



# Parámetros farmacocinéticos de gentamicina en recién nacidos de término. ¿Es necesario monitorizar en forma sistemática sus concentraciones plasmáticas?

Héctor Telechea, Juan Gesuele, Pedro Grosso, Florencia Galarraga, Florencia Guzzo, Noelia Speranza, Fernando Antúnez, Luciana Nanni y Gustavo Giachetto

## Gentamicin pharmacokinetics in term newborn. ¿Is it necessary to systematically monitor plasmatic levels?

**Background:** Gentamicin is indicated as empiric treatment for neonatal sepsis. Plasmatic levels dosification of gentamicin is a common practice. The relationship between peak plasma concentration (C<sub>máx</sub>) with minimum inhibitory concentration (MIC) (C<sub>máx</sub>/MIC) is the parameter that best predicts treatment efficacy. **Aim:** To determine pharmacokinetics of gentamicin in term newborn infants. **Methods:** Term newborn infants receiving gentamicin, without critical illness in which plasmatic levels of gentamicin was performed were included. Elimination clearance (Cl) elimination half-life (t<sub>1/2</sub>) and volume of distribution (Vd) were calculated. In each case the value of C<sub>máx</sub>/MIC parameter was calculated, considering a MIC value of 1 µg/mL for *Escherichia coli*. **Results:** Thirteen newborns were included. The mean PK values were Cl: 0.26 mL/hour, Vd: 0.54 L/kg and t<sub>1/2</sub>: 6.8 h. C<sub>máx</sub>/MIC was > 8 in 6 newborns. **Conclusions:** Pharmacokinetic parameters of gentamicin are predictable in term newborn infants. With gentamicin doses normally used C<sub>máx</sub>/MIC values reached 8 in 6 newborns. It is necessary to review the usefulness of plasma drug monitoring and gentamicin dosage in this group of newborns.

**Key words:** Gentamicin, newborn, pharmacokinetics parameters.

**Palabras clave:** Gentamicina, recién nacido, parámetros farmacocinéticos.

Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

Unidad de Cuidados Intensivos de Niños (HT).

Servicio de Recién Nacidos (JG, FG).

Departamento de Farmacia (FA).

Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Facultad de Medicina

Cátedra de Farmacología y

Terapéutica (PG, FG, NS).

Departamento de Pediatría (GG).

Conflicto de interés: no lo hay

Fuente de financiamiento: no la hubo

Recibido: 18 de marzo de 2015

Aceptado: 26 de noviembre de 2015

Correspondencia a:

Héctor Telechea

hmtelco@gmail.com

## Introducción

La sepsis neonatal es una importante causa de morbi-mortalidad en los recién nacidos (RN)<sup>1</sup>. Los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* β hemolítico del grupo B y *Escherichia coli*)<sup>2,3</sup>.

En Uruguay, en el tratamiento empírico de la sepsis neonatal precoz se utilizan los antimicrobianos incluidos en las recomendaciones del Centers for Disease Control and Prevention de Atlanta, Georgia, E.U.A., esto es la combinación de gentamicina más ampicilina<sup>4,5</sup>.

Al igual que otros aminoglucósidos (AG), gentamicina presenta una acción bactericida rápida, concentración dependiente, frente a bacilos gramnegativos aerobios tales como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>6</sup>. Se ha descrito un efecto bactericida residual cuando sus concentraciones plasmáticas se encuentran por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno<sup>5</sup>. Este efecto denominado “efecto post-antibiótico” (EPA) prolonga la duración de su acción antimicrobiana. Se estima que el EPA *in vivo* para gentamicina frente a *E. coli* varía entre 3 y 5 h<sup>6,7</sup>.

Sus características farmacocinéticas están determinadas por su elevada hidrosolubilidad. Atraviesa esca-

samente las membranas biológicas, se distribuye en el líquido extracelular (LEC) y se elimina por vía renal. Su volumen de distribución es similar al del LEC y su vida media de eliminación depende del grado de maduración del filtrado glomerular y la secreción tubular<sup>8,9</sup>. Es esperable que cuando no existen modificaciones en el LEC o en la función renal, los parámetros farmacocinéticos (FC) se mantengan estables. A diferencia de los RN de pretérmino, con mayor porcentaje de agua extracelular e inmadurez de la función renal, los RN de término que se encuentran en una situación clínica estable, es probable que presenten escasa variabilidad de los parámetros FC de los AG. La FC de gentamicina ha sido caracterizada en RN críticamente enfermos, tanto pretérminos como términos<sup>10,11</sup>. En el RN de término con estabilidad fisiológica ha sido escasamente estudiada.

La nefrotoxicidad y ototoxicidad constituyen los principales efectos adversos. Tanto la nefrotoxicidad como la ototoxicidad se relacionan con concentraciones valle persistentemente elevadas y especialmente con la acumulación del AG en células cocleares, vestibulares y tubulares renales<sup>12,13</sup>. En RN que no reciben otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos, en forma concomitante, estas complicaciones son inusuales, leves y transitorias<sup>14</sup>.



En la práctica clínica, la monitorización de las concentraciones plasmáticas pico (C<sub>max</sub>) y valle (C<sub>min</sub>), es habitualmente utilizada para individualizar el tratamiento (dosis, intervalo). En el Servicio de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) se realiza monitoreo plasmático de gentamicina en forma sistemática. Se recomiendan niveles pico de 5 a 10 µg/mL y valle inferiores a 2 µg/mL<sup>15</sup>.

Los parámetros duales, farmacocinéticos-farmacodinámicos (FC/FD) son los predictores más apropiados de eficacia del tratamiento antimicrobiano. En el caso de gentamicina, la relación entre su C<sub>max</sub> y la CIM es el parámetro dual que mejor predice su eficacia antimicrobiana<sup>16-18</sup>. En función de esto, se recomiendan regímenes de gentamicina en monodosis diaria<sup>15-21</sup>. En el Servicio de Neonatología del CHPR se utiliza el régimen posológico de gentamicina recomendado en el Manual NEOFAX® 2011, de 4 mg/kg/día cada 24 h<sup>11</sup>.

En función de estas consideraciones, surgen las siguientes interrogantes en los RN de término tratados con gentamicina, sin enfermedad crítica: ¿Cuáles son los parámetros FC de gentamicina? ¿Son similares a los descritos en la literatura científica? El régimen posológico habitualmente utilizado ¿permite alcanzar el parámetro dual recomendado? ¿Es necesario mantener la práctica de monitoreo plasmático sistemático en estos RN?

El objetivo del presente estudio fue determinar los parámetros FC de gentamicina en RN de término, sin enfermedad crítica, internados en el Servicio de Recién Nacidos del CHPR.

## Metodología

Para la realización de este estudio se obtuvo una muestra por conveniencia de 13 RN siguiendo las recomendaciones de la Food and Drug Administration de E.U.A.<sup>22</sup>.

El estudio fue descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron RN de término, sin enfermedad crítica, internados en el Servicio de Neonatología del CHPR entre el 1º de abril de 2014 y el 30 de junio de 2014, en tratamiento con gentamicina por vía intravenosa, independientemente del motivo de la indicación.

Definiciones: *RN de término*: aquel cuyo nacimiento se produjo entre 37 semanas y 41 semanas 6 días de edad gestacional. *RN sin enfermedad crítica*: aquel que no requería uso de presión positiva en vía aérea, apoyo inotrópico y sí presentaba diuresis espontánea.

El pesaje se realizó en todos los casos al momento del nacimiento con la misma balanza electrónica Seca 354®.

En todos los casos, se administró gentamicina mediante bomba de infusión en 30 min a una dosis de 4 mg/kg/día. Para el cálculo de la dosis se consideró el peso al nacer.

Las muestras para el monitoreo plasmático de gentami-

cina fueron obtenidas, para el nivel pico (C<sub>max</sub>) una hora luego de finalizada la infusión de la segunda dosis y para el nivel valle (C<sub>min</sub>) 30 min previos a la administración de la tercera dosis. El valor de la dosificación plasmática fue obtenido a partir de las historias clínicas.

La dosificación de gentamicina fue realizada en el Laboratorio del CHPR mediante EMIT® GENTAMICIN PLUS ASSAY<sup>23</sup>.

Se calcularon los siguientes parámetros FC asumiendo un modelo de distribución mono-compartimental: clearance de eliminación (Cl), vida media plasmática de eliminación (t<sub>1/2</sub>) y volumen de distribución (Vd)<sup>24</sup>.

Se utilizaron las siguientes fórmulas<sup>25,26</sup>:

$$Cl = \ln 2 \times Vd / t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / Ke \quad (Ke = \text{constante de eliminación del fármaco})$$

$$Ke = (\ln C_{max} - \ln C_{min}) / \Delta T \quad (\Delta T: \text{intervalo entre } C_{max} \text{ y } C_{min})$$

$$Vd = \text{Dosis (mg/kg)} / C_{max} \text{ (mg/l)}$$

En cada caso, se calculó el valor del parámetro FC/FD C<sub>max</sub>/CIM. Considerando que en la Unidad Neonatal del CHPR la CIM de *E. coli* aislada de niños con sepsis es ≤ 1 µg/ml, para el cálculo de C<sub>max</sub>/CIM se asumió un valor de CIM de 1 µg/mL y una relación C<sub>max</sub>/CIM recomendada u óptima mayor o igual a 8. En el laboratorio de microbiología del CHPR la CIM de *E. coli* se determina por software automatizado Vytex®.

En la descripción de los parámetros FC, del peso y edad gestacional se utilizan la media y el desvío estándar. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del CHPR.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran las características de los 13 RN incluidos (7 varones), los valores de C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> hallados y los parámetros FC calculados.

El promedio del peso al nacer fue 3.502 g (± 514 g) y de la edad gestacional 39,15 semanas (± 0,98).

Los 13 pacientes iniciaron tratamiento por presencia de factores de riesgo para sepsis neonatal. Ninguno presentó clínica compatible con sepsis y en todos ellos, los hemocultivos no mostraron desarrollo bacteriano.

La media de la C<sub>max</sub> fue 8,19 µg/mL (rango 4,2-10,0 µg/mL). En 12 de los 13 RN la C<sub>max</sub> hallada estaba en el rango terapéutico de referencia (5-10 µg/mL). La media de la C<sub>min</sub> fue 0,73 µg/mL. En todos los casos la C<sub>min</sub> fue inferior a 2 µg/mL. En esta serie el Vd fue 0,54 L/kg (± 0,15 L/kg). El Cl fue 0,26 ml/h (± 0,06 ml/h) y la t<sub>1/2</sub> 6,8 h (± 1,38 h).

Se alcanzó una relación C<sub>max</sub>/CIM ≥ 6 11 RN, ≥ 8 en 6 RN y ≥ 10 en 1 RN (Tabla 1).


**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de gentamicina en RN de término: características de los RN, Cmax, Cmin, parámetros hallados (n: 13)**

Caso	EG (semanas)	PN (gr)	Cmax (µg/ml)	Cmin (µg/ml)	Cmax CIM	t½ (h)	Vd (L/kg)	Cl (ml/h)
1	40	4.200	7,3	1,0	7,3	8,1	0,55	0,19
2	39	3.560	8,3	0,6	8,3	6,1	0,48	0,19
3	38	2.415	4,2	0,5	4,2	7,6	0,95	0,21
4	38	3.170	10	1,3	10	7,9	0,4	0,11
5	39	3.770	8,1	0,1	8,1	3,7	0,49	0,35
6	39	3.710	8,2	0,8	8,2	6,9	0,49	0,18
7	40	4.120	8,1	0,6	8,1	6,2	0,49	0,22
8	40	4.050	7,1	0,6	7,1	6,5	0,56	0,24
9	40	3.560	9,9	0,5	9,9	5,4	0,4	0,18
10	39	3.710	8,2	0,8	8,2	6,9	0,49	0,18
11	41	3.170	7,9	1,3	7,9	8,9	0,51	0,13
12	38	3.165	7,0	1,0	7,0	8,3	0,57	0,15
13	38	2.935	5,1	0,4	5,1	6,3	0,78	0,25

EG: edad gestacional. PN: peso al nacer.

## Discusión

Este trabajo presenta algunas limitaciones pre analíticas derivadas de la falta de supervisión directa de la dosis administrada y el momento exacto de extracción de la muestra, elementos fundamentales a la hora de interpretar los resultados. Independientemente de ello, los parámetros obtenidos (Cl, Vd. y t½) se encuentran dentro de los valores observados a partir de las estimaciones farmacocinéticas poblacionales<sup>16,27</sup>. Esto permite afirmar que en el Servicio de Neonatología del CHPR el equipo cumple con las recomendaciones en relación al monitoreo de este antimicrobiano en forma adecuada, requisito básico de la calidad asistencial. Otra limitación fue considerar para la estimación de la dosis el peso al nacer y no el peso al momento de la administración. En este grupo etario ocurren variaciones diarias de peso, lo que impide conocer la dosis por kg de peso exacta recibida.

A pesar de esto, se observó que en los RN de término no críticamente enfermos asistidos en esta Unidad, los parámetros FC de la gentamicina son similares a los comunicados a nivel internacional. Agarwal y cols., encontraron en 41 RN de término valores de t½ entre 5 y 6 h y de Cl entre 0,13 y 0,14 mL/h, similares a los hallados en esta serie. Las concentraciones plasmáticas halladas también fueron similares a las comunicadas por otros autores<sup>16,28,29</sup>.

Esto permite afirmar que en este grupo de pacientes, estables, sin cambios sustanciales en el LEC ni en la función renal, el comportamiento farmacocinético de gentamicina es predecible. Por tanto, es necesario reflexionar sobre la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de gentamicina en forma sistemática en este grupo de RN.

Es probable que el mismo no aporte información adicional para guiar el tratamiento. Indicar el monitoreo plasmático cuando realmente es necesario previene complicaciones derivadas de punciones reiteradas y disminuye los costos derivados del uso innecesario de este recurso paraclínico<sup>30</sup>. Esta predictibilidad de los parámetros FC se pierde en RN críticamente enfermos. En ellos, múltiples factores pueden alterar la FC de gentamicina: asistencia ventilatoria mecánica, fallo cardíaco, sobrehidratación, insuficiencia renal. Esto determina variabilidad en el Cl, Vd y t½. En esta situación, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas se vuelve esencial para individualizar la dosis<sup>31,32</sup>.

En este trabajo se pudo observar el comportamiento de las concentraciones plasmáticas de gentamicina en RN de término, en especial de la Cmax que es la principal determinante de la erradicación microbiológica<sup>16-18</sup>. El parámetro dual Cmax/CIM alcanzó el valor de 8 en 50% de los RN estudiados. Si bien no existe consenso sobre el valor objetivo del mismo, la mayoría de los autores recomiendan valores entre 8 y 10<sup>12-14</sup>. Arenas y cols., estudiaron los parámetros FC en niños críticamente enfermos y observaron que era necesario utilizar dosis de 8 mg/kg de gentamicina para asegurar que 100% de los niños alcancen el valor de Cmax/CIM de 8. En este cálculo utilizaron una CIM de 2 µg/mL. A las 24 h de vida, con dosis de 6 mg/kg, menos de 5% alcanzaba dicho valor de Cmax/CIM, mientras que con dosis de 7 mg/kg, 70% lo alcanzaba. Además, en dicho estudio 10 a 15% de los RN presentaron concentraciones valle superiores a 2 µg/mL a las 24 h con dosis de 5 mg/kg. La inclusión de RN críticamente enfermos puede explicar este último hallazgo. Esto no fue observado en esta serie



con dosis de 4 mg/kg<sup>33</sup>. Es necesario considerar que la determinación del parámetro dual C<sub>max</sub>/CIM, depende de la susceptibilidad de *E. coli* a gentamicina y que en nuestro medio no se observan cepas de *E. coli* con CIM mayores a 1 µg/mL.

En función de estos resultados, es necesario revisar la posología de este antimicrobiano en esta población. Se deberían utilizar dosis mayores de gentamicina con el objetivo de lograr C<sub>max</sub> más elevadas. Este aumento de dosis planteado resulta plausible respecto al riesgo de efectos adversos, dado que el valor valle no superó la concentración de 2 µg/mL en ninguno de los RN y podría realizarse sin necesidad de aumentar el monitoreo plasmático de gentamicina, en función de los valores de los parámetros FC hallados. Considerando el valor promedio del Vd estimado en este grupo de RN de término no críticamente enfermos, y aplicando las fórmulas de Vd y Ke descriptas en la metodología, se requeriría una dosis de 4,5 mg/kg/24 h, para alcanzar una C<sub>max</sub> de 8 µg/mL y de 5,5 mg/kg para obtener una C<sub>max</sub> de 10 µg/mL. Con estas dosis se alcanzarían C<sub>min</sub> promedio de 0,77 µg/mL y 0,95 µg/mL, respectivamente. En ambas situaciones no se superaría el valor de 2 µg/mL, concentración de riesgo para nefro y ototoxicidad. A partir de estos resultados para alcanzar una relación C<sub>max</sub>/CIM > 10, en este grupo de pacientes sería necesario administrara una dosis de gentamicina de 5,5 mg/kg/día. Futuros estudios son necesarios para evaluar la eficacia y toxicidad de estas dosis en esta población.

## Conclusiones

Los parámetros FC de gentamicina en RN de término sin enfermedad crítica son predecibles. La posología

habitual no permitió obtener valores de C<sub>max</sub>/CIM > 8 en todos los casos. Es necesario revisar la necesidad de monitorización plasmática sistemática y la posología de gentamicina en este grupo de pacientes.

## Resumen

**Introducción:** Gentamicina es utilizada como tratamiento empírico en la sepsis neonatal. El monitoreo de su concentración plasmática es una práctica frecuente. La relación entre la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) y la concentración inhibitoria mínima (C<sub>max</sub>/CIM) es el parámetro que mejor predice la eficacia. **Objetivo:** Determinar los parámetros farmacocinéticos (FC) de gentamicina en recién nacidos (RN) de término. **Material y Métodos:** Se incluyeron RN de término, sin enfermedad crítica, en tratamiento con gentamicina (4 mg/kg/24 h) en los que se realizó monitoreo de su concentración plasmática. Se determinaron: *clearance* de eliminación (Cl), vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) y volumen de distribución (Vd). Se estimó la C<sub>max</sub>/CIM, considerando una CIM de 1 µg/mL para *Escherichia coli*. **Resultados:** Participaron 13 RN. La media de C<sub>max</sub> fue 8,19 µg/mL y de C<sub>min</sub> 0,73 µg/mL. La media de los parámetros farmacocinéticos fue: Cl 0,26 mL/h, Vd 0,54 L/kg, t<sub>1/2</sub> 6,8 h. La razón C<sub>max</sub>/CIM fue ≥ 8 en 6 de los 13 RN. **Conclusiones:** Los parámetros FC de gentamicina en RN de término, sin enfermedad crítica, son predecibles. La posología habitual no permitió obtener valores de C<sub>max</sub>/CIM > 8 en todos los casos. Es necesario revisar la necesidad de monitorizar su concentración plasmática en forma sistemática y la posología de gentamicina en este grupo de pacientes.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Ballot D E, Nana T, Sriruttan C, Cooper P A. Bacterial bloodstream infections in neonates in a developing country. International Scholarly Research Network. ISRN Pediatrics. Volume 2012, Article ID 508512.
- 2.- Stoll B J, Hansen N, Sánchez P, Faix R, Poindexter B, Van Meurs K, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. Pediatrics 2011; 127 (5): 817-26.
- 3.- Tapia J L, Reichhard C, Saldías M I, Abarzúa F, Pérez M E, González A, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chilena Infectol 2007; 24 (2): 111-6.
- 4.- Chirico G, Barbieri F, Chirico C. Antibiotics for the newborn. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22 (Suppl 3): 46-9.
- 5.- Verani J R, McGee L, Schrag S J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC, 2010.
- 6.- Stubbings W, Bostock J, Eileeningham, Chopra I. Mechanisms of the post-antibiotic effects induced by rifampicin and gentamicin in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2000; 58: 444-8.
- 7.- Buxbaum A, Georgopoulos A. Postantibiotic effect of ceftriaxone and gentamicin alone and in combination on *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus viridans*. Infection 1996; 24 (6): 459-64.
- 8.- Mac Dougall C, Chambers H F. Aminoglucósidos Capítulo 54: 1505-1520. En: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª edición, Mc GrawHill, 2011. México D.F., México.
- 9.- Mediavilla A. Antibióticos aminoglucósidos. Capítulo 62, 1221-1233. En Florez Jesús, ed. Farmacología Humana, quinta edición. Elsevier. Barcelona, España.
- 10.- Botha J, du Preez M, Adhukari M. Population pharmacokinetics of gentamycin in South African newborns. Eur J Clin Pharmacol (2003) 59 (10): 755-9.
- 11.- Kelman A, Thomson A, Whiting B, Bryson S, Steedman D, Mawer G, et al. Estimation of gentamicin clearance and volumen of distribution in neonates and young children. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 685-92.
- 12.- Giapros V I, Andronikou S K, Cholevas V I, Papadopoulou Z L. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. Pediatr Nephrol 2003; 18: 46-52.
- 13.- Lacy M K, Nicolau D P, Nightingale C H, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1998; 27 (1): 23-7.
- 14.- Hayani K C, Hatzopoulos F K, Frank A L,



- Thummala M R, Hantsch M J, Schatz B M, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997; 131 (1): 76-80.
- 15.- Gentamicin (50-52). En: NEOFAX® 2011. Edición 24 Thompson Reuters™.
- 16.- Nielsen E I, Sandström M, Honoré P H, Ewald U, Friberg L. Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates. Population modelling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (4): 253-63.
- 17.- Drusano G L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl1): 89-95.
- 18.- Moore R D, Lietman P S, Smith C R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155 (1): 93-9.
- 19.- Mohamed A F, Nielsen E I, Cars O, Friberg L E. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (1): 179-88.
- 20.- Garzón J R, Cuervo M S, Gómez R J, Cortés J A. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (6): 537-45.
- 21.- Craig W A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
- 22.- <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/compliance/regulatoryinformation/guidances/ucm072114.pdf>. Consultado el 11 de diciembre de 2014.
- 23.- *Emir*® 2000. Gentamicin plus assay. <http://www.beckmancoulter.com>. Consultado el 27 de julio de 2015.
- 24.- Mangués Bafalluy M, Troconiz I, Soy Muner D, Moreira Da Silva R, Alba Aranda G, Ginovart Galiana G. Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos. *Farmacia Hosp*. 2001; 25 (5): 284-92.
- 25.- Buxton I, Benet L. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos. Capítulo 2. 17-41. En: Goodman & Gilman, eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª edición, Mc GrawHill, 2011. México D.F., México.
- 26.- Armijo J, Adín J. Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos. Capítulo 6. 101-129. En: Florez Jesús, ed. *Farmacología Humana*, quinta edición. Elsevier. Barcelona, España.
- 27.- Ali A, Farouq F, Al-Faify K. Pharmacokinetic approach for optimizing gentamicin use in neonates during the first week of life. *Indian J Pharmacol* 2012; 44 (1): 36-40.
- 28.- Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes R S. Comparison of once-daily versus twice-daily gentamicin dosing regimens in infant  $\geq 2500$  g. *J Perinatol* 2002; 22: 268-74.
- 29.- Skopnik H, Wallraf R, Nies B, Troster K, Heimann G. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child* 1992; 67: 57-61.
- 30.- Nicolau D, Wu A H, Finocchiaro S, Udeh E, Chow M S, Quintiliani R, et al. Once. daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1996; 18 (3): 263-6.
- 31.- Bauer K, Brace R, Stronestreet B. Nephrology and fluid electrolyte physiology neonatology questions and controversies, 1427-1436. En: Polin W and Abman S, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4ª edición. Elsevier Saunders, 2012, Philadelphia, USA.
- 32.- Ligi I, Boubred F, Grandvullemin I, Simeoni U. The neonatal kidney: implications for drug metabolism and elimination. *Curr Drug Metab* 2013; 14 (2): 174-7.
- 33.- Arenas López S, Mulla H, Durward A, Tibby S. Extended-interval gentamicin: Population pharmacokinetics in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11 (2): 267-74.