

11219  
2  
2es.



# Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Postgrado e Investigación  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL  
"SIGLO XXI"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## AMIKACINA UNA VS. TRES DOSIS AL DIA ASOCIADA A CARBENICILINA EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO DEL NIÑO NEUTROPENICO GRAVE CON FIEBRE: EVALUACION CLINICA Y CUANTIFICACION SERICA

H. M. S. S. C. E. S.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
MAR. 2 1993  
DEPTO. DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
INFECTOLOGIA PEDIATRICA  
P R E S E N T A  
**RAFAEL DIAZ PEÑA**

Tutor: DR FORTINO SOLORZANO SANTOS

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



SUBJEFE DE ENSEÑANZA

TUTOR

TESISTA



## **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.

ABSTRACT.

It was performed a randomized clinical trial in febrile neutropenic children with cancer; 29 with leukemia and 10 with solid tumors. It was evaluated the efficacy of once and thrice-daily dosing of amikacin in combination with carbenicillin as empiric therapy. We analyzed the association between peak concentrations and creatinine (Cr) serum levels as indication of nephrotoxicity.

During seven months, 39 patients were eligible for analysis (19 male and 20 female) from 5 months to 15 years of age. Fever disappeared in  $5.6 \pm 3.6$  vs  $7.1 \pm 4.8$  days respectively ( $p=0.37$ ). The clinical improvement was similar in both groups. All patients in group 1 cured (20), in group 2 (19) two died. The most common clinical presentation was bacteremia in 14/39 (35%) being the etiologic agents enterobacterias in 41%, *Staphylococci* in 35%, all of them sensitive to amikacin.

Peak concentrations of amikacin at seventh day of treatment were  $35 \pm 25$  mcg/ml and  $16 \pm 9$  mcg/ml for the q24h and q8h regimens and for Cr  $0.5 \pm 0.2$  mg/dl and  $0.5 \pm 0.3$  mg/dl (rho coefficient 0.07) none patients presented Cr levels more than 40% of the basal level. In three patients amikacin levels were of more than 40 mcg/ml with once-daily dosing regimen.

Once daily dosing regimen as as effective as thrice-daily dosing. We did not find evidence that the first regimen was more nephrotoxic. It is necessary to continue this study to obtain definite conclusions.

## RESUMEN

Se realizó un estudio experimental clínico aleatorizado, en niños con diagnósticos de leucemia (29) y tumores sólidos (10), que cursaron con fiebre y neutropenia grave. Se evaluó la eficacia de la amikacina en una Vs. tres dosis al día asociada a carbenicilina como parte del tratamiento antimicrobiano. Se analizó la asociación entre los picos máximos de amikacina y los niveles séricos de creatinina (Cr), como dato indirecto de nefrotoxicidad.

Durante 7 meses, 39 pacientes fueron incluidos en el estudio. (20 niñas y 19 varones), entre 5 meses y 15 años de edad. La fiebre remitió en  $5.6 \pm 3.6$  Vs.  $7.1 \pm 4.8$  días con una y tres dosis respectivamente ( $p = 0.37$ ), la mejoría clínica, fue similar en ambos grupos. Todos los casos (20) del primer grupo curaron, en el segundo grupo fallecieron 2/19 casos. La forma clínica más frecuente fue la bacteremia 14/39 (35%) con predominio de enterobacterias (47%) y *Staphylococci* (35%), todas las cepas fueron sensibles a la amikacina. Los picos máximos de amikacina al 7o día de tratamiento fueron  $35 \pm 25$  mcg/ml y  $16 \pm 9$  mcg/ml con una y tres dosis y los de Cr  $0.5 \pm 0.2$  mg/dl y  $0.5 \pm 0.3$  mg/dl en forma respectiva (coeficiente rho de 0.07) ningún paciente presentó elevación de Cr mayor al 40% del basal y los niveles de amikacina en 3 pacientes fueron mayores a 40 mcg/ml con el esquema de dosis única al día. La modalidad de administración del aminoglucósido en una dosis al día parece ser igual de efectiva que la convencional; no se encontraron datos que sugieran que sea más nefrotóxico. Se requiere continuar el estudio para tener conclusiones definitivas.

## INTRODUCCION

El punto clave en el tratamiento del paciente neutropénico grave con fiebre, es el uso empírico y oportuno de antimicrobianos contra los germenés potencialmente patógenos, entre los que sobresalen las enterobacterias y *Pseudomonas* (1, 2).

Los aminoglucósidos juegan un papel importante en el tratamiento de estas infecciones graves, aún con su toxicidad potencial y la disposición de otros antibióticos nuevos; su actividad bactericida rápida contra bacilos Gram negativos y el sinergismo con los derivados beta lactámicos justifican continuar empleando estos fármacos (3).

Los conocimientos obtenidos de modelos animales en relación a los aminoglucósidos demuestran que el mantenimiento de concentraciones constantemente elevadas en suero, facilitan la acumulación en la corteza renal, por la fijación a receptores en el epitelio tubular lo que facilita la nefrotoxicidad (4). En otros modelos *in-vitro* y en animales se observó que al incrementar la concentración del aminoglucósido en el medio, se logra una muerte bacteriana más efectiva. Esta actividad es dependiente de la concentración y se obtiene con los esquemas de dosis de una vez al día, alcanzando picos mayores del antimicrobiano en suero y por lo tanto mejor actividad bactericida (5,6). Además los aminoglucósidos provocan un efecto posantibiótico (EPA) contra germenés Gram negativos y positivos, capaz de mantener la inhibición del crecimiento bacteriano por varias horas aún con concentraciones antimicrobianas por abajo de la mínima inhibitoria (MIC) (7,8).

Los resultados de experimentos recientes han sugerido que al

aplicar la dosis total de aminoglucósido del día en una sola vez puede maximizar la eficacia y limitar la nefrotoxicidad (8). Con estos antecedentes algunos investigadores han evaluado estos aspectos comparando el esquema de una dosis de amikacina contra dos y cuatro dosis y los resultados son semejantes (9). Marik y Cols. estudiaron la farmacocinética de ambos esquemas de tratamiento tanto en adultos como en niños críticamente enfermos y concluyó que el volumen de distribución en estos enfermos es mayor y la vida media de eliminación más prolongada, por lo que las cantidades del antibiótico deben ser ajustadas a las variaciones interpaciente, de acuerdo a los niveles en sangre, con el fin de evitar la toxicidad (10). Otros autores recomiendan también monitorizar los niveles sanguíneos de los aminoglucósidos en los pacientes inmunocomprometidos, en aquellos enfermos que van a requerir una terapia por tiempo prolongado así como en los que se tienen antecedentes o factores de riesgo de nefrotoxicidad (11).

De cinco estudios con aproximadamente 700 pacientes adultos y niños, en dos de ellos tuvieron como control el régimen convencional de amikacina comparado con el esquema de una dosis diaria, encontraron nefrotoxicidad menor con este último. El resto de estudios no demostraron diferencias significativas o metodológicamente no fueron adecuados (12,13).

Tulkens, al estudiar la ototoxicidad a través de audiometría con el tratamiento de una dosis al día de netilmicina en mujeres jóvenes con enfermedad pélvica inflamatoria, encontró menos daño ótico con este esquema, aunque no se conoce el mecanismo exacto

de lesión a este nivel (12,14).

De los estudios con pacientes pediátricos con infecciones graves por bacterias gram negativas, en lo que se asoció antibióticos beta lactámicos a la amikacina con esquema de una dosis al día, los resultados sugirieron efectividad potencial y menos efectos secundarios (12,13,15).

En otro grupo de niños transplantados de médula ósea y neutropénicos y en los que se trataron 16 episodios de fiebre con amikacina en dosis única al día, no se identificaron efectos adversos a nivel ótico ni renal (16).

El mayor número de pacientes tratados con esta modalidad de dosificación asociado a ceftriaxona o amikacina con ceftazidima en tres dosis al día, corresponde a la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento contra el Cáncer (EORTC) con casi 700 pacientes, encontrando esta alternativa de tratamiento tan eficaz y sin más efectos tóxicos que el control (17).

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la amikacina en una o tres dosis al día, asociada a carbenicilina en el tratamiento empírico del paciente neutropénico grave con fiebre además de correlacionar los niveles séricos máximos de amikacina con los de creatinina en suero.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS, México D. F., es un Hospital de tercer nivel que brinda atención a población del Sur de la ciudad y algunos Estados de la República mexicana de la misma región.

Previo aprobación por el Comité de Investigación y el Subcomité de Etica del Hospital, se realizó un estudio experimental clínico aleatorizado de dos grupos de niños con fiebre y neutropenia grave.

Se incluyeron todos los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia menor de  $0.5 \times 10^9/L$ , (neutrófilos, bandas y metamielocitos) y fiebre de  $38.3$  GC axilar más de una vez al día que cumplieran los requisitos para iniciar tratamiento antimicrobiano empírico "según protocolo vigente del Comité de Infecciones Intrahospitalarias del mismo lugar" y que los padres o tutores aceptaron.

No se incluyeron los niños con creatinina sérica mayor de  $1.5$  mg/dl.

Se excluyeron todos los pacientes que: a) tuvieron remisión de la fiebre por abajo de  $38$  GC en las primeras  $24$  h de iniciado el tratamiento antimicrobiano, b) aquellos que recibieron antipiréticos con horario, c) en los que se documentó una etiología viral, micótica o parasitaria, d) los casos que por su gravedad y enfermedad de fondo fallecieron antes de completar el tratamiento, e) en los que se aisló un germen resistente a la amikacina o que no fué cubierto por el esquema empírico, f) los que la evolución clínica sugirió mala respuesta al tratamiento y

se cambió el aminoglucósido en los primeros siete días de tratamiento.

Los pacientes que acudieron a urgencias u hospitalizados que cumplieron los criterios antes señalados se les tomó una muestra de sangre de 2 ml en tubo no heparinizado al momento de la toma de 3 hemocultivos, en esta muestra se determinó niveles basales de creatinina y amikacina, estos valores se consideraron el tiempo cero. Posteriormente se inició la administración de carbenicilina calculada a 400 mg/kg/día dividida en 6 dosis, más amikacina a 21 mg/kg/día, la cual en el grupo A, se administró la dosis total diaria en una vez al día y en el grupo B, se fraccionó en tres dosis al día, según una tabla de números aleatorios, en ambos grupos se aplicó por infusión de solución glucosada al 5%, a una concentración de 5mg/ml en 30 minutos.

La cuantificación de creatinina y amikacina se repitió al 7o. y 14o. día de tratamiento. Los niveles séricos de amikacina se tomaron 30 minutos antes y 30 minutos después de terminada la infusión. Las muestras fueron conservadas a - 20 GC para su proceso posterior con equipo automatizado Express 550, por los métodos de Jaffe para creatinina y Emit para amikacina. (18,20)

Se consideró remisión de la fiebre, cuando hubo disminución de la temperatura por abajo de 38 GC por 48 h o más después del primer día de tratamiento.

Se definió como mejoría clínica, a la remisión de la fiebre por abajo de 38 GC por más de 48 h, después del primer día de tratamiento o corrección de la hipotermia sin llegar a una temperatura de 36.5 GC, frecuencia respiratoria, frecuencia

cardíaca y tensión arterial en cifras normales para la edad con hemoglobina de 12-16 g/dl.

Curación, fué igual a la mejoría clínica más normalización de la curva térmica (36.5 a 37.5 GC).

Se consideró recrudescencia cuando después de la mejoría clínica reaparecían los síntomas antes mencionados durante el tratamiento antimicrobiano con aislamiento de la misma bacteria. Falla terapéutica se definió en aquellos pacientes con infección clínica y bacteriológicamente documentada, con germen sensible al aminoglucósido y con persistencia de los signos enumerados arriba con duración de más de siete días.

El análisis estadístico se realizó a través de un programa para sesgo y curtosis y un sistema estadístico de J. L. Hintze.

Como la mayoría de datos tuvieron comportamiento de distribución diferente a la normal, se utilizaron pruebas no paramétricas como U de Mann-Whitney, prueba de Chi cuadrada, coeficiente rho de Spearman y comparación por proporciones.

## RESULTADOS

Se estudiaron 39 niños, 20 del sexo femenino y 19 del sexo masculino, con edad promedio de  $7.2 \pm 4$  años.

Se integraron dos grupos: A) el primero con 20 pacientes que recibieron el aminoglucósido como dosis única diaria y B) el segundo con 19 pacientes que recibieron la amikacina dividida en tres dosis al día; en ambos grupos se administró carbenicilina fraccionada en 6 dosis al día. (Tabla 1)

Los diagnósticos de la enfermedad de fondo, fueron agrupados, como leucemias y tumores sólidos, en el grupo A predominaron las leucemias con 16 casos y 4 fueron tumores sólidos; en el grupo B 13 fueron leucemias y 6 tumores sólidos. Las fases de tratamiento en que se encontraban, fueron, la de inducción de la remisión, 7 niños en el grupo A y 6 en el grupo B, de los que tuvieron recaída y se les reindujo la remisión, hubo 5 casos en el primer grupo y 4 casos en el segundo, en la de consolidación se encontraron 2 niños en el grupo A y 4 en el B y en la de mantenimiento 5 y 4 pacientes en forma respectiva. (Tabla 2)

Al comparar los resultados obtenidos en el grupo A Vs. el grupo B dentro de la evaluación clínica, se encontró que hubo remisión de la fiebre a los  $5.6 \pm 3.6$  días Vs.  $7.1 \pm 4.8$  días ( $p = 0.37$ ) y para el inicio de la mejoría clínica  $7.1 \pm 4.8$  vs  $9.8 \pm 8$  días ( $p = 0.68$ ).

Se presentó un caso de recrudescencia en el grupo de la dosis única y 3 en el grupo de tres dosis de amikacina; se consideraron curados todos los casos en el primer grupo sin defunciones, en el segundo grupo fallecieron dos niños. (Tabla 4)

De las infecciones encontradas, las bacteremias ocuparon el primer lugar (14/39 niños) seguidas de flebitis (3/39), celulitis (2/39) e infección asociada a catéter, el resto se presentan en la (tabla 5). Como puede observarse se logró corroborar la bacteremia en el 35% de los casos.

De los germenés aislados en los hemocultivos, predominaron las enterobacterias en el grupo B y en el grupo A los cocos Gram positivos, no se identificaron *Pseudomonas* y todas las bacterias fueron sensibles al aminoglucósido. (Tabla 6)

La persistencia de la fiebre por más días en el grupo de tres dosis de amikacina obligó a una mayor asociación de antimicrobianos de amplio espectro: ceftazidima (4), ciprofloxacina (3), imipenem cilastatin (1), anfotericina (3) y fluconazol (4). (Tabla 7)

Todos los pacientes al inicio del tratamiento antimicrobiano presentaron neutropenia grave, en el grupo de tres dosis de amikacina se observó que la cantidad de neutrófilos absolutos fue menor, existiendo una diferencia estadísticamente significativa en relación al grupo de una dosis,  $54 \pm 84$  vs  $145 \pm 163$ , ( $p = 0.03$ ). No se encontró mayor frecuencia de bacteremias cuando se comparó la neutropenia menor de  $0.1 \times 10^9/L$ . En relación a la creatinina sérica basal, los valores promedio fueron de  $0.7 \pm 0.3$  mg/dl para el grupo A y  $0.5 \pm 0.2$  mg/dl para el grupo B. (Tabla 3)

La correlación de los niveles máximos de amikacina con los niveles de creatinina sérica, se realizaron en el séptimo día de tratamiento, y los valores promedio en el grupo de una dosis

fueron de  $35 \pm 25$  mcg/ml para la amikacina y  $0.5 \pm 0.2$  mg/dl para la Cr, y con el esquema convencional de amikacina los niveles fueron de  $16 \pm 9$  mcg/ml y  $0.5 \pm 0.3$  de Cr, los niveles del antibiótico son estadísticamente diferentes en ambos grupos, no así los de la creatinina. En ningún paciente se detectó incrementos mayores del 40% del basal de creatinina y sólo en tres pacientes del grupo de una dosis de amikacina, los niveles séricos del aminoglucósido sobrepasó los 40 mcg/ml. No hubo correlación entre estos parámetros. (Tabla B)

## DISCUSION

Uno de los problemas importantes en el paciente hemato-oncológico con neutropenia grave, son las infecciones, y la fiebre se explica en más del 70% de los casos por esta causa. (1)

No siempre es posible documentar los germenos involucrados, pero las bacterias y los hongos se identifican con más frecuencia (1,2). En el presente estudio las bacteremias ocuparon el primer lugar de las infecciones 14/39 (35%) de los casos, con predominio de las enterobacterias y la más frecuente fue la *E. coli*, en segundo lugar lo ocuparon los *Staphylococcus* y en ningún caso se aisló *Pseudomonas*, lo anterior coincide con las observaciones de otros autores, en los últimos años que refieren un predominio de las bacterias Gram positivas, en estos pacientes. (20)

Otro aspecto que llamó la atención, fué la ausencia de cepas resistentes a la amikacina, lo cual apoya lo publicado por Muscato y Cols. en relación a la poca resistencia de las enterobacterias, a este aminoglucósido, en las infecciones nosocomiales, a pesar de su uso prolongado, (más de diez años) en varios hospitales.(2)

La evaluación clínica de este grupo de pacientes parece confirmar las evidencias experimentales de diversos investigadores. (4,5,6,7,8,9) Aún cuando el número de pacientes es pequeño se visualiza una tendencia leve o cuando menos igual en favor del esquema de dosis única diaria de amikacina; los días necesarios para la remisión de la fiebre, así como para la aparición de la mejoría clínica, fueron menos que con el esquema convencional, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, quizá lo más sobresaliente, fué la asociación

mayor de otros antimicrobianos de amplio espectro y antimicóticos, ante la prolongación de la fiebre.

La morbilidad más prolongada en el grupo de tres dosis se puede explicar en forma parcial, por la neutropenia más importante y el predominio de las enterobacterias en las bacteremias, aunque no parece haber asociación entre neutropenia < de  $(0.1 \times 10^9/L)$  al ingreso y la frecuencia de bacteremia, p de 0.34. Los resultados de Trujillo y Cols. cuando ensayaron este esquema de una dosis al día en 25 niños con infecciones documentadas por Gram negativos, todos los pacientes curaron clínica y bacteriológicamente entre cuatro y doce días de tratamiento lo que habla de la eficacia en la eliminación de las enterobacterias, el defecto del estudio es no haber incluido un grupo control. (21)

La experiencia del grupo europeo, con la serie más grande estudiada, casi 700 pacientes oncológicos de todas edades, la asociación de amikacina más ceftriaxona en una dosis al día, resultó tan eficaz, que la de amikacina más ceftazidima en dosis múltiples y sin más efectos colaterales. (17)

Los informes de Maller y Cols. del grupo escandinavo, en su estudio multicéntrico, que incluyó a 220 pacientes, en 144 se evaluó la eficacia y no encontraron diferencias significativas en cuanto a la mejoría, número de recaídas y fallas terapéuticas. En 129 de los pacientes, la respuesta se consideró satisfactoria y se resolvió la infección en los 65 y 64 enfermos tratados con los esquemas de una y dos dosis al día de amikacina respectivamente. (15)

En relación al incremento de la creatinina sérica cuantificada en el séptimo día de tratamiento, no se observó ningún cambio mayor al 40% del valor basal, que sugiriera afectación renal importante, a pesar de que la mayoría recibía otros fármacos para su enfermedad de fondo. Por el criterio de niveles séricos de amikacina por arriba de 40 mcg/ml, sólo hubo 3/13 (23%) en el esquema de dosis única, sin embargo no se encontró asociación entre los niveles séricos del pico máximo del aminoglucósido y los de creatinina en suero, rho de 0.07. Algunos estudios mencionan, que la presencia de un mecanismo tubular saturable, evita una exposición mayor al aminoglucósido cuando se da en una dosis y por lo tanto el daño renal es menor. Se ha referido también el efecto protector renal de algunos cationes divalentes como el Mg y el Ca, éste último inhibe la captación y unión de los aminoglucósidos en el epitelio luminal *in vitro* y la suplementación de calcio en la dieta atenúa la nefrotoxicidad (22,23) El otro punto a considerar, es la protección renal por el aporte de dosis altas de Na con la asociación de algunos antibióticos como la ticarcilina o carbenicilina a los aminoglucósidos, que disminuyen el daño renal por la carga de sodio. (4,24)

Posiblemente los niveles de creatinina en suero, no detecten cambios mínimos o tempranos de daño renal, sin embargo cuando se analizó la literatura mundial en relación a este punto se sugiere como un parámetro práctico, accesible y económico para ser utilizado en el monitoreo de los pacientes que reciben aminoglucósidos y cuando el incremento es > al 50% del valor basal deberá reevaluarse el cambio de este antibiótico. (11)

Con estos resultados, se puede concluir que las infecciones que predominaron fueron las bacteremias (35%) con la participación de enterobacterias y germen Gram positivos, la resolución de la fiebre y la mejoría clínica parecen ser semejantes con ambos esquemas de tratamiento, no se observaron cambios en la creatinina sérica con el esquema de dosis única de amikacina, a pesar de que los niveles pico son significativamente mayores.

No se identificaron cepas resistentes al aminoglucósido por lo que puede continuar utilizándose y con probabilidades de ser igual de eficaz con el esquema de una dosis al día.

Se requiere continuar el estudio con el fin de incrementar la muestra y tener conclusiones definitivas.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Pizzo P A, Rubin M, Frelted A, Walsh T J: The child with Cancer and Infection. I-II. Empiric Therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. J Pediatr 1991;119:679-694
- 2 Muscato J J, Wilbur D W, Stout J J, Fahrlander R A: An evaluation of the susceptibility patterns of Gram-negative organisms isolated in cancer centers with aminoglycoside usage. J Antimicrob Chemother 1991;27 (suppl C):1-7
- 3 EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group Ceftazidime combined With and short o long course af amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 1987;317:1692-8
- 4 Gilbert D N, Minireview. Once-Daily Aminoglycoside Therapy Antimicrob Agents Chemother 1991;35:399-405
- 5 Volgeman B S, Craig W A: Kinetics of antimicrobial activity. J Pediatr 1986;108:835-40
- 6 Dudley M N, Zinner S H: Single daily dosing of amikacin in an in-vitro model. J Antimicrob Chemother 1991;27 (suppl C):15-19
- 7 Craig W A, Volgelman B S: The posantibiotic effect. Ann Intern Med 1987;106:900-2
- 8 Maller R, Birtt-Marie E, Isaksson B, Nilsson L: Amikacin Once Daily: A New Dosing Regimen Based on Drug Pharmacokinetics. Scand J Infects Dis 1990;22:575-79

- 9 Craig W A, Redington J, Ebert S C: Pharmacodynamics of amikacin in-vitro and mouse thigh infections. J Antimicrob Chemother 1991;27 (suppl c):29-40
- 10 Markin P E, Haulik I, Monteagudo F S E, Lipman J: The pharmacokinetics of amikacin in critically ill adult and pediatric patients: Compararison of once-versus Twice-daily dosing regimenenes. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (suppl C):81-89
- 11 McCormack J P, Jewesson P: A Critical Reevaluation of the "Therapeutic Range" of Aminoglycosides. Clin Infect Dis 1992;14:320-39
- 12 Tulkens P M: Pharmacokinetic and toxicological evaluation of once daily regimen versus conventional schedules of netilmicin and amikacin. J Antimicrobial Chemother 1991;27 (suppl C):49-61
- 13 Giamarellou H, Yiallororos K, Petrikkos G et al : Comparative kinetrics and efficacy of amikacin administered once or twice daily in the treatment of systemic Gram - negative infections. J Antimicrobial Chemother 1991; 27 (suppl C) :73-79
- 14 Tran Ba Huy P, Bernard P, Schacht J: Kinetic of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of innerear tissues and fluids with other organs. J Clin Invest 1986;76:1492-1500
- 15 Maller R, Ahrne H, Eilard T, Erikkson I, Lausen I, and the Scandinavian Amikacin Once-Daily Study Group: Efficacy and safety of amikacin in systemic infections when given as single daily dose or in two divided doses. J Antimicrob

Chemother 1991;27 (suppl C):121-128

- 16 Viscoli C, Dudkey M, Ferrea G, et al : Serum concentrations and safety of single daily dosing of amikacin in children undergoing bone marrow transplantation. J Antimicrob Chemother 1991;27 (suppl C):113-20
- 17 The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Single vs Multiple Daily dosis of amikacin combined with ceftriaxone or ceftazidime for Empirical Therapy or fever in granulocitopenic Cancer. ICAAC 1991;(abstracts):292
- 18 Lake D E et al: Amikacin/Kanamycin. Therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Taylor W O and Finn A L Individualizing Drug Therapy; Productual Application of Drug Monitoring. New York Gross, Townsend, Frank, Inc 1981. vol 1 pp 67-111
- 19 Murray R L: Creatinine in Methodos in Clinical Chemistry. Pesce J A, Kaplan L A. The C.V. Mosby Co. 1987. pp 2-17
- 20 Johansson P J, Sterby E, Ursing Bo: Septicemia in Granulocytopenic Patients: A Shift in Bacterial Etiology. Scand J Infect Dis 1992;24:357-60
- 21 Trujillo H, Robledo J, Robledo C, et al: Single daily dose amikacin in paediatric patients with severe Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother 1991;27 (suppl C):141-147
- 22 Cohen J J, Harrington J T, Kassierer J P, Madias N E: Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int 1988;33:900-911
- 23 Sande M, Mandell G L: Los aminoglucosidos. En Goodman y Gilman ed. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ba

ed. México D. F. Panamericana, 1991:1065-1082

- 24 Sabra R, Branch R A: Role of Sodium in Protection by Extended-Spectrum Penicillins against Tobramycin-Induced Nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1020-1025
- 25 Downie N M, Heath R W: Métodos Estadísticos Aplicados. México, Harper y Row Sa ed. 1983

**TABLA 1**  
**EVALUACION CLINICA (características generales)**

	UNA DOSIS	TRES DOSIS
<b>PACIENTES</b>	20	19
<b>SEXO</b>		
-MASCULINO	11	8
-FEMENINO	9	11
<b>EDAD (AÑOS)</b>	7.8 ± 4	7.5 ± 5

## TABLA 2

### DIAGNOSTICOS Y FASE DE TRATAMIENTO

DIAGNOSTICOS	UNA DOSIS	TRES DOSIS
LLA	11	7
LMA	4	6
TUMORES SOLIDOS	4	6
<b>FASE DE TRATAMIENTO</b>		
I. DE LA REMISION	7	6
R. DE LA REMISION	5	4
CONSOLIDACION	2	4
MANTENIMIENTO	5	4

I.=INDUCCION      R.=REINDUCCION

# TABLA 3

## RESULTADOS DE LABORATORIO

---

	UNA DOSIS	TRES DOSIS	* p
HEMOGLOBINA (g/dl)	8 ± 2.4	9 ± 2.2	
LEUCOCITOS	1243 ± 1026	1973 ± 4536	
GRANULOCITOS	147 ± 163	64 ± 84	0.03
PLAQUETAS	55450 ± 65926	50205 ± 48343	
CREATININA (mg/dl)	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.3	

\* U de Mann-Whitney

# TABLA 4

## EVALUACION CLINICA

	UNA DOSIS (20)	TRES DOSIS (19)	* p
REMISION DE LA FIEBRE (dias)	5.6 ± 3.6	7.1 ± 4.8	0.37
MEJORIA CLINICA (dias)	7.6 ± 3.9	9.5 ± 5.0	0.68
RECRUDESCENCIA	1	3	
CURACION	20	17	
DEFUNCION	0	2	

\* U de Mann-Whitney

( ) No. de pacientes

# TABLA 5

## INFECCIONES CLINICA O BACTERIOLOGICAMENTE DOCUMENTADAS

	UNA DOSIS	TRES DOSIS
BACTEREMIA	6	8
CELULITIS	1	1
FLEBITIS	1	2
I. ASOC. A CATETER	2	0
COLANGITIS	0	1
ENTEROCOL. NEUTROPENICA	0	1
GASTROENTERITIS	0	2
COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA	1	0
ESTOMATITIS BACTERIANA	2	1
NEUMONIA	0	2

1 = infección

# TABLA 6

## BACTERIAS AISLADAS DE LOS HEMOCULTIVOS

	UNA DOSIS 4/20 (40)	TRES DOSIS 4/18 (40)	*p NS
<b>GRAM NEGATIVOS</b>			
<u>E. coli</u>	1		3
<u>E. aerogenes</u>			1
<u>E. cloacae</u>			1
<u>K. pneumoniae</u>			1
<u>Proteus spp.</u>			1
<b>GRAM POSITIVOS</b>			
<u>S. Coag. Negativa</u>	4		1
<u>S. aureus</u>			1
<u>S. viridans</u>	1		1
<u>A. odontolytica</u>	1		

\*proporciones NS= no significativo (%) Todas las cepas sensibles a amikacina

# TABLA 7

## TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ASOCIADO

ANTIBIOTICOS	UNA DOSIS	TRES DOSIS
CARBENICILINA	20	17
AMIKACINA	20	19
DICLOXACILINA	4	5
CEFTAZIDIMA	1	4
GEFOTAXIMA	0	1
METRONIDAZOL	4	2
CIPROFLOXACINA	0	3
IMPENEM C.	0	1
TRIMET. SULFAM.	0	1
ANFOTERICINA	1	3
FLUCONAZOL	0	4

# TABLA 8

## CORRELACION DE Cr SERICA Y NIVELES PICO DE AMIKACINA

	BASAL	UNA DOSIS 7o DIA		BASAL	TRES DOSIS 7o DIA	
		PRE.	*POST.		PRE.	*POST.
AMIKACINA (mcg/ml)	0	1.2	35±25	0	2.6	16±9
> 40 (mcg/ml)		3			0	
Cr (mg/dl)	0.7 ± 0.3	*0.5±0.2		0.5 ±0.2	*0.5±0.3	
> 40% del basal		0			0	

\* rho de Spearman= 0.07