



11219 2
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado e Investigación
Secretaría de Salud
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

FARMACOCINETICA DE CEFTRIAXONA
EN RECIEN NACIDOS

FALLA DE ORIGEN

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

DR. VICTOR MANUEL GRANJA BERMUDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA PEDIATRICA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL



MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

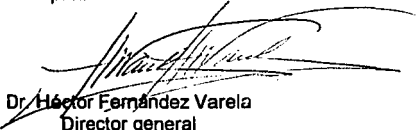
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

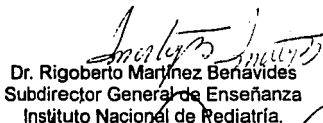
FARMACOCINETICA DE CEFTRIAXONA EN RECIEN NACIDOS

Aprobación de Tesis:

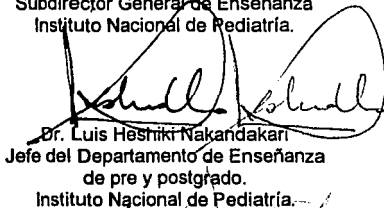


Dr. Héctor Fernández Varela
Director general

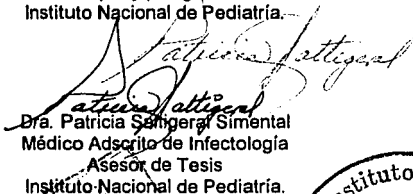
Titular del curso de Pediatría Médica
Instituto Nacional de Pediatría.



Dr. Rigoberto Martínez Benavides
Subdirector General de Enseñanza
Instituto Nacional de Pediatría.



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Enseñanza
de pre y postgrado.
Instituto Nacional de Pediatría.



Dra. Patricia Serrigera Simental
Médico Adscrito de Infectología
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Pediatría.



MI AGRADECIMIENTO:

A DIOS:

Por las maravillas de la creación, la sabiduría y todo lo que debemos a su amor, a su bondad y a su misericordia.

A MIS PADRES:

Los autores de mis días, los que recogieron y enjugaron mis primeras lágrimas, los que consagraron todos sus desvelos a la difícil tarea de mi educación y a labrar mi felicidad, son para mí los seres más privilegiados y venerables que existen sobre la tierra.

A MIS HERMANOS:

Por su espíritu de lucha, por su apoyo y cariño.

A MIS AMIGOS:

Por que siempre responden cuando es necesario con un acto de afecto, de comprensión y aún de sacrificio, y por su amistad leal, sincera y desinteresada.

A LOS R₁:

Por su colaboración.

A LOS NIÑOS DEL I.N.P.

DR. GUILLERMO HERNANDEZ PEREDO REZK.

A mis padres, que por Cristo me engendraron.

A mis hermanos que por mis logros les digo siempre que los amo.

A mi esposa por que es lo mejor que pude haber encontrado.

A Emmita, Victor Manuel y Cristh, gracias por sus vidas motor de mis progresos.

**A Raúl Henriquez S. J.
A Luis A. Eguiza S.
y Jorge López.
Gracias por su ejemplo.**

Finalmente a Nicaragua y Diriamba por su hálito poético que me dieron.

Dr. Victor Manuel Granja Bermudez

**A todos nuestros maestros con cariño y respeto por su enseñanza y amistad en especial a la Q.F.B. Raquel Moreno Granados y al Dr. Ismael Lares Asseff.
Gracias por su ayuda desinteresada.**

A las doctoras Patricia Saltigeral y Mercedes Macias dos grandes clínicas de las cuales aprendimos mucho. Nuestro agradecimiento profundo.

Al Instituto Nacional de Pediatría.

Muchas Gracias.

Dr. Guillermo Hernández Peredo Rezk

Dr. Víctor Manuel Granja Bermudez

INDICE

Resumen	2	
Antecedentes	3	
Justificación	6	
Objetivos	6	
Material y Métodos	6	
Análisis de ceftriaxona	8	
Análisis estadístico	9	
Resultados	9	
Discusión	11	
Conclusión	12	
Tablas		14
Bibliografía	19	

INTRODUCCION.

La elevada frecuencia de gérmenes gram-negativos como agentes causales de septicemia neonatal,^{1,2} ha sido durante mucho tiempo motivo de preocupación para el clínico más aún en la actualidad donde cada vez hay más infecciones por gérmenes que han desarrollado resistencia a los antimicrobianos que se usan tradicionalmente. Un ejemplo de ésta aparición de resistencia se presenta en el grupo de los aminoglucósidos^{3,4} lo cual hace necesario el estudio de nuevos antimicrobianos para el control de esta infecciones. Desde hace varios años se utilizan cada vez con mayor frecuencia las cefalosporinas de 3era. generación para el control de infecciones durante el período neonatal, hasta el momento actual la cefalosporina con la que mayor experiencia se tiene es con la cefotaxima. No obstante existen otras cefalosporinas como la ceftriaxona con una vida media de eliminación más prolongada, lo que permite su administración cada 24 horas, por lo que no es indispensable mantener una vía permeable por tiempo prolongado con riesgo de adquirir infecciones.

Con el objeto de evaluar los parámetros farmacocinéticos (vida media de eliminación, depuración, volumen de distribución, área bajo la curva, concentración máxima y concentración mínima) de ceftriaxona durante el período neonatal y determinar las posibles diferencias farmacocinéticas en relación a la edad gestacional, edad cronológica y estado nutricional, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en el Servicio de Infectología Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría del 1o. de abril al 30 de agosto de 1994.

RESUMEN.

Para valorar la farmacocinética de ceftriaxona en recién nacidos mexicanos con probable sepsis, se realizó un estudio en 23 recién nacidos de término y 7 de pretérmino, que ingresaron al Servicio de Infectología neonatal del 1o. de abril de 1994 al 30 de agosto de 1994. A los que se les administró ceftriaxona a dosis de 75 mg/kg/día cada 24 horas. Se excluyeron recién nacidos con insuficiencia renal y hepática y aquellos con administración de antimicrobianos 8 horas antes del estudio. Para la medición de los niveles de ceftriaxona se tomaron muestras de sangre de 0.5 ml en la siguiente secuencia : 0.00, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas y al 5o. día de tratamiento previo a la administración y 15 min después de la administración.

La ceftriaxona se analizó en plasma utilizando un ensayo específico de cromatografía líquida de alta resolución. Se realizó el análisis descriptivo de los datos y análisis comparativo de muestras independientes con la prueba U de Mann y Whitney. Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a su edad gestacional en prematuros y de término. Al comparar la vida media de eliminación ($T_{1/2}$ en h^{-1}) se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con una $p < 0.05$, utilizando la U de Mann y Whitney, en el área bajo la curva (AUC $\mu\text{g/ml.hr}$), el volumen de distribución (Vd L/kg) y la depuración (Cl L/Kg/hr) se observan diferencias entre ambos grupos aunque no fueron estadísticamente significativas. Se encontraron diferencias significativas de estos parámetros en relación al estado nutricional y a la edad de vida extrauterina.

En base a estos resultados la ceftriaxona en recién nacidos a dosis de 75 mg/kg/día i.v cada 24 horas, se considera de gran utilidad en el tratamiento empírico inicial de recién nacidos con probable sepsis.

FARMACOCINETICA DE CEFTRIAXONA EN RECIEN NACIDOS

ANTECEDENTES.

La elevada frecuencia de gérmenes gram negativos, como agentes causales de septicemia neonatal^{1,2} ha sido durante mucho tiempo motivo de preocupación para el clínico, más aún en la actualidad donde cada vez hay más infecciones por gérmenes que han desarrollado resistencia a los antimicrobianos que se usan tradicionalmente. Uno de los ejemplos más claros de esta aparición de resistencia se presenta en el grupo de los aminoglucósidos^{3,4}, lo cual hace necesario el estudio de nuevos antimicrobianos para el control de estas infecciones. Desde hace varios años se utilizan cada vez con mayor frecuencia las cefalosporinas de tercera generación para el control de infecciones durante el período neonatal, hasta el momento actual con la cefalosporina que mayor experiencia se tiene es con la cefotaxima.

No obstante existen otras cefalosporinas como la ceftriaxona con una vida media de eliminación más prolongada, lo que permite su administración cada 24 horas, por lo que no es indispensable mantener una vía permeable por un período prolongado con riesgo de adquirir infecciones^{5,24,25}.

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que es estable a beta-lactamasas, particularmente con aquellas bacterias gram negativas productoras de β -lactamasa, tiene un espectro de actividad contra todas las Enterobacteriaceae, *H. influenzae*, *Neisseria* y la mayoría de los cocos gram

positivos. La ceftriaxona es única debido a su prolongada vida media en suero, lo cual permite su administración una o dos veces al día.^{12,15,16}

Después de la administración intramuscular de 1 gramo de ceftriaxona se alcanzan niveles pico de 79.2 µg/ml a las 1.5 horas, después cae lentamente a 58.2, 35.5 y 7.8 µg/ml a las 4, 12 y 24 horas respectivamente. La vida media de eliminación de la ceftriaxona después de una administración intramuscular es aproximadamente de 6 horas⁵. Cuando se administra un gramo de ceftriaxona por vía intravenosa en infusión de 30 minutos el pico sérico se alcanza inmediatamente después de la infusión (123.2 µg/ml) y los niveles caen a 94.8, 57, 20.2 y 4.6 µg/ml a las 1.5, 4, 12 y 24 horas respectivamente, la vida media de eliminación es de 6 horas. Al doblar las dosis aumentan las concentraciones pero la vida media permanece sin cambio^{5,6}. La vida media es de 7.65 horas, y la concentración a una hora es de 137.8 µg/ml²². Hay cambios importantes de la vida media en las edades extremas de la vida (neonatos y ancianos) con respecto a un adulto joven, estos se asocian a la edad y a cambios en el sistema de depuración^{21,23,26}.

En el recién nacido los niveles séricos pico se incrementan proporcionalmente con la edad. En un estudio reportado por McCracken y col⁷ los niveles pico fueron de 145 µg/ml a los 3 días de edad, y de 173 µg/ml a los 22 días de edad, esto se debe a un mayor volumen de distribución en edades más tempranas de la vida, después de la infusión los niveles fueron similares a las 6 horas (66 µg/ml) en ambos grupos con una vida media de eliminación de ceftriaxona de 7.7 y 5.2 µg/ml a los 3 y 22 días de edad respectivamente.

Al igual que cefotaxima y moxalactam la ceftriaxona penetra en líquido cefalorraquídeo (LCR) aún con meninges normales (1.5 % en relación al nivel sérico) y en meninges inflamadas alcanza concentraciones entre el 3% a 14% en relación a los niveles séricos. Su vida media de eliminación en LCR es mayor que para otras cefalosporinas y sus niveles séricos muy superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) para gérmenes sensibles 8,9,10,13, 14,16 con una excelente actividad bactericida.

Latif y Dajani¹¹ reportaron que después de administrar una dosis de 75 mg/kg de ceftriaxona en niños con meningitis bacteriana, los niveles en LCR después de 3 horas fueron de 5.7 µg/ml durante la etapa temprana de la infección y de 2.1 µg/ml en estadios tardíos de la meningitis. Niveles por lo menos 10 veces superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias para *Enterobacterias*, *Hemophilus influenzae* tipo b, *Meningococo*, *Streptococcus* del grupo B, y *S. pneumoniae*^{8,12,13,14,15,16,17}.

La ceftriaxona cruza la barrera placentaria y alcanza niveles adecuados en cordón umbilical, líquido amniótico y placenta con concentraciones terapéuticas. La vida media de eliminación que se obtiene en seno materno es de 12 a 17 horas^{19,21}.

Del 40% al 50% de ceftriaxona que se administra por vía parenteral se excreta en 48 horas por orina en forma activa^{6,12}, por filtración glomerular en el 7% y no se secreta a nivel tubular. Su unión a proteínas es elevada (95%) lo que explica parcialmente su depuración lenta^{12,20}. La excreción biliar es variable y después se inactiva gradualmente en el intestino. Estudios en humanos con

ceftriaxona marcada con isotopos radioactivos muestran que el 44% de la dosis que se recupera en heces es inactiva^{6,21}.

JUSTIFICACION.

Existe en la literatura poca información acerca de las características farmacocinéticas de la ceftriaxona en recién nacidos y en nuestro medio no existe información al respecto, así mismo no se ha evaluado la edad gestacional, estado nutricional y edad cronológica en la farmacocinética de la ceftriaxona.

OBJETIVOS.

- 1.- Evaluar los parámetros farmacocinéticos (vida media de eliminación, depuración, volúmen de distribución, área bajo la curva, así como concentración máxima y concentración mínima) durante el período neonatal.
- 2.- Conocer el comportamiento cinético en una grupo de recién nacidos mexicanos con probable septicemia y compararlos con los datos que se reportan en la literatura.
- 3.- Determinar las posibles diferencias farmacocinéticas en relación a la edad gestacional, edad cronológica y estado nutricional.

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron 23 recién nacidos de término y 7 recién nacidos de pretérmino que ingresaron al Servicio de Infectología neonatal del Instituto Nacional de Pediatría del 1o. de abril al 30 de agosto de 1994 con diagnóstico de probable sepsis neonatal y que requirieron para su manejo un catéter central.

A todos los pacientes se les administró ceftriaxona a dosis de 75 mg/kg/día cada 24 horas, en infusión de 15 minutos. Se excluyeron los recién nacidos con insuficiencia renal y/o hepática, hipersensibilidad a penicilina y/o cefalosporinas y administración de antimicrobianos 8 horas previas al estudio. Se eliminaron aquellos recién nacidos con microorganismos resistentes a la ceftriaxona.

Para la medición de los niveles de ceftriaxona, a todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre de 0.5 ml en un tubo heparinizado a través de un catéter central en la siguiente secuencia : 0.00, 0.25, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12 y 24 horas después de la infusión. También se tomaron muestras plasmáticas de ceftriaxona al 5o. día de tratamiento al tiempo cero y a los 15 minutos después de la infusión de ceftriaxona.

A todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio previas al estudio de Biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, proteínas totales con niveles de albúmina, para observar su función hepática y renal.

En todos los pacientes se obtuvo carta de consentimiento informado de los padres o tutores y el protocolo fué aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos y el plasma se almacenó a -70°C hasta su análisis en los primeros 7 días.

ANALISIS DE CEFTRIAXONA.

La ceftriaxona se analizó en plasma utilizando un ensayo específico de cromatografía líquida de alta resolución. Básicamente el método se desarrolló en una columna μ Bondapak C18 de fase reversa y una fase móvil conteniendo acetonitrilo - bromuro de alquiltrimetil amonio - solución de buffer de fosfatos 0.02 M - agua (55:35:2:8 v/v).

Los componentes del sistema de cromatografía líquida de alta resolución fueron una bomba modelo M-45 (Waters Asociados) un detector de longitud de onda variable modelo 490E (Waters Asociados) y un inyector manual U6K (Waters). El detector fué operado a 280 nm y la respuesta fué monitoreada a través de un registrador Sergovore.

Para el método de extracción se tomaron 0.30 ml de plasma que se mezclaron con 0.30 ml de acetonitrilo conteniendo 50 μ g/ml de probenecid. La mezcla fué agitada en un vortex por 4 segundos y luego se centrifugó a 3000 r.p.m durante 15 minutos.

El sobrenadante fué transferido a un tubo de vidrio y una alícuota de 25 μ l fué inyectada en la columna y eluída con un flujo de la fase móvil de 1.2 ml/min.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos con el fin de tener elementos para realizar las pruebas inferenciales que permitan la comprobación de las hipótesis de acuerdo a la distribución y variabilidad de los datos. Se realizó análisis comparativo para muestras independientes con la prueba U de Mann y Whitney.

RESULTADOS.

Se realizó el análisis farmacocinético de ceftriaxona en las muestras plasmáticas de 30 recién nacidos, 23 de término, 7 de pretérmino, se excluyeron 5 niños debido a que el resultado de los niveles séricos de ceftriaxona no se ajustaron al paquete PC-NONLIN.

Las curvas de las concentraciones plasmáticas mostraron un perfil bioexponencial en 15 pacientes mientras que en los 11 restantes fué monoexponencial (Tabla 1). Así mismo en la Tabla 2 se muestran los datos de pruebas de laboratorio, a las cuales fueron sometidos cada uno de los pacientes, para observar su función hepática y renal.

En el grupo de recién nacidos de término la edad gestacional fué de 40 semanas, con edad cronológica de 9.3 días y peso de 2.9 kg en promedio.

En el grupo de recién nacidos pretérmino la edad gestacional fué de 34 semanas, edad cronológica de 9.3 días y peso de 1.91 kg en promedio.

Para el análisis de los datos los pacientes se dividieron en dos grupos de 7 pacientes cada uno, de acuerdo a su edad gestacional (neonatos de término y neonatos de pretérmino). Al realizar el contraste de los parámetros

farmacocinéticos utilizando la prueba U de Mann y Whitney para muestras independientes, se encontró que hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la vida media de eliminación ($t_{1/2}$ el h^{-1}), observándose que la vida media es mucho más prolongada en los niños pretérmino [11.992 (253.737 - 2.326)], que en los niños de término [6.404 (8.770 - 2.346)] $p < 0.05$ (Tabla 3).

Se ha observado que el estado nutricional es también un factor importante que tiene influencia sobre la farmacocinética de fármacos. Por lo que se decidió agrupar a los pacientes de acuerdo a su estado nutricional en dos grupos de 7 pacientes cada uno, de acuerdo a la clasificación del Dr. García Jurado en recién nacidos eutróficos y recién nacidos hipotróficos y contrastar sus parámetros farmacocinéticos, encontrándose que existe una marcada diferencia estadística en la depuración (Cl l/kr/hr) en los niños eutróficos 0.042(0.866 - 0.0008) y en los niños hipotróficos 0.016 (0.139 - 0.0015) (Tabla 4).

En una paciente sin meningitis bacteriana se determinaron niveles de ceftriaxona en líquido cefalorraquídeo a las 5 horas posteriores a la administración de ceftriaxona donde los niveles fueron de 25 $\mu\text{g/ml}$ con una relación LCR/plasma de 25/153.178 $\mu\text{g/ml}$.

Los 30 pacientes incluidos tienen un diagnóstico de probable sepsis, de los cuales 10 presentaron ictericia multifactorial (6 recién nacidos de término y 4 de pretérmino). En ningún momento hubo evidencia clínica ni de laboratorio de incremento de las cifras de bilirrubinas durante o después del tratamiento con ceftriaxona.

DISCUSION.

En este estudio los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona en recién nacidos en cuanto a la vida media de eliminación no mostraron diferencia significativa en comparación a los estudios reportados por Ernst¹⁶ y por Schaad²⁶ quienes utilizaron una dosis de 50 mg/kg en infusión de 5 minutos, no así en el volumen de distribución y depuración de ceftriaxona siendo menor en esta población lo cual pudiera estar en relación al estado clínico del paciente y empleo de otros antimicrobianos e inductores enzimáticos. (Tabla 5).

Así mismo en este grupo existió diferencia significativa en relación a la vida media de eliminación y volumen de distribución inversamente proporcional con respecto al peso y a la edad gestacional probablemente relacionadas con la disminución en la filtración glomerular y diferenciación bioquímica hepática en niños prematuros y a una menor afinidad a proteínas plasmáticas y a un mayor espacio extravascular. La vida media tan prolongada tiene implicaciones clínicas de particular importancia ya que permite su administración con intervalos prolongados (cada 24 horas) . Es importante mencionar que los parámetros farmacocinéticos se modificaron en relación al estado nutricional y edad de vida extrauterina.

La administración de ceftriaxona en infusión intravenosa durante 10 días de 15 minutos fué bien tolerada sin evidencia de reacciones locales o sistémicas, así mismo no se observó elevación de transaminasas ni hiperbilirrubinemia.

Los niveles en estado estacionario al 5o. día post administración de ceftriaxona no evidenciaron efecto acumulativo del medicamento

En base a los resultados farmacocinéticos obtenidos en este estudio la ceftriaxona se puede administrar en recién nacidos a dosis de 75 mg/kg/día cada 24 horas, así mismo es bien tolerada por lo que este medicamento se considera como una alternativa útil en el tratamiento empírico inicial de niños con probable sepsis.

CONCLUSIONES.

Por lo anteriormente expuesto se concluye que sí existe una diferencia en la farmacocinética de ceftriaxona en niños de término y pretérmino, eutróficos e hipotróficos, principalmente explicada por los cambios físicos (peso corporal, agua corporal) y cambios bioquímicos durante el crecimiento postnatal e inmadurez de los sistemas enzimáticos.

En base a estos resultados la ceftriaxona en recién nacidos a dosis de 75 mg/Kg/día i.v. cada 24 horas, se considera de gran utilidad en el tratamiento empírico inicial del recién nacido con probable sepsis.

TABLA 1. DATOS FARMACOCINETICOS DE LOS SUJETOS QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO DE CEFTRIAXONA.

NINO	α (h-1)	β (h-1)	$t_{1/2\alpha}$ (h-1)	$t_{1/2\beta}$ (h-1)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)	$t_{1/2 K_e}$ (h-1)	K10 (h-1)	K12 (h-1)	K21 (h-1)	Vd (L/kg)	Cl (L/kg/hr)	TIPO DE MODELO
J.G.N.	0.780	0.049	0.888	13.943	1426.556	6.404	0.011	0.363	0.358	0.485	0.023	MADC
F.S.J.E.					22975.522	51.014	0.013			0.240	0.003	MAUC
L.J.N.	7.251	0.017	0.095	39.546	66971.210	3.005	0.230	6.487	0.551	0.048	0.001	MADC
R.S.V.	1.331	0.069	0.520	10.036	636.681	8.218	0.084	0.225	1.089	1.396	0.096	MADC
B.R.N.	0.191	0.208	3.615	33.180	7123.299	24.130	0.028	0.044	0.139	0.366	0.076	MADC
M.R.N.					1745.765	8.173	0.084			0.506	0.042	MAUC
R.L.J.					1235.814	9.936	0.069			0.870	0.600	MAUC
B.V.N.					37314.284	253.737	0.002			0.735	0.002	MAUC
LL.S.D.	2.740	0.073	0.280	9.480	3061.214	6.912	0.100	0.642	1.801	0.244	0.018	MADC
D.S.N.	0.076	0.018	9.118	38.059	3747.118	20.253	0.034	0.019	0.040	0.584	0.010	MADC
G.C.X.	4.342	0.035	0.159	19.383	4901.502	4.742	0.146	3.169	1.062	0.104	0.003	MADC
L.N.N.	1.771	0.019	0.391	36.424	7107.139	12.817	0.054	1.112	0.623	0.195	0.003	MADC
V.M.N.					575.331	2.326	0.297			0.437	0.129	MAUC
B.M.L.E.					2443.113	6.961	0.099			0.308	0.030	MAUC
A.P.N.					4264.663	11.992	0.577			0.304	0.175	MAUC
G.M.B.					341.027	3.599	0.192			1.142	0.219	MAUC
D.D.I.					2402.321	8.770	0.079			0.395	0.031	MAUC
CH.S.N.					5390.81	10.500	0.660			0.210	0.139	MAUC
R.J.J.					4483.951	14.960	0.046			0.361	0.016	MAUC
M.R.N.	3.186	0.104	0.217	6.628	1559.586	2.590	0.267	1.778	1.245	0.179	0.018	MADC
V.H.N.	10.966	0.050	0.063	13.804	2314.121	3.437	0.201	8.083	2.730	0.196	0.009	MADC
R.D.N.	0.745	0.197	0.929	3.516	1124.013	2.346	0.295	0.149	0.497	0.225	0.044	MADC
G.E.N.	0.305	0.023	2.266	29.080	4743.318	8.723	0.079	0.158	0.091	0.199	0.004	MADC
G.Z.N.	5.698	0.030	0.121	22.558	3594.335	7.698	0.090	3.694	1.944	0.231	0.006	MADC
C.M.N.	1.052	0.065	0.658	10.604	1986.311	5.601	0.123	0.437	0.555	0.305	0.019	MADC
V.J.G.	5.540	0.037	0.125	18.435	3183.267	1.393	0.497	4.661	0.418	0.047	0.866	MADC
MEDIA	3.064	0.066	1.296	20.311	5245.518	19.239	0.171	2.068	0.876	0.697	0.099	
D.S.	3.169	0.060	2.373	12.147	7857.555	48.860	0.172	2.589	0.774	0.323	0.199	
N	15.000	15.000	15.000	15.000	26.000	26.000	26.000	15.000	15.000	26.000	26.000	
MEDIANA	1.771	0.049	0.391	18.435	3122.240	7.935	0.100	0.642	0.555	0.304	0.021	
V. MAX	10.966	0.208	9.118	39.546	37314.284	253.737	0.660	8.083	2.730	1.396	0.866	
V. MIN	0.076	0.017	0.063	3.516	341.027	1.393	0.002	0.019	0.040	0.047	0.001	

TABLA 2. PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS EN CADA UNO DE LOS SUJETOS QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO DE FARMACOCINETICA DE CEFTRIAXONA

NINO	PROTEINAS TOTALES	ALBUMINA (mg/100ml)	BILIRRUBINAS TOTALES (mg/100ml)	BILIRRUBINAS INDIRECTAS (mg/100ml)	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	UREA (mg/100ml)	CREATININA (mg/100ml)	GLUCOSA (mg/100ml)
J.G.N	5.4	3.2	10	9.7	52	16	12.5	0.7	72.0
F.S.J.E.			8.16	7.8			129	3.7	
L.J.N.	5.2	3.2	15.9	14.9	41	23	56.4	13.0	
R.S.V.	4.9	3.6	7.3	3.9	35	21	18.2	0.5	83
B.R.N.	3.2	1.5	15.52	5.27	204	26	67	1.41	
M.R.N.	4.1	2.5	2.3	1.8	110	77	14	0.4	
R.L.J.	4.6	2.7	9.2	9	33	5	16.2	0.4	61
B.V.N.			10.8	9.9			12.9	0.5	66.5
LL.S.D.	4.6	2.5	1.6	1.3	32	11	5	0.5	
D.S.N.	5.6	2.8	7.6	7	52	8	13	0.9	
G.C.X.	5.5	2.3	0.74	0.32	59	63	126	1.7	
L.N.N.			8.4	8.2	79	8	28.1	1	
V.M.N.	5	1.9	7.7	2.9	32	12	22.7	0.6	47
B.M.L.E.	6	2.9	0.2	0.1	128	167	32.5	0.5	
A.P.N.	5.9	3	4	3.5	38	16	20	0.6	
G.M.B.	5	1.7					12.5	0.3	106
D.D.I.	6	3.2	1.96	0.18	33	14		0.8	140
CH.S.N.	5.2	3.1	0.7	0.4	30	105	8	0.5	
R.J.J.	4.9	2.8	1.2	0.9	26	9	12.5	0.6	
M.R.N.	5.5	3.2	16.7	16.3	10	53	22.5	0.6	
V.H.N.	3.5	1.9	10.23	9.7	98	405	32.5	1.1	
R.D.N.	5	3.2	9.9	9.1	6	32	12.5	0.6	
G.E.N.	5.9	3.4	6.3	5.8	37	12	27.5	0.2	132
G.Z.N.	6.3	3.4	1.2	0.9	25	0	20	0.6	
C.M.N.	4.5	2.3	0.2		74	154	5	0.2	
V.J.G.	5	2.5	9.9	9.1	216	45	57	0.7	
<hr/>									
MEDIA	5.07	2.73	6.7	5.74	63.04	58.27	31.34	0.8	90.94
D.S.	0.77	0.58	5.11	4.7	55.52	90.15	33.05	0.69	32.72
N	23	23	25	24	23	22	25	26	9
MEDIANA	5	2.8	7.6	5.53	38	22	20	0.6	83
V. MAX	6.3	3.6	16.7	16.3	216	405	129	3.7	140
V. MIN	3.2	1.5	0.2	0.1	6	5	5	0.2	47

TABLA 3.

CONTRASTE DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN NEONATOS DE TERMINO CONTRA NEONATOS DE PRETERMINO CON LA PRUEBA U DE MANN - WHITNEY.

PARAMETROS FARMACOCINETICOS	RECIEN NACIDOS TERMINO n = 7	RECIEN NACIDOS PRETERMINO n = 7	VALOR U	VALOR P
AUC (ug/ml.hr)	1745.765 (6697.210 - 1124.013)	4743.318 (37314.284 - 575.331)	1.086	0.138 NS
T1/2 el (h-1)	6.404 (8.770 - 2.346)	11.992 (253.737 - 2.326)	1.980	0.023 S*
K10 (h-1)	0.108 (0.295 - 0.079)	0.079 (0.577 - 0.002)	1.088	0.138 NS
Vd (L/kg)	0.308 (0.506 - 0.048)	0.366 (1.396 - 0.195)	0.702	0.241 NS
Cl (L/kg/hr)	0.030 (0.044 - 0.0008)	0.076 (0.175 - 0.0015)	0.83	0.203 NS

S Valor estadfticamente significativo P 0.05
NS Valor no significatiavo estadfticamente P 0.05

TABLA 4

CONTRASTE DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN NEONATOS
EUTROFICOS CONTRA NEONATOS HIPOTROFICOS CON LA PRUEBA
U DE MANN - WHITNEY

PARAMETROS FARMACOCINETICOS	RECIEN NACIDOS EUTROFICOS n = 7	RECIEN NACIDOS HIPOTROFICOS n = 7	VALOR U	VALOR P
AUC (ug/ml.hr)	3061.214 (22975.552 - 341.027)	3747.118 (37314.284 - 1986.311)	1.086	0.138 NS
T 1/2e1 (h-1)	6.961 (51.014 - 1.393)	10.500 (253.737 - 3.437)	0.702	0.241 NS
k10 (h-1)	0.100 (0.577 - 0.013)	0.079 (0.660 - 0.002)	0.575	0.282 NS
Vd (L/kg)	0.304 (1.296 - 0.047)	0.361 (0.375 - 0.196)	0.702	0.241 NS
Cl (L/kg/hr)	0.042 (0.866 - 0.0008)	0.016 (0.139 - 0.0015)	1.852	0.031 S*

S Valor estadísticamente significativo $P < 0.05$

NS Valor estadísticamente no significativo $P > 0.05$

TABLA 5

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE CEFTRIAXONA REPORTADOS EN LA LITERATURA.

EDAD (día)	N	DOSIS ADMON. (mg/kg/día)	VIA DE ADMON.	T1/2 α l (h-1)	Vd	Cl	REFERENCIA
1 - 8	20	50	infusión i.v.	19 +7.4a	503 + 153 (ml/kg)	0.339 + 0.134 (ml/kg/hr)	Schaad
7 7	7 7	50 100	infusión i.v. infusión i.v.	16.2b 9.2	0.45 (L/Kg) 0.48 (L/kg)	0.368 (ml/kg/hr) 0.768 (ml/kg/hr)	Ernst Ernst
9	26	75	infusión i.v.	19.239	0.39 (L/kg)	0.099 (L/kg/hr)	*

a Valores de Media \pm Desviación estándar.

b Valores de Media

* Datos obtenidos en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Calderón, E. Micher, J. Sánchez, R. M. y cols: Infecciones Perinatales. *Infectología*. 1:55-61, 1981.
- 2.- Ohlsson, A. Serenius, F.: Neonatal Septicemia in Rayadh Saudi Arabia. *Acta Paediatr. Scand*. 70: 825-829, 1981.
- 3.- Reynolds, A.V. Hamilton, J. M. and Brumfitt, W : In vitro activity of amikacin and ten other aminoglicosides antibiotics against gentamicin-resistant bacterial strains. *J. Infect. Dis.* 134: 291 - 296, 1976.
- 4.- Daikos, G.K. Kosmidis, J.C. Hamilton, J. M. and Brunfitt W: Amikacin in treatment of infections causes by gram negative bacterial resistant to gentamicin and other aminoglycosides. *Clin and Bacteriologic results. J. Infect. Dis.* 134: 286 - 290. 1976.
- 5.- Meyers, B.R. Srulevitch, E.S. et al : Crossover study of the Pharmacokinetics of Ceftriaxone administered intravenously or intamuscularly to healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemtoher* 24: 812 - 814, 1983.
- 6.- Patel, I.H. Chen, S. Parsonnett, M et al : Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Human. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 634 - 641, 1981.
- 7.- McCracken, G.Jr. et al : Ceftriaxone Pharmacokinetics in newborn infants. *Antimicrob Agentes Chemother.* 23: 341 - 343, 1983.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

8.- Schaad, U.B, McCracken, G.H. Jr. Looock, C.A et al: Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of Moxalactam, Cefotaxime, Cefoperazone, and Rocephin in experimental bacterial meningitis. J. Infect. Dis. 143: 156 - 163, 1981.

9.- Tauber, M.G. Doroshov, C.A. Hackbarth, C.J. et al: Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to Streptococcus pneumoniae. J. Infect Dis. 149: 568 - 574, 1984.

10.- Chandrasekar, P.H. Rolston, K. V. I. Smith, B.R. Le Frock, J.L.: Diffusion of Ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of adults. J. Antimicrob. Chemother. 14: 427 - 432, 1984.

11.- Latif, R. Dajani, A.S. : Ceftriaxone diffusion into cerebrospinal fluid of children with meningitis. Antimicrob. Agents. Chemother 23: 46 - 48, 1983.

12.- Seddon, M. Wise, R. Gillet, A. P. Livingston, R.: Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad - spectrum cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 240 - 245, 1980.

13.- McCracken, G.H. Jr. Nelson, J.D. Grimm, L.: Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of Cefoperazone, Cefuroxime, Ceftriaxone, and Moxalactam in experimental Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 21: 262 - 267, 1982.

14.- Sakata, Y. McCracken, G.H. Jr. et al: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of Imipenem, Ceftazidime, and Ceftriaxone in experimental meningitis

- 14.- Sakata, Y. McCracken, G.H. Jr. et al: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of Imipenem, Ceftazidime, and Ceftriaxone in experimental meningitis due to an Ampicillin and Chloramphenicol - resistant strains of Haemophilus influenzae type b. *Antimicrob Agents Chemother.* 25: 29 - 32, 1984.
- 15.- Chadwick, E.G. Connor, E.M. Shulman, S.T. Yogev, R. : Efficacy of ceftriaxone in Treatment of serious childhood infections. *J. Pediatr.* 103 : 141 - 145, 1983.
- 16.- Martin, E. Koup, J.R. Paravicini, U. Stoeckel, K. : Pharmacokinetics of ceftriaxone in neonates and infants with meningitis. *J. Pediatr.* 105: 475 - 481, 1984.
- 17.- Steele, R.W. Eyre, L.B. Bradsher, R.W. et al : Pharmacokinetics of ceftriaxone in pediatric patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 23 : 191 - 194, 1983.
- 18.- Steele, R.W. Bradsher, R.W.: Comparison of ceftriaxone with standard therapy for bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 103 : 138 - 143, 1983.
- 19.- Kafetzis, D.A. Bratter, D.C. Fanourgakis, J.B. et al : Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother.* 23 : 870 - 875, 1983.
- 20.- Arvidsson, A. Alván, G Angelin, B. et al : Ceftriaxone : renal and biliary excretion and effect on the colon microflora. *J. Antimicrob Chemother.* 10 : 207 - 212. 1982.

21.- Patel, I.H. Kaplan, S.A. : Pharmacokinetics profile of ceftriaxone in man. Amer. J. Med. 19: 17 - 25, 1984.

22.- Paradis, D. Valles, F. Allard. S. et al : Comparative study of Pharmacokinetics an Serum Bactericidal Activities of Cefpirome, Ceftazidime, Ceftriaxone, Imipenem, and Ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 36 : 2085 - 2092, 1992.

23.- Hayton, W.L. Stoeckel, K.: Age - associated changes in ceftriaxone pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinetics. II : 76 - 86, 1986.

24.- Gorbach, Sherwood L. Bartlett, J.G. Blacklow, N.R. : Cephalosporins. En : Infectious Diseases. (Wonsiewics, M.J. , eds W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1992, 172 - 182.

25.- Gorbach, Sherwood L. Bartlett, J.G. Blacklow, N.R.: Cephalosporins. En: Infetious Diseases. (Wonsiewics, M.J., eds.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1992, 172 - 182.

26.- URS. B. Schaad, William L. Hayton, Klaus Stoeckel. Single dose ceftriaxone kinetics in the newborn. Clin Pharmacol Ther. 37: 522 - 523, 1985.