

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

CONCENTRACIONES SERICAS DE
AMIKACINA EN RECIEN NACIDOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

P R E S E N T A ;

DRA. GLORIA LUZ LIMON SANCHEZ

ASESOR: DRA. AURORA BELMONT GOMEZ



• INPer

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000

2778-1



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

CONCENTRACIONES SERICAS DE AMIKACINA EN
RECIEN NACIDOS

TESIS

DIRECCION DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Ysa Quintanilla Jimenez

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

DIRECCION DE ENSEÑANZA

PRESENTA

DRA. GLORIA LUZ LIMON SANCHEZ

Aurora Belmont Gomez

ASESOR.
DRA. AURORA BELMONT GOMEZ

Moises Morales Suarez

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.
DE ESPECIALIZACION EN NEONATOLOGIA
DR. MOISES MORALES SUAREZ

FEBRERO 2000

AGRADECIMIENTOS

**A DIOS
POR HABERME BRINDADO
LA OPORTUNIDAD DE VIVIR**

**A MIS PADRES
POR HABERME DADO
LA VIDA, SU CONFIANZA,
COMPRESION Y APOYO**

**A MIS HERMANOS
POR SER UN EJEMPLO
EN MI ENSEÑANZA**

**A PABLO
POR SU APOYO
AMISTAD Y CARIÑO**

**A MIS MAESTROS
POR HABER COMPARTIDO
SUS CONOCIMIENTOS**

**A LA DRA. AURORA BELMONT
POR LA PACIENCIA PARA LA REALIZACION
DE ESTA TESIS**

INDICE

	pagina
RESUMEN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	24
OBJETIVOS	25
HIPOTESIS	25
DISEÑO DEL ESTUDIO	26
PACIENTES Y METODO	27
RESULTADOS	31
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38
CUADROS Y GRAFICAS	40
ANEXOS	53

RESUMEN

Mediante la medición de niveles de amikacina en suero y el cálculo de sus constantes farmacocinéticas (K_e , $t_{1/2}$, V_d y Cl) en recién nacidos (RN) infectados, se determinó desde el 1er día de tratamiento cuales son las Concentraciones séricas en el estado estacionario (C_{pss}), que alcanzara la amikacina en cada paciente, para determinar si se encuentran en rangos terapéuticos, subterapéuticos o altos. De esta forma se ajustó la dosis de acuerdo a los niveles de C_{pss} y al estado clínico del paciente. Al 5to día de tratamiento se determino si los niveles se encuentran en rangos terapéuticos y si el ajuste de dosis fue adecuado. Este método permite evitar niveles altos de amikacina en suero que produzcan daño renal y auditivo. Mediante este estudio se propone establecer en forma permanente el seguimiento de concentraciones séricas de amikacina en RN Término y Prematuros para establecer una terapéutica eficaz y lo mas segura posible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los RN de término y RN prematuro pueden presentar alteración en la función renal que ocasiona una disminución en la eliminación de amikacina por lo tanto ocasionen niveles altos de la misma. La medición de las concentraciones séricas de amikacina en estos pacientes infectados son fundamentales para mantener niveles terapéuticos

ANTECEDENTES

En 1944 se aísla la estreptomina del hongo streptomyces por Selman Waksman, en esa época el descubrimiento de antibióticos estaba centrado en el suelo. Waksman y otros investigadores buscaron con éxito hongos del suelo para producción de inhibidores bacterianos. Mediante la modificación de medicamentos aislados de los hongos, se derivaron la amikacina, sisomicina, dibekacina, tobramicina y netilmicina. Se han aislado, derivado o sintetizado, más de 150 aminoglucósidos. Solo 10 han alcanzado diseminación comercial en todo el mundo ¹

AMINOGLUCOSIDOS.

Los aminoglucosidos forman un grupo de medicamentos que comparten sus características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. En la actualidad el grupo incluye a la estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, viomicina, gentamicina, tobramicina y otras.

MECANISMO DE ACCION

Todos los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas bacteriana. para ejercer su efecto tienen que penetrar a la bacteria, la superficie de la célula bacteriana posee fuerzas electrostáticas que atraen a los aminoglucósidos. Estos medicamentos se unen a la porción 30S del ribosoma bacteriano, inhiben y alteran la lectura del código genético con la consiguiente formación de proteínas anómalas, causando incapacidad para la multiplicación bacteriana ²

MECANISMO DE RESISTENCIA BACTERIANA

El conocimiento de los mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos es un elemento esencial para entender su espectro de actividad antibacteriana. Las bacterias pueden ser resistentes a la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos por.

1. Falta de permeabilidad a la molécula del medicamento.

Existe una incapacidad del fármaco para penetrar en la membrana citoplásmica (interna) de la bacteria. Los aminoglucósidos para penetrar a la bacteria requieren de un proceso activo que depende de oxígeno. Por esa razón, las bacterias anaerobias estrictas son resistentes a estos compuestos porque no poseen el sistema de transporte necesario. En forma similar, casi siempre las bacterias facultativas son mucho más resistentes cuando proliferan en medios anaerobios. Se desconoce la importancia de esta "barrera a la permeabilidad" como explicación de la resistencia de bacilos gramnegativos aerobios a los aminoglucósidos.¹

2. Destrucción enzimática del medicamento, resistencia de importancia clínica transmisible por el plasmidum.

Una vez que el aminoglucósido llega al espacio periplásmico, puede ser alterado por enzimas del microorganismo que fosforilan, adenilan o acetilan grupos hidroxilo o amino específicos. La información genética de estas enzimas se obtiene por conjugación y transferencia de ADN en la forma de plásmidos y de factores de transferencia de resistencia. Los plásmidos en cuestión están ampliamente en entornos nosocomiales y codifican un número importante de enzimas (más de 20) que disminuyen la utilidad clínica de la kanamicina y, recientemente se ha reportado para la gentamicina y tobramicina. La amikacina posee cadenas laterales protectoras que la hacen ser menos vulnerable a estas enzimas, por lo que la hace ser un antibiótico de utilidad particularmente grande en algunos medios hospitalarios.^{1,2}

Un aspecto preocupante en el tratamiento de las infecciones por enterococos es la elaboración de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos mediada por plásmidos. En algunos centros, un porcentaje importante de cepas clínicas de dichos microorganismos (*Enterococcus faecalis* y *faecium*) son fuertemente resistentes a todos los aminoglucósidos por este mecanismo. Algunos enterococos tienen la capacidad para "adquirir" plásmidos que codifican B-lactamasas y la resistencia a la vancomicina, perdiéndose el efecto bactericida

sinérgico de algunos antibióticos B-lactámicos y la vancomicina en combinación con los aminoglucósidos, en infecciones por enterococos. Estos factores en cuestión pueden dificultar el tratamiento de infecciones graves por enterococos, como la endocarditis.^{1,2}

3. Deficiencia del receptor ribosómico (mutante cromosómico)

Esta resistencia es consecuencia de alteraciones en la estructura del ribosoma. En 1975 se reportó mutaciones monofásicas en *Escherichia coli*, que culminan en la sustitución de un solo aminoácido en una proteína ribosómica crucial, pueden impedir la unión del fármaco al microorganismo. En el caso de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* solo se reporta un 5% a estreptomicina.^{1,2}

ESPECTRO DE ACTIVIDAD.

Los aminoglucósidos son activos contra la mayor parte de bacterias aerobias. Estas incluyen patógenos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, susceptible a la metilicina, estafilococos coagulasa negativos y *Listeria monocytogenes*. Sin embargo los bacilos gramnegativos son más sensibles a los aminoglucósidos. Las infecciones que se producen en los centros de cuidados intensivos tienden a incluir microorganismos como *Serratia* o especies de *Pseudomonas*, contra las cuales la susceptibilidad a los aminoglucósidos no es predecible.¹ Tabla 1

La selección de un antibiótico depende de la sensibilidad del microorganismo. La mayor parte de los microorganismos que causan neumonía de origen comunitario son sensibles a antibióticos B-lactámicos de amplio espectro, y casi nunca es necesario agregar un aminoglucósido. La administración de un aminoglucósido solo no es muy eficaz porque es difícil lograr concentraciones terapéuticas a causa de la penetración relativamente escasa del fármaco en los tejidos inflamados y a situaciones coexistentes, como baja presión de oxígeno y pH bajo (ácido), factores que interfieren en la actividad antibacteriana del aminoglucósido. Los aminoglucósidos en combinación con un antibiótico B-lactámico están

indicados como tratamiento en neumonía nosocomial, donde los agentes causales tal vez sean aerobios gramnegativos con resistencia a múltiples medicamentos. También se recomienda la terapéutica por combinación para tratar neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa*.^{1,2,3}

En muchos hospitales, han surgido cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* resistentes a gentamicina y tobramicina. Los "reservorios" principales de dichos microorganismos son las unidades de quemados y de vigilancia intensiva, sitio en los que se utilizan ampliamente ambos fármacos.¹⁻⁵

Efecto postantibiótico

Una característica importante de los aminoglucósidos es el prolongado efecto posantibiótico que son capaces de generar y que depende de la concentración del fármaco, ya que al aumentar la dosis, aumenta también el tiempo de eliminación del medicamento.

La actividad antibacteriana de los aminoglucósidos disminuye extraordinariamente a PH bajo y en estado de hiperosmolaridad, sin embargo, las concentraciones altas que se alcanzan en orina de sujetos con función renal normal por lo regular bastan para erradicar microorganismos sensibles. La liberación duradera de la gentamicina de la corteza renal, después de interrumpir su administración produce un efecto terapéutico durante varios meses en la en la pielonefritis experimental en ratas.^{3,5} Su aplicación clínica es importante sobre todo para determinar los intervalos de dosificación, ya que con una dosis al día se puede conservar concentraciones inhibitorias, durante mayor tiempo, con resultados clínicos y bacteriológicos similares a los de esquemas con intervalos convencionales (c/8 o c/12 hrs). Esta demostrado que con una dosis única diaria de aminoglucósidos se reduce la nefrotoxicidad y ototoxicidad.^{3,7,8,9}

FARMACOLOGIA Y EL RECIEN NACIDO

La administración de fármacos en niños y sobre todo en el neonato, presenta características únicas. Existen diferencias fisiológicas entre los neonatos y los adultos, como la madurez de los órganos y sistemas, la composición corporal que influyen en la cinética, acción y efectividad de los medicamentos. La mayor parte de los estudios de farmacocinética se han realizado en adultos y ofrecen pocos datos acerca de estudios realizados en niños.¹⁰

Los efectos terapéuticos de los fármacos están en relación con la concentración en el sitio de acción y el tiempo en el que el medicamento actúa. Existen factores que modulan la variabilidad individual de la respuesta farmacológica y la disposición de los fármacos en el organismo y la sensibilidad del organismo a los medicamentos.^{1,11}

FARMACOCINETICA NEONATAL

Conforme crecen los niños sufren profundos cambios fisiológicos que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. Los errores en la interpretación de estos cambios y de sus efectos pueden llevarnos a subestimar o sobreestimar la dosis del medicamento con el riesgo de producir falla terapéutica, reacciones adversas severas o quizá toxicidad.¹¹

ABSORCION

En los niños existen varios factores que influyen en la velocidad de absorción, incluyendo la edad, condición fisiológica, la presentación farmacéutica del producto y sus propiedades fisicoquímicas así como la interacción con otros medicamentos y alimentos

ABSORCION DE MEDICAMENTOSN QUE SE ADMINISTRAN POR VIA ORAL

La principal ruta de absorción para la mayor parte de medicamentos es el tracto gastrointestinal. La absorción por difusión pasiva, moléculas no ionizadas y esto va a depender de la liposolubilidad , gradiente de concentración , así como la superficie, cambios en la maduración de secreción gástrica, motilidad y flujo sanguíneo gastrointestinal, en los cuales sufren cambios desde el nacimiento hasta la vejez.⁶⁻¹⁰

Durante el primer mes de vida las secreciones gastrointestinales están disminuidas así como la motilidad y el flujo sanguíneo, estas afectan la absorción de los medicamentos en el Recién Nacido (R.N), en estos pacientes el pH gástrico es de 6 a 8, pero después de un mes de vida desciende hasta 1 a 3, no obstante que persiste un pH bajo este aumenta hasta el 3er año de vida con valores similares al del adulto. La disminución en el vaciamiento gástrico así como en el pH afecta la absorción del medicamento. Las penicilinas orales y la eritromicina , por ejemplo, son inestables en un medio ácido, resultando una baja biodisponibilidad después de su administración oral en el neonato.¹¹⁻¹²

La administración concomitante de fórmula láctea o productos lácteos a un neonato puede elevar el pH del jugo gástrico en forma temporal e impedir la absorción de los medicamentos ácidos débiles como las penicilinas. Por lo tanto, los neonatos, lactantes y niños deberían recibir los medicamentos vía oral con el estomago vacío cuando sea posible.¹¹

Después de la administración oral de un medicamento la mayor parte de la absorción de dicho medicamento tiene lugar en el intestino delgado, donde el pH que prevalece alcalino y ello favorece la absorción de la mayor parte de los medicamentos que se presentan en su forma no ionizada ¹⁰⁻¹²

El porcentaje de absorción del medicamento afecta la concentración promedio máxima (C_{pmax}) y el tiempo para alcanzar está, pero no el Area Bajo la Curva de la concentración plasmática contra el tiempo (ABC). El tiempo de vaciamiento gástrico en ocasiones es errático y prolongado en el neonato lo que favorece y aumenta la absorción. Pero en un niño mayor puede suceder lo contrario.^{5,9-12}

Los aminoglucósidos por sus características fisicoquímicas, son medicamentos altamente polares, que no se absorben por vía oral. Sin embargo cuando se utilizan en infecciones intestinales si el intestino está inflamado, se puede absorber una proporción de estos^{1,2,5}

ABSORCION POR VIA PARENTERAL

La absorción de medicamentos administrados por vía Intramuscular (I.M) o subcutánea depende principalmente del flujo sanguíneo, el cual varía en los diferentes músculos y tejidos. En el neonato el patrón de absorción puede variar considerablemente en las primeras dos semanas de vida extrauterina; en relación a la maduración particularmente cuando esto se asocia a un estado de hipoxia. La absorción de los medicamentos en los neonatos a partir del tejido subcutáneo o muscular, frecuentemente esta disminuido debido escaso flujo sanguíneo y a la reducida masa muscular esquelética y/o a la grasa muscular subcutánea. El tiempo de absorción de amikacina administrada por vía IM en el neonato es de una hora, mientras que en el adulto es de 30 min^{1,6-12}

DISTRIBUCION

Después de la absorción, las moléculas de los fármacos son rápidamente distribuidos por flujo sanguíneo a través de todo el cuerpo, la fase inicial de la distribución refleja el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo de los órganos altamente perfundidos como el corazón, hígado, estomago, y riñones que reabsorben la

mayor cantidad del fármaco en los primeros 5 min después de la absorción. La 2da fase de distribución involucra tejidos menos perfundidos como el músculo y grasa que requieren de mayor tiempo para la distribución hasta horas, esta fase depende de la liposolubilidad y grado de afinidad de los tejidos al fármaco. Los aminoglucósidos presentan una vida media de distribución de 30 min.^{1,6-12}

Unión a proteínas plasmáticas.

Otro factor importante en la distribución de varios fármacos es el grado de unión a proteínas plasmáticas, estas acarrean al medicamento a través de la sangre, solo el medicamento libre y no el unido, puede ejercer su efecto farmacológico e incluso un pequeño cambio en la proporción de medicamento no unido a proteínas con respecto al unido puede afectar la respuesta farmacológica la distribución a tejidos, la depuración hepática y renal, así como la vida media de eliminación del medicamento. En los R.N la concentración de proteínas plasmáticas está disminuida por una disminución en el metabolismo hepático los medicamentos que se unen altamente a estas proteínas en el RN se encuentran libres y desproteídos disponibles para ser eliminados. Los aminoglucósidos se unen pobremente a las proteínas plasmáticas (10%), de tal manera que este factor no afecta su distribución.⁶⁻¹⁴

La amikacina y kanamicina son distribuidos moderadamente en todos los líquidos corporales excepto en el humor vítreo del ojo, hueso y Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo se distribuyen bien en la pleura, líquido seminal, peritoneo y perilinfia; se distribuyen pobremente en bilis, próstata y líquido amniótico. Las personas que presentan peritonitis como consecuencia de diálisis peritoneal pueden beneficiarse de la administración de un aminoglucósido. El Volumen de distribución (Vd) representan el volumen donde se encuentra distribuido un medicamento, en el caso de los aminoglucósidos es similar al compartimento del líquido extracelular, en el adulto es de 0.20 l/Kg y en los niños es de 0.48 l/Kg, mientras que en los neonatos aumenta de 0.5 a 0.60 l/kg estos cambios se deben

a la cantidad de agua corporal que presenta un sujeto. En el RN sano el agua corporal total es hasta el 70% del peso corporal total, en un prematuro puede llegar hasta un 85%, en comparación con el agua corporal total en el adulto que va del 50 al 55%. El líquido intracelular se mantiene más o menos constante durante toda la vida y tiene poco efecto a la distribución de los aminoglucósidos. La solubilidad de un medicamento en líquidos o lípidos afecta considerablemente la dosis en la edad pediátrica. Debido a que la mayor parte de los medicamentos se encuentran en el líquido extracelular para alcanzar sus receptores, la proporción de líquido extracelular influye en la concentración de medicamentos solubles en agua y por consiguiente influye en su efecto.¹⁰⁻¹⁵ En un estudio realizado en adultos se reporta un Vd de amikacina de 16.23 a 39.66 L, en comparación con otros estudios realizados en neonatos donde el Vd fue de 0.39 a 0.84 y de 0.26 a 1.81 L/Kg.^{15,16,17} Los aminoglucósidos son altamente hidrosolubles, por lo que su dosificación se debe realizar en base al peso magro o peso ideal y no al peso real donde la grasa va implícita.¹⁰⁻¹⁵

Otro factor fisiológico que afecta la distribución del medicamento en neonatos es la inmadurez comparativa que ellos tienen de su barrera hematoencefálica esto permite una mayor penetración del medicamento al líquido cefalorraquídeo, particularmente aminoglucósidos tipo gentamicina o tobramicina. En procesos inflamatorios como en la meningitis se alcanza concentraciones pico de hasta un 40% de la concentración máxima que se alcanza en plasma.²⁵

METABOLISMO

La mayor parte del metabolismo de los medicamentos se llevan a cabo en el hígado. En los R.N el tamaño del hígado es el 40% del total de su masa corporal, comparada con el 2% en el adulto, provee una superficie hepática considerablemente mayor disponible para el metabolismo de los medicamentos, pero la inmadurez del hígado y del sistema enzimático puede interferir con el metabolismo de los medicamentos en el neonato. Los procesos de oxidación,

reducción e hidrólisis que constituyen la fase I del metabolismo procesos importantes para formar metabolitos activos o inactivos, así como la fase II de conjugación donde se forman los metabolitos para ser eliminados, requieren de una variedad de enzimas, cuya producción y actividad está disminuida en el recién nacido. En los RN prematuros las enzimas encargadas del metabolismo de metabolitos naturales como la bilirrubina están deprimidas causando hiperbilirrubinemia ^{1,5,14} También las enzimas encargadas del metabolismo en la sangre, están disminuidas, la baja actividad hidrolítica y la menor concentración de esterases en la sangre pueden prolongar el efecto de algunos medicamentos: esto explica la depresión respiratoria que se observa en el R.N cuando se administran fármacos que contienen enlaces éster como algunos anestésicos locales que son usados durante el parto. Sin embargo durante la etapa neonatal los sistemas enzimáticos se desarrollan con rapidez y alcanzan la actividad presente en los adultos entre la 1ra y 8va semana posparto y quizás todas alcancen su actividad máxima dentro del primer año de vida. Otros factores que afectan la habilidad del neonato de metabolizar los medicamentos incluye la exposición in utero a medicamentos y a la naturaleza del medicamento en sí. La exposición intrauterina a ciertos medicamentos, por ejemplo el fenobarbital, puede inducir un desarrollo precoz de las enzimas hepáticas, aumentando la capacidad para metabolizar dicho medicamento u otros medicamentos e inclusive sustancias potencialmente dañinas como las bilirrubinas. ^{1,10,17} Finalmente en neonatos como en los adultos el uso concomitante de ciertos medicamentos puede producir interacciones que estimulan o reducen la actividad enzimática hepática, afectando la vida media de eliminación de los medicamentos. El efecto resultante puede requerir un ajuste de dosis., un ejemplo es el uso concomitante de fenobarbital que induce el metabolismo de fenitoína, acelerando su eliminación y disminuyendo su vida media de eliminación, requiriendo aumento de dosis. ¹¹⁻¹³

Los aminoglucósidos no sufren metabolismo hepático, su depuración es prácticamente renal, de tal manera que su vida media de eliminación no se ve afectada por la función hepática. ¹

EXCRECION

Debido a que la mayor parte de los medicamentos y sus metabolitos son excretados en la orina, la madurez del sistema renal o la presencia de enfermedad renal (insuficiencia renal) puede afectar profundamente la eliminación de los medicamentos. ¹

Si la excreción renal es inadecuada, es posible que los medicamentos se acumulen y que presenten efectos tóxicos a menos que la dosis sea reducida.

Fisiológicamente el sistema renal del neonato difiere del adulto de la siguiente manera:

1. En el neonato existe una resistencia mayor al flujo sanguíneo y como resultado un menor gasto cardíaco y fracción renal disminuida ^{5,7,12}
2. El desarrollo tubular y glomerular es incompleto, así como asas de Henle incompletas y cortas. ^{5,7,12}
3. La velocidad de filtración glomerular es baja y no alcanza los niveles del adulto hasta la edad de 2½ a 5 meses. ¹⁸
4. El volumen de sangre que pasa por el riñón del lactante por unidad de tiempo, es menor en proporción al contenido corporal del agua total. A causa del mayor volumen de distribución y el menor grado de irrigación sanguínea, el ritmo de filtración de los fármacos en el glomérulo del lactante es relativamente lento ^{7,12,18}. El tiempo medio de eliminación de inulina es tres veces mayor en el lactante que en el adulto. La eliminación de fármacos como el ácido paraminohipúrico (APH), cuya excreción es por vía tubular, resulta más lenta en los lactantes. Es probable que esto se deba a la inmadurez del desarrollo de los procesos de transporte activo. ^{12,13,18}

La inmadurez en los mecanismos de eliminación de los fármacos, en el lactante tiene repercusiones de orden terapéutico. Cuando la dosificación se decide atendiendo el tamaño corporal, la acción farmacológica tiende a prolongarse o a incrementarse, o ambas cosas a la vez, según sea la vía de administración y la frecuencia. Si se administra la dosis adecuada por una vía caracterizada por una mayor rapidez de absorción, la concentración obtenida en el sitio de acción y la intensidad de respuesta serán normales; pero si los niveles del fármaco permanecen por un tiempo prolongado, debido a un alargamiento en la $t_{1/2}$ de eliminación, se corre el riesgo de que se acumule el medicamento hasta alcanzar niveles tóxicos, si no se considera el intervalo de tiempo entre una y otra dosis.⁷⁻¹⁶

El hecho de no reconocer que la tasa de eliminación de un fármaco está alterada en el neonato y más aún si se trata de un neonato pretérmino puede ocasionar niveles subterapéuticos o excesivos del medicamento, que se traducen en falla terapéutica o efectos tóxicos. La tasa de eliminación determina la dosis, y el intervalo entre éstas, que son requeridas para mantener una concentración del fármaco en estado de equilibrio en el organismo. Así la menor eliminación de los medicamentos a menor edad, puede provocar efectos tóxicos acumulados, como ocurre en el cloranfenicol que provoca el síndrome del niño gris; contrariamente, una rápida eliminación de un fármaco, en un régimen estándar de terapia, puede dar lugar a concentraciones ineficaces del medicamento, como ocurre en niños que reciben teofilina. Medicamentos que requieren de una tasa de filtración alta como los diuréticos tiazídicos, produce una respuesta disminuida en el neonato, y necesita entonces una dosis mayor o sustituirlo por otro medicamento menos dependiente de la velocidad de filtración glomerular, como el furosemide.¹¹⁻¹⁵

Los aminoglucósidos se excretan casi por completo mediante filtración glomerular. Una fracción grande de la dosis parenteral se excreta intacta en las primeras 24 h. y la mayor parte de ella aparece en las primeras 12 h. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es similar para todos los aminoglucósidos, en un adulto con función renal normal es de 2 a 3 hr, en orina se pueden alcanzar concentraciones

hasta de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En los neonatos la $t_{1/2}$ es de 4 a 5 hr, y en el prematuro es de 7 a 8 hr, algunos autores reportan hasta de 14 hr, y en casos de insuficiencia renal se reporta el doble.¹⁶⁻²²

La excreción de estos fármacos por el riñón es el 66% de la cifra de depuración de creatinina. el resto se sugiere que sufre reabsorción tubular. La desaparición de los aminoglucósidos a partir de los sitios de unión a los tejidos es más lenta que su desaparición a partir del plasma, puede permanecer en los tejidos de 30 hasta 700 hr. Por tal razón, en la orina se detectan cantidades pequeñas de los aminoglucósidos 10 a 20 días después de terminar su administración. Estos fármacos se unen al tejido renal y muestran actividad antibacteriana y protegen a animales de experimentación de infecciones bacterianas del riñón, incluso cuando no se les detecta en plasma.¹⁸⁻¹⁹

De esta manera la concentración de aminoglucósido en plasma producida por la dosis inicial depende únicamente del volumen de distribución del medicamento y la eliminación de estos fármacos depende casi por completo del riñón, existiendo una relación lineal entre la cifra de creatinina en plasma y la vida media de todos los aminoglucósidos en personas con moderada deficiencia de la función renal. En individuos anéfricos, la vida media es 20 a 40 veces mayor de la observada en sujetos normales. Dado que la incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad depende de la concentración en la que se acumule un aminoglucósido, es de suma importancia disminuir la dosis de mantenimiento en pacientes con deficiencia en la función renal.¹⁹⁻²³

Es recomendable que la dosis y el intervalo entre una y otra dosis, o ambos factores se deben de ajustarse de acuerdo a la edad, función renal, respuesta clínica, niveles del aminoglucósido en plasma, etc. En pacientes con compromiso en la función renal, los aminoglucósidos se pueden acumular, por lo que se recomienda calcular el intervalo de dosis de aminoglucósidos de acuerdo a la creatinina sérica (mg%) por un factor de 9. En los neonatos la edad posnatal y edad gestacional determinan la madurez del sistema de filtración glomerular. La depuración glomerular y la $t_{1/2}$ de eliminación de los aminoglucósidos es

inversamente proporcional a la madurez renal, edad gestacional y edad posnata.¹⁸⁻²⁰

Estudios realizados en neonatos sugieren hacer pruebas de función renal al inicio de la terapia con aminoglucósidos o durante las primeras 48 horas de tratamiento, entre estas se incluyen: determinación de niveles de creatinina en plasma, fracción excretada de sodio (FENA), potasio, magnesio, ácido úrico, excreción urinaria de calcio, para evaluación de la función renal.^{1,18-20}

Algunos autores recomiendan la dosis de gentamicina en RN menores de 28 semanas de edad gestacional a 2.5 mg/Kg c/24 hr y mayores de 28 semanas a 2.5 mg/Kg c/18 hr o 3 mg/kg c/24 hr Existen dosis recomendadas de aminoglucósidos para pacientes neonatos de acuerdo a su edad gestacional y edad posnatal. Tabla 2 Las concentraciones plasmáticas más constantes de aminoglucósidos se alcanzan cuando la dosis inicial se calcula en miligramos por kilo gramo de peso corporal, y dado que los aminoglucósidos se distribuyen mínimamente en tejido graso, habrá que utilizar el peso corporal magro o esperado.^{1,3,10} En individuos graves con fluctuaciones rápidas en su función renal es difícil calcular la dosis, ya que las concentraciones de aminoglucósidos pueden variar entre cada dosis Si se expande el volumen extracelular, disminuyen las concentraciones.¹⁵⁻²⁰ En sujetos con fibrosis quística aumenta la depuración y aminora la vida media de los aminoglucósidos; en personas con leucemia, aumenta el volumen de distribución.¹

Los aminoglucósidos también se remueven del plasma por diálisis peritoneal o nemediálisis y se tiene que ajustar la dosis, reponiendo la cantidad de aminoglucósido que se pierde por diálisis Algunos autores recomiendan dar el doble de la dosis amikacina o kanamicina.¹

NIVELES PLASMATICOS Y MONITOREO

La concentración plasmática de los aminoglucósidos suele ser mayor a la concentración mínima inhibitoria MIC pero nunca debe alcanzar niveles tóxicos.

La medición de la concentración de aminoglucósidos en el plasma es una pauta esencial para administrar de manera apropiada estos. En circunstancias ideales hay que medir la cifra plasmática mínima en la curva poco antes de administrar una dosis (Cpmin), y cuantificar una concentración máxima en el plasma obtenido 30 min después de la administración intravenosa o una hora después de la IM (Cpmax), para conocer la adecuación de la actividad antimicrobiana (valor máximo) y detectar la acumulación del medicamento (valor mínimo). Una Cpmin alta se relaciona con ototoxicidad y con una $t_{1/2}$ de eliminación prolongada. En individuos con infecciones sistémicas que pueden ser letales, hay que medir varias veces por semana las concentraciones de los aminoglucósidos (con mayor frecuencia si la función es fluctuante) y debe cuantificarse siempre 24 hr después de modificarse la dosis. Las concentraciones terapéuticas de aminoglucósidos que recomiendan algunos autores se muestran en la tabla 3 ^{2,6,10,15,18,22,23}

TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS.

Los principales eventos adversos relacionados con los aminoglucósidos son nefrotoxicidad y ototoxicidad., bloqueo neuromuscular. Se ha supuesto que las propiedades inherentes a la eficacia de estos también invocan su toxicidad.

1. La toxicidad renal se produce por la inhibición de la fosfolipasa intracelular en el túbulo renal proximal., al avanzar el daño tubular renal. se produce reducción en la depuración de creatinina. En daño renal se detectan antígenos en bordes de cepillo en la orina o de productos tubulares intracelulares, como b-2-microglobulina, alanina aminopeptidasa o la N- acetil-beta-D-glucosaminidasa.

Una característica importante de la toxicidad renal es el prolongado efecto posantibiótico que generan los aminoglucósidos, el cual depende de la concentración del fármaco, ya que al aumentar la dosis, aumenta también el tiempo de eliminación del medicamento. Su aplicación clínica es importante sobre

todo en los intervalos de dosificación ya que con una dosis al día se puede conservar concentraciones inhibitorias durante mayor tiempo, con resultados clínicos y bacteriológicos similares a los de esquemas con intervalos convencionales. Esta demostrado que una dosis cada 24 hrs reduce la nefrotoxicidad y ototoxicidad. ¹

Estudios donde se evalúa la función renal en recién nacidos 48 hr después de iniciado el tratamiento con gentamicina, o amikacina o metilmicina comparados con un grupo control, se observó una elevación del FENA, y excreción urinaria de calcio en el grupo tratado con gentamicina, sin mostrar relación con las concentraciones pico.^{1,8,10} Algunos autores han encontrado niveles tóxicos de amikacina el en 70% de niños con peso menor a 1 kg y en el 30% de niños mayores con esquemas de dosis de 7.5 mg/Kg c/12 hr. ^{16,24,25}

2. Ototoxicidad. Los aminoglucósidos pueden conducir a una disfunción tanto vestibular como auditiva, o ambas. Los estudios en animales y en seres humanos han corroborado la acumulación progresiva de los aminoglucósidos en la perilinfa y endolinfa del oído interno, esta acumulación surge cuando las concentraciones en plasma son altas. A diferencia del daño renal, la pérdida de la audición es irreversible. ^{1,24,25}
3. Bloqueo neuromuscular. Los aminoglucósidos tienen la capacidad de inhibir la liberación presináptica de acetil colina y disminuye la sensibilidad posináptica de este neurotransmisor. En seres humanos, se ha observado el bloqueo neuromuscular después de la instilación intrapleural o intraperitoneal de grandes dosis de un aminoglucósido; también se ha observado después e una administración IV en bolo. Casi todos estos episodios surgen junto con anestesia o con la administración de otros medicamentos de bloqueo neuromuscular ¹
4. Neurotoxicidad, otros efectos neurotóxicos reportados es la atrofia del nervio óptico y la neuritis periférica causa por la estreptomycinina. ¹

5. Otros. anafilaxia, erupciones, eosinofilia, fiebre, discracias sanguíneas. angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico.¹

INTERACCIONES

En relación a su espectro antimicrobiano los aminoglucósidos están dirigido fundamentalmente para gérmenes aerobios, dentro de los grampositivos tiene cierta acción para el género *Staphylococcus* combinado con un agente betalactámico o mácrolido obteniéndose un efecto sinergico. Con la asociación a penicilina o vancomicina se obtiene también un sinergismo en contra de enterococos y *S. Viridans*.^{1,9}

A pesar de lo expuesto, es mejor no mezclar nunca penicilinas y aminoglucósidos en el mismo recipiente porque las primeras inactivan a los segundos en grado importante. Existen in vitro incompatibilidades similares de diversos grado entre gentamicina y heparina, anfotericina B y diversas cefalosporinas.^{1-5,26}

Furosemide aumenta el efecto ototoxico y nefrotxico, los bloqueadores neuromusculares (atracurium) y el sulfato de magnesio aumenta el bloqueo neuromuscular. La Indometacina disminuye la disponibilidad de aminoglucósidos Polimixina aumenta la nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular.^{1,26}

Vancomicina aumenta el efecto nefro y ototoxico^{1,26}

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina. Es relativamente resistente a diversas cepas que inactivan a la gentamicina y a la tobramicina, por lo tanto, puede ser empleado contra algunos organismos resistentes a estos últimos.

La aparición de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y de enterobacterias resistentes a la gentamicina y a otros microorganismos (Tabla 1). Así como el reconocimiento de la gran cantidad de sistemas enzimáticos inactivantes de aminoglucósidos, motivaron el desarrollo de dichos fármacos semisintéticos con impedimentos estructurales para inactivación de la bacteria por enzimas. Tal es el caso de la síntesis de la amikacina, derivado de la kanamicina A y desarrollada por Kawaguchi Cols. en 1972 e introducida para su uso comercial en 1976 (6).

Como todos los aminoglucósidos, la amikacina no es la excepción de ser nefro y ototóxica en particular en el octavo par.

JUSTIFICACION

La amikacina es un antibiótico indicado en infecciones por gram negativos en las terapias neonatales, se indica en Recién Nacidos con antecedentes de ruptura prematura de membranas, corioamnionitis e infecciones producidas por bacterias sensibles a este. La dosis de este medicamento es en base a la edad gestacional del neonato, edad posnatal y el peso, la cual debe ajustarse de acuerdo a la función renal. Existe una gran variabilidad interpaciente en cuanto a la farmacocinética de este medicamento, gravedad de la infección y riesgo de oto y nefrotoxicidad. Lo anterior requiere de una vigilancia clínica estrecha y determinación de concentraciones séricas de amikacina y ajuste de dosis. La determinación de concentraciones séricas de amikacina desde el primer día de tratamiento, así como el cálculo de constantes farmacocinéticas como la depuración de creatinina nos permite establecer un esquema de dosis para mantener concentraciones séricas en niveles terapéuticos y disminuir el riesgo de efectos adversos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las concentraciones séricas de amikacina en Recién Nacidos de Término y Pretérmino de acuerdo al esquema de dosis establecido.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Calcular los parámetros farmacocinéticos de amikacina (K_e , $t_{1/2}$, V_d , Cl) y C_{pss}
2. Realizar ajuste de dosis si es necesario de acuerdo a la respuesta terapéutica, niveles séricos de amikacina, constantes farmacocinéticas y función renal.
3. Establecer si existe relación entre la edad gestacional y la $t_{1/2}$ de eliminación.
4. Establecer si existe relación entre los niveles séricos de amikacina y $t_{1/2}$ de amikacina.
5. Establecer si existe relación entre la depuración de amikacina y fracción excretada de sodio (FENA)

HIPOTESIS

1. Las concentraciones plasmáticas de amikacina que se obtienen a las dosis recomendadas en el neonato se encuentran dentro del rango terapéutico.
2. El ajuste de dosis en el primer día de tratamiento es adecuado para el manejo de amikacina en el neonato
3. La edad gestacional influye en la eliminación renal de amikacina .
4. La función renal en el neonato afecta la depuración de amikacina y por lo tanto los niveles séricos de la misma.

DISEÑO DEL ESTUDIO

1 TIPO DE INVESTIGACION

Cuasi-Experimental

2 TIPOS DE DISEÑO

Clínico

3 CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

Longitudinal, Analítico y Prospectivo.

METODOLOGIA.

1 LUGAR Y DURACION

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)

Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido (UCIREN)

DURACION 18 meses.

2 UNIVERSO.

El estudio será realizado en Recién Nacidos de Término y Prematuro infectados. tratados con amikacina.

3 UNIDADES DE OBSERVACION.

Dosis amikacina

Niveles séricos de amikacina

Urea sérica

Creatinina y Electrolitos séricos y urinarios

METODOS DE MUESTREO

- 1 Antes de iniciado el tratamiento se midieron las concentraciones sanguíneas de urea, y las de orina y sangre de creatinina sodio y potasio .
2. El primer día de tratamiento con amikacina se tomaron muestras de sangre (50µl) a los 30 minutos después de la dosis y antes de la siguiente dosis.
- 3 Se determinaron los niveles séricos de amikacina y se calcularon los parámetros farmacocinéticos
Ke constante de eliminación
 $t_{1/2}$ vida media de eliminación
Vd. volumen de distribución
Cl Depuración
- 4 De acuerdo a los niveles séricos de amikacina y constantes farmacocinéticas se calculo

Cpmaxss: Concentración plasmática máxima del estado estacionario

Cpminss : Concentraciones plasmáticas mínimas del estado estacionario.

- 5 De acuerdo Cpss y a el estado de clínico del paciente se decidió el ajuste de dosis
- 6 Se plasmaron los resultados de niveles séricos de amikacina y las recomendaciones de ajuste de dosis en el formato de concentraciones de medicamentos (anexo 1). El cual se envió a los servicios de terapias neonatales.
- 7 Estos estudios se repitieron al 5to día y al final del tratamiento.
- 8 Al 5to día de tratamiento se analizaron nuevamente niveles de amikacina y constantes farmacocinéticas para valorar si el ajuste de dosis fue adecuado y si no se reajusto nuevamente la dosis.
- 9 Al final del estudio se analizan todos los datos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Numero de pacientes captados en un periodo de tiempo de 18 meses tratados con amikacina.

CRITERIOS INCLUSION Y EXCLUSION.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1 Recién Nacidos de Terminio o Prematuros que ingresaron a UCIN o UCIREN
2. Con Diagnóstico de sepsis tratados con amikacina
- 3 Que cuenten o no con Germen aislado
- 4 Que no hayan recibido antibióticos durante 48 hrs previas al tratamiento
- 5 Que cuenten con resultados de creatinina, urea, y electrolitos séricos y urinarios en las primeras 48 hrs de inicio el tratamiento

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Recién Nacido de término y Prematuro que no cumplan con tratamiento con amikacina mínimo 6 días.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes a los que no se les realizó niveles séricos de amikacina los días señalados.
2. Pacientes que no cuenten con estudios séricos y/o urinarios de urea, creatinina, sodio y potasio .

VARIABLES EN ESTUDIO.

Dosis : mg/kg/dosis

Edad gestacional: semanas

Edad Postnatal: días

Concentraciones séricas de amikacina.

Creatinina en sangre : mg/dl

Creatinina urinaria: mg/ml

Urea en sangre : mg/dl

Sodio en sangre y orina: mEq

Potasio en sangre y orina: mEq

Fracción excretada de sodio: FENA

Concentraciones farmacocinéticas:

Ke: hr⁻¹

t_{1/2} :hrs

Vd: l/kg

Cl: ml/kg/min

C_{ps} mcg/m

RECOLECCION DE DATOS.

Los datos de los RN se tomaron del expediente clínico.

Las muestras de sangre para las constantes hematológicas se determinaron en el Laboratorio Clínico de esta Institución.

Las muestras para determinación de amikacina se centrifugaron a 2000 Rev/min. se extrajo el suero para determinación de amikacina..

La concentración de amikacina se determina por la técnica de Inmunoanálisis Enzimático se realizó una curva de calibración con controles de concentraciones conocidas, : 0, 2.5, 5, 10, 20 y 50 µg/ml, con un coeficiente de variación < 5% y con una linealidad de 0 a 50µg/ml

PLAN DE ANALISIS

Se realizó estadística descriptiva de edad gestacional, peso, constantes hematológicas y concentraciones de amikacina

Las concentraciones de amikacina se ajustaron a un programa de regresión lineal de mínimos cuadrados para obtener las constantes farmacocinéticas y se calculo las concentraciones en el estado estacionario y ajuste de dosis.

Se calculó las concentraciones de amikacina en el estado estacionario por un modelo de farmacocinética lineal. ²⁷

$C_{pmax_{ss}}$ = concentración sérica máxima de amikacina en el estado estacionario

$C_{pmin_{ss}}$ = concentración sérica mínima de amikacina en el estado estacionario

Se calculo el FENA ¹² : $Na_{urinario} \times Cr_{urinario} / Na_{plasmatico} \times Cr_{plasmatico} \times 100$

Se realizó correlación de FENA con CI amikacina

Se realizó correlación de $t_{1/2}$ y concentración de amikacina

Para determinar si existe diferencia entre los parámetros farmacocinéticos de amikacina en los días de tratamiento se utilizó una prueba de ANOVA.

ASPECTOS ETICOS

Investigación con Riesgo Mayor al Mínimo

RESULTADOS

Se estudiaron 66 neonatos que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales (UCIREN), en tratamiento con amikacina, por diagnóstico de Sepsis, con antecedentes de corioamnioitis materna y neumonía congénita, Cincuenta y ocho pacientes recibieron inicialmente 10mg/kg c\24hrs de amikacina, tres de 7.5mg/Kg c\12hrs, y cinco 7.5mg/Kg c\24hrs.

La dosis de amikacina se estableció de acuerdo a la edad posnatal y edad gestacional corregida. La amikacina se infundió por 30 minutos y posteriormente se tomó una muestra de sangre (Cpmax) y la segunda muestra se tomó antes de la siguiente dosis (Cpmin), este estudio se realizó a todos los pacientes el 1er día de tratamiento, el 5to día y al final del mismo. El peso promedio y la edad gestacional se muestra en la tabla 4

Del total de pacientes (66), 31 cumplieron de 6 a 10 días de tratamiento, de estos a 6 se les cambió el antibiótico por presentar germen no sensible a amikacina, 2 del total de pacientes estudiados fallecieron en su día 6 de tratamiento, a causa de sepsis.

El total de determinaciones de amikacina medido el primer día de tratamiento fue de 132; 66 muestras medidas a los 30 minutos posdosis (Cpmax) y 66 antes de la siguiente dosis (Cpmin). En el primer día de tratamiento 31 pacientes presentaron Cpmax y Cpmin dentro del rango terapéutico recomendado; 6 con Cpmax y Cpmin bajas y 11 con Cpmin y Cpmax altas. Los restantes 18 pacientes presentaron ya sea Cpmin baja y Cpmax terapéutica o Cpmin terapéutica y

Cpmax alta, o Cpmin terapéutica y Cpmax baja. Tabla 5, Fig.1 Los 14 pacientes que presentaron niveles altos de amikacina se suspendió la siguiente dosis por el tiempo necesario hasta alcanzar concentraciones terapéuticas de acuerdo a la velocidad de eliminación que presentaba el paciente

.Los valores de k_e durante el primer día de estudio fue de $0.064 \pm .031 \text{ h}^{-1}$ y los de $t_{1/2}$ de $13.01 \pm 7.7 \text{ hr}$ (3.5-38), estos valores no presentaron diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos el 5to día de tratamiento y al final del mismo $p = 0.4$ ANOVA. Se agrupó a los pacientes de acuerdo a la vida media tabla 6; donde se observa que el 46 % de los pacientes presentaron una $t_{1/2} < 10 \text{ hrs}$, el 41 % entre 10 y 20 hrs, y el resto mayor a 20hrs. Los pacientes que presentan la $t_{1/2}$ mayor de 20hrs, los niveles plasmáticos de amikacina tanto la Cpmax como la Cpmin se encontraban altos desde el primer día de estudio.

No se observó correlación entre la $t_{1/2}$ y la edad gestacional $r = 0.45$ Fig 2, así como la $t_{1/2}$ y Cpmax $r = 0.47$, sin embargo si se obtuvo correlación entre la $t_{1/2}$ la Cpmin $r = 0.63$, Fig. 4, donde podemos observar que la $t_{1/2}$ afectó tanto a la Cpmax como a la Cpmin, sin embargo en pacientes con Cpmax dentro del rango terapéutico, presentaron Cpmin altas cuando, la $t_{1/2}$ se encontraban prolongadas.

Los valores de Vd y Cl fueron de $0.44 \pm 0.21 \text{ l/Kg}$ y $0.45 \pm 0.33 \text{ ml/Kg/min}$ respectivamente, no mostrando diferencias estadísticamente significativa entre los días de estudio $p = 0.39$ ANOVA. Los valores promedio de FENA fueron de $2.7 \pm 1.9 \%$ y de creatinina sérica de 1.2 mg/dl . Se correlacionó los valores de FENA y depuración de amikacina obteniendo una $r = 0.543$ Fig.5

A todos los pacientes se les calculó las concentraciones plasmáticas que alcanzarían en el estado estacionario (Cpss) si se continuaría con la misma dosis actual, este cálculo se realizó de acuerdo a la k_e y Vd de amikacina en cada paciente. Del total de pacientes (66), 29 casos los valores de Cpss obtenidos

estaban por arriba del rango terapéutico recomendado, dentro de este grupo de pacientes se encuentran 14 casos cuyos niveles fueron altos desde el primer día, así como aquellos con niveles dentro del rango terapéutico, pero que para el estado estacionario estarían altos. Tabla 7

A todos estos pacientes se les ajusto la dosis, ya sea disminución dosis o aumento en el intervalo de dosificación, esta procedimiento se llevo a cabo desde la segunda dosis de amikacina. Las concentraciones de amikacina en el 5to día de tratamiento de los pacientes con y sin ajuste de dosis se muestran en la tabla 8.

En el 87% de los casos las concentraciones que se alcanzaron en este día estuvieron dentro del rango terapéutico recomendado, las restantes fueron altas excepto en un caso donde la C_{pmin} estaba por abajo del rango terapéutico. En dos casos donde se ajusto la dosis, las concentraciones en el 5to día rebasaron el rango terapéutico, pero sus valores fueron menores a los esperados si no se le hubiese disminuido la dosis. En tres casos a pesar de que se recomendó disminuir la dosis, se mantuvieron a estos pacientes con la misma dosis y sus concentraciones en el 5to día se encontraron altas. A estos pacientes se les recomendó nuevamente ajuste de dosis. Al final del estudio solo dos pacientes presentaron niveles por arriba del rango terapéutico.

DISCUSION

Las concentraciones séricas de amikacina que se recomiendan, van de 1.5 a 30 $\mu\text{g/ml}$, algunos autores refieren concentraciones valle (concentración mínima C_{pmin}) no rebasar de 8 $\mu\text{g/ml}$ y algunos recomiendan hasta 10 $\mu\text{g/ml}$, así como un nivel máximo entre 15 y 25 $\mu\text{g/ml}$ y algunos hasta 30 $\mu\text{g/ml}$. Existen datos en neonatos donde se recomiendan C_{pmin} entre 4 y 10 $\mu\text{g/ml}$ y C_{pmax} entre 20 y 30 $\mu\text{g/ml}$ ^{28,29}

En nuestro estudio de 66 pacientes, el 55% presentan niveles dentro del rango terapéutico en el 1er día de tratamiento, el 27.2% de C_{pmin} estaban altos y el resto se encontraba (37) por abajo de los rangos terapéuticos. Petersen ³⁰ estudio en 12 pacientes los niveles séricos de amikacina en el estado estacionario, el 76% presentó C_{pmin} dentro del rango y el 71.1% de C_{pmax}, se encontró dentro del rango. Vasiliou ³¹ en 10 pacientes prematuros, los niveles de amikacina en el 3er día a dosis de 10mg/kg/24hrs fue de $9.6 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$, y $27.6 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$ de concentraciones valle y pico respectivamente. Phillips ²⁴ reporta niveles altos de amikacina en neonatos < 1 kg. Algunos autores refieren hasta 70% de sus pacientes con niveles por arriba del rango terapéutico ^{16,24,25}. En un estudio piloto realizado en el INPer en 9 Recién Nacidos prematuros que recibieron 7.5mg/kg c/12hrs, los niveles pico de amikacina, el 44.4% estaban dentro del rango terapéutico recomendado, los valores valle solo el 55%. Cabe mencionar que en este estudio el 44% de niveles valle estuvieron por arriba del rango ¹⁷. Por otro lado en un estudio realizado en Sud Africa la dosis administrada de amikacina en pacientes <1 año fue de 20mg/kg donde los niveles séricos de amikacina C_{pmax} y C_{pmin} fueron 32.6 ± 5.4 y 17.6 ± 4.19 respectivamente, los niveles séricos de creatinina en estos pacientes se reportan normales solo en el 35% de los casos aumentaron al termino de tratamiento sin encontrarse daño renal ³²

En otros estudios donde se evaluó la función renal en relación a la administración de amikacina, en 10 neonatos prematuros los valores de FENA se mantuvieron dentro de los valores normales durante los días de tratamiento ³¹. Otro estudio similar a este reporta datos normales de FENA Y creatinina sérica en neonatos a termino ¹³. En nuestro estudio los valores de FENA variaron en cada paciente en algunos casos estos valores fueron mayores a 2.5% a pesar de mantener niveles normales de creatinina estos valores se relacionan con las depuraciones bajas de amikacina que presentaron estos pacientes y con concentraciones séricas altas de amikacina.

La vida media de eliminación de amikacina varia de 2.3 ± 0.4 hrs en adultos, en nuestro estudio los valores promedio fueron de 13.01 ± 7.7 hrs, estos valores son mayores a los reportados por otros autores cuyos estudios fueron realizados en neonatos. Padovani ³³ refiere valores de vida media de 9 ± 5 hrs en neonatos prematuros y de 5.5 ± 1.8 hrs en neonatos de termino con una depuración de amikacina de 0.95 y 1.24 ml/min/kg en neonatos prematuros y de termino respectivamente, sin referir valores de sus concentraciones séricas. Resultados similares encuentra Petersen ³⁰ donde reporta $t_{1/2}$ 6.3 hrs en neonatos prematuros y de termino, este autor encontró en un 28% de estos pacientes niveles altos de amikacina y el 72% restante se encontró dentro del rango terapéutico, de estos últimos refiere que un 21% las concentraciones pico en estado estacionario se encontrarían por arriba de 40 µg/ml, sin embargo en este estudio no se refiere algún ajuste de dosis para evitar la presencia de estos niveles.

En nuestro estudio el 43.9 % de los pacientes los niveles se encontraron por arriba del rango terapéutico recomendado en el primer día de tratamiento, los valores de $t_{1/2}$ fueron de 13.01 ± 7.7 hrs, con un rango de 3.5 a 38 hrs y los valores de CI de 0.45 ± 0.33 con un rango de 0.064 a 1.6 ml/min/kg, dentro del grupo de pacientes con niveles dentro del rango terapéutico, algunos casos con $t_{1/2}$ larga y CI bajas. De estos pacientes, 15 (22.7%) se les ajusto la dosis, ya que las Cpss

estarian altas. La relación entre $t_{1/2}$ y concentraciones séricas de amikacina en el caso de C_{pmax} no se observó, sin embargo al parecer la $t_{1/2}$ repercutió más en la C_{pmin} ya que a valores más altos de $t_{1/2}$ se observa C_{pmin} altas. La velocidad de eliminación de los aminoglucósidos esta en relación de la función renal. La madurez de la células renales explica la velocidad con que se eliminan estos fármacos, los neonatos presentan una inmadurez en la función renal sobre todo si se trata de prematuros por lo tanto los valores de $t_{1/2}$ y Cl se pueden encontrar alterados en estos pacientes ^{1,3,5,7 11}

Algunos estudios refieren que niveles valle mayor de 8 ó 10 μ g/ml así como niveles pico mayor de 30 μ g/ml están asociados con una mayor incidencia de daño renal o auditivo. En estudios realizados en el Instituto Nacional de Perinatología, se encontró que un 24% de los recién nacidos egresados de la UCIN y en el 46.6 % de preescolares presentaron daño auditivo atribuible a fármacos potencialmente ototóxicos como lo es la amikacina ^{34,35}. Cambios en el régimen de dosificación de amikacina se consideran necesarios para evitar estos efectos tóxicos. Esto es valido sobretodo cuando se prevén estos niveles a través de calcular las concentraciones que se alcanzaran en el estado estacionario. ^{24,25 28,29 33}

En nuestro estudio los pacientes que presentaron niveles altos desde el inicio de tratamiento se les suspendió la dosis de amikacina por el tiempo necesario hasta obtener niveles terapéuticos y a partir de este momento se ajustó la dosis de acuerdo a la velocidad de eliminación y V_d que presentaba cada paciente; así mismo se ajustó la dosis en pacientes que presentarían concentraciones altas en el estado estacionario. Para el 5to día de tratamiento solo el 11.5% de los pacientes sus niveles se encontraron por arriba del rango terapéutico recomendado, considerando que tres pacientes (4.5%) no se llevo a cabo el ajuste de dosis. Para el final de tratamiento el 96.9% de los pacientes sus niveles se encontraron dentro del rango terapéutico recomendado.

CONCLUSIONES.

Las concentraciones séricas de amikacina son una herramienta necesaria para individualizar la dosis, sobre todo en pacientes en edades donde existe una serie de cambios fisiológicos que repercuten en la cinética de medicamentos y por lo tanto en sus concentraciones y efectos adversos. Este estudio nos muestra la necesidad de monitorear los niveles séricos de amikacina desde el inicio de tratamiento, calcular sus constantes farmacocinéticas que permitan ajustar la dosis para evitar niveles tóxicos durante el tratamiento.

Bibliografía

1. Hardman G.J, Limbird E.L. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos Ed Goodman & Gilman. Novena ed. Interamericana 1998; 1: 3-31.
2. Lesko MS, Epstein FM, Michel AA: Recent pattern of drug use in newborn intensive care. *J. Pediatr* 1990;116(6):985-990.
3. Gilman TJ: Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. *Problems and Clinica pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet* 1990;19:1-10.
4. Nahata CM: Principles of pediatric pharmacotherapy .*Am J Pharmaceutical*, 1991;55:155-158.
5. MacLeod MS Radde CI *Pediatric Pharmacology and Therapeutics* St.Louis. Mosby, 1993.
6. Giacoja PG: The future of Neonatal therapeutic drug monitoring . *Ther Drug Monit* 1990;12:311-315.
7. Yaffe A: *Pediatric pharmacology therapeutic Principles in practice*. WB Saunders Co. New York, 1992
8. Moyer T. Boeckx R. *Applied therapeutic Drug Monitoring Vol 1: Fundamental* Washington. The American asociation for Clinical Chemistry , 1992
9. Davies J. Life among the aminoglycoside, *am soe Microbiol News*, 1986 : 52 620
10. Pober GCh, Stevenson KD, Benitz EW. The use of antibiotics neonates wighing less tan 1200 grams. *Pediatr Infec Dis J* 1990;9:111-121.
11. Yeh TE. *Neonatal Therapeutics*. Mosby Year Book 1991.
12. Farmacología Neonatal. En *Normas Y Procedimientos de Neonatología*, INPer 1998.
13. Andronikou- S, Giapros-UI, Effect of aminoglycoside therapy on renal funtion in fullterm infants. *Peditric nefrology* 1995, 9: 163-66.
14. Giaspros VI, Andronikou S, Cholevas VI Renal funtion in premature infants during aminoglycoside therapy, *Pediatric Nephrol* 1996, 10:766-68
15. Botha F.J.H, Fluctuation of the volume of distribution of amikacn and its effect on once-daily dosage and clearance in a seriously ill patient, *Intensive Care Mid*, 1996,22,443-446.
16. Keynon FC, Knoppert CD. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Agents Chemother* 1990,265-268
17. Rodríguez PC, Morales SM, Belmont GA, Cardiel ML, Onofre HC Concentraciones sanguíneas de amikacina durante la primera semana de vida en neonatos pretérmino. *Perinatol Reprod Hum* 1996;10:47-56
18. Pimente FL, Determinacion of plasma concentrations of amikacin in patients of an intensive care unit. *J Chemother*,1995, Feb(1) 45-49

19. Eltahawy AT Bahnassy AA, Aminoglycoside prescription therapeutic monitoring and nephrotoxicity at university hospital in Saudi Arabia. *J Chemother*, 1996;8(4):278-283.
20. Reetermans-WE, Bobbaers-HJ, Amikacin as first-choice aminoglycoside in a medical intensive care unit: a one year bacteriological surveillance study. *J Chemother* 1996;8(1) 17-24.
21. Nayir A, Sirm A Pharmacokinetics of amikacin, netilmicin and tobramycin in children with chronic renal failure. *J Pediatr*, 1995;37(2):111-116
22. Taber HW Muller, JP Miller, Arrow AS, Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. *Microbiol Rev*, 1987, 51:539.
23. Kurlat I, Sola A, Couseiro C Administración de amikacina en el recién nacido de muy bajo peso al nacer (<1500 g): ¿12 o 18 horas de intervalo interdosis? *Arc Arg Pediatr* 1988;86:22-9
24. Phillips BJ, Satterwhite C, Dworsky E, Cassidy G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. *Pediatr Pharmacol* 1982;121:5
25. Fintzo HT, McCracken HG, Clinton BC. Prospective controlled evaluation of auditory function in neonates given netilmicin or amikacin. *J Pediatr* 1985;106:129-36
26. Rizac MA, Hilman C. Handbook of adverse drug interactions. The Medical Letter New York 1991.
27. Gibaldi M. D. editor Pharmacokinetics. New York. Marcel Dekker, 1982.
28. Takemoto KC, Hodding HJ, Kraus MD Pediatric dosage handbook, Ohio: Lexi comp. Inc; 1992,27-8
29. Yow DM An overview of pediatric experience with amikacin. *Am J Med* 1997;62:954-8.
30. Petersen O.P., Wells G.T., Kearns L.G. Amikacin dosing in neonates Evaluation of a dosing chart based on population pharmacokinetic data. *Dev Pharmacol Ther* 1991;4:203-11
31. Ellis M.P., Lipman J, Kobilski S, Scribente J A prospective randomized study comparing once-versus twice-daily amikacin dosing in critically ill adult and paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:753-64.
32. Padovani M E, Pistoiesi C, Fanos V, Messori A Pharmacokinetics of Amikacin in Neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1993, 20: 167-173.
33. Langhendries J.P. Battisti O. and cols. Once-a-Day Administration of amikacin in neonates: Assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:220-230
34. Martínez C. Carrocera L.A. Ortigosa E. Disfunción auditiva en niños egresados de una unidad de cuidado intensivo neonatal. *Rev. Esp Pediatr* 1996; 52 (2). 123-129
35. Martínez C.C, Poblano A. Factores de riesgo para hipoacusia y hallazgos audiométricos en una población preescolar egresada de cuidados intensivos neonatales *Salud Pública de México*. 1995;37,3 205-210

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 1 Concentraciones mínimas inhibitorias de aminoglucósidos hacia varias especies de microorganismos.

Especies	Concentración Inhibitoria mínima (MIC) µg/ml					
	Kanamicina	Gentamicina	Netilmicina	Tobramicina	Amikacina	
<i>E. Coli</i>	16	0.5	0.25	0.5	1.0	1.0
<i>K pneumoniae</i>	32	0.5	0.25	1.0	1.0	1.0
<i>Enterobacter</i>	4.0	0.5	0.25	0.5	2.0	2.0
<i>Proteus mirabilis</i>	8.0	4.0	4.0	0.5	1.0	1.0
<i>Citrobacter freundii</i>	8.0	0.5	0.25	0.5	2.0	2.0
<i>Providencia Stuartii</i>	128	8.0	16	4.0	2.0	2.0
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	>128	8.0	32	4.0	8	>64
<i>Serratia</i>	>64	4.0	16	16	32	16
<i>Enterococos Faecalis</i>	---	32	2	32	0.25	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.0	0.5	0.25	0.25		

Tabla 2. Dosis recomendadas de amikacina y gentamicina en pacientes neonatos de acuerdo a su edad gestacional y edad posnatal.

EDAD GESTACIONAL (semanas)	EDAD POSNATAL (días)	AMIKACINA			GENTAMICINA		
		DOSIS (mg/Kg/dosis)	INTERVAJO (horas)	DOSIS (mg/Kg/dosis)	INTERVALO (horas)	INTERVALO (horas)	
< 29	0 a 28	7.5	24	2.5	24	24	
	> 28	10	24	3.0	24	24	
30 a 36	0 a 14	10	24	3.0	24	24	
	> 14	7.5	12	2.5	12	12	
> 37	0 a 7	7.5	12	2.5	12	12	
	> 7	7.5	8	2.5	8	8	

Tabla 3. Concentraciones terapéuticas recomendadas de aminoglucósidos

aminoglucósido	Concentraciones Terapéuticas		Concentraciones tóxicas (µg/ml)
	Cpmin (ug/ml)	Cpmax(ug/ml)	
Amikacina	1-8	15-30	> 30
Genatmicina	2.0	4-10	> 10
Kanamicina	1-5	15-25	> 30
Tobramicina	2.0	4 - 10	> 10

Cpmin= concentración plasmática mínima o valle (antes de una dosis)

Cpmax= concentración plasmática máxima o pico.

Tabla 4. Edad gestacional y peso de neonatos que recibieron amikacina.

EDAD (semanas posnatal)	No pacientes	*Peso gramos
< 30	12	988 ± 189
30 - 36.6	49	1381 ± 429
37 - 40	3	3411
> 40	2	3350

* X±DS

Tabla 5. Concentraciones séricas de amikacina en neonatos durante el 1er día de tratamiento.

DOSIS	CONCENTRACIONES						total muestras
	EN RANGO TERAPEUTICO		POR ABAJO DEL RANGO		POR ARRIBA DEL RANGO		
	Cpmin 1.5-8 µg/ml	Cpmax 15 - 30 µg/ml	Cpmin < 1.5 µg/ml	Cpmax < 15 µg/ml	Cpmin > 8 µg/ml	Cpmax > 30 µg/ml	
10 mg/kg/24 hr n= 58	33	31	10	14	14	14	116
7.5 mg/kg/12 hr n= 3	1	2			2	1	6
7.5 mg/kg/24 hr n= 5	2	3			3	2	10

Tabla 6. Vida media de eliminación de amikacina ($t_{1/2}$) en neonatos infectados durante el primer día de tratamiento.

$t_{1/2}$ hr	No. pacientes	%
< 10	31	46.0
10 - 20	27	41.0
20-30	5	7.5
> 30	3	4.5

Tabla 7. Concentraciones en el estado estacionario (Cpss) de amikacina calculados desde el primer día de tratamiento en neonatos infectados.

DOSIS	CONCENTRACIONES				No. pacientes ajuste de dosis
	EN RANGO TERAPEUTICO	CONCENTRACIONES POR ARRIBA DEL RANGO			
	Cpmin 1.5-8 µg/ml	Cpmax 15 - 30 µg/ml	Cpmin > 8 µg/ml	Cpmax > 30 µg/ml	
10 mg/Kg/24 hr n= 58	34	33	23	24	24
7.5 mg/Kg/12 hr n= 3	1	1	2	2	2
7.5 mg/Kg/24 hr n= 5	2	2	3	3	3

Tabla 8. Concentraciones de amikacina al 5to día de tratamiento en neonatos infectados.

DOSIS	CONCENTRACIONES					
	EN RANGO TERAPEUTICO		POR ABAJO DEL RANGO		POR ARRIBA DEL RANGO	
	Cpmin 1.5-8 µg/ml	Cpmax 15 - 30 µg/ml	Cpmin < 1.5 µg/ml	Cpmax < 15 µg/ml	Cpmin > 8 µg/ml	Cpmax > 30 µg/ml
10 mg/Kg/24 hr	32	31	1		3	3
8 mg/Kg/24 hr	11	11			2	2
7.5 mg/Kg/24	10	10				
7.5 mg/Kg/12	1	1				
5 mg/Kg/24	1	1				
7.5 mg/Kg/36	2	2				
10 mg/Kg/36	1	1				

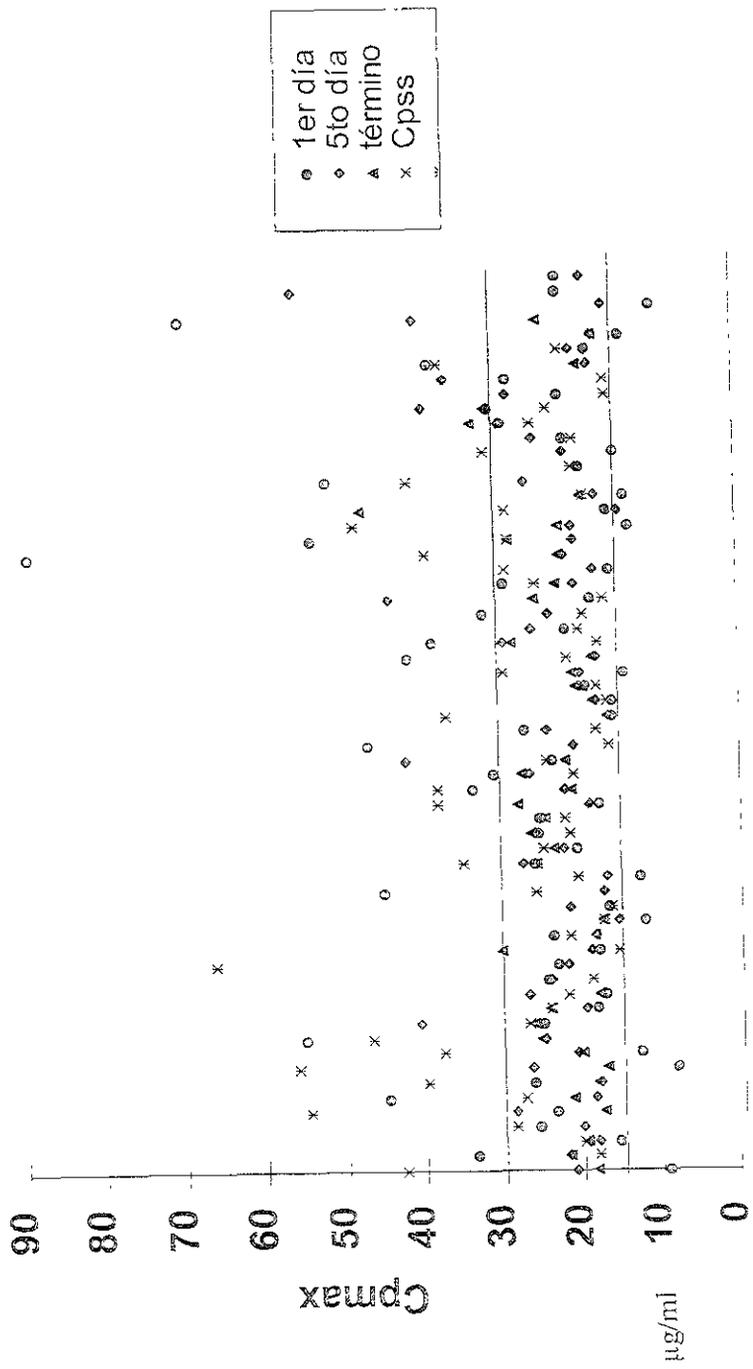


Fig. 1 Concentraciones séricas pico de amikacina (Cpmax) en recién nacidos a diferentes días de tratamiento.

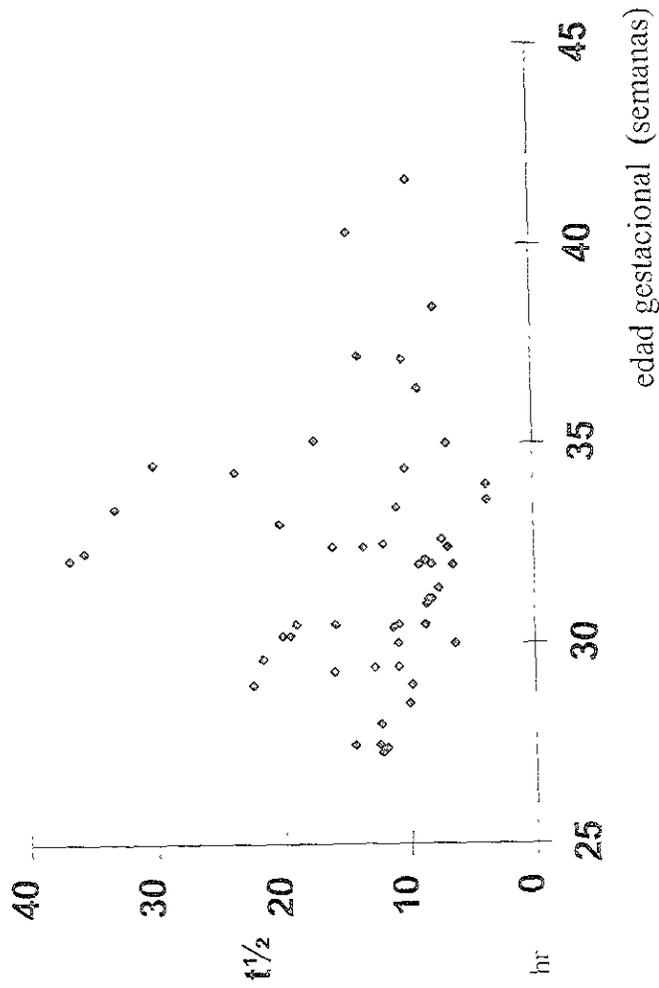


Fig. 2. Correlación entre vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de amikacina y edad gestacional en recién nacidos $r = .45$.

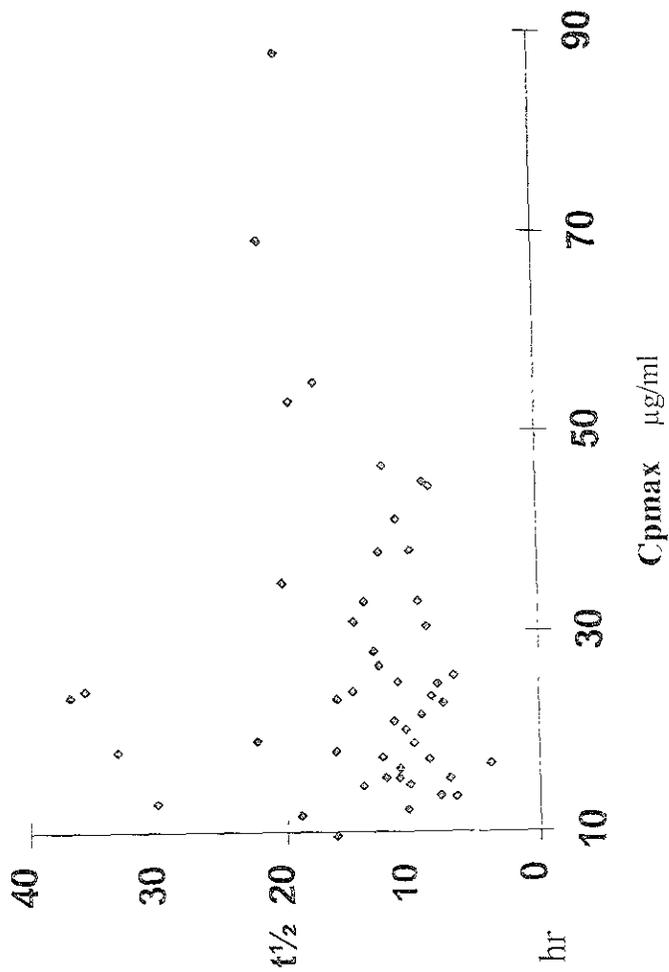


Fig. 3 Correlación entre vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y concentración sérica máxima de amikacina en recién nacidos $r = 0.47$.

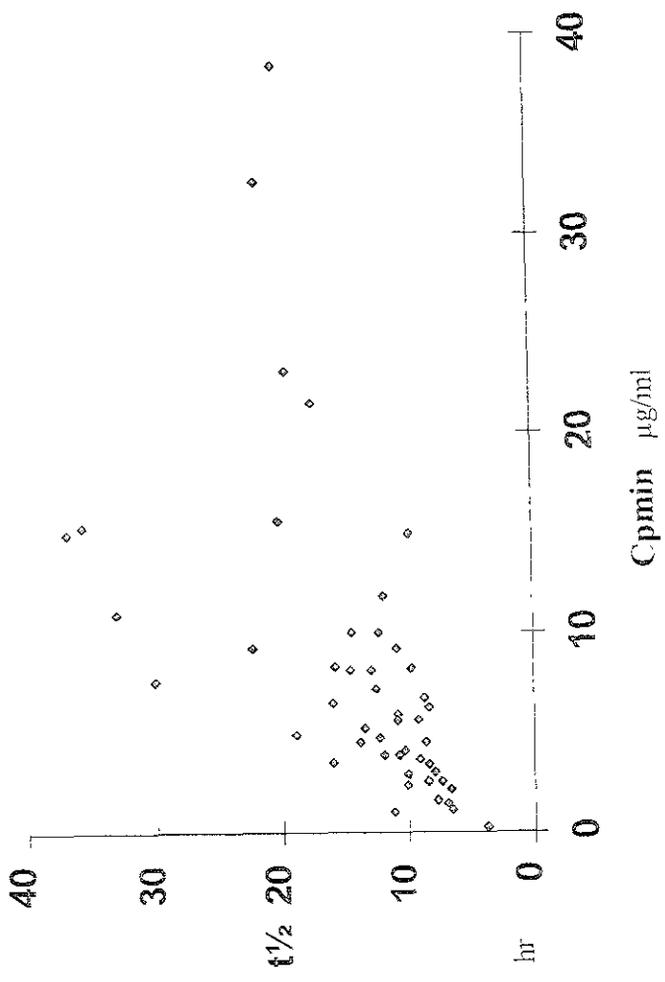


Fig. 4 Correlación entre vida media de eliminación y concentraciones mínimas de amikacina en recién nacidos $r = 0.63$

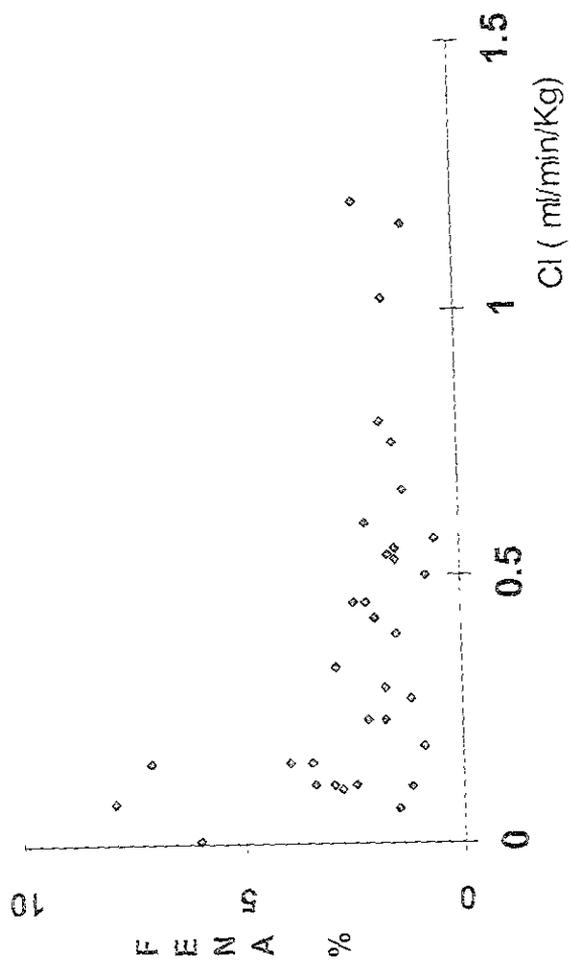


Fig. 5 Correlación entre FENA y depuración (Cl) de amikacina en recién nacidos $r \approx 0.54$



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

SUBDIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA CLINICA

SOLICITUD DE LABORATORIO PARA DETERMINAR CONCENTRACIONES DE MEDICAMENTOS

INSTITUCION _____
 Servicio _____
 Nombre de médico _____
 _____ Tel. _____
 Fecha _____ hora _____

Edad * _____ min	*Frec. cardíaca _____ min
Sexo _____	*Temperature _____ °C
Talla cm _____	EN RECIEN NACIDOS:
*Peso Kg _____	Edad gestac. en semanas _____
	Días de posedad gestac. _____

Nombre del paciente _____

Exp. No _____

Cama _____

* al momento de obtener la muestra de sangre

Medicamento para determinar
Ac Valproico ()
Amikacina ()
Carbamazepina ()
Digoxina ()
Fenitoina ()
Fenobarbital ()
Primidone ()
Teofilina ()

Manifestaciones de toxicidad: no ()	
Anorexia ()	Distensión abdominal ()
Arritmias ()	Hipoactividad ()
Bloqueo A-V ()	Taquicardia ()
Bradipardia ()	Vómitos ()
Convulsiones ()	
Depresión respiratoria ()	
Otras _____	

Medicamentos simultáneos
Aminofilina ()
Digoxina ()
Fenobarbita ()
Teofilina ()
Otros _____

Diagnóstico (s) _____

Estado Actual _____

Acidosis () Alcalosis () metabólica

Creatinina sérica _____ mg/dl (para determinación de aminoglucósidos)

D O S I S		
Impregnación	Mantenimiento	
no ()	1a	última

Fecha _____
Hora _____
Vía _____
Dosis _____
Horario _____

* HORARIO RECOMENDADO PARA OBTENER LA MUESTRA DE SANGRE

MEDICAMENTO	Vía	Frec. de dosis	HORAS POST DOSIS				
			30 min	2	4	6	8
Ac Valproico (suele darse a t/s)	oral	x	x				
Amikacina	iv	x	x				
Amoxicilina y Gentamicina	iv	x	x	hora			
Carbamazepina	oral	x			x		
Digoxina	oral	x					
Fenitoina	ora	x				x	
Fenobarbita	ora	x					x
Teofilina	pa	x					x

* marcar en un círculo la hora correspondiente, o en su caso indicar la fecha y hora de otro horario.

OTRO HORARIO

Medicamento	Fecha	Hora

ANEXO II

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA AMIKACINA CARTA DE CONSENTIMIENTO

México, D.F a ___ de _____ de 199__

Debido al proceso infeccioso que su hijo (a) presentó, se le administró como antibiótico la amikacina a las dosis recomendadas. El medicamento se encuentra en el mercado desde hace varios años y esta indicado para el tratamiento de esta clase de infecciones. Todos los medicamentos pueden producir efectos adversos (no deseables) en el organismo, y entre estos la amikacina puede producir alteraciones renales y auditivas, por sus concentraciones en sangre altas, falta información sobre las dosis recomendadas cuando se administra en el recién nacido.

Por lo anterior, solicitamos su aceptación para la extracción a su hijo (a) de una muestra sanguínea antes y después de la administración del medicamento para evaluar las concentraciones en sangre de amikacina en recién nacidos, ajustar su dosis y evitar concentraciones altas, con la siguiente frecuencia:

- 1 Toma de muestra sanguínea antes y después de la administración de amikacina. En el 1er, 5to y término de tratamiento (50µl de sangre)
- 2 Estudios de función renal en orina y sangre en el 1er, 5to y al término de tratamiento (50 µl de sangre)

Estos estudios no representan ningún riesgo para su hijo, excepto las molestias de la punción a la toma de la muestra.

Los estudios de función renal y de amikacina no representaran ningún gasto para usted, y su aceptación para que se realice el seguimiento anteriormente mencionado es voluntario y puede retirarla en el momento que usted así lo considere sin que por ello se vea afectada la atención médica de su hijo (a) por el Instituto.

Si usted tiene alguna duda antes de aceptar o durante los estudios de seguimiento estamos en la mejor disposición de aclarar.

Yo, _____ acepto que se realicen los estudios anteriormente mencionados a mi hijo (a) _____

Domicilio _____

—

Médico que informo

Testigo
