

# Gentamicina en dosis única diaria frente a tres dosis diarias en lactantes con pielonefritis aguda

C. Calvo Rey<sup>a</sup>, B. García Díaz<sup>b</sup>, V. Nebreda Pérez<sup>a</sup>, M.L. García García<sup>a</sup>, A.I. Maderuelo Sánchez<sup>a</sup>, M.L. Cilleruelo Pascual<sup>a</sup> y C. García Lacalle<sup>c</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría (Unidad de Lactantes), <sup>b</sup>Farmacia y <sup>c</sup>Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Madrid. España.

## Antecedentes

La gentamicina en dosis única diaria se considera un tratamiento seguro y eficaz en adultos para las infecciones por gérmenes gramnegativos. Existen escasos datos en la literatura que justifiquen su uso en lactantes.

## Objetivos

Comparar la eficacia del tratamiento de la pielonefritis aguda en lactantes con gentamicina en única dosis diaria (UDD) frente a la pauta clásica de tres dosis diarias (TDD).

## Métodos

Estudio cuasi experimental en el que se compara el grupo de intervención tratado con gentamicina en UDD frente a una cohorte histórica de niños tratados con TDD. Se analizan leucocitosis, proteína C reactiva (PCR), creatinina, dosis de gentamicina, niveles pico y valle, tiempo necesario para la desaparición de la fiebre y evolución clínica.

## Resultados

Se estudian 58 lactantes con edades entre 1 y 20 meses. Veinticinco de ellos recibieron gentamicina TDD y 33 gentamicina UDD. La dosis de gentamicina en el grupo TDD fue algo superior que en el tratado con UDD ( $6,4 \pm 1,14$  mg/kg/día y  $5,06 \pm 0,22$  mg/kg/día, respectivamente;  $p < 0,001$ ). El nivel pico de gentamicina fue superior en el grupo UDD ( $9,32 \pm 1,4$  µg/ml) que en el grupo TDD ( $5,09 \pm 1,15$  µg/ml) con  $p < 0,0001$ . Los niveles valle fueron inferiores en el grupo UDD que en TDD ( $0,23 \pm 0,26$  µg/ml frente a  $0,78 \pm 0,45$  µg/ml, respectivamente;  $p = 0,001$ ). No se encontraron diferencias en el tiempo necesario para la desaparición de la fiebre;  $30,64 \pm 32$  h en el grupo TDD y  $28,57 \pm 32$  h en el grupo UDD. Los valores de creatinina durante el tratamiento fueron normales en ambos grupos. La evolución fue buena en todos los pacientes y no se observaron efectos secundarios.

## Conclusiones

El tratamiento con gentamicina en UDD en nuestra población de lactantes con pielonefritis aguda es tan eficaz como el TDD tradicional y, posiblemente, igual o incluso más seguro.

## Palabras clave:

*Gentamicina. Lactantes. Pielonefritis aguda.*

## ONCE-DAILY GENTAMICIN DOSING VERSUS THRICE-DAILY DOSING IN INFANTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

### Background

Once-daily dosing (ODD) of gentamicin is advocated as an effective and safe treatment of Gram-negative bacterial infections in adults. There are insufficient data in the literature to justify its use in infants.

### Objectives

To compare the efficacy of ODD of gentamicin with that of classical thrice-daily (t.i.d.) administration in infants with acute pyelonephritis.

### Methods

We performed a quasi-experimental study comparing 33 infants who received ODD of gentamicin with a historical control group of 25 infants treated with gentamicin t.i.d. Leukocytosis, C-reactive protein, creatinine, gentamicin dose, peak and trough values, time required for disappearance of fever, and outcome were analyzed.

### Results

The mean doses of gentamicin (mg/kg/day) were higher in the t.i.d. group ( $6.4 \pm 1.14$ ) than in the ODD group ( $5.06 \pm 0.22$ ;  $p < 0.001$ ). Peak serum gentamicin concentrations (µg/ml) were significantly higher in the ODD group

**Correspondencia:** Dra. C. Calvo Rey.  
Viento, 5, 5º A. 28760 Tres Cantos. Madrid. España.  
Correo electrónico: ccalvo@mi.madridtel.es

Recibido en mayo de 2002.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2002.

( $9.32 \pm 1.4$ ) than in the t.i.d. group ( $5.09 \pm 1.15$ ;  $p < 0.001$ ). Mean trough gentamicin concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) were lower in the ODD group than in the t.i.d. group ( $0.23 \pm 0.26$  vs  $0.78 \pm 0.45$ ;  $p = 0.001$ ). There were no significant differences in the duration of fever between the groups ( $30.64 \pm 32$  hours in the t.i.d. group vs.  $28.57 \pm 32$  hours in the ODD group). Serum creatinine levels were normal during treatment in both groups. In all patients outcome was good and no adverse effects were noted.

### Conclusions

Treatment with ODD of gentamicin in our population of infants with acute pyelonephritis was as effective as traditional administration t.i.d. and possibly was equally safe or safer.

### Key words:

*Gentamicin. Infants. Acute pyelonephritis.*

## INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos son altamente eficaces para el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas, muy utilizados por ello en las pielonefritis agudas (PNA) en la infancia. No obstante, tienen una potencial toxicidad, tanto nefrotoxicidad (hasta el 17% en adultos), como ototoxicidad (8%) y toxicidad vestibular (3%)<sup>1</sup>. El tratamiento con aminoglucósidos en única dosis diaria (UDD) se considera eficaz y seguro en adultos. Este régimen de administración logra niveles séricos pico del antibiótico elevados, útiles para lograr una mayor eficacia sobre todo en las fases iniciales del tratamiento. Los niveles valle alcanzados son sin embargo bajos, reduciéndose así el riesgo de toxicidad<sup>2,3</sup>.

La gentamicina se utiliza en niños de forma habitual en dos o tres dosis diarias dependiendo de la edad. Existen numerosos trabajos publicados tanto en adultos como en recién nacidos que comparan la eficacia de la dosis única diaria con las pautas tradicionales<sup>4-7</sup>. En niños de diversas edades se han realizado algunos trabajos en este sentido<sup>1,8-11</sup>, pero escasos datos son referidos únicamente a lactantes. El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de la PNA en lactantes con gentamicina en UDD, y compararlas con las observadas en pacientes tratados con la pauta clásica de tres dosis diarias (TDD).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de todos los lactantes de un mes a 2 años ingresados en la Unidad de Lactantes del Hospital Severo Ochoa de Leganés, con el diagnóstico de PNA en un período de 2 años (1999-2000). Se comparó el grupo de intervención que recibió tratamiento con gentamicina en UDD, con un grupo de controles históricos tratados durante el año previo con la pauta clásica de gentamicina en TDD.

El diagnóstico de pielonefritis aguda se basó en la presencia de fiebre, con leucocitosis ( $> 10.000/\mu\text{l}$ ) y elevación de proteína C reactiva (PCR) ( $> 10$  mg/l), acompañada de

dos urocultivos positivos recogidos por bolsa o uno por sondaje o punción suprapúbica. Ambos grupos de pacientes recibieron además del tratamiento con gentamicina, ampicilina a dosis habituales cuando se trataba de niños menores de 6 meses. Según protocolo de nuestro servicio, a todos los pacientes se les realizó analítica previa al ingreso (hemograma, creatinina, iones y PCR), repitiéndose estas mismas determinaciones durante el tratamiento junto con la realización de los niveles de gentamicina (a las 48 h o tras la segunda dosis en régimen UDD). Las dosis de gentamicina se ajustaron cuando fue necesario para mantener unos niveles pico entre 5-10  $\mu\text{g/ml}$  y un nivel valle inferior a 2  $\mu\text{g/ml}$ . Se mantuvo el tratamiento parenteral hasta 24-48 h después de la desaparición de la fiebre o un mínimo de 5 días en lactantes menores de 4 meses. Todos ellos continuaron tratamiento antibiótico oral de forma ambulatoria hasta completar 14 días. Se analizó el tiempo en horas que tardaron en quedar afebriles ( $< 38$  y  $< 37$  °C axilares). La temperatura corporal se termometró al menos 4 veces al día y 1 y 2 h después de administrar antitérmicos. A todos los pacientes se les realizó ecografía renal en las primeras 2 semanas y cistografía miccional a las 6 semanas, recogiendo la presencia o no de reflujo vesicoureteral y su grado. A los 6 meses del episodio infeccioso se solicitó gammagrafía renal con <sup>99m</sup>Tc-ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para la valoración de posibles secuelas renales.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0. Los datos se expresan como media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas. Se empleó el test de la t de Student para la comparación de medias cuando los datos siguieron una distribución normal y el test de Kruskal-Wallis cuando no siguieron dicha distribución normal. El nivel de significación considerado fue  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 58 lactantes con edades comprendidas entre 1 y 20 meses, 25 de los cuales recibieron tratamiento con gentamicina en TDD y 33 con UDD. Ambos grupos resultaron homogéneos en cuanto a edad, sexo, peso y germen implicado. El agente causal fue *Escherichia Coli* en el 92,85% de los casos, *Klebsiella* sp. en el 5,36% y *Proteus* sp. en el 1,78%. Todos los gérmenes fueron sensibles a gentamicina. La leucocitosis y la PCR fueron similares en los 2 grupos (tabla 1). La creatinina al ingreso fue normal y similar en ambos. El grupo de pacientes tratados con UDD tuvo mayor porcentaje de niños con reflujo vesicoureteral en el control realizado a las 6 semanas. Las características clínicas de los niños se detallan en la tabla 1.

La dosis de gentamicina empleada fue superior en el grupo de pacientes tratado con régimen de TDD ( $p < 0,001$ ). El nivel pico de gentamicina fue superior en el grupo de pacientes con UDD ( $p < 0,001$ ). Los niveles

TABLA 1. Características clínicas basales de los lactantes con pielonefritis aguda

	TDD	UDD	P
Edad (días)	216 ± 191	220 ± 126	NS
Peso (kg)	6,9 ± 2,18	7,5 ± 2,2	NS
Leucocitos/ mm <sup>3</sup>	16.940 ± 7.066	20.417 ± 8.171	NS
PCR mg/l	63,79 ± 64,1	62,28 ± 48,9	NS
Creatinina (mg/dl)	0,39 ± 0,07	0,41 ± 0,1	NS
RVU	82%	42%	< 0,001

TDD: tres dosis diarias de gentamicina; UDD: una dosis diaria de gentamicina; PCR: proteína C reactiva; RVU: reflujo vesicoureteral; NS: no significativo.

TABLA 2. Características del tratamiento con gentamicina en tres dosis (TDD) y en dosis única diaria (UDD)

	TDD	UDD	P
Dosis de gentamicina (mg/kg/día)	6,4 ± 1,14	5,06 ± 0,22	< 0,001
Nivel pico µg/ml	5,09 ± 1,15	9,32 ± 1,4	< 0,001
Nivel valle µg/ml	0,78 ± 0,45	0,23 ± 0,26	< 0,001
Tiempo (h) < 38 °C	30,64 ± 32	28,57 ± 32	NS
Tiempo (h) < 37 °C	47,36 ± 30	44,51 ± 39	NS

NS: no significativo.

valle fueron inferiores en el grupo UDD ( $p = 0,001$ ). Ningún paciente de este último grupo presentó cifras de nivel valle superior a 2 µg/ml y sólo un paciente en el grupo de TDD. En el grupo UDD se ajustó la dosis en 2 casos por niveles pico elevados. Las cifras de creatinina durante el tratamiento fueron normales y similares en ambos grupos. Los leucocitos presentaron un descenso significativo en el control analítico en ambos grupos (desde  $16.940 \pm 7.066$  a  $10.662/\mu\text{g} \pm 4.734$  para el grupo TDD,  $p < 0,001$  y de  $20.417 \pm 8.171$  a  $14.600/\mu\text{g} \pm 7.008$  para el grupo UDD;  $p < 0,001$ ). La PCR no presentó disminución significativa en dicho control (a las 48 h) en ninguno de ambos grupos. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el tiempo necesario para la desaparición de la fiebre o la febrícula (< 38 y < 37 °C). La evolución clínica fue buena en todos los pacientes. Dada la diferencia de porcentaje de niños con reflujo vesicoureteral en ambos grupos se analizó el tiempo necesario para la desferescencia en ambos grupos para los pacientes con y sin reflujo, sin encontrarse tampoco diferencias significativas. Se realizó DMSA a 40 de los 58 niños, en algunos casos por no acudir los pacientes al control y en otros por encontrarse aún pendiente de realización. El porcentaje de pacientes con secuelas renales objetivadas en el DMSA realizado a los 6 meses no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (5/18 pacientes en el grupo TDD frente a 5/22 niños en el grupo UDD). Los datos del tratamiento se detallan en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Este trabajo apoya el empleo de gentamicina en UDD en lactantes con PNA causada por patógenos gramnegativos. En nuestros pacientes, el régimen de UDD se muestra tan eficaz como la pauta de TDD, con desaparición de la sintomatología en el mismo intervalo de tiempo, y siendo al menos tan seguro como la dosificación TDD. Los niveles pico de gentamicina son superiores con UDD, incluso con dosis más elevada al día de gentamicina en TDD, lo cual garantiza una mayor eficacia<sup>12</sup>. De hecho, el efecto bactericida de los aminoglucósidos depende de la concentración, existiendo una relación lineal entre el nivel pico y concentración inhibitoria mínima, de manera que a mayor concentración de antibiótico mayor eficacia y mejor respuesta clínica. Además existe un efecto postantibiótico que depende también de la concentración. Por ello, la administración en UDD que produce elevadas concentraciones pico, tiene también un mayor efecto postantibiótico. Además, la resistencia a aminoglucósidos parece relacionarse con la continua exposición de las bacterias a concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria, como sucede con la dosificación convencional, debido a una reducción del acceso del antibiótico a la bacteria (resistencia adaptativa). La administración en UDD sería ideal para evitar el desarrollo de resistencias al lograr eliminar inicialmente un mayor número de bacterias y disminuyendo el contacto prolongado de las bacterias aún viables con el antibiótico<sup>8</sup>.

Desde el punto de vista de la toxicidad, los niveles valle de nuestros pacientes son lógicamente inferiores en pauta UDD, minimizando el riesgo de enfermedad en este sentido. Parece ser, que el transporte de los aminoglucósidos en las células del túbulo proximal renal y también en el oído, es un proceso saturable, por lo que las elevadas concentraciones alcanzadas con la pauta UDD no representan riesgo de toxicidad. Además, un mayor intervalo sin fármaco en suero podría originar un transporte del antibiótico fuera de la célula, resultando en una potencial menor toxicidad<sup>8</sup>. Podemos decir que el tratamiento con UDD de gentamicina ha sido seguro en nuestros pacientes, puesto que no se han encontrado datos de nefrotoxicidad, con valores normales de creatinina durante el tratamiento, y similares porcentajes de secuelas pospielonefritis, si bien no se ha analizado el riesgo de ototoxicidad. Nuestros resultados confirman pues los estudios previamente publicados tanto en adultos<sup>3,13</sup>, como en recién nacidos<sup>5,7</sup> y niños<sup>1,8-11</sup>, que propugnan el uso de gentamicina en UDD.

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones. No se trata de un ensayo clínico aleatorizado, pero los pacientes fueron seleccionados consecutivamente, fruto de un cambio de actitud terapéutica en nuestra unidad, lo cual evita sesgos de inclusión. El tratamiento de nuestros pacientes está bien protocolizado en nuestro servicio y, por lo tan-

to, es unánime en todos los niños, lo que permite emplear como control una cohorte histórica. La temperatura se valora 4 veces al día en los pacientes afebriles y cada hora o 2 h cuando tienen fiebre y requieren antitérmicos, lo que permite conocer con bastante fiabilidad el momento de desaparición de la fiebre. La pauta de administración de antitérmicos es también homogénea en todos nuestros pacientes. Todo ello nos permite extraer conclusiones válidas a pesar de no ser un estudio aleatorizado y ciego, en un ámbito, el de los lactantes, donde apenas existe literatura al respecto y donde los estudios aleatorizados y ciegos son difíciles de llevar a cabo.

La administración en UDD del tratamiento es además cómoda para los pacientes, requiere menor trabajo de enfermería y menor manipulación de la vía venosa, como destacan también otros autores<sup>9</sup>. Incluso en lactantes donde la consecución del acceso venoso es a veces difícil, puede permitírnos su empleo intramuscular. De hecho, ya Shankar y Sharma<sup>14</sup> compararon la utilización de gentamicina intramuscular en niños de 5 a 14 años con infección urinaria en UDD o TDD, comprobando la eficacia del régimen en una dosis diaria.

En resumen, puede decirse que nuestros datos son consistentes con la bibliografía, y permiten recomendar el uso de gentamicina en UDD en lactantes con pielonefritis aguda, por resultar tan eficaz como la pauta de tratamiento en TDD y posiblemente más segura, considerando que las concentraciones valle obtenidas son inferiores. Serían necesarios estudios prospectivos para valorar además los riesgos de toxicidad a otros niveles como es el caso de la ototoxicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elhanan K, Siplovich L, Raz R. Gentamicin once-daily *versus* thrice-daily in children. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:327-32.
2. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintilliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1998; 27:23-7.
3. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
4. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing *versus* Multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786-95.
5. Thureen PJ, Reiter PD, Gresors A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM. Once vs twice daily gentamicin dosing in neonates > 34 week's gestation: Cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 1999;103:594-8.
6. Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Schatz BM, Thummala MR, Hantsch MJ, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997;131:76-80.
7. Lundergan FS, Glassock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17: 1169-70.
8. Miron D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1169-73.
9. Uijtendaal EV, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Fleer A, Kramer WLM, Van Vught AJ, et al. Once-daily *versus* multiple-daily gentamicin in infants and children. *Ther Drug Monit* 2001;23: 506-13.
10. Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998;33:1104-7.
11. Carapetis JR, Jaquier AL, Buttery JP, Starr M, Cranswick NE, Kohn S, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240-6.
12. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155:93-9.
13. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645-63.
14. Shankar A, Sahrma SD. Gentamicin as once-daily dose therapy in recurrent urinary tract infections in children. *Curr Ther Res* 1987;41:599-603.