

# Comparación de dos pautas de dosificación de gentamicina en el recién nacido

M. González Santacruz<sup>a</sup>, J.L. Tarazona Fargueta<sup>a</sup>, P. Ferrandis Rodríguez<sup>b</sup>, C. Tapia Collados<sup>a</sup> y B. Jiménez Cobo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Sección de Neonatología. <sup>b</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

## Introducción

La gentamicina es uno de los antibióticos más utilizado en el tratamiento de las infecciones bacterianas graves del recién nacido y diferentes pautas de dosificación de gentamicina han sido recomendadas en este grupo poblacional.

## Objetivo

Comparar las concentraciones séricas, la eficacia y la toxicidad de dos pautas de dosificación de gentamicina en recién nacidos a término y pretérmino.

## Material y métodos

Se evaluó prospectivamente a 200 recién nacidos que recibieron tratamiento con gentamicina. En el grupo A (n = 100) se administró según una pauta de múltiples dosis diarias (2,5-3,5 mg/kg/dosis cada 12-18 h), dependiendo de la edad posnatal y las concentraciones séricas de creatinina. En el grupo B (n = 100) se administró en pauta de única dosis diaria (4-5 mg/kg/dosis cada 24-48 h), según la edad posnatal y posconcepcional. Entre ambos grupos se compararon las concentraciones pico y valle séricas de gentamicina, los datos generales y la prevalencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

## Resultados

Las concentraciones pico de gentamicina fueron significativamente superiores ( $8,2 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  frente a  $5,9 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ ;  $p \leq 0,001$ ) y las concentraciones valle fueron significativamente inferiores ( $0,9 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$  frente a  $1,7 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ ;  $p \leq 0,001$ ) en el grupo B. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la eficacia clínica, o a la prevalencia de nefrotoxicidad u ototoxicidad.

## Conclusiones

La pauta de gentamicina en única dosis diaria es efectiva, segura y disminuye el riesgo de concentraciones séri-

cas fuera de rango terapéutico en recién nacidos pretérmino y a término.

## Palabras clave:

*Gentamicina. Pautas de dosificación. Recién nacido. Recién nacidos pretérmino.*

## COMPARISON OF TWO GENTAMICIN DOSING SCHEDULES IN THE NEWBORN

### Introduction

Gentamicin is widely used in full-term neonates as empirical therapy for early-onset suspected or proven sepsis. Several dosing schedules for gentamicin have been recommended for this neonatal population.

### Objective

To compare gentamicin serum levels, efficacy and toxicity of two dosing schedules in term and preterm newborns.

### Material and methods

The study included 200 newborns who were started on gentamicin therapy. Group A (N = 100) was prescribed a multiple-daily dosing regimen and Group B (N = 100) on a once-daily dosing regimen. Newborns in Group A received gentamicin at 2.5-3.5 mg/kg/dose q12-18 h depending on postnatal age and serum creatinine levels, and newborns in Group B received 4-5 mg/kg/dose q24-48 h depending on postconceptional and postnatal age. All peak and trough serum drug levels, demographic data, and markers of potential nephrotoxicity and ototoxicity were compared.

### Results

Peak serum gentamicin levels were significantly higher ( $8.2 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$  vs.  $5.9 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ ;  $p \leq 0.001$ ) and

**Correspondencia:** Dra. M. González Santacruz.  
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante.  
Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. España.  
Correo electrónico: mgonzalezsantacruz@yahoo.es

Recibido en diciembre de 2007.

Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

trough levels were significantly lower ( $0.9 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  vs.  $1.7 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ ;  $p \leq 0.001$ ) in Group B than in Group A. There was no significant difference between the groups either in the clinical failure rate or in the nephrotoxicity or ototoxicity outcomes.

### Conclusions

Once-daily dosing regimen of gentamicin in preterm and term newborns is safe and effective, with a reduced risk of serum drug concentrations falling outside the therapeutic range.

### Key words:

*Gentamicin. Dosage schedules. Newborns preterm.*

## INTRODUCCIÓN

La gentamicina, en asociación con los betalactámicos, constituye uno de los antibióticos fundamentales en el tratamiento de las infecciones graves del recién nacido, originadas por patógenos como *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y bacilos gramnegativos<sup>1,2</sup>. La gentamicina presenta un estrecho margen terapéutico, y es necesaria la monitorización periódica de sus concentraciones plasmáticas, para evitar el riesgo de toxicidad renal y acústica<sup>1-3</sup>.

En los últimos años se ha comparado la eficacia y seguridad de nuevas pautas de dosificación de gentamicina en única dosis diaria (UDD), frente a las pautas tradicionales, en múltiples dosis diarias (MDD) en el recién nacido<sup>4-11</sup>. Estas nuevas pautas consiguen unas concentraciones plasmáticas óptimas, con eficacia y seguridad similares a las de las pautas tradicionales<sup>12-14</sup>. Sin embargo, los estudios realizados en los recién nacidos más prematuros siguen siendo limitados<sup>15-17</sup>.

El objetivo principal del presente estudio ha sido comparar las concentraciones séricas pico y valle obtenidas con dos pautas distintas de dosificación de gentamicina, en una población de recién nacidos pretérmino (RNPT) y a término (RNT). Adicionalmente, se ha intentado evaluar la eficacia clínica del tratamiento, así como la prevalencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad en cada grupo de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio los recién nacidos de entre 23 y 42 semanas de edad gestacional ingresados en la Sección de Neonatología del Hospital General Universitario de Alicante, desde marzo de 2004 hasta septiembre de 2005, que recibieron tratamiento con gentamicina por sospecha de sepsis, sepsis confirmadas, bronconeumonías, infecciones urinarias o enterocolitis necrotizante, entre otras patologías. Se excluyeron del estudio los recién nacidos con anomalías congénitas graves o cuando faltó alguna determinación en las concentraciones séricas del fármaco.

En el año 2004 se revisó exhaustivamente la literatura científica al respecto, y la Sección de Neonatología y el Servicio de Farmacia de nuestro hospital consensuaron el cambio a partir de enero de 2005 de la pauta de administración de gentamicina, a la vista de las evidencias científicas publicadas. La pauta tradicional en MDD utilizada estaba basada en un estudio realizado en nuestra sección a inicio de la década de 1990<sup>18,19</sup>. En este grupo las dosis de gentamicina se determinaron en función de sus características farmacocinéticas, la edad gestacional, los días de vida y la función renal de los niños del estudio. Como nueva pauta de administración se siguió la propuesta en el *Neofax*<sup>®</sup> 2004, manual farmacológico neonatal de referencia<sup>20</sup>. Ambas pautas se comparan en la tabla 1. Por tanto, desde marzo hasta diciembre de 2004 los niños recibieron las dosis según el protocolo tradicional, y nos referiremos a ellos en adelante como grupo A (n = 100) y, desde enero hasta septiembre de 2005, recibieron las dosis según el nuevo protocolo, en adelante grupo B (n = 100).

En ambos grupos los datos fueron recogidos de manera prospectiva, como parte del estudio farmacocinético habitual. Al tratarse de un cambio en el protocolo que se iba a seguir de manera regular en la sección y, de modo similar a trabajos previamente publicados<sup>7,8,10,11,16</sup>, no se solicitaron el consentimiento informado ni la evaluación del comité de ética. Para el análisis pormenorizado de las concentraciones de gentamicina, se dividió la muestra global en subgrupos dependiendo de la edad posconcepcional: subgrupo 1, 23-29 semanas (n = 33); subgrupo 2, 30-34 semanas (n = 54); subgrupo 3, 35-36 semanas (n = 32); subgrupo 4, 37-42 semanas (n = 81).

TABLA 1. Pautas de dosificación de gentamicina utilizadas en cada grupo del presente estudio

	Edad posconcepcional (semanas)	Posnatal (días)	Dosis (mg/kg)	Frecuencia
Grupo A	< 37	< 7	3,5	3,5 mg/12 h
		> 7	5	2,5 mg/12 h
	> 37	< 7	4,5	3,5 mg/18 h
		> 7	7	3,5 mg/12 h
Grupo B	≤ 29	0-7	5	48 h
		8-28	4	36 h
		> 29	4	24 h
	30-34	0-7	4,5	36 h
		> 8	4	24 h
	≥ 35	Todos	4	24 h

Grupo A: pauta tradicional en múltiples dosis diarias propuesta por Faura et al<sup>18,19</sup>. Grupo B: pauta en dosis única diaria propuesta en *Neofax*<sup>®</sup> 2004<sup>20</sup>.

En ambos grupos la gentamicina sulfato (Laboratorios Normon SA) fue administrada mediante bomba de infusión intravenosa durante 30 min. Las concentraciones pico fueron determinadas en 30 min tras la administración del fármaco y las valle en 30 min antes de la dosis siguiente, en los momentos indicados en cada protocolo<sup>18-20</sup>. Las concentraciones séricas fueron determinadas mediante una técnica turbidimétrica de inmunoinhibición (Dimensión®, Dade Behring), procedimiento con un rango de cuantificación de 0,0-12,0 µg/ml, sensibilidad de 0,2 µg/ml, y desviación estándar (DE) de entre 0,03 y 0,07 µg/ml.

Se aceptaron concentraciones pico óptimas de entre 5 y 12 µg/ml<sup>8-11,15,20,21</sup> y concentraciones valle seguras de hasta 2 µg/ml<sup>1,6-11,15-17,21,22</sup>. Se comparó la eficacia de cada pauta a la hora de obtener concentraciones pico de gentamicina dentro de rango terapéutico y las concentraciones valle dentro del rango seguro. Se realizaron nuevas determinaciones en el curso del tratamiento cuando las concentraciones estuvieron fuera de los rangos establecidos. Además, se recogieron diferentes variables generales, como la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo, la edad posconcepcional, el peso al inicio del tratamiento, la puntuación Apgar al minuto y a los 5 min, los días de tratamiento y los días de estancia hospitalaria. La edad gestacional se determinó bien mediante la última fecha menstrual de la madre, bien por estudio ecográfico, y fue confirmada posteriormente con el Ballard Score. La edad posconcepcional se determinó con la edad posnatal sumada a la edad gestacional.

La eficacia clínica se determinó a partir de la resolución del proceso infeccioso, atendiendo a la mejoría del estado general, y a la normalización de los parámetros analíticos de patología infecciosa a las 48 h del inicio del tratamiento. Para evaluar la nefrotoxicidad primaria asociada al tratamiento, se valoró la función renal en los niños ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, cuantificándose la diuresis diaria y analizándose las concentraciones séricas de creatinina al inicio y durante el tratamiento. También se registró el uso concurrente de medicaciones nefrotóxicas como furosemida, vancomicina e indometacina. Se definió insuficiencia renal como la presencia de diuresis inferior a 1 ml/kg/h, y/o la presencia de concentraciones de creatinina superiores a la media  $\pm$  2 DE para la edad gestacional y días de vida del RNT y RNPT<sup>23</sup>. Para evaluar la ototoxicidad, antes del alta hospitalaria, se realizaron otoemisiones acústicas, con el sistema ECHOCHECK® de Otodynamics Ltd<sup>24,25</sup>. Los recién nacidos que presentaron alteraciones en éstas fueron remitidos para la realización de potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo al servicio de neurofisiología.

El análisis estadístico se realizó con los programas estadísticos SPSS y Sigmastat. El estudio descriptivo de las variables se realizó inicialmente para la población total

y, posteriormente, se dividieron los recién nacidos de ambas pautas en cuatro subgrupos. Se empleó el test de la t de Student en la comparación de medias, cuando los datos tuvieron una distribución normal, y el test de Kruskal-Wallis cuando no la siguieron. Se utilizó el test de la chi al cuadrado para el análisis de las variables cualitativas, aplicando la corrección de Yates y/o la prueba exacta de Fischer cuando fueron necesarias. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los datos de las tablas están expresados como media  $\pm$  error estándar de la media cuando son variables cuantitativas y en porcentajes en variables cualitativas.

## RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto a la edad gestacional, peso al nacer, edad posconcepcional, peso al inicio del tratamiento, sexo, puntuación Apgar a los 5 min, días de tratamiento antibiótico y días de estancia. De los 200 recién nacidos incluidos en el estudio, el 59,5% (119) eran RNPT y, de ellos, 42 (21%) pesaban menos de 1.500 g. Su distribución entre los dos grupos de tratamiento fue similar. La tabla 2 resume las características generales de ambos grupos.

En el 93,5% (187/200) el tratamiento fue iniciado en la primera semana de vida. La principal indicación fue la patología respiratoria (bronconeumonía, síndrome de aspiración meconial) en el 51,5% de los recién nacidos. Otras indicaciones fueron: sospecha de sepsis bacteriana en el 37%, patología gastrointestinal (enterocolitis necrotizante) en el 7,5% e infecciones del tracto urinario en el 4%. El 98,5% recibió tratamiento concurrente con ampicilina, mientras que el 1,5% recibió otro antibiótico (metronidazol y cloxacilina). La combinación de antibióticos se basó en el juicio clínico y en los resultados de los hemocultivos. El 21% requirió administración de dopamina como soporte hemodinámico. Ningún recién nacido recibió medicaciones potencialmente nefrotóxicas u ototóxicas durante la terapia con gentamicina.

El 44% de los niños del grupo A requirieron al menos un cambio en la pauta de dosificación inicial, bien por concentraciones pico infraterapéuticas, bien por concentraciones valle tóxicas, en comparación con el 13% del B ( $p \leq 0,001$ ). En el grupo B se alcanzaron niveles pico significativamente mayores ( $8,2 \pm 0,22$  µg/ml frente a  $5,9 \pm 0,13$  µg/ml;  $p \leq 0,001$ ), y niveles valle significativamente menores ( $0,9 \pm 0,06$  µg/ml frente a  $1,7 \pm 0,08$  µg/ml;  $p \leq 0,001$ ) que en el A (fig. 1). Además, en el grupo B se redujo significativamente el porcentaje de concentraciones pico subterapéuticas (el 19 frente al 7%;  $p < 0,05$ ) y de valle tóxicas (el 25 frente al 6%;  $p \leq 0,001$ ) (fig. 2). Dos RNPT del grupo B presentaron concentraciones pico superiores al rango establecido, uno de 12,5 µg/ml y otro de 13,6 µg/ml. En ninguno de estos niños se detectaron

TABLA 2. Características generales de la muestra global a estudio y por subgrupos

	Muestra total		Subgrupo 1 (23-29 semanas)		Subgrupo 2 (30-34 semanas)		Subgrupo 3 (35-36 semanas)		Subgrupo 4 (37-42 semanas)	
	A (n = 100)	B (n = 100)	A (n = 17)	B (n = 16)	A (n = 31)	B (n = 23)	A (n = 13)	B (n = 19)	A (n = 39)	B (n = 42)
EG	34,1 ± 0,48	34,8 ± 0,47	26,5 ± 0,34	27,2 ± 0,38	31,8 ± 0,28	31,6 ± 0,56	34,9 ± 0,68	35,6 ± 0,11	39,0 ± 0,23	39,2 ± 0,23
EPOST	34,5 ± 0,49	35,0 ± 0,46	26,5 ± 0,34	27,2 ± 0,38	32,0 ± 0,25	32,2 ± 0,29	35,7 ± 0,13	35,5 ± 0,11	39,5 ± 0,17	39,4 ± 0,24
Peso <sub>0</sub> tto	2.286 ± 95	2.441 ± 92	843 ± 53	1.032 ± 48**	1.842 ± 71	1.903 ± 95	2.587 ± 119	2.640 ± 126	3.191 ± 72	3.181 ± 80
Varón/mujer	58/42	61/39	12/5	8/8	17/14	12/11	6/7	12/7	23/16	29/13
Apgar 1 min	6,6 ± 0,21	7,3 ± 0,18*	4,7 ± 0,49	5,9 ± 0,44	7,2 ± 0,23	6,1 ± 0,30*	6,8 ± 0,73	8,1 ± 0,29	6,8 ± 0,35	8,1 ± 0,26*
Apgar 5 min	8,2 ± 0,15	8,5 ± 0,13	6,5 ± 0,39	7,5 ± 0,27**	8,4 ± 0,15	7,6 ± 0,23*	8,3 ± 0,43	9,0 ± 0,21	8,7 ± 0,23	9,2 ± 0,20**
Días con antibióticos	6,0 ± 0,19	5,9 ± 0,22	7,1 ± 0,40	6,6 ± 0,48	5,3 ± 0,32	5,7 ± 0,58	5,1 ± 0,50	5,7 ± 0,48	6,3 ± 0,33	5,7 ± 0,32
Días de estancia	29,8 ± 3,35	23,4 ± 2,57	80,7 ± 11,5	62,8 ± 6,07	24,2 ± 2,75	27,0 ± 3,94	20,0 ± 5,51	16,1 ± 6,10	15,2 ± 2,44	9,7 ± 0,90

Los resultados están expresados como media ± error estándar de la media.

\*p = 0,01; \*\*p ≤ 0,05. El resto de variables no presentaron diferencias significativas.

EG: edad gestacional (semanas); EPOST: edad posconcepcional (semanas); n: tamaño muestral; Peso<sub>0</sub> tto: peso al inicio del tratamiento con gentamicina expresado en gramos; tto: tratamiento.

TABLA 3. Descripción de los resultados obtenidos con las diferentes pautas de dosificación en la muestra global y por subgrupos

	Muestra total		Subgrupo 1		Subgrupo 2		Subgrupo 3		Subgrupo 4	
	A (n = 100)	B (n = 100)	A (n = 17)	B (n = 16)	A (n = 31)	B (n = 23)	A (n = 13)	B (n = 19)	A (n = 39)	B (n = 42)
Concentraciones pico (µg/ml)	5,9 ± 0,13	8,2 ± 0,22 <sup>a</sup>	6,0 ± 0,36	9,0 ± 0,59 <sup>a</sup>	6,3 ± 0,29	8,7 ± 0,60 <sup>a</sup>	6,0 ± 0,50	7,0 ± 0,37	5,6 ± 0,21	8,2 ± 0,28 <sup>a</sup>
Concentraciones valle (µg/ml)	1,7 ± 0,08	0,9 ± 0,06 <sup>a</sup>	2,1 ± 0,21	0,7 ± 0,10 <sup>a</sup>	1,8 ± 0,16	1,1 ± 0,11 <sup>b</sup>	1,6 ± 0,17	1,1 ± 0,15 <sup>c</sup>	1,5 ± 0,11	0,9 ± 0,11 <sup>a</sup>
Porcentaje pico subterapéuticos	19/100 (19%)	7/100 <sup>e</sup> (7%)	5/17 (29,4%)	1/16 (6,2%)	1/31 (3,2%)	2/23 (8,6%)	2/13 (15,3%)	2/19 <sup>d</sup> (10,5%)	11/39 (28,2%)	2/42 <sup>d</sup> (4,7%)
Porcentaje valle tóxicos	25/100 (25%)	6/100 <sup>a</sup> (6%)	7/17 (41,1%)	0 <sup>e</sup> (0%)	8/31 (25,8%)	1/23 (4,3%)	3/13 (23,0%)	2/19 (10,5%)	7/39 (17,9%)	3/42 (7,1%)
Hipoacusia	4/95 (4,2%)	0/96 (0%)	1/12 (8,3%)	0/16 (0%)	0/31 (0%)	0/23 (0%)	0/13 (0%)	0/19 (0%)	3/39 (7,6%)	0/42 (0%)
Insuficiencia renal	1/100 (1%)	4/100 (4%)	0/17 (0%)	0/16 (0%)	0/31 (0%)	0/23 (0%)	0/13 (0%)	0/19 (0%)	1/39 (2,5%)	4/42 (9,5%)

Los resultados están expresados como media ± error estándar de la media y en porcentajes.

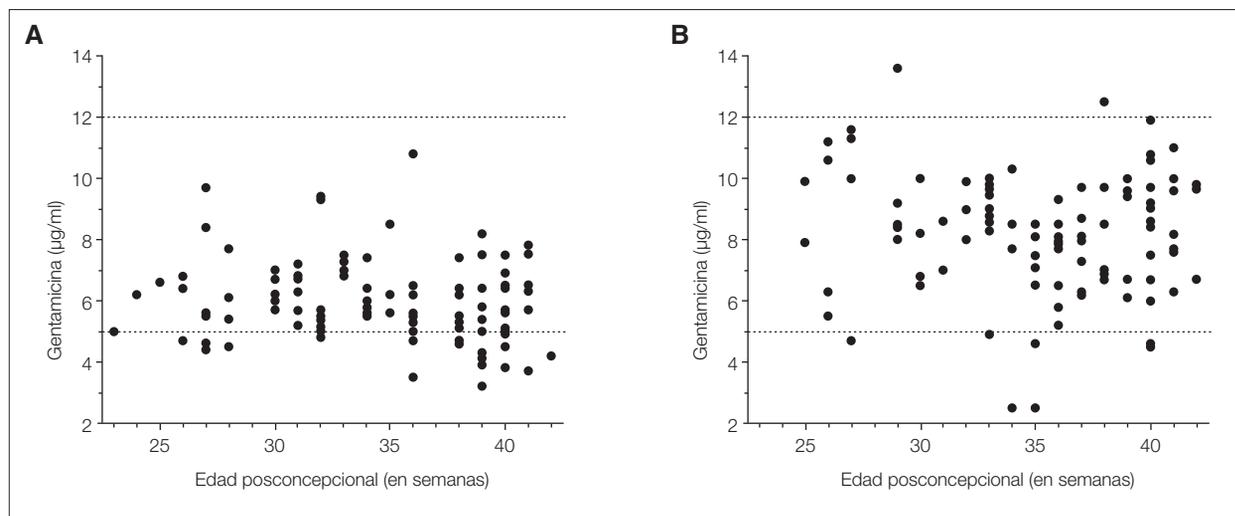
<sup>a</sup>p ≤ 0,001; <sup>b</sup>p = 0,002; <sup>c</sup>p = 0,007; <sup>d</sup>p = 0,01; <sup>e</sup>p ≤ 0,05. El resto de variables no presentaron diferencias significativas.

alteraciones en la función renal o en la detección auditiva. El 57,8% de los recién nacidos del grupo A con concentraciones pico subterapéuticas eran RNT y el 72% de los recién nacidos del grupo A con valle tóxicas eran RNPT. De estos últimos niños, ninguno presentó alteraciones en la función renal o en la detección auditiva.

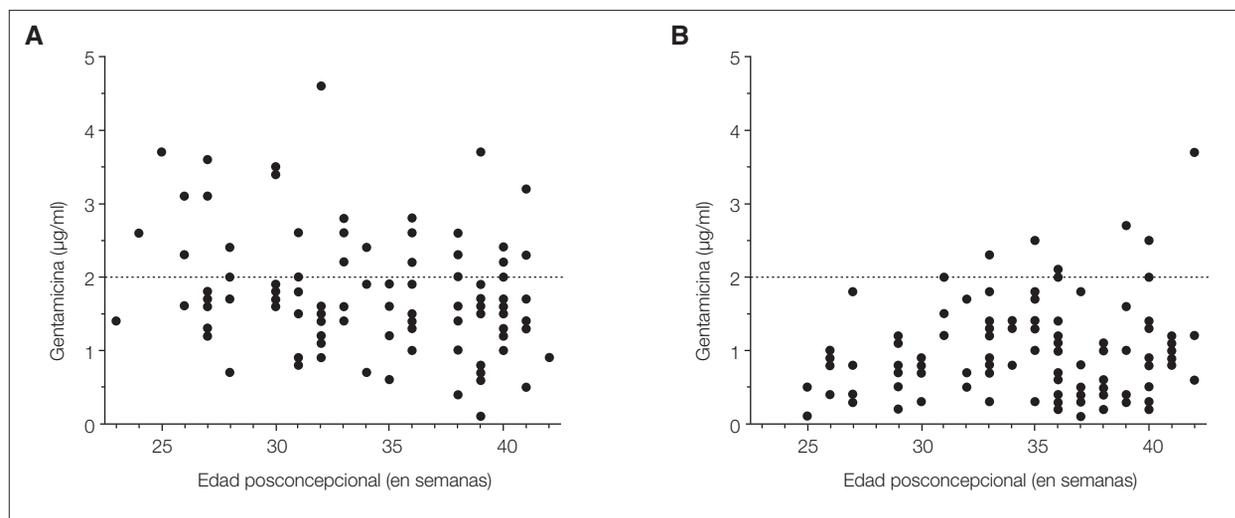
En los subgrupos B1, B2 y B4 se alcanzaron concentraciones pico significativamente mayores en comparación con los subgrupos A1, A2, A4. Por el contrario, en el subgrupo B3 no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al A3, aunque la tendencia fue alcanzar concentraciones pico medias superiores (7,0 ± 0,3 frente a 6,0 ± 0,5; no significativas). Lo más destacable resulta el descenso en el porcentaje de picos subterapéuticos en los subgrupos B1 frente al A1 (el 6,5 frente al 29,4%; no significativas) y en el subgrupo B4 frente

al A4 (el 4,7 frente al 28,2%; p = 0,01). Respecto a las concentraciones valle, en todos los subgrupos B se alcanzaron concentraciones significativamente inferiores que en los A, aunque en alguno de ellos no se alcanzó significación estadística probablemente por la disminución del tamaño muestral. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3.

Respecto a la eficacia clínica, no se observaron diferencias significativas entre ambas pautas. El 97% de los niños presentó una evolución favorable. La mortalidad de la muestra fue del 3%: 4 niños en el grupo A y 2 en el B; 3 de los niños fallecieron en la primera semana de vida a consecuencia de la extrema prematuridad y patologías como enterocolitis necrotizante e insuficiencia respiratoria grave. Otros 3 niños fallecieron a los 90, 150 y



**Figura 1.** Distribución de las concentraciones pico en función de la edad posconcepcional en el grupo A (A) y en el grupo B (B). Las líneas discontinuas definen el intervalo de niveles terapéuticos. Se aprecia que en el grupo B las concentraciones pico estuvieron dentro del intervalo terapéutico en mayor proporción que en el caso del grupo A y que, de promedio, fueron significativamente mayores.



**Figura 2.** Distribución de las concentraciones valle en función de la edad posconcepcional en el grupo A (A) y en el grupo B (B). Las líneas discontinuas marcan la concentración valle tóxica. Se aprecia que en el grupo B las concentraciones valle estuvieron por debajo de la concentración tóxica en una mayor proporción que en el caso del grupo A, y que, en promedio, fueron significativamente menores.

165 días, respectivamente, por patologías gastrointestinales y respiratorias, secuelas de su prematuridad.

De todos los recién nacidos, 5 (2,5%) presentaron alteraciones en la función renal durante el tratamiento: 1 en el A y 4 en el B. Todos eran RNT, 2 habían recibido tratamiento por sospecha de sepsis y los otros 3 presentaban una encefalopatía hipóxico-isquémica. De los 5, sólo uno, del grupo B, presentó concentraciones valle superiores a 2 µg/ml. En todos hubo una mejoría de la función renal y una normalización posterior de los parámetros analíticos.

Se realizaron otoemisiones a 190 niños, de los cuales 179 (94,2%) fueron normales, mientras que 11 (5,7%) presentaron alteraciones. Estos últimos fueron remitidos a la realización de potenciales evocados auditivos y, sólo 4 (2,1%) fueron diagnosticados finalmente de hipoacusia neurosensorial, todos en el grupo A. Uno tenía antecedentes de primer grado de hipoacusia familiar, otro presentaba una encefalopatía hipóxico-isquémica de grado IV; otro era un RNPT de muy bajo peso que precisó ventilación mecánica oscilatoria durante más de 30 días, y el último era un recién nacido con enfermedad de

Hirschsprung, con varias sepsis de origen intestinal. La detección auditiva no fue realizada en 10 recién nacidos (6 fallecieron y 4 no fueron localizados durante el seguimiento).

## DISCUSIÓN

Los aminoglucósidos son antibióticos con una serie de propiedades farmacológicas comunes, como son una acción bactericida dependiente de la concentración, excreción por filtración glomerular y una potencial ototoxicidad y nefrotoxicidad, que hacen necesaria su monitorización y la restricción de su uso al ámbito hospitalario<sup>1-3</sup>. La farmacocinética de la gentamicina en los recién nacidos presenta una considerable variabilidad interpaciente<sup>26-28</sup>, debido a los altos volúmenes de distribución y la prolongada semivida de eliminación en estos niños, especialmente en RNPT menores de 1.500 g, cuya semivida de eliminación es de 14 h<sup>2,4,5,27,29,30</sup>.

Los regímenes tradicionales de dosificación de gentamicina en recién nacidos utilizan dosis de 2,5 mg/kg cada 8-12 h<sup>2</sup>. Sin embargo, se ha observado que su empleo origina un aumento de las concentraciones pico séricas subóptimas, y de concentraciones valle tóxicas, principalmente en los más prematuros<sup>30,31</sup>. A consecuencia de esto, nuevas pautas, basadas en la farmacocinética de la gentamicina, están siendo utilizadas. Estas nuevas pautas utilizan dosis de 4-5 mg/kg, a intervalos variables cada 24, 36 o 48 h, dependiendo de la edad gestacional<sup>4,6,8-11,15-17,29</sup>. Los estudios comparativos entre ambas pautas han demostrado que los nuevos regímenes en UDD son más efectivos que los tradicionales para conseguir concentraciones pico superiores y valle menos tóxicas en estos niños<sup>10-17,29</sup>.

El conseguir concentraciones pico mayores de 5 µg/ml y valle inferiores a 2 µg/ml es esencial para considerar un régimen de dosificación farmacológicamente eficaz y seguro<sup>12-14</sup>. Moore et al<sup>32</sup> demostraron que el principal determinante del resultado clínico del paciente no sólo era alcanzar concentraciones pico terapéuticas en las primeras 24-48 h, sino que además el efecto bactericida dependía de la *ratio* pico/cantidad mínima inhibitoria (CMI), consiguiéndose el 90% de respuesta clínica cuando la *ratio* era superior o igual a 8:1. Además de este efecto bactericida, los aminoglucósidos poseen un fenómeno llamado "efecto postantibiótico", dependiendo de la concentración, que consiste en la persistencia de la supresión del crecimiento bacteriano después del cese de la administración del fármaco<sup>5</sup>. Los estudios comparativos han demostrado que con la administración en UDD, se logra alcanzar mayores concentraciones pico terapéuticas en las primeras 24-48 h, se aumenta la *ratio* pico/CMI, mejorando así el efecto bactericida, además de lograr un mayor efecto postantibiótico, y evitan el desarrollo de resistencias adaptativas<sup>4,12,32</sup>.

Respecto a la eficacia clínica, nuestros resultados son consistentes con varios metaanálisis en los que no se observan diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento<sup>12-14</sup>. Con el protocolo tradicional de gentamicina empleado en nuestra sección, se usaban dosis de entre 2,5 y 3,5 mg/kg, cada 12-18 h<sup>18,19</sup>. Con esta pauta se obtenían concentraciones séricas pico óptimas en los niños de 30-36 semanas, población en la que se había realizado dicho estudio<sup>18-19</sup>. Sin embargo, en los menores de 29 y mayores de 37 semanas, estas concentraciones eran con frecuencia infraterapéuticas. Se obtenía, asimismo, un porcentaje elevado de valles tóxicos en todos los subgrupos, sobre todo en los RNPT entre 23 y 34 semanas (v. tabla 2). Con el nuevo protocolo, se usan dosis 4-5 mg/kg, a intervalos dependiendo de los días de vida y la edad posconcepcional. Con esta pauta se consigue alcanzar concentraciones pico óptimas en el 90% de los niños, y se han reducido significativamente los valles tóxicos, en especial en los recién nacidos más prematuros.

El efecto secundario más limitante del uso clínico de la gentamicina es la nefrotoxicidad<sup>13,33</sup>, cuya lesión más importante se produce en las células de túbulo proximal renal<sup>3</sup>. Esta toxicidad es transitoria y reversible<sup>13,33</sup>, a menudo difícil de distinguir de las secuelas secundarias a la sepsis y/o de la enfermedad de base del paciente, detectándose en aproximadamente el 2% de los recién nacidos<sup>4,34</sup>.

Existe correlación entre el aclaramiento de creatinina y el de los aminoglucósidos, de manera que en pacientes con función renal alterada, la semivida de eliminación está prolongada, aumentan las concentraciones plasmáticas y existe un mayor riesgo de toxicidad dependiente de la dosis. Existen, además, otros factores asociados con un mayor riesgo de nefrotoxicidad, unos relacionados con la condición clínica del recién nacido (edad, depleción de sodio y volumen, etc.) y otros con la administración del fármaco (duración, régimen de dosificación, tratamiento previo con aminoglucósidos, fármacos utilizados conjuntamente, etc.)<sup>1,3</sup>.

La acumulación cortical de la gentamicina muestra una cinética saturable, de manera que diferentes pautas podrían influir sobre la misma<sup>4</sup>. Sin embargo, en los estudios en los que se comparan dosificaciones en MDD frente a UDD no se encuentran diferencias significativas<sup>4,5,9,13</sup>. La prevalencia de insuficiencia renal en la población a estudio fue del 2,5%. De éstos, sólo uno presentó concentraciones valle tóxicas y, al igual que lo descrito en otros trabajos, la función renal se normalizó en todos ellos<sup>4,33,34</sup>. Cuando comparamos el riesgo de nefrotoxicidad, no encontramos diferencias significativas entre ambas pautas.

El efecto secundario más grave de la gentamicina es una ototoxicidad irreversible, producida por la destrucción de las células sensitivas vestibulares y cocleares<sup>3</sup>. La toxicidad acústica es detectable en el 0,5-5% de los recién nacidos<sup>12,13</sup>. La afectación es bilateral, con una gravedad

dependiente de la dosis, de la prolongación y/o repetición del tratamiento<sup>3</sup> y de la alteración en la función renal, que conlleva un aumento de las concentraciones valle, que es un riesgo reconocido de ototoxicidad<sup>3,4</sup>.

Parecería, pues, que la administración de gentamicina en UDD produciría menos ototoxicidad que las pautas en MDD. Sin embargo, los estudios realizados no muestran diferencias significativas entre ambos tratamientos<sup>3,6,9,14</sup>. En nuestro estudio obtuvimos datos similares a los reseñados anteriormente, tanto respecto a la prevalencia como a la comparación por grupos. La prevalencia de hipoacusia en la población a estudio fue del 2%. De estos recién nacidos, ninguno presentó concentraciones valle tóxicas y sólo en uno se puede suponer que la lesión fuera atribuible al antibiótico. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Estos datos son consistentes con otros estudios en los que no se identifica el tratamiento con gentamicina como causa mayor de sordera<sup>12</sup>.

Aunque algunos autores han sugerido que con las nuevas pautas de dosificación sería innecesaria la monitorización sistemática de las concentraciones séricas de gentamicina<sup>16</sup>, en RNPT, en recién nacidos sépticos, con encefalopatía hipóxico isquémica o afectación renal en los que el perfil farmacocinético es diferente según la gran variabilidad en la función renal y la variabilidad impredecible interpaciente, tales recomendaciones no serían prudentes<sup>1,2,8,15,26,35</sup>. En cualquier caso, sería deseable poder prescindir en un futuro de esta monitorización, al menos en subgrupos identificados de recién nacidos, gracias al mejor conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco.

En conclusión, aunque actualmente hay insuficiente evidencia para afirmar que una de las dos pautas es superior a la otra en el tratamiento de los recién nacidos con sepsis<sup>14</sup>, este trabajo apoya el empleo de la gentamicina en UDD en RNT y RNPT, ya que las propiedades farmacocinéticas de las nuevas pautas sí son superiores en conseguir mayores concentraciones pico y valle menos tóxicas, presentando además, una administración más cómoda, con menores posibilidades de errores de administración y manteniendo la eficacia clínica<sup>3,12-14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saez Llorens X, McKraken GH. Clinical Pharmacology of antibacterial agents. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of pediatric infectious disease of the fetus and the newborn infant. 4th ed. Philadelphia: Ediciones Saunders; 1998. p. 1287-321.
2. McCracken GH, Jones LG. Gentamicin in the neonatal period. *Am J Dis Child*. 1970;120:524-33.
3. Mattie H, Craig WA, Pechère JC. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother*. 1989; 24:281-93.
4. Skopnik H, Wallraf R, Nies BA, Tröster K, Heimann G. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Child*. 1992;67:57-61.
5. Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr*. 1997;131:76-80.
6. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM. Once-versus twice-daily gentamicin dosing in neonates  $\geq$  34 weeks' gestation: cost-effectiveness analyses. *Pediatrics*. 1999;103:594-8.
7. Langlass TM, Mickle TR. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999;56:440-3.
8. Lundergan FS, Glasscock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics*. 1999;103: 1228-34.
9. Argawal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS. Comparison of once-daily versus twice-daily gentamicin dosing regimens in infants  $\geq$  2,500 g. *J Perinatol*. 2002;22:268-74.
10. Avent ML, Kinney JS, Istre GR, Whiltfield JM. Gentamicin and tobramycin in neonates: comparison of a new extended dosing regimen with traditional multiple daily dosing regimen. *Am J Perinatol*. 2002;8:413-9.
11. Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: Proposal for a simple regimen that achieves target levels. *J Perinatol*. 2003; 23:635-9.
12. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: A meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90: F294-300.
13. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2005;114:e111-8.
14. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005091.
15. Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis*. 2002;21:234-40.
16. Bajaj M, Palmer K. Gentamicin usage in newborns- a simple and practical regime. *Pharm World Sci*. 2004;26:242-4.
17. Hale LS, Durham CR. A simple, weight-based, extended-interval gentamicin dosage protocol for neonates. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005;62:1613-6.
18. Faura CC, Feret MA, Horga JF. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a new regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther Drug Monit*. 1991;13:268-76.
19. Faura CC, Garcia MR, Horga JF. Changes in gentamicin serum levels and pharmacokinetic parameters in the newborn in the course of treatment with aminoglycoside. *Drug Monit*. 1991; 13:277-80.
20. Young TE, Mangum B. Antibiotics. En: Young TE, Mangum B editors. Neofax®: A manual of Drugs Used in Neonatal Care. 17th ed. Raleigh, North Carolina: Acorn Publishing Inc; 2004. p. 1-66.
21. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. En: Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM, editors. Pediatric Dosage Handbook. 7th ed. Hundson, Ohio: Lexi-com; 1999. p. 452-5.

22. Lee C, Nechyva CH, Gunn VL. Dosis de fármacos. En: Gunn VL, Nechyba Ch editores. Manual Harriet Lane de Pediatría, John Hopkins Hospital 16th ed. Madrid: Ediciones: Elsevier; 2003. p. 579-894.
23. Melanie SK, Emma F. Enfermedades renales. En: Cloherty JP, Stark AR, editores. Manual de cuidados neonatales. 3ª ed. Barcelona: Ediciones Masson; 2001. p. 665-81.
24. Torrico Román P, Trinidad G, Cáceres MC, Lozano S, López Ríos J. Detección precoz de hipoacusias en recién nacidos mediante otoemisiones acústicas con Echocheck®. *An Esp Pediatr.* 2001;54:283-9.
25. Torrico Román P, López Ríos J, Cáceres MC, Serrano M, Trinidad G. Parámetros de validación de otoemisiones con el Echocheck®. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:151-5.
26. Stickland MD, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ, Duffull SB, Oddie SJ, Darlow BA. An extended interval dosing method for gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:887-93.
27. Murphy JE, Austin ML, Frye RF. Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. *Am J Health-Syst Pharm.* 1998;5:2280-8.
28. Stolk LML, Degraeuwe PLJ, Nieman FHM, Wolf MC, Boers A. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monitor.* 2002;24:527-31.
29. Lanao JM, Calvo MV, Mesa JA, Martín Suarez A, Carbajosa MT, Miguélez F, et al. Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:193-8.