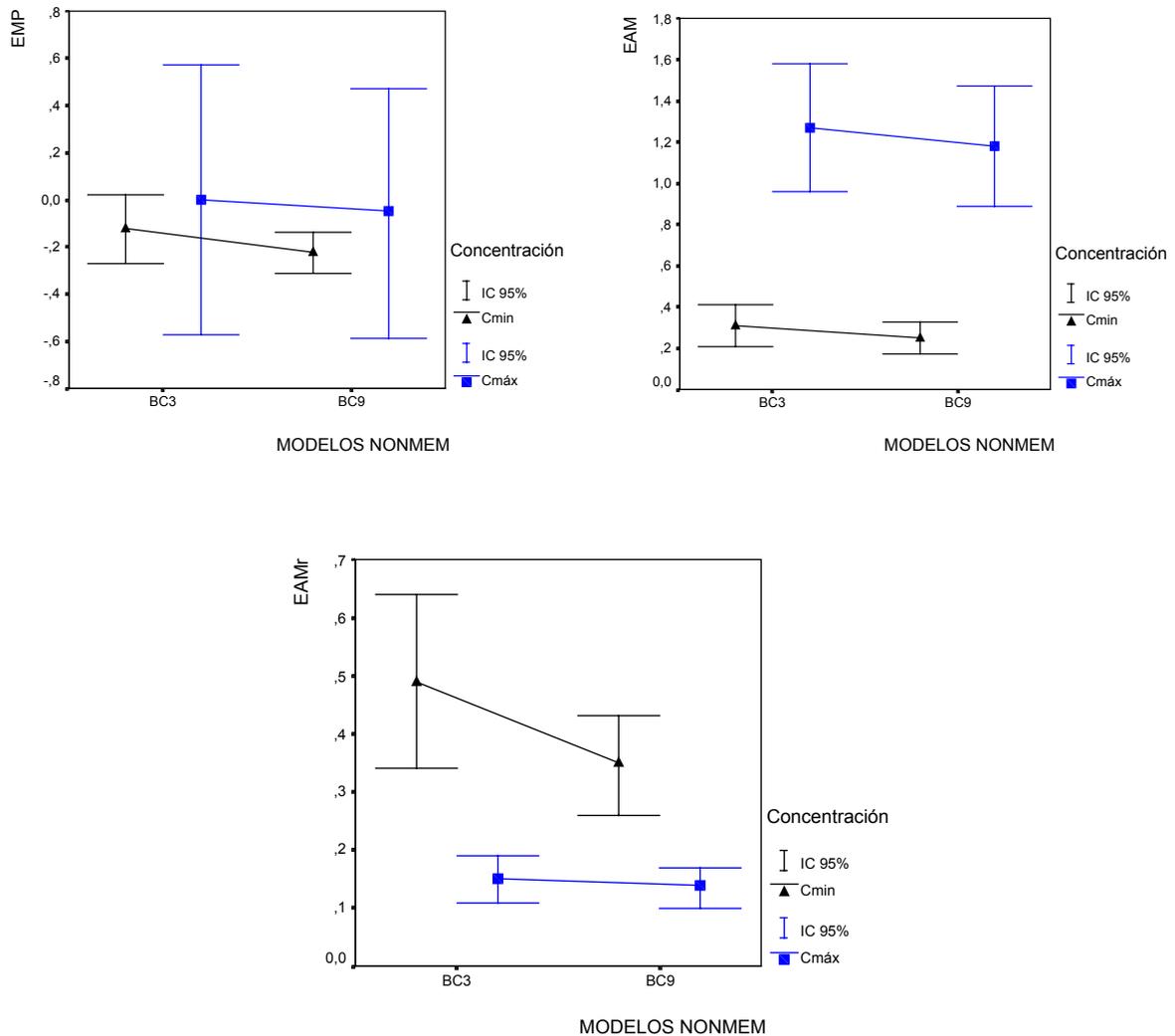


Figura 31. Errores de predicción poblacional de los dos modelos bicompartimentales ensayados.

Como se aprecia en la figura anterior, los errores de predicción poblacional no presentan diferencias significativas, hecho que también se comprueba al realizar la comparación de medias para muestras independientes (t-test). La mayor diferencia entre las medidas aparece en el EAMr de la Cmin, aunque el intervalo de confianza del modelo BC3 es tan amplio que no se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

A continuación se representan los errores de predicción bayesiana de los dos modelos bicompartimentales.

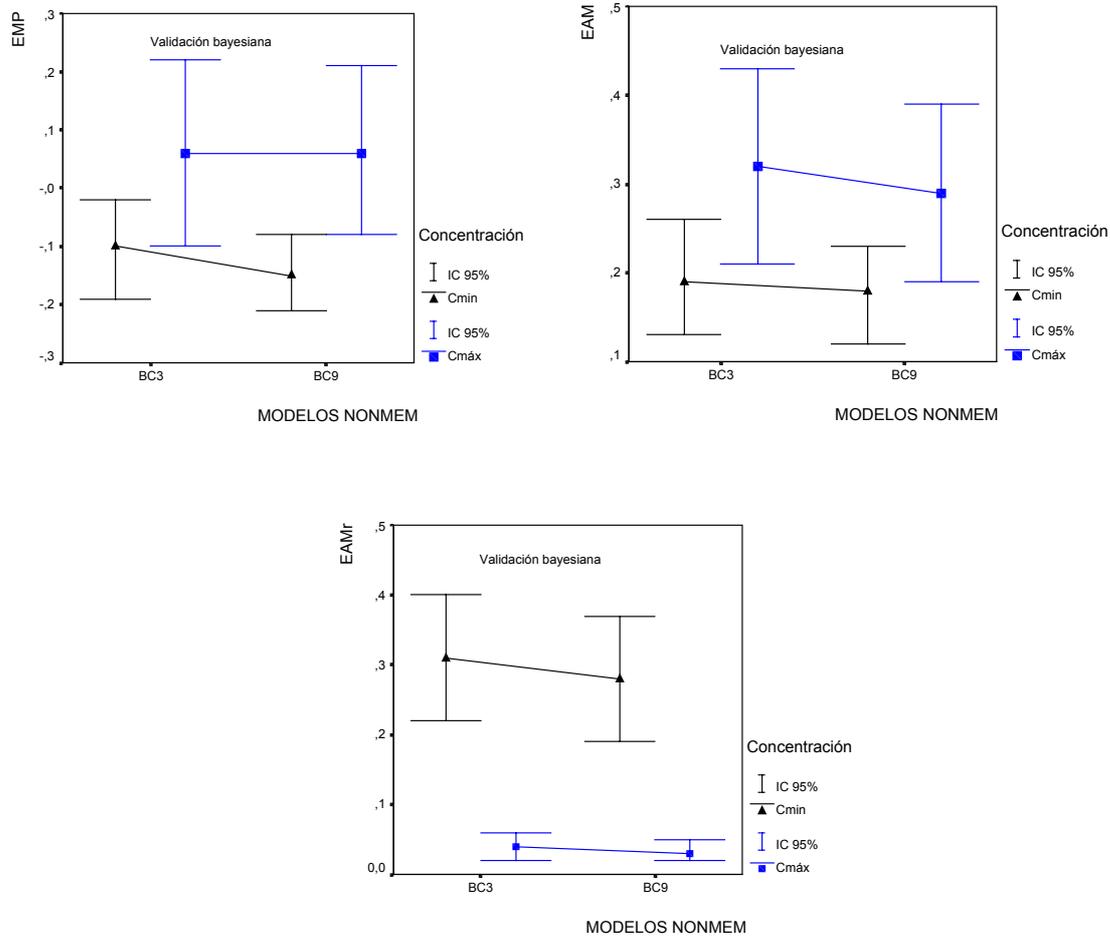


Figura 32. Errores de predicción bayesiana de los dos modelos bicompartimentales ensayados.

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las medidas del error de predicción. No obstante, se considera más adecuado el modelo BC9 con mayor número de predictores, por presentar mayor aproximación a la línea identidad en las estimaciones de la Cmin.

4.2. Modelos STS

Para comprobar si los modelos farmacostatísticos obtenidos mediante el método STS podían validarse con el programa NONMEM, se compararon los resultados obtenidos con el PKS y con el NONMEM en la estimación poblacional del modelo básico.

En la figura siguiente se enfrentan las concentraciones predichas obtenidas por ambos métodos. El coeficiente de correlación entre ambas variables fue 0,999 ($p < 0,001$)

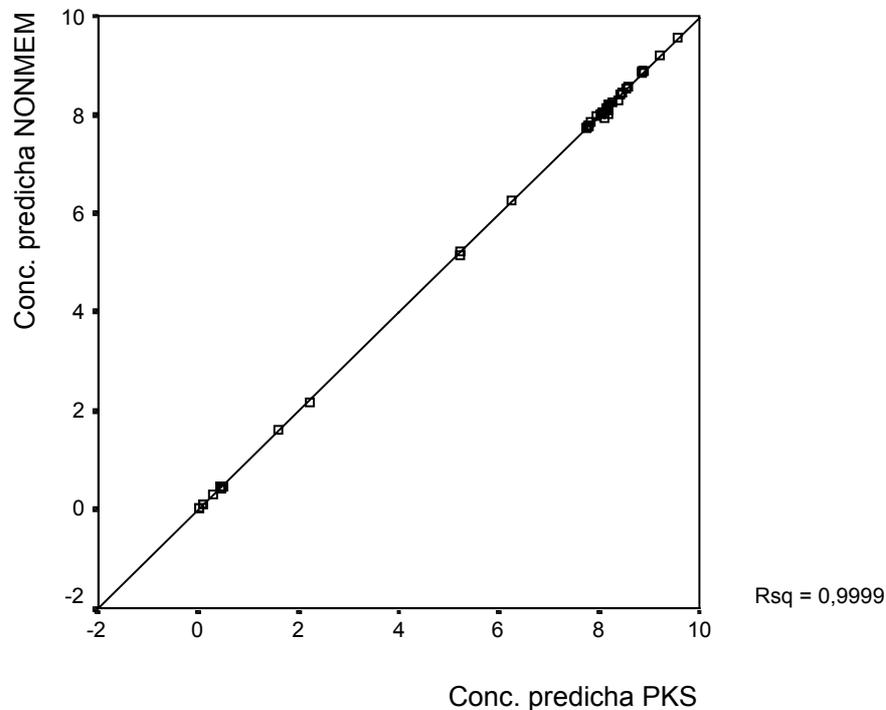


Figura 33. Representación de las concentraciones predichas de gentamicina estimadas mediante los programas PKS y NONMEM.

Se clasifican los modelos en cuatro apartados partiendo del modelo básico, denominado STS1, hasta el modelo más complejo obtenido por regresión múltiple entre parámetros farmacocinéticos y predictores clínicos.

En las siguientes tablas se observa la validez y fiabilidad de los modelos obtenidos por el método estándar en dos etapas.

4.2.1. Modelo Básico

Este modelo, denominado STS1, contiene como predictor el peso en ambos parámetros farmacocinéticos (Clg y Vdg). Sus errores de predicción se muestran en la Tabla 93.

| Modelo STS 1 | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) | Ambas conc (N=61) | C _{min} (N=31) | C _{máx} (N=30) |
| r | 0,970 (p<0,01) | 0,364 (p=0,04) | 0,622 (p<0,01) | 0,989 (p<0,01) | 0,433 (p=0,01) | 0,922 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,36 (0,00/0,73) | 0,60 (0,41/0,80) | -0,28 (-4,50/3,93) | 0,31 (0,08/0,53) | 0,57 (0,37/0,76) | -1,81 (-3,47/-0,14) |
| m (IC95%) | 0,99 (0,93/1,06) | 0,34 (0,01/0,68) | 1,08 (0,55/1,60) | 0,98 (0,94/1,02) | 0,41 (0,08/0,74) | 1,23 (1,03/1,43) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,35 ± 0,97 (-0,60/-0,10) | -0,35 ± 0,49 (-0,53/-0,17) | -0,35 ± 1,30 (-0,83/0,13) | -0,23 ± 0,60 (-0,39/-0,08) | -0,33 ± 0,46 (-0,50/-0,16) | -0,13 ± 0,70 (-0,40/0,12) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,77 ± 0,67 (0,59/0,94) | 0,45 ± 0,40 (0,30/0,60) | 1,10 ± 0,74 (0,82 ± 1,38) | 0,49 ± 0,41 (0,39/0,60) | 0,42 ± 0,39 (0,27/0,56) | 0,57 ± 0,42 (0,41/0,73) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,35 ± 0,31 (0,27/0,43) | 0,57 ± 0,29 (0,46/0,68) | 0,12 ± 0,06 (0,10/0,15) | 0,31 ± 0,32 (0,22/0,39) | 0,54 ± 0,30 (0,43/0,65) | 0,07 ± 0,04 (0,05/0,08) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,05 ± 1,76 (0,59/1,50) | 0,36 ± 0,61 (0,13/0,59) | 1,76 ± 2,24 (0,92/2,60) | 0,41 ± 0,70 (0,23/0,59) | 0,32 ± 0,59 (0,10/0,54) | 0,50 ± 0,79 (0,20/0,80) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,02 ± 0,86 | 0,60 ± 0,50 | 1,32 ± 0,84 | 0,64 ± 0,54 | 0,56 ± 0,52 | 0,70 ± 0,56 |

Tabla 93. Coeficiente de correlación (*r*), ordenada en el origen (*a*), pendiente (*m*), error medio de predicción (*EMP*), error absoluto medio (*EAM*), error absoluto medio relativo (*EAMr*), error cuadrático medio (*ECM*) y raíz cuadrada del *ECM* (*RECM*) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo STS1 mediante validación poblacional y bayesiana.

Se aprecian bajos coeficientes de correlación para los errores de predicción de las C_{min}. La magnitud de los errores asociados a ésta son similares para las predicciones poblacional y bayesiana. No ocurre lo mismo para los errores de predicción de la C_{máx}, donde la estimación bayesiana de los errores mejora de forma apreciable.

4.2.2. Modelo intermedio

El modelo STS2 se caracteriza por la división de la población en prematuros y en neonatos a término. La validez y fiabilidad de la estimación poblacional y bayesiana se observa en la Tabla 94.

| Modelo STS 2 | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | <i>Ambas conc.</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) | <i>Ambas conc</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) |
| r | 0,966 (p<0,01) | 0,362 (p=0,045) | 0,523 (p=0,003) | 0,993 (p<0,01) | 0,774 (p<0,01) | 0,945 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,38 (-0,0/0,77) | 0,57 (0,34/0,80) | 1,75 (-2,42/5,93) | 0,175 (-0,00/0,35) | 0,34 (0,18/0,50) | -1,31 (-2,62/-0,00) |
| m (IC95%) | 0,98 (0,93/1,05) | 0,452 (0,01/0,89) | 0,82 (0,30/1,34) | 0,99 (0,96/1,02) | 0,74 (0,51/0,97) | 1,17 (1,01/1,32) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,34 ± 1,03 (-0,60/-0,07) | -0,35 ± 0,44 (-0,51/-0,18) | -0,33 ± 1,42 (-0,86/0,20) | -0,14 ± 0,46 (-0,26/-0,03) | -0,20 ± 0,29 (-0,31/-0,09) | -0,09 ± 0,59 (-0,39/0,12) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,79 ± 0,74 (0,60/ 0,98) | 0,39 ± 0,39 (0,25/0,54) | 1,20 ± 0,80 (0,90/1,50) | 0,36 ± 0,31 (0,28/0,44) | 0,25 ± 0,24 (0,16/0,34) | 0,48 ± 0,34 (0,35/0,60) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,29 ± 0,25 (0,23/0,36) | 0,44 ± 0,26 (0,34/0,54) | 0,13 ± 0,07 (0,11/0,16) | 0,19 ± 0,22 (0,13/0,25) | 0,32 ± 0,24 (0,23/0,41) | 0,05 ± 0,03 (0,04/0,07) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,18 ± 2,02 (0,66/1,69) | 0,31 ± 0,55 (0,10/0,59) | 2,07 ± 2,55 (1,12/3,03) | 0,23 ± 0,40 (0,13/0,33) | 0,12 ± 0,21 (0,04/0,20) | 0,34 ± 0,51 (0,15/0,53) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,08 ± 0,93 | 0,55 ± 0,50 | 1,43 ± 0,89 | 0,47 ± 0,42 | 0,34 ± 0,30 | 0,58 ± 0,43 |

Tabla 94. Coeficiente de correlación (*r*), ordenada en el origen (*a*), pendiente (*m*), error medio de predicción (*EMP*), error absoluto medio (*EAM*), error absoluto medio relativo (*EAMr*), error cuadrático medio (*ECM*) y raíz cuadrada del *ECM* (*RECM*) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo STS2 mediante validación poblacional y bayesiana.

Al igual que el modelo anterior, el coeficiente de correlación entre la concentración predicha y experimental de la *Cmin*, en la predicción poblacional, es el más bajo de todos, aunque, esta vez, mejora significativamente en la predicción bayesiana. También se ven modificados favorablemente las magnitudes de los errores de predicción de la *Cmin* y *Cmáx*, al pasar de la validación poblacional a la bayesiana.

4.2.3. Modelo final (con Cl_{cr})

Este es el modelo más complejo, obtenido por regresión múltiple entre los parámetros farmacocinéticos y los predictores más importantes del neonato. Tiene la particularidad de incluir el Cl_{cr} como variable predictora. Los parámetros para la validación del modelo se observan en la Tabla 95.

| Modelo STS 3 | | | | | | |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) | Ambas conc. (N=61) | Cmin (N=31) | Cmáx (N=30) |
| r | 0,968 (p<0,01) | 0,737 (p<0,01) | 0,562 (p<0,01) | 0,993 (p<0,01) | 0,891 (p<0,01) | 0,924 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,33 (-0,05/0,71) | 0,28 (0,09/0,47) | 2,62 (-0,67/5,91) | 0,18 (0,00/0,35) | 0,26 (0,14/0,37) | -0,28 (-1,68/1,11) |
| m (IC95%) | 0,98 (0,91/1,04) | 0,95 (0,62/1,28) | 0,70 (0,30/1,02) | 0,99 (0,96/1,02) | 0,86 (0,69/1,03) | 1,04 (0,87/1,21) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,24 ± 1,01 (-0,50/0,01) | -0,26 ± 0,28 (-0,37/-0,15) | -0,22 ± 1,42 (-0,76/0,30) | -0,14 ± 0,46 (-0,26/0,02) | -0,18 ± 0,20 (-0,25/-0,11) | -0,09 ± 0,63 (-0,33/0,14) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,72 ± 0,74 (0,53/0,91) | 0,29 ± 0,25 (0,19/0,38) | 1,16 ± 0,82 (0,85/1,47) | 0,36 ± 0,32 (0,27/0,44) | 0,22 ± 0,16 (0,16/0,28) | 0,50 ± 0,39 (0,35/0,65) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,26 ± 0,21 (0,21/0,32) | 0,39 ± 0,22 (0,30/0,47) | 0,13 ± 0,08 (0,10/0,16) | 0,19 ± 0,21 (0,14/0,25) | 0,32 ± 0,22 (0,24/0,41) | 0,06 ± 0,05 (0,04/0,08) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,07 ± 1,92 (0,57/1,56) | 0,15 ± 0,26 (0,05/0,24) | 2,02 ± 2,40 (1,12/2,92) | 0,23 ± 0,41 (0,12/0,34) | 0,07 ± 0,09 (0,04/0,10) | 0,40 ± 0,54 (0,20/0,60) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,03 ± 0,93 | 0,38 ± 0,34 | 1,42 ± 0,84 | 0,47 ± 0,43 | 0,26 ± 0,17 | 0,63 ± 0,42 |

Tabla 95. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo ($EAMr$), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM ($RECM$) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo STS3 mediante validación poblacional y bayesiana.

En relación con los modelos anteriores, se observa una reducción de los errores asociados a la Cmin en la predicción poblacional, ya que la bayesiana no mejora de forma apreciable. Asimismo, aumenta el coeficiente de correlación de la Cmin y la recta de regresión se acerca a la línea identidad. Por el contrario, los errores correspondientes a la Cmáx no mejoran de forma apreciable con respecto a los modelos anteriores.

4.2.4. Modelo final (sin Cl_{cr})

El modelo STS4 se ha obtenido también por regresión múltiple pero eliminando la covariable Cl_{cr} del modelo. El interés de validar este modelo estriba en la posibilidad de estudiar errores

de estimación cuando no se dispone del dato de Cl_{cr} . Los errores de predicción pueden observarse en la Tabla 96.

| Modelo STS 4 | | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Predicción poblacional | | | Predicción bayesiana | | |
| | <i>Ambas conc.</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) | <i>Ambas conc</i> (N=61) | <i>Cmin</i> (N=31) | <i>Cmáx</i> (N=30) |
| r | 0,967 p<0,01) | 0,561 (p<0,01) | 0,557 (p=0,01) | 0,993 (p<0,01) | 0,839 (p<0,01) | 0,931 (p<0,01) |
| a (IC95%) | 0,36 (-0,01/0,75) | 0,34 (0,08/0,60) | 2,43 (-1,01/5,87) | 0,18 (0,01/0,36) | 0,25 (0,10/0,40) | -0,48 (-1,84/0,86) |
| m (IC95%) | 0,98 (0,91/1,04) | 0,92 (0,40/1,44) | 0,73 (0,30/1,15) | 0,99 (0,96/1,02) | 0,902 (0,68/1,12) | 1,07 (0,91/1,23) |
| EMP $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | -0,29 ± 1,01 (-0,55/-0,03) | -0,31 ± 0,35 (-0,44/-0,18) | -0,27 ± 1,41 (-0,80/0,25) | -0,15 ± 0,46 (-0,27/-0,03) | -0,20 ± 0,23 (-0,29/-0,11) | -0,10 ± 0,61 (-0,33/0,12) |
| EAM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,75 ± 0,73 (0,56/0,94) | 0,32 ± 0,33 (0,20/0,45) | 1,20 ± 0,77 (0,91/1,49) | 0,37 ± 0,31 (0,29/0,45) | 0,23 ± 0,20 (0,16/0,31) | 0,50 ± 0,34 (0,37/0,63) |
| EAMr $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 0,26 ± 0,22 (0,21/0,32) | 0,39 ± 0,25 (0,29/0,48) | 0,14 ± 0,07 (0,11/0,16) | 0,19 ± 0,21 (0,13/0,24) | 0,31 ± 0,23 (0,23/0,40) | 0,06 ± 0,04 (0,04/0,08) |
| ECM $\bar{x} \pm DE$ (IC95%) | 1,10 ± 1,87 (0,62/1,58) | 0,21 ± 0,41 (0,06/0,37) | 2,02 ± 2,32 (1,15/2,90) | 0,23 ± 0,38 (0,13/0,33) | 0,09 ± 0,13 (0,04/0,14) | 0,37 ± 0,49 (0,19/0,56) |
| RECM $\bar{x} \pm DE$ | 1,04 ± 0,89 | 0,45 ± 0,45 | 1,42 ± 0,81 | 0,47 ± 0,40 | 0,30 ± 0,21 | 0,60 ± 0,40 |

Tabla 96. Coeficiente de correlación (r), ordenada en el origen (a), pendiente (m), error medio de predicción (EMP), error absoluto medio (EAM), error absoluto medio relativo ($EAMr$), error cuadrático medio (ECM) y raíz cuadrada del ECM ($RECM$) de las concentraciones séricas observadas de gentamicina frente a las predichas por el modelo STS4 mediante validación poblacional y bayesiana.

La eliminación del Cl_{cr} del modelo empeora la predicción poblacional, viéndose más afectados los errores asociados a la C_{min} , junto con su coeficiente de correlación. La predicción bayesiana apenas se modifica.

4.2.5. Comparación de modelos STS

En la siguiente representación gráfica se resumen los datos de los errores de predicción poblacional de los 4 modelos ensayados. Como ocurría en los modelos NONMEM

monocompartimentales, los errores medios de predicción (EMP) de la $C_{m\acute{a}x}$ presentan una mayor dispersión que las $C_{m\acute{i}n}$, no observándose diferencias significativas, a pesar de que los modelos STS3 y STS4 presentan menor sesgo.

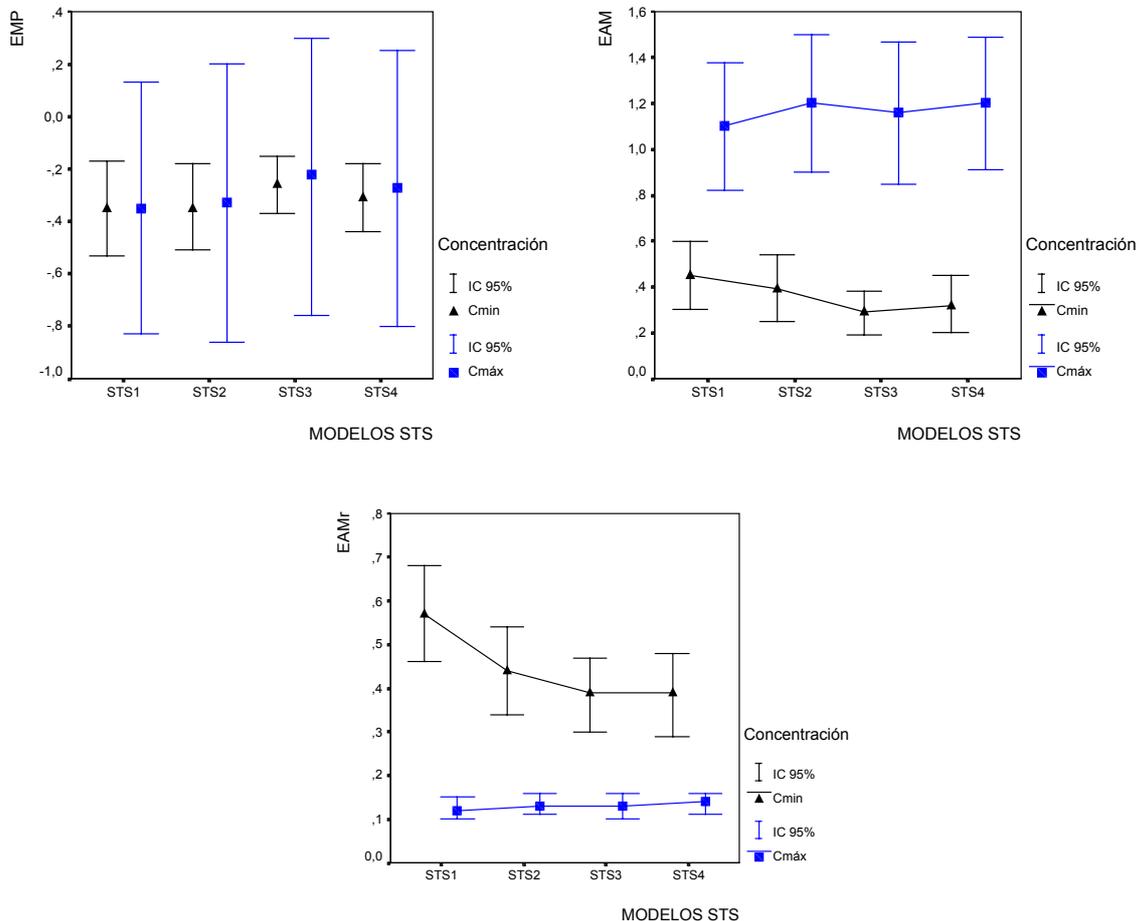


Figura 34. Errores de predicción de los modelos STS por validación poblacional.

Los modelos se contrastaron mediante la prueba no paramétrica de comparación de K muestras independientes (test de Kruskal-Wallis). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los EAMr de las $C_{m\acute{i}n}$ ($\chi^2 = 8,42; p = 0,038$). La comparación mediante la U de Mann – Whitney detectó diferencias entre el modelo STS1 y el resto.

Para la predicción poblacional, el modelo STS2 es el modelo más sencillo en el que se observa una resolución comparable a la de los modelos con mayor número de predictores. Sin embargo, se ha preferido elegir el STS4 porque presenta superioridad en los

coeficientes de correlación y en las aproximaciones a la recta de identidad.

A continuación se representan los errores de predicción bayesiana de los modelos STS.

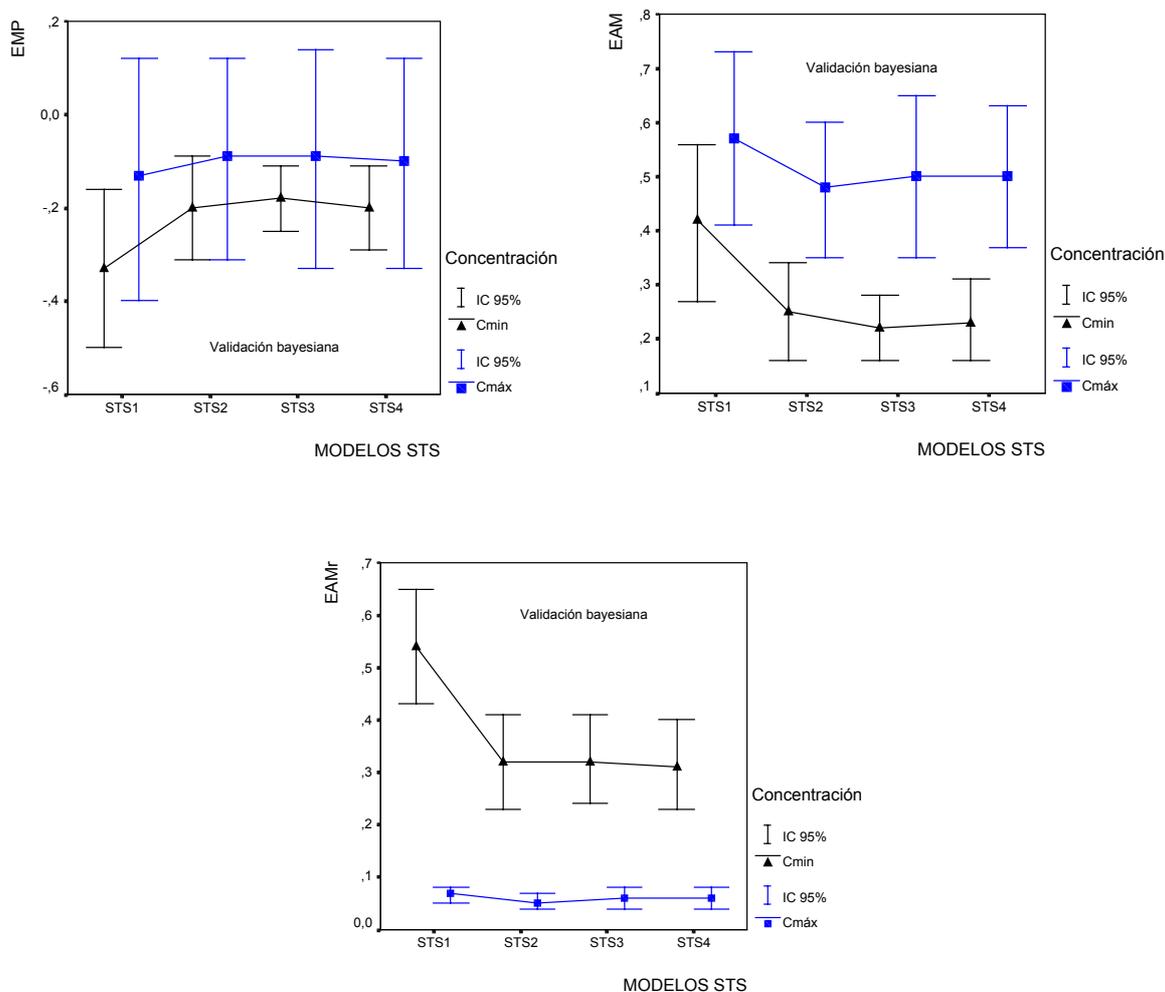


Figura 35. Errores de predicción de los modelos STS mediante validación bayesiana.

Al igual que en la predicción poblacional, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los EAMr de las Cmin, mediante la prueba de Kruskal – Wallis ($\chi^2 = 11,80; p = 0,008$). Como se observa en la Figura 35, el modelo STS1 es diferente del resto, hecho que se confirmó con la prueba U de Mann – Whitney.

Como en el caso anterior, se escoge el modelos STS4 de mayor complejidad, por los parámetros de correlación obtenidos entre las concentraciones predichas y observadas.

4.3. Comparación de modelos finales NONMEM y STS

Se eligieron los modelos NONMEM T23 y NONMEM BC9 representando al modelo monocompartimental y bicompartimental, respectivamente y el STS4 representando al modelo obtenido por el método estándar en dos etapas. Como siempre, hemos dividido la validación en poblacional y bayesiana. A continuación, se representan los errores de predicción poblacional.

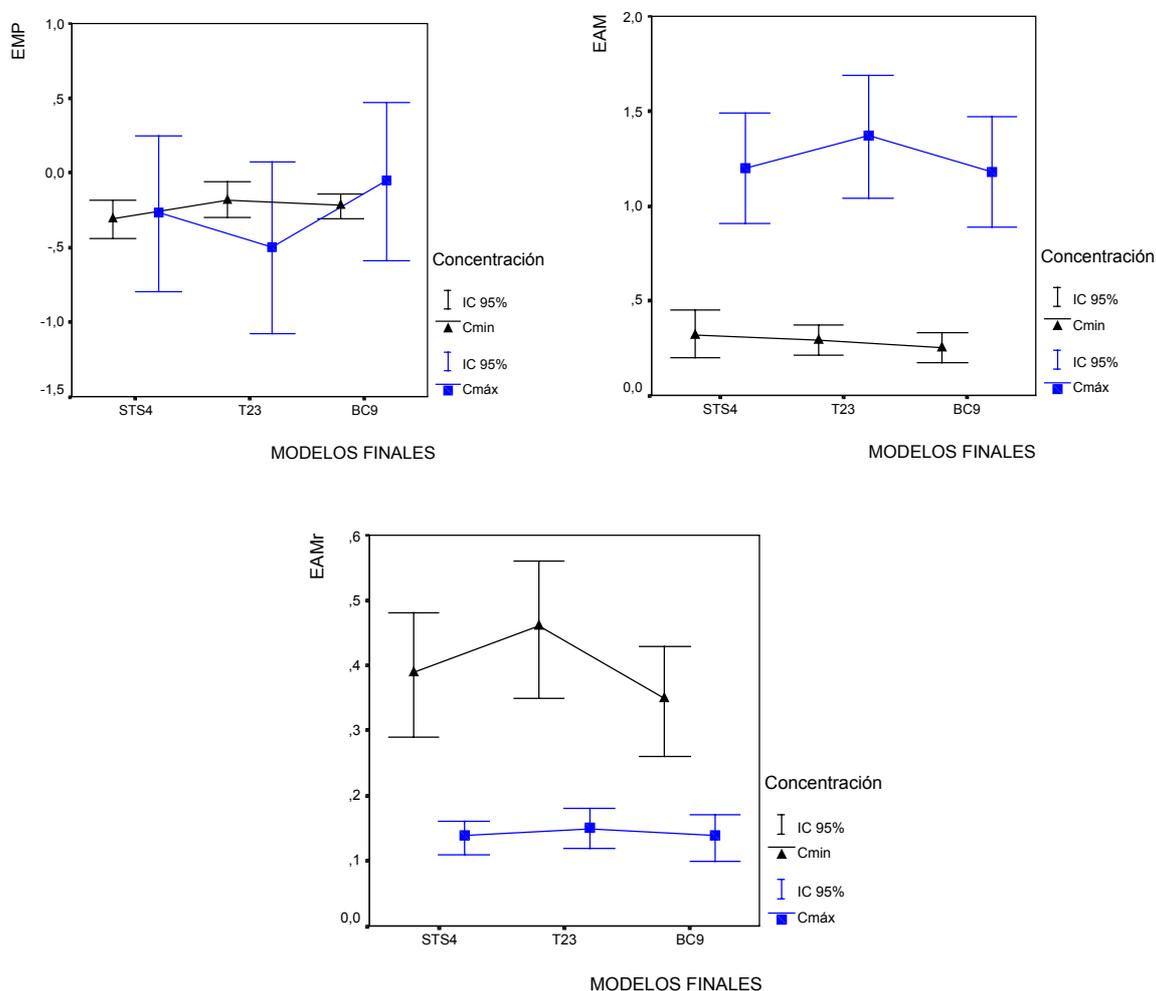


Figura 36. Comparación de los errores de predicción poblacionales del modelo STS4, frente a los modelos T23 (monocompartimental) y BC9 (bicompartimental), obtenidos con el programa NONMEM.

Mediante la prueba de comparación de K muestras independientes (test de Kruskal – Wallis) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los errores de predicción. No obstante, el resultado del test fue muy cercano a la significación estadística ($p=0,07$), cuando se compararon los EMP y los EAMr de las Cmin.

En la siguiente figura se observan los errores de predicción *a posteriori* según el modelo estudiado.

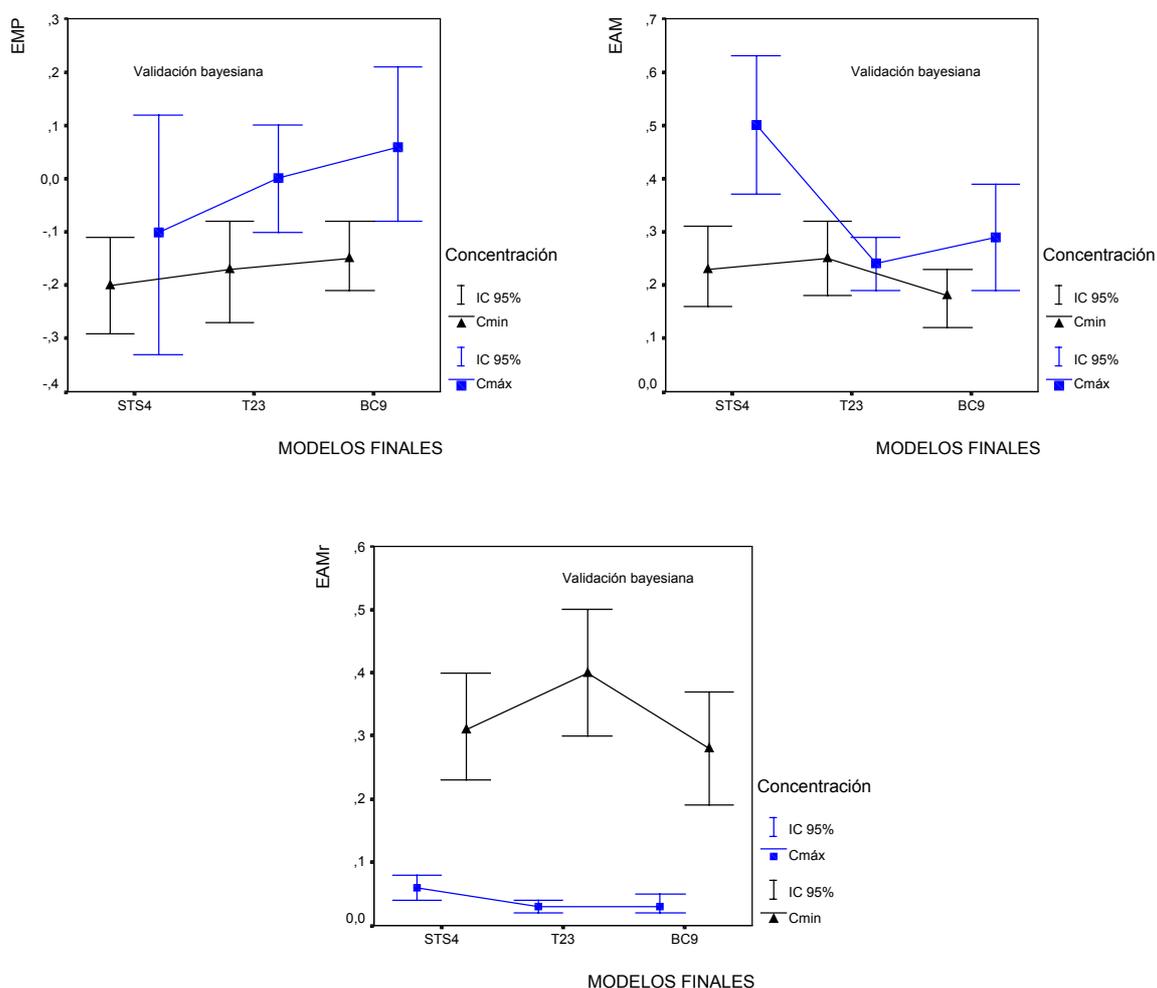


Figura 37. Comparación de los errores de predicción bayesiana del modelo STS4, frente a los modelos T23 (monocompartimental) y BC9 (bicompartimental).

Como se aprecia en la figura anterior, los modelos NONMEM presentaron sesgos menores que el modelo STS. Las elevadas dispersiones de los datos enmascaran las diferencias entre modelos. En cuanto a la precisión, la comparación de los EAM mediante la prueba de Kruskal – Wallis resultó estadísticamente significativa para la Cmax ($\chi^2 = 9,29; p = 0,01$).

Las diferencias mediante la U de Mann – Whitney se observaron entre los modelos STS4 y T23 ($z=-3,06$; $p=0,002$) y entre los modelos STS4 y BC9 ($z= -2,14$; $p=0,032$). Algo similar ocurrió cuando se compararon los EAMr, donde resultó estadísticamente significativa la prueba de Kruskal – Wallis ($\chi^2 = 8,85$; $p = 0,01$) para las $C_{m\acute{a}x}$. La comparación modelo a modelo con el test de Mann – Whitney dio significativo para los modelos STS4 y T23 ($z=-3,12$; $p=0,002$) y entre los modelos STS4 y BC9 ($z= -1,99$; $p=0,04$).

5. INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA

Consiste en plantear el régimen de dosificación del neonato de forma individualizada a partir de las características farmacocinéticas particulares de cada paciente y de los requerimientos farmacodinámicos generales de la gentamicina.

Las características farmacocinéticas individuales se estiman considerando las variables fisiopatológicas del neonato y los resultados del estudio farmacocinético poblacional del antibiótico.

5.1. Determinación de parámetros farmacocinéticos individuales

Las ecuaciones finales que se proponen para el cálculo poblacional de los parámetros de gentamicina en neonatos, son las siguientes:

Modelo monocompartimental (STS 4):

- *Aclaramiento sistémico:*

EG \geq 37 semanas : Clg (l/h/kg)= -0,0139 + 0,00138 · EPN (días) + 0,0018 · EG (semanas)

EG < 37 semanas: Clg (l/h/kg)= 0,0133 + 0,00147 · EPN (días) + 0,0129 · PES (kg)

- *Volumen de distribución:*

EG \geq 34 semanas : Vd (l/kg) = 0,462

EG < 34 semanas: Vd (l/kg) = 0,511

Modelo bicompartimental (BC 9):

- *Aclaramiento sistémico:*

Clg (l/h): 0,0169 · PES² (kg) + 0,0026 · EPN (días)

- *Volumen de compartimiento central:*

V₁(l)= [0,000155 · EG² (semanas)] · [1,79 si EG < 34 semanas]

- *Aclaramiento intercompartimental en situación de equilibrio dinámico (ss):*

Q_{ss}(l/h) = 0,731

- *Volumen del compartimiento periférico en "ss":*

$$V2(ss)(l) = 0,314 \cdot PES \text{ (kg)}$$

En las ecuaciones anteriores no se utiliza el Cl_{cr} como covariable predictora. Si se dispone de este dato se recomienda utilizar las ecuaciones del modelo T23 para tratamiento monocompartimental, y las ecuaciones que incluyen el Cl_{cr} del modelo BC9 para bicompartmental.

A partir de las ecuaciones anteriormente expuestas y considerando los pesos medios descritos en la bibliografía para cada edad gestacional (Delgado et al, 1996a), se han calculado los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina en pacientes recién nacidos ($EPN=0$, se elimina la influencia de esta variable) . Los resultados se recogen en la Tabla 97 y Tabla 98 para cada uno de los modelos farmacocinéticos descritos.

| EG (semanas) | Peso (kg) | Clg | | Vd | | Ke (h ⁻¹) |
|-----------------|--------------|----------|--------|--------|-------|--------------------------|
| | | (l/h/kg) | (l/h) | (l/kg) | (l) | |
| 31 | 1,51 | 0,0419 | 0,0633 | 0,511 | 0,772 | 0,0820 |
| 32 | 1,76 | 0,0437 | 0,0769 | 0,511 | 0,899 | 0,0855 |
| 33 | 2,01 | 0,0455 | 0,0915 | 0,511 | 1,027 | 0,0890 |
| 34 | 2,23 | 0,0473 | 0,1055 | 0,462 | 1,030 | 0,1024 |
| 35 | 2,49 | 0,0491 | 0,1223 | 0,462 | 1,150 | 0,1063 |
| 36 | 2,69 | 0,0509 | 0,1369 | 0,462 | 1,243 | 0,1102 |
| 37 | 2,95 | 0,0513 | 0,1555 | 0,462 | 1,363 | 0,1141 |
| 38 | 3,12 | 0,0536 | 0,1700 | 0,462 | 1,441 | 0,1180 |
| 39 | 3,26 | 0,0553 | 0,1835 | 0,462 | 1,506 | 0,1219 |
| 40 | 3,37 | 0,0568 | 0,1958 | 0,462 | 1,557 | 0,1258 |

Tabla 97. Parámetros farmacocinéticos calculados para pacientes recién nacidos (EPN=0) de acuerdo a un modelo de distribución monocompartimental (STS4)

| EG (sema- nas) | Peso (kg) | Clg (l/h) | V ₁ (l) | Q(ss) (l/h) | V ₂ (ss) (l) | K ₁₀ (h ⁻¹) | K ₁₂ (h ⁻¹) | K ₂₁ (h ⁻¹) | β (h ⁻¹) | V _T (β) (l) | $\frac{V_1}{V_1 + V_2}$ (l) |
|----------------------|--------------|--------------|-----------------------|----------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 31 | 1,51 | 0,0385 | 0,267 | 0,731 | 0,474 | 0,145 | 2,742 | 1,542 | 0,0509 | 0,757 | 0,36 |
| 32 | 1,76 | 0,0524 | 0,284 | 0,731 | 0,553 | 0,184 | 2,573 | 1,323 | 0,0606 | 0,863 | 0,34 |
| 33 | 2,01 | 0,0683 | 0,302 | 0,731 | 0,631 | 0,226 | 2,419 | 1,158 | 0,0701 | 0,974 | 0,32 |
| 34 | 2,23 | 0,0840 | 0,179 | 0,731 | 0,700 | 0,469 | 4,080 | 1,044 | 0,0890 | 0,945 | 0,20 |
| 35 | 2,49 | 0,1048 | 0,190 | 0,731 | 0,782 | 0,552 | 3,850 | 0,935 | 0,0985 | 1,064 | 0,20 |
| 36 | 2,69 | 0,1223 | 0,201 | 0,731 | 0,845 | 0,609 | 3,639 | 0,865 | 0,1052 | 1,162 | 0,19 |
| 37 | 2,95 | 0,1471 | 0,212 | 0,731 | 0,926 | 0,693 | 3,445 | 0,789 | 0,1136 | 1,294 | 0,19 |
| 38 | 3,12 | 0,1645 | 0,224 | 0,731 | 0,980 | 0,735 | 3,266 | 0,746 | 0,1185 | 1,388 | 0,19 |
| 39 | 3,26 | 0,1796 | 0,236 | 0,731 | 1,024 | 0,762 | 3,101 | 0,714 | 0,1221 | 1,471 | 0,19 |
| 40 | 3,37 | 0,1919 | 0,248 | 0,731 | 1,058 | 0,774 | 2,946 | 0,691 | 0,1247 | 1,539 | 0,19 |

Tabla 98. Parámetros farmacocinéticos calculados para pacientes recién nacidos (EPN=0) de acuerdo a un modelo de distribución bicompartimental (BC9). K_{10} = constante de velocidad de eliminación del compartimiento central; β =Constante de disposición lenta; K_{12} y K_{21} = Constantes de velocidad de transferencia entre compartimientos; $V_T(\beta)$ = volumen total en fase β .

El volumen de distribución en el modelo monocompartimental se corresponde, desde el punto de vista farmacocinético, con el volumen total en fase β [$V_T(\beta)$] del modelo bicompartimental, y la constante de eliminación (K_e), con la constante de disposición lenta β . Las diferencias entre estos parámetros solo son apreciables (>10%), para los valores de β , en neonatos con EG \leq 34 semanas. Parece ser que, en estos pacientes, es donde se encuentra más afectado la disposición del antibiótico y, por tanto, es más significativa la elección de uno u otro modelo.

Los parámetros del modelo bicompartimental muestran que la fracción de agua corporal que representa el compartimiento central es mayor (0,36) en los niños prematuros de baja edad gestacional, disminuyendo progresivamente hasta tomar un valor constante (0,19) a las 36 semanas de edad gestacional.

5.2. Establecimiento del régimen de dosificación

En la mayoría de los casos, las pautas posológicas no tienen en cuenta la mayor o menor sensibilidad del germen, sino que son generalmente adaptadas a las características farmacocinéticas del antibiótico en un paciente concreto.

No obstante, parámetros farmacodinámicos como concentración mínima inhibitoria (CMI) y efecto post-antibiótico (EPA), se deben considerar para diseñar el régimen de dosificación. De esta forma se ha comprobado como es necesario obtener rápidamente concentraciones pico de 4 a 8 veces las CMI para que la terapia sea adecuada, y que el EPA, definido como el tiempo después de la desaparición completa en plasma del fármaco, en el que persiste, todavía, la inhibición del crecimiento bacteriano es concentración dependiente. El EPA depende, entre otros factores, del tipo de organismo, del agente antibacteriano y de la duración de la exposición (Zhanet et al, 1994).

Estos aspectos soportan el cambio en el régimen posológico de la gentamicina, hacia una dosificación en dosis única diaria. Este tipo de administración es aplicable a la mayoría de los pacientes, salvo a aquellos críticos o con función renal comprometida, en los que se hace necesario modificar el intervalo de dosificación.

A partir de estas concentraciones, y teniendo en cuenta que las CMI de los microorganismos sensibles para la gentamicina son del orden de 0,1 – 1 mg/l (Jiménez et al, 1997), se puede establecer como valores adecuados de concentración pico los situados entre 8 y 12 mg/l. Para la concentración valle, que tradicionalmente se consideraba como valor seguro, aquel inferior a 2 mg/l, cuando se utilizan intervalos de administración ≥ 24 horas, se prefiere que éste sea menor.

De esta forma, las condiciones inicialmente fijadas para el régimen de dosificación son las siguientes:

Tipo de administración: IV en perfusión.

Duración de la infusión: 20 minutos (0,33 h).

Intervalo de dosificación: 24 horas.

Bajo estas condiciones, y una vez conocidos los parámetros individuales del paciente, se calcula la dosis diaria necesaria para alcanzar una concentración pico igual a 10 mg/l. Para esta dosis, se determina la concentración valle y se comprueba si es inferior a 1,5 mg/l, estableciéndose el régimen individual de tratamiento.

Si el valor de concentración valle no cumple esta condición, se aumenta el intervalo de dosificación a 36 horas manteniendo la misma dosis de gentamicina, y volviendo a estimar las concentraciones pico y valle para el nuevo tratamiento. Estas deberán ser superiores a 8 mg/l e inferiores a 1,5 mg/l, respectivamente.

Las ecuaciones utilizadas para estos cálculos corresponden a modelos lineales monocompartimental o bicompartimental en régimen de dosis múltiples y en situación de equilibrio estacionario (ss). A continuación se recogen las expresiones correspondientes a la administración endovenosa en perfusión para ambos modelos:

$$C_{(t_1)}^{ss} = \frac{Dosis}{t_{inf} \cdot Cl_T} \cdot \frac{(1 - e^{-Ke \cdot t_{inf}})}{(1 - e^{-Ke \cdot \tau})} \cdot e^{-Ke \cdot t_1} \quad [XXXV]$$

$$C_{(t_1)}^{ss} = \frac{Dosis}{t_{inf} \cdot Cl_T} \cdot \frac{(K_{10} - \beta)}{(\alpha - \beta)} \cdot \frac{(1 - e^{-\alpha \cdot t_{inf}})}{(1 - e^{-\alpha \cdot \tau})} \cdot e^{-\alpha \cdot t_1} + \frac{(\alpha - K_{10})}{(\alpha - \beta)} \cdot \frac{(1 - e^{-\beta \cdot t_{inf}})}{(1 - e^{-\beta \cdot \tau})} \cdot e^{-\beta \cdot t_1} \quad [XXXVI]$$

siendo:

$C_{(t_1)}^{ss}$ = Concentración en estado estacionario a cualquier tiempo t_1 .

t_1 = Tiempo post – perfusión.

t_{inf} = Duración de la infusión.

τ = Intervalo de dosificación.

Cl_T = Aclaramiento sistémico.

Ke = Constante de velocidad de eliminación (Cl_T / V).

α y β = Constantes de disposición rápida y lenta.

K_{10} = Constante de velocidad de eliminación del compartimiento central.

En el caso de la concentración pico el tiempo post – infusión (t_1) es de 0,67 h, y para la concentración valle es de 23,42 horas.

Como ejemplo, se recogen en la Tabla 99 y en la Tabla 100 las dosis recomendadas para los pacientes recién nacidos, de diferentes edades gestacionales, cuyos parámetros farmacocinéticos habían sido evaluados anteriormente (Tabla 97 y Tabla 98). En cada una de ellas se recogen los datos correspondientes a un modelo farmacocinético. En los casos en que la concentración valle es superior o próxima a 1,5 mg/l, se plantea ampliar el intervalo de dosificación a 36 horas, y se vuelven a estimar las concentraciones pico y valle, comprobando que se cumplen los criterios exigidos.

| EG (semanas) | Peso (kg) | Dosis | | $\tau = 24 \text{ h}$ | | $\tau = 36 \text{ h}$ | |
|-----------------|--------------|-------|---------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | | (mg) | (mg/kg) | $C_{\text{pico}}^{\text{ss}}$ (mg/l) | $C_{\text{valle}}^{\text{ss}}$ (mg/l) | $C_{\text{pico}}^{\text{ss}}$ (mg/l) | $C_{\text{valle}}^{\text{ss}}$ (mg/l) |
| 31 | 1,51 | 7,1 | 4,7 | 10 | 1,55 | 9,08 | 0,53 |
| 32 | 1,76 | 8,4 | 4,8 | 10 | 1,43 | 9,14 | 0,47 |
| 33 | 2,01 | 9,8 | 4,8 | 10 | 1,32 | - | - |
| 34 | 2,23 | 10,3 | 4,6 | 10 | 0,97 | - | - |
| 35 | 2,49 | 11,6 | 4,6 | 10 | 0,89 | - | - |
| 36 | 2,69 | 12,7 | 4,7 | 10 | 0,82 | - | - |
| 37 | 2,95 | 14,0 | 4,7 | 10 | 0,75 | - | - |
| 38 | 3,12 | 15,0 | 4,8 | 10 | 0,68 | - | - |
| 39 | 3,26 | 15,8 | 4,8 | 10 | 0,63 | - | - |
| 40 | 3,37 | 16,4 | 4,9 | 10 | 0,57 | - | - |

Tabla 99. Dosis recomendadas para pacientes recién nacidos ($EPN=0$) de acuerdo a un modelo de distribución monocompartimental (STS4).

| EG (semanas) | Peso (kg) | Dosis | | $\tau = 24 \text{ h}$ | | $\tau = 36 \text{ h}$ | |
|-----------------|--------------|-------|---------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | | (mg) | (mg/kg) | $C_{\text{pico}}^{\text{SS}}$ (mg/l) | $C_{\text{valle}}^{\text{SS}}$ (mg/l) | $C_{\text{pico}}^{\text{SS}}$ (mg/l) | $C_{\text{valle}}^{\text{SS}}$ (mg/l) |
| 31 | 1,51 | 5,5 | 3,6 | 10 | 3,02 | 8,46 | 1,38 |
| 32 | 1,76 | 6,7 | 3,9 | 10 | 2,36 | 8,72 | 0,98 |
| 33 | 2,01 | 8,0 | 4,0 | 10 | 1,85 | 8,95 | 0,71 |
| 34 | 2,23 | 9,2 | 4,1 | 10 | 1,27 | - | - |
| 35 | 2,49 | 10,7 | 4,3 | 10 | 0,99 | - | - |
| 36 | 2,69 | 11,9 | 4,4 | 10 | 0,84 | - | - |
| 37 | 2,95 | 13,5 | 4,6 | 10 | 0,67 | - | - |
| 38 | 3,12 | 14,6 | 4,7 | 10 | 0,59 | - | - |
| 39 | 3,26 | 15,4 | 4,7 | 10 | 0,53 | - | - |
| 40 | 3,37 | 16,0 | 4,7 | 10 | 0,49 | - | - |

Tabla 100. Dosis recomendadas para pacientes recién nacidos ($EPN=0$) de acuerdo a un modelo de distribución bicompartimental (BC9).

Resulta interesante señalar que, aunque las dosis calculadas con ambos modelos difieren entre sí, estas diferencias solo son relevantes para pacientes prematuros de baja edad gestacional, recomendando en estos casos utilizar la dosis menor (modelo bicompartimental) y comprobar por monitorización la eficacia del tratamiento elegido.

CONCLUSIONES

1.- El aclaramiento de creatinina, y por tanto la funcionalidad renal del neonato, depende fundamentalmente de la edad gestacional (EG) y en menor grado de la edad postnatal. Respecto de la variable EG, se puede clasificar la población en tres grupos con diferente grado de funcionalidad:

- Gran prematuros (EG < 34 semanas).
- Prematuros (entre 34 y 37 semanas).
- Neonatos a término (\geq 37 semanas).

En el grupo de gran prematuros, la funcionalidad inicial se ve reducida a menos del 50% de la que se manifiesta en los neonatos a término. Esta situación evoluciona muy lentamente a lo largo del tiempo, manteniéndose la diferencia prácticamente constante durante el primer mes de vida.

En el segundo grupo, aunque la situación inicial es la misma, la evolución es más rápida, aproximándose al 70% de la funcionalidad de referencia a los 10 días.

2.- El protocolo de dosificación de la gentamicina, seguido por el hospital para neonatos con menos de 1 semana de vida, no resulta adecuado en los pacientes con edad gestacional entre 32 y 34 semanas. En este grupo de neonatos se ha manifestado una disminución de la posible ineficacia terapéutica del antibiótico ($\approx 3\%$), a costa de un aumento excesivo en la potencial toxicidad del tratamiento ($\approx 40\%$). Este grupo de pacientes debería ser sometido al mismo régimen posológico que los neonatos con EG inferior a 32 semanas, puesto que presentan el mismo grado de funcionalidad renal.

Tampoco resulta adecuado el protocolo de dosificación para aquellos neonatos con edad postnatal superior a una semana. Para este grupo de pacientes el criterio de peso utilizado para el cálculo de la dosis, origina un porcentaje elevada de casos con posible ineficacia terapéutica ($\approx 40\%$).

3.- Para la determinación de los parámetros farmacocinéticos individuales de la gentamicina de acuerdo a un modelo de distribución monocompartimental, se pueden utilizar indistintamente los programas PKS o NONMEM. La comparación de los valores proporcionados por ambos métodos cumplen la recta identidad.

Con los dos programas, la variabilidad residual (o intraindividual) calculada para nuestra población presenta valores comprendidos entre el 15 y 17%, dependiendo del criterio de ponderación utilizado en la estimación de la función objetivo.

4.- Por el método estándar en dos etapas (STS) se establecen modelos poblacionales para el aclaramiento sistémico de gentamicina que incluyen los descriptores clínicos de uso más habitual (EG, EPN, PES y Cl_{cr}). La variabilidad interindividual asociada a este parámetro disminuye desde un valor inicial, sin predictores, del 36%, a valores entre 25 y 28% en los modelos finales propuestos.

En los modelos poblacionales del parámetro volumen de distribución, solo se pueden introducir las variables EG y PES. La variabilidad interindividual asociada a este parámetro no se modifica sustancialmente sobre el valor inicial.

5.- El estudio de predictores con el modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM) y modelo monocompartimental, identifica como variable de mayor influencia en el parámetro volumen de distribución de nuestra población, la edad gestacional. Como variables que determinan el parámetro aclaramiento sistémico de gentamicina se identifican el PES, la EG, la EPN y el Cl_{cr} .

El análisis de los diferentes parámetros aleatorios con el NONMEM indica, que tanto los errores interindividuales como el error residual se ajustan a modelos aditivos, tomando valores comprendidos entre el 10 y el 25%.

6.- Al considerar una distribución bicompartimental de la gentamicina con el programa NONMEM, se consigue una mejora significativa en la bondad de ajuste de los datos experimentales, disminuyendo las variabilidades inter e intraindividual hasta valores próximos al 12%.

Con este modelo de distribución, se ha comprobado que descriptores clínicos como el apgar 5' o la administración simultánea de aminas simpaticomiméticas, influyen en el parámetro aclaramiento sistémico de gentamicina.

7.- Al comparar, entre sí, los modelos establecidos con el programa NONMEM se comprueba que, la utilización de más de 3 predictores no conlleva una mejora significativa en la precisión y la exactitud de la predicción poblacional, situación en que no se dispone de datos experimentales sobre el comportamiento farmacocinético individual del paciente.

En la predicción bayesiana, la información disponible del neonato durante el tratamiento (C_{valle} y C_{pico}) influye en mayor medida que la introducción de posibles descriptores clínicos.

8.- Al contrastar los métodos de estimación poblacional, STS y NONMEM, los resultados indican la validez y proximidad de ambos métodos, sin que existan diferencias significativas, entre estos, en la predicción "a priori".

Con respecto a la predicción "a posteriori" se manifiesta una mejor estimación del valor de C_{max} , a partir de los modelos NONMEM.

BIBLIOGRAFÍA

Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 669-670.

Abraira V, Pérez de Vargas A. Métodos multivariantes en bioestadística. *Editorial Centro de Estudios Ramón Areces. Madrid. 1996. Capítulo 3. 127-191.*

Adelman RD, Zakauddin S. Urinary enzyme activities in children and neonates receiving gentamicin therapy. *Dev Pharmacol Ther* 1980; 1: 325-332.

Adelman RD, Wirth F, Rubio T. A controlled study of the nephrotoxicity of mezlocillin and gentamicin plus ampicillin in the neonate. *J Pediatr* 1987; 111; 888 – 893.

Alba C, Manzanares C, Rodríguez J, Arreiza L, Gómez E, Ibáñez A. Administración de la gentamicina como dosis única diaria en el neonato (abstract). *XV Congreso Nacional de Medicina Perinatal, 1998; N249.*

Anagnostakis D, Petmezakis J, Papazissis G, Messaritakis J, Matsaniotis N. Hearing loss in low birth weight infants. *Am J Dis Child* 1982; 136: 602-604.

Andersen JB, Rosdahl N, Vejlsgaard R. Aspects of pharmacology of gentamicin in newborn infants. *Acta Paediat Scand* 1972; 61: 343-349.

Andranikou S, Giapros VI, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Effect of aminoglycoside therapy on renal function in full – term infants. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 766 – 768.

Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterstrom R. Postnatal development of renal function in preterm and full-term infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 183-187.

Arant BS. Developmental patterns of renal function maturation compared in the human neonate. *J. Pediatr* 1978; 92: 705-712.

Assael BM, Gianni V, Marini A, Peneff P, Sereni F. Gentamicin dosage in preterm and term neonates. *Arch Dis Child* 1977; 52:883-886.

Barclay MI, Begg EJ. Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; 13: 207-234.

Barron RL. Pathophysiology of septic shock and implications for therapy. *Clin Pharm* 1993; 12: 829-845.

Barza M, Brown RB, Shen D, Gibaldi M, Weinstein L. Predictability of blood levels of gentamicin in man. *J Infect Dis* 1975; 132: 165-174.

Barza M, Lauermann M. Why monitor serum levels of gentamicin?. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 202-215.

Bates RD, Nahata MC. Once-daily administration of aminoglycosides. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 757-766.

Beal S, Shafer S. Use of NONMEM with the Standard Two-Stage estimation method. *E-mail*

to NONMEM Usernet participants. 1994. 1-4.

Beal S, Sheiner LB. NONMEM V. Users Guide. Parts I-VIII. *Division of Clinical Pharmacology. University of California. San Francisco, 1979 – 1998.*

Benitz WE, Tatro DS. The pediatric drug handbook. 2nd ed. In: *Benitz WE, Tatro DS eds. Chicago: Year Book Medical Publishers 1988: 505-506.*

Bernard PA. Freedom from ototoxicity in aminoglycoside treated neonates: a mistake notion. *Laryngoscope 1981; 91:1985-1994.*

Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic - pharmacodynamic interface (Part I). *Clin Pharmacokinet 1988a; 14: 189-216.*

Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic - pharmacodynamic interface (Part II). *Clin Pharmacokinet 1988b; 14: 261-286.*

Bhat AM, Mney RG. Alimentary absorption of gentamicin in preterm infants. *Clin Pediatr (Phila) 1984; 23: 683-685.*

Bloome MR, Warren AJ, Ringer L, Walker PC. Evaluation of an empirical dosing schedule for gentamicin in neonates. *Drug Intell Clin Pharm 1988; 22:618-622.*

Blunier JL, Reed MD. Clinical pharmacology of aminoglycoside antibiotics in pediatrics. *Pediatr Clin North Am 1983; 30: 195-198.*

Boeckman AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM Users Guide – Part V. Introductory Guide. *NONMEM project group. University of California. 1991. Appendix 2.*

Brines J, Hernández R, Peris A, Fons J. Tratamiento antibiótico en el recién nacido. *En Drobnic L ed. Tratamiento antimicrobiano. EMISA. Madrid. 1997; 85-104.*

Brion LP, Fleischman L, Schwartz GJ. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol 1991; 5:675-678.*

Broberger U, Aperia A. Renal function in infants with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr Scand 1979; 68: 75-79.*

Brunnett RE. Drug induced ototoxicity. *Drugs 1980; 19: 412-428.*

Burton ME, Brater DC, Chen PS, Day RB, Huber PJ, Vasko MR. A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. *Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 349-357.*

Cadórñiga R, Pérez MJ, Pastoriza P, Arizcun J. Estudio farmacocinético de algunos medicamentos utilizados en neonatología. I. *Pediatrika 1990; 10: 34-38.*

Capers CC, Gregory DF, Herzog CC. Optimal gentamicin dosing in neonates (letter). *Ann Pharmacother 1995; 29: 430-431.*

- Carlsted BC, Uaamnuichai M, Day RB, Bowman L, Brater DC.** Aminoglycoside dosing in pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1989; 11:38-43.
- Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB.** The definition of acute perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 20: 287- 304.
- Charlton CK, Needelman H, Thomas RW, Kortas K.** Gentamicin dosage recommendations for neonates based on half-life predictions from birthweight. *Am J Perinatol* 1986; 3: 28-32.
- Chayasirisobhon S, Yu L, Griggs L, Westmoreland SJ, Leu N.** Recording of brainstem evoked potentials and their association with gentamicin in neonates. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 277-280.
- Colding H, Brygge K, Brendstrup L, Bentzon MW, Andersen GE.** Enzymuria in neonates receiving continuous intravenous infusion of gentamicin. *APMIS* 1992; 100: 119 – 124.
- Cowan RH, Jukkola AF, Arant BS.** Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr Res* 1980; 14: 1204-1211.
- Dahl LB, Melby K, Gutteberg TJ, Storvold G.** Serum levels of ampicillin and gentamicin in neonates of varying gestational age. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 218-221.
- Damaso D.** Aminoglicósidos. En: *Antibacterianos*. Damaso D ed. Marketing Pharm SA. Madrid. 1990. 297-329.
- Dauber IM, Kraus AN, Symchych PS, Auld PA.** Renal failure following perinatal anoxia. *J Pediatr* 1976; 88: 851-855.
- De Cos A, Gómez J, Gómez F, Armijo JA.** Time course of trough gentamicin concentrations in preterm and term neonates. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 391-401.
- De Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, Van der Anker JN.** Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 392-399.
- Deal RM, Harralson AF, Reuben L, Lindenberg J.** Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in low birth weight neonates (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 213.
- Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, Ocerin I, Aranguren G.** Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *Ann Esp Pediat* 1996a; 44: 50-54.
- Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, Ocerin I, Aranguren G.** Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *Ann Esp Pediat* 1996b; 44: 50-54.
- Domenech JM.** Diagnósticos de un modelo de regresión múltiple. En: *Curso de Análisis multivariante: modelo de regresión*. Unidad didáctica 7. Editorial Signo. Barcelona. 2000.

Du Bois D, Du Bois EF. Estimating body surface area. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-72.

Du Souich P, McLean AJ, Lalka D, Erill S, Gibaldi M. Pulmonary diseases and drug kinetics. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 257-266.

Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1-10.

Echeverria P, Fina D, Norton S, Smith AI. Ototoxicity of gentamicin: clinical experience in a children's hospital. *Chemotherapy* 1978; 24: 267-271.

Edgren B, Karna P, Sciamanna D, Dolanski E. Gentamicin dosing in the newborn: Use of a one-compartment open pharmacokinetic model to individualize dosing. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 263-272.

Edwards C, Low DC, Bissenden JG. Gentamicin dosage for the newborn. *Lancet* 1986; i: 508-509.

Einchenwald HF. Some observations on dosage and toxicity of kanamycin in premature and full term infants. *Ann NY Acad Sci* 1966; 132: 984-991.

Elias-Jones AC, Warren RE, Williams KJ. Neonatal gentamicin dosage (letter). *Lancet* 1986; i: 1042.

Elinder G, Aperia A. Development of glomerular filtration rate and excretion of β_2 -microglobulin in neonates during gentamicin treatment. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 219-224.

Ettlinger JJ, Bedford KA, Lovering AM, Reeves DS, Speidel BD, MacGowan AP. Pharmacokinetics of once-a-day netilmicin (6 mg/kg) in neonates. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 499-505.

Eviatar L, Eviatar A. Aminoglycoside ototoxicity in the neonatal period: possible etiologic factor in delayed postural control. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 818-821.

Fattinger K, Vozech S, Olafsson A, Vlcek J, Wenk M, Follath F. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetics analysis and dosing recommendations. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 55-65.

Faura CC, Feret MA, Horga JF. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a new regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther Drug Monit* 1991a; 13:268-276.

Faura CC, García MR, Horga JF. Changes in gentamicin serum levels and pharmacokinetic parameters in the newborn in the course of treatment with aminoglycoside. *Ther Drug Monit* 1991b; 13: 277-80.

Feldman H, Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982; 57: 123-126.

Fernández de Gatta M. Monitorización de concentraciones séricas de fármacos. En: Domenech J, Martínez J, Plá JM, eds. *Farmacocinética*. Ed. Síntesis, Madrid, 1997. 355-389.

Finitzo-Hieber T, McCracken GH, Roeser RJ, Allen DA, Chrane DF, Morrow J. Ototoxicity in neonates treated with gentamicin and kanamycin: results of a four year controlled follow up study. *Pediatrics* 1979; 63: 443-450.

Finn AM, Pemberton PJ. Gentamicin in the newborn. *Aust Paediatr J* 1980; 16: 106 - 108.

Fisk KL. A review of gentamicin use in neonates. *Neonatal Netw* 1993; 12: 19-23.

Forland SC, Hitter LH, Vyhmesiter NR, Yoon S. Developing gentamicin dosing regimens for preterm infants (abstract). *Clin Res* 1982; 30: 112A.

Forti G, Rippo F, Benincori C. Gentamicin in the treatment of infections in the premature infant. *Antibiotica* 1968; 6: 255-80.

Friedman CA, Parks BR, Rawson JE. Gentamicin disposition in asphyxiated newborns: relationship to mean arterial blood pressure and urinary output. *Pediatr Pharmacol* 1982; 2: 189-197.

Gal P, Boer HR, Toback J, Wells TJ, Erkan NV. Effect of asphyxia on theophylline clearance in newborns. *Southern Med J* 1982; 75: 836-838.

Gal P, Toback J, Erkan NV, Boer HR. The influence of asphyxia on phenobarbital dosing requirements in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 145-152.

Gal P, Weaver R, Ransom JL. Gentamicin in neonates: the need for a loading dose. *Am J Perinatol* 1990; 7:254-257.

Gal P, Gilman JT. Drug disposition in neonates with patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 183-188.

García MJ. Construcción de un modelo farmacoestadístico. En: *I Curso teórico – práctico de farmacocinética avanzada*. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca. Junio 1995.

García – Delgado R, Sánchez – Romero A, Tébar – Gil R, Marco – Macián A. Monitorización de niveles séricos de gentamicina en neonatos. Utilidad para el ajuste de dosis. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 47-52.

Giacoa GP, Schentag JJ. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of gentamicin in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 109: 715 – 719.

Giapros VI, Andronikou S, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 163-166.

Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modeling for observational data. *J Pharmacokin Biopharm* 1991; 19: 25 S – 36 S.

Gray TM. Reevaluation of gentamicin dosing in the neonatal population. *J Pharm Technol* 1995; 11: 105-109.

Grylack L, Boehnert J, Scanlon J. Serum concentrations of gentamicin following oral administration to preterm newborns. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 5: 47-52.

Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O, Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 1975; 87: 268-272.

Haughey DB, Hilligoss DM, Grassi A, Schentag JJ. Two-compartment gentamicin pharmacokinetics in premature neonates: a comparison to adults with decreased glomerular filtration rates. *J Pediatr* 1980; 93: 325-6.

Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thumala MR, Hantsch MJ. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997; 131: 76-80.

Heinmann G. Renal toxicity of aminoglycosides in the neonatal period. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 251 – 257.

Henderson RP, Covinsky JO. Effect of protein on renal function and drug disposition. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 842-844.

Hindmarsh KW, Nation RL, Williams GL, John E, French JN. Pharmacokinetics of gentamicin in very low birth weight preterm infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 649-653.

Honorato J, Tristán C, Faura C. Farmacocinética en pediatría. *Acta Pediatr Esp* 1988; 46: 603-612.

Husson C, Chevalier JY, Jezequel M, Mathe JC, Costil J, Aymard P. Pharmacokinetic study of gentamicin in preterm and term neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7(Suppl 1): 125-129.

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: 549-555.

Itsarayoungyuen S, Riff L, Schauf V, Hamilton L, Otremblak J, Vidyasagar D. Tobramycin and gentamicin are equally safe for neonates: results of a double randomized trial with quantitative assessment of renal function. *Pediatr Pharmacol* 1982; 2: 143-155.

Izquierdo M, Lanao JM, Cerveró L, Jiménez NV, Domínguez-Gil A. A comparative study of the population pharmacokinetics of gentamicin and amikacin in newborn patients. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 411-413.

Jelliffe RW, Iglesias T, Hurst AK, Foo KA, Rodríguez J. Individualising gentamicin dosage regimens: a comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 461-478.

Jelliffe RW, Schumitzky A, van Guilder M. User manual for version 10.7 of the USC*Pack

collection of PC programs. Los Angeles. California. University of Southern California. 1995.

Jelliffe RW, Tahani B. A library of serum drug assay error patterns, and some suggestions for improved modeling and simulation of pharmacokinetic behavior [Technical report: 92-5]. Los Angeles: Laboratory of Applied Pharmacokinetics. School of Medicine. University of Southern California. 1992.

Jiménez NV, Casabó VG, Sancho V. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. Capítulo VI.1. 1-10. AFAHPE Ed. Valencia. 1997.

Jolley ME. Fluorescence polarization immunoassay I. Monitoring aminoglycoside antibiotics in serum and plasma. *Clin Chem* 1981; 27: 1190-1197.

Jones DP, Chesney RW. Development of tubular function. *Clin Perinatol* 1992; 19: 33-57.

Kalenga M, Devos D, Moulin D, Verellen G, Bertrand JM. The need for pharmacokinetic monitoring of gentamicin therapy in critically ill neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7 (Suppl1): 130-133.

Kasik JW, Jenkins S, Leuchen MP, Nelson RM. Postconceptional age and gentamicin half-life. *J Pediatr* 1985; 106: 502-505.

Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients. Clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 10-29.

Kelman AW, Thomsom AH, Whiting B, Bryson SM, Steedman DA, Mawer GE, Samba-Donga LA. Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br J Clin Pharmac* 1984; 18: 685-692.

Keyes PS, Johnson CK, Rawlins TD. Predictors of trough serum gentamicin concentrations in neonates. *Am J Dis Child* 1989; 143:1419-1423.

Kildoo C, Mondaluo HD, Komatsu G, Harralson A, Hodding J. Developmental pattern of gentamicin kinetics in very low birth weight (VLBW) sick infants. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 345-356.

Klein JO, Eickhoff TC, Finland M. Gentamicin: activity *in vitro* and observations in 26 patients. *Am J Med Sci* 1964; 248: 528-532.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. PWS-Kent Publishing Company. Boston. 1988. Chapter 12: 181-225.

Koren G, Leeder S, Harding E, Jacques D, MacLeod SM. Optimization of gentamicin therapy in very low birth weight infants. *Pediatr Pharmacol* 1985a; 5: 79-87.

Koren G, James A, Perlman M. A simple method for the estimation of glomerular filtration by gentamicin pharmacokinetics during routine monitoring in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1985b; 38: 680-685.

Kozyrskyj A, Masih M, Hahn J, Ho C, Wong M, Sirdevan M. New neonatal gentamicin dosing guidelines: result of an evaluation of serum concentrations. *Can J Hosp Pharm* 1994; 47: 262-267.

Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (Suppl 1): 68-88.

Landers S, Berry PL, Kearns GL, Kaplan SL, Rudolph AJ. Gentamicin disposition and effect on development of renal function in the very low birth weight infant. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 285-302.

Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, Francois A, Darimont J, Ibrahim S, Tulkens PM, Bernard A, Buchet JP, Scalais E. Once-a-day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 220-230.

Leake RD, Trygstad CW, Oh W. Inulin clearance in the newborn infant: relationship to gestational and postnatal age. *Pediatr Res* 1976; 10: 759-762.

Lesko SM, Epstein MF, Mitchell AA. Recent patterns of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr* 1990; 116: 985 – 990.

Long D, Koren G, James A . Ethics of drug studies in infants: How many samples are required for accurate estimation of pharmacokinetic parameters in neonates? *J Pediatr* 1987; 111: 918-921.

Lopez-Samblas AM, Torres CL, Wang H, Feuer WJ, Goldberg RN. Effectiveness of a gentamicin dosing protocol based on postconceptional age: comparison to published neonatal guidelines. *Ann Pharmacother* 1992; 26:534-538.

Lorduy L. Elementos de referencia para la utilización correcta de medicamentos en neonatología. *Revista AEFH* 1982; VI: 223-41.

Mateu MT. Farmacocinética poblacional de la gentamicina y tobramicina en pacientes críticos. *Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Valencia. 1997.*

McCracken GH, Jones LG. Gentamicin in the neonatal period. *Am J Dis Child* 1970; 120: 524-533.

McCracken GH, West NR, Horton LJ. Urinary excretion of gentamicin in the neonatal period. *Am J Dis Child* 1971a; 123: 257-262.

McCracken GH, Chrane DF, Thomas ML. Pharmacological evaluation of gentamicin in newborn infants. *J Infect Dis* 1971b; 124(Suppl): 214-23.

McCracken GH, Nelson JD. Antimicrobial therapy for newborns. New York: Grune & Stratton, 1977: 35.

McCracken GH. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am J Med* 1986; 80(Suppl 6B): 172-178.

Milner RDG. Gentamicin in the newborn. *Postgrad Med J* 1974; 50 (suppl 7): 40-44.

Miranda JC, Schimmel MS, Mimms GM, Spinelli W, Driscoll JM. Gentamicin absorption during prophylactic use for necrotizing enterocolitis. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 303-306.

Miranda JC, Schimmel MM, James LS, Spinelli W, Rosen TS. Gentamicin kinetics in the neonate. *Pediatr Pharmacol* 1985; 5: 57-61.

Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149:443-448.

Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentrations to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-99.

Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1:81-89.

Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: age related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5:485-527.

Morselli PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (Suppl 1): 13-28.

Mulhall A, De Louvois J, Hurley R. Incidence of potentially toxic concentrations of gentamicin in the neonate. *Arch Dis Child* 1983; 58:897-900.

Mullhall A. Antibiotic treatment of neonates. Does route of administration matter?. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8: 1-8.

Murphy JE, Job ML, Ward ES. Dosing error due to use of adult concentration of gentamicin injection rather than the pediatric concentration. *Hosp Pharm* 1996; 31: 319-20.

Murray DJ, Forbes R. Neonatal physiology and pharmacology. *Hosp Formul* 1989; 24: 140-152.

NCCLS. User evaluation of precision performance of clinical chemistry devices. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. 1984; 4: n°8.

Nelson JD, McCracken GH. The current status of gentamicin for the neonate and young infant. *Am J Dis Child* 1972; 124: 13-14.

Nunnery AW, Riley HD. Gentamicin: Pharmacologic observations in newborns and infants. *J Infect Dis* 1969; 119: 402-405.

Noone P, Parson TMC, Pattison JR, Slack RCB, Garfield-Davies D, Hughes K. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram negative sepsis. *Br Med J* 1974; 1: 477-81.

Paisley JW, Smith AL, Smith DH. Gentamicin in newborn infants. Comparison of

intramuscular and intravenous administration. *Am J Dis Child* 1973; 126: 473-477.

Pechere JC, Dugal R. Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 170-199.

Perkins MW, Dasta JF, DeHaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 316-323.

Phelps SJ, Hak EB. Gentamicine sulfate. In: *Guidelines for administration of intravenous medications to pediatric patients.* Phelps JP, Hak EB eds. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda. 1996; 67.

Pons G, D'Athis P, Rey E, De Lauture D, Richard MO, Badoual J, Olive G. Gentamicin monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 1988; 10:421-427.

Powers JD. Statistical considerations in pharmacokinetic study design. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 380-387.

Preston SL, Briceland LL. Single daily dosing of aminoglycosides. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 297-315.

Pursley DM, Richardson DK. Tratamiento del recién nacido patológico. En: Graef JW ed. *Manual de terapéutica pediátrica.* Masson – Little, Brown, SA. Barcelona. 1995. 155-220.

Rajchgot P, Prober CG, Soldin S, Perlman M, Good F, Harding E, Klein J, MacLeod S. Aminoglycoside-related nephrotoxicity in the premature newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 394-401.

Reimche LD, Rooney ME, Hindmarsh KW, Gorecki DJK, Remillard AJ, Sankaran K. An evaluation of gentamicin dosing according to renal function in neonates with suspected sepsis. *Am J Perinatol* 1987; 4: 262-265.

Riff LJ, Jackson GG. Pharmacology of gentamicin in man. *J Infect Dis* 1971; 124 (suppl): 98-104.

Riff L, Schauf V. Use of aminoglycosides in the neonate. *Semin Perinatol* 1982; 6: 155-165.

Rivey MP, North GL, Harper DA, Cochran TG, Simmerman RN. Evolution of a neonatal gentamicin dosing protocol in a small community hospital. *J Perinatol* 1992; 12: 346-353.

Rodríguez J. Métodos de estimación de parámetros en farmacocinética clínica. *El Farmacéutico de Hospitales* 1992; 33: 14-16.

Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (II). Métodos paramétricos. *Cienc Pharm* 1996; 6: 152-162.

Rodvold KA, Gentry CA, Plank SG, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Prediction of gentamicin concentrations in neonates and infants using bayesian pharmacokinetic model. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 211-219.

- Rohrer F.** Der index der kopperirle als mass des ernahrungszustandes. *Munch Med Wochenschr* 1921; 68: 580-2.
- Rosaschino F, Buonomo A.** Gentamicin in the treatment of gram-negative bacterial infections of newborn infants and infants. *Minerva Pediatr* 1968; 20: 1625-1631.
- Rowe PC.** The Harriet Lane Handbook. 11th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987: 162.
- Santos D.** Farmacocinética de poblaciones. Fundamentos teóricos. *Curso avanzado de Farmacocinética. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.* 1997.
- Sawchuck RJ, Zaske DE.** Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokin Biopharm* 1976; 4: 183-195.
- Schwartz GJ, Feld LG, Langford DL.** A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104: 849-854.
- Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE.** Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 169-175.
- Seikaly MG, Arant BS.** Development of renal hemodynamics: glomerular filtration and renal blood flow. *Clin Perinatol* 1992; 19: 1-13.
- Semchuk W, Borgmann, Bowman L.** Determination of a gentamicin loading dose in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 47-51.
- Sertel H, Scopes J.** Rates of clearance in babies less than one week of age. *Arch Dis Child* 1973; 48: 717-720.
- Sheiner LB, Beal SL, Rosenberg B, Marathe VV.** Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 294-305.
- Sheiner LB, Beal SL.** Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis – Menten Model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokin Biopharm* 1980; 8: 553-571.
- Sheiner LB, Beal SL.** Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokin Biopharm* 1981; 4: 503-512.
- Sheiner LB.** The population approach to pharmacokinetic data analysis: Rationales and standard data analysis methods. *Drug Metabol Rev* 1984; 15: 153-171.
- Sheiner LB, Grasela TH.** An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions, and justification. *J Pharmacokin Biopharm* 1991; 19: 11 S – 24 S.
- Siber GR, Echeverria P, Smith AL, Paisley JW, Smith DH.** Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J Infect Dis* 1975; 132: 637-651.

- Siegel SR, Oh W.** Renal function as a marker of human fetal maturation. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 481-485.
- Skopnik H, Wallraf R, Nies B, Troster K, Heimann G.** Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992; 67: 57-61.
- Spivey JM.** El efecto postantibiótico. *Farm Clin* 1993; 10: 129-148.
- Stewart CF, Hampton EM.** Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm* 1987; 6: 548-564.
- Stonestreet BS, Oh W.** Plasma creatinine levels in low-birth weight infants during the first three months of life. *Pediatrics* 1978; 61: 788-789.
- Szefler SJ, Wynn RJ, Clarke DF, Buckwald S, Shen D, Schentag JJ.** Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980; 97:312-315.
- TDx/TDxFLx. Assays Manual.** Abbott Laboratories. Diagnostic Division. Abbott Park, IL. 1995.
- Tessin I, Bergmark J, Hiesche K, Jagenburg R, Trollfors B.** Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57: 758-760.
- Thomson AH, Way S, Bryson SM, McGovern EM, Kelman AW, Whiting B.** Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11: 173-179.
- Thureen PJ, Reiter PF, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM.** Once versus twice-daily gentamicin dosing in neonates \geq 34 weeks' gestation: cost – effectiveness analyses. *Pediatrics* 1999; 103: 594-598.
- Wagner BP, Pfenninger J.** Once daily dosing of netilmicin in neonatal and pediatric intensive care. *Intensive Care Med* 1994; 20: 365-367.
- Walson PD.** Paediatric clinical pharmacology and therapeutics. In: *Avery's Drug Treatment*. 4th edition. Speight TM, Holford NHG eds. Adis International 1997. 127-171.
- Watterberg KL, Kelly HW, Angelus P, Backstrom C.** The need for a loading dose of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 16-20.
- Yamaoka K.** A non-linear multiple regression program, MULTI2(BAYES) based on a bayesian algorithm for microcomputers. *J Pharmacobiodyn* 1985; 8: 246-56.
- Zarfin Y, Koren G, Maresky D, Perlman M, MacLeod S.** Possible indomethacin - aminoglycoside interaction in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 106: 511-513.
- Zarowitz BJM, Wynn RJ, Buckwald S, Szefler SJ.** High gentamicin trough concentrations in neonates of less than 28 weeks gestational age. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 5: 68-75.
- Zaske DE.** Aminoglycosides. In: *Evans WE, Shentag JJ, Jusko WJ eds. Applied*

pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring, 3^a ed. Vancouver. Applied Therapeutics, 1992; Chapter 14: 1-47.

Zenk KE, Miwa L, Cohen JL, Waffarn, Huxtable RF. Effect of body weight on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharm* 1984; 3: 170-173.

Zhanel GG, Hoban DJ, Harding GKM. The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 153-163.

Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 377 – 392.

ANEXO I

| ID | DAT | AM | RA | D | II | DV | EG | EPN | EPC | PN | PES | PPN | PEG | ALT | PC | IP | S | pHa | pHv | 1' | 5' | HCT | CrS | Clcr | BIL | AB | X | PO | SO | L | TA | FC | f | m | c | a | b | n | e | u | i | p | r | v | | | | | | | | | | |
|-----|----------|-----|------|----|----|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|---|------|------|----|----|------|------|-------|-------|-------|------|-----|----|------|------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 214 | 22/02/94 | | | | | 5,4 | 38,0 | 5,57 | 271,6 | 3,61 | 3,61 | 0,0 | 1,3 | 51,5 | 35 | 2,64 | 1 | 7,15 | 7,24 | 9 | 10 | | | 0,2 | 115,8 | | | | | | 61,5 | 127 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| 215 | 16/02/92 | 7 | 21,0 | 3 | 12 | | 40,0 | 3,00 | 283,0 | 3,25 | 3,19 | 1,8 | -0,3 | 48 | 34 | 2,88 | 0 | | 7,4 | 9 | 10 | | | | 9,1 | 3,7 | | | | 69 | 110 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 215 | 17/02/92 | | | | | 0,91 | 40,0 | 4,49 | 284,5 | 3,25 | 3,19 | 1,8 | -0,3 | 48 | 34 | 2,88 | 0 | | 7,4 | 9 | 10 | | | | 9,1 | 3,7 | | | | 69 | 110 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 215 | 17/02/92 | | | | | 4,69 | 40,0 | 4,54 | 284,5 | 3,25 | 3,19 | 1,8 | -0,3 | 48 | 34 | 2,88 | 0 | | 7,4 | 9 | 10 | | | | 9,1 | 3,7 | | | | 69 | 110 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 216 | 15/04/92 | 7,5 | 22,5 | 10 | 12 | | 38,0 | 0,32 | 266,3 | 3,10 | 3,08 | 0,6 | 0,0 | 49 | 35,5 | 2,62 | 0 | 7,09 | 7,19 | 1 | 5 | | | | | | | | | 50 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 216 | 20/04/92 | | | | | 1,04 | 38,0 | 5,31 | 271,3 | 3,10 | 3,08 | 0,6 | 0,0 | 49 | 35,5 | 2,62 | 0 | 7,09 | 7,19 | 1 | 5 | | | | | | | | | 50 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 216 | 20/04/92 | | | | | 5,84 | 38,0 | 5,36 | 271,4 | 3,10 | 3,08 | 0,6 | 0,0 | 49 | 35,5 | 2,62 | 0 | 7,09 | 7,19 | 1 | 5 | | | | | | | | | 50 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 217 | 19/12/92 | 11 | 33,0 | 8 | 12 | | 40,0 | 2,69 | 282,7 | 4,64 | 4,51 | 2,8 | 3,1 | 55,5 | 37,5 | 2,64 | 1 | | | | | 9 | 10 | | 0,6 | 41,63 | 9,8 | 3,9 | | | 170 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 217 | 23/12/92 | | | | | 1,32 | 40,0 | 6,68 | 286,7 | 4,64 | 4,51 | 2,8 | 3,1 | 55,5 | 37,5 | 2,64 | 1 | | | | | 9 | 10 | | 0,6 | 41,63 | 9,8 | 3,9 | | | 170 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 217 | 23/12/92 | | | | | 5,16 | 40,0 | 6,73 | 286,7 | 4,64 | 4,51 | 2,8 | 3,1 | 55,5 | 37,5 | 2,64 | 1 | | | | | 9 | 10 | | 0,6 | 41,63 | 9,8 | 3,9 | | | 170 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 218 | 01/10/92 | 7,2 | 21,6 | 3 | 12 | | 35,0 | 0,33 | 245,3 | 2,91 | 2,88 | 1,0 | 1,2 | 48 | 35 | 2,60 | 1 | 7,4 | 7,45 | 7 | 8 | 33,9 | 0,8 | 20,40 | 6,6 | | 7 | 27 | 37 | 42,3 | 133 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 218 | 02/10/92 | | | | | 2,18 | 35,0 | 1,82 | 246,8 | 2,91 | 2,88 | 1,0 | 1,2 | 48 | 35 | 2,60 | 1 | 7,4 | 7,45 | 7 | 8 | 33,9 | 0,8 | 20,40 | 6,6 | | 7 | 27 | 37 | 42,3 | 133 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 218 | 02/10/92 | | | | | 6,84 | 35,0 | 1,87 | 246,9 | 2,91 | 2,88 | 1,0 | 1,2 | 48 | 35 | 2,60 | 1 | 7,4 | 7,45 | 7 | 8 | 33,9 | 0,8 | 20,40 | 6,6 | | 7 | 27 | 37 | 42,3 | 133 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 219 | 18/09/91 | 8 | 24,0 | 7 | 12 | | 38,0 | 1,00 | 267,0 | 3,23 | 3,11 | 3,7 | 0,3 | 49 | 32,5 | 2,64 | 0 | 7,3 | 7,29 | 9 | 10 | | | | | | | | | 55 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 219 | 19/09/91 | | | | | 1,65 | 38,0 | 2,99 | 269,0 | 3,23 | 3,11 | 3,7 | 0,3 | 49 | 32,5 | 2,64 | 0 | 7,3 | 7,29 | 9 | 10 | | | | | | | | | 55 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 219 | 21/09/91 | | | | | 1,07 | 38,0 | 4,49 | 270,5 | 3,23 | 3,19 | 1,2 | 0,3 | 49 | 32,5 | 2,71 | 0 | 7,3 | 7,29 | 9 | 10 | | | | | | | | | 55 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 220 | 05/04/92 | 9,6 | 28,8 | 2 | 12 | | 41,0 | 0,60 | 287,6 | 3,84 | 3,62 | 5,7 | 1,0 | 55 | 36 | 2,18 | 0 | 7,2 | 7,23 | 9 | 10 | 49,7 | 1 | 24,75 | | | | | | 52 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 220 | 06/04/92 | | | | | 2,92 | 41,0 | 1,59 | 288,6 | 3,84 | 3,62 | 5,7 | 1,0 | 55 | 36 | 2,18 | 0 | 7,2 | 7,23 | 9 | 10 | 49,7 | 1 | 24,75 | | | | | | 52 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 220 | 06/04/92 | | | | | 5,5 | 41,0 | 1,68 | 288,7 | 3,84 | 3,62 | 5,7 | 1,0 | 55 | 36 | 2,18 | 0 | 7,2 | 7,23 | 9 | 10 | 49,7 | 1 | 24,75 | | | | | | 52 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 221 | 17/01/92 | 8,7 | 26,1 | 4 | 12 | | 38,0 | 15,58 | 281,6 | 3,74 | 3,6 | 3,7 | 1,6 | 50 | 36 | 2,88 | 1 | 7,39 | 7,44 | 9 | 10 | 43,2 | 0,47 | 47,87 | 6,6 | 3,8 | | | | 50 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 221 | 19/01/92 | | | | | 1,2 | 38,0 | 17,57 | 283,6 | 3,74 | 3,6 | 3,7 | 1,6 | 50 | 36 | 2,88 | 1 | 7,39 | 7,44 | 9 | 10 | 43,2 | 0,47 | 47,87 | 6,6 | 3,8 | | | | 50 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 221 | 19/01/92 | | | | | 5,8 | 38,0 | 17,63 | 283,6 | 3,74 | 3,6 | 3,7 | 1,6 | 50 | 36 | 2,88 | 1 | 7,39 | 7,44 | 9 | 10 | 43,2 | 0,47 | 47,87 | 6,6 | 3,8 | | | | 50 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 222 | 01/11/92 | 7 | 21,0 | 3 | 12 | | 35,0 | 14,40 | 259,4 | 2,80 | 2,9 | -3,6 | 0,9 | 48 | 35 | 2,62 | 1 | | | | | 7 | 8 | 39,5 | 0,55 | 29,67 | 8,35 | 3,8 | | | 64 | 144 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 222 | 02/11/92 | | | | | 0,9 | 35,0 | 15,89 | 260,9 | 2,80 | 2,9 | -3,6 | 0,9 | 48 | 35 | 2,62 | 1 | | | | | 7 | 8 | 39,5 | 0,55 | 29,67 | 8,35 | 3,8 | | | 64 | 144 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 222 | 02/11/92 | | | | | 4,7 | 35,0 | 15,94 | 260,9 | 2,80 | 2,9 | -3,6 | 0,9 | 48 | 35 | 2,62 | 1 | | | | | 7 | 8 | 39,5 | 0,55 | 29,67 | 8,35 | 3,8 | | | 64 | 144 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 223 | 11/05/95 | 6,7 | 20,1 | 4 | 12 | | 40,0 | 0,05 | 280,1 | 2,68 | 2,62 | 2,2 | -1,7 | 47 | 33 | 2,52 | 1 | 6,97 | 7,17 | 0 | 6 | | | 0,8 | 26,44 | | | | | 56 | 128 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 223 | 13/05/95 | | | | | 1,93 | 40,0 | 2,04 | 282,0 | 2,68 | 2,62 | 2,2 | -1,7 | 47 | 33 | 2,52 | 1 | 6,97 | 7,17 | 0 | 6 | | | 0,8 | 26,44 | | | | | 56 | 128 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 223 | 13/05/95 | | | | | 7,3 | 40,0 | 2,09 | 282,1 | 2,68 | 2,62 | 2,2 | -1,7 | 47 | 33 | 2,52 | 1 | 6,97 | 7,17 | 0 | 6 | | | 0,8 | 26,44 | | | | | 56 | 128 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 224 | 31/03/94 | 4,5 | 13,5 | 5 | 18 | | 30,0 | 0,19 | 210,2 | 1,82 | 1,57 | 13,7 | 1,7 | 42 | 32 | 2,12 | 1 | 7,36 | | | | 2 | 7 | 42,5 | 0,9 | 15,87 | 8,7 | 3,5 | 3 | 77,9 | 94,4 | 45 | 132 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 224 | 03/04/94 | | | | | 2,25 | 30,0 | 3,93 | 213,9 | 1,82 | 1,57 | 13,7 | 1,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| ID | DAT | AM | RA | D | II | DV | EG | EPN | EPC | PN | PES | PPN | PEG | ALT | PC | IP | S | pHa | pHv | 1' | 5' | HCT | CrS | Clcr | BIL | AB | X | PO | SO | L | TA | FC | f | m | c | a | b | n | e | u | i | p | r | v | | | | | | | | | |
|-----|----------|------|------|----|----|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|------|------|-------|-------|-----|---|----|----|------|-----|-----|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 265 | 21/11/91 | | | | | 0,97 | 41,0 | 23,53 | 310,5 | 2,83 | 3,21 | - | -1,4 | 50,5 | 34,5 | 2,49 | 0 | 7,24 | 7,26 | 8 | 10 | 33,6 | | | | | | | | | | 54 | 130 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 265 | 21/11/91 | | | | | 4,24 | 41,0 | 23,58 | 310,6 | 2,83 | 3,21 | 13,4 | - | -1,4 | 50,5 | 34,5 | 2,49 | 0 | 7,24 | 7,26 | 8 | 10 | 33,6 | | | | | | | | | | 54 | 130 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 265 | 22/11/91 | 11,5 | 34,5 | 13 | 8 | | 41,0 | 23,88 | 310,9 | 2,83 | 3,17 | 13,4 | - | -1,4 | 50,5 | 34,5 | 2,46 | 0 | 7,24 | 7,26 | 8 | 10 | 34,5 | 0,4 | 56,81 | | | | | | | 54 | 141 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 265 | 26/11/91 | | | | | 1,25 | 41,0 | 28,20 | 315,2 | 2,83 | 3,17 | 12,0 | - | -1,4 | 50,5 | 34,5 | 2,46 | 0 | 7,24 | 7,26 | 8 | 10 | 34,5 | 0,4 | 56,81 | | | | | | | 54 | 141 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 265 | 28/11/91 | | | | | 6,88 | 41,0 | 28,25 | 315,3 | 2,83 | 3,17 | 12,0 | - | -1,4 | 50,5 | 34,5 | 2,46 | 0 | 7,24 | 7,26 | 8 | 10 | 34,5 | 0,4 | 56,81 | | | | | | | 54 | 141 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 266 | 30/07/93 | 9,5 | 28,5 | 3 | 12 | | 40,0 | 1,83 | 281,8 | 3,86 | 3,72 | 3,6 | 1,2 | 52,5 | 35 | 2,57 | 1 | 7,23 | 7,26 | 7 | 9 | 40,2 | 0,7 | 33,75 | | | | | | | 47 | 143 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 266 | 01/08/93 | | | | | 1 | 40,0 | 3,82 | 283,8 | 3,86 | 3,72 | 3,6 | 1,2 | 52,5 | 35 | 2,57 | 1 | 7,23 | 7,26 | 7 | 9 | 40,2 | 0,7 | 33,75 | | | | | | | 47 | 143 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 267 | 23/02/94 | 10 | 30,0 | 1 | 12 | | 40,0 | 1,63 | 281,6 | 4,01 | 3,93 | 2,0 | 1,6 | 52 | 37 | 2,80 | 1 | 7,26 | 7,32 | 5 | 9 | 50,6 | 0,6 | 39,00 | 7,2 | | | | | | 58 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 267 | 24/02/94 | | | | | 1,34 | 40,0 | 2,61 | 282,6 | 4,01 | 3,93 | 2,0 | 1,6 | 52 | 37 | 2,80 | 1 | 7,26 | 7,32 | 5 | 9 | 50,6 | 0,6 | 39,00 | 7,2 | | | | | | 58 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 268 | 11/09/92 | 9 | 27,0 | 6 | 12 | | 41,0 | 0,68 | 287,7 | 3,65 | 3,47 | 4,9 | 0,5 | 52 | 36 | 2,47 | 0 | 7,25 | 7,27 | 9 | 10 | | | | 5,6 | | | | | | 60 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 268 | 14/09/92 | | | | | 1,12 | 41,0 | 3,67 | 290,7 | 3,65 | 3,47 | 4,9 | 0,5 | 52 | 36 | 2,47 | 0 | 7,25 | 7,27 | 9 | 10 | | | | 5,6 | | | | | | 60 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 268 | 14/09/92 | | | | | 7,5 | 41,0 | 3,72 | 290,7 | 3,65 | 3,47 | 4,9 | 0,5 | 52 | 36 | 2,47 | 0 | 7,25 | 7,27 | 9 | 10 | | | | 5,6 | | | | | | 60 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 270 | 03/06/94 | 9 | 27,0 | 5 | 12 | | 41,0 | 0,48 | 287,5 | 3,70 | 3,53 | 4,6 | 0,6 | 50 | 34,5 | 2,82 | 0 | 7,22 | 7,28 | 9 | 9 | 38,5 | 0,3 | 75,00 | | | | | | | 57 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 270 | 05/06/94 | | | | | 2,01 | 41,0 | 2,97 | 290,0 | 3,70 | 3,53 | 4,6 | 0,6 | 50 | 34,5 | 2,82 | 0 | 7,22 | 7,28 | 9 | 9 | 38,5 | 0,3 | 75,00 | | | | | | | 57 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 270 | 05/06/94 | | | | | 7,04 | 41,0 | 3,02 | 290,0 | 3,70 | 3,53 | 4,6 | 0,6 | 50 | 34,5 | 2,82 | 0 | 7,22 | 7,28 | 9 | 9 | 38,5 | 0,3 | 75,00 | | | | | | | 57 | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 271 | 01/12/91 | 8 | 24,0 | 4 | 12 | | 38,0 | 1,35 | 267,4 | 3,34 | 3,16 | 5,4 | 0,6 | 49,5 | 34 | 2,61 | 1 | 7,32 | 7,39 | 9 | 10 | | | | | | | | | 48,6 | 118 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 271 | 02/12/91 | | | | | 1,51 | 38,0 | 3,34 | 269,3 | 3,34 | 3,16 | 5,4 | 0,6 | 49,5 | 34 | 2,61 | 1 | 7,32 | 7,39 | 9 | 10 | | | | | | | | | 48,6 | 118 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 271 | 03/12/91 | | | | | 6 | 38,0 | 3,39 | 269,4 | 3,34 | 3,16 | 5,4 | 0,6 | 49,5 | 34 | 2,61 | 1 | 7,32 | 7,39 | 9 | 10 | | | | | | | | | 48,6 | 118 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 272 | 02/01/95 | 7 | 21,0 | 6 | 8 | | 39,0 | 19,75 | 292,8 | 3,05 | 2,89 | 5,2 | -0,5 | 50,5 | 33,5 | 2,24 | 1 | 7,32 | 7,35 | 9 | 10 | 26,2 | 0,55 | 41,32 | 0,22 | 3,4 | | | | 69 | 175 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 272 | 04/01/95 | | | | | 1,23 | 39,0 | 21,41 | 294,4 | 3,05 | 2,89 | 5,2 | -0,5 | 50,5 | 33,5 | 2,24 | 1 | 7,32 | 7,35 | 9 | 10 | 26,2 | 0,55 | 41,32 | 0,22 | 3,4 | | | | 69 | 175 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 272 | 04/01/95 | | | | | 6,24 | 39,0 | 21,79 | 294,8 | 3,05 | 2,89 | 5,2 | -0,5 | 50,5 | 33,5 | 2,24 | 1 | 7,32 | 7,35 | 9 | 10 | 26,2 | 0,55 | 41,32 | 0,22 | 3,4 | | | | 69 | 175 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 273 | 27/05/92 | 7 | 21,0 | 4 | 12 | | 39,0 | 0,79 | 273,8 | 2,83 | 2,8 | 1,1 | -1,1 | 50 | 34 | 2,24 | 1 | 7,31 | 7,35 | 5 | 8 | 57,8 | | | 4,9 | | | | | 57 | 102 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 273 | 29/05/92 | | | | | 1,48 | 39,0 | 2,78 | 275,8 | 2,83 | 2,8 | 1,1 | -1,1 | 50 | 34 | 2,24 | 1 | 7,31 | 7,35 | 5 | 8 | 57,8 | | | 4,9 | | | | | 57 | 102 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 273 | 29/05/92 | | | | | 5,04 | 39,0 | 2,83 | 275,8 | 2,83 | 2,8 | 1,1 | -1,1 | 50 | 34 | 2,24 | 1 | 7,31 | 7,35 | 5 | 8 | 57,8 | | | 4,9 | | | | | 57 | 102 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 274 | 04/11/94 | 9 | 27,0 | 8 | 8 | | 40,0 | 17,79 | 297,8 | 3,58 | 3,99 | - | 0,5 | 55 | 35 | 2,40 | 1 | 7,34 | 7,35 | 9 | 10 | 35,7 | 0,4 | 61,88 | | | | | | 54 | 114 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 274 | 07/11/94 | | | | | 1,24 | 40,0 | 20,45 | 300,4 | 3,58 | 3,99 | 11,5 | - | 0,5 | 55 | 35 | 2,40 | 1 | 7,34 | 7,35 | 9 | 10 | 35,7 | 0,4 | 61,88 | | | | | | 54 | 114 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 274 | 07/11/94 | | | | | 5,16 | 40,0 | 20,50 | 300,5 | 3,58 | 3,99 | 11,5 | - | 0,5 | 55 | 35 | 2,40 | 1 | 7,34 | 7,35 | 9 | 10 | 35,7 | 0,4 | 61,88 | | | | | | 54 | 114 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 275 | 19/12/92 | 8,25 | 24,8 | 3 | 12 | | 42,0 | 0,67 | 294,7 | 3,31 | 3,27 | 1,2 | -0,4 | 49,5 | 36 | 2,70 | 0 | 7,17 | | 1 | 4 | | | | 10,2 | 3,5 | | | | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 275 | 20/12/92 | | | | | 1,42 | 42,0 | 2,16 | 296,2 | 3,31 | 3,27 | 1,2 | -0,4 | 49,5 | 36 | 2,70 | 0 | 7,17 | | 1 | 4 | | | | 10,2 | 3,5 | | | | 140 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 275 | 20/12/92 | | | | | 7,68 | 42,0 | 2,21 | 296,2 | 3,31 | 3,27 | 1,2 | -0,4 | 49,5 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| ID | DAT | AM | RA | D | II | DV | EG | EPN | EPC | PN | PES | PPN | PEG | ALT | PC | IP | S | pHa | pHv | 1' | 5' | HCT | CrS | Clcr | BIL | AB | X | PO | SO | L | TA | FC | f | m | c | a | b | n | e | u | i | p | r | v | | | | | | | | | | | |
|-----|----------|-----|------|---|----|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|---|------|------|------|-----|------|------|-------|------|-----|---|------|------|------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 315 | 21/10/95 | | | | | 6,44 | 33,0 | 2,74 | 233,7 | 2,06 | 2,06 | 0,0 | 0,1 | 44,5 | 31,5 | 2,34 | 1 | 7,31 | 7,35 | 9 | 10 | 38,3 | 0,6 | 25,22 | 10,5 | | | | 3 | 51 | 135 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | |
| 316 | 21/11/91 | 4,8 | 14,4 | 6 | 12 | | 36,0 | 0,06 | 252,1 | 1,89 | 1,89 | 0,0 | -2,2 | 43 | 30 | 2,38 | 1 | 7,03 | 7,24 | 1 | 2 | | 0,9 | 16,24 | | | | | | 43 | 126 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 316 | 24/11/91 | | | | | 2,18 | 36,0 | 3,05 | 255,1 | 1,89 | 1,89 | 0,0 | -2,2 | 43 | 30 | 2,38 | 1 | 7,03 | 7,24 | 1 | 2 | | 0,9 | 16,24 | | | | | | 43 | 126 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 316 | 24/11/91 | | | | | 7,16 | 36,0 | 3,10 | 255,1 | 1,89 | 1,89 | 0,0 | -2,2 | 43 | 30 | 2,38 | 1 | 7,03 | 7,24 | 1 | 2 | | 0,9 | 16,24 | | | | | | 43 | 126 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 317 | 07/01/92 | 7,5 | 22,5 | 3 | 12 | | 39,0 | 0,85 | 273,8 | 3,00 | 2,99 | 0,3 | -0,6 | 47 | 31 | 2,88 | 0 | 7,25 | 7,27 | 2 | 8 | 50 | | | | | | | | 58,3 | 152 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 317 | 09/01/92 | | | | | 0,69 | 39,0 | 2,34 | 275,3 | 3,00 | 2,99 | 0,3 | -0,6 | 47 | 31 | 2,88 | 0 | 7,25 | 7,27 | 2 | 8 | 50 | | | | | | | | 58,3 | 152 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 317 | 09/01/92 | | | | | 5,69 | 39,0 | 2,39 | 275,4 | 3,00 | 2,99 | 0,3 | -0,6 | 47 | 31 | 2,88 | 0 | 7,25 | 7,27 | 2 | 8 | 50 | | | | | | | | 58,3 | 152 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 318 | 24/08/92 | 10 | 30,0 | 6 | 12 | | 42,0 | 0,09 | 294,1 | 3,80 | 3,66 | 3,7 | 0,8 | | | | | 0 | 7,24 | 7,3 | 3 | 9 | 60,5 | | | | | | 59 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 318 | 27/08/92 | | | | | 1 | 42,0 | 3,08 | 297,1 | 3,80 | 3,66 | 3,7 | 0,8 | | | | | | 0 | 7,24 | 7,3 | 3 | 9 | 60,5 | | | | | | 59 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 318 | 27/08/92 | | | | | 6,5 | 42,0 | 3,13 | 297,1 | 3,80 | 3,66 | 3,7 | 0,8 | | | | | | 0 | 7,24 | 7,3 | 3 | 9 | 60,5 | | | | | | 59 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 319 | 22/04/94 | 3,3 | 9,9 | 5 | 18 | | 31,0 | 0,09 | 217,1 | 1,35 | 1,19 | 11,9 | -0,6 | 39 | 29 | 2,01 | 1 | 7,21 | 7,23 | 4 | 7 | 48,2 | 0,8 | 16,58 | | 2,9 | 3 | 61,5 | 91,2 | 2 | 54 | 121 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 319 | 26/04/94 | | | | | 2,02 | 31,0 | 3,83 | 220,8 | 1,35 | 1,19 | 11,9 | -0,6 | 39 | 29 | 2,01 | 1 | 7,21 | 7,23 | 4 | 7 | 48,2 | 0,8 | 16,58 | | 2,9 | 3 | 61,5 | 91,2 | 2 | 54 | 121 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 319 | 26/04/94 | | | | | 7,46 | 31,0 | 3,88 | 220,9 | 1,35 | 1,19 | 11,9 | -0,6 | 39 | 29 | 2,01 | 1 | 7,21 | 7,23 | 4 | 7 | 48,2 | 0,8 | 16,58 | | 2,9 | 3 | 61,5 | 91,2 | 2 | 54 | 121 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 320 | 11/06/95 | 5,5 | 16,5 | 1 | 8 | | 39,0 | 0,16 | 273,2 | 3,31 | 3,23 | 2,4 | 0,2 | 49,5 | 33 | 2,66 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | 48,9 | | | 14,6 | 3,6 | | | | 58 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 320 | 11/06/95 | 8 | 24,0 | 4 | 12 | | 39,0 | 0,99 | 274,0 | 3,31 | 3,23 | 2,4 | 0,2 | 49,5 | 33 | 2,66 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | 48,9 | | | 14,6 | 3,6 | | | | 58 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 320 | 13/06/95 | | | | | 1,9 | 39,0 | 2,98 | 276,0 | 3,31 | 3,23 | 2,4 | 0,2 | 49,5 | 33 | 2,66 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | 48,9 | | | 14,6 | 3,6 | | | | 58 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 320 | 13/06/95 | | | | | 7,8 | 39,0 | 3,03 | 276,0 | 3,31 | 3,23 | 2,4 | 0,2 | 49,5 | 33 | 2,66 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | 48,9 | | | 14,6 | 3,6 | | | | 58 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 321 | 03/09/92 | 8 | 24,0 | 3 | 12 | | 42,0 | 1,19 | 295,2 | 3,17 | 3,17 | 0,0 | -0,7 | 49 | 34,5 | 2,69 | 0 | 7,12 | 7,15 | 6 | 8 | | 0,6 | 36,75 | | | | | 59 | 125 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 321 | 05/09/92 | | | | | 0,4 | 42,0 | 2,68 | 296,7 | 3,17 | 3,17 | 0,0 | -0,7 | 49 | 34,5 | 2,69 | 0 | 7,12 | 7,15 | 6 | 8 | | 0,6 | 36,75 | | | | | | 59 | 125 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 321 | 05/09/92 | | | | | 4,6 | 42,0 | 2,73 | 296,7 | 3,17 | 3,17 | 0,0 | -0,7 | 49 | 34,5 | 2,69 | 0 | 7,12 | 7,15 | 6 | 8 | | 0,6 | 36,75 | | | | | | 59 | 125 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 322 | 03/02/92 | 8,5 | 25,5 | 3 | 12 | | 41,0 | 0,19 | 287,2 | 3,43 | 3,22 | 6,1 | 0,0 | 51 | 36 | 2,43 | 1 | 7,09 | 7,1 | 5 | 9 | 58,8 | 0,5 | 45,90 | 11,4 | 3,4 | 2 | 84,5 | 96 | 44,8 | 113 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 322 | 04/02/92 | | | | | 2,43 | 41,0 | 1,68 | 288,7 | 3,43 | 3,22 | 6,1 | 0,0 | 51 | 36 | 2,43 | 1 | 7,09 | 7,1 | 5 | 9 | 58,8 | 0,5 | 45,90 | 11,4 | 3,4 | 2 | 84,5 | 96 | 44,8 | 113 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 322 | 05/02/92 | | | | | 7,67 | 41,0 | 1,73 | 288,7 | 3,43 | 3,22 | 6,1 | 0,0 | 51 | 36 | 2,43 | 1 | 7,09 | 7,1 | 5 | 9 | 58,8 | 0,5 | 45,90 | 11,4 | 3,4 | 2 | 84,5 | 96 | 44,8 | 113 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 323 | 10/06/92 | 9,5 | 28,5 | 8 | 12 | | 40,0 | 1,00 | 281,0 | 3,95 | 4,08 | -3,3 | 1,4 | 50,5 | 36 | 3,17 | 1 | 7,32 | 7,38 | 9 | 10 | | 0,4 | 56,81 | | | | | 55 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 323 | 14/06/92 | | | | | 0,8 | 40,0 | 4,99 | 285,0 | 3,95 | 4,08 | -3,3 | 1,4 | 50,5 | 36 | 3,17 | 1 | 7,32 | 7,38 | 9 | 10 | | 0,4 | 56,81 | | | | | | 55 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 323 | 14/06/92 | | | | | 4,6 | 40,0 | 5,04 | 285,0 | 3,95 | 4,08 | -3,3 | 1,4 | 50,5 | 36 | 3,17 | 1 | 7,32 | 7,38 | 9 | 10 | | 0,4 | 56,81 | | | | | | 55 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 324 | 17/03/94 | 8,2 | 24,6 | 4 | 12 | | 40,0 | 0,92 | 280,9 | 3,32 | 3,17 | 4,5 | -0,1 | 49,5 | 34,5 | 2,61 | 0 | 7,29 | 7,35 | 9 | 10 | 46,8 | | | | | | | 52 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 324 | 19/03/94 | | | | | 0,82 | 40,0 | 2,91 | 282,9 | 3,32 | 3,17 | 4,5 | -0,1 | 49,5 | 34,5 | 2,61 | 0 | 7,29 | 7,35 | 9 | 10 | 46,8 | | | | | | | | 52 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 324 | 19/03/94 | | | | | 5,4 | 40,0 | 2,97 | 283,0 | 3,32 | 3,17 | 4,5 | -0,1 | 49,5 | 34,5 | 2,61 | 0 | 7,29 | 7,35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| ID | DAT | AM | RA | D | II | DV | EG | EPN | EPC | PN | PES | PPN | PEG | ALT | PC | IP | S | pHa | pHv | 1' | 5' | HCT | CrS | Clcr | BIL | AB | X | PO | SO | L | TA | FC | f | m | c | a | b | n | e | u | i | p | r | v | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------------------|-----|------|----|----|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|---|------|------|----|----|------|-----|-------|------|-----|---|------|------|------|------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 333 | 12/02/92 11:45 | | | | | 1,65 | 36,0 | 2,22 | 254,2 | 2,65 | 2,5 | 5,7 | -0,2 | 48,5 | 33,5 | 2,19 | 1 | | | 8 | 10 | | | | | | | | | 58 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| 333 | 12/02/92 13:00 | | | | | 5,55 | 36,0 | 2,27 | 254,3 | 2,65 | 2,5 | 5,7 | -0,2 | 48,5 | 33,5 | 2,19 | 1 | | | 8 | 10 | | | | | | | | | 58 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| 334 | 14/11/94 00:00 | 2,5 | 7,5 | 3 | 24 | | 27,0 | 0,26 | 189,3 | 1,01 | 0,87 | 13,9 | 0,5 | 38 | 25,2 | 1,59 | 1 | | | 2 | 7 | 41,9 | 2,2 | 5,87 | | | 2 | 47,1 | 83,5 | 39,6 | 132 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 334 | 16/11/94 23:45 | | | | | 3,83 | 27,0 | 3,25 | 192,2 | 1,01 | 0,87 | 13,9 | 0,5 | 38 | 25,2 | 1,59 | 1 | | | 2 | 7 | 41,9 | 2,2 | 5,87 | | | 2 | 47,1 | 83,5 | 39,6 | 132 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 334 | 17/11/94 01:00 | | | | | 8,76 | 27,0 | 3,30 | 192,3 | 1,01 | 0,87 | 13,9 | 0,5 | 38 | 25,2 | 1,59 | 1 | | | 2 | 7 | 41,9 | 2,2 | 5,87 | | | 2 | 47,1 | 83,5 | 39,6 | 132 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 335 | 08/12/92 12:00 | 5,8 | 17,4 | 4 | 12 | | 35,0 | 0,40 | 245,4 | 2,33 | 2,2 | 5,6 | -0,5 | 45,5 | 30 | 2,34 | 0 | 7,32 | 7,48 | 9 | 10 | | 0,7 | 22,10 | 11,7 | 3,4 | 2 | 44,8 | 78,6 | 46,8 | 79 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| 335 | 10/12/92 11:45 | | | | | 1,18 | 35,0 | 2,39 | 247,4 | 2,33 | 2,2 | 5,6 | -0,5 | 45,5 | 30 | 2,34 | 0 | 7,32 | 7,48 | 9 | 10 | | 0,7 | 22,10 | 11,7 | 3,4 | 2 | 44,8 | 78,6 | 46,8 | 79 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 335 | 10/12/92 13:00 | | | | | 7,82 | 35,0 | 2,44 | 247,4 | 2,33 | 2,2 | 5,6 | -0,5 | 45,5 | 30 | 2,34 | 0 | 7,32 | 7,48 | 9 | 10 | | 0,7 | 22,10 | 11,7 | 3,4 | 2 | 44,8 | 78,6 | 46,8 | 79 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 336 | 15/08/96 19:00 | 5,5 | 16,5 | 1 | 11 | | 36,0 | 0,63 | 252,6 | 2,24 | 2,09 | 6,7 | -1,3 | 45,5 | 31,5 | 2,22 | 0 | 7,14 | 7,2 | 9 | 10 | 47,7 | 0,5 | 30,94 | | | | | | 52 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 336 | 16/08/96 16:00 | 5,5 | 16,5 | 6 | 12 | | 36,0 | 1,50 | 253,6 | 2,24 | 2,09 | 6,7 | -1,3 | 45,5 | 31,5 | 2,22 | 0 | 7,14 | 7,2 | 9 | 10 | 47,7 | 0,5 | 30,94 | | | | | 52 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 336 | 19/08/96 15:45 | | | | | 1,55 | 36,0 | 4,49 | 256,5 | 2,24 | 2,09 | 6,7 | -1,3 | 45,5 | 31,5 | 2,22 | 0 | 7,14 | 7,2 | 9 | 10 | 47,7 | 0,5 | 30,94 | | | | | 52 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 336 | 19/08/96 17:00 | | | | | 6,25 | 36,0 | 4,54 | 256,5 | 2,24 | 2,09 | 6,7 | -1,3 | 45,5 | 31,5 | 2,22 | 0 | 7,14 | 7,2 | 9 | 10 | 47,7 | 0,5 | 30,94 | | | | | 52 | 124 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 337 | 13/08/96 03:00 | 5,7 | 17,1 | 4 | 18 | | 36,0 | 0,19 | 252,2 | 2,31 | 2,2 | 4,8 | -1,1 | 46 | 31 | 2,26 | 1 | 7,35 | | 9 | 10 | | | | 14,8 | | | | 55 | 143 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 337 | 16/08/96 02:45 | | | | | 1,2 | 36,0 | 3,18 | 255,2 | 2,31 | 2,2 | 4,8 | -1,1 | 46 | 31 | 2,26 | 1 | 7,35 | | 9 | 10 | | | | 14,8 | | | | 55 | 143 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 337 | 16/08/96 04:00 | | | | | 5,7 | 36,0 | 3,23 | 255,2 | 2,31 | 2,2 | 4,8 | -1,1 | 46 | 31 | 2,26 | 1 | 7,35 | | 9 | 10 | | | | 14,8 | | | | 55 | 143 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 338 | 02/07/91 12:00 | 3 | 9,0 | 4 | 24 | | 29,0 | 1,18 | 204,2 | 1,27 | 1,21 | 4,7 | 0,3 | 38,5 | 26 | 2,12 | 0 | | | 9 | 10 | 54,9 | 0,7 | 18,70 | 13,2 | 2 | | 5 | 51 | 126 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 338 | 06/07/91 11:45 | | | | | 1,83 | 29,0 | 5,17 | 208,2 | 1,27 | 1,21 | 4,7 | 0,3 | 38,5 | 26 | 2,12 | 0 | | | 9 | 10 | 54,9 | 0,7 | 18,70 | 13,2 | 2 | | 5 | 51 | 126 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 338 | 06/07/91 13:00 | | | | | 7,02 | 29,0 | 5,22 | 208,2 | 1,27 | 1,21 | 4,7 | 0,3 | 38,5 | 26 | 2,12 | 0 | | | 9 | 10 | 54,9 | 0,7 | 18,70 | 13,2 | 2 | | 5 | 51 | 126 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 338 | 07/07/91 12:00 | 3 | 9,0 | 4 | 24 | | 29,0 | 6,18 | 209,2 | 1,27 | 1,26 | 0,8 | 0,3 | 38,5 | 26 | 2,21 | 0 | | | 9 | 10 | 56 | 0,8 | 16,36 | 11,4 | 5 | | 5 | 39 | 130 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 338 | 12/07/91 11:45 | | | | | 1,35 | 29,0 | 11,17 | 214,2 | 1,27 | 1,26 | 0,8 | 0,3 | 38,5 | 26 | 2,21 | 0 | | | 9 | 10 | 56 | 0,8 | 16,36 | 11,4 | 5 | | 5 | 39 | 130 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 339 | 30/07/96 18:00 | 6,5 | 19,5 | 10 | 12 | | 36,0 | 0,04 | 252,0 | 2,65 | 2,76 | -4,2 | -0,2 | 49 | | 2,35 | 1 | 7,36 | | 7 | 7 | 44,6 | 1 | 16,66 | | | 3 | 67,7 | 93,6 | 2 | 42,6 | 115 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 339 | 04/08/96 17:45 | | | | | 3,39 | 36,0 | 5,03 | 257,0 | 2,65 | 2,76 | -4,2 | -0,2 | 49 | | 2,35 | 1 | 7,36 | | 7 | 7 | 44,6 | 1 | 16,66 | | | 3 | 67,7 | 93,6 | 2 | 42,6 | 115 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 339 | 04/08/96 19:00 | | | | | 8,47 | 36,0 | 5,08 | 257,1 | 2,65 | 2,76 | -4,2 | -0,2 | 49 | | 2,35 | 1 | 7,36 | | 7 | 7 | 44,6 | 1 | 16,66 | | | 3 | 67,7 | 93,6 | 2 | 42,6 | 115 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 340 | 19/06/95 16:00 | 7,5 | 22,5 | 2 | 12 | | 38,0 | 1,40 | 267,4 | 3,00 | 2,96 | 1,3 | -0,3 | 49 | 35 | 2,52 | 0 | 7,34 | | 8 | 9 | 45,3 | 0,5 | 44,10 | | | | 59 | 130 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 340 | 20/06/95 15:45 | | | | | 1,3 | 38,0 | 2,39 | 268,4 | 3,00 | 2,96 | 1,3 | -0,3 | 49 | 35 | 2,52 | 0 | 7,34 | | 8 | 9 | 45,3 | 0,5 | 44,10 | | | | 59 | 130 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 340 | 20/06/95 17:00 | | | | | 4 | 38,0 | 2,44 | 268,4 | 3,00 | 2,96 | 1,3 | -0,3 | 49 | 35 | 2,52 | 0 | 7,34 | | 8 | 9 | 45,3 | 0,5 | 44,10 | | | | 59 | 130 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 341 | 02/09/93 16:00 | 7,8 | 23,4 | 6 | 12 | | 39,0 | 1,58 | 274,6 | 3,22 | 3,07 | 4,7 | -0,1 | 48,5 | 34,5 | 2,69 | 1 | 7,27 | 7,32 | 10 | 10 | 47,7 | | | 11,1 | | | 56 | 124 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 341 | 05/09/93 15:45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| ID | DAT | AM | RA | D | II | DV | EG | EPN | EPC | PN | PES | PPN | PEG | ALT | PC | IP | S | pHa | pHv | 1' | 5' | HCT | CrS | Clcr | BIL | AB | X | PO | SO | L | TA | FC | f | m | c | a | b | n | e | u | i | p | r | v | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|----------|------|------|----|----|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 439 | 07/04/95 | | | | | 0,9 | 40,0 | 26,93 | 306,9 | 3,52 | 4,04 | - | 0,4 | 52 | 38 | 2,87 | 0 | 7,34 | 7,36 | 9 | 10 | 30,2 | 0,35 | 66,86 | 2,89 | 3,8 | | | | 54 | 121 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| 439 | 07/04/95 | | | | | 4,78 | 40,0 | 26,98 | 307,0 | 3,52 | 4,04 | 14,8 | - | 0,4 | 52 | 38 | 2,87 | 0 | 7,34 | 7,36 | 9 | 10 | 30,2 | 0,35 | 66,86 | 2,89 | 3,8 | | | 54 | 121 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| 440 | 19/10/95 | 5 | 15,0 | 3 | 18 | | 33,0 | 0,44 | 231,4 | 2,06 | 2 | 2,9 | 0,1 | 44 | 31,5 | 2,35 | 1 | 7,31 | 7,35 | 9 | 10 | 38,3 | 0,6 | 24,93 | 10,5 | | | | 3 | 51 | 136 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| 440 | 21/10/95 | | | | | 1,54 | 33,0 | 2,68 | 233,7 | 2,06 | 2 | 2,9 | 0,1 | 44 | 31,5 | 2,35 | 1 | 7,31 | 7,35 | 9 | 10 | 38,3 | 0,6 | 24,93 | 10,5 | | | | 3 | 51 | 136 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| 441 | 28/04/95 | 7,5 | 22,5 | 10 | 12 | | 39,0 | 1,32 | 274,3 | 3,30 | 3,41 | -3,3 | 0,1 | 49 | 35 | 2,90 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | | 0,6 | 36,75 | | | | | 46 | 127 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| 441 | 03/05/95 | | | | | 1,31 | 39,0 | 6,31 | 279,3 | 3,30 | 3,41 | -3,3 | 0,1 | 49 | 35 | 2,90 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | | 0,6 | 36,75 | | | | | 46 | 127 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 441 | 03/05/95 | | | | | 5,39 | 39,0 | 6,36 | 279,4 | 3,30 | 3,41 | -3,3 | 0,1 | 49 | 35 | 2,90 | 1 | 7,34 | 7,37 | 9 | 10 | | 0,6 | 36,75 | | | | | 46 | 127 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 442 | 25/09/95 | 10 | 30,0 | 4 | 12 | | 39,0 | 8,13 | 281,1 | 3,99 | 3,75 | 6,0 | 1,9 | 52 | 35,5 | 2,67 | 1 | 7,41 | 7,49 | 9 | 10 | 47,1 | 0,3 | 78,00 | 6,2 | 3,3 | | | 57 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 442 | 27/09/95 | | | | | 0,65 | 39,0 | 10,11 | 283,1 | 3,99 | 3,75 | 6,0 | 1,9 | 52 | 35,5 | 2,67 | 1 | 7,41 | 7,49 | 9 | 10 | 47,1 | 0,3 | 78,00 | 6,2 | 3,3 | | | 57 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 442 | 27/09/95 | | | | | 6,7 | 39,0 | 10,17 | 283,2 | 3,99 | 3,75 | 6,0 | 1,9 | 52 | 35,5 | 2,67 | 1 | 7,41 | 7,49 | 9 | 10 | 47,1 | 0,3 | 78,00 | 6,2 | 3,3 | | | 57 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 442 | 28/09/95 | | | | | 0,8 | 39,0 | 10,61 | 283,6 | 3,99 | 3,75 | 6,0 | 1,9 | 52 | 35,5 | 2,67 | 1 | 7,41 | 7,49 | 9 | 10 | 47,1 | 0,3 | 78,00 | 6,2 | 3,3 | | | 57 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 443 | 04/10/93 | 4,5 | 13,5 | 1 | 12 | | 37,0 | 20,83 | 279,8 | 3,45 | 3,41 | 1,2 | 1,2 | 49 | 36,5 | 2,90 | 1 | | | | | | 48,1 | 0,55 | 40,09 | 0,6 | 3 | | 49 | 134 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 443 | 05/10/93 | 4,5 | 13,5 | 1 | 12 | | 37,0 | 21,96 | 281,0 | 3,45 | 3,41 | 1,2 | 1,2 | 49 | 36,5 | 2,90 | 1 | | | | | | 48,1 | 0,55 | 40,09 | 0,6 | 3 | | 49 | 134 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 443 | 06/10/93 | | | | | 0,6 | 37,0 | 22,45 | 281,4 | 3,45 | 3,41 | 1,2 | 1,2 | 49 | 36,5 | 2,90 | 1 | | | | | | 48,1 | 0,55 | 40,09 | 0,6 | 3 | | 49 | 134 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 443 | 06/10/93 | | | | | 6 | 37,0 | 22,50 | 281,5 | 3,45 | 3,41 | 1,2 | 1,2 | 49 | 36,5 | 2,90 | 1 | | | | | | 48,1 | 0,55 | 40,09 | 0,6 | 3 | | 49 | 134 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 444 | 22/04/94 | 3,6 | 10,8 | 1 | 26 | | 31,0 | 0,04 | 217,0 | 1,46 | 1,35 | 7,5 | -0,2 | 39 | 28,5 | 2,28 | 0 | 7,16 | | | 5 | 8 | 47,2 | 1,2 | 11,05 | 6,3 | 4 | 71 | 90,1 | 2 | 37 | 122 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 444 | 24/04/94 | 3,6 | 10,8 | 2 | 18 | | 31,0 | 1,88 | 218,9 | 1,46 | 1,35 | 7,5 | -0,2 | 39 | 28,5 | 2,28 | 0 | 7,16 | | | 5 | 8 | 47,2 | 1,2 | 11,05 | 6,3 | 4 | 71 | 90,1 | 2 | 37 | 122 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 444 | 26/04/94 | | | | | 3 | 31,0 | 3,36 | 220,4 | 1,46 | 1,35 | 7,5 | -0,2 | 39 | 28,5 | 2,28 | 0 | 7,16 | | | 5 | 8 | 47,2 | 1,2 | 11,05 | 6,3 | 4 | 71 | 90,1 | 2 | 37 | 122 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 444 | 26/04/94 | | | | | 8,27 | 31,0 | 3,42 | 220,4 | 1,46 | 1,35 | 7,5 | -0,2 | 39 | 28,5 | 2,28 | 0 | 7,16 | | | 5 | 8 | 47,2 | 1,2 | 11,05 | 6,3 | 4 | 71 | 90,1 | 2 | 37 | 122 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 445 | 05/09/96 | 6 | 18,0 | 1 | 16 | | 34,0 | 0,13 | 238,1 | 2,38 | 2,2 | 7,6 | 0,3 | 44,5 | 32,5 | 2,50 | 0 | 7,42 | 7,44 | 10 | 10 | 32,5 | 0,6 | 25,22 | 11,4 | 2 | 68,6 | 91,3 | 4 | 40,4 | 121 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 445 | 06/09/96 | 6 | 18,0 | 6 | 12 | | 34,0 | 1,26 | 239,3 | 2,38 | 2,2 | 7,6 | 0,3 | 44,5 | 32,5 | 2,50 | 0 | 7,42 | 7,44 | 10 | 10 | 32,5 | 0,6 | 25,22 | 11,4 | 2 | 68,6 | 91,3 | 4 | 40,4 | 121 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| 445 | 09/09/96 | | | | | 2,54 | 34,0 | 4,25 | 242,2 | 2,38 | 2,2 | 7,6 | 0,3 | 44,5 | 32,5 | 2,50 | 0 | 7,42 | 7,44 | 10 | 10 | 32,5 | 0,6 | 25,22 | 11,4 | 2 | 68,6 | 91,3 | 4 | 40,4 | 121 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 445 | 09/09/96 | | | | | 7,11 | 34,0 | 4,30 | 242,3 | 2,38 | 2,2 | 7,6 | 0,3 | 44,5 | 32,5 | 2,50 | 0 | 7,42 | 7,44 | 10 | 10 | 32,5 | 0,6 | 25,22 | 11,4 | 2 | 68,6 | 91,3 | 4 | 40,4 | 121 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 446 | 05/08/94 | 10,3 | 30,9 | 3 | 24 | | 40,0 | 10,43 | 290,4 | 4,45 | 4 | 10,1 | 2,7 | 54 | 36,5 | 2,54 | 1 | 7,23 | 7,39 | 9 | 9 | 47,5 | 0,93 | 26,13 | | 3 | | 71 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 446 | 08/08/94 | | | | | 1,27 | 40,0 | 13,42 | 293,4 | 4,45 | 4 | 10,1 | 2,7 | 54 | 36,5 | 2,54 | 1 | 7,23 | 7,39 | 9 | 9 | 47,5 | 0,93 | 26,13 | | 3 | | 71 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 446 | 08/08/94 | | | | | 7,86 | 40,0 | 13,47 | 293,5 | 4,45 | 4 | 10,1 | 2,7 | 54 | 36,5 | 2,54 | 1 | 7,23 | 7,39 | 9 | 9 | 47,5 | 0,93 | 26,13 | | 3 | | 71 | 120 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 447 | 21/03/95 | 7 | 21,0 | 6 | 12 | | 39,0 | 16,75 | 289,8 | 2,87 | 2,84 | 1,0 | -1,0 | 49 | 34,5 | 2,41 | 0 | | | | 9 | 9 | | | | 4 | | 60 | 133 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 447 | 24/03/95 | | | | | 0,35 | 39,0 | 19,74 | 292,7 | 2,87 | 2,84 | 1,0 | -1,0 | 49 | 34,5 | 2,41 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ANEXO II

| Paciente | PES (kg) | EG (semanas) | EPN (días) | ALT (cm) | Cr_s (mg/dl) | Cl_{cr} (ml/min/1,73m²) |
|-----------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 503 | 3,79 | 40,0 | 5,00 | 56,5 | 0,6 | 42,38 |
| 505 | 1,05 | 29,0 | 5,00 | 27,5 | 1,7 | 5,50 |
| 506 | 1,89 | 34,0 | 5,00 | 41,0 | 0,6 | 23,23 |
| 508 | 3,58 | 39,0 | 3,00 | 50,0 | 0,6 | 37,50 |
| 518 | 3,26 | 38,0 | 5,00 | 51,5 | 0,5 | 46,35 |
| 524 | 1,64 | 32,0 | 5,00 | 43,5 | 0,5 | 29,58 |
| 528 | 1,04 | 28,0 | 14,00 | 37,5 | 0,6 | 21,25 |
| 537 | 2,05 | 38,0 | 5,00 | 46,0 | 0,4 | 51,75 |
| 541 | 1,05 | 34,0 | 5,00 | 40,0 | 0,97 | 14,02 |
| 543 | 4,67 | 40,0 | 30,00 | 54,5 | 0,3 | 81,75 |
| 549 | 1,08 | 30,0 | 4,00 | 41,0 | 1,1 | 12,67 |
| 552 | 1,90 | 38,0 | 3,00 | 42,5 | 0,8 | 23,91 |
| 563 | 3,28 | 39,0 | 3,00 | 49,0 | 0,4 | 55,13 |
| 564 | 4,36 | 39,0 | 25,00 | 56,0 | 0,3 | 84,00 |
| 568 | 1,92 | 34,0 | 6,00 | 45,0 | 0,4 | 38,25 |
| 571 | 1,93 | 34,0 | 4,00 | 45,0 | 0,5 | 30,60 |
| 577 | 2,68 | 39,0 | 4,00 | 48,0 | 0,4 | 54,00 |
| 586 | 2,75 | 41,0 | 3,00 | 48,0 | 0,5 | 43,20 |
| 592 | 1,92 | 33,0 | 3,00 | 45,0 | 0,7 | 21,86 |
| 600 | 2,18 | 35,0 | 3,00 | 46,0 | 0,7 | 22,34 |
| 611 | 3,13 | 41,0 | 2,00 | 52,0 | 0,6 | 39,00 |
| 622 | 2,13 | 35,0 | 4,00 | 47,0 | 0,8 | 19,98 |
| 634 | 1,75 | 34,0 | 3,00 | 43,5 | 0,6 | 24,65 |
| 643 | 2,95 | 39,0 | 3,00 | 49,5 | 0,8 | 27,84 |
| 646 | 1,99 | 33,0 | 3,00 | 46,0 | 0,6 | 26,07 |
| 648 | 2,74 | 34,0 | 3,00 | 48,5 | 0,6 | 27,48 |
| 650 | 3,66 | 41,0 | 4,00 | 51,8 | 0,8 | 29,14 |
| 658 | 2,97 | 40,0 | 3,00 | 48,5 | 0,5 | 43,65 |
| 661 | 3,19 | 42,0 | 4,00 | 51,0 | 0,3 | 76,50 |
| 665 | 3,51 | 41,0 | 5,00 | 50,0 | 0,4 | 56,25 |

Tabla 102. Características individuales de la población de validación (N=30). ALT= altura.

| Paciente | Cobs (µg/ml) | Concentraciones predichas (µg/ml) | | | | | | | |
|----------|--------------|-----------------------------------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|----------|
| | | Mod. C1 | Mod. U1 | Mod. D7 | Mod. T17 | Mod. T23 | Mod. Q2 | Mod. Q6 | Mod. F12 |
| 503 | 0,43 | 0,26 | 0,13 | 0,05 | 0,10 | 0,19 | 0,10 | 0,20 | 0,11 |
| 503 | 8,25 | 11,10 | 10,74 | 10,03 | 9,12 | 9,43 | 9,11 | 9,42 | 8,96 |
| 505 | 1,57 | 0,00 | 0,32 | 1,39 | 0,72 | 1,72 | 0,93 | 0,99 | 0,72 |
| 505 | 10,50 | 3,34 | 3,96 | 4,98 | 6,65 | 7,74 | 6,88 | 6,94 | 7,45 |
| 505 | 1,50 | 0,00 | 0,21 | 0,89 | 0,25 | 1,38 | 0,35 | 0,47 | 0,22 |
| 506 | 0,40 | 0,02 | 0,21 | 0,62 | 0,39 | 0,39 | 0,34 | 0,34 | 0,37 |
| 506 | 9,06 | 5,53 | 6,03 | 6,36 | 7,32 | 7,34 | 7,26 | 7,24 | 7,14 |
| 508 | 0,70 | 0,26 | 0,17 | 0,11 | 0,17 | 0,26 | 0,16 | 0,31 | 0,18 |
| 508 | 8,00 | 11,24 | 11,01 | 10,46 | 9,92 | 10,19 | 9,91 | 10,23 | 9,76 |
| 518 | 0,90 | 0,22 | 0,21 | 0,18 | 0,21 | 0,21 | 0,20 | 0,25 | 0,22 |
| 518 | 11,00 | 9,62 | 9,60 | 9,22 | 9,09 | 9,13 | 9,06 | 9,15 | 8,92 |
| 524 | 0,64 | 0,02 | 0,34 | 1,16 | 0,66 | 0,26 | 0,95 | 0,28 | 0,71 |
| 524 | 11,16 | 5,68 | 6,37 | 7,11 | 8,74 | 8,24 | 9,09 | 8,21 | 9,88 |
| 528 | 0,39 | 0,00 | 0,30 | 0,30 | 0,03 | 0,14 | 0,03 | 0,02 | 0,02 |
| 528 | 6,63 | 3,05 | 3,63 | 3,52 | 5,55 | 5,85 | 5,60 | 5,51 | 6,23 |
| 537 | 0,38 | 0,14 | 0,63 | 1,33 | 1,32 | 0,42 | 1,22 | 0,52 | 1,27 |
| 537 | 7,58 | 6,14 | 6,89 | 7,49 | 7,34 | 6,31 | 7,23 | 6,40 | 7,16 |
| 541 | 0,84 | 0,01 | 0,74 | 2,36 | 1,80 | 1,61 | 1,56 | 1,27 | 1,60 |
| 541 | 8,86 | 3,78 | 4,84 | 6,38 | 6,67 | 6,50 | 6,43 | 6,12 | 6,36 |
| 543 | 1,08 | 2,58 | 1,27 | 0,32 | 0,39 | 0,72 | 0,34 | 0,57 | 0,37 |
| 543 | 4,42 | 7,90 | 6,41 | 4,81 | 4,45 | 5,00 | 4,37 | 4,75 | 4,34 |
| 549 | 0,36 | 0,00 | 0,32 | 1,40 | 0,76 | 0,69 | 0,98 | 0,51 | 0,77 |
| 549 | 9,12 | 3,63 | 4,28 | 5,29 | 6,79 | 6,74 | 7,04 | 6,51 | 7,61 |
| 552 | 1,49 | 0,14 | 0,74 | 1,87 | 1,92 | 1,47 | 1,83 | 1,58 | 1,89 |
| 552 | 9,55 | 5,92 | 6,80 | 7,86 | 7,77 | 7,32 | 7,69 | 7,41 | 7,62 |
| 563 | 0,63 | 0,22 | 0,21 | 0,19 | 0,27 | 0,17 | 0,26 | 0,23 | 0,28 |
| 563 | 9,12 | 9,62 | 9,59 | 9,25 | 8,77 | 8,60 | 8,76 | 8,69 | 8,63 |
| 564 | 0,41 | 0,29 | 0,07 | 0,00 | 0,01 | 0,02 | 0,00 | 0,01 | 0,01 |
| 564 | 8,46 | 12,58 | 11,82 | 10,30 | 9,70 | 10,10 | 9,61 | 9,90 | 9,48 |
| 568 | 0,60 | 0,09 | 0,45 | 0,96 | 0,71 | 0,34 | 0,64 | 0,36 | 0,67 |
| 568 | 4,98 | 3,70 | 4,24 | 4,69 | 5,21 | 4,78 | 5,13 | 4,78 | 5,07 |
| 571 | 0,27 | 0,02 | 0,20 | 0,69 | 0,48 | 0,22 | 0,44 | 0,26 | 0,47 |
| 571 | 6,92 | 5,82 | 6,32 | 6,75 | 7,79 | 7,46 | 7,74 | 7,47 | 7,62 |
| 577 | 0,76 | 0,19 | 0,37 | 0,59 | 0,71 | 0,31 | 0,67 | 0,40 | 0,72 |
| 577 | 6,82 | 8,14 | 8,49 | 8,55 | 8,13 | 7,61 | 8,09 | 7,71 | 7,99 |
| 586 | 0,34 | 0,19 | 0,34 | 0,52 | 0,76 | 0,53 | 0,73 | 0,63 | 0,78 |
| 586 | 6,74 | 8,14 | 8,44 | 8,46 | 7,51 | 7,25 | 7,48 | 7,34 | 7,39 |
| 592 | 1,22 | 0,02 | 0,22 | 0,81 | 0,52 | 0,40 | 0,82 | 0,44 | 0,60 |
| 592 | 10,84 | 6,19 | 6,72 | 7,25 | 8,76 | 8,64 | 9,13 | 8,64 | 9,97 |
| 600 | 0,35 | 0,02 | 0,16 | 0,49 | 0,37 | 0,39 | 0,34 | 0,41 | 0,37 |
| 600 | 7,79 | 7,28 | 7,73 | 7,99 | 8,93 | 9,00 | 8,89 | 8,97 | 8,75 |
| 611 | 1,87 | 1,13 | 1,22 | 1,29 | 1,65 | 1,62 | 1,62 | 1,82 | 1,68 |
| 611 | 6,81 | 6,73 | 6,83 | 6,74 | 6,28 | 6,28 | 6,26 | 6,46 | 6,23 |
| 622 | 1,07 | 0,15 | 0,56 | 1,15 | 0,98 | 1,17 | 0,92 | 1,12 | 0,96 |
| 622 | 9,08 | 6,43 | 7,11 | 7,61 | 8,36 | 8,61 | 8,29 | 8,52 | 8,18 |
| 634 | 0,31 | 0,02 | 0,28 | 1,10 | 0,84 | 0,45 | 0,77 | 0,51 | 0,82 |
| 634 | 7,82 | 5,82 | 6,44 | 7,20 | 8,22 | 7,78 | 8,15 | 7,82 | 8,04 |
| 643 | 0,70 | 0,20 | 0,29 | 0,37 | 0,48 | 0,67 | 0,45 | 0,71 | 0,49 |
| 643 | 7,45 | 8,88 | 9,06 | 8,92 | 8,47 | 8,78 | 8,45 | 8,79 | 8,33 |
| 646 | 0,54 | 0,02 | 0,18 | 0,65 | 0,41 | 0,24 | 0,66 | 0,29 | 0,47 |
| 646 | 10,59 | 5,82 | 6,28 | 6,70 | 8,14 | 7,93 | 8,46 | 7,95 | 9,26 |
| 648 | 0,54 | 0,03 | 0,06 | 0,12 | 0,06 | 0,09 | 0,06 | 0,10 | 0,07 |
| 648 | 7,68 | 8,01 | 8,21 | 8,12 | 9,64 | 9,78 | 9,62 | 9,77 | 9,45 |
| 650 | 0,96 | 0,25 | 0,15 | 0,09 | 0,19 | 0,40 | 0,18 | 0,43 | 0,20 |
| 650 | 8,34 | 10,95 | 10,67 | 10,09 | 8,84 | 9,29 | 8,83 | 9,30 | 8,70 |
| 658 | 0,90 | 0,20 | 0,27 | 0,37 | 0,54 | 0,39 | 0,53 | 0,50 | 0,57 |
| 658 | 9,60 | 8,51 | 8,67 | 8,58 | 7,87 | 7,69 | 7,86 | 7,80 | 7,76 |
| 661 | 0,30 | 0,21 | 0,23 | 0,22 | 0,42 | 0,14 | 0,40 | 0,21 | 0,43 |
| 661 | 7,30 | 9,32 | 9,35 | 9,04 | 7,65 | 7,19 | 7,63 | 7,29 | 7,52 |
| 665 | 0,48 | 0,23 | 0,16 | 0,10 | 0,20 | 0,18 | 0,19 | 0,22 | 0,21 |
| 665 | 9,28 | 9,99 | 9,82 | 9,31 | 8,14 | 8,12 | 8,12 | 8,16 | 7,99 |

Tabla 103. Concentraciones séricas predichas de gentamicina por los distintos modelos farmacostatísticos mediante predicción poblacional en el grupo de validación (I).

| Paciente | Cobs (µg/ml) | Concentraciones predichas (µg/ml) | | | | | | |
|----------|--------------|-----------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | | Mod. F13 | Mod. BC3 | Mod. BC9 | Mod. STS1 | Mod. STS2 | Mod. STS3 | Mod STS4 |
| 503 | 0,43 | 0,22 | 0,28 | 0,39 | 0,44 | 0,29 | 0,38 | 0,31 |
| 503 | 8,25 | 9,25 | 7,59 | 8,27 | 7,96 | 7,83 | 7,99 | 7,86 |
| 505 | 1,57 | 0,80 | 0,65 | 1,05 | 0,02 | 0,13 | 0,79 | 0,43 |
| 505 | 10,50 | 7,65 | 8,32 | 8,82 | 8,41 | 8,08 | 8,95 | 8,52 |
| 505 | 1,50 | 0,33 | 0,21 | 0,53 | 0,01 | 0,06 | 0,38 | 0,17 |
| 506 | 0,40 | 0,35 | 0,36 | 0,28 | 0,09 | 0,28 | 0,27 | 0,26 |
| 506 | 9,06 | 7,11 | 8,50 | 8,57 | 7,78 | 8,27 | 8,25 | 8,24 |
| 508 | 0,70 | 0,33 | 0,38 | 0,51 | 0,48 | 0,31 | 0,55 | 0,44 |
| 508 | 8,00 | 10,06 | 8,46 | 9,13 | 8,53 | 8,40 | 8,78 | 8,61 |
| 518 | 0,90 | 0,26 | 0,40 | 0,39 | 0,45 | 0,29 | 0,35 | 0,38 |
| 518 | 11,00 | 8,99 | 8,04 | 8,18 | 8,02 | 7,89 | 7,99 | 8,04 |
| 524 | 0,64 | 0,18 | 0,76 | 0,31 | 0,11 | 0,42 | 0,38 | 0,54 |
| 524 | 11,16 | 9,25 | 9,86 | 9,11 | 9,20 | 9,02 | 8,97 | 9,18 |
| 528 | 0,39 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,12 | 0,07 | 0,08 |
| 528 | 6,63 | 6,25 | 6,60 | 6,67 | 7,75 | 7,45 | 7,35 | 7,35 |
| 537 | 0,38 | 0,53 | 1,11 | 0,33 | 0,45 | 0,30 | 0,31 | 0,38 |
| 537 | 7,58 | 6,28 | 9,23 | 7,87 | 8,14 | 8,01 | 8,04 | 8,16 |
| 541 | 0,84 | 1,28 | 1,18 | 0,69 | 0,12 | 0,34 | 0,96 | 0,85 |
| 541 | 8,86 | 6,02 | 10,21 | 9,89 | 9,58 | 10,18 | 10,99 | 10,86 |
| 543 | 1,08 | 0,58 | 0,72 | 0,93 | 2,19 | 1,80 | 0,69 | 0,83 |
| 543 | 4,42 | 4,69 | 2,86 | 3,35 | 5,15 | 4,79 | 3,54 | 3,71 |
| 549 | 0,36 | 0,38 | 0,67 | 0,44 | 0,02 | 0,14 | 0,53 | 0,42 |
| 549 | 9,12 | 7,27 | 8,67 | 8,37 | 8,88 | 8,54 | 9,10 | 8,97 |
| 552 | 1,49 | 1,60 | 1,63 | 1,18 | 0,47 | 0,31 | 0,79 | 0,48 |
| 552 | 9,55 | 7,30 | 10,13 | 9,71 | 8,46 | 8,33 | 9,03 | 8,61 |
| 563 | 0,63 | 0,25 | 0,44 | 0,33 | 0,44 | 0,29 | 0,31 | 0,40 |
| 563 | 9,12 | 8,54 | 8,24 | 8,00 | 7,97 | 7,84 | 7,88 | 8,02 |
| 564 | 0,41 | 0,01 | 0,11 | 0,12 | 0,44 | 0,28 | 0,04 | 0,08 |
| 564 | 8,46 | 9,73 | 5,69 | 6,11 | 7,84 | 7,72 | 7,01 | 7,22 |
| 568 | 0,60 | 0,37 | 0,70 | 0,31 | 0,29 | 0,62 | 0,36 | 0,57 |
| 568 | 4,98 | 4,70 | 5,91 | 5,35 | 5,24 | 5,74 | 5,41 | 5,68 |
| 571 | 0,27 | 0,27 | 0,45 | 0,20 | 0,10 | 0,28 | 0,23 | 0,32 |
| 571 | 6,92 | 7,33 | 8,96 | 8,58 | 8,02 | 8,52 | 8,42 | 8,57 |
| 577 | 0,76 | 0,42 | 0,73 | 0,37 | 0,46 | 0,30 | 0,32 | 0,39 |
| 577 | 6,82 | 7,58 | 9,11 | 8,31 | 8,25 | 8,12 | 8,16 | 8,27 |
| 586 | 0,34 | 0,65 | 0,71 | 0,51 | 0,45 | 0,29 | 0,43 | 0,33 |
| 586 | 6,74 | 7,22 | 9,00 | 8,66 | 8,04 | 7,92 | 8,14 | 7,97 |
| 592 | 1,22 | 0,30 | 0,67 | 0,53 | 0,10 | 0,39 | 0,49 | 0,47 |
| 592 | 10,84 | 9,70 | 9,54 | 9,37 | 8,56 | 8,40 | 8,54 | 8,51 |
| 600 | 0,35 | 0,43 | 0,39 | 0,37 | 0,11 | 0,31 | 0,32 | 0,28 |
| 600 | 7,79 | 8,81 | 9,82 | 10,06 | 8,87 | 9,43 | 9,44 | 9,38 |
| 611 | 1,87 | 1,85 | 1,69 | 1,74 | 1,60 | 1,25 | 1,75 | 1,40 |
| 611 | 6,81 | 6,40 | 6,77 | 6,90 | 6,26 | 5,95 | 6,50 | 6,11 |
| 622 | 1,07 | 1,14 | 0,99 | 1,08 | 0,44 | 0,90 | 0,96 | 0,81 |
| 622 | 9,08 | 8,38 | 9,28 | 9,66 | 8,19 | 8,94 | 9,01 | 8,84 |
| 634 | 0,31 | 0,52 | 0,69 | 0,34 | 0,11 | 0,31 | 0,40 | 0,46 |
| 634 | 7,82 | 7,68 | 10,09 | 9,69 | 8,84 | 9,40 | 9,52 | 9,61 |
| 643 | 0,70 | 0,74 | 0,59 | 0,76 | 0,46 | 0,30 | 0,65 | 0,40 |
| 643 | 7,45 | 8,65 | 8,80 | 9,39 | 8,18 | 8,05 | 8,58 | 8,21 |
| 646 | 0,54 | 0,19 | 0,56 | 0,37 | 0,09 | 0,35 | 0,36 | 0,40 |
| 646 | 10,59 | 8,96 | 8,69 | 8,40 | 7,78 | 7,62 | 7,63 | 7,69 |
| 648 | 0,54 | 0,11 | 0,17 | 0,20 | 0,09 | 0,28 | 0,16 | 0,14 |
| 648 | 7,68 | 9,58 | 8,10 | 8,52 | 7,77 | 8,25 | 8,04 | 8,01 |
| 650 | 0,96 | 0,46 | 0,35 | 0,58 | 0,45 | 0,30 | 0,65 | 0,34 |
| 650 | 8,34 | 9,15 | 8,23 | 9,25 | 8,13 | 8,00 | 8,53 | 8,08 |
| 658 | 0,90 | 0,52 | 0,61 | 0,48 | 0,43 | 0,28 | 0,45 | 0,39 |
| 658 | 9,60 | 7,68 | 8,58 | 8,39 | 7,78 | 7,66 | 7,93 | 7,83 |
| 661 | 0,30 | 0,22 | 0,47 | 0,21 | 0,44 | 0,29 | 0,17 | 0,27 |
| 661 | 7,30 | 7,16 | 8,55 | 7,60 | 7,94 | 7,82 | 7,57 | 7,79 |
| 665 | 0,48 | 0,23 | 0,34 | 0,30 | 0,43 | 0,28 | 0,26 | 0,27 |
| 665 | 9,28 | 8,01 | 7,84 | 7,83 | 7,73 | 7,61 | 7,57 | 7,60 |

Tabla 104. Concentraciones séricas predichas de gentamicina por los distintos modelos farmacostadísticos mediante predicción poblacional en el grupo de validación (II).

| Paciente | Cobs (µg/ml) | Concentraciones predichas (µg/ml) | | | | | | | |
|----------|--------------|-----------------------------------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|----------|
| | | Mod. C1 | Mod. U1 | Mod. D7 | Mod. T17 | Mod. T23 | Mod. Q2 | Mod. Q6 | Mod. F12 |
| 503 | 0,43 | 0,29 | 0,22 | 0,10 | 0,13 | 0,26 | 0,12 | 0,28 | 0,13 |
| 503 | 8,25 | 9,78 | 8,72 | 8,80 | 8,61 | 8,58 | 8,65 | 8,51 | 8,68 |
| 505 | 1,57 | 0,00 | 1,88 | 2,34 | 2,06 | 1,80 | 2,02 | 2,01 | 1,97 |
| 505 | 10,50 | 7,52 | 10,21 | 9,75 | 10,17 | 10,38 | 10,09 | 10,36 | 10,10 |
| 505 | 1,50 | 0,00 | 1,44 | 1,04 | 0,65 | 1,36 | 0,66 | 0,86 | 0,61 |
| 506 | 0,40 | 0,01 | 0,33 | 0,34 | 0,29 | 0,31 | 0,22 | 0,26 | 0,27 |
| 506 | 9,06 | 6,98 | 8,77 | 8,46 | 8,69 | 8,86 | 8,60 | 8,90 | 8,29 |
| 508 | 0,70 | 0,31 | 0,30 | 0,22 | 0,26 | 0,41 | 0,24 | 0,48 | 0,24 |
| 508 | 8,00 | 9,76 | 8,60 | 8,79 | 8,78 | 8,62 | 8,86 | 8,52 | 9,01 |
| 518 | 0,90 | 0,21 | 0,32 | 0,10 | 0,12 | 0,13 | 0,11 | 0,16 | 0,14 |
| 518 | 11,00 | 10,36 | 10,84 | 10,66 | 10,52 | 10,73 | 10,43 | 10,79 | 10,08 |
| 524 | 0,64 | 0,00 | 0,73 | 0,65 | 0,53 | 0,17 | 0,72 | 0,22 | 0,63 |
| 524 | 11,16 | 8,86 | 10,90 | 10,60 | 10,87 | 10,99 | 10,85 | 11,02 | 10,90 |
| 528 | 0,39 | 0,00 | 0,75 | 0,09 | 0,01 | 0,16 | 0,02 | 0,01 | 0,01 |
| 528 | 6,63 | 3,57 | 6,20 | 5,67 | 6,45 | 6,54 | 6,42 | 6,55 | 6,52 |
| 537 | 0,38 | 0,13 | 0,53 | 1,11 | 1,07 | 0,33 | 1,07 | 0,41 | 1,15 |
| 537 | 7,58 | 6,61 | 7,45 | 7,60 | 7,45 | 7,25 | 7,42 | 7,34 | 7,28 |
| 541 | 0,84 | 0,00 | 1,13 | 1,59 | 1,37 | 1,11 | 1,35 | 1,01 | 1,71 |
| 541 | 8,86 | 5,42 | 8,53 | 8,18 | 8,33 | 8,59 | 8,17 | 8,65 | 7,74 |
| 543 | 1,08 | 1,86 | 1,15 | 0,36 | 0,40 | 0,79 | 0,35 | 0,63 | 0,37 |
| 543 | 4,42 | 6,76 | 5,41 | 4,67 | 4,42 | 4,82 | 4,36 | 4,60 | 4,33 |
| 549 | 0,36 | 0,00 | 0,60 | 0,89 | 0,55 | 0,47 | 0,66 | 0,39 | 0,61 |
| 549 | 9,12 | 5,52 | 8,82 | 8,46 | 8,85 | 8,98 | 8,80 | 9,01 | 8,81 |
| 552 | 1,49 | 0,09 | 1,57 | 1,70 | 1,89 | 1,65 | 1,80 | 1,64 | 2,00 |
| 552 | 9,55 | 7,45 | 9,31 | 9,08 | 8,94 | 9,18 | 8,77 | 9,28 | 8,47 |
| 563 | 0,63 | 0,24 | 0,29 | 0,20 | 0,26 | 0,16 | 0,24 | 0,23 | 0,27 |
| 563 | 9,12 | 9,38 | 9,18 | 9,13 | 8,97 | 8,99 | 8,95 | 9,02 | 8,83 |
| 564 | 0,41 | 0,34 | 0,17 | 0,01 | 0,01 | 0,04 | 0,01 | 0,03 | 0,01 |
| 564 | 8,46 | 10,57 | 9,09 | 9,07 | 8,98 | 8,89 | 9,01 | 8,77 | 9,07 |
| 568 | 0,60 | 0,08 | 0,61 | 0,91 | 0,70 | 0,37 | 0,65 | 0,40 | 0,67 |
| 568 | 4,98 | 3,88 | 4,76 | 4,80 | 5,11 | 4,89 | 5,08 | 4,91 | 5,05 |
| 571 | 0,27 | 0,01 | 0,22 | 0,63 | 0,48 | 0,25 | 0,47 | 0,28 | 0,47 |
| 571 | 6,92 | 6,16 | 6,80 | 6,87 | 7,24 | 7,03 | 7,27 | 7,01 | 7,30 |
| 577 | 0,76 | 0,21 | 0,46 | 0,74 | 0,77 | 0,39 | 0,75 | 0,50 | 0,75 |
| 577 | 6,82 | 7,66 | 7,23 | 7,57 | 7,50 | 7,07 | 7,56 | 7,07 | 7,62 |
| 586 | 0,34 | 0,20 | 0,36 | 0,65 | 0,75 | 0,53 | 0,75 | 0,60 | 0,77 |
| 586 | 6,74 | 7,64 | 7,16 | 7,51 | 7,20 | 6,95 | 7,23 | 6,96 | 7,23 |
| 592 | 1,22 | 0,00 | 1,28 | 0,56 | 0,65 | 0,95 | 0,84 | 1,04 | 0,69 |
| 592 | 10,84 | 8,74 | 10,59 | 10,21 | 10,49 | 10,67 | 10,48 | 10,71 | 10,60 |
| 600 | 0,35 | 0,02 | 0,19 | 0,50 | 0,42 | 0,42 | 0,41 | 0,43 | 0,41 |
| 600 | 7,79 | 7,48 | 7,78 | 7,87 | 8,16 | 8,03 | 8,21 | 7,98 | 8,27 |
| 611 | 1,87 | 1,26 | 1,59 | 1,36 | 1,69 | 1,74 | 1,63 | 1,87 | 1,70 |
| 611 | 6,81 | 6,81 | 6,89 | 6,71 | 6,44 | 6,56 | 6,37 | 6,67 | 6,32 |
| 622 | 1,07 | 0,12 | 1,02 | 1,02 | 0,98 | 1,12 | 0,88 | 1,10 | 0,95 |
| 622 | 9,08 | 7,50 | 8,87 | 8,65 | 8,87 | 9,01 | 8,79 | 9,01 | 8,64 |
| 634 | 0,31 | 0,01 | 0,33 | 0,88 | 0,69 | 0,41 | 0,71 | 0,43 | 0,73 |
| 634 | 7,82 | 6,52 | 7,62 | 7,63 | 7,94 | 7,82 | 7,96 | 7,82 | 7,93 |
| 643 | 0,70 | 0,23 | 0,40 | 0,50 | 0,55 | 0,72 | 0,52 | 0,75 | 0,53 |
| 643 | 7,45 | 8,31 | 7,79 | 7,99 | 7,93 | 7,88 | 7,97 | 7,81 | 8,02 |
| 646 | 0,54 | 0,00 | 0,45 | 0,26 | 0,26 | 0,14 | 0,47 | 0,20 | 0,40 |
| 646 | 10,59 | 8,35 | 10,31 | 10,02 | 10,25 | 10,40 | 10,20 | 10,44 | 10,27 |
| 648 | 0,54 | 0,03 | 0,09 | 0,14 | 0,12 | 0,18 | 0,11 | 0,21 | 0,11 |
| 648 | 7,68 | 7,87 | 7,76 | 7,80 | 8,24 | 8,06 | 8,32 | 7,98 | 8,47 |
| 650 | 0,96 | 0,30 | 0,30 | 0,16 | 0,22 | 0,51 | 0,20 | 0,56 | 0,22 |
| 650 | 8,34 | 9,74 | 8,76 | 8,85 | 8,53 | 8,61 | 8,56 | 8,56 | 8,54 |
| 658 | 0,90 | 0,19 | 0,47 | 0,30 | 0,44 | 0,29 | 0,41 | 0,44 | 0,49 |
| 658 | 9,60 | 9,01 | 9,47 | 9,30 | 8,93 | 9,18 | 8,82 | 9,28 | 8,47 |
| 661 | 0,30 | 0,24 | 0,29 | 0,33 | 0,43 | 0,14 | 0,41 | 0,21 | 0,44 |
| 661 | 7,30 | 8,51 | 7,76 | 7,95 | 7,50 | 7,25 | 7,51 | 7,29 | 7,47 |
| 665 | 0,48 | 0,25 | 0,21 | 0,10 | 0,15 | 0,13 | 0,14 | 0,16 | 0,17 |
| 665 | 9,28 | 9,64 | 9,35 | 9,27 | 8,82 | 8,99 | 8,74 | 9,06 | 8,48 |

Tabla 105. Concentraciones séricas predichas de gentamicina por los distintos modelos farmacostatísticos mediante predicción bayesiana en el grupo validación (I).

| Paciente | Cobs (µg/ml) | Concentraciones predichas (µg/ml) | | | | | | |
|----------|--------------|-----------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | Mod. F13 | Mod. BC3 | Mod. BC9 | Mod. STS1 | Mod. STS2 | Mod. STS3 | Mod. STS4 |
| 503 | 0,43 | 0,28 | 0,30 | 0,39 | 0,45 | 0,29 | 0,38 | 0,30 |
| 503 | 8,25 | 8,55 | 8,20 | 8,25 | 8,01 | 7,95 | 8,06 | 7,97 |
| 505 | 1,57 | 1,99 | 1,98 | 1,92 | 0,02 | 1,71 | 1,89 | 1,88 |
| 505 | 10,50 | 10,37 | 10,39 | 10,43 | 10,23 | 10,40 | 10,42 | 10,40 |
| 505 | 1,50 | 0,84 | 0,71 | 1,03 | 0,01 | 1,28 | 1,04 | 0,98 |
| 506 | 0,40 | 0,28 | 0,47 | 0,36 | 0,09 | 0,30 | 0,26 | 0,26 |
| 506 | 9,06 | 8,82 | 8,86 | 8,93 | 8,50 | 8,84 | 8,82 | 8,82 |
| 508 | 0,70 | 0,47 | 0,37 | 0,45 | 0,48 | 0,32 | 0,56 | 0,46 |
| 508 | 8,00 | 8,63 | 8,04 | 8,10 | 8,41 | 8,27 | 8,52 | 8,41 |
| 518 | 0,90 | 0,17 | 0,84 | 0,87 | 0,53 | 0,23 | 0,26 | 0,31 |
| 518 | 11,00 | 10,68 | 9,93 | 10,07 | 8,97 | 9,40 | 9,42 | 9,45 |
| 524 | 0,64 | 0,15 | 0,79 | 0,51 | 0,10 | 0,61 | 0,43 | 0,66 |
| 524 | 11,16 | 11,05 | 10,98 | 10,94 | 10,65 | 10,79 | 10,75 | 10,80 |
| 528 | 0,39 | 0,01 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,15 | 0,10 | 0,10 |
| 528 | 6,63 | 6,60 | 6,62 | 6,63 | 6,95 | 6,81 | 6,78 | 6,78 |
| 537 | 0,38 | 0,43 | 0,49 | 0,28 | 0,44 | 0,31 | 0,33 | 0,40 |
| 537 | 7,58 | 7,21 | 8,16 | 7,75 | 7,89 | 7,77 | 7,78 | 7,84 |
| 541 | 0,84 | 1,11 | 0,86 | 0,79 | 0,20 | 0,55 | 0,76 | 0,73 |
| 541 | 8,86 | 8,54 | 8,94 | 8,92 | 9,00 | 9,05 | 9,13 | 9,11 |
| 543 | 1,08 | 0,63 | 0,81 | 1,01 | 2,04 | 1,72 | 0,69 | 0,84 |
| 543 | 4,42 | 4,59 | 3,89 | 4,15 | 4,99 | 4,71 | 3,56 | 3,74 |
| 549 | 0,36 | 0,35 | 0,46 | 0,39 | 0,02 | 0,18 | 0,44 | 0,40 |
| 549 | 9,12 | 9,03 | 9,09 | 9,08 | 9,07 | 9,05 | 9,11 | 9,10 |
| 552 | 1,49 | 1,74 | 1,41 | 1,33 | 0,79 | 0,50 | 1,08 | 0,74 |
| 552 | 9,55 | 9,14 | 9,70 | 9,65 | 9,16 | 9,17 | 9,43 | 9,26 |
| 563 | 0,63 | 0,23 | 0,52 | 0,44 | 0,47 | 0,28 | 0,29 | 0,38 |
| 563 | 9,12 | 8,96 | 8,98 | 8,91 | 8,28 | 8,34 | 8,35 | 8,44 |
| 564 | 0,41 | 0,02 | 0,14 | 0,16 | 0,44 | 0,28 | 0,03 | 0,07 |
| 564 | 8,46 | 8,82 | 8,02 | 8,18 | 7,93 | 7,89 | 7,31 | 7,49 |
| 568 | 0,60 | 0,40 | 0,46 | 0,30 | 0,30 | 0,56 | 0,38 | 0,54 |
| 568 | 4,98 | 4,86 | 5,51 | 5,26 | 5,17 | 5,40 | 5,24 | 5,39 |
| 571 | 0,27 | 0,28 | 0,38 | 0,24 | 0,11 | 0,27 | 0,25 | 0,31 |
| 571 | 6,92 | 7,01 | 7,65 | 7,52 | 7,52 | 7,57 | 7,55 | 7,60 |
| 577 | 0,76 | 0,49 | 0,37 | 0,22 | 0,45 | 0,33 | 0,37 | 0,43 |
| 577 | 6,82 | 7,09 | 7,66 | 7,40 | 7,82 | 7,59 | 7,62 | 7,68 |
| 586 | 0,34 | 0,61 | 0,37 | 0,27 | 0,43 | 0,31 | 0,44 | 0,35 |
| 586 | 6,74 | 6,95 | 7,44 | 7,41 | 7,66 | 7,46 | 7,60 | 7,50 |
| 592 | 1,22 | 0,89 | 1,25 | 1,17 | 0,10 | 1,11 | 1,01 | 1,05 |
| 592 | 10,84 | 10,76 | 10,62 | 10,65 | 10,04 | 10,35 | 10,31 | 10,32 |
| 600 | 0,35 | 0,43 | 0,11 | 0,08 | 0,12 | 0,31 | 0,34 | 0,30 |
| 600 | 7,79 | 8,01 | 8,77 | 8,89 | 8,39 | 8,46 | 8,48 | 8,45 |
| 611 | 1,87 | 1,90 | 1,73 | 1,74 | 1,72 | 1,43 | 1,80 | 1,52 |
| 611 | 6,81 | 6,61 | 6,84 | 6,86 | 6,42 | 6,22 | 6,59 | 6,32 |
| 622 | 1,07 | 1,12 | 0,94 | 0,88 | 0,54 | 0,97 | 0,99 | 0,89 |
| 622 | 9,08 | 8,96 | 9,19 | 9,32 | 8,64 | 9,05 | 9,06 | 9,00 |
| 634 | 0,31 | 0,45 | 0,48 | 0,35 | 0,12 | 0,30 | 0,38 | 0,41 |
| 634 | 7,82 | 7,80 | 8,36 | 8,26 | 8,28 | 8,32 | 8,38 | 8,39 |
| 643 | 0,70 | 0,75 | 0,45 | 0,44 | 0,46 | 0,32 | 0,65 | 0,42 |
| 643 | 7,45 | 7,86 | 7,71 | 8,03 | 7,98 | 7,81 | 8,14 | 7,92 |
| 646 | 0,54 | 0,15 | 0,65 | 0,50 | 0,07 | 0,56 | 0,35 | 0,49 |
| 646 | 10,59 | 10,48 | 10,30 | 10,31 | 9,53 | 9,83 | 9,78 | 9,81 |
| 648 | 0,54 | 0,20 | 0,14 | 0,13 | 0,10 | 0,29 | 0,17 | 0,15 |
| 648 | 7,68 | 8,05 | 7,79 | 8,03 | 7,74 | 7,99 | 7,87 | 7,85 |
| 650 | 0,96 | 0,56 | 0,36 | 0,55 | 0,48 | 0,31 | 0,67 | 0,35 |
| 650 | 8,34 | 8,59 | 8,36 | 8,42 | 8,18 | 8,10 | 8,47 | 8,15 |
| 658 | 0,90 | 0,45 | 0,82 | 0,74 | 0,50 | 0,26 | 0,44 | 0,37 |
| 658 | 9,60 | 9,13 | 9,31 | 9,24 | 8,37 | 8,56 | 8,68 | 8,64 |
| 661 | 0,30 | 0,21 | 0,38 | 0,20 | 0,43 | 0,30 | 0,17 | 0,28 |
| 661 | 7,30 | 7,24 | 7,41 | 7,34 | 7,78 | 7,64 | 7,48 | 7,63 |
| 665 | 0,48 | 0,17 | 0,44 | 0,42 | 0,45 | 0,26 | 0,22 | 0,24 |
| 665 | 9,28 | 8,94 | 8,88 | 8,89 | 8,09 | 8,21 | 8,17 | 8,19 |

Tabla 106. Concentraciones séricas predichas de gentamicina por los distintos modelos farmacostatísticos mediante predicción bayesiana en el grupo de validación (II).