

11237
201
138



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social
Curso de Especialización en Pediatría Médica

**"CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS
DE AMIKACINA CON LAS CIFRAS DE
HEMATOCRITO EN EL RECIEN NACIDO
INFECTADO"**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A :

DR. EMIGDIO PALMA HERNANDEZ

ASESOR: DR. BENITO R. VEGA MARTINEZ



IMSS
SEGURIDAD PARA TODOS

MEXICO, D. F.

ENERO, 1987

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

No.		Página
1	Título del proyecto	1
2	Objetivos	2
3	Antecedentes científicos	3
4	Planteamiento del problema	11
5	Razonamiento del trabajo	13
6	Hipótesis	14
7	Diseño	15
8	Programa de trabajo	16
9	Criterios de inclusión	16
10	Criterios de no inclusión	16
11	Criterios de exclusión	16
12	Métodos de estudio	17
13	Recolección de datos	17
14	Método estadístico	18
15	Ruta crítica	18
16	Aspectos éticos	18
17	Resultados	19
18	Tablas y gráficas	21
19	Discusión	30
20	Conclusiones	36
21	Bibliografía	37

TITULO DEL PROYECTO

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE
AMIKACINA CON LAS CIFRAS DE HEMATOCRITO
EN EL RECIEN NACIDO INFECTADO.

OBJETIVO

CONOCER LA RELACION QUE EXISTE ENTRE
LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON
LOS VALORES DE HEMOGLOBINA MEDIDOS A
TRAVES DEL HEMATOCRITO.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las infecciones neonatales de etiología bacteriana, representan una causa significativa de morbimortalidad en este grupo de edad, definiéndose esta como un síndrome caracterizado por signos sistémicos de infección y bacteremia en el primer mes de vida, mostrando una incidencia de 1 a 10 por cada 1000 nacidos vivos (1), observándose una letalidad que fluctúa entre un 10 y un 60 % (2).

De acuerdo a un estudio epidemiológico, realizado en el servicio de neonatología del Centro Médico Nacional entre 1979 y 1983, se encontró una positividad de los hemocultivos en un 82 %, siendo las bacterias Gram Negativas las causantes de las dos terceras partes de las bacteremias, y de estas la *Klebsiella* y *Escherichia Coli* fueron las que ocuparon las primeras lugares (1).

Según encuestas realizadas en instituciones oficiales y privadas de nuestra país, se observó que del 7 al 15 % de los neonatos que se encuentran encamados, reciben antibióticos con una asociación a base de una penicilina y un aminoglucósido, contrastando con lo reportado por Mc Crahan, que hasta un 10 % de los neonatos en que se sospecha sépsis, reciben esquema similar (4,5).

Los aminoglucósidos fueron introducidos a partir de 1942, en base a la Estreptomicina, iniciando dos décadas de investigación, que tuvieron como resultado la aparición de Neomicina en 1949, Kanamicina en 1957, y posteriormente Gentamicina y Tobramicina, apareciendo hasta 1970 un derivado semisintético de la Kanamicina. La Amikacina nos representó el primer intento por elaborar un aminoglucósido que fuera resistente a la inactivación por la mayor parte de enzimas bacterianas, además de disminuir su potencial nefro y ototóxico (3).

La Amikacina como todos los aminoglucósidos, son glucósidos de la 2-Desoxiestreptamina, está constituida por aminoazúcares unidos mediante enlaces glucosídicos con un núcleo de hexosa (5,7).

El mecanismo de acción de la Amikacina es a nivel de la síntesis proteica en uno o más sitios de unión de las ribosomas, actuando en las cetonidades cortas y largas, o como segundo mecanismo alterando el código genético a nivel del codón y anticodón. El transporte de la Amikacina hacia la bacteria es dependiente de energía, básicamente de un gradiente electroquímico de protones, requiriendo para ello la utilización de Adenosina Trifosfato Hidrolizado. Este

gradiente está compuesto de un potencial eléctrico y un componente químico (pH), quienes representan la diferencia de potenciales a través de la membrana (4.5,7).

El transporte de la ampicilina está bien correlacionado con el potencial eléctrico y los efectos de algunas situaciones adversas en que el transporte de ampicilina está impedido, pudiendo estar explicado por alteración del gradiente electroquímico de protones. Por ejemplo las infecciones por amebiasis están asociadas con una baja magnitud del potencial electroquímico de protones con un componente químico positivo bajo (pH). Un incremento en la osmolaridad sérica, también condiciona una disminución en el potencial eléctrico y la facilidad de penetración de bacterias mutantes (5). Por otro lado, también se ha determinado carácter competitivo entre los aminoglicósidos con calcio, magnesio y algunas vitaminas reactivas reflejados en los valores de concentración mínimas inhibitorias o bactericidas (5,7).

Basicamente son tres los mecanismos por los que las bacterias hacen resistencia a los aminoglicósidos: 1.- Alteración en las proteínas ribosomales de fijación. 2.- Alteración de la permeabilidad bacteriana y 3.- Enzimas

bacterianas que metabolizan a los aminoglucósidos, probablemente las últimas sean las más importantes en la clínica. Esta modificación enzimática está causada por harenosía mediada por plásmidos. La Amikacina, al igual que el resto de los aminoglucósidos es sensible a la acción enzimática bacteriana, inicialmente a la Acetilasa en su grupo amino y, ultimamente a la fosforilación de su grupo hidroxilo (4,6,7).

En general, la Gentamicina, Tobramicina y Amikacina tienen buena actividad antimicrobiana contra aproximadamente un 90 % o más de los enterobacter Gram negativos. La Tobramicina posee la mayor actividad anti *Pseudomona*, siendo la Amikacina la única droga que posee confiable actividad contra múltiples coliformes resistentes adquiridos en el hospital (8). *Stafilococcus aureus* es el único germen Gram positivo que ha sido considerado susceptible a los aminoglucósidos incluyendo la Amikacina, teniendo en la actualidad porcentajes de resistencia de un 10 % de *E. aureus* y 20 % de *E. sidermifidis*(9). La actividad bactericida sinérgica entre los aminoglucósidos y las penicilinas se ha demostrado *in vitro* y *in animalis* contra *E. aureus*, *Enterococcus* grupo B.L., *monocitógenus* y *enterococcus* (3,7).

La farmacología de la Amikacina ha sido bien estudiada en el recién nacido, es similar a la Kanamicina de la cual deriva (3). Las concentraciones pico de Amikacina son aproximadamente entre 15 y 20 $\mu\text{g/ml}$ 0.5 a 1 hr. después de la dosis de 7.5 mg/kg y de 3 a 4 $\mu\text{g/ml}$ en la oreja izquierda. Su vida media se correlaciona inversamente con la edad cronológica y gestacional, teniendo valores entre 7 y 8 hrs en los neonatos de bajo peso al nacer de 1 a 3 días de vida comparado con 4 a 5 hrs. en el neonato de término con más de 7 días de vida, con un margen estrecho entre la concentración sérica terapéutica y la tóxica, por lo que es prudente monitorear los niveles séricos de Amikacina, particularmente en prematuros de bajo peso al nacimiento (3).

La vía intramuscular ha sido preferida para administrar la Amikacina, para evitar niveles séricos pico potencialmente tóxicos, los cuales son similares a los obtenidos después de una infusión endovenosa de 20 minutos (3,5,7,16).

La distribución orgánica de la Amikacina ha sido bien estudiada en neonatos, su distribución es adecuada principalmente en la orina, alcanzando concentraciones terapéuticas a nivel de líquido peritoneal y pericárdico, intersticial, sinovial, mucosa bronquial y biliar, alcanzando

su nivel más bajo a nivel de lípidos cerebrosidasa (7). Su afinidad por los lípidos cerebrosidasa aún no está bien definida mencionándose una afinidad por las proteínas séricas de 3.4 % a 1.8 % (14), no teniendo informes respecto a su afinidad con la hemoglobina situación ya estudiada para la Gentamicina, la cual muestra una distribución crónica independiente de la dosis y de la edad tanto en un 10 % unido al eritrocito en 39 % a las proteínas séricas y en 10 % en solución (8). Contrario con respecto de la bibliografía en relación a lo anterior, teniendo por ejemplo la experiencia con Levise en 1971 quien encontró un incremento de 1.8 uS/ml en los niveles séricos de Gentamicina por cada descenso de 5.2 % en la cifra de leucocitos en un grupo de adultos (9), a diferencia de lo reportado por Mc Gibben en 1971 en neonatos menores de 2 semanas de vida, no encontrando ninguna relación, postulando como posible causa de que la Gentamicina podría tener diferente afinidad con la hemoglobina fetal (7). El mismo autor en 1972 estudiando un grupo de lactantes entre 0 y 24 meses de edad tampoco encontró relación (10). Por otro lado Collier y colaboradores en 1973, estudiaron un grupo de recién nacidos con anemia, la concentración máxima de Gentamicina fue independiente de la

edad gestacional, peso hematócrito, proteínas plasmáticas, bilirrubina y formación de coagulación (11). Barra y colaboradores en 1975 observaron correlación inversa entre los valores de hematócrito y la vida media de la eritrocitos (12), en contra posición de lo observado por Meunard en 1974, quien encontró niveles séricos de transferrina de 4.5 ug/ml como cifra media con un hematocrito del 40 %, una media de 0.5 ug/ml con cifras tan bajas de proteínas del 20 % (13). En asociación con los procesos infecciosos, se encuentran cambios fisiológicos y estructurales del eritrocito en el recién nacido, que concuerdan sobre su vida media. Al igual que los valores de hemoglobina y cuenta total de eritrocitos, concuerdan a los del niño mayor, alcanzando un valor medio de 5.5 millones por mm³, con una eritocritia de 5 a 6 millones por mm³ (14). Los niveles de bilirrubina y hemoglobina alcanzan su nivel más bajo entre las seis y ocho semanas de vida extrauterina (15).

Los valores sanguíneos obtenidos durante los primeros días pueden ser influenciados por diversas fuentes, tales como tiempo de vida del cordón umbilical, reductor de similitud, etc. También difieren los valores dependiendo del sitio de donde se tome la muestra. En general la causa

variar los valores más altos de hemoglobina que la muestra
vanosa (15).

Otros factores independientes a lo observado en el
neonato normal incluyen hemólisis, septicemia, anemia y
principalmente, tomar frecuencias de muestreo para exámenes de
laboratorio, además de repetir muestreos en neonatos que
requieren asistencia a la ventilación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Amikacina es un antibiótico utilizado ampliamente en el servicio de neonatología del Hospital General Centro Médico la Para para el manejo de infecciones severas por gérmenes Gram negativos. Los estudios hasta la fecha, relacionan dosis, frecuencia de la administración y niveles séricos de Amikacina, no existiendo estudios que relacionen los niveles séricos de este fármaco con el nivel de hemoglobina valorado a través del hematocrito. Por su similitud con la Gentamicina en donde sí se han realizado estos estudios, cabe la posibilidad de alteración de los niveles séricos del medicamento, que pueden tener repercusión tóxica en el paciente por incremento en los niveles séricos ó por el contrario, disminución del efecto terapéutico al incrementarse la cifra de hemoglobina con la consecuente disminución de los niveles séricos, si no se tiene la precaución de hacer mediciones del fármaco en una u en otra situación.

Esta posibilidad no ha sido estudiada en pacientes pediátricos ni adultos, desconociendo si realmente la afinidad de la Amikacina por la hemoglobina pueda tener repercusiones en sus niveles séricos en el recién nacido, por

lo tanto consideramos importante la realización de este trabajo para determinar si esta situación puede tener influencia.

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO

1.-Los niveles séricos de aminoácidos se modifican en función de su afinidad por las proteínas plasmáticas incluyendo a la hemoglobina.

2.-La Amikacina es un aminoácido.

3.-Por lo tanto, los niveles séricos de Amikacina pueden tener correlación con los niveles de hemoglobina.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA (H_0)

Los niveles séricos de Amilacina no dependen de las concentraciones de hemoglobina medida a través del hematocrito.

HIPOTESIS ALTERNATIVA (H_1)

Los niveles séricos de Amilacina dependen de las concentraciones de hemoglobina medida a través del hematocrito.

DISEÑO

El presente trabajo correspondió a un diseño cuasi experimental de correlación.

PROGRAMA DE TRABAJO

El presente trabajo se llevó a cabo en el servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza del I.M.S.S., entre el 20 de diciembre de 1986 y el 20 de Enero de 1987.

CRITERIOS DE INCLUSION

Fueron interesados al presente estudio los recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional, mayores de siete días de vida extrauterina, con un peso mayor de 1500 grs al nacimiento, los cuales se encontraban recibiendo Amikacina intravenosa, ninguno de ellos portador de insuficiencia renal aguda al momento del estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

No se interesaron al estudio los neonatos menores de 34 semanas de edad gestacional, menores de siete días de vida extrauterina y con peso menor de 1500 grs, además de aquellos que estuvieron recibiendo la Amikacina por otra vía.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Fueron excluidos del estudio aquellos recién nacidos a quienes no les fué posible tomar niveles séricos de Amikacina por y post dosis.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Una vez contados los neonatos, durante su estancia en el servicio de Neonatología se les tomó por función venosa en codo de cada uno una muestra de sangre de la administración intramuscular y inmediatamente antes de la siguiente dosis, con el fin de valorar así, esta dosis respectivamente, con técnica de hematinizada, en tubo de citrato litio, y de la misma muestra se realizó hematocrito con tubo capilar. Las muestras en que fue posible se inmediatamente luego fueron procesadas mediante la técnica de Imunofluorescencia de Polarización por Fluorescencia (I.P.F.A.). Las muestras que no pudieron ser procesadas inmediatamente fueron almacenadas refrigeradas a 4 grados centígrados hasta su lectura.

El hematocrito fue obtenido con técnica de microhematocrito por ultracentrifugación y leído en el analizador de microhematocrito marca International.

RESOLUCIÓN DE DATOS

Se elaboraron formularios especiales conteniendo el pedigrío de los siguientes datos: Puntos, días de edad, sexo, filiación, zona e incubadora, districitos de ingreso, fecha de ingreso, peso, semanas de vida extrauterina, niveles séricos con y post dosis de Amfotericina, hematocrito, proteínas

plasmáticas y creatinina, estos tres glóbulos del sedimento de laboratorio lavados durante el tratamiento con la Amikacina, además de dar fin al paciente.

METODO ESTADISTICO

Una vez obtenidos los datos, se sometieron a análisis estadístico de regresión y correlación con la "r" de Pearson.

PUYU CRITICA

El trabajo se realizó en un periodo de 40 días, facilitado por la frecuencia de utilización de la Amikacina en el servicio de neonatología. Los primeros 30 días se utilizaron para la recolección de datos e muestras. Los últimos diez días para el análisis estadístico y estructuración del trabajo para su publicación.

ASPECTOS ETICOS

A los padres de cada niño recién nacido que cumplió los requisitos para ingresar al estudio, se les solicitó en forma escrita y en formato esencial que se encuentra en el I.E.S.C. autorización, previa información amplia de los objetivos del proyecto de investigación, así como sus repercusiones inmediatas.

RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico la Raza del I.M.C.V.S. entre el 30 de Diciembre de 1966 y el 30 de Enero de 1967. Se estudió un grupo de 10 recién nacidos, obteniéndose niveles séricos de Amilasa que se controló. La vía de administración de la Amilasa fue intravenosa en todas ellas a una dosis de 15 por 100 dividida en dos dosis, primero al inicio del mismo tratamiento y en el 100 % se asoció a una reacción alérgica, cubriéndose un promedio de diez días. Hubo un registro de defunciones y complicaciones, pero ninguna que se requiriera modificar la dosis inicial o la asociación antimicrobiana.

Los diagnósticos de ingreso y que motivaron inicio de Amilasa fueron: En seis casos (60 %) Enterocolitis Necrosante, en cuatro (40 %) de septicemia (tabla 1). Las variaciones encontradas en el hemograma fueron pocas, con un mínimo de 25 y un máximo de 175 con una media de 89.1 correspondiendo a una "t" de 0.001 no (tabla 2 gráfica 1)

En cuanto a las proteínas séricas totales, estas

mostraron niveles entre 4.9 y 6.2 grs/dl con una media de 5.2 g/100 ml., mostrando una "r" de 0.047 no (tabla 3-gráfica 3).

Todos los pacientes fueron mayores de nueve días de vida con un máximo de 29 días y una media de 14.5 días aproximados una "r" de 0.47 no (tabla 4-gráfica 3).

Dentro del grupo de recién nacidos en que se valoró la correlación de los niveles séricos de bilirrubina con el peso, solo hubo un neonato que al momento de nacerlo en el estudio, presentó un peso de 1270 grs., para al nacimiento se le documentó un peso de 1650 grs., el diagnóstico de ictericia fué de enterocolitis necrotizante contándole con una edad de siete días de vida y trazo al ser ingresado al protocolo de estudio. El peso máximo fué de 3500 grs., con una media de 2250 grs., una "r" de 0.60 y una "p" de 0.05 (tabla 5-gráfica 4).

TABLA I

DIAGNOSTICOS DE INGRESO EN LOS RECIEN NACIDOS QUE INGRESARON AL PROTOCOLO DE ESTUDIO "CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON LAS CIFRAS DE HEMATOCRITO EN EL RECIEN NACIDO INFECTADO".

Diagnóstico	Número
Enterocolitis necrozante	6
Septicemia	4
TOTAL	10

H.G.C.M. LA RAZA
NEONATOLOGIA

TABLA 2

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON LAS
CIFRAS DE HEMATOCRITO EN EL RECIEN NACIDO INFECTADO

No	Hematocrito	Niveles séricos $\mu\text{g}/\text{ml}$		Incremento
		predosis	postdosis	
1	25	14	29	14
2	36	1.2	8.12	6.92
3	37	1	19	18
4	37	5.41	13.95	8.54
5	38	1.2	8.3	7.1
6	38	3.24	13.62	10.38
7	39	2.7	11.2	8.50
8	41	3	17	14
9	41	7	12.8	5.8
10	55	3.13	17.76	14.63

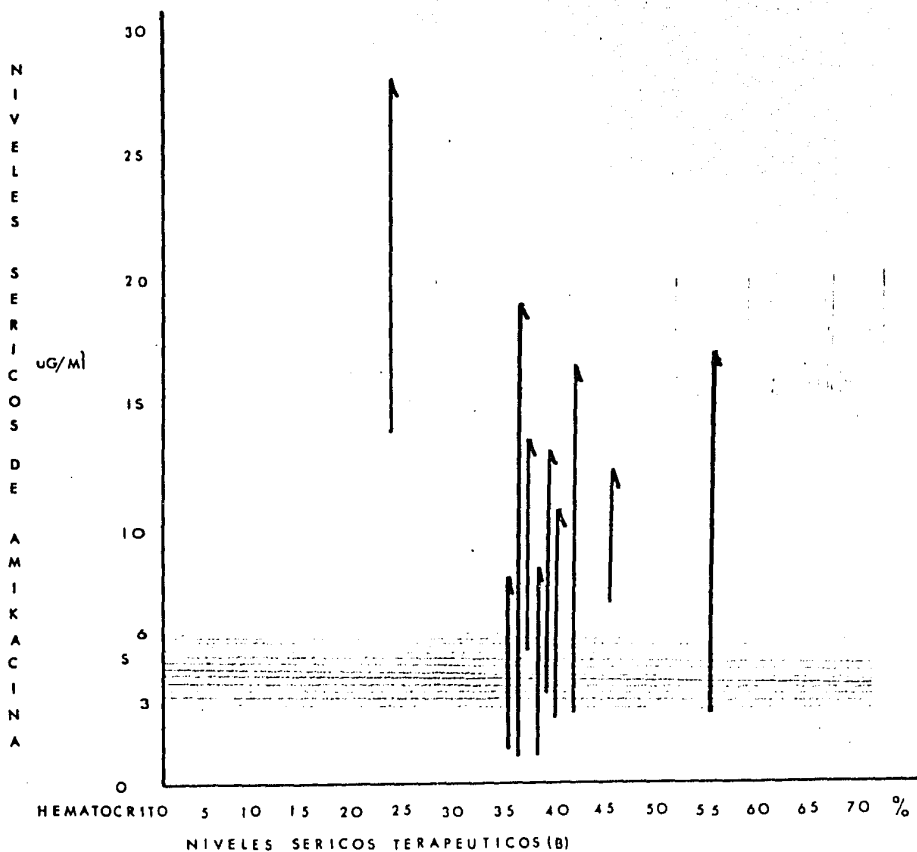
Dosis: 15 mg/Kg día en dos dosis I.N.

"P" = 0.004 ns.

H.G.C.N. LA RAZA

NEONATOLOGIA

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON LAS
CIFRAS DE HEMATOCRITO EN EL RECIEN
NACIDO INFECTADO.



POST DOSIS



PRE DOSIS

H.G.C.M. RAZA
NEONATOLOGIA

TABLA 3

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON LAS
PROTEINAS SERICAS

No	Proteinas séricas	Niveles séricos $\mu\text{g/ml}$		Incremento
		Pre-dosis	Post-dosis	
1	4.5	7	12.6	5.3
2	4.8	1.2	8.3	7.1
3	5	14	29	14
4	5.1	1	19	18
5	5.1	3	17	14
6	5.1	5.41	13.95	8.54
7	5.2	1.2	8.12	6.92
8	5.2	3.13	17.76	14.63
9	6	3.24	13.62	10.38
10	6.2	2.7	11.2	8.5

Dosis: 15 mg/Kg dfa en dos dosis I.M.

"r" = 0.047 ns

H.G.C.N. LA RAZA
NEONATOLOGIA

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON LAS CIFRAS DE PROTEINAS PLASMATICAS EN EL RECIEN NACIDO INFECTADO.

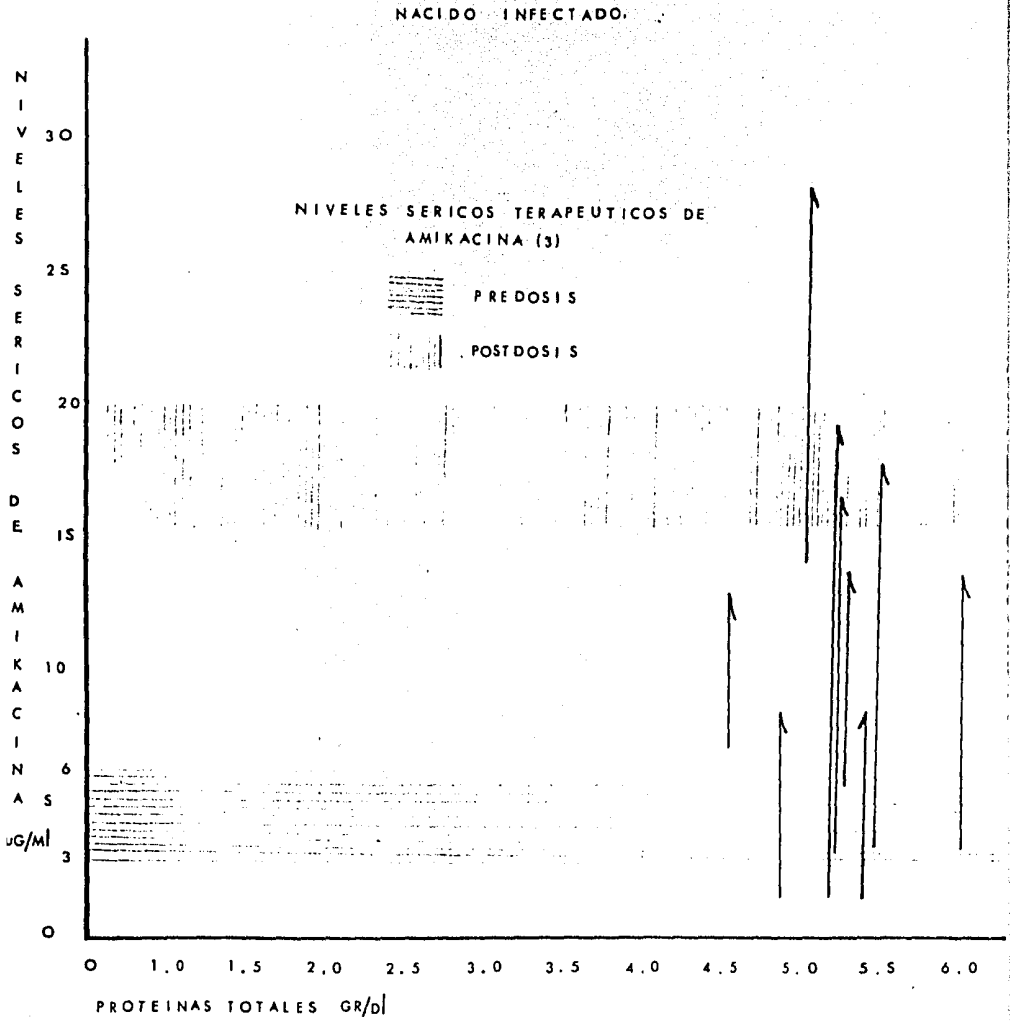


TABLA 4

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON LA EDAD POSTNATAL EN EL RECIEN NACIDO INFECTADO

No	Edad	Niveles séricos $\mu\text{g/ml}$		Incremento
		Pre-dosis	Post-dosis	
1	9	3.24	13.62	10.38
2	9	3	17	14
3	10	7	12.8	5.8
4	13	14	28	14
5	13	1.2	8.3	7.1
6	16	5.41	13.95	8.54
7	17	1.2	8.12	6.92
8	22	2.7	11.2	8.5
9	28	1	19	18
10	28	3.13	17.76	14.63

Dosis: 15 mg/Kg de peso día en dos dosis "r" = 0.47 ns
 H.G.C.N. LA ROZA
 NEOMATOLOGIA

TABLA 5

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON EL PESO EN EL BEBEN NACIDO INFECTADO

No	Peso en grs.	Niveles séricos $\mu\text{s/ml}$		Incremento
		Pre-dosis	Post-dosis	
1	1270	14	28	14
2	1775	3.13	17.74	14.63
3	1775	1	19	18
4	2080	3.24	13.62	10.38
5	2300	7	12.8	5.8
6	2320	1.2	8.12	6.92
7	2475	3	17	14
8	2555	1.2	8.3	7.1
9	2745	5.41	13.95	8.54
10	3300	2.7	11.2	8.5

Dosis: 15 mg/Kg día en dos dosis I.M.

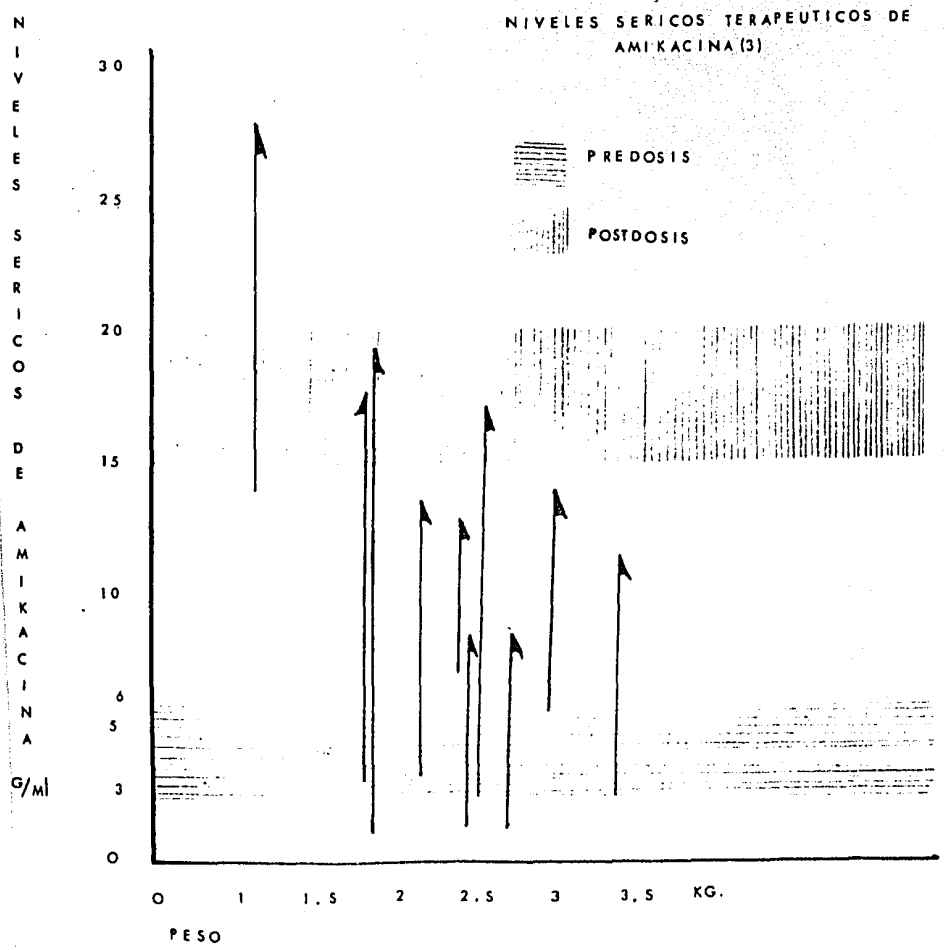
"r" = +0.20

b = 0.004

a = 20.60

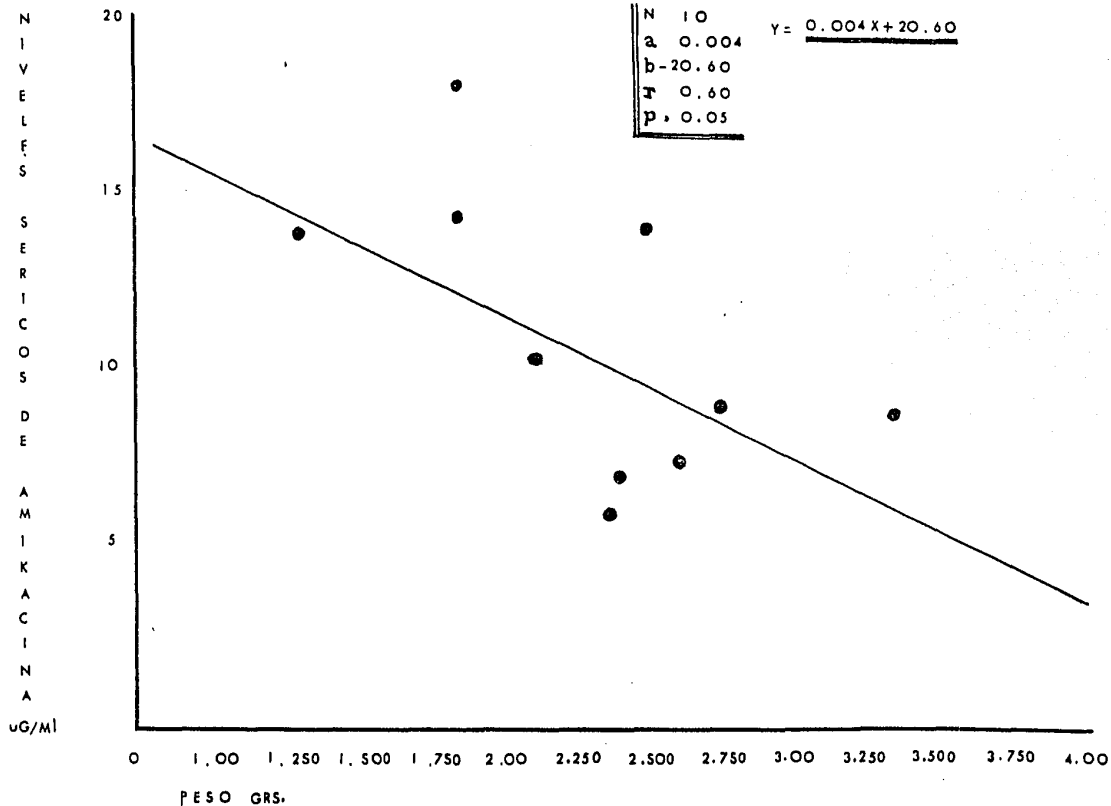
H.G.C.M. LA RAZA
NEONATOLOGIA

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA CON EL PESO EN EL RECIEN NACIDO INFECTADO



H.G.C.M. RAZA
NEONATOLOGIA.

CORRELACION DE LOS NIVELES SERICOS DE AMIKACINA
 CON EL PESO EN EL RECIEN NACIDO
 INFECTADO.



H, G, C, M, LA RAZA

DISCUSIÓN

Desde 1943 contamos con el grupo de antimicrobianos que ha venido a dar apoyo al manejo de los procesos sépticos, en donde los derivados Gram negativos y enterobacterias juegan un papel muy importante en la sépsis del recién nacido. Los aminoglucósidos en base a la estreptomicina han dado la pauta respectiva, hasta que en 1957 aparece la Kanamicina y posteriormente Gentamicina y Tobramicina (3).

En 1972 aparece un derivado semisintético de la Kanamicina, la Amikacina, con lo cual se ha logrado disminuir la resistencia bacteriana en uno de sus principales mecanismos, el enzimático, en que en forma inicial se documentó solo a la acetilasa en su grupo amino y actualmente a la fosforilación de su grupo hidroxilo (3,4).

También se ha documentado menor capacidad nefro y oto tóxica, siempre y cuando se tenga la precaución de vigilar dosis, técnica de administración y monitoreo de los niveles séricos pre y post dosis, principalmente en neonatos menores de siete días de vida, menores de 1500 grs. de peso o que tengan disfunción renal ya sea transitoria fisiológica o secundaria a patología sistémica (3,4,7).

Han sido identificados varios factores que roles o

asociados cuando condiciones incrementa en la toxicidad de la Amikacina, taler como el peso, edad gestacional, días de vida extrauteraria, asociación a otras drogas principalmente diuréticos, esta última en relación a la oto toxicidad (4,7).

Otros factores aún no bien claros son las proteínas plasmáticas y la hemoglobina, condiciones ya estudiadas en relación a la Gentamicina, habiéndose encontrado cambios considerables en la farmacocinética de esta en población adulta, cuando los niveles de hemoglobina descendían siendo a incrementarse los niveles séricos, este publicado por la distribución sérica de la Gentamicina que es en un 10 % es que al eritrocito (8).

Existen muchos trabajos en donde no se ha logrado determinar la influencia que tienen estas situaciones en la acción nociva y tóxicas, siendo hasta ahora negativa su influencia, habiéndose postulado que la presencia de hemoglobina fetal pudiera tener una baja afinidad por la Gentamicina y por lo tanto, no ser de importancia sus variaciones para su comportamiento farmacológico (9).

En relación a la Amikacina, solo contamos con información respecto a su afinidad a proteínas plasmáticas, la cual es baja (10), sin tener claro hasta el momento si la

cambios en la concentración de la hemoglobina pudieran modificar sus niveles séricos.

Fue la intención de este trabajo establecer la posible relación entre los niveles séricos de Amikacina y las cifras de hemoglobina medidas a través del hematocrito en el recién nacido infectado.

Al analizar no se encontró correlación, lo que está en concordancia con lo ya publicado por Mc Crahan y colaboradores (13). Nosotros obtuvimos una "r" de 0.002 así a pesar de tener variaciones en la cifra del hematocrito tan amplias como del 30 % (tabla 2-anexo 1).

En relación a las proteínas plasmáticas tampoco encontramos correlación, aunque es interesante que las cifras se encontraron dentro de límites normales esperados para la edad, sin poder valorar en este estudio el comportamiento de la Amikacina cuando existe franca depleción de estas, dejando entrever la posibilidad de nuevo estudio de investigación en relación a esto (tabla 3-anexo 2).

Es cierto que nuestra muestra fue pequeña, pero resulta interesante describir que en nuestro estudio se utilizó una dosis de 15 mg/Kg día con una frecuencia de dos veces al día y en aplicación intramuscular, llamando la atención que los

niveles séricos tanto pre como post dosis no fueron dependientes de la edad, ya que por ejemplo en el paciente número uno con una edad de nueve días, se encontraron niveles pre dosis de 3.00 $\mu\text{g/ml}$ y post dosis de 13.62 $\mu\text{g/ml}$, en comparación con el recién nacido de 28 días en quien se encontró un nivel pre dosis de 3.13 $\mu\text{g/ml}$, y post dosis de 17 $\mu\text{g/ml}$, con una "r" de 0.47 ns (tabla 4-gráfica 2).

Nuestros resultados en cuanto a la correlación con el peso son acordes con lo ya enunciado por Mc Crahan en el recién nacido (3), apreciando en nuestro estudio niveles tan altos como de 28 $\mu\text{g/ml}$ en el neonato con un peso de 1270 grs., a pesar de que su edad era de 13 días de vida extrauterina, y la frecuencia de la administración de cada 12 horas, con la pre dosis igualmente elevada de 14 $\mu\text{g/ml}$, en comparación con el neonato de 28 días de vida, en quien se encontró un valor pre dosis de 2.79 $\mu\text{g/ml}$, y una post dosis de 11.29 $\mu\text{g/ml}$, ésto traducido estadísticamente con una "r" de 0.60 y una "p" significativa de 0.05 (tabla 5-gráfica 4).

Nos ha llamado la atención lo que Mc Crahan y cols. (3) recomienda como niveles terapéuticos pre y post dosis de 3 a 6 $\mu\text{g/ml}$ y 15 a 20 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente ya esquematisados en nuestras gráficas, siendo evidente que con la dosis y

frecuencia de administración de la Amikacina esto no se logró en nuestro estudio, teniendo referencia bibliográfica (7) en que se ha medido la actividad in vitro de la Amikacina para diferentes bacterias, encontrando lo siguiente: La concentración mínima 50 para la E. coli es de 4.0 ug/ml, para P. mirabilis de 4.0 ug/ml, Klebsiellas de 8.0 ug/ml, S. aureus de 2.0 ug/ml, E. aeruginosa de 8.1(7) ug/ml, dichos organismos que como ya es sabido son causantes frecuentes de septicemia en el recién nacido (1), solo destacando en esta cita bibliográfica que la concentración más alta encontrada fue para P. aeruginosa, requiriéndose una concentración mínima inhibitoria 50 de 16 ug/ml, siendo ya por todos nosotros conocidos que de los aminoglucósidos con mayor actividad antimicrobiana tiene con contra P. aeruginosa es la Tobramicina, para lo cual solo se requiere una concentración inhibitoria 50 de 4.8 ug/ml (8), y siempre en asociación con una penicilina (Carbencilina), con el fin de disminuir la aparición de resistencia bacteriana medida por el factor R (3,7).

Estamos de acuerdo que el valor estadístico de 10 pacientes pudiera ser limitado, para darle un importante valor a los datos encontrados, principalmente como para

suscribir que en el suero de recién nacidos se utilice una dosis estandarizada de Amikacina a 15 mg/Kg de peso día en 2 dosis (independientemente del peso y edad), ya que como fue mencionado en anteriores resultados, las concentraciones de Amikacina alcanzadas son terapéuticas para los organismos más habituales, claro está sin incluir a la Pseudomonas, para lo cual la Amikacina no es el antimicrobiano de elección.

Queda entonces la inquietud a futura investigación, ampliar la muestra en este sentido para beneficio del recién nacido, que cada vez es más cercano a la Amikacina, estando consciente de los riesgos tóxicos y elevado costo que implica el no tener un estándar de dosificación que sea resultado de la investigación en nuestra población de recién nacidos que bastante amplia es.

CONCLUSIONES

- 1.- NO EXISTE CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE ANIKACINA CON LAS CIERAS DE HEMOGLOBINA MEDIDA A TRAVES DEL HEMATOCITO.
- 2.- NO EXISTE CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE ANIKACINA CON LAS PROTEINAS PLASMATICAS Y LA ERGA POSTNATAL.
- 3.- LOS NIVELES SERICOS DE ANIKACINA SON INVERSAMENTE PROPORCIONALES AL PESO.
- 4.- LOS NIVELES SERICOS PRE Y POST DOSES ALCANZADOS EN NUESTRO ESTUDIO CON UNA DOSE ESTANDARIZADA DE 15 MG/KG Y CON UNA FRECUENCIA DE CADA 12 HRS INDEPENDIENMENTE DE LA EDAD Y EL PESO, ALCANZAN CONCENTRACIONES TERAPEUTICAS PARA LOS CEREBROS QUE FRECUENTEMENTE CAUSAN SEPTICEMIA EN UN SERVICIO DE NEONATOLOGIA.

BIBLIOGRAFIA

1.- Guillermo G. Hector G. Vilma Z. Onofre H. Análisis bacteriológico de las infecciones de origen comunitario e intrahospitalario en un hospital pediátrico. Bol Med Hosp Infant M3: 1984 33:169-70

2.- Jorge L. Cortésola. Jorge L. (eds) Neonatología Práctica Editorial Manuel Moderno 2da Edición M3, D.F. 1988: 137-21

3.- Mc Craken H. Nelson J. Aminoglicósidos. Mc Craken H. Nelson J. (eds): Terapéutica antimicrobiana en el recién nacido Editorial Panamericana M3, D.F. 1985: 41-61

4.- Jeffrey L. Michael B. Farmacología clínica de los antibióticos aminoglicósidos en pediatría. Saunders Company Philadelphia (eds): Terapéutica antiinfectiosa primaria. Pract Clin Pediatr N Amer No 1 1988:189-201

5.- Paul G. Aminoglycosides and spectinomycin Aminocyclitols. Mandel G. (eds): Basic principles in the diagnosis and assessment of infectious diseases John Wiley and Sons Inc 1985:197-206

6.- Levine J. Amikacin resistant gram negative bacilli: correlation of occurrence with Amikacin use. J Infect Dis 1985 2:295-300

7.- Ristuccia M, Surko A. Aminoglicosidos. Saunders Company Philadelphia (eds): Antibióticos Clin Méd N Amer Editorial Panamericana Nro: D.F. 1 1980:204-13

8.- Louise J. Biko, George G. Pharmacology of Gentamicin in man. J Infect Dis Surg 1971 124:2 98-9 105

9.- George H.Dale, F. Morien L. Pharmacologic evaluation of Gentamicin in newborn infants. J Infect Dis Surg 1971 124:6214-023

10.- George H. Dallas M. Clinical pharmacology of Gentamicin in infants: 2 to 24 months of age. Amer J Dis Child 1973:884-87

11.- Paisley W. Arnold L. David M. Gentamicin in newborn infants. Am J Dis Child 1973 124:478-77 12.- Michael B. Richard S. Daniel S. Predictability of blood levels of Gentamicin in man. J Infect Dis 1975 133:165-71

13.- Howard H. Folio, A. Scarubbi Jr. Gentamicin serum concentration* Pharmacokinetic predictions. Ann Intern Med 1976 85: 169-89

14.-Smith C. Modificaciones de la sonda en el curso del crecimiento. Smith C (eds): Hematología Pediátrica Editorial Salvat Eds edición Nro: D.F. 1983:15-16

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

15.- Watson F, Lourcy G. Sistema hemoterápico. Watson F, Lourcy G (eds): Evolución y Desarrollo del niño Editorial Trillas México D.F. 1984:214-19

16.- William M. Clinical Pharmacology of Amikacin and Kanamycin. J Infect Dis Suppl 1974 123:6212-615