

## Comparación de concentración mínima inhibitoria y concentración plasmática de cefalotina mediante un modelo matemático

### Comparison of the minimal inhibitory concentration and the plasma cephalotin concentration through a mathematical model

MSc. Julian Javier Martínez Zambrano, Lic. Milena María Pacheco Moreno, Lic. Ivone Rada Ospino

Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el uso de fármacos fuera de rangos terapéuticos es un problema hospitalario, pues pocas veces se tienen en cuenta parámetros antropométricos del paciente, determinantes en las concentraciones del medicamento.

**Objetivo:** aplicar un modelo matemático basado en parámetros del paciente, para determinar las posibles concentraciones plasmáticas de cefalotina y compararlas con las concentraciones mínimas inhibitorias de los microorganismos aislados.

**Métodos:** se seleccionó un grupo de pacientes del sexo masculino entre 18 y 50 años de edad con tratamiento profiláctico posquirúrgico con cefalotina. Se recopiló la información: dosis de cefalotina, peso, talla, edad, hematocrito. Se calcularon volumen extracelular, plasmático y sanguíneo según el modelo informado por Hedin. Luego se calculó la concentración plasmática de cefalotina usando el modelo propuesto en el presente estudio y se comparó con la concentración mínima inhibitoria de los microorganismos aislados.

**Resultados:** se analizaron 24 pacientes con promedio de edad 32,6 años  $\pm$  8, peso de 69 kg  $\pm$  7,51, talla de 168,87 cm  $\pm$  7,10. El 56,3 % de los microorganismos presentó resistencia a concentraciones  $\geq$  32  $\mu$ g/mL. El agente más común fue *Escherichia coli* de 18 cepas aisladas. La comparación del volumen de distribución y la concentración plasmática de cefalotina calculada con el modelo informado por Hedin y el desarrollado en presente trabajo, no presentó diferencia significativa después de aplicar la prueba t de Student, con  $p < 0,05$ .

**Conclusiones:** al comparar las concentraciones teóricas de cefalotina para uso profiláctico posquirúrgico intrahospitalario, calculadas con el modelo planteado, se encontró que estas no permitieron superar la concentración mínima inhibitoria de los microorganismos aislados.

**Palabras clave:** concentración mínima inhibitoria, concentración plasmática, volumen sanguíneo, volumen plasmático, volumen extracelular.

---

## SUMMARY

**Introduction:** the use of drugs out of therapeutic ranges is a hospital problem since the anthropometric parameters of patients, which are determinants in the drug concentrations, are rarely taken into consideration.

**Objectives:** to implement a mathematical model based on the patient's parameters in order to determine the possible plasma cephalotone concentrations and to compare them with the minimum inhibitory concentrations for isolated microorganisms.

**Methods:** a group of male patients aged 18 to 50 years under postsurgical prophylactic treatment with cephalotone was selected. Data was collected on cephalotin dosage, weight, size, age and hematocrit. Extracellular, plasma and blood volumes were estimated by the Hedin's informed model. Additionally, the plasma cephalotin concentration was measured by using the model suggested in this study and then compared with the minimum inhibitory concentration for the isolated microorganisms.

**Results:** twenty four patients aged 32.6 years  $\pm$  8, weighing 69 kg  $\pm$  7.51, with size of 168.87 cm  $\pm$  7.10 were analyzed. Resistance to concentrations equal to or higher than 32  $\mu$ g/mL was observed in 56.3 % of microorganisms. The most common agent was Escherichia coli in 18 isolated strains. The comparison of the distribution volume and of the plasma cephalotin concentration estimated with the Hedin's informed model and with the model devised in the present paper did not show significant differences according to Student's t test result, with  $p < 0.05$ .

**Conclusions:** the comparison of the theoretical concentrations of cephalotone for in-hospital postsurgical prophylactic use estimated by the model yielded that these concentrations did not allow overcoming the minimum inhibitory concentration for the isolated microorganisms.

**Key words:** minimum inhibitory concentration, plasma concentration, blood volume, plasma volume, extracellular volume.

---

## INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos en dosis subterapéuticas o superiores a las requeridas, se ha convertido en un problema a nivel hospitalario, ya que al momento de prescribirlos, muy pocas veces se tienen en cuenta parámetros antropométricos y la condición renal del paciente; dichas características son determinantes en la viabilidad de un tratamiento y garantizan que las concentraciones alcanzadas por el fármaco, sean idóneas para ejercer su acción farmacológica, lo cual evita el incremento de casos de toxicidad, disminución de opciones terapéuticas y en el caso de los antimicrobianos, la aparición y aumento de resistencia bacteriana, problema de interés mundial.<sup>1</sup>

---

La determinación de las concentraciones adecuadas de los fármacos para ejercer su efecto terapéutico, ha sido un tema de gran interés, en donde la mayoría de los investigadores han utilizado la farmacocinética clínica; disciplina que involucra diferentes herramientas (informáticas, modelos matemáticos y estadísticos) a partir de los parámetros individuales de los pacientes, con el fin de comprobar que tan efectiva es la instauración de una terapia en particular.<sup>1</sup>

El tema de la concentración plasmática alcanzada, después de la administración de una dosis, se agrava con fármacos antimicrobianos, ya que el uso de concentraciones inferiores a las requeridas, podría generar resistencia bacteriana, lo cual disminuye la actividad de estos; mientras que con el uso de concentraciones superiores se inhibe el desarrollo de microorganismos con relativa facilidad, pero se expone al paciente a reacciones adversas más severas, que en su mayoría son dosis-dependientes, lo cual puede generar posibles intoxicaciones.<sup>1</sup>

Un antimicrobiano ampliamente utilizado en el medio hospitalario, con aplicaciones terapéuticas y profilácticas, antes, durante y después de las intervenciones quirúrgicas, es la cefalotina,<sup>2</sup> la cual se distribuye ampliamente en el líquido extracelular,<sup>3</sup> característica que facilita la aplicación de modelos teóricos para el cálculo de concentraciones plasmáticas, ya que este medicamento, en su fase estacionaria prevalece a nivel plasmático y líquido intersticial.<sup>4</sup>

Muchos estudios realizados, han utilizado estas herramientas para predecir el régimen de dosificación de un medicamento; como es el caso del estudio realizado por *Ohnishi*,<sup>5</sup> el cual utiliza el método bayesiano, para predecir el perfil de las concentraciones de un fármaco para cada individuo, haciendo uso de una herramienta informática sofisticada.

El modelo Oie-Tozer fue establecido en 1979, el cual permite el cálculo del volumen de distribución en el estado estacionario, modelo utilizado para el cálculo del volumen de distribución de numerosos fármacos, lo que permite a otros investigadores como *Waters*,<sup>6</sup> explicar el comportamiento y variabilidad en la distribución, asociada a la unión de transportadores y proteínas plasmáticas; modelo que aún después de pasados tantos años se encuentra vigente.

Este estudio comparó la concentración plasmática de cefalotina, calculada con un modelo teórico vs. la concentración mínima inhibitoria de cefalotina necesaria para el tratamiento profiláctico de pacientes posquirúrgicos.

## **MÉTODOS**

El presente trabajo de investigación se desarrolló durante un periodo de doce semanas, con pacientes atendidos en los servicios de hospitalización del Hospital Universitario del Caribe. La información concerniente a la concentración mínima inhibitoria (CMI) fue recopilada en el laboratorio clínico de la misma entidad.

### **Selección de los pacientes**

Se seleccionó un grupo de pacientes con tratamiento profiláctico de cefalotina, de sexo masculino con edades entre 18 y 50 años, debido a que esta población garantiza poca variabilidad de volumen sanguíneo y de las proporciones de líquido extracelular. Se excluyó del estudio a mujeres, debido a la pérdida sanguínea concerniente al

periodo menstrual, niños y ancianos por ser individuos con diferente proporción de líquido extracelular y pacientes quemados, por la pérdida de líquido generada por la lesión.

Posterior a la toma del consentimiento informado, se procedió a la recolección de la información, la cual consistió en: dosis de cefalotina prescrita, peso, talla, edad, valores de hematócrito, información que fue necesaria para aplicar la fórmula de Hedin,<sup>7</sup> y la proporción de Lefever,<sup>8</sup> en el cálculo del volumen de plasma y sangre, volumen extracelular y concentración plasmática.

Se compilaron los datos concernientes al cultivo y antibiograma (CMI) con respecto a los microorganismos aislados, suministrados por el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario del Caribe, los cuales fueron obtenidos de manera automatizada por el equipo VITEK 32, el cual se fundamenta en el análisis de tarjetas que contienen diferentes concentraciones de diversos antimicrobianos, lo que es utilizado para realizar pruebas de identificación y sensibilidad.

### **Modelo matemático desarrollado para el cálculo de la concentración plasmática**

El modelo integra la fórmula indicada por *Hedin*<sup>7</sup> y la proporción de líquido extracelular informada por Lefever.<sup>8</sup> Se parte del hecho que la dosis de cefalotina se distribuye a nivel del líquido extracelular,<sup>6</sup> por lo que una fracción de esta se distribuye en el plasma y la otra porción en el líquido intersticial. Lo que permite expresar que la dosis de fármaco administrado por vía IV distribuido en los líquidos corporales es igual a:

$$X + Y + Z$$

donde:

X: fracción de fármaco distribuido en el plasma

Y: fracción de fármaco distribuido en el líquido intersticial

Z: fracción de fármaco distribuido en el líquido intracelular

Lo anterior permite expresar las concentraciones de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Dosis}}{\text{VE} + \text{VC}} = \text{CI} + \text{CP} + \text{CC}$$

donde:

$$\text{CI} = \frac{Y}{\text{VI}}$$

$$\text{CP} = \frac{X}{\text{PV}}$$

$$\text{CC} = \frac{Z}{\text{VC}}$$

Teniendo en cuenta que para el caso de la cefalotina, la concentración intracelular tiende a cero, la ecuación se resume a:

$$\frac{\text{Dosis}}{\text{VE} + \text{VC}} = \text{CI} + \text{CP}$$

donde:

$$\text{CI} = \frac{\text{Y}}{\text{VI}}$$

$$\text{CP} = \frac{\text{X}}{\text{PV}}$$

CI: concentración en el líquido intersticial

CP: concentración plasmática

VC: volumen de líquido intracelular ocupado por cefalotina

CC: concentración de cefalotina en el líquido intracelular

PV: volumen plasmático

VI: volumen de líquido intersticial

VE: volumen de líquido extracelular

VE: VI + PV (Lefever, 2010)

Por lo tanto,

$$\frac{\text{Dosis}}{\text{VE}} = \frac{\text{Y}}{\text{VI}} + \frac{\text{X}}{\text{PV}}$$

Al plantear la ecuación anterior en términos de X y reemplazando VE por 0,2 \* peso corporal en kg, ya que el VE es igual al 20 % del peso corporal.<sup>8</sup>

$$\frac{\text{Dosis}}{(0,2 * \text{Peso})} = \frac{\text{Dosis}}{(0,2 * \text{Peso} - \text{PV})} + \frac{\text{X}}{\text{PV}}$$

donde:

$$\text{PV} = \text{BV} \times (1 - \text{Hct0}) \text{ y } \text{BV} = [0,03219 * \text{Peso corporal (kg)} + 0,3669 * (\text{Talla})^3(\text{m}) + 0,6041]$$

Una vez calculado el volumen plasmático y aplicada la proporción de Lefever,<sup>8</sup> para el cálculo del volumen extracelular, se procedió a determinar las concentraciones plasmáticas de cefalotina para cada paciente, tomando como base, que la distribución de esta se realiza a nivel extracelular. De esta manera, la fracción plasmática, es igual a la relación entre el volumen plasmático y el volumen extracelular (VP/VE).

Esta fracción, se multiplicó por la dosis y se dividió entre el volumen extracelular. Así el modelo guía para el cálculo de las concentraciones plasmáticas queda planteado de la siguiente manera:

$$CP = \frac{\text{Dosis} \left( \frac{PV}{VE} \right)}{VE}$$

Valores que fueron tomados como referencia para comparar frente a las concentraciones mínimas inhibitorias, debido a que para el tratamiento antimicrobiano estas concentraciones en plasma, deben ser superiores a la CMI. Los datos de volumen de distribución y concentración plasmática obtenidos con el modelo desarrollado, se compararon con los calculados a partir de la constante reportada por Scott,<sup>4</sup> que establece un valor de volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{d_{ss}}$ ) de 0,07 L /kg de peso, para la cefalotina.

$V_{d_{ss}} = 0,07$  L / kg de peso para cada paciente

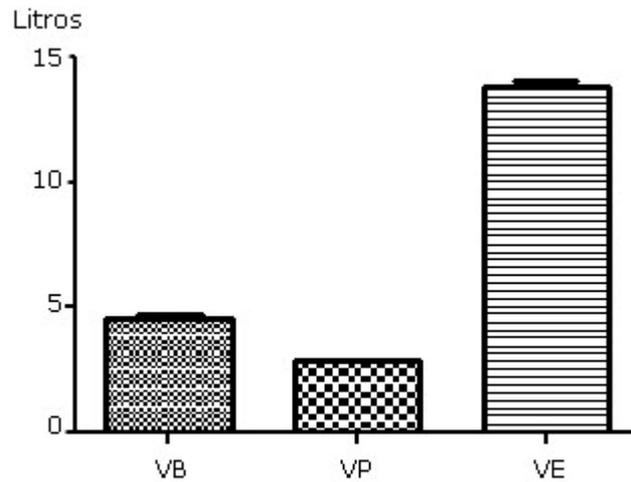
La información obtenida fue analizada estadísticamente utilizando el software GraphPad PRISM, versión 5.00, para determinar diferencias estadísticas.

## RESULTADOS

Se registró la información de 24 pacientes, los cuales se encontraron en un rango de edad de 19 a 50 años, con promedio  $32,6 \pm 8,3$  y un error estándar (EE) de 1,8. El peso osciló entre 58 y 86 kg, con promedio de  $69 \text{ kg} \pm 7,51$  y un EE de 1,53; la talla se mantuvo entre 160 y 181 cm, con promedio de  $168,87 \text{ cm} \pm 7,10$  y 1,40 de EE.

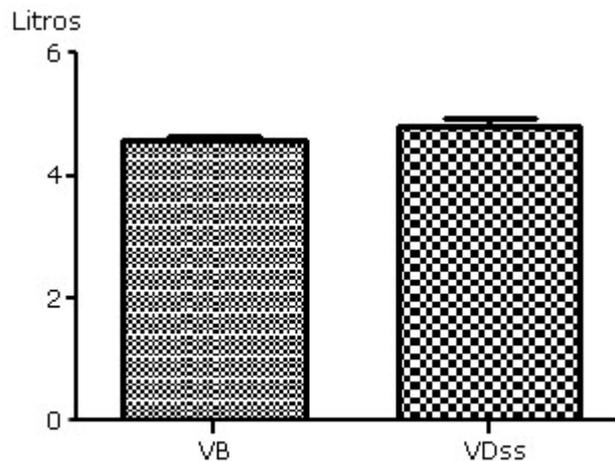
En lo concerniente a los microorganismos aislados a pacientes durante la fase de estudio, se tiene que el 56,3 % de estos, presentó resistencia a concentraciones  $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ , el 43,6 % fue sensible, con un promedio de  $6,6 \mu\text{g/mL} \pm 4,3$ . Se observó que el agente causal más común fue *Escherichia coli*, de 18 aislamientos realizados, un 50 % presentó resistencia a cefalotina. El *Acinetobacter*, con un 11,3 % del total de aislamientos realizados, también presentó resistencia al antimicrobiano en estudio. Dentro de los microorganismos aislados la *Pseudomona* representa un 11,3 %, todas resistentes a cefalotina. Un 7,05 %, de los aislamientos corresponde a *Enterobacter*, el cual es un patógeno gram-negativo oportunista propio de ambientes hospitalarios y que se ha identificado como altamente resistente a los antimicrobianos betalactámicos por su facilidad para producir betalactamasas, con tasas de resistencia entre el 40 y 100 %.

En la figura 1, se observan los volúmenes corporales calculados mediante las fórmulas de Hedin<sup>7</sup> y la proporción de LeFever;<sup>8</sup> volumen sanguíneo (VB), volumen plasmático (VP) y volumen extracelular (VE), notificados en litros, calculados a los 24 pacientes involucrados en el estudio; con valores mínimos de 3,43; 2,46; 11,6 y máximos de 5,32; 3,36 y 17,2 respectivamente. Y promedios de VB  $4,57 \pm 0,44$  EE 0,09; VP  $2,82 \pm 0,27$  EE 0,05 y VE  $13,79 \pm 1,49$ , EE 0,30 con un intervalo de confianza del 95 %.



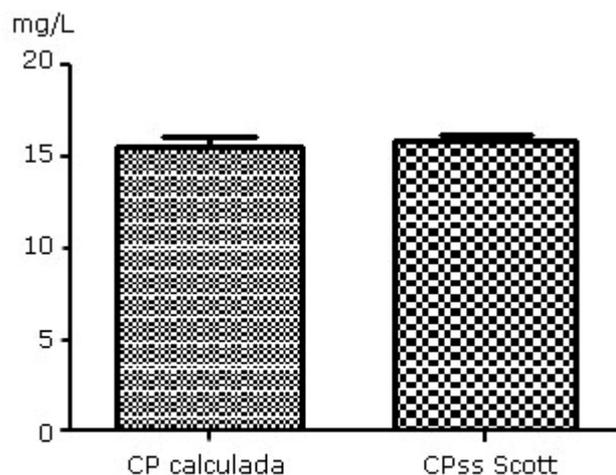
**Fig. 1.** Volúmenes corporales de los pacientes involucrados en el estudio.

La comparación del volumen de distribución obtenido a partir de la constante informada para el  $V_{dss}$  por Scott,<sup>4</sup> que establece que el  $V_{dss}$  es igual al producto del peso corporal por la constante de  $V_{dss}$  para cefalotina (0,07 L/kg) frente al volumen sanguíneo calculado a partir del modelo, no mostró diferencia significativa, después de haber aplicado la prueba t de Student, con  $p < 0,05$  (Fig. 2).



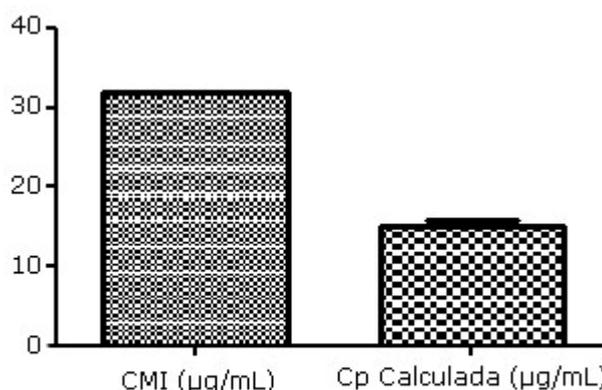
**Fig. 2.** Comparación del volumen sanguíneo vs. volumen de distribución en estado estacionario.

La concentración plasmática de cefalotina en estado estacionario calculada a partir de la constante informada por Scott<sup>4</sup> no presentó diferencias significativas con la concentración plasmática del mismo antimicrobiano, calculada por el modelo desarrollado en el presente trabajo, después de aplicar la prueba de Student con  $p < 0,05$  (Fig. 3).



**Fig. 3.** Concentración plasmática calculada con el modelo desarrollado vs. concentración plasmática calculada en el estado estacionario a partir de la constante de Scott.

En la figura 4, se observa la diferencia significativa entre las posibles concentraciones plasmáticas alcanzadas por cefalotina en los pacientes objetos de estudio, después de la administración de 1 g de dicho antimicrobiano y la CMI informada por el laboratorio clínico del hospital como resistentes. Las posibles concentraciones alcanzadas esa dosis (1 g), muestran que están por debajo de la CMI para dichos microorganismos. Para este análisis fue necesario comparar valores de CMI de microorganismos resistentes a cefalotina, frente a un mismo número de valores de concentraciones plasmáticas calculadas, correspondientes por paciente.



**Fig. 4.** CMI de los microorganismos notificados como resistentes vs. concentración plasmática calculada.

Con la dosis de cefalotina utilizada, correspondiente a 1 g, se lograría alcanzar una concentración promedio de  $15,18 \pm 0,5434 \mu\text{g/mL}$   $N= 24$  con valores mínimos y máximos de  $10,65 \mu\text{g/mL}$  y  $21,24 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Esta concentración de cefalotina calculada resultaría insuficiente, aun más cuando se presenta una diferencia estadística con una  $p < 0,05$  al confrontarla en una prueba t con la CMI.

Un análisis de varianza de las concentraciones plasmáticas alcanzadas con diferentes esquemas de tratamiento de cefalotina por vía IV, mostró diferencias significativas entre los tres esquemas con una  $p < 0,05$ . Para el caso particular de la cefalotina las

concentraciones límite de sensibilidad en este estudio están en el rango de 32 µg/mL y con la dosis máxima de cefalotina se alcanzaría una concentración promedio de  $45,5 \pm 7,95$  µg/mL. Calculada con el modelo desarrollado.

## DISCUSIÓN

La muestra de estudio presentó poca variabilidad en volumen extracelular, teniendo en cuenta los datos concernientes a peso, talla y edad. En cuanto al nivel de sensibilidad a cefalotina, prácticamente más de la mitad de los microorganismos aislados presentó resistencia a concentraciones  $\geq 32$  µg/mL, se pudo observar que el agente causal más común fue la *Escherichia coli*, con un 50 % de resistencia para unas cepas, respecto a cefalotina. Cabe resaltar la importancia de estos resultados, ya que este microorganismo mostró igual proporción de aislamientos sensibles y resistentes, lo cual deja al descubierto la importancia de la realización de pruebas de susceptibilidad, antes de iniciada una terapia antimicrobiana, para determinar el comportamiento de la cepa causante de la infección, con el fin de garantizar la efectividad del tratamiento.

El *Acinetobacter*, con un 11,3 % del total de aislamiento realizado, presentó resistencia a cefalotina, y al igual que en el caso anterior es preocupante ya que este microorganismo es informado por Anton,<sup>9</sup> como generador de infecciones adquiridas en el medio hospitalario a nivel mundial, aun más cuando la cefalotina es ampliamente utilizada como profiláctico en cirugía.

Otro de los microorganismos aislados fue la *Pseudomona*, la cual representó un 11,3 % del total de aislamientos, situación que preocupa debido a que en todos los casos hubo resistencia a cefalotina. Un 7,05 %, de los aislamientos correspondió a *Enterobacter*, patógeno gramnegativo, oportunista propio de ambientes hospitalarios y que se ha identificado como altamente resistente a los antimicrobianos betalactámicos por su facilidad para producir betalactamasas, situación que le ha conferido altas tasas de resistencia. Resulta complicado el uso de estos antimicrobianos para uso en el medio hospitalario, pues incrementan los costos, el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad; tal como lo informa un estudio realizado en la Clínica Cardiovascular de Medellín, Colombia, sobre características clínico-epidemiológicas de las infecciones por *Enterobacter*, en el cual se encontró que los betalactámicos eran los antimicrobianos empleados con mayor frecuencia como terapia empírica, antes de obtenerse los resultados de sensibilidad.<sup>10</sup>

Dicho microorganismo, junto a *E. coli* y *Acinetobacter* han sido reconocidos como patógenos causantes importantes de enfermedades adquiridas en el medio hospitalario en las últimas décadas, según se demuestra en diferentes estudios.<sup>11</sup> Además recientemente en un estudio desarrollado en Estados Unidos de Norteamérica, la *E. coli* se encuentra entre los generadores más comunes de infecciones en el medio hospitalario, seguido de *P. aeruginosa*, algunas especies de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *A. baumannii*.<sup>9</sup>

Es importante destacar que la cefalotina es ampliamente utilizada en el medio hospitalario como profilaxis antes, durante y después de procedimientos quirúrgicos; sin embargo, su respuesta frente a estos microorganismos resistentes no será efectiva, dejando al paciente expuesto a múltiples infecciones, ya que como se ha demostrado esta práctica puede ser una medida efectiva de prevención a infección quirúrgica solo cuando es bien utilizada; por lo tanto, plantear los tratamientos a dosis que permitan alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas, teniendo en cuenta las variables antropométricas del paciente podrían ser un aporte significativo

para este tipo de estrategias terapéuticas, pues algunos estudios realizados sobre esta práctica no revelan ningún efecto en la prevención de las infecciones.<sup>12</sup>

Estos resultados ponen de manifiesto que la institución no cuenta con políticas adecuadas en el manejo de antibióticos; resaltan que la práctica utilizada por el personal de salud frente a una terapia empírica antimicrobiana, no es la más apropiada para tratar a los pacientes, pues si bien pueden estar frente a un microorganismo identificado, este puede o no ser sensible al antimicrobiano utilizado ya que las concentraciones plasmáticas obtenidas con este, no son suficientes; lo que conlleva a reevaluar los esquemas profilácticos intrahospitalarios, tanto en la indicación como en la dosificación.<sup>10</sup>

Los datos obtenidos utilizando la fórmula de Hedin (2005), mostraron información para el cálculo del volumen sanguíneo, el cual fue comparado con el volumen de distribución obtenido a partir de la constante informada para el  $V_{dss}$  por Scott,<sup>4</sup> en el que se establece que el  $V_{dss}$  es igual al producto del peso corporal por la constante de  $V_{dss}$  para cefalotina (0,07 L/kg). Al no encontrarse diferencia significativa entre las variables comparadas, se pone de manifiesto que el  $V_d$  sanguíneo calculado por la fórmula de Hedin,<sup>7</sup> equivale al  $V_{dss}$  calculado mediante la constante informada por Scott,<sup>4</sup> lo que indica que el valor calculado por el modelo desarrollado no dista de lo actualmente informado, situación que da soporte al modelo planteado en este estudio.

La concentración plasmática de cefalotina en estado estacionario calculada a partir de la constante informada por Scott no presentó diferencias significativas con la concentración plasmática del mismo antimicrobiano, calculada por el modelo desarrollado en el presente trabajo, dejando manifiesto que los valores de concentración plasmática con el modelo desarrollado, mantienen una estrecha relación con lo informado en el modelo utilizado por Scott.<sup>4</sup> Lo anterior genera un gran indicio de paralelismo en ambos resultados, lo cual valida el modelo desarrollado en esta propuesta.

En cuanto a la comparación de la concentración plasmática calculada de cefalotina y la CMI, se observa diferencia significativa entre las concentraciones plasmáticas que se alcanzarían en los pacientes objetos de estudio y la CMI informada por el Laboratorio Clínico del hospital como resistentes. Aquí se pone de manifiesto que las concentraciones calculadas para la dosis prescrita de 1 g, no estarían siendo efectivas para inhibir el crecimiento bacteriano de dichos microorganismos y, por ende, combatir una infección causada por estos. Esta situación podría resultar positiva si no fuera porque de la totalidad de microorganismos aislados, el 50 % presentó resistencia, lo que preocupa aun más lo ocurrido con cepas como la de *E. coli*, que tuvo un porcentaje igual de resistencia y sensibilidad. Esto demuestra la importancia de la realización de las respectivas pruebas de sensibilidad lo más pronto posible, después de iniciado un tratamiento empírico, ya que aunque se esté enfrentando a un mismo microorganismo, este puede no responder a una terapia antimicrobiana por presentar diferentes perfiles de resistencia.

Este estudio proporciona información que puede ser empleada en la determinación de ajuste de dosis de cefalotina, basada en datos de los pacientes, tales como peso, talla, valores de hematocrito, lo cual garantiza niveles de concentraciones adecuadas, con el objetivo de combatir microorganismos patógenos, que permiten la prevención y la utilización de un enfoque terapéutico adecuado, a fin de disminuir los problemas asociados al uso indiscriminado de antimicrobianos.

Implementar esquemas de tratamiento de cefalotina por vía IV, aplicando este tipo de estrategias, resultaría significativo para impactar en un menor tiempo el crecimiento bacteriano. Aun más cuando para el caso particular de la cefalotina las concentraciones

límite de sensibilidad en este estudio está en el rango de 32 µg/mL y con la dosis máxima de cefalotina informada en la literatura, se alcanzaría en la población estudiada una concentración promedio de  $45,5 \pm 7,95$  µg/mL calculada con el modelo desarrollado.

Del presente trabajo se puede resaltar la importancia que representa implementar modelos para la predicción de parámetros farmacocinéticos, como el Vd, parámetro de gran importancia en la determinación del comportamiento de cefalotina en el organismo, una vez administrada y alcanzado el estado estacionario; pues presenta una distribución a nivel extracelular, lo cual permite calcular las concentraciones plasmáticas en un grupo de pacientes sometidos a una terapia con dicho antimicrobiano, a partir de datos antropométricos.

El alto porcentaje de microorganismos resistentes a cefalotina, aislados en los pacientes del estudio, muestra que se deben implementar intervenciones efectivas, como la realización de la prueba de sensibilidad a la mayor brevedad posible, y el uso de herramientas disponibles, con la finalidad de establecer regímenes de dosificación individuales. Esto permitirá asumir los tratamientos empíricos con un mayor nivel de racionalidad por parte del personal médico, que podría contribuir en la reducción de la estancia hospitalaria y por ende, en los costos asociados, con un mejoramiento en la calidad de vida del paciente y su familia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Nopal V, Valverde E (editores). Farmacia hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002.
2. Alviz A, Caraballo R, Martínez J. Guías de manejo Formulario Farmacoterapéutico del adulto de la E.S.E Hospital Universitario del Caribe. Cartagena: Editorial Mila; 2010.
3. Sweetman Sean C. Martindale, The Complete Drug Reference. 36<sup>a</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
4. Scott Obach R, Lombardo F, Waters Nigel J. Trend Analysis of a Database of Intravenous Pharmacokinetic Parameters in Humans for 670 Drug Compounds. Drug Metabolism Disposition. 2008; 36(7):1385-405.
5. Ohnishi Ayaco, Yano Yoshitaka, Ishibashi Toru, Katsube Takayuki, Oguma Takayoshi. Evaluation of Bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. Drug Metab Pharmacokinet. 2005;20(6):415-22.
6. Waters Nigel J, Lombardo F. Use of the Øie-Tozer Model in Understanding Mechanisms and Determinants of Drug Distribution. Drug Metabolism Disposition. 2010; 38(7):1159-65.
7. Hedin A, Hahn RG. Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5 % albumin and autologous plasma. Clin Sci. 2005;108:217-24.
8. LeFever KJ, Paulanka BJ, Polek C. Handbook of fluid, electrolyte and acid-base imbalances. 3th ed. Delmar: United States of America; 2010.

9. Anton Y. Hospital-acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N Engl J Med. 2010; 362: 1804-13.

10. Domínguez Soto O, Hernández Foronda JC, Piedrahíta Palacio N, Saldarriaga Mejía N, Vanegas Cardona DM, González Arroyave JC. Características clínico-epidemiológicas de las infecciones por Enterobacter en la Clínica Cardiovascular de Medellín. Agosto de 2004 a agosto de 2006. Medicina UPB. 2008 Jul.-Dic.; 27(2): 101-11.

11. Rodríguez Quebrado MG, Barrios Casarrubias A, Ramírez Franco A. Frecuencia de infecciones nosocomiales y la resistencia de las bacterias de heridas quirúrgicas de dos hospitales de salud de Chilpancingo Guerrero. Bioquímica. 2007 Mar.; 32(Supl A): 123.

12. Guevara Rodríguez M, Romero Zúñiga JJ. Factores asociados a la infección hospitalaria de la herida operatoria en pacientes de cirugía limpia electiva en el Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia" de Costa Rica. Acta Méd Costarricense. 2010 Jul.-Setp.; 52(3): 159-66.

Recibido: 27 de diciembre de 2012.

Aprobado: 30 de enero de 2013.

*Julián Javier Martínez Zambrano.* Universidad de Cartagena, Campus Universitario Zaragocilla. Cartagena de Indias, Colombia. Correo electrónico: [Julianx123@hotmail.com](mailto:Julianx123@hotmail.com), [jmartinez1@unicartagena.edu.co](mailto:jmartinez1@unicartagena.edu.co)