

Accesibilidad de la fosfomicina al fluido intersticial en pacientes con insuficiencia renal

J. M. TABERNEIRO, E. L. MARIÑO, A. DOMINGUEZ-GIL, C. FERNANDEZ LASTRA, A. GONZALEZ LOPEZ y M. YUSTE CHAVES.

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario y Departamento de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.

RESUMEN

La accesibilidad y permanencia de la fosfomicina en el fluido intersticial fueron estudiadas en 9 sujetos con función renal normal y 8 enfermos con diversos grados de insuficiencia renal; todos ellos recibieron una dosis simple intravenosa de 30 mg/kg. peso. El fluido intersticial fue obtenido mediante la inducción de ampollas cutáneas por succión. Este antibiótico sigue un modelo de dos compartimentos abiertos. En los sujetos con función renal normal la fosfomicina se incorporó rápidamente al fluido intersticial, alcanzando valores de 60 µg/ml. a los 60 minutos de la administración. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de desaparición en suero y fluido intersticial. La vida media en suero en la fase lenta de la curva dio un valor de 1,75 horas en sujetos con función renal normal, alcanzando valores de 40,7 horas en pacientes con insuficiencia renal. Se encontró una relación lineal estadísticamente significativa entre la vida media de la fosfomicina en suero y fluido intersticial y el grado de función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Palabras clave: Fosfomicina Farmacocinética. Insuficiencia renal crónica.

SUMMARY

The accessibility and presence of Fosfomycin in interstitial tissue fluid (ITF) were studied in 9 patients with normal renal function and 8 patients with varying degrees of renal impairment, all of which received a single i.v. dose of 30 mg/kg. ITF was obtained by skin blisters produced by suction. The antibiotic follows a two-compartment open kinetic model. In patients with normal renal function, Fosfomycin is incorporated rapidly into the (ITF) reaching values of 60,40 µg/ml. 60 min. after administration. There are no statistically significant differences between the serum and ITF elimination rates. The serum half-life of the slow disposition phase has a value of 1,75 h in patients with terminal renal impairment. A linear correlation is established between the elimination half-lives of Fosfomycin in serum and (ITF) for different degrees of renal impairment.

Key words: Fosfomycin. Pharmacokinetics. Impaired renal function. «Skin blister».

INTRODUCCION

La selección de antibióticos y de agentes quimioterápicos se apoya habitualmente en criterios microbiológicos y clínicos, sin considerar, en ocasiones, propiedades farmacocinéticas, como la accesibilidad tisular y el grado de inactivación metabólica, que pueden condicionar la eficacia de un tratamiento antiinfeccioso. La implantación de las pautas posológicas debe estar basada en los parámetros farmacocinéticos que definen la permanencia del medicamento en el organismo. Una programación posológica correcta debe permitir que el medicamento alcan-

ce su lugar de acción en condiciones que aseguren la erradicación del proceso.

Los niveles séricos que alcanzan diferentes medicamentos en el curso de un tratamiento se utiliza habitualmente como un índice para garantizar su eficacia y seguridad. Con este fin, se recurre a la monitorización de aminoglucósidos, cardiotónicos, anticonvulsivantes, anti-depresivos, etc.¹⁻⁴. Diversos estudios realizados en animales de laboratorio y en grupos de pacientes han permitido demostrar que, desde un punto de vista cinético, el organismo se comporta como un sistema multicompartmental⁵⁻⁷. La incorporación y permanencia de medica-

mentos en diferentes órganos y tejidos se ajusta frecuentemente a procesos cinéticos claramente diferenciados.

En pacientes con insuficiencia renal disminuye la velocidad de eliminación de aquellos medicamentos que se excretan total o parcialmente inalterados a través del riñón, lo que obliga a una corrección de la posología a fin de evitar la acumulación del medicamento en el organismo⁸⁻¹⁰. No obstante, la mayoría de los procesos cinéticos que definen la disposición de medicamentos en el organismo se modifican en la insuficiencia renal^{11,13}. En antibioterapia, adquieren un especial interés aquellas modificaciones que se producen en la distribución, que se traducen en un retraso en la velocidad de incorporación a órganos y tejidos y en un incremento en la fracción de dosis que accede a los mismos¹⁴.

Al abordar este estudio nos hemos planteado dos objetivos: cuantificar los procesos de incorporación y permanencia de un antibiótico en fluido intersticial tisular (FIT) y comprobar las modificaciones que se producen durante la insuficiencia renal. Para ello hemos seleccionado la fosfomicina, un antibiótico que presenta unas propiedades físico-químicas y farmacocinéticas adecuadas: bajo peso molecular, no se une a las proteínas plasmáticas, no experimenta procesos de biotransformación y se excreta masivamente a través del riñón¹⁵⁻¹⁷.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

La farmacocinética de la fosfomicina fue estudiada en 9 pacientes con función renal normal y en 8 pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, cuyas características se encuentran recogidas en las tablas I y II. Con anterioridad a la iniciación del estudio, se ha obtenido el consentimiento informado de cada uno de los pacientes.

Producción de ampollas cutáneas «skin blisters»

El FIT fue obtenido mediante ampollas cutáneas producidas aplicando vacío, de acuerdo con la técnica propuesta por KIISTALA y MUSTAKALLIO¹⁸. Sobre la zona anterior del antebrazo se

TABLA I

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL

Paciente	Edad (años)	Sexo	Peso (kg.)	Cr (mg/dl.)	Cl _{cr} (ml/min.)
1. C. S. B.	55	V.	60	0,90	85,50
2. J. G. L.	24	V.	70	0,80	142,00
3. J. C. A.	23	H.	58	0,70	120,80
4. B. C. B.	23	H.	58	0,80	105,40
5. E. Y. C.	24	H.	52	0,80	93,70
6. B. R. V.	43	V.	64	1,00	84,30
7. M. L. L.	33	V.	60	0,90	98,50
8. J. S. N.	23	V.	75	0,80	153,70
9. J. D. E.	22	H.	50	0,80	91,60

Cr = Concentración sérica de creatinina.
Cl_{cr} = Aclaramiento de creatinina.

TABLA II

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL

Paciente	Edad (años)	Sexo	Peso (kg.)	Cr (mg/dl.)	Cl _{cr} (ml/min.)
1. J. C. M.	50	V.	48	6,60	7,30
2. D. C. H.	21	V.	55	4,80	16,80
3. H. B. L.	25	V.	45	1,50	47,20
4. B. I. V.	48	V.	71	3,30	24,80
5. D. M. S.	50	V.	39	3,70	11,70
6. D. M. M.	46	V.	50	11,50	3,70
7. J. P. F.	71	H.	56	7,40	5,30
8. E. G. M.	45	H.	77	3,40	24,40

Cr = Concentración sérica de creatinina.
Cl_{cr} = Aclaramiento de creatinina.

aplicó un vacío de 200 a 300 mmHg durante un tiempo comprendido entre 90 y 120 minutos dependiendo de la edad y del estado renal de los pacientes. La figura 1 muestra las ampollas producidas en uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Para realizar cada experiencia se obtuvieron 8 ampollas de 0,8 cm. de diámetro conteniendo cada una un volumen de FIT próximo a 100 µl. Transcurridos 12 días no quedan en el brazo señales apreciables de las ampollas.

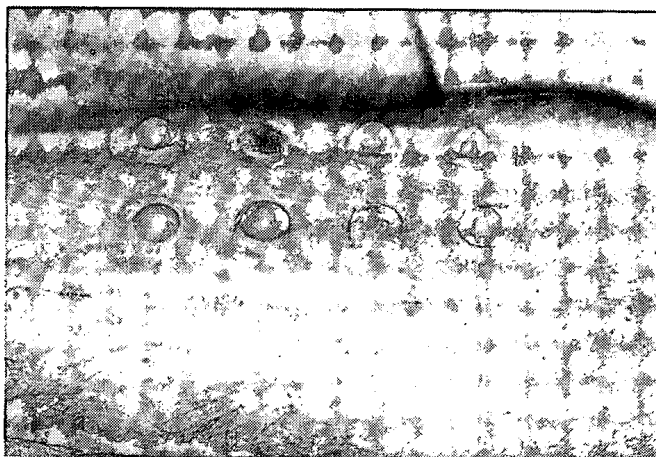


Fig. 1

Ampollas cutáneas («skin blisters»), producidas por el método de aplicación de vacío, en uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Administración del antibiótico y extracción de muestras

Todos los pacientes recibieron una dosis única de fosfomicina de 30 mg/kg. por vía endovenosa. La administración del antibiótico se realizó una vez obtenidas las ampollas cutáneas por la técnica anteriormente citada. Las muestras de sangre y de FIT fueron extraídas a los siguientes tiempos:

- Pacientes con función renal normal (inmediatamente antes de la administración): 15, 30 y 45 minutos y 1, 2, 4 y 6 horas.
- Pacientes con insuficiencia renal (inmediatamente antes de la administración del antibiótico): 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas.

Las muestras de ambos fluidos fueron almacenada a -20°C hasta su posterior determinación.

Técnica analítica

La determinación de fosfomicina en plasma y FIT fue realizada mediante un método microbiológico de difusión en placa, uti-

lizando *Proteus vulgaris* (MB-838) como microorganismo de ensayo¹⁹. Se construyeron curvas de calibrado disolviendo el antibiótico en plasma humano y en plasma humano diluido a 1/3 con disolución de ClNa 0,9 % para la determinación en plasma y FIT respectivamente. En ambos casos, el rango de concentraciones utilizado estaba comprendido entre 200-6,25 µg/ml. El análisis estadístico de la técnica ha permitido establecer un error estándar inferior al 8 % y un límite de sensibilidad de 1,5 µg/ml.

Análisis farmacocinético

La fosfomicina administrada por vía endovenosa se ajusta a un modelo cinético bicompartimental abierto. La incorporación y salida del antibiótico del FIT se ajusta a procesos cinéticos de primer orden. A partir de los valores experimentales de las concentraciones que alcanza el antibiótico en plasma y FIT se han establecido los parámetros farmacocinéticos utilizando un mini-computador Hewlett-Packard 97²⁰.

RESULTADOS

La figura 2 recoge las curvas medias de niveles de fosfomicina que se alcanzan en plasma y FIT en 9 pacientes con función renal normal que recibieron una dosis de 30 mg/kg. por vía endovenosa. Las concentraciones del antibiótico en plasma pasan de 644,45 µg/ml. (t = 0) a 88,20 µg/ml. a 0,60 horas, momento en que se inicia la fase de lenta disposición. Cuando han transcurrido 6 horas desde la administración del antibiótico la concentración plasmática presenta un valor medio de 7,32 µg/ml.

Los parámetros farmacocinéticos de la fosfomicina establecidos en pacientes con función renal normal se encuentran recogidos en la tabla 3. La semivida de la fase de lenta disposición presenta un valor medio de 1,75 horas, similar al establecido por diversos autores con diferentes dosis del antibiótico por vía endovenosa^{22,22}. El aclaramiento plasmático de la fosfomicina es inferior al obtenido para diversos antibióticos beta-lactámicos como cefoxitina, cefamandol y cefotian²³⁻²⁵.

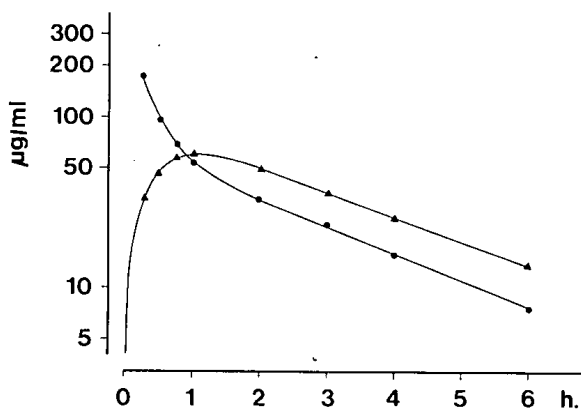


Fig. 2

Curvas de niveles medios de fosfomicina, en plasma (●) y en FIT (▲), tras la administración de una dosis única de 30 mg/kg. por vía endovenosa, en pacientes con función renal normal.

TABLA III

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE FOSFOMICINA ESTABLECIDOS EN PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL

$t_{1/2 \alpha}$ (h)	= 0,141	Vd_{ss} (l)	= 18,876
$t_{1/2 \beta}$ (h)	= 1,752	Cl_p (ml/min.)	= 124,403
K_{12} (h^{-1})	= 2,497	K_{11} (h^{-1})	= 3,217
K_{21} (h^{-1})	= 1,239	C'_{max} (µG/ML.)	= 60,396
K_{13} (h^{-1})	= 1,565	$t_{1/2 \epsilon}$ (h.)	= 1,790

$t_{1/2 \alpha}$ y $t_{1/2 \beta}$ = Semividas plasmáticas de las fases de rápida y lenta disposición. K_{12} y K_{21} = Microconstantes de distribución. K_{13} = Constante de eliminación. Vd_{ss} = Volumen aparente de distribución. Cl_p = Aclaramiento plasmático. K_{11} = Constante de incorporación a FIT. C'_{max} = Concentración máxima en FIT. $t_{1/2 \epsilon}$ = Semivida de eliminación de FIT.

La fosfomicina administrada por vía endovenosa se incorpora rápidamente a FIT alcanzando una concentración de 30,26 ± 18,36 µg/ml. cuando han transcurrido 15 minutos desde la administración. La concentración máxima en este fluido presenta un valor medio de 60,40 ± 16,30 µg/ml., alcanzándose cuando han transcurrido 60 minutos de la administración. Las concentraciones de antibiótico en FIT se mantienen a partir de este momento superiores a las establecidas en plasma ($p < 0,05$). Cuando han transcurrido 6 horas de la administración del antibiótico la concentración en FIT presenta un valor medio de 13,97 ± 5,27 µg/ml.

La semivida de eliminación de fosfomicina de FIT ($t_{1/2 \epsilon}$) presenta un valor medio de 1,79 horas, análogo al establecido para la semivida de la fase de lenta disposición ($t_{1/2 \beta}$).

La tabla IV recoge los parámetros farmacocinéticos de fosfomicina obtenidos a partir de los niveles que alcanza el antibiótico en plasma y en FIT en 8 pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. En relación con los valores establecidos en pacientes con función renal normal se observan, en este grupo de pacientes, las siguientes modificaciones: disminución de la velocidad de eliminación del antibiótico en plasma y en FIT, retraso en la incorporación de fosfomicina a FIT e incremento en las concentraciones de antibiótico que se alcanzan en dicho fluido.

DISCUSION

Aunque son escasos los estudios clínicos sobre cinética de distribución tisular de antibióticos, los resultados obtenidos por nosotros confirman la excelente accesibilidad de fosfomicina a FIT en pacientes con función renal normal. Las concentraciones que se alcanzan son superiores a las establecidas con diversos antibióticos beta-lactámicos en diferentes fluidos corporales cuando se administran por la misma vía y se utilizan dosis análogas^{26,27}. Este hecho debe ser atribuido no sólo a las propiedades del antibiótico ya citadas, sino también a la semivida plasmática, superior a la que presentan la mayoría de cefalosporinas, penicilinas y cefamicinas²⁸.

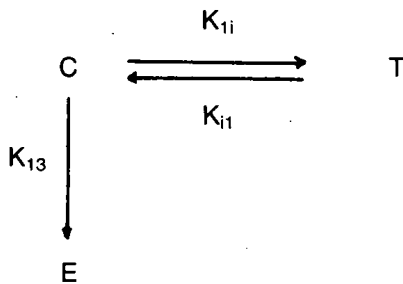
TABLA IV

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE FOSFOMICINA ESTABLECIDOS EN PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL

Paciente	$t_{1/2} \alpha$ (h.)	$t_{1/2} \beta$ (h.)	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	K_{13} (h^{-1})	Cl_p (ml/min.)	Vd_{ss} (l.)	K_{11} (h^{-1})	$C'_{m\acute{a}x.}$ ($\mu g/ml.$)	$t_{1/2} \epsilon$ (h.)
1	0,342	24,750	1,560	0,191	0,307	8,667	17,982	1,150	79,869	20,382
2	0,635	19,250	0,629	0,396	0,101	18,733	30,407	0,748	64,245	22,355
3	0,421	3,448	0,695	0,558	0,593	46,150	13,764	0,391	27,841	3,628
4	0,711	8,250	0,457	0,393	0,208	30,950	22,083	0,589	104,355	7,071
5	0,530	9,625	0,649	0,564	0,167	13,417	11,159	0,768	59,273	10,828
6	0,881	40,765	0,331	0,443	0,031	5,600	19,331	0,703	140,028	40,765
7	0,663	13,588	0,447	0,554	0,096	7,200	8,532	1,050	61,176	16,116
8	0,752	11,000	0,484	0,318	0,183	19,850	18,904	0,529	17,438	11,177

$t_{1/2} \alpha$ y $t_{1/2} \beta$ = Semividas plasmáticas de las fases de rápida y lenta disposición. K_{12} y K_{21} = Microconstantes de distribución. K_{13} = Constante de eliminación. Cl_p = Aclaramiento plasmático. Vd_{ss} = Volumen aparente de distribución. K_{11} = Constante de incorporación a FIT. $C'_{m\acute{a}x.}$ = Concentración máxima en FIT. $t_{1/2} \epsilon$ = Semivida de eliminación de FIT.

La influencia de la constante de eliminación (K_{13}) en la cantidad de medicamento, presente en un tejido periférico a un tiempo t , puede ser expresada en base a un modelo de dos compartimentos, de acuerdo con el siguiente esquema:



donde C y T representan las cantidades de medicamento en el compartimento central y en el tejido respectivamente. K_{1i} y K_{i1} representan las microconstantes de distribución intercompartimental y E la cantidad de medicamento excretada. La cantidad de medicamento transportada al tejido puede ser expresada mediante la ecuación desarrollada por WAGNER²⁹:

$$T_i = \frac{K_{1i} D}{\alpha - \beta} \left[e^{-\beta t} - e^{-\alpha t} \right]$$

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

donde C_p es la concentración libre en el plasma y α y β son función compleja de las microconstantes de transferencia K_{1i} y K_{i1} y de K_{13} . En consecuencia, una disminución de la velocidad de eliminación del medicamento se acompaña de una mayor penetración en compartimentos periféricos. Este hecho fue confirmado por BARZA y cols.³⁰ al demostrar que un incremento en la semivida de la penicilina por asociación con el probenecid provo-

caba concentraciones más elevadas del antibiótico en coágulos de fibrina. En consecuencia, el descenso en la velocidad de eliminación que se produce en los estados de insuficiencia renal, en aquellos antibióticos que se eliminan total o parcialmente inalterados a través del riñón, provoca una mayor accesibilidad tisular, como ha sido confirmado previamente en estudios con animales de laboratorio¹⁴.

La mayoría de estudios realizados sobre distribución de antibióticos demuestran que la velocidad de eliminación de diferentes tejidos es inferior a la del plasma^{31,32}. Al implantar un régimen de dosis múltiples, forma habitual de administración de antibióticos, se produce una acumulación en aquellos tejidos de más lenta eliminación, aunque las concentraciones en plasma se mantengan dentro del intervalo previsto. Esta acumulación presenta un gran interés en el caso de aminoglucósidos por encontrarse asociada a las propiedades nefrotóxicas de estos antibióticos³³. No obstante, la fosfomicina se elimina del FIT a la misma velocidad con que se elimina de la circulación sistémica, lo cual confirma los resultados obtenidos previamente en modelos animales con implantación de cajas tisulares³⁴. Debido a la analogía entre las velocidades de eliminación de fosfomicina de ambos fluidos, la implantación de un régimen de dosis múltiples no provoca acumulación del antibiótico en FIT ni posiblemente en otros fluidos corporales.

En pacientes con insuficiencia renal disminuye la eliminación de fosfomicina en plasma y en FIT. La figura 3 muestra las curvas de niveles de fosfomicina obtenidas en cuatro pacientes con diversos grados de función renal (aclaramientos de creatinina: 90, 47, 21, 5,30 y 3,70 ml/min.). A medida que la función renal se encuentra más deteriorada se produce una disminución en la velocidad de salida del antibiótico del FIT, un retraso en la velocidad de incorporación y un incremento en los valores de $C_{m\acute{a}x.}$, todo ello a consecuencia de la disminución en la eliminación del antibiótico de la circulación sistémica.

La figura 4 muestra las relaciones establecidas entre las semividas de eliminación del plasma y FIT y los co-

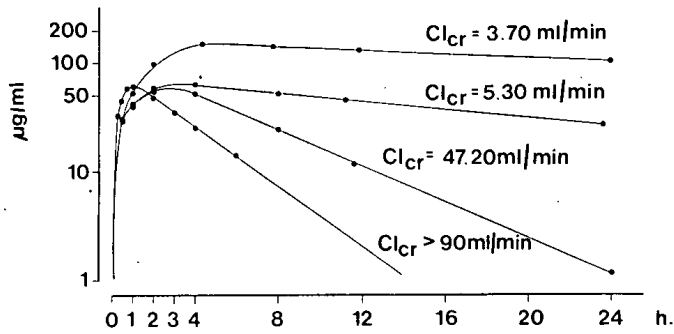


Fig. 3

Curvas de niveles de fosfomicina en FIT, tras la administración de una dosis única de 30 mg/kg. por vía endovenosa, en pacientes con distintos grados de función renal.

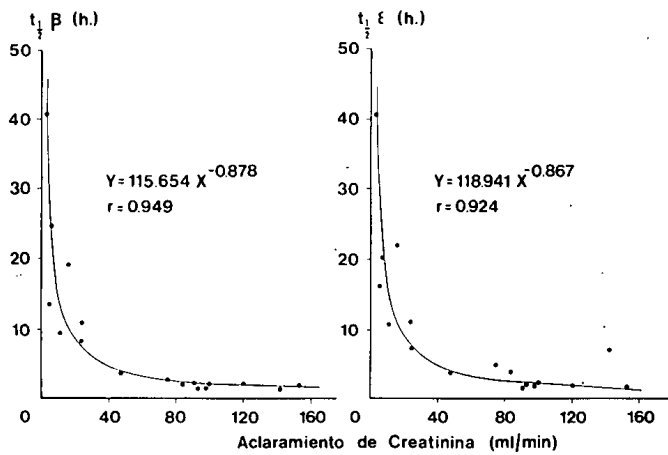


Fig. 4

Relaciones potenciales, obtenidas entre la semivida de la fase lenta de disposición de fosfomicina en plasma ($t_{1/2} \beta$) y la semivida de la salida de fosfomicina desde FIT ($t_{1/2} \epsilon$) con los valores de los aclaramientos de creatinina, de todos los pacientes incluidos en el estudio.

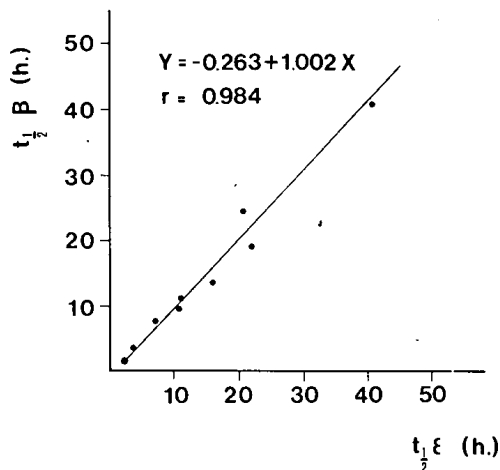


Fig. 5

Relación lineal, entre la semivida de la fase lenta de disposición de fosfomicina en plasma ($t_{1/2} \beta$) y la semivida de la salida de fosfomicina desde FIT ($t_{1/2} \epsilon$), de todos los pacientes incluidos en el estudio.

respondientes aclaramientos de creatinina. La disminución en las velocidades de eliminación comienza a ser significativa cuando se alcanzan aclaramientos de 40 ml/min., obligando a una corrección de la posología para evitar la acumulación del antibiótico en el organis-

mo. No obstante, es preciso destacar que debido a la alta tolerancia de la fosfomicina pueden alcanzarse concentraciones muy elevadas, sin manifestación de efectos tóxicos³⁵.

En la figura 5 está recogida la correlación establecida entre los valores de semivida de fosfomicina en ambos fluidos, lo que permite concluir que la analogía entre ambos procesos de eliminación se mantiene en los estados de insuficiencia renal.

A partir de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en pacientes con función renal normal, hemos establecido los valores de C_{max} y C_{min} que se alcanzan en el equilibrio en ambos fluidos cuando se implantan dos regímenes con diferentes intervalos (tabla V).

Debido a que previsiblemente la fosfomicina no presenta procesos cinéticos saturables, las concentraciones establecidas en la tabla V se incrementarían linealmente con dosis superiores del antibiótico.

Como consecuencia de la similitud existente entre la eliminación del antibiótico del plasma y del FIT es válido establecer regímenes posológicos de dosis múltiples.

En función de la variación que experimenta la velocidad de eliminación del antibiótico en la insuficiencia renal se han programado las pautas posológicas recomendadas en este tipo de pacientes y que se encuentran recogidas en la tabla VI.

TABLA V

CONCENTRACIONES MAXIMAS Y MINIMAS DE FOSFOMICINA ALCANZADAS CON LOS DOS REGIMENES POSOLOGICOS PROPUESTOS

Dosis (g.)	Intervalo (h.)	Plasma		(FIT)	
		$C_{max,ss}$ (µg/ml.)	$C_{min,ss}$ (µg/ml.)	$C_{max,ss}$ (µg/ml.)	$C_{min,ss}$ (µg/ml.)
2	6	462,89	8,07	48,11	9,56
2	8	438,26	3,46	44,58	4,17

TABLA VI

PAUTAS POSOLOGICAS DE FOSFOMICINA RECOMENDADAS EN PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE FUNCION RENAL

Cl_{cr} (ml/min.)	$t_{1/2} \beta$ (h.)	τ (h.)	Dosis inicial (g.)	Dosis mantenimiento (g.)
120	1,728	6	2-4	2-4
100	2,028	6	2-4	2-4
80	2,467	8	2-4	2-4
60	3,176	12	2-4	2-4
40	4,535	12	2-4	2-4
20	8,334	8	2-4	1-2
10	15,317	12	2-4	1-2
< 5	28,149	24	2-4	1-2

Cl_{cr} = Aclaramiento de creatinina. $t_{1/2} \beta$ = Semivida plasmática de la fase de lenta disposición. τ = Intervalo posológico.

BIBLIOGRAFIA

1. NG, P. K.: «Determining aminoglycoside dosage and blood levels using a programmable calculator». *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 37: 225-231, 1980.
2. LISALO, E.: «Clinical pharmacokinetics of Digoxin». *Clin. Pharmacokin.*, 2: 1-16, 1977.
3. VAN DER KLEIJN, E.; SCHOBEN, F., y VREE, T. B.: «Clinical Pharmacokinetics of antiepileptic drugs». *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 14: 674-685, 1980.
4. GRAM, L. F.: «Plasma level monitoring of tricyclic antidepressant therapy». *Clin. Pharmacokin.*, 2: 237-251, 1977.
5. BENET, L. Z.: «General treatment of linear mammillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics». *J. Pharmac. Sci.*, 61: 536-541, 1972.
6. LEVY, G.; GIBALDI, M., y JUSKO, W. J.: «Multicompartment pharmacokinetic models and pharmacology effects». *J. Pharm. Sci.*, 58: 422-424, 1969.
7. NOTARI, R. E.: «Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics an introduction». Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. Basel, 1980.
8. RITSCHER, W. A.; BANARER, M.; DIAZ, D.; MARGARY, J. B., y OTERO, J. D.: «Analog computer monitoring and evaluation of a dosing nomogram for gentamicin based on the C'_{min} . Method: part I». *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 18: 425-430, 1980.
9. WELLING, P. G., y CRAIG, W. A.: «Pharmacokinetics in disease states modifying renal function. The effect of disease states on drugs pharmacokinetics». 155-187. Ed. American Pharmaceutical Association. Washington, 1976.
10. DETTLI, L.: «Elimination kinetics and dosage adjustment of drugs in patients with kidney disease». *Prog. Pharmacol.*, 1: 17-23, 1977.
11. KLOTZ, U.: «Pathophysiological and disease-induced changes in drug distribution volume: pharmacokinetics implications». *Clin. Pharmacokin.*, 1: 204-218, 1976.
12. REIDEMBERG, M. M., y DRAYER, D. E.: «Effect of Renal Disease upon drug disposition». *Drug Metabol. Rev.*, 8: 293-302, 1978.
13. BENNETT, W. M.; PORTER, G. A.; BAGBY, S. P., y McDONALD, W. J.: «Drug and Renal Disease». Ed. C. Livingstone. New York. Edimburgh, 1978.
14. DOMINGUEZ-GIL, A. A.; GARCIA, M. J.; CEPEDA, M.; LANAO, J. M., y DOMINGUEZ-GIL, A.: «Influence of acute renal impairment in the penetration of Cefoxitin into interstitial tissue fluid in rabbits». *Clin. Ther.*, 3: 413-424, 1981.
15. HENDLIN, D.; STAPLEY, E. D.; JACKSON, M.; WALLICK, H.; MILLER, W.; CHAJET, L.; KAHAN, F. M.; FOLTZ, E. L.; WOODRUFF, H. B.; MATA, J. M.; HERNANDEZ, S., y MOCHALES, S.: «Phosphonomycina new antibiotic produce by strains of streptomyces». *Science*, 166: 122-123, 1969.
16. KESTLE, D. G., y KIRBY, W. M. M.: «Clinical Pharmacology and in vitro activity of Fosfomycin». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 332-337, 1969.
17. KWAN, K. C.; WADKE, D. A., y FOLTZ, E. L.: «Pharmacokinetics of Fosfomycin in man I: Intravenous administration». *J. Pharm. Sci.*, 60: 678-684, 1971.
18. KIISTALA, V., y MUSTAKALLIO, K. K.: «Dermo-epidermal separation with suction. Electron microscopic and histochemical study of initial events of blistering of human skin». *J. Invest. Dermatol.*, 48: 466-467, 1967.
19. GARROD, L. P.: «Laboratory Methods in Antimicrobial Chemotherapy». Ed. Reeves, D. S.; Phillips, I.; William, J. D., y Wise, H.R. Churchill Livingstone. London-New York, 1978.
20. FOSTER, T. S., y BOURNE, D. W. A.: «Use of a programmable hand-held calculator for clinical pharmacokinetics». *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 34: 70-75, 1977.
21. FOLLZ, E. L., y WALLICK, H.: «Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 316-321, 1969.
22. CADORNIGA, R.; DIAZ, M., y OLAY, T.: «Pharmacokinetic study of Fosfomycin and its bioavailability». *Chemother.*, 23 (Suppl.): 159-174, 1977.
23. GARCIA, M. J.; DOMINGUEZ-GIL, A.; TABERNEO, J. M., y SANCHEZ TOMERO, J. A.: «Pharmacokinetics of Cefoxitin in patients with normal or impaired renal function». *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 16: 119-124, 1979.
24. MEYERS, B. R.; RIBNER, S.; YANCOVITZ, S., y HIRSCHMAN, S. Z.: «Pharmacological studies with Cefamandole in human volunteers». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 9: 140-144, 1976.
25. BINSWANGER, U.; ROUAN, M. C.; LECAILLON, B., y BAMATTER, F.: «Pharmacokinetics of Cefotiam in patients with impaired renal function». Abstracts (n.º 132) 2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy. Nice, 1980.
26. MEINARDI, G.; MONTI, G.; GRASSO, S.; TAMASSIA, V., y DE CARNERI, I.: «Penetration of Cephalosporin into extravascular fluids: Role of protein binding and elimination rate». *Curr. Chemother 10th International Congress of Chemotherapy. Zurich (380)*, 1978.
27. LODE, H., y DZWILLO, G.: «Investigations of the diffusion of antibiotics into the human pleural space». *Curr. Chemother 10th International Congress of Chemotherapy. Zurich (386)*, 1978.
28. NIGHTINGALE, C. H.; GREENE, D. S., y QUINTILIANI, R.: «Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics». *J. Pharm. Sci.*, 64: 1899-1927, 1975.
29. WAGNER, J. G.: «Fundamentals of clinical pharmacokinetics». Ed. Drug Intelligence Publications. Inc. Hamilton. Illinois, 1975.
30. BARZA, M.; BRUSCH, J.; BERGERON, M. G., y WEINSTEIN, L.: «Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. III. Intermittent vs. continuous infusions and the effect of probenecid». *J. Infect. Dis.*, 129: 73-77, 1974.
31. BARRUECO, M.; GARCIA, M. J.; OTERO, M. J.; DOMINGUEZ-GIL, y MARTINEZ L. DE LETONA, J.: «Disposition of Cefoxitin in patients with pleural effusion». *Clin. Ther.*, 3: 425-435, 1981.
32. FARAGO, E.; KISS, I. J., y MIHOCZY, L.: «Data on sisomicin effect: Human pharmacokinetics and bacteriological studies». *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 18: 128-132, 1980.
33. MADHAVAN, T.; YAREMCHUK, K.; LEVIN, N.; POHLOD, D.; BURCH, K.; FISHER, E.; COX, F., y QUINN, E. L.: «Effect of Renal failure and dialysis on the serum concentration of the aminoglycoside Amikacin». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10: 464-466, 1976.
34. VICENTE, M. V.; OLAY, T.; QUECEDO, M. C. R., y RODRIGUEZ, A.: «Diffusion of β -lactam antibiotics and Fosfomycin to interstitial tissue fluid in rabbits». *Chemother.*, 25: 329-335, 1979.
35. PERITI, P.; MAZZEI, T.; MINI, E.; NICOLETTI, A., y LAMANNA, A.: «High dose Fosfomycin: Indications, tolerance and pharmacokinetics». *Drugs Exp. Clin. Res.*, 5: 373-377, 1979.