

COADMINISTRACION DE LA GENTAMICINA SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LA CEFTRIAXONA

Master Gonzalo Dávila del Carpio, Q.F. Enver Cary Tito, Q.F. Rafael Araoz Cuentas

Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica de Santa María

Key words

Ceftriaxone,
Gentamicin,
Pharmacokinetic,
Bioavailability,
Clearance,
Therapeutic range.

Palabras Clave

Ceftriaxona,
Gentamicina,
Farmacocinética,
Biodisponibilidad,
Clearance, Rango
terapéutico.

Doi

10.35286/veritas.v9i1
.74

Resumen

La administración combinada de agentes antimicrobianos es usada frecuentemente en la práctica clínica para incrementar la eficacia terapéutica, la cual puede mejorarse ampliando el espectro antimicrobiano con la interacción sinérgica de una combinación específica de fármacos como es el caso de la Asociación de ceftriaxona con gentamicina. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos K , $t_{1/2}$, AUC_{0-24} , AUC_{0-7} , V_d , Cl_{ow} y Cl_{com} , de la ceftriaxona sola y de la ceftriaxona coadministrada con gentamicina en 10 personas voluntarias aparentemente sanas, las cuales fueron estandarizadas con similares condiciones. Este estudio experimental aleatorio cruzado tuvo un diseño con autocontroles y doble ciego, de dosis única, en tres periodos y 2 tratamientos: uno consistente en la administración IV de 1 g de ceftriaxona, seguido de tres semanas de «wash-out» y el otro en la administración por vía IV de 1 g de ceftriaxona junta con 160 mg de gentamicina. El orden del tratamiento fue determinado al azar. Luego de la administración de los fármacos, se tomaron muestras sanguíneas a tiempos predeterminados. La determinación de concentraciones plasmáticas de ceftriaxona se realizó por HPLC en fase reversa por apareamiento iónico según el método de Granich & Krogstad modificado; se utilizó una bomba programable La ChromO L-7100 (Hitachi), una columna LiChrocart 125-4 LiChrospher 0100 RP-8, un detector UV-Vis LaChromO L-7400 y un integrador Hitachi D-7500. Con los resultados obtenidos se procedió a construir perfiles de biodisponibilidad de concentración plasmática vs. tiempo, encontrándose que el fármaco según un MAIC y se calcularon por regresión lineal los parámetros farmacocinéticos y de biodisponibilidad. Los datos obtenidos fueron comparados estadísticamente mediante las pruebas de t-student, prueba de los signos y de los rangos signados de Wilcoxon. La gentamicina afectó significativamente el clearance total de la ceftriaxona, con una $p = 0,0453$ ($p < 0,05$), al parecer por una competencia a nivel de excreción entre ambos fármacos. También se proyectó una ecuación matemática que nos permitirá calcular el intervalo de dosificación (8), en el que debe administrarse la Asociación, para asegurar que las concentraciones plasmáticas se encuentren dentro del rango terapéutico, por encima de la concentración mínima efectiva (CME).

Abstract

The effects of Gentamicin, an aminoglycoside antibacterial, on the pharmacokinetic parameters of ceftriaxone, a third generation cephalosporine, were evaluated in ten healthy volunteers. The first stage of kinetic study was carried out giving ceftriaxone alone (1 g intravenously bolus), a second stage of wash out for three weeks was carried, and the last stage of Ceftriaxone combined with Gentamicin. We developed a high-performance liquid chromatographic assay to measure ceftriaxone in serum. Ion pairing was used because ceftriaxone is a relatively polar compound which is poorly retained on C18 columns, which produces trailing peaks in the absence of ion-pairing agents. A no significant difference in (k), ($t_{1/2}$), AUC_7 , AUC_{0-24} , V y Cl_{ax} ; was observed in group of volunteers. The total Body Clearance of Ceftriaxona was altered in presence of Gentamicin ($p=0.0453$). A mathematic equation was obtained for calculate the dosage interval (8) that will just maintain the serum drug concentrations into the therapeutic range, above the minimum effective drug concentration.

Introducción

La administración de combinaciones de agentes antimicrobianos es usada frecuentemente en la practica clínica para incrementar la eficacia terapéutica, la que puede mejorarse ampliando el espectro antimicrobiano en el tratamiento, con el objeto de prevenir la aparición de cepas resistentes, reducir la toxicidad, eliminar microorganismos multirresistentes yod para mejorar la eliminación de la bacteria explotando la interacción sinérgica de una especifica combinación de fármacos (1, 2, 3). Para asegurar una interacción sinérgica entre fármacos *in vivo*, es necesario que ambas drogas estén presentes en el sitio de infección en concentraciones suficientes y por un adecuado periodo de tiempo (4, 5, 6, 7).

La Ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación, ampliamente difundida en la práctica clínica en nuestro médico. Es usada para el tratamiento de infecciones de huesos y cartílagos, endocarditis, infecciones intraabdominales, meningitis, otitis media, infecciones respiratorias y sepsis. La Ceftriaxona es usada en combinación con aminoglucósidos para el tratamiento de sepsis causada por *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coil*, *H. influenzae* a *K. pneumoniae* (8, 9).

Existen datos comprobados *in vitro* y en determinadas condiciones, que las interacciones pueden resultar en sinergismo, antagonismo o indiferencia. La causa sugerida es una probable interacción química de mutua inactivación; así, los aminoglucósidos o quinolonas fluoradas (drogas basucas deciles) podrían ser químicamente inactivadas por penicilinas (drogas ácidos débiles) (10).

El presente estudio busca aclarar este panorama, *in vivo*, y de esta manera poder determinar las posibles interacciones que pudieran ocurrir a nivel farmacocinético entre la Ceftriaxona y la Gentamicina, ASociacion bastante difundida en nuestro media, para lo cual se evaluarón los parámetros farmacocinéticos de la Ceftriaxona sola y cuando es coadministrada con Gentamicina.

Este trabajo también nos permitirá hater proyecciones en el campo de la Farmacocinética Clínica, puesto que plantaremos las ecuaciones matemáticas respectivas para cada tratamiento, que nos permitan calcular el tiempo necesario para volver a administrar una nueva dosis (intervalo de dosificación -6) y asegurar que las concentraciones plasmáticas se encuentren

dentro del tango terapéutico, por encima de la concentración mínima efectiva (CME), buscando siempre el efecto terapéutico.

Material y Métodos

Población de estudio: Se trabajo con 10 sujetos voluntarios aparentemente sanas, que constituyeron una población homogénea desde el punto de vista de edad y del índice de masa corporal, que no estuvieron recibiendo meditación durante la época de estudio y sin historial de tabaquismo e ingesta de alcohol.

El diseño cruzado del estudio sobre un grupo único, donde cada sujeto constituye su propio testigo, permite reducir la importancia del temario de la muestra.

Diseño del estudio: este es un estudio con autocontroles, aleatorio cruzado, doble ciego, de dosis única, con dos tratamientos, tres periodos y con un tiempo de wash-out (limpieza) de tres semanas entre los dos periodos (Tabla No 1). Los dos tratamientos fueron administrados al mismo sujeto con el objeto de eliminar la variación interindividual de respuesta frente a los fármacos. Los dos tratamientos fueron: Ceftriaxona (CTX) sola y Ceftriaxona asociada a Gentamicina (CTX + GTM).

Todos los voluntarios estuvieron en ayunas por lo menos ocho horas antes del estudio. En ningún momento de Las dos etapas (de recolección de muestras) del estudio se permitió a los voluntarios beber jugo de toronja, alcohol, te, café a gaseosas.

Tabla 1: Diseño del Estudio en los Voluntarios

Tabla 1: Diseño del Estudio en los Voluntarios

Voluntarios	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
001	CTX	Wash-out	CTX+GTM
002	CTX+GTM	WO	CTX
003	CTX	WO	CTX+GTM
004	CTX+GTM	WO	CTX
005	CTX	WO	CTX+GTM
006	CTX +GTM	WO	CTX
007	CTX	WO	CTX+GTM
008	CTX +GTM	WO	CTX
009	CTX	WO	CTX+ GTM
010	CTX +GTM	WO	CTX

Consideraciones bioéticas: Todos los protocolos del estudio se basaron en la Declaración de Helsinki, a través de los cuales recibieron información oral y escrita del estudio y de los posibles efectos adversos que podrían presentarse, así como los riesgos de toxicidad frente a los fármacos utilizados y firmaron su consentimiento informado antes de entrar en el estudio.

- **Muestreo:** A cada sujeto se le inyecte 1 g declarado de Ceftriaxona Sódica (producto Genérico «Ceftriaxona» de Laboratorio Terapéutico Boliviano S.A.) 6 1 g declarado de Ceftriaxona Sedica asociada a una administración reciente de 160 mg. de Gentamicina, en bolus intravenoso, de acuerdo a la distribución aleatoria cruzada. Luego de esto se les colocó un candado de heparina en el antebrazo, y las muestras sanguíneas se recibieron en tubos con anticoagulante EDTA al 1/1000 a las 0,5-1-2-4-6-8-10-12-16 y 24 horas después de la administración. El plasma fue separado dentro de las dos horas siguientes y fue almacenado a -4°C hasta el día del análisis.

Determinación de concentraciones plasmáticas de Ceftriaxona: El análisis de Ceftriaxona por HPLC se base en el método de Granich & Krogstad modificado (11). El análisis cromatográfico se realizó con un equipo de cromatografía constituido de una bombe programable para HPLC LaChrom® L-7100 (Hitachi), una columna LiChoCART® 125-4 LiChrosper®100 RP-8, un Detector UV-VIS LaChrom® L-7400 y un integrador Hitachi D-7500.

La fase móvil consistió de 3 gramos de bromuro de hexadecil trimetilamonio, 10 ml de buffer fosfato de potasio (pH = 7.0), 600 ml de acetonitrilo grado HPLC y enrasada con agua destilada hasta 1 L. El análisis se llevó a cabo a temperatura ambiente y a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min, La Ceftriaxona fluye aproximadamente a los 5 minutos bajo esas condiciones.

Las muestras para el análisis fueron desproteinizadas por el método de metanol en frío.

La curva de calibración fue construida con un estándar de Ceftriaxona donado por laboratorios Terapéutica Boliviana S.A. (con su respectivo certificado de análisis),

utilizando cuatro diferentes concentraciones y el método utilizado fue validado, demostrando exactitud y precisión. La ecuación de regresión lineal encontrada fue la siguiente: $y = 4421,68 + 2286,07 x$

Cálculos Farmacocinéticos (6, 12, 13, 14): se graficaron los perfiles de biodisponibilidad del «log concentración plasmática de CTX vs. tiempo» y se realizó el análisis de regresión lineal para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos básicos, tales como la constante de velocidad de eliminación (K), la $C_{p_{n}}$, (C_{p0}) fue determinada por extrapolación y el tiempo de vida media $t_{1/2}$ se calculó de acuerdo al orden cinético establecido para Ceftriaxona en este estudio (primer orden, $t_{1/2} = 0,693/K$). Además se determine el Clearance sistémico ($CL = K \cdot V_d$), y el volumen aparente de distribución $V_d = D_0 / K \cdot AUC$

El AUC_{0-24} se estimó por medio de la regla trapezoidal y el AUC_0 , de la ecuación anterior,

Se determine la Biodisponibilidad relativa de ambos tratamientos, comparando las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo.

Se hizo un análisis compartimental de los perfiles de biodisponibilidad de la CTX administrada sola y de la asociación CTX + GTM, encontrándose en todos los casos coeficientes de correlación por encima de $r = 0,99$, lo cual permite demostrar que se trata de Modelos Abiertos de un Compartimiento (MA1C), cuya expresión matemática que describe la farmacocinética luego de la administración IV de un fármaco, asumiendo una cinética de primer orden es:

Análisis estadístico: para la comparación de todos los parámetros farmacocinéticos se usaron las pruebas para datos apareados: t-student, prueba de los Signos, o de los Rangos signados de Wilcoxon. Todos los resultados se expresaron como medias desviación estándar. Las diferencias se consideraron significativas si el valor $p < 0,05$. Para el cálculo de los valores estadísticos se use el programa G-Stat (Glaxo SmithKline 2003).

Resultados

Se construyeron las curvas de concentración plasmática de Ceftriaxona (ug/ml) vs. tiempo (horas) para cada voluntario sano en cada uno de los periodos de tratamiento, y se calcularon los parámetros Farmacocinéticos ($t_{1/2}$, K , V_d , CIT).

Los niveles plasmáticos promedio de Ceftriaxona para cada régimen de administración, en cada tiempo de muestreo se presentan en la tabla N° 2 y las curvas del perfil de biodisponibilidad de concentración plasmática promedio vs. el tiempo se presentan en la figura N° 1, donde además apreciamos claramente que el fármaco sigue un comportamiento correspondiente a un MAIC.

En la tabla N° 3 se aprecia un resumen de todos los parámetros farmacocinéticos calculados para ambos tratamientos, CTX y CTX + GTM, para cada uno de los sujetos en estudio.

Luego se puede apreciar en la figura N° 2, un diagrama de caja y líneas que representa al valor promedio del CIT , donde se ilustra el rango de todos los datos implicados en la distribución, colocando dentro de la caja el 50% de estos datos.

Tabla 2: Niveles Plasmáticos promedio de Ceftriaxona (ug/mL) para cada regimen en cada tiempo de muestreo

Tiempo (Horas)	Régimen 1 (CFTX) 1 DE	Régimen 2 (CFTX + GENT) 1 DE
0.5	120.49 ± 15.29	123.93 ± 14.20
1	111.27 ± 14.02	116.45 ± 13.52
2	95.79 ± 15.52	98.48 ± 14.33
4	79.16 ± 13.90	81.39 ± 11.21
6	62.94 ± 12.42	64.29 ± 9.15
8	50.64 ± 11.47	53.56 ± 7.69
10	40.51 ± 7.47	44.79 ± 6.87
12	31.26 ± 7.74	35.92 ± 6.16
16	22.17 ± 5.66	23.36 ± 4.80
24	10.30 ± 3.72	11.29 ± 3.33

Figura 1. Perfiles de Biodisponibilidad de concentración plasmática promedio vs. tiempo para cada una de las formulaciones

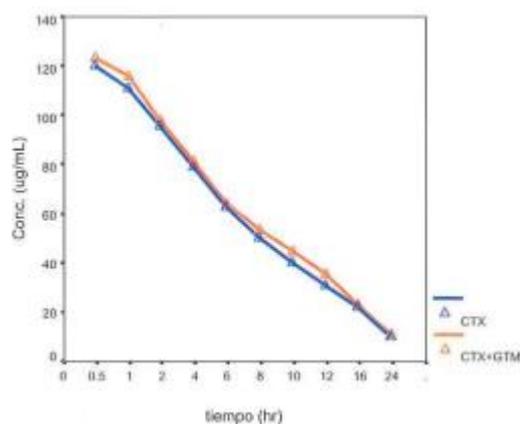


Tabla 3: Para metros Farmacocineticos para cada sujeto de acuerdo a cada tratamiento (n=10)

SUJETO	CEFTRIAXONA							CEFTRIAXONA MAS GENTAMICINA						
	ug.hr/mL	hr ⁻¹	$t_{1/2}$ hr	AUC_0^{∞} ug.hr/mL	Cp_{max} ug/mL	V_D Litros	Cl_T L/hr	AUC_0^{∞} ug.hr/mL	k hr ⁻¹	$t_{1/2}$ hr	AUC_0^{∞} ug.hr/mL	Cp_{max} ug/mL	V_D Litros	Cl_T L/hr
1	884.04	0.1104	6.28	954.48	105.37	9.49	1.05	887.89	0.1107	6.26	957.72	106.02	9.43	1.04
2	844.80	0.1288	5.38	871.12	112.20	8.91	1.15	927.94	0.1074	6.45	1006.92	108.14	9.25	0.99
3	895.87	0.1081	6.41	968.66	104.71	9.55	1.03	999.52	0.1150	6.03	1151.59	132.43	7.55	0.87
4	1086.62	0.1067	6.49	1162.36	124.16	8.06	0.86	1189.71	0.0989	7.01	1304.37	129.12	7.74	0.77
5	1362.61	0.0975	7.11	1485.14	144.81	6.91	0.67	1372.82	0.0956	7.25	1518.84	145.20	6.89	0.66
6	808.35	0.1150	6.03	927.44	106.66	9.38	1.08	1052.34	0.1064	6.51	1155.88	122.99	8.13	0.87
7	1099.77	0.1012	6.85	1210.07	122.46	8.17	0.83	1241.96	0.1000	6.93	1371.93	137.18	7.29	0.73
8	1114.50	0.0851	8.14	1267.76	107.89	9.27	0.79	1130.55	0.0988	7.01	1244.34	122.94	8.13	0.8
9	1208.96	0.0920	7.53	1355.81	124.74	8.02	0.74	1179.95	0.1014	6.83	1209.96	122.69	8.15	0.83
10	1218.39	0.1120	6.19	1290.44	144.54	6.92	0.77	1140.83	0.0917	7.56	1293.15	118.58	8.43	0.73
S.D.	185.91	0.0124	0.80	208.28	15.26	1.01	0.17	147.97	0.0072	0.46	166.17	12.14	0.80	0.12

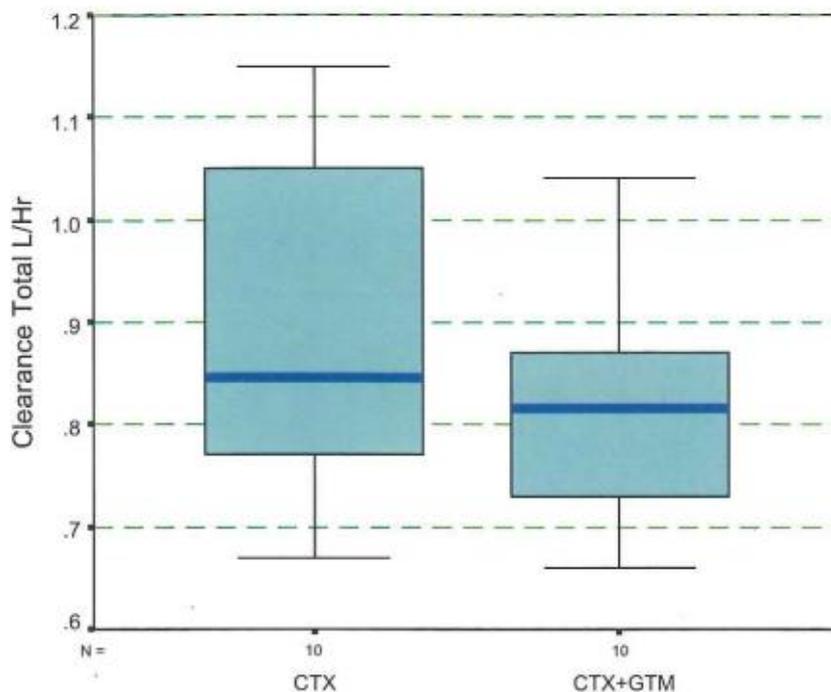


Fig 2: Efecto de la Administration de Gentamicina sobre el Clearance total (L/Hr) de la Ceftriaxona

Las gráficas de caja y líneas se utilizaron para ilustrar ciertas ubicaciones en la distribución de datos y en el caso del CIT se observó que hay algunos datos extremos que van a favor del primer y tercer cuartiles, pero en todas las distribuciones se observa que cualquiera de las

medias de ambos grupos en comparación, están una en el rango de la otra.

La Biodisponibilidad relativa de la Ceftriaxona administrada conjuntamente con Gentamicina es de 1.06 \pm 106 % comparada con la administración en solitario de Ceftriaxona.

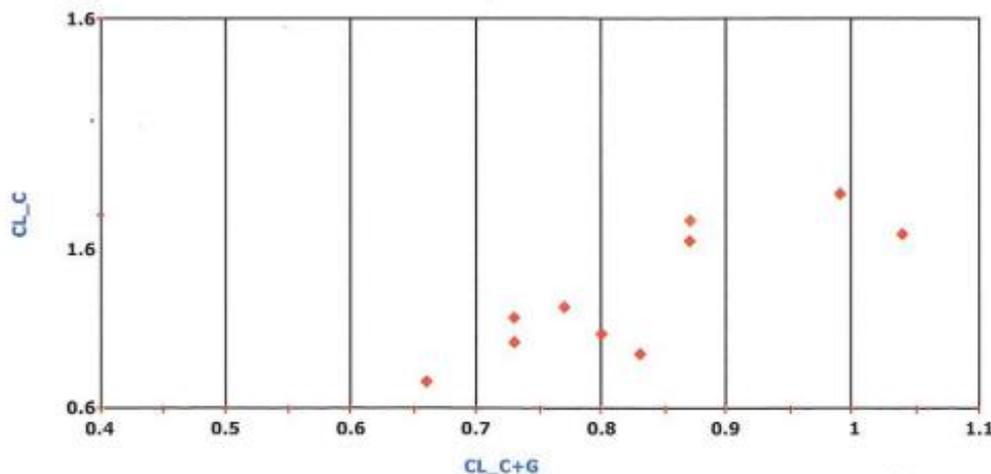


Fig 3: Concordancia intra-sujeto para Clearance total (L/Hr)

Hecha la evaluación a través de los datos de dispersión para ambos tratamientos, se puede apreciar que existe una buena concordancia intra-sujeto para los parámetros farmacocinéticos (ejemplo: figura N° 3 del CIT)

y en algunos casos como en AUCD₀₋₁₂ y el AUC₀₋₁₂ existen puntos demasiado alejados de la nube de datos, pero al no haber error experimental se incluyeron en análisis final.

Observamos que para todos los parámetros, la distribución es normal tomando en cuenta las pruebas de asimetría, curtosis, test de Kolmogorov Smirnov y valores de p Lilliefors corregidos.

- Contrastar si hay Diferencias:

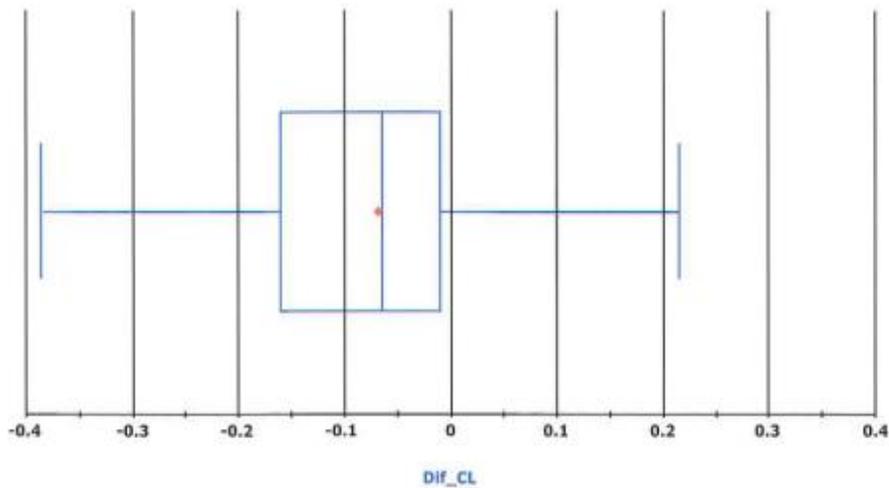


Fig. 4: Diferencia en Clearance total

La figura N° 4 muestra como ejemplo la comparación entre las medias poblacionales de los valores de clearance total en ambos tratamientos, habiéndose encontrado un valor

de $p = 0,0453$ ($p < 0,05$), apreciándose una diferencia estadísticamente significativa. Los demás parámetros farmacocinéticos no muestran diferencias estadísticamente significativas.

- Proyección de ecuación para calcular el intervalo de dosificación (8): teniendo en cuenta que la Ceftriaxona administrada sola y en asociación con la Gentamicina, sigue una cinética de primer orden y se ajusta a un MA1C y considerando los parámetros farmacocinéticos encontrados para la Ceftriaxona en el presente

trabajo, podemos calcular el tiempo «t», Fuego del cual la concentración plasmática de la CTX caerá por debajo de la CME (de acuerdo al rango terapéutico deseado), y establecer por consiguiente el intervalo de dosificación, τ , que nos asegurará mantenernos por encima de la concentración mínima efectiva y asegurar el éxito terapéutico:

$$\left(\log \frac{C_p}{C_p} \right) 2,303 - K$$

Donde el valor de C_p r viene a corresponder al valor de la concentración mínima efectiva (CME)

deseado y la C_{po} es la C_{pna} , la cual es encontrada por extrapolation a través de una regresión lineal.

$$CTX \quad \frac{(\log \frac{C_p}{119,75 \text{ ug/ml}}) 2,303}{-0,1060 h^{-1}} = t$$

$$CTX + GTM \quad \frac{(\log \frac{C_p}{124,52 \text{ ug/ml}}) 2,303}{-0,1026 h^{-1}} = t$$

Discusión

La comparación de los parámetros

farmacocinéticos volumen aparente de distribución, la constante de velocidad de eliminación, el tiempo de vida media y la concentración plasmática máxima entre ambos tratamientos, CTX sola y CTX coadministrada con GTM, no fue estadísticamente significativa.

El volumen de distribución es un parámetro que está relacionado con factores tales como distribución tisular, metabolismo celular desconocido o unión a proteínas plasmáticas y titulares y no tiene que ver con la vía de eliminación..

En cuanto a la concentración máxima si bien sus medias no están del todo solapadas, lo cual se ve por el ligero incremento con el cambio de régimen, esto podría explicarse porque al

encontrarse parte de las proteínas plasmáticas ocupadas por la Gentamicina, aumentaría la fracción Libre de la Ceftriaxona. De todos modos la diferencia tampoco fue significativa.

La comparación de las AUCs de concentración plasmática vs. tiempo, no hablan a favor de ninguna interacción; los valores de Biodisponibilidad Relativa de la asociación respecto a la del fármaco solo (106%) no manifiestan aparentemente diferencias porcentuales. La comparación visual en cuanto a la distribución de las AUCs promedio muestran un solapamiento de las curvas, poniendo de manifiesto la ausencia de diferencias. Finalmente la prueba estadística reafirma esta situación en el análisis de las diferencias de medias apareadas ($P > 0,05$). Sin embargo, la aparente diferencia encontrada podría explicarse por el hecho que ambos fármacos se excretan principalmente por excreción renal en forma inalterada (49% para la Ceftriaxona y en aproximadamente un 90% para la Gentamicina), predominando el proceso de filtración glomerular, lo que podría originar una competencia por el mismo mecanismo de eliminación y hacer que las concentraciones plasmáticas de CTX se incrementen ligeramente, originando que el área bajo la curva (AUC) de la Asociación, también sea mayor.

La diferencia significativa en el Clearance Total a favor de la administración de Ceftriaxona sola nos permite correlacionar, también sería explicada por el hecho anterior. Los parámetros tiempo de vida media y Clearance total están en relación inversa, especialmente en Cefalosporinas: esta última correlación documentada, se asocia también al aumento de unión a proteínas con el consecuente aumento del tiempo de vida media y disminución del clearance total, pero esta relación está ausente en drogas que tienen un buen porcentaje de excreción biliar y además no se han tratado las uniones a proteínas plasmáticas en este estudio. De todas maneras, la diferencia significativa encontrada nos debe dar una alerta de que esta Asociación disminuye la depuración de la CTX, hecho en el que también puede contribuir una vía de eliminación saturada, lo que debe obligar a monitorear cuidadosamente a los pacientes a los que se administre CTX + GTM, fundamentalmente con controles de función renal a través de pruebas de clearance de creatinina.

Las ecuaciones formuladas en base a los parámetros farmacocinéticos encontrados a partir de este estudio, se constituyen en una importante herramienta en el campo de la Farmacocinética Clínica, para poder calcular el tiempo luego del cual las concentraciones plasmáticas caerán por debajo de la CME, y así determinar el tiempo de intervalo de dosificación, o, al cual debe administrarse una nueva dosis tanto de la Asociación CTX + GTM, así como de la CTX sola, de manera que aseguremos permanentemente una concentración adecuada dentro del rango terapéutico.

Estas ecuaciones serán de gran ayuda para el monitoreo planteado.

El valor de la CME a utilizar podrá encontrarse reportado en la literatura para la CTX, según sean los gérmenes causantes de la patología del paciente, y de no encontrarse se podrán utilizar datos de concentraciones inhibitorias mínimas determinadas «in vitro» para una determinada cepa infectante.

Las consecuencias teóricas de este estudio deben, de todas maneras, promover la terapéutica de combinación antimicrobiana en condiciones de monitoreo de concentraciones plasmáticas. No se ha visto ausencia de diferencias en este estudio, solamente se ha rechazado diferencias significativas, además que esto viene sustentado por series de casos, lo que significa que se desconoce el efecto de esta combinación por ejemplo en pacientes con disfunción renal o hipoproteinemias.

Los profesionales de la salud que buscan resultados en su población más cercana, pueden ahora tener la certeza de que esta combinación no es peligrosa a bajas concentraciones, o mejor aun, no significa peligro cuando se conoce la farmacocinética del fármaco en cuestión. Esto podría ir de la mano con las afirmaciones que se hacen sustentadas en estudios «in vitro», de que las cefalosporinas al romper la pared celular facilitan la entrada de los aminoglucósidos, edemas de todos los estudios que dieron positivo a un sinergismo.

Más nunca esta demás un monitoreo de concentraciones plasmáticas sobre todo cuando el paciente tiene sus funciones de eliminación afectadas.

Conclusiones

EXISTE diferencia estadística significativa en el Clearance total del organismo de Ceftriaxona cuando se administra sola y cuando se coadministra junto con Gentamicina.

Se proyectaron las ecuaciones para calcular el tiempo luego del cual las concentraciones plasmáticas de Ceftriaxona, administrada sola y asociada con Gentamicina, caerán por debajo de las concentraciones mínimas efectivas, lo que permitirá un mejor monitoreo de los pacientes.

Referencias

1. BARRIERE S.L. 1992. «Bacterial resistance to beta-lactams, and its prevention with combination antimicrobial therapy». *Pharmacotherapy* 12:397-402.
2. SCHIMPF S.C. 1993. «Gram-negative bacteremia». *Support Care Cancer* 1:5-18.
3. SHLAES D.M, BINCZEWSKI B. and RICE L.B. 1993. «Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host». *Clin Infect Dis* 17:S527-5536.
4. DEN HOLLANDER J.G, MOUTON J,W and VERBRUGH H.A. 1998. «Use of pharmacodynamic parameters to predict efficacy of combination therapy by using fractional inhibitory concentration kinetics». *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 42:744-748
5. JOIN-LAMBERT O, MAINARDI J.L, CUVELIER C, DAUTREY S, FARINOTTI R, FANTIN B. and CARBON C. 1998. «Critical importance of in vivo amoxicillin and cefotaxime concentrations for synergy in treatment of experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 42:468-470.
6. LEON SHARGEL & ANDREW B. C. 1993. «Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics», Third ed. Apleton & Lange. USA.
7. MOUTON J.W, VAN OGTROP M.L, ANDES D. and CRAIG W.A. 1999. «Use of Pharmacodynamic indices to predict efficacy of combination therapy in vivo». *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 43:2473-2478.
8. GOODMAN & GILMAN. 2003. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Decima edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, Mexico.
9. ZAMORA MARIN R. 1998. «Cefalosporinas». España. *Acta Medica* 8(1):40-7
10. DAWN M. BOOTHE. 2000. «Optimizing antibacterial therapy for small animals using the professional flexible label» College of Veterinary Medicine, Texas A&M University
11. GRANICH G. and KROGSTAD D..J. 1987. «Ion pair high-performance liquid chromatographic assay for ceftriaxone». *Antimicrobial. Agents Chemotherapy*. 3:385-388.
12. WAGNER J.G. 1983. Farmacocinética Clínica. Editorial Reverte S.A. Barcelona - España.
13. PAZO CARRACEDO S. 2001. Farmacocinética de los Medicamentos. Ediciones Diaz de Santos S.A. Madrid - España.
14. GIBALDI M. y PERRIER DONALD. 2004. Farmacocinética. Editorial Reverte S.A. Barcelona - España.

Correspondencia

Gonzalo Davila del Carpio. Correo electrónico: gdavilad@ucsm.edu.pe