

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

HOSPITAL GENERAL:
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ."
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



"EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ISEPAMICIN VS AMIKACINA EN COMBINACION CON OTROS ANTIMICROBIANOS EN EL TRATAMIENTO DE DIVERSAS INFECCIONES BACTERIANAS EN INFANTES Y NIÑOS."

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA.

PRESENTA:
DRA. LILIA MARIA MALDONADO GARCIA.

ASESOR: DRA. IRMA JIMENEZ ESCOBAR.

CIUDAD DE MEXICO.

FEBRERO 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

**“EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ISEPAMICIN VS AMIKACINA
EN COMBINACION CON OTROS ANTIMICROBIANOS EN EL TRATAMIENTO DE
DIVERSAS INFECCIONES EN INFANTES Y NIÑOS”**

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. Irma Jiménez Escobar.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Lilia María Maldonado García.

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dr. Ernesto Escobedo Chávez.

Dra. María Luisa Solano G.

Dr. Jorge Hill.

SEDE DE LA INVESTIGACION:

División de Pediatría.

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Secretaría de Salud.

Calzada de Tlalpan 4800, C.P. 14000.

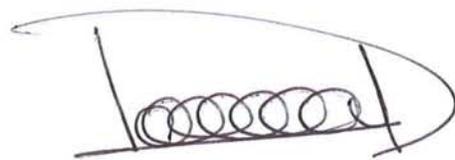
Cd. De México.

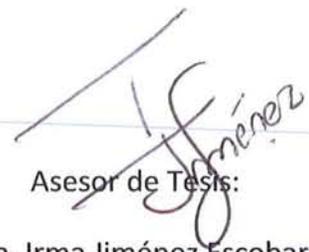

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General Dr. Manuel Gea González

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
DIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN


Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Investigación
Hospital General Dr. Manuel Gea González

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ
SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION


Dra. Lorena Hernández Delgado
Subdirectora de Pediatría
Hospital General Dr. Manuel Gea González


Asesor de Tesis:
Dra. Irma Jiménez Escobar
Directora Médica
Hospital General Dr. Manuel Gea González

Con cariño y agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma ayudaron a mi realización como profesionista; en especial a mis padres y hermanos por su continuo apoyo, amor y comprensión que siempre me han brindado.

INDICE

	Pág.
ANTECEDENTES.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	14
GRAFICAS Y CUADROS.....	17

ANTECEDENTES:

El descubrimiento de los antibióticos denominados aminoglucósidos se remonta a más de 50 años, cuando Selman Waksman, un microbiólogo de suelos de la Estación Agrícola de la Universidad de Nueva Jersey, estudio las propiedades antimicrobianas de más de 10 000 microorganismos que habían obtenido de la tierra, de los cuales 100 produjeron antibióticos y solo uno de ellos denominado estreptomycin probó ser efectivo.

Es así que a partir de 1943 surgen un gran número de aminoglucósidos con estructuras, propiedades farmacológicas, espectro antimicrobiano y características muy semejantes. Son bactericidas, no se absorben por el tubo digestivo, su estructura es de oligosacáridos con grupos básicos, su espectro antimicrobiano incluye numerosas enterobacterias, gramnegativos, micobacterias y estafilococos; son de fácil administración intramuscular y tienen efectos tóxicos más o menos pronunciados sobre riñón y oído (1-4).

Los aminoglucósidos se clasifican de acuerdo a los azúcares que contienen en tres grupos: A, B o C, según contengan Estreptidina, Desoxiestreptamina o Aminociclitolos; siendo en el grupo B donde se encuentran Kanamicina, Amikacina, Gentamicina, Metilmicina e Isepamicin.

Todos los aminoglucósidos exhiben el fenómeno de resistencia bacteriana denominado tipo estreptomycin, en el que bruscamente una capa sensible se torna resistente, siendo esto debido a la biosíntesis de enzimas bacterianas capaces de inactivar a los aminoglucósidos a través de reacciones que modifican grupos hidróxilos y aminos, reacciones de acetilación, fosforilación y adenilación.

Las enzimas responsables de la inactivación son producidas por segmentos del DNA originados en plásmidos R, casi siempre en el espacio periplásmico y de naturaleza constitutiva. Davis y colaboradores (5) en 1977, describieron las características de las enzimas activantes de aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos al igual que todas las familias de antibióticos han sido objetos de manipulaciones químicas, que modifican estructuras originales para aumentar el espectro antimicrobiano, sus modalidades farmacocinéticas o para aumentar la resistencia a las enzimas bacterianas; es de esta forma que se sintetizan los aminoglucósidos sintéticos como la Amikacina a partir de la Kanamicina, la Anetilmicina de la Sisomicina y el Isepamicin de la Gentamicina.

El Isepamicin es un derivado de la Gentamicina B, el 1-N-S-alfa aminopropionil. Este aminoglucósido fue primero sintetizado por Nagabhushan y colaboradores (6) siendo un antibiótico de amplio espectro con actividad tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas. Los estudios de laboratorio iniciales (7) muestran que tienen potencia, y en general, su espectro de actividad tanto in vitro como in vivo es semejante a la Amikacina. Sin embargo, este difiere de la Amikacina en su actividad contra cepas aminoglucósido-resistentes produciendo una 6'-N-acetiltransferasa, AAC (6')-I, el cual es una causa frecuente de resistencia a la Amikacina. Este mecanismo en particular ha sido una causa importante de resistencia a aminoglucósidos en Japón por 10 o más años, pero relativamente poco importante en los Estados Unidos y Europa. Recientemente, cepas capaces de producir estas enzimas modificadas ya sea por si mismas o en combinación con ANT (2'') o ACC (3)-V han sido observados con incremento en la frecuencia en los Estados Unidos (8-9). Estos son particularmente comunes en un grupo de hospitales utilizando frecuentemente Amikacina (más del 20% de aminoglucósidos empleados).

El mecanismo de acción del Isepamicin probablemente incluye uniendo los ribosomas bacterianos, resultando en alteración en la lectura del RNAm y la inhibición en la síntesis de proteínas. Además, similar a otros aminoglucósidos, la actividad del Isepamicin es disminuida en medio ácido, pero poco afectado por el tamaño del inóculo. El Isepamicin es sinergisada in vitro con penicilinas (por ejemplo, Ampicilina, Piperacilina) y cefalosporinas (por ejemplo, Cefotaxime, Cefoporzona) contra E. coli, klebsiella, Proteus y Pseudomona aeruginosa (10).

La actividad in vitro del Isepamicin ha sido determinada por diversos investigadores contra bacterias que eran susceptibles a Gentamicina y Amikacina, encontrando que este nuevo aminoglucósido fue aproximadamente dos veces más potente que la Amikacina contra Citrobacter, Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Salmonella y Shigella (11-12).

Con respecto a la actividad del Isepamicin en infecciones animales, Miller y colaboradores (13), al igual que Goering y colaboradores (14), compararon la actividad de este nuevo aminoglucósido con Amikacina, Gentamicina y Tobramicina, para el tratamiento de infecciones causadas por Pseudomonas y Enterobacterias, encontrando potencia y espectro similares a la Amikacina.

Los estudios de toxicología en ratas, perros y primates demostraron menor nefrotoxicidad que la Amikacina y la Gentamicina (15), al igual que los estudios de ototoxicidad en comparación con la Amikacina (16-17).

Los estudios de reproducción en ratas y conejos, reportaron que el Isepamicin no afecta la implantación o el embarazo, el número de fetos muertos o malformados, el crecimiento o la capacidad reproductiva de estos animales (18); de la misma forma que en varios estudios no se demostró capacidad mutagénica o aberraciones cromosómicas (19).

No hubo cambios significativos en la exploración física o en los exámenes hematológicos y química sanguínea con dosis única intramuscular de 2mg/kg a 16mg/kg de Isepamicin en voluntarios normales. Ningún efecto fue visto en las mediciones del estado neurológico y psicométrico, audiometrías, o pruebas de función renal, incluyendo enzimas renales (NAG, leucina aminopeptidasa) y depuración de creatinina. La vida media sérica fue aproximadamente de 2 horas en aproximadamente el 75% de la dosis recuperada en la orina dentro de las 12 horas posterior a la dosis. Los niveles séricos máximos en promedio eran de 15mcg/ml seguidos de 2mg/kg a 35mcg/ml después de 16mg/kg dosis. Los niveles séricos picos seguidos de dosis única de 200mg de Isepamicin por infusión intravenosa sobre un rango de 0.5 a 2.0 horas con 8.6mcg/ml después de 2 horas de infusión a 16.7mcg/ml después de 0.5 horas de infusión (20-21).

Más de 1400 pacientes han sido tratados con Isepamicin, 200mg BID, en pruebas clínicas en Japón. En estudios doble ciego de infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio bajo, la eficacia clínica y el grado de eliminación bacteriológica con el Isepamicin fueron comparados a aquellos con Amikacina. Además el Isepamicin fue efectivo en infecciones causadas por *Serratia* resistente a Amikacina.

Experiencias adversas fueron reportadas en un 1% de pacientes tratados con Isepamicin, de las cuales las más frecuentes fueron el rash (0.8%). La única evidencia de ototoxicidad fue un incremento en tinnitus en 1 paciente (0.7%). La elevación del BUN y los niveles de creatinina sérica fueron vistos en 1.0% y 0.8% de los pacientes, respectivamente (22-24).

La decisión actual del médico para elegir un antimicrobiano debe contemplar varios aspectos, como son: el conocimiento de la flora imperante en su lugar de trabajo, la determinación de resistencia y sensibilidad microbiana a los antibióticos de uso

corriente, la potencial toxicidad y desde luego el costo de los mismos que como sabemos en la mayoría de los casos es elevado. Es por ello que nos planteamos como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad del Isepamicin en pacientes pediátricos, basado en los datos clínicos e in vitro disponibles, en las siguientes condiciones: infección del tracto urinario, infección de vías respiratorias bajas, infecciones intra-abdominales, quirúrgicas, infecciones de piel y sus estructuras, debido a la susceptibilidad de los organismos.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron un total de 30 pacientes en un período de 8 meses (Nov. 1991 a Jul. 1992) que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes de 1 mes a 12 años de edad.
- 2) Septicemia o bacteremia documentada.
- 3) Infección e vías urinarias.
- 4) Infección de vías respiratorias bajas.
- 5) Infección intraabdominal.
- 6) Infección de piel.
- 7) Aceptación por escrito del padre o tutor.
- 8) Hospitalización del paciente durante el estudio.

Se excluyeron todos aquellos niños que presentaran historia de hipersensibilidad a alguno de los medicamentos utilizados en el estudio, infección que requiera manejo de otros antibióticos fuera de los permitidos por este protocolo, infección que requiera tratamiento por menos de 5 días o más de 14 días, infección por bacterias resistentes a Amikacina e Isepamicin (*Listeria*, *Neisseria*, *Chlamydia* y *Ureaplasma*), meningitis y absceso cerebral, tratamiento de 30 días previos al inicio del estudio con cualquier droga relacionada con Isepamicin o Amikacina, conocimiento o sospecha de insuficiencia renal, hepática y daño auditivo previo, falla de respuesta clínica al antimicrobiano a pesar de tener un organismo sensible *in vitro*, alta probabilidad de muerte dentro de las 72hrs que seguían al estudio, recién nacidos, neumopatía crónica, fibrosis quística y/o deficiencia de IgA, miastenia gravis.

Los pacientes fueron colocados en 2 grupos de tratamiento, el grupo A (Amikacina) y el grupo B (Isepamicin), siendo integrados al estudio en forma aleatoria.

En cualquiera de los 2 grupos se administró el aminoglucósido solo o en combinación con otro antibiótico según fuera el caso (Dicloxacilina, Ampicilina, Cefuroxime, Metronidazol, Ceftazidime, TMP/SMX). La duración del tratamiento fue de 5 días como mínimo y 14 días como máximo.

A todos los pacientes se les realizó Historia Clínica completa a su ingreso, también se les realizó antes, durante y al finalizar el tratamiento biometría hemática completa, creatinina sérica y nitrógeno ureico, bilirrubina total, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, PCR cuantitativa, VSG, EGO, Audiometría y cultivos bacterianos, así como estudios radiológicos cuando el caso lo ameritara.

La dosis de la Amikacina fue de 7.5 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima de 1.5 gr/día); y la de Isepamicin de 7.5 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima 1.5 gr/día).

Ambos aminoglucósidos fueron administrados por vía intravenosa en infusión continua, diluidos en 50ml de SG5%, en 30 minutos; o bien por vía intramuscular, sin dilución y aplicación inmediata.

Cuando se combinó con otro antibiótico primero se administró el antibiótico concomitante y después el aminoglucósido. En todos los casos se llevó monitoreo de los niveles séricos de aminoglucósidos en los picos (después de 1^a, 3^a, 9^a y 19^a dosis) y en los valles (antes de la 1^a, 4^a, 10^a y 20^a dosis).

Con la dosis programada se esperó encontrar niveles picos de Amikacina de 35mcg/ml y de Isepamicin de 53-55 mcg/ml, y en los valles menos de 10 mcg/ml para Amikacina e Isepamicin.

Para valorar la respuesta bacteriológica se emitieron las siguientes definiciones:

-Eliminación: organismo causal ausente al terminar la terapia o desaparición completa de la infección de manera que sea imposible obtener en el cultivo de seguimiento.

-Reducción marcada: reducción de organismos a tal cantidad que sea clínicamente insignificante.

-Eliminación con recurrencia: organismo causal ausente al terminar la terapia, pero seguido de reaparición del mismo organismo en el mismo sitio de la visita de seguimiento.

- Eliminación con reinfección: organismos causales ausentes, pero aparición de otros organismos infecciosos en el mismo sitio o antes de la visita de seguimiento.
- Persistencia: presencia continua de los organismos causales al finalizar la terapia.
- No evaluable: no es posible evaluar la respuesta bacteriológica.
- Sobreinfección: presencia de nuevo organismo causal que aparezca durante la terapia y que requiera tratamiento específico.
- Colonización: aparición de cualquier organismo nuevo potencialmente patógeno en cultivos obtenidos después de iniciar la terapia, pero sin signos y síntomas de infección y que no requieran un tratamiento específico con antibiótico.

La respuesta clínica fue valorada bajo los siguientes parámetros:

- Cura: resolución de signos y síntomas de infección.
- Mejoría: disminución significativa de signos y síntomas de infección, sin regresar a estado basal pre-infección.
- Fracaso: persistencia de signos y síntomas de infección.
- Recaída: resolución de signos y síntomas de infección, seguida por reaparición de signos y síntomas de la misma infección.

La investigación no alteró el Reglamento General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1987).

Para el análisis estadístico de resultados paramétricos se utilizó la prueba exacta de Fisher y para los no paramétricos la prueba de Chi cuadrada (χ^2).

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 30 pacientes, de los cuales 27 cumplieron con los criterios de inclusión-exclusión, 9 (33.4%) se incluyeron en el grupo A y 18 (66.6%) en el grupo B (Gráfica 1). La distribución por sexo se demuestra en la Gráfica 2. La edad varió de un mes a 12 años, siendo el promedio general de 4.68 años, no encontrando diferencia entre ambos grupos; observando lo mismo para el peso como se muestra en las gráficas 3 y 4 respectivamente.

Los diagnósticos clínicos emitidos se muestran en la gráfica 5, siendo la Neumonía la más frecuente, 5 pacientes en el grupo A (45.5%) y 6 (54.6%) en el grupo B; el segundo diagnóstico más frecuente fue la infección intraabdominal, 3 (33.3%) en el grupo A y 6 (66.7%) en el grupo B; le sigue la infección de vías urinarias siendo 5 casos en total (18.5%) todos del grupo B, y por último la Septicemia, 2 casos (50%) del grupo A y el otro del grupo B.

Los niveles séricos para ambos aminoglucósidos se encontraron por debajo de lo esperado en los picos, no así en los valles como lo muestran los cuadros 1 y 2.

De acuerdo al padecimiento se vio el tiempo de remisión en días de los signos y síntomas una vez iniciado el tratamiento, siendo los resultados obtenidos para Neumonía y Sepsis abdominal como se muestran en el cuadro 3 y 4 respectivamente, observando que únicamente hubo una diferencia en los días de remisión de la dificultad respiratoria, siendo más rápida en el grupo B. Para la infección de vías urinarias no hubo comparación ya que todos los pacientes son del grupo B, remitiendo la disuria a los 2.7 días, la frecuencia al tercer día, el dolor lumbar al quinto día y la fiebre al segundo día. Y por último para la Septicemia tampoco se presentó diferencia entre ambos grupos, remitiendo la fiebre al cuarto día, escalofríos al segundo día, letargia a los 3.5 días y la irritabilidad a los 4.5 días de tratamiento.

Los estudios de orina, química sanguínea, así como las audiometrías se reportaron normales en ambos grupos y las PFH presentaron alteración en un paciente del grupo B con elevación de las transaminasas y la fosfatasa alcalina, asociándose a coluria y acolia, practicándose perfil de Hepatitis siendo negativo; así mismo se tomaron PFH seriadas postratamiento normalizándose, presentando también remisión de la coluria y acolia.

Las bacterias más frecuentemente aisladas se muestran en el cuadro 5. La respuesta clínica observada fue de una curación en el 100%, y la respuesta bacteriológica mostró una persistencia del 3.8%, correspondiente al grupo B.

Estadísticamente los resultados paramétricos y no paramétricos mostraron un nivel alfa de significancia de 0.05.

DISCUSION:

Los aminoglucósidos son excelentes antimicrobianos, tienen un amplio espectro y sin embargo, ha sido necesario buscar su rotación a nivel hospitalario, ya que su uso *indiscriminado ha favorecido la resistencia bacteriana, es así que surgieron los de tipo sintético como la Amikacina y el Isepamicin.*

La actividad in vitro del Isepamicin determinada por diversos investigadores contra bacterias que eran susceptibles a Gentamicina y Amikacina, mostraron que este nuevo aminoglucósido fue aproximadamente dos veces más potente que la Amikacina contra ciertas bacterias como lo son Citrobacter, Escherichia coli, Klebsiella, entre otras, no siendo lo observado en nuestro estudio en donde la actividad contra las bacterias aisladas sensibles a aminoglucósidos fue similar tanto para Amikacina como para el Isepamicin, por otro lado, sin embargo, nuestros datos coinciden con los reportados en la literatura por Miller y colaboradores (13), al igual que Goering y colaboradores (14) en estudios realizados en infecciones animales.

Con respecto a las reacciones adversas observadas se presentó únicamente en un caso (3.8%) correspondiente al grupo de Isepamicin, presentando Hepatitis al final del tratamiento, *remitiendo con la suspensión del medicamento, no presentándose en ningún otro paciente reacciones como las reportadas en la literatura por otros investigadores como lo son el rash, incremento en los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico, y la ototoxicidad (22-24).*

En cuanto a la evolución de los signos y síntomas de los padecimientos no se observó diferencia significativa entre el grupo de Amikacina y el de Isepamicin como se reporta en los pacientes estudiados en Japón. En nuestro estudio únicamente en los pacientes con infección de vías respiratorias bajas, se observó resolución de la insuficiencia respiratoria en menos días en los pacientes que recibieron Isepamicin.

Así mismo los niveles séricos observados en nuestro estudio son similares a los reportados en la literatura (20-21).

Nuestros resultados nos confirman que los aminoglucósidos siguen siendo excelentes antibióticos, teniendo una nueva opción, el Isepamicin, mostrándose en este estudio su eficacia y seguridad.

Por último queremos hacer mención que la vigilancia farmacológica es una disciplina cada vez más necesaria en el proceso de completar la evaluación terapéutica de un medicamento. En términos generales significa que la observación de los efectos de un fármaco ha de seguirse de cerca para detectar los primeros eventos esperados y no esperados, sin restringir la libertad al prescribir, implica mantener responsablemente una condición de alerta, hacer observaciones sistemáticas y tomar acción cuando este indicado.

CONCLUSIONES:

El Isepamicin mostró la misma seguridad y eficacia que la Amikacina para el manejo de diversas infecciones bacterianas en Pediatría a la dosis recomendada de 7.5mg/kg/dosis.

BIBLIOGRAFIA:

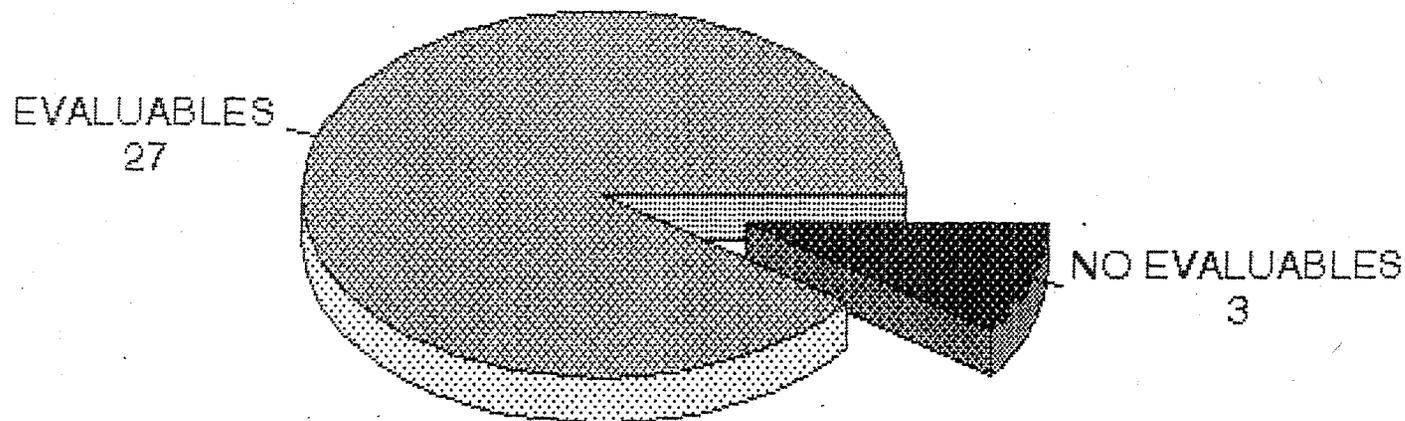
- 1) Kumate J : Antibióticos y Quimioterápicos: Aminoglucósidos. Francisco Méndez Cervantes., 2, 117-132, 1981.
- 2) Blumer JL and Reed MD: Farmacología Clínica de los Antibióticos Aminoglucósidos en Pediatría. Clin Ped North., 1, 189-201, 1983.
- 3) Eichenwald HF and Mc Cracken G: Antimicrobial Therapy in Infants and Children: Review of Antimicrobial Agents. J of Pediatr. , 93, 337-377, 1978.
- 4) Noone P: Use of Antibiotics. British Med J. , 2, 549-552, 1978.
- 5) Davis RL, Koup JR, Williams-Warren J, et al: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 31: 915-919, 1987.
- 6) Moroshi T, Toriya M, Yokoiyama S, et al: The Acetylation of 6'-Amino Group of Amikacin by a New Enzyme Prepared from Serratia Sp. J of Antibiot. , 37, 1678-91, 1984.
- 7) Miller GH, Chiu PJS, and Waitz JA: Biological activity of Sch 21420, The 1-N-S-alfa-Hidroxy-Aminopropionil Derivate of Gentamicin B. J Antibiot. (Tokyo), 31, 688-96, 1978
- 8) Hare RS and Miller GH: Poster presented at 25th ICAAG Meeting, Minneapolis, MN, 1985 entitled "Aminoglycoside Usage and Enzymatic Mechanism of Resistance", FJ Sabatelli, WJ Weiss, DM Shlaes. Doc. No. D20724.
- 9) Gaya H, Sacks T, Good A, et al: Synergy Between Some Newer Aminoglycoside and Beta-lactam Antibiotics. Curr Chemother. Infect. Dis., 1, 485-6, 1980.

- 10) Shlaes DM, Hare RS, Miller GH, et al: Abstract presented at the 26th ICAAC Meeting in New Orleans, LA, 1986. Entitled "Enterobacter bacteriaceae Encoding Multiple Enzymatic Mechanisms (MEM) of Aminoglucozyde Resistance (AGR): Use of Conjugation and DNA probes".
- 11) Thorns Berry C, Barry AL, Johns RN, et al: Comparison of In Vitro activity of Sch 21420, a Gentamicin B derivate, with those of Amikacin, Gentamicin, Metilmicin, Sisomicin and Tobramicin. Antimicrob agents Chemother; 18, 338-345, 1980.
- 12) Miller GH: Data from Cristine C Sanders, In Vitro studies with Sch22-591 and Sch21420. Memo dated August 12, 1977, Doc. No. D10798.
- 13) Miller GH, Chiu PJS, and Waitz JA: Biological Activity of Sch21420, The 1-N-S-alpha-Hydroxy-@-Aminopropionyl derivative of Gentamicin B. J. Antibiot. (Tokyo),31, 688-96, 1978.
- 14) Goering RV, Sanders CC, and Sanders WE, Jr: In Vivo analysis of Structure-activity relationships among four aminoglucozydes: Gentamicin, Metilmicin, 1-N-HAPA Gentamicin B and Amikacin. Curr. Ther. Res; 26, 329-41, 1979.
- 15) Toxicity studie of Isepamicin sulfate (HAPA-B) (I)-acute toxicity studie in Mice, Rats and Dogs-Jap. J. Antibiotics (in the press) Doc. No. D20790.
- 16) Schwartz E: Acute Intravenous and Intramuscular Toxicity studie of SCH21420 in Monkeys. September 4, 1979, Doc. No. P4641.
- 17) P-5307, Acute subcutaneous and Intramuscular toxicity studies of SCH21420 in Neonate (2-Day old), young (28-day old) and Adult (8-week old) Rates, Kenil Worth, NJ Schering. Corp, (Data on file).

- 18) Reproduction studie of Isepamicin sulfate (HAPA-B) (VIII) Intramuscular chronic toxicity studie in Rates-Jap. J. Antibiotics (In The Pres) Doc. No. D20796.
- 19) Reproduction studie of Isepamicin sulfate (HAPA-B) (II) Intramuscular Teratology (Segment II) studie in Rates Jap. J Antibiotics (In the press). Doc. No. D20803.
- 20) VII-1 Tolerance and Safety of HAPA-B after single dose administration to normal volunteers. IPHAR, June 1982 (unpublisched).
- 21) Herron JM: Single/Multiple-Dose Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of Intravenous SCH 21420 in Normal Volunteers. Unpublisched report # c86-080-01.
- 22) Micoud M: Double-Blind, Single/Multiple-Dose Safety and Tolerance Study of Intramuscular SCH 21420 in Normal Volunteers. Unpublisched report # C87-119-01.
- 23) Phase II Clinical Data Interim Report, Kenilworth, NJ, Schering Corp (data on file).
- 24) English Executive Summary of Clinical Study on Isepamicin sulfate, Essex Nippon K.K., November 1986.

PACIENTES DEL ESTUDIO

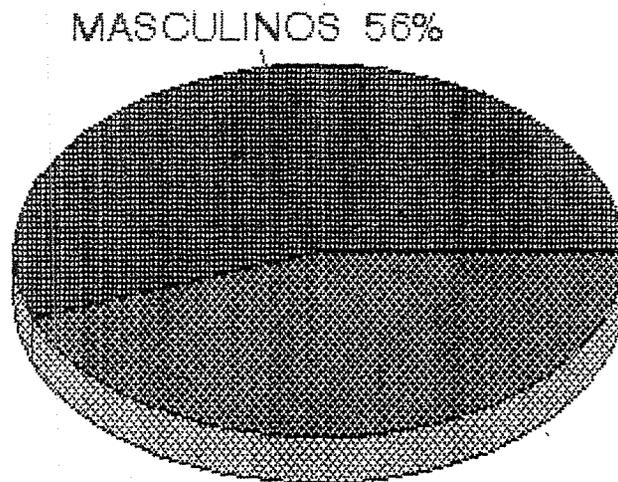
n = 30



G R A F I C A 1

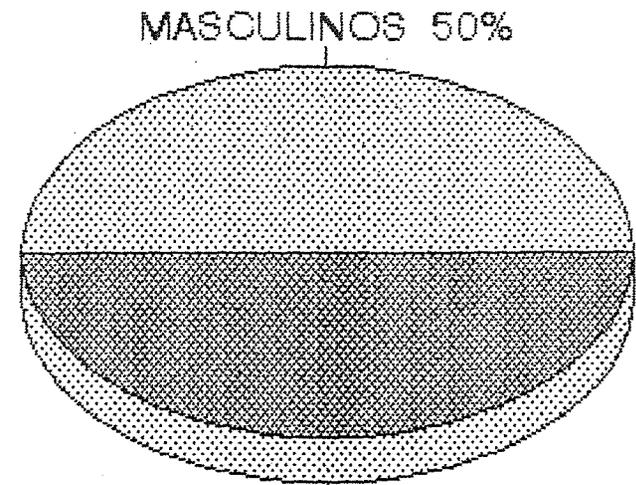
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DISTRIBUCION POR SEXO



FEMENINOS 44%

GRUPO A



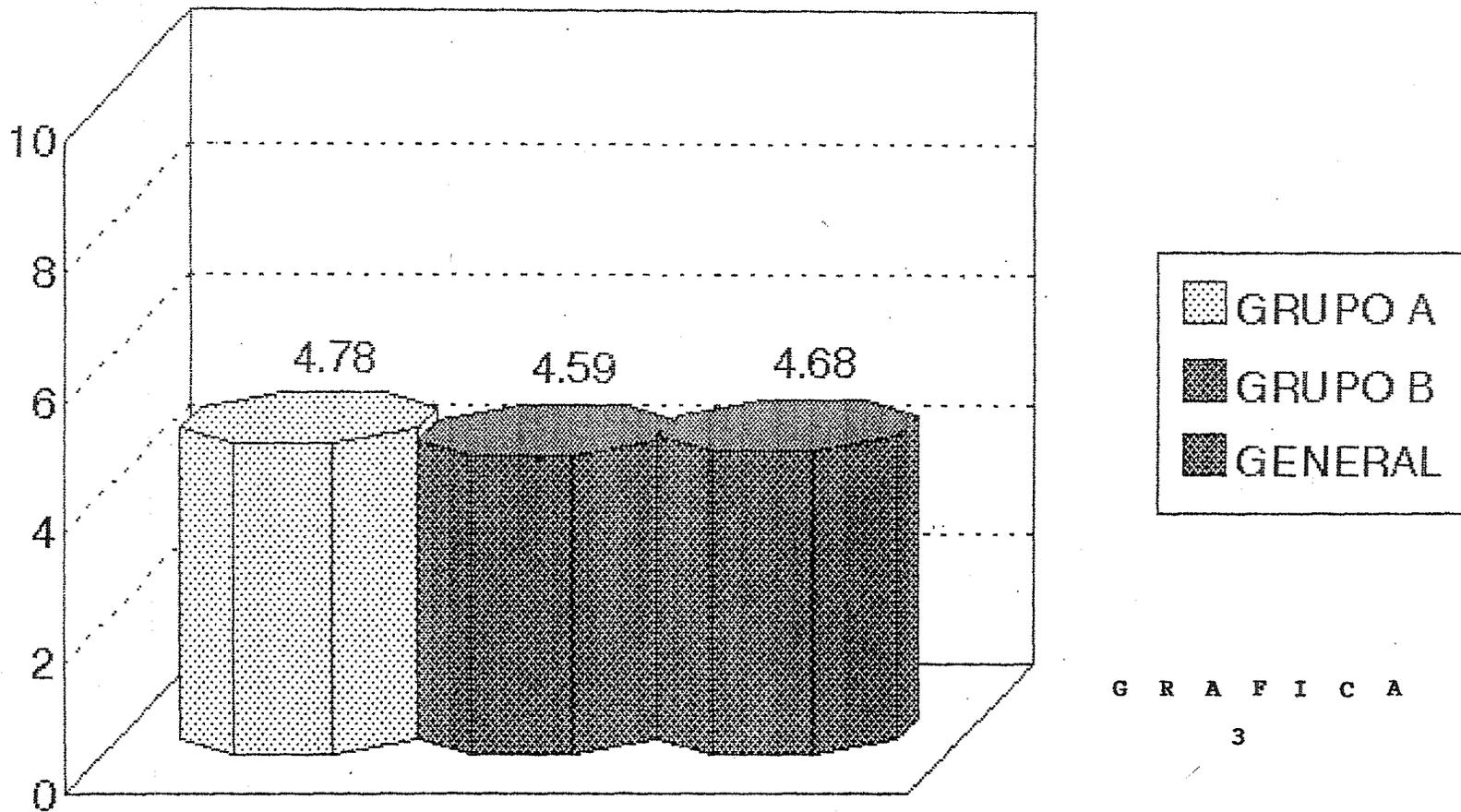
FEMENINOS 50%

GRUPO B

G R A F I C A 2

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

EDAD

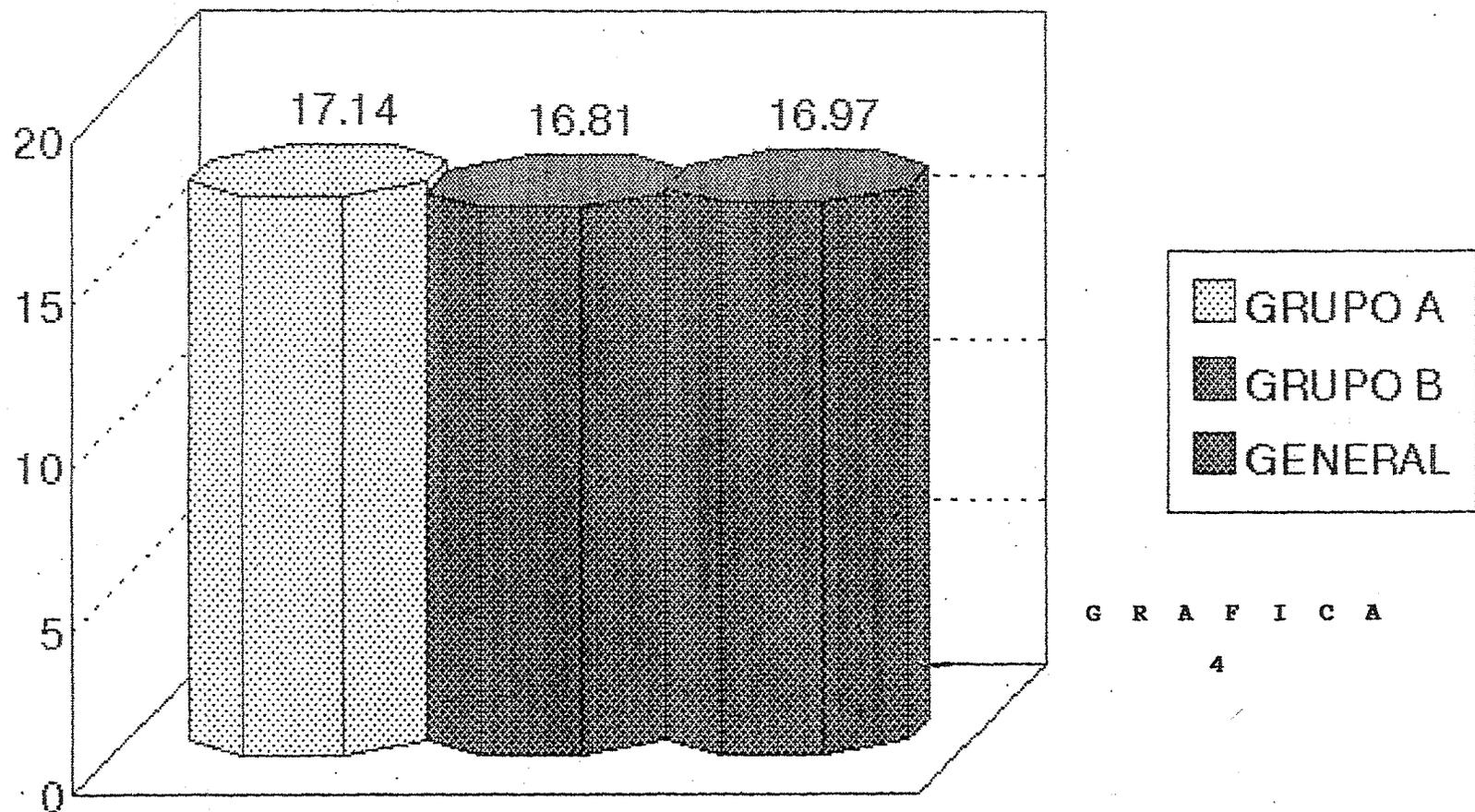


G R A F I C A

3

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

PESO



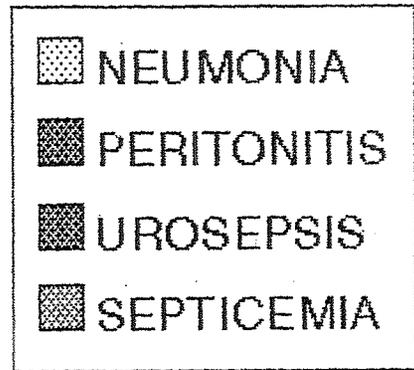
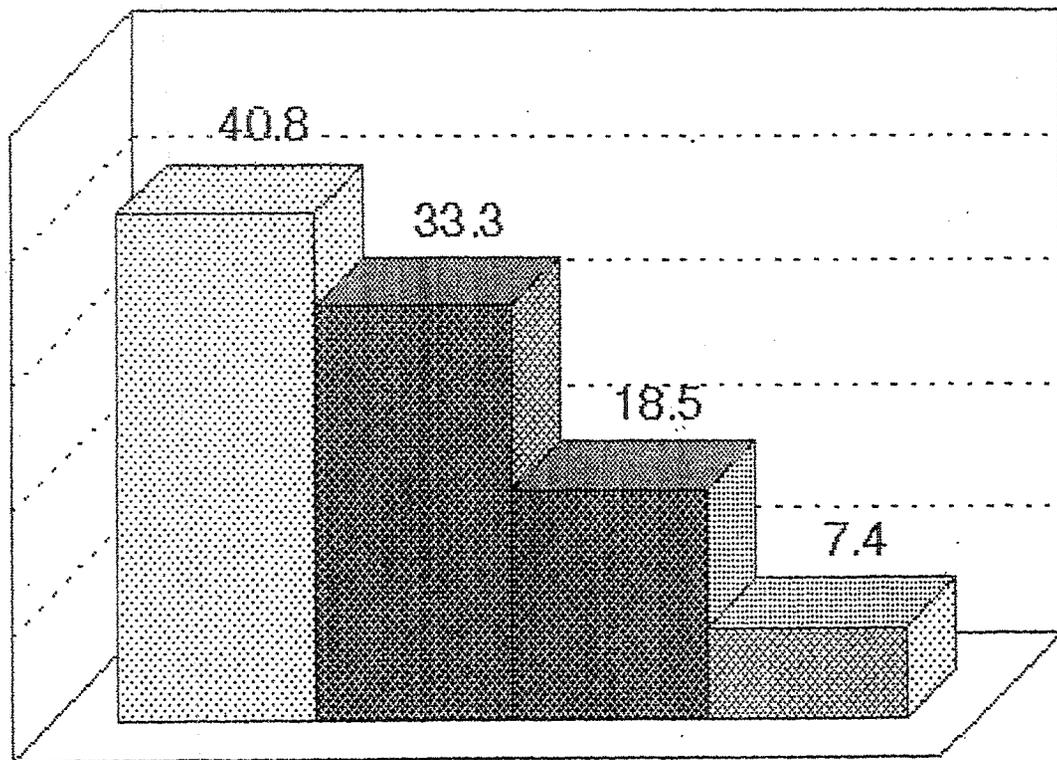
G R A F I C A

4

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DIAGNOSTICOS CLINICOS

PORCENTAJE



G R A F I C A

DIAGNOSTICOS

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

NIVELES SERICOS

(mcg/mL)

DOSIS	ISEPAMICIN	AMIKACINA
VALLE		
4 ^a	2.3	1.3
10 ^a	2.9	1.6
20 ^a	4.6	1.9
PROMEDIO	3.2	1.6

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ

NIVELES SERICOS

(mcg/mL)

DOSIS	ISEPAMICIN	AMIKACINA
PICOS		
3 ^a	27.7	15.3
9 ^a	32.5	16.4
19 ^a	32.4	17.8
PROMEDIO	30.8	16.5

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ

NEUMONIA

DIAS DE RESOLUCION

SIGNOS Y SINTOMAS	GRUPO A n= 9	GRUPO B n= 18
I. RESPIRATORIA	5.2	2.0
TOS	8.4	8.4
ESPUTO	1.6	1.8
ESTERTORES	6.2	6.5
CONSOLIDACION	6.2	6.5
DOLOR PLEURAL	5.5	5.6
FIEBRE	1.6	1.8

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ

SEPSIS ABDOMINAL

DIAS DE RESOLUCION

SIGNOS Y SINTOMAS	GRUPO A n= 3	GRUPO B n= 6
DOLOR ABDOMINAL	4.3	5.5
NAUSEA	1.3	1.4
VOMITO	2.3	1.4
ANOREXIA	3.0	3.0
HIOPERISTALSIS	4.0	4.3
FIEBRE	2.5	2.6
DISTENSION	3.0	3.0

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ

BACTERIAS AISLADAS

BACTERIA	ORINA	SANGRE	LIQ PERITONEAL	ASP TRAQUEAL
E COLI	6	1	6	6
K PNEUMONIAE		1	1	4
ENTEROCOCOS			2	5
E CLOACAE			2	1
K OXYTOCA				4
P AERUGINOSA			1	1
BACTEROIDES sp			2	1
OTROS			5	5

HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZALEZ