

11237
2ej
136



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"

I. S. S. S. T. E.

NEFROTOXICIDAD DE LA AMIKACINA

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA**

P R E S E N T A

DRA. MARIA ANTONIETA RIVERA RUEDA

ASESOR:

DR. ALFREDO MORAYTA RAMIREZ



1986
**TESIS CON
FALSA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	1
OBJETIVOS	10
JUSTIFICACION	10
MATERIAL Y METODO	11
RESULTADOS	13
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION.

En los pacientes pediátricos, es importante el uso de los aminoglucósidos como agentes antimicrobianos, en el tratamiento de infecciones graves. La amikacina aparece como un aminoglucósido semisintético, ante la resistencia de los bacilos gram negativos a otro tipo de aminoglucósidos generalmente utilizados.

Se conoce, que uno de los efectos secundarios al uso de aminoglucósidos, es la nefrotoxicidad, debido a que se produce una alteración a nivel del túbulo renal proximal, y puede llegar a producirse insuficiencia renal, pudiendo el daño ser reversible, si la droga se suspende.

Dentro de las pruebas que se utilizan para monitorizar el daño renal, se encuentra, la concentración sérica de creatinina, el examen general de orina, y la medición de urea; pero éstas no detectan cambios tempranos en la función renal tubular. Por reportes previos, se sabe que un aumento en la excreción de la beta dos microglobulina, una proteína de bajo peso molecular, y de enzimas urinarias lisosomales, como la beta D-N-acetilglucosaminidasa, son indicadores tempranos de daño tubular por aminoglucósidos.

ANTECEDENTES.

La amikacina, un derivado semisintético de la kanamicina, aparece en 1972. Surge como un primer intento por elaborar un aminoglucósido que fuera resistente a la inactivación de la mayor parte de las enzimas bacterianas, que metabolizan a los aminoglucósidos, siendo aprobada hasta 1976 por the Food and Drug Administration (14).

Químicamente, los aminoglucósidos, son glucósidos de la 2-desoxi--estreptamina. Todos están constituidos por dos o mas aminoazúcares, unidos - mediante enlaces glucosídicos con un núcleo de hexosa (6).

La actividad, in vitro, de los aminoglucósidos, depende de la penetración del fármaco a través de la pared celular bacteriana y la inactiva --ción de la síntesis de proteínas bacterianas. (6).

Los aminoglucósidos son bactericidas, ya que inhiben la síntesis - de proteínas bacterianas, al fijarse a proteínas ribosómicas específicas.

La amikacina, a causa de su resistencia a las enzimas modificadoras de aminoglucósidos, sigue siendo el producto con espectro de actividad mas - amplio. Cuando se autorizó su empleo por primera vez, se restringió su uso - en algunos hospitales, con objeto de evitar la aparición de cepas bacteria--nas resistentes (6).

In vitro, es activo contra *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*. Se ha observado sinergismo, in vitro, con penicilinas contra cepas de *Streptococcus faecalis*. Es activa contra *Pseudomona aeruginosa* y contra la mayoría de las cepas de *Enterobacteriaceae*. Las dosis inhibitorias mínimas para *E. - Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus sp.* y *Providencia-stuartii*, es de 1 a 4 mcg/ml, y aquellas para *P. aeruginosa*, es ligeramente mayor (14).

La amikacina, es activa contra la mayoría de los bacilos gram negativos, resistentes a uno o mas de los aminoglucósidos anteriormente utiliza--dos, como gentamicina o tobramicina.

La amikacina es hidrosoluble, y su volúmen de distribución varía - según la edad, y es similar al espacio extracelular. No se une a proteínas, - no se metaboliza y se excreta por filtración glomerular, obteniéndose concen- traciones urinarias altas (14); pero puede haber cierta reabsorción a nivel- de túbulo proximal, recobrándose un 70% de la amikacina en 6 horas y un 95% en 35 horas (1).

Se alcanzan concentraciones adecuadas en líquido de ascitis, inters- ticial y sinovial. Penetra bien en placenta y en el feto, en vísceras, múscu- los, tejidos blandos, espacio articular y hueso. Niveles bajos o moderados - se encuentran en líquido bronquial, tejido pulmonar, líquido pericárdico y - tejido cardíaco, su difusión es pobre en el líquido cefalorraquídeo. (26)(14)

En pacientes que tienen función renal normal, con una dosis de 7.5 mg/kg, se logran niveles séricos de 20-25 mcg/ml, siendo el pico máximo a la hora después de administrado el medicamento, y de 0-5 mcg/ml antes de apli- car la siguiente dosis a las 12 horas (14).

Los niveles séricos dan una mejor guía para dosificar la amikacina sérica. Los niveles séricos deben bajar media hora después de la aplicación- intravenosa, o una hora después de la aplicación intramuscular. Los niveles tóxicos mayores de 30-35 mcg/ml como pico máximo y valores mayores de 10 mcg/ ml antes de la siguiente aplicación, deben ser evitados (14). La curva de -- concentración sérica de amikacina, obtenida en pacientes pediátricos con una función renal normal, es similar a la observada en adultos (11).

La vida media de la amikacina en niños, excepto en recién nacidos, es de 1.9 ± 0.19 horas, siendo menor que la establecida en adultos, que es de

2.3 horas (11).

En el recién nacido, la vida media se relaciona con los días de -- edad. Se reporta, que ésta disminuye de 6 horas en los primeros días de vida, a 3 horas al mes de edad. (26).

En niños con función renal alterada, la modificación mas importante producida en la farmacocinesis de la amikacina, es la disminución en la - velocidad de eliminación del antibiótico, produciéndose un incremento importante en la vida media sérica, llegando a ser hasta de 14 horas (11).

Los parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos, cambian -- con la maduración renal, y las modificaciones se hacen dependiendo de la --- edad para mantener concentraciones séricas dentro de rangos terapéuticos y - no tóxicos.

La vía de eliminación de los aminoglucósidos es la renal, éstos se excretan por filtración glomerular y una fracción variable se absorbe a lo - largo de la pars convoluta y pars recta, mediada en parte por pinocitosis (9) Se acumulan en el parénquima renal, principalmente en la corteza renal, en donde las concentraciones son considerablemente mayores que las séricas. Has ta el momento, no hay una correlación entre la concentración cortical de la droga y su potencial de nefrotoxicidad (9). Broe reporta, que a nivel de cor teza, la acumulación de amikacina es tres veces mayor que la obtenida con gen tamicina o tobramicina (6).

La nefrotoxicidad por aminoglucósidos, se ha dividido arbitraria-- mente en cuatro etapas:

1.- Alteración funcional a nivel de túbulo proximal : se detecta-- por aumento en la excreción de una proteína que es la beta dos microglobulina.

2.- Etapa de lesión estructural: se detecta por el aumento en la excreción de enzimas lisosomales urinarias y la presencia de cilindros en la orina.

3.- Alteración en la filtración glomerular: se detecta por un incremento en la creatinina sérica.

4.- Regeneración celular.

En la etapa de lesión funcional, los aminoglucósidos se depositan a nivel de los lisosomas del túbulo proximal. Al microscopio electrónico se observa que hay un aumento en el volúmen de los lisosomas y éstos contienen un material al que se le ha llamado "cuerpo meloide", que consiste en fosfolípidos.

Los aminoglucósidos dentro de los lisosomas, se unen a la doble-capa de fosfolípidos en un pH ácido y con la presencia de fosfatidil-inositol. Esta unión inhibe la actividad de fosfolipasas lisosomales A_1 , A_2 y C, produciéndose un exceso de fosfolípidos dentro de los lisosomas. Otra enzima que se altera secundariamente a esta acumulación, es la esfingomielinasa (5).

En relación a la amikacina, ésta se asocia con menor acúmulo de material en los lisosomas y no hay alteración en la actividad de la fosfolipasa A_1 , comparada con gentamicina y tobramicina, en donde hay mayor acúmulo de material a nivel lisosomal y hay una disminución de la actividad de la fosfolipasa A_1 (5).

Todos estos datos sugieren, que la amikacina es un aminoglucósido menos nefrotóxico que la gentamicina (5) (13).

Dentro de los aminoglucósidos, hay un orden decreciente de toxicidad, siendo el mas tóxico gentamicina, posteriormente dibekacina, netilmicina, tobramicina y el menos tóxico es la amikacina.

Otro mecanismo, por el cual los aminoglucósidos pueden causar daño a nivel de las células tubulares proximales, independientemente de los lisosomas, es la inhibición de la respuesta fosfatidil-inositol, disfunción mitocondrial o inhibición de la bomba sodio-potasio.

La patogénesis de la nefrotoxicidad, se asocia con la acumulación de la droga en el epitelio proximal tubular y la subsecuente liberación de este agente con organelos intracelulares. La presencia de material del túbulo en el lumen, sugiere cierto grado de exocitosis y/o necrosis celular. Esta puede ser la base, para la aumentada excreción lisosomal, y de las enzimas del borde en cepillo reportada por muchos investigadores (5), correspondiendo a la segunda fase, que es la de lesión estructural.

Los estudios en animales, han demostrado una serie de eventos, dependiendo de tiempo y dosis, que va desde la alteración lisosomal, disfunción tubular, necrosis celular focal, obstrucción luminal e insuficiencia renal. La relación entre la alteración lisosomal y la muerte celular que se observa, aun no se ha establecido; pero un mecanismo probable, es la ruptura de lisosomas con la liberación de enzimas parcialmente dañinas y gran cantidad de aminoglucósido en citosol (5).

Como marcadores de nefrotoxicidad, se ha propuesto un aumento en la creatinina sérica mayor de 0.5 mg/dl por encima de la basal, un valor de nitrógeno de urea mayor de 20, una proteinuria persistente o una disminución

de la depuración de la depuración de creatinina del 20% o mas (12). Estos -- son datos de daño renal tardío, que corresponden a la tercera fase de nefrotoxicidad, y se presentan de 3 a 7 días después de un daño tubular inicial.

La nefrotoxicidad por aminoglucósidos, en la segunda fase, se manifiesta funcionalmente por disminución en la capacidad para concentrar la -- orina, proteinuria tubular, enzimuria lisosomal, glucosuria moderada y poste-- riormente hay una disminución en la filtración glomerular.

Dentro de las enzimas lisosomales se encuentra la B-D galactosida-- sa (BGAC), alfa -L-fucosidasa, beta D-N-acetilglucosaminidasa (NAG), lisosi-- ma y beta-glucosidasa (BGLS). Las enzimas generalmente se elevan entre el -- primero y tercer día después del inicio de tratamiento con aminoglucósidos y generalmente permanecen elevados durante el tratamiento (2) (18). La enzimuria es secundaria a la liberación lisosomal o de otras enzimas solubles por-- las células tubulares dañadas. Reed reporta, que la enzimuria no es un pre-- dictor real de nefrotoxicidad secundaria a aminoglucósidos, ya que el patrón de excreción de enzimas fue similar en los pacientes que presentaron nefroto-- xicidad, en relación con los que no la presentaron. (18). Basile reporta (2) que el aumento en la excreción de enzimas ocurre en algunos pacientes trata-- dos con aminoglucósidos, sin ningún otro signo de deterioro renal, y unica-- mente es un marcador de daño tubular renal (24).

La enzimuria se define como un incremento de dos desviaciones es-- tándar sobre el valor medio basal (18).

La excreción de cilindros urinarios, es otro de los indicadores en la segunda fase. La determinación debe ser cuantitativa y el valor normal es

de 50 cilindros/ml, Schentag reporta, que en pacientes con nefrotoxicidad se cundaria al uso de aminoglucósidos, se elevan por arriba de 500 cilindros/ml.

Una disfunción en el túbulo proximal, que corresponde a la primera fase de nefrotoxicidad, se produce un aumento en la excreción de beta dos mi croglobulina. Este incremento se ha utilizado como índice en una variedad de desórdenes tubulares como la nefropatía de Balkan, en la toxicidad por cad-- mio y recientemente como un índice temprano de nefrotoxicidad por aminoglu-- cósid^os (25).

En los años sesentas, Ingemar Bergard descubrió, aisló y caracterizó a la beta dos microglobulina (4), que es una proteína de bajo peso molecular (11 800), sintetizada por la mayoría de las células humanas (23). Su producción es constante y aproximadamente de 0.13 mg/hr/Kg. Su catabolismo es a nivel renal. La proteína atraviesa la membrana glomerular y cerca del 99.9% se reabsorbe y degrada en el túbulo proximal y solo cerca de 5 mcg/h aparecen en la orina.

La excreción normal de beta dos microglobulina en orina es de 4 -- 360 mcg/l (23).

Los niveles séricos de beta dos microglobulina se determinan por la proporción de su filtración glomerular y su síntesis. Una producción elevada, con un aumento en los niveles séricos, algunas veces se observa, en neoplasias en estadios avanzados, en neoplasias de células B linfoides o en padecimientos inflamatorios crónicos, por ejemplo, en Lupus Eritematoso Sistemico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren's, sarcoidosis, hepatitis, - cirrosis y enfermedades inflamatorias del intestino (25).

En pacientes tratados con aminoglucósidos, se ha observado que la excreción de la beta dos microglobulina, puede presentarse siguiendo diferentes patrones de excreción: (20) (23).

Patrón A: Hay un incremento lineal en la excreción de beta dos microglobulina urinaria, que generalmente precede por cuatro días al incremento en la creatinina sérica.

Patrón B: Hay un pico inicial con elevación en los niveles de beta dos urinaria, y posteriormente descienden estos valores. La presencia de este pico inicial se ha asociado a un factor de riesgo para el desarrollo posterior de nefrotoxicidad, ya que este patrón se ha observado en pacientes -- con y sin nefrotoxicidad.

Patrón C: o de doble pico. Hay una elevación inicial en la concentración urinaria de beta dos microglobulina, que generalmente, no se asocia con una elevación de la creatinina sérica, posteriormente después del tratamiento, hay una segunda elevación de la concentración de beta dos microglobulina urinaria, que generalmente precede a la elevación de la concentración de creatinina.

Por varios reportes se ha establecido, que la beta dos microglobulina es una proteína que puede predecir la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, la cual se puede determinar por radioinmunoensayo, aunque no es específica para nefrotoxicidad por aminoglucósidos (22).

OBJETIVOS.

Los objetivos del presente estudio son:

1. Determinar la farmacocinética de la amikacina.
2. Evaluar la utilidad de la beta dos microglobulina, como un ind
icator temprano de daño renal, específicamente a nivel del túbulo proximal.
3. Correlacionar las concentraciones séricas de amikacina, con las determinaciones de beta dos microglobulina, y su relación con las diferentes pruebas de función renal, en los diferentes grupos de edad.

JUSTIFICACION

La amikacina es el aminoglucósido de mas utilización en el servicio de Infectología del C.H. "20 de Noviembre". Se sabe que dentro de sus efectos colaterales, es capaz de producir daño renal y daño a nivel del VIII par cre
neal. Es importante evaluar si la dosis utilizada, en las diferentes edades, es útil y no nefrotóxica, y en caso de que lo fuere, poderse detectar tempra
namente daño a nivel de túbulo proximal, con la utilización de los niveles--
urinarios de beta dos microglobulina, con el fin de evitar mayor número de -
secuelas.

Se realizó por Cabrera, un reporte preliminar del manejo de amika-
cina y pruebas de función renal en edades pediátricas, que por el pequeño --
número de la muestra, no fue estadísticamente significativo, lo que nos obli
ga a continuar con este estudio.

MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, en donde se estudiaron los pacientes que ingresaron al servicio de Infectología del C.H. "20 de Noviembre", entre marzo a julio de 1985, que por la patología que presentaban ameritaron manejo con amikacina intravenosa a dosis de 7.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas, por espacio de 10 días.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Ser recién nacido, lactante menor o mayor.
2. Que no presentaran daño renal y que no hubieran recibido ningún aminoglucósido antes del inicio del tratamiento con amikacina, por lo menos 72 horas previo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Que presentaran daño renal previo.
2. Que hubieran recibido algún aminoglucósido 72 horas previo al inicio del tratamiento con amikacina.
3. Que se les efectuara algún procedimiento que pudiese modificar las concentraciones séricas de amikacina.

Los criterios de eliminación fueron los siguientes:

1. Que se agregara al tratamiento con amikacina, algún otro tipo de antibiótico potencialmente nefrotóxico.
2. Que no se completara el esquema de tratamiento.

Monitoreo de niveles séricos de amikacina:

En el tercero, quinto y noveno día de tratamiento, se tomaron muestras sanguíneas para determinar niveles séricos de amikacina, a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 12 horas después de la administración de amikacina. La muestra se recolectó en cuatro capilares, se centrifugó, se separó el plasma y se almacenó en refrigeración a 2-8°C.

Las muestras se analizaron por inmunoanálisis enzimático cuantitativo Amikacina Emit* amd.

Monitoreo de función renal:

Durante el tratamiento, se recolectó orina de 24 horas en el primero, tercero, quinto y noveno día de tratamiento. Se practicó examen general de orina, que incluyó pH, densidad, albúmina, glucosa, cetónicos, sangre; albúmina en orina de 24 horas y depuración de creatinina.

Se separó una muestra de 5 cc para determinar beta dos microglobulina, alcalinizando la orina con NaOH en las muestras que lo ameritaban, reajustando el pH entre 6 y 8, para evitar la degradación de la proteína. La muestra se refrigeró a -20°C y se analizaron por inmunoanálisis enzimático cuantitativo por Phadezyme beta dos-micro test. Pharmacia Diagnostics.

Se tomó una muestra sanguínea, en el primero, tercero, quinto y noveno día de tratamiento, para determinar química sanguínea que incluyó glucosa, urea y creatinina sérica.

RESULTADOS.

Se estudiaron 16 pacientes, 6 masculinos y 10 femeninos, con relación 1:1.6. Las edades variaron entre los 5 días y un año 6 meses, con promedio de 4.37 meses, y mediana de 24.9 días.

Nueve pacientes fueron recién nacidos, seis lactantes menores y un lactante mayor.

La patología por la que ingresaron al servicio de Infectología fue sepsis en 7 pacientes, síndrome diarreico en 7, enterocolitis en uno y absceso perirrenal en uno.

NIVELES SERICOS DE AMIKACINA.

A los 30 minutos de haber aplicado el medicamento, se obtuvo promedio (\bar{x}) 23.36 mcg/ml, con desviación estándar (DE) de 13.09 mcg/ml (10.27-36.45), con error estándar (EE) de 2.79 mcg/ml (2EE:17.78-28.94).

A la hora, se obtuvo \bar{x} de 23.89 mcg/ml, con DE de 13.32 mcg/ml (10.57-37.21), y EE de 2.72 mcg/ml (2EE: 18.45-29.33).

A las dos horas, se obtuvo \bar{x} de 17.97 mcg/ml, con DE de 12.78 mcg/ml (5.19-30.75), y EE de 2.56 mcg/ml (2EE: 12.85-23.09).

A las cuatro horas, se obtuvo \bar{x} de 10.86 mcg/ml, con DE de 10.52 mcg/ml (0.34-21.38), y EE de 2.02 mcg/ml (2EE: 6.12-14.96).

A las seis horas, se obtuvo \bar{x} de 8.6 mcg/ml, con DE de 10.23 mcg/ml (-2.33-19.33), y EE de 2.12 mcg/ml (2EE: 4.2-12.84).

A las ocho horas, se obtuvo \bar{x} de 7.79 mcg/ml, con DE de 9.06 mcg/ml (-1.27-16.85), y EE de 1.85 mcg/ml (2EE: 4.09-11.94).

A las doce horas, se obtuvo \bar{x} de 1.73 mcg/ml, con DE de 1.68 mcg/ml (0.05-3.41), y EE de 0.46 mcg/ml (2EE: 0.81-2.65).

Con los datos anteriores, se graficó la curva de concentración sérica de amikacina (fig 1).

El nivel sérico máximo, encontrado del medicamento, fue de 55 mcg/ml, en un paciente recién nacido de término.

Los niveles séricos de amikacina, obtenido por el grupo de recién nacidos, fue el siguiente:

A los 30 minutos, se obtuvo \bar{x} de 21.01 mcg/ml, con DE de 14.51 -- mcgr/ml (6.5-35.52), y EE de 5.14 mcg/ml (2EE: 10.73-3129).

A la hora, se obtuvo \bar{x} de 22.23 mcg/ml, con DE de 15.93 mcg/ml -- (6.3-38.16), y EE de 5.04 mcg/ml (2EE: 12.15-32.31).

A las dos horas, se obtuvo \bar{x} de 22.3 mcg/ml, con DE de 17.22 mcg/ml (5.08-39.52), y EE de 5.44 mcg/ml (2EE: 11.42-33.18).

A las cuatro horas, se obtuvo \bar{x} de 14.17 mcg/ml, con DE de 14.35 mcg/ml (-0.18-28.52), y EE de 3.98 mcg/ml (2EE: 6.21-22.13).

A las seis horas, se obtuvo un \bar{x} de 13.7 mcg/ml, con DE de 15.43 mcg/ml (-1.73-29.13), y EE de 4.45 mcg/ml (2EE: 4.8-22.6).

A las ocho horas, se obtuvo \bar{x} de 12.02 mcg/ml, con DE de 10.93 --

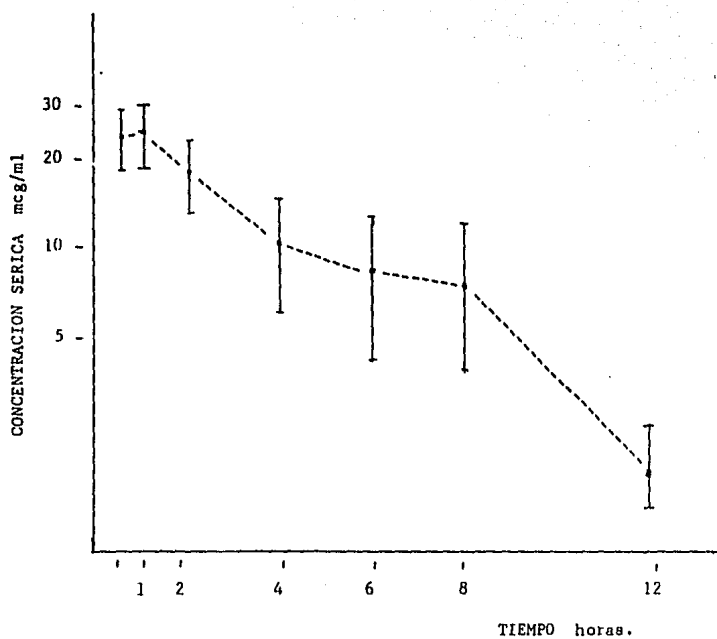


fig. 1. Curva de concentración sérica de amikacina ($\pm 2EE$).

mcg/ml (1.09-22.95), y EE de 3.03 mcg/ml (2EE: 5.96-18.08).

A las doce horas, se obtuvo \bar{x} de 3.12 mcg/ml, con DE de 2.29 mcg/ml (0.83-5.41), y EE de 1.14 mcg/ml (2EE: 0.84-5.4).

Con los datos anteriores, se graficó la curva de concentración sérica de amikacina, para el grupo de recién nacidos (fig 2).

Los niveles séricos de amikacina, obtenidos por el grupo de lactantes, fue el siguiente:

A los 30 minutos, se obtuvo \bar{x} de 23.36 mcg/ml, con DE de 14.17 mcg/ml (9.19-37.53), y EE de 3.69 mcg/ml (2EE: 15.98-30.74).

A la hora, se obtuvo \bar{x} de 23.12 mcg/ml, con DE de 15.07 mcg/ml -- (8.05-38.19), y EE de 3.55 mcg/ml (2EE: 16.02-30.22).

A las dos horas, se obtuvo \bar{x} de 14.97 mcg/ml, con DE de 9.89 mcg/ml (5.08-24.86), y EE de 2.64 mcg/ml (2EE: 9.69-20.25).

A las cuatro horas, se obtuvo \bar{x} de 7.62 mcg/ml, con DE de 4.89 -- mcg/ml (2.73-12.51), y EE de 1.3 mcg/ml (2EE: 5.02-10.22).

A las seis horas, se obtuvo \bar{x} de 4.7 mcg/ml, con DE de 3.28 mcg/ml (1.42-7.98), y EE de 0.87 mcg/ml (2EE: 2.96-6.44).

A las ocho horas, se obtuvo \bar{x} de 2.75 mcg/ml, con DE de 1.62 mcg/ml (1.13-4.37), y EE de 0.46 mcg/ml (2EE: 1.83-3.67).

A las doce horas, se obtuvo \bar{x} de 1.1 mcg/ml, con DE de 0.70 mcg/ml (0.40-1.8), y EE de 0.23 mcg/ml (2EE: 0.64-1.56).

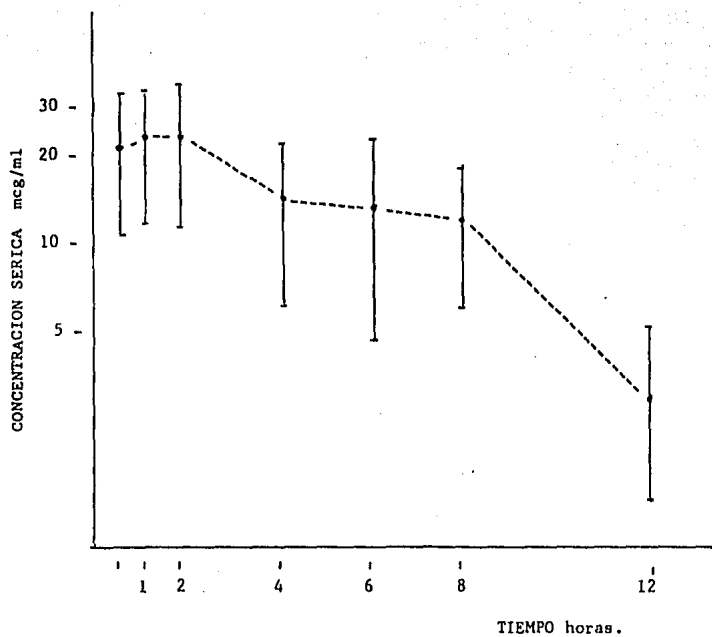


fig. 2. Curva de concentración sérica de amikacina (\pm 2EE).
en el grupo de recién nacidos.

Con los datos anteriores, se graficó la curva de concentración sérica de amikacina, para el grupo de lactantes (fig. 3).

Se compararon los promedios obtenidos, entre el grupo de recién nacidos y el de lactantes, según lo muestra el siguiente cuadro:

HORA	RECIEN NACIDOS	LACTANTES	VALOR DE P
	Amikacina mcg/ml	Amikacina mcg/ml	
30 min	21.01	23.36	> 0.05
1 hora	22.23	23.12	> 0.05
2 horas	22.3	14.97	> 0.05
4 horas	14.17	7.62	> 0.05
6 horas	13.7	4.74	< 0.05
8 horas	12.02	2.75	< 0.05
12 horas	3.12	1.1	> 0.05

La vida media del medicamento, en el grupo de pacientes estudiados fue de 2.4 horas.

La vida media del medicamento, en el grupo de recién nacidos, fue de 4 horas.

La vida media del medicamento, en el grupo de lactantes, fue de 1.6 horas.

NIVELES URINARIOS DE BETA DOS MICROGLOBULINA.

El primer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 926.75 mcg/l, con DE

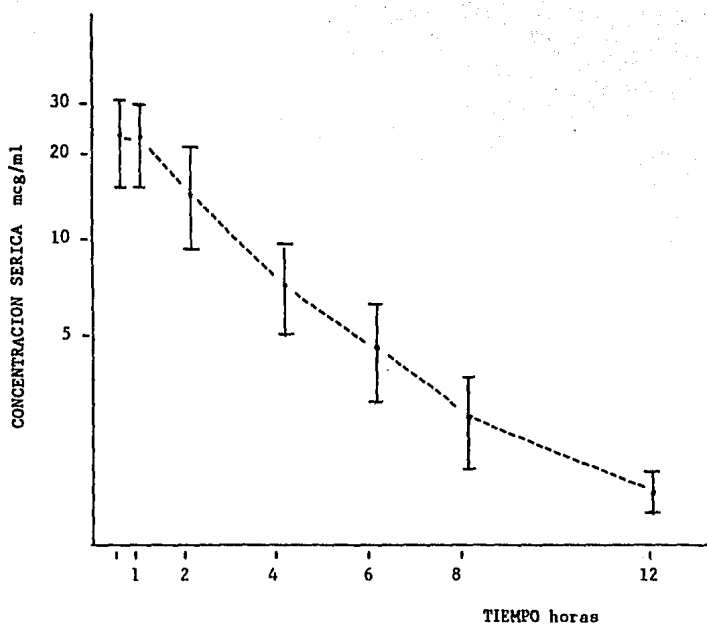


fig. 3. Curva de concentración sérica de amikacina (\pm 2EE) en el grupo de lactantes.

de 631.96 mcg/l (294.79-1588), y EE de 223.75 mcg/lt (2EE: 479.25-1374.25).

El tercer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 750.5 mcg/lt, con DE de 806.22 mcg/l (2EE: 240.5-1260.5).

El quinto día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1183.1 mcg/l, con DE de 1329.9 mcg/l (-146.8-2513), y EE de 420 mcg/l (2EE: 343.1-2023.1).

El noveno día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1131.26 mcg/l, con DE de 1022.32 mcg/l (108.94-2153.58), y EE de 334.09 mcg/l (2EE: 463-1799.44).

Los niveles urinarios de beta dos microglobulina, obtenidos por el grupo de recién nacidos, fue el siguiente:

El primer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1216.6 mcg/l, con DE de 726.49 mcg/l (490.11-1943.09), y EE de 297.74 mcg/l (2EE: 621.12-1812.08).

El tercer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1054 mcg/l, con DE de 1026.15 mcg/lt (27.85-2080.15), y EE de 420 mcg/l (2EE: 214-1894).

El quinto día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1307 mcg/l, con DE de 1114 mcg/l (193-2421) y EE de 421.96 mcg/lt (2EE: 463.08-2150.92).

El noveno día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1559 mcg/l, con DE de 1170.7 mcg/l (388.3-2729.7), y EE de 415 mcg/l (2EE: 729-2389).

Los niveles urinarios de beta dos microglobulina, obtenidos por el grupo de lactantes, fue el siguiente:

El primer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 1408 mcg/l, con DE de 1494.48 (-86.48-2902.48), y EE de 863.86 mcg/l (2EE: -319.72-3135.72).

El tercer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 525 mcg/l, con DE de 140.08 mcg/l (384.92-665.08), y EE de 70.04 mcg/l (2EE: 384.92-665.08).

El quinto día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 880 mcg/l, con DE de 969.77 mcg/l (-89.77-1849.77), y EE de 560.56 mcg/l (2EE: -241.12-2001.12).

El noveno día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 485 mcg/l, con DE de 633.95 mcg/l (-148.95-118.95), y EE de 284.28 mcg/l (2EE: -83.56-1053.56).

Se compararon los promedios obtenidos, en los diferentes días de tratamiento, entre el grupo de recién nacidos y el de lactantes, según lo muestra el siguiente cuadro:

DIA	RECIEN NACIDOS beta ₂ microglobulina mcg/l	LACTANTES beta ₂ microglobulina mcg/l	VALOR DE P
1er día	1216.6	1408	> 0.05
3er día	1054	525	> 0.05
5o día	1307	880	> 0.05
9o día	1559	485	< 0.05

PATRONES DE EXCRECION DE BETA DOS MICROGLOBULINA URINARIA.

En trece pacientes, se obtuvo el patrón de excreción de beta dos - microglobulina urinaria.

De acuerdo a su patrón de excreción, cuatro pacientes no presentaron elevación de beta dos microglobulina durante el tratamiento (fig 4), --

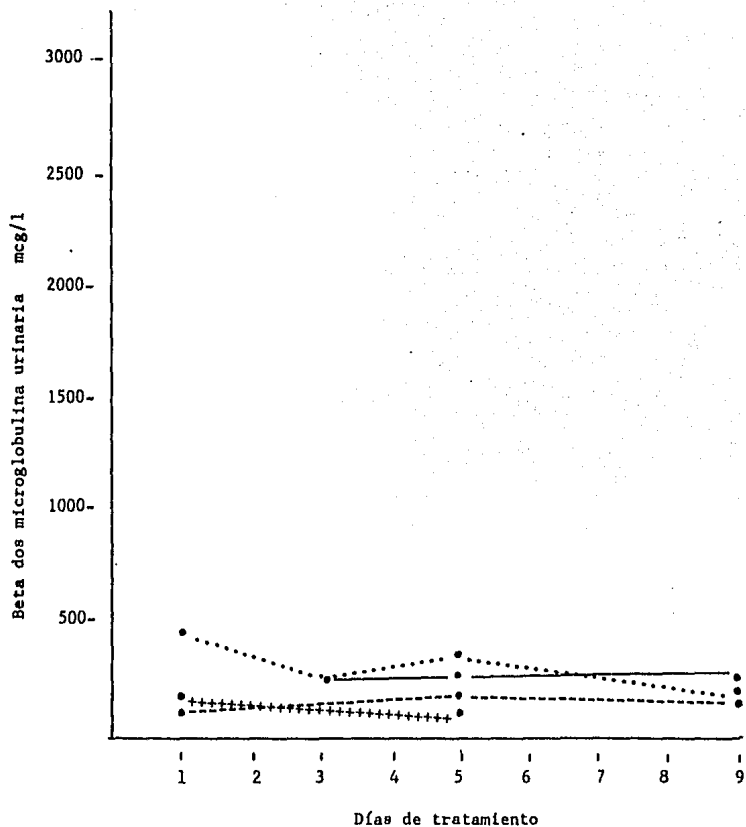


fig. 4. Patrón de excreción, sin elevación de beta dos microglobulina
 ... = recién nacido; ___ = lactante; +++ = lactante
 --- = lactante

correspondiendo por grupo de edad, a un recién nacido y tres lactantes.

Cuatro pacientes, presentaron elevación persistente de beta dos - microglobulina urinaria durante el tratamiento (fig 5), correspondiendo a - tres recién nacidos y un lactante.

Tres pacientes presentaron una elevación inicial entre el tercero y quinto día de tratamiento, disminuyendo posteriormente los niveles. Por grupo de edad, correspondió a un recién nacido y dos lactantes.(fig. 6).

Dos pacientes, presentaron una doble elevación de niveles de beta dos microglobulina, la primera al tercer día de tratamiento, y la segunda al noveno día de tratamiento. Este patrón se presentó en dos recién nacidos - (fig. 7).

Las concentraciones urinarias de beta dos microglobulina, máximas, alcanzadas en los 13 pacientes, se muestra en la fig. 8, en donde se observa, que la mayoría de los pacientes lactantes, el pico máximo se obtuvo por debajo de 2500 mcg/l, presentándose en cinco pacientes, por debajo de 1500 mcg/l. En el grupo de recién nacidos, alcanzaron niveles hasta de 3500 mcg/l, - siendo en cinco pacientes, su pico máximo entre 2000-3500 mcgr/lt.

Se compararon los promedios de los picos máximos de concentraciones urinarias de beta dos microglobulina, entre el grupo de recién nacidos- y lactantes, como lo muestra el siguiente cuadro:

	RECIEN NACIDOS	LACTANTES	VALOR DE P
	beta ₂ microglobulina mcg/l	beta ₂ microglobulina mcg/l	
promedio	2115	829	< 0.05

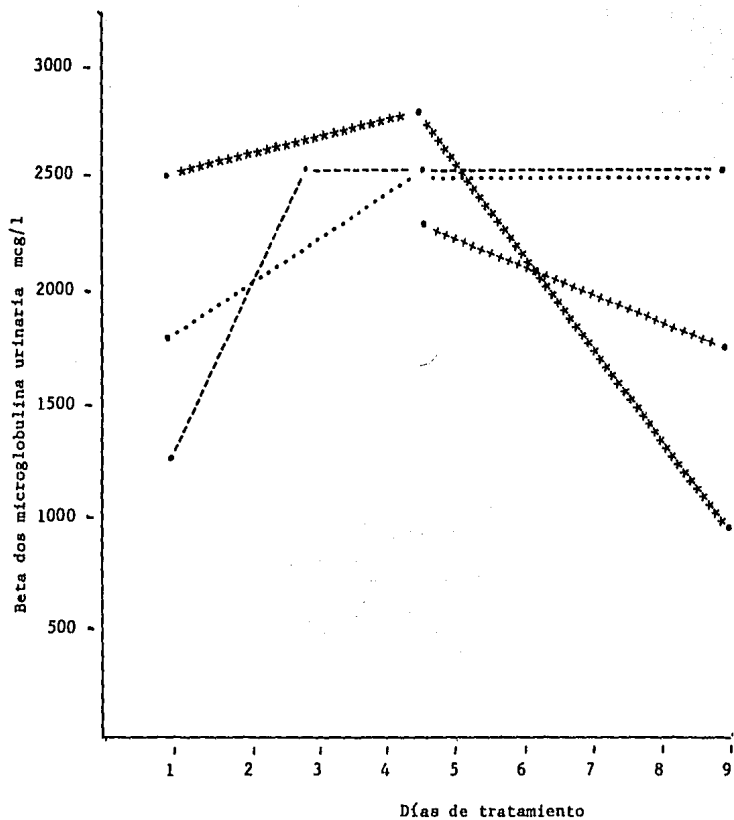


fig. 5. Patrón de excreción con elevación persistente de beta dos microglobulina.
 --- = recién nacido; ... = recién nacido; *** = recién nacido
 +++ = lactante

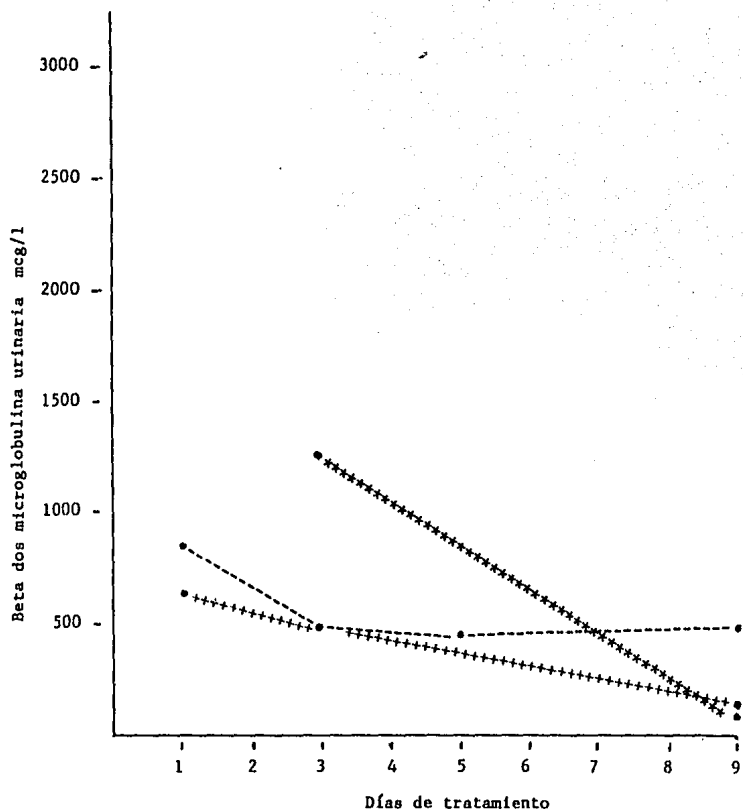


fig. 6. Patrón de excreción, con pico inicial de beta dos microglobulina.
 --- = recién nacido; +++ = lactante; *** = lactante.

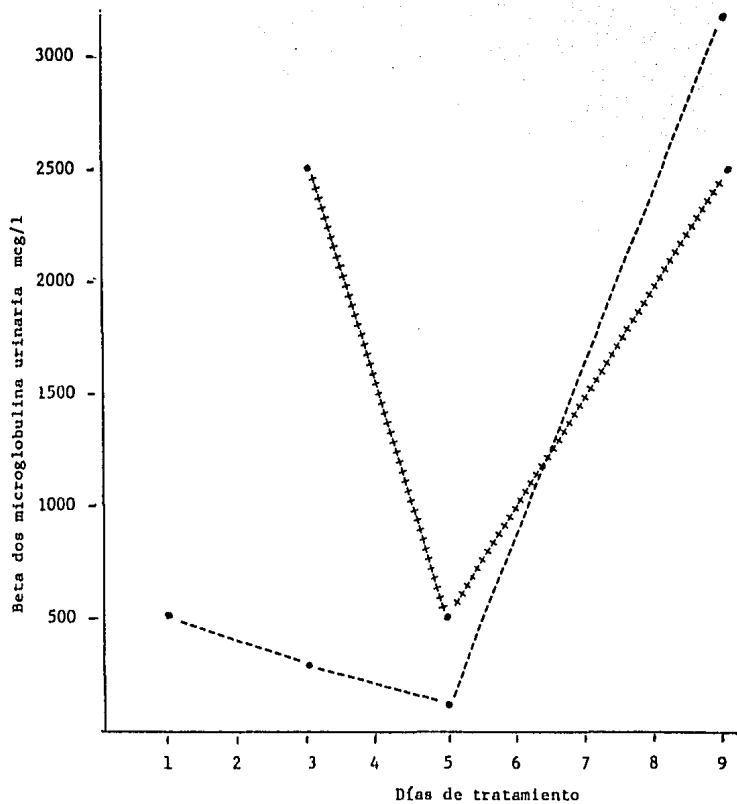


fig. 7. Patrón de excreción con doble pico de beta dos microglobulina.
--- = recién nacido +++ = recién nacido

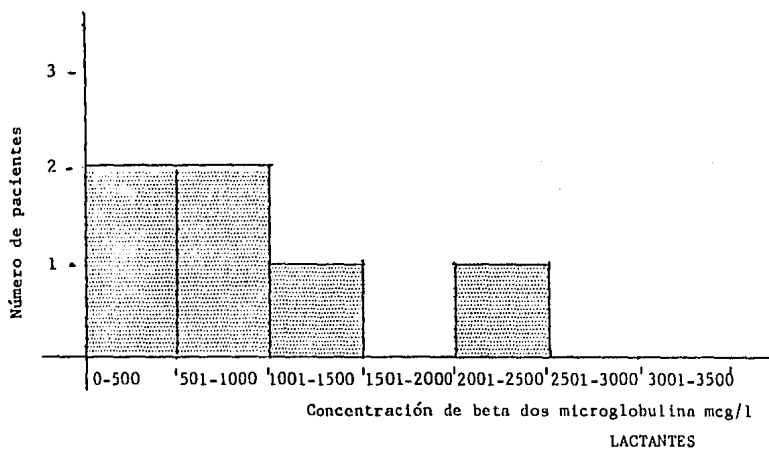
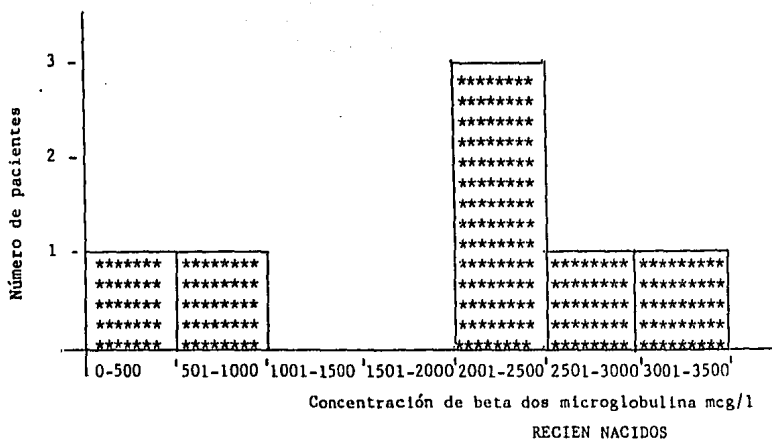


fig. 8. Concentraciones máximas alcanzadas de beta dos microglobulina en el grupo de recién nacidos y lactantes.

En diez pacientes, el pico máximo de excreción de beta dos microglobulina, se alcanzó en los primeros cinco días de tratamiento, alcanzándolo, el mayor número de pacientes, en el tercer día de tratamiento (fig. 9).

NIVELES DE CREATININA SERICA.

En relación a la creatinina sérica, en el primer día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 0.6 mg/dl, en el tercer día de tratamiento un \bar{x} de 0.45 mg/dl, en el quinto día de tratamiento un \bar{x} de 0.50 mg/dl, y en el noveno día de tratamiento, se obtuvo \bar{x} de 0.48 mg/dl. En ningún paciente, se encontraron variaciones mayores de 0.5 mg/dl, durante el tratamiento con amikacina.

EXAMEN GENERAL DE ORINA

Por el examen general de orina, no se encontró hematuria ni protenuria persistente.

De los 16 pacientes que ingresaron al estudio, en ocho pacientes, no se reporta la presencia de cilindros granulosos o hialinos, correspondiendo por grupo de edad a cinco recién nacidos y tres lactantes. En 8 pacientes, si se reportó la presencia de cilindros hialinos y/o granulosos, no siendo persistentes en ningún paciente, y al no realizarse su determinación cuantitativa, no se les dió valor. De acuerdo al grupo de edad, correspondió a cuatro recién nacidos y cuatro lactantes.

En la determinación de albúmina en orina de 24 horas, ningún paciente presentó proteinuria.

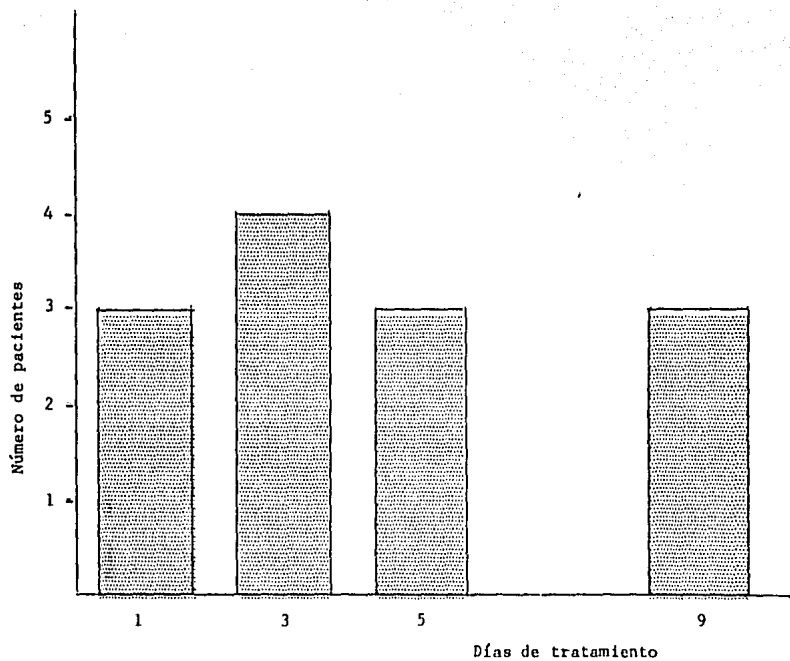


fig. 9. Tiempo requerido para alcanzar el pico máximo de excreción de beta dos microglobulina.

DISCUSION.

El tratamiento con aminoglucósidos dentro de la edad pediátrica, - reviste de una gran importancia, sobre todo, cuando se abarca grupos que presentan compromiso de su sistema inmunológico, como sería el del recién nacido, y los pacientes con inmunosupresión por diferentes causas.

Dentro de la edad pediátrica, existen pocos reportes en la literatura, sobre el uso de estos antimicrobianos y la evaluación de sus efectos - tóxicos (nefrotoxicidad y ototoxicidad). Los aminoglucósidos, son sustancias tóxicas, que a nivel renal dañan la célula del túbulo proximal. Algunos autores como Meyes (14), afirman que la nefrotoxicidad de amikacina ocurre entre un 8% y llega a ser hasta de 11.5%. Parini (16) refiere que en los adultos, - se reporta entre 8% y 26%, y Blumer indica (6), que los efectos secundarios - al uso de los aminoglucósidos, son raros en lactantes y niños. (26).

De nuestra población estudiada, la mayoría de nuestros pacientes - abarcó al grupo de recién nacidos (9 pacientes), debido a que éste, como mencionamos anteriormente con mayor frecuencia requiere de la utilización de -- estos antimicrobianos, y así mismo, desconocemos sus efectos potencialmente - tóxicos a estas edades.

En relación a los niveles séricos de amikacina, el pico máximo se - encontró entre los treinta minutos y la primera hora después de aplicado el medicamento, con \bar{x} de 23.36 mcg/ml a los treinta minutos y \bar{x} de 23.89 mcg/ml a la hora. Estos niveles se encuentran dentro de lo reportado por la literatura como no tóxicos, ya que no rebasan los 30 mcg/ml.

Si lo analizamos por grupos de edades, observamos que el grupo de recién nacidos, el pico máximo se obtuvo entre la primera y segunda hora después de aplicado el medicamento, con \bar{x} de 22.3 mcg/ml, lo que concuerda con lo reportado por Prober, con niveles de 21.4 ± 4.5 mcg/ml en recién nacidos entre 15 y 28 días de edad, utilizando amikacina a dosis de 7.5 mg/Kg cada 12 horas. (17).

En el grupo de lactantes, observamos que el nivel máximo, se obtuvo a los treinta minutos después de administrado el medicamento, con \bar{x} de 23.12 mcg/ml, los cuales se encuentran dentro de niveles séricos terapéuticos y no tóxicos.

De la curva de las concentraciones séricas de amikacina, los valores a las seis horas, fue \bar{x} de 8.6 mcg/ml, concentraciones mayores que las reportadas por Lanao, que son de 0.62 mcg/ml y Kafetzis de 2 ± 0.3 mcg/ml (11).

Si lo analizamos por grupo de edad, en los recién nacidos, el \bar{x} fue de 13.7 mcg/ml, y el de los lactantes fue de 4.7 mcg/ml, siendo la diferencia entre ambos promedios estadísticamente significativa ($P < 0.05$). En ambos grupos, los valores son mayores a lo reportado por la literatura.

A las doce horas, el \bar{x} de 1.73 mcg/ml, se encuentra dentro de los valores esperados, y no rebasa las concentraciones consideradas como tóxicas (mayores de 10 mcg/ml).

En la curva correspondiente a los recién nacidos, el promedio de 3.12 mcg/ml, son valores por debajo de lo reportado por Prober (17), que es de 5.1 mcg/ml para niños entre los 15 y 28 días de edad.

En el grupo de lactantes, el \bar{x} de 1.1 mcg/ml, no es menor estadísticamente ($P > 0.05$), en relación al obtenido por el grupo de recién nacidos. Los valores se encuentran dentro de los no tóxicos, ya que son menores de 10 mcg/ml.

La vida media de la amikacina en el grupo de recién nacidos fue de 4 horas, lo cual concuerda con lo reportado por Colding, que varía de seis - horas en los primeros días de vida, a tre horas al mes de edad (26).

La vida media en el grupo de lactantes, fue de 1.6 horas, valores similares a lo reportado por varios autores como Volgestein de 1.6 horas y - Kafetzis de 2.04 horas (11).

Por los resultados anteriormente mencionados, el intervalo de aplicación de amikacina, dependerá de los valores séricos pico alcanzados y los niveles séricos encontrados antes de la siguiente aplicación del medicamento, siendo mas importante en el grupo de los recién nacidos, por las variaciones que se presentan en su vida media.

Algunos autores proponen, que se debe individualizar la dosis terapéutica para evitar nefrotoxicidad (16), Schentag reporta, que con un control adecuado de los niveles séricos de amikacina, no se previene la nefrotoxicidad (21) y puede ocurrir daño renal (20). Niveles mayores de 10 mcg/ml antes de la siguiente aplicación del medicamento, o niveles mayores de 30 mcg/ml - como pico máximo, se han asociado con un riesgo mayor de ototoxicidad en los adultos (16).

La monitorización de la función renal, en los pacientes que reciben

aminoglucósidos, se realiza por la determinación de creatinina sérica, que es un método para filtración glomerular y no identifica daño tubular.

La beta dos microglobulina, es una proteína de bajo peso molecular, que se reabsorbe por el túbulo proximal, y un aumento en su excreción urinaria indica daño tubular.

Como valores normales de beta dos microglobulina urinaria, se consideran entre 4-360 mcg/ml (23). En nuestros pacientes, se encontraron elevadas las concentraciones desde el primer día de tratamiento con \bar{x} de 926 mcg/l; en el tercer día de tratamiento con \bar{x} de 750.5 mcg/l, el quinto día con \bar{x} de 1183.1 mcg/l, y el noveno con \bar{x} de 1131.26 mcg/l.

En el primer día, el grupo de recién nacidos obtuvo \bar{x} de 1216.6 mcg/l y el de lactantes \bar{x} de 1408 mcg/l, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los dos resultados ($P > 0.05$)

En el tercer día de tratamiento, el grupo de recién nacidos obtuvo \bar{x} de 1054 mcg/l, el cual es mayor al obtenido por el grupo de lactantes, con \bar{x} de 525 mcg/l. La diferencia observada no fue estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

En el quinto día de tratamiento, el grupo de recién nacidos obtuvo \bar{x} de 1307 mcg/l, y el de lactantes de 880 mcg/l. La diferencia observada no fue estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

En el noveno día de tratamiento, el grupo de recién nacidos obtuvo \bar{x} de 1559 mcg/l y en el grupo de lactantes fue de 485 mcg/l, siendo la diferencia observada entre ambos grupos, estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

En trece pacientes, se encontró relación con los patrones de excreción de la beta dos microglobulina descritos por Schentag y Sethi. (20)(23).

Cuatro pacientes no presentaron elevación de la beta dos microglobulina durante el tratamiento.

En cuatro pacientes, se presentó elevación constante durante el -- tratamiento, lo que se asocia con nefrotoxicidad.

En tres pacientes, se determinó un patrón de excreción con un pico máximo al inicio del tratamiento, disminuyendo posteriormente las concentraciones. La aparición de un pico inicial, puede ser un factor de riesgo identificable, para el desarrollo subsecuente de nefrotoxicidad.

En dos pacientes, se determinó un patrón de excreción de doble pico, uno inicial al primero y tercer día de tratamiento, y el otro al noveno día de tratamiento. La segunda elevación de los niveles de beta dos microglobulina, se menciona que se presenta después del tratamiento. En nuestros pacientes se presentó antes de haber terminado los diez días de tratamiento.

Se compararon los diferentes patrones de excreción de beta dos microglobulina, entre el grupo de recién nacidos y el de lactantes, siendo las diferencias encontradas no significativas ($\chi^2 = 3.83$, $P > 0.05$).

Se compararon los diferentes patrones de excreción de beta dos microglobulina, entre el grupo de recién nacidos, que presentaron niveles elevados de amikacina, y los que tuvieron niveles dentro de valores terapéuticos, siendo las diferencias encontradas no significativas ($\chi^2 = 2$, $P > 0.05$).

Se compararon los diferentes patrones de excreción de beta dos microglobulina urinaria, entre el grupo de lactantes, con los que presentaron niveles elevados de amikacina y los que tuvieron niveles dentro de valores no tóxicos, siendo las diferencias no significativas ($\chi^2 = 5$ $P > 0.05$).

Se compararon los diferentes patrones de excreción de beta dos microglobulina, con los recién nacidos mayores de 15 días y los menores de 15 días de edad, siendo las diferencias observadas no significativas ($\chi^2 = 2.08$ $P > 0.05$).

Se compararon los diferentes patrones de excreción de beta dos microglobulina, con los recién nacidos mayores de 2.5 Kg y los menores de 2.5 Kg, siendo las diferencias observadas no significativas ($\chi^2 = 2.1$ $P > 0.05$).

Hasta el momento se sabe, que un aumento en la excreción de beta dos microglobulina, siempre ocurre antes de una elevación de la creatinina sérica; pero un aumento en la excreción de beta dos microglobulina, no siempre es seguida de una elevación de la creatinina sérica, y en caso de que se presente generalmente es cinco días después. (20). En ninguno de nuestros pacientes se detectó incremento de la creatinina sérica después de la elevación en la excreción de beta dos microglobulina. Aun no se ha determinado, con que valor de beta dos microglobulina urinaria, se puede predecir un incremento en la creatinina sérica. (20). Ningún estudio hasta el momento, ha determinado cuando suspender el uso de aminoglucósidos, en base a los hallazgos de excreción de beta dos microglobulina y de otras enzimas urinarias, y prevenirse posteriormente un daño renal.

El pico máximo de excreción de beta dos microglobulina alcanzado por

el grupo de lactantes, se encontró por debajo de 2500 mcg/l, en cambio, el pico máximo alcanzado por el grupo de recién nacidos, se obtuvo entre 2000--2500 mcg/l. La diferencia encontrada entre ambos grupos, fue estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

En el recién nacido, debido a que hay una disminución en la función tubular en relación a la glomerular, algunos autores reportan (24), que se pueden encontrar niveles elevados de beta dos microglobulina en los primeros días de vida, y estos niveles disminuyen al aumentar su reabsorción, por la maduración del túbulo proximal.

En la mayoría de nuestros pacientes, el tiempo requerido para alcanzar el pico máximo de excreción de beta dos microglobulina, fue en los primeros cinco días después del tratamiento, esto es debido, a que si la beta dos microglobulina detecta en fase temprana una alteración funcional tubular, entonces los picos máximos se alcanzarán en los primeros cuatro días después de iniciado el tratamiento (20) (22).

De los 16 pacientes estudiados, se detectaron valores dentro de lo normal en 7 pacientes, 3 recién nacidos y 4 lactantes; y en 9 pacientes se encontraron valores por arriba de lo normal de beta dos microglobulina, correspondiendo a 6 recién nacidos y 3 lactantes. Las diferencias encontradas entre ambos grupos, no fue estadísticamente significativa ($\chi^2 = 1.03 P > 0.05$).

De este estudio se concluye, que el uso de amikacina a dosis de 7.5 mg/Kg cada 12 horas en pacientes pediátricos, produce daño renal a nivel tubular (por un aumento en la excreción de beta dos microglobulina) y que independientemente de los niveles séricos de amikacina obtenidos, de la edad del

del paciente y del peso del paciente, se puede elevar beta dos microglobulina e indicar alteración inicial en la función tubular.

Se sugiere, que a todo paciente manejado con amikacina, se monitore la excreción de beta dos microglobulina urinaria, tomando una determinación previa al tratamiento y posteriormente cada tercer día. En caso de encontrar niveles elevados, considerar la posibilidad de suspender amikacina y evitar un daño renal posterior, sin olvidar, que la determinación de beta -- dos microglobulina urinaria, no es específica de daño tubular por aminoglucósidos y en el caso del recién nacido, algunos autores la consideran como un índice de madurez renal.

CONCLUSIONES.

1. El grupo de recién nacidos, por ser mas susceptibles a infecciones graves, es el que con mayor frecuencia amerita manejo con aminoglucósidos del tipo de la amikacina.
2. Con la dosis utilizada de amikacina de 7.5 mg/Kg/dosis cada 12- horas, se logran niveles séricos terapéuticos y dentro de límites no tóxicos.
3. Con la dosis utilizada, el pico máximo de concentración sérica, se obtiene entre los 30 minutos y una hora después de administrado el medicamento.
4. La vida media de la amikacina, fue de 4 horas en el grupo de recién nacidos.
5. La vida media de la amikacina, fue de 1.6 horas en el grupo de lactantes.
6. El uso de amikacina a dosis de 7.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas, - en pacientes pediátricos, produce daño renal a nivel tubular, detectado por un aumento en la excreción de beta dos microglobulina urinaria, e independientemente de los niveles séricos de amikacina obtenidos, de la edad y del peso del paciente, se puede elevar beta dos microglobulina urinaria e indicar alteración inicial en la función tubular.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Appel GB; Neu HC: The nephrotoxicity of antimicrobial agents-
(second of three parts) N. Engl J of Med 296:722-726 (1977).
- 2.- Basile G; Oleggini R: Urinary enzymes in the normal child and
during treatment with aminoglycosides. Minerva Nefrol 26: 517-
520 (1979).
- 3.- Bennet W.M.; Luft F.: Pathogenesis of renal failure due to -
aminoglycosides and contrast media used in roentgenography. -
Am J of Med 69:767-74 (1980).
- 4.- Berggard B.; Bjorck L.: B₂-Microglobulin. Scand J Clin. Lab.-
Invest. 40 suppl 154: 13-25 (1980).
- 5.- Broe M.; Paulus GJ.: Early effects of gentamicin, tobramycin,
and amikacin on the human kidney. Kidney Int 25:643-652 (1984)
- 6.- Blumer J.L.; Reed MD: Farmacología clínica de los antibióticos
aminoglucósidos en pediatría. Clínicas Pediátricas de Norte--
américa 1:189-201 Feb 1983.
- 7.- Cabrera Mateos Lorna. Nefrotoxicidad de la amikacina en los -
pacientes pediátricos. Tesis de Postgrado UNAM. 1985.
- 8.- Fayad Camel. Estadística Médica y de Salud Pública. Universi-
dad de los Andes Mérida- Venezuela 2a. ed. 1974.

- 9.- Kayolanides GJ; Pastoriza-Muñoz E.: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 18:571-582 (1980).
- 10.- Karlsson FA; Wibell L.: B₂-Microglobulin in clinical medicine-
Scand J Clin Lab Invest 40 Suppl 154: 27-37 (1980).
- 11.- Lanao JM.; Dominguez Gil A.: Pharmacokinetics of amikacin in -
children with normal and impaired renal function. *Kidney Int* -
20:115-121 (1981).
- 12.- Lane AZ.; Bright G.: Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin
Am J of Med 62: 912-918 (1977).
- 13.- Lerner S.; Seligsohn R.: Comparative clinical studies of ototox-
icity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. *Am J of-
Med.* 62: 919-23 (1977).
- 14.- Meyer R.: Amikacin (diagnosis and treatment, drugs five year -
later). *Ann of Int Med* 95: 328-32 (1981).
- 15.- Nils Brion: Gentamicin, Netilmicin, Dihexacin, and Amikacin --
nephrotoxicity and its relationship to tubular reabsorption in-
rabbits. *Antimicrob Agent Chemoter* 25: 168-72 (1984).
- 16.- Parini R.; Rusconi F.: Evaluation of the renal and auditory --
function of neonates treated with amikacin. *Dev Pharmacol Ther*
5: 33-46 (1982).
- 17.- Prober CG.; Yeager AS: The effects of chronologic age on the -
serum concentrations of amikacin in sick term and premature -
infants . *J Pediatr* 98: 636-40 (1981).

- 18.- Reed M.; Vermeleun M.: Are measurements of urine enzymes useful during aminoglycosides therapy 7. *Pediatr Res* 15: 1234-39 (1981).
- 19.- Schentag JJ FM: Urinary cast as an indicator of renal tubular-damage in patient receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 16: 468-74 (1979).
- 20.- Schentag JJ.; Plaut ME.: Patterns of urinary B₂-microglobulin excretion by patients treated with aminoglycosides. *Kidney Int* 17: 654-661 (1980).
- 21.- Schentag JJ.; Cerra F.: Clinical and pharmacokinetics characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 ill patients. *Antimicrob Agent Chemother* 21:721-726 (1982).
- 22.- Schentag JJ.; Sutfin T.: Early detection of aminoglycoside -- nephrotoxicity with urinary B₂-microglobulin. *J of Med* 9:201--10 (1978).
- 23.- Sethi K Diamond LH.: Aminoglycoside nephrotoxicity and its -- predictability. *Nephron* 27: 265-270 (1981).
- 24.- Tessin I.; Bergmark J.: Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch Dis of Child* 57:758-60 (1982).
- 25.- Wibell L.: The serum level and urinary excretion of B₂-microglobulin in health and renal disease. *Path Biol* 26:295-301 (1978).
- 26.- Yow M.: An overview of pediatric experience with amikacin. *Am J of Med.* 62:954-58 (1977).