

Niveles de amikacina en orina en recién nacidos prematuros infectados

Tte. Aux. M.C. Sandra **Rosario-Juárez***, Dra. Aurora **Belmont-Gómez****

Instituto Nacional de Perinatología, y Clínica de Especialidades de la Mujer, SDN. Ciudad de México.

RESUMEN. *Antecedentes.* La tasa de filtración glomerular está disminuida en el recién nacido prematuro por lo que la eliminación renal de amikacina es prolongada y por lo tanto, existe un elevado riesgo de nefrotoxicidad. *Objetivo.* Determinar las concentraciones urinarias y la velocidad de eliminación de amikacina en recién nacidos prematuros infectados tratados con amikacina después de finalizado el tratamiento. *Material y métodos.* Doce recién nacidos prematuros infectados ingresados a la unidad de terapia intensiva neonatal, tratados con amikacina. Se excluyeron aquellos que habían recibido antibióticos 48 horas antes y quienes tenían alguna alteración renal. La evaluación incluyó determinación de urea, creatinina, sodio y potasio así como electrolitos urinarios dentro de las primeras 48 horas de vida. Se tomaron muestras de sangre del neonato por punción venosa al inicio del tratamiento (postdosis y predosis), a la mitad y al final del tratamiento. Se realizó recolección de orina diariamente a partir de finalizado el tratamiento. Se determinaron los niveles séricos de amikacina y concentraciones de la misma en orina por la técnica analítica de inmunoanálisis enzimático. Se calcularon parámetros farmacocinéticos. Las dosis e intervalo de dosis fueron establecidas por el médico tratante. *Resultados.* La edad gestacional promedio fue de 33 sem (27 sem-35 sem) y sólo en un caso se observaron niveles plasmáticos de amikacina altos al inicio del tratamiento ($C_{p_{min}}$: 8.6 $\mu\text{g/mL}$ y $C_{p_{max}}$: 39.3 $\mu\text{g/mL}$) y en 11 dentro del rango terapéutico. En el 25% (n = 3) la concentración plasmática en estado estacionario (C_{pss}) estaba elevada, en el restante 75% (n = 9) en rango terapéutico. Las concentraciones urinarias de amikacina se encontraron por arriba (20 $\mu\text{g/mL}$) de los niveles séricos terapéuticos recomendados, permaneciendo elevados hasta 10 días posteriores al finalizar el tratamiento (10 $\mu\text{g/mL}$). Con una vida media de elimina-

SUMMARY. *Background.* Glomerular filtration rate is low in the newborn, so there is a highest risk nephrotoxicity. *Objective.* To determine urinary concentrations and elimination velocity of amikacine in preterm infected newborns. *Material and methods.* Twelve infected newborns treated with amikacine were studied. Performed test included urea, creatinine, Na, K as well as urinary electrolytes determinations. Blood sample test were done at the beginning (pre and post-dosage), at the middle point and at the end of treatment. Seric levels of amikacine were done through enzymatic immunoanalysis to calculate pharmacocynetic parameters. The treating assigned doctor was the one who choose the medications dosage. *Results.* In this studied sample, gestation age was 33 weeks. Only a case showed high plasmatic amikacine levels at the beginning of treatment, and 11 patients had therapeutic range. Plasmatic concentration for stationary state was high for 25% (n = 3) of the subjects, while it was in therapeutic range in the rest of the sample (9 subjects 75%). Urinary concentrations were found above (20 $\mu\text{g/mL}$) therapeutic recommended levels, remaining up to 10 days after treatment (10 $\mu\text{g/mL}$). Mid-life amikacine elimination was $t_{1/2} = 15.35 \pm 4.7$ h, with clearance of 0.37 ± 0.18 mL/kg/min. Urinary mid-life was $t_{1/2} = 321.8 \pm 72.1$ h. *Conclusion.* These findings suggest that urinary amikacine concentrations remain many days after treatment and that is an important present point to take into account for the appropriate use of other needed nephrotoxic medications with amikacine to avoid or prevent renal damage in the newborn. We can consider the amikacine urinary determination as a non-invasive and useful technique to this purpose.

* Pediatra Neonatólogo, Jefe de la Sección de Terapia Intermedia, Servicio de Neonatología, Clínica de Especialidades de la Mujer. Secretaría de la Defensa Nacional. México D. F.

** Jefe del Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Perinatología, México D. F.

Correspondencia:

Dra. Sandra Rosario Juárez

Clínica de Especialidades de la Mujer. Secretaría de la Defensa Nacional. Av. Industria Militar s/n, Lomas de Sotelo Deleg. Miguel Hidalgo, CP 11500 México D. F.

Recibido: Febrero 12, 2001

Aceptado: Mayo 29, 2001

ción de amikacina de 15.5 ± 4.7 h, con una depuración promedio de 0.37 ± 0.18 mL/k/min., con una vida media en orina de $t/1/2$ 321.8 ± 72.1 h. *Conclusión.* Estos hallazgos sugieren que las concentraciones urinarias de amikacina permanecen presentes varios días después del tratamiento lo cual es un punto importante a tomar en cuenta para el uso apropiado de otros medicamentos nefrotóxicos que sean necesarios para prevenir daño renal en el recién nacido. Podemos considerar que la determinación urinaria de amikacina es una técnica no invasiva y útil con este propósito.

Palabras clave: amikacina en recién nacidos prematuros, nefrotoxicidad.

Key words: Amikacine in preterm newborns, nephrotoxicity.

Introducción

Los recién nacidos menores de siete días tienen una función renal inmadura lo que condiciona una eliminación de amikacina prolongada.¹ El desarrollo tubular y glomerular es incompleto y la velocidad de filtración es baja,²⁻⁴ por lo que en la terapéutica del recién nacido prematuro es importante conocer los cambios dinámicos y evolutivos que presenta, pues la farmacocinética y farmacodinamia son determinantes que se deben tener presentes cuando se administren medicamentos a un neonato a fin de asegurar una acción terapéutica adecuada y toxicidad mínima.³

La amikacina (aminoglucósido) es ampliamente utilizada en neonatología para el tratamiento de sospecha o infección documentada en recién nacidos prematuros.⁴ Tienen actividad bactericida residual que persiste después de que se disminuye la concentración sérica, a menos de la CMI (concentración mínima inhibitoria). La edad del paciente constituye un factor determinante en las propiedades farmacocinéticas de la amikacina.⁵

El volumen de distribución de los aminoglucósidos se aproxima al espacio extracelular y es de distribución rápida, alrededor del 25% de la dosis es eliminada dentro de la primera hora y aproximadamente 80% en 4-5 h. La mayor ruta de eliminación es por filtración glomerular.^{1,6,7}

La reaparición de los aminoglucósidos a partir de los sitios de unión a los tejidos es más lento que su desaparición a partir del plasma, pudiendo permanecer en los tejidos de 30 hasta 70 h, por tal razón, en la orina se detectan cantidades pequeñas de aminoglucósidos 10 a 20 días aún después de terminada su administración, estos fármacos se unen al tejido renal y muestran actividad antibacteriana incluso cuando ya no se detectan en plasma.^{4,5,8} Prácticamente el total de las dosis ulteriores termina por recuperarse de la orina, este retraso manifiesta la saturación de los sitios de unión de los tejidos. La eliminación del compuesto de dichos sitios dura mucho más de la que se produce desde el plasma, la vida media del aminoglucósido, según algunos cálculos varía de 30 a 700 h, detectándose en la orina cantidades pequeñas aun 10 a 20 días después de terminar su administración; los fármacos unidos

a tejido renal muestran actividad antibacteriana.⁵ La recuperación urinaria de la amikacina es menor que la dosis administrada debido al secuestro tisular, particularmente en la corteza renal, estas concentraciones son 2-3 veces más altas que en la médula y esta acumulación está acompañada por daño al epitelio del túbulo proximal.⁹ En orina se pueden encontrar concentraciones hasta de 50 a 200 µg/mL.¹⁰

La mayor parte de los estudios de farmacocinética se han realizado en adultos y ofrecen pocos datos con respecto a los niños. Existen recomendaciones para medir las concentraciones plasmáticas en neonatos a fin de evitar la toxicidad y obtener mayor eficacia con estos fármacos. El volumen de distribución (Vd) de la amikacina es más alto en prematuros de bajo peso. Un peso bajo al nacimiento y una edad gestacional menor contribuye a prolongar la vida media del fármaco,¹ con un alargamiento de la vida media de eliminación se corre el riesgo de que se acumule el medicamento hasta alcanzar niveles tóxicos, por lo que se debe considerar el tiempo de administración entre una y otra dosis,^{11,12} ya que una inadecuada administración puede resultar en una elevada $C_{p_{min}}$ (concentración plasmática mínima) la cual sería potencialmente nefrotóxica.¹³ La información sobre toxicidad en prematuros es limitada, contradictoria e inconstante, así como la edad gestacional ante la cual la terapia fue instituida.^{4,14,18} La toxicidad renal se produce por una reducción de la actividad de la fosfolipasa lisosomal mediada por aminoglucósidos condicionando acumulación del fármaco en lisosomas y fosfolípidos presentando falla renal, reflejada por disminución del índice de filtración glomerular e incremento de creatinina y urea;² se presenta fosfolipiduria y la magnitud de la misma coincide con el potencial de nefrotoxicidad del aminoglucósido, por lo cual se ha sugerido como marcador temprano de nefrotoxicidad.¹⁸⁻²⁰

Objetivos

El presente estudio tuvo como principal objetivo determinar las concentraciones plasmáticas de amikacina en recién nacidos prematuros infectados tratados con amikacina,

así como determinar sus concentraciones urinarias de amikacina en diferentes días después de finalizar el tratamiento con este medicamento, así como calcular la velocidad de eliminación de ésta en orina.

Se formularon las siguientes hipótesis; a) las concentraciones urinarias de amikacina son mayores a las del plasma, y b) la vida media de amikacina en orina es mayor a la del plasma.

El tipo de investigación fue un ensayo clínico observacional descriptivo, longitudinal, analítico y prospectivo, que se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Instituto Nacional de Perinatología y tuvo una duración de 12 meses. El método de muestreo fue no aleatorio de casos consecutivos. El universo de estudio estuvo constituido por todo recién nacido prematuro infectado que ingresó a la UCIN para recibir tratamiento con amikacina y que no hubiese recibido antibióticos durante 48 horas previas a su ingreso, monitorizándose los niveles de urea, creatinina, sodio y potasio, así como electrolitos urinarios.

Se excluyeron los recién nacidos prematuros con diagnóstico prenatal de alteración renal, malformación renal o ambos, se estableció como criterio de eliminación el no haber cumplido con el tratamiento de amikacina durante un mínimo de cinco días.

Una vez implantando la dosis del tratamiento de acuerdo al médico tratante, se tomaron muestras de sangre del neonato por punción venosa al inicio del tratamiento (posdosis y antes de la siguiente dosis), a la mitad y al final del tratamiento (50 µL de sangre).

Las muestras de orina se tomaron diariamente e inmediatamente al finalizar el tratamiento con amikacina por medio de la bolsa colectora, hasta que la concentración urinaria de amikacina estuviera cercana al nivel cero.

Se determinaron los niveles séricos de amikacina de las muestras de sangre y las concentraciones de la misma en orina por la técnica analítica de inmunoanálisis enzimático donde se elabora una curva de calibración con concentraciones conocidas de amikacina, la cual tiene un coeficiente de variación menor a 0.5% y una linealidad de 0 a 60 µg/mL.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de amikacina, Ke: constante de eliminación, $t_{1/2}$: vida media de eliminación, Vd: volumen de distribución, Cl: depuración.

El cálculo de las constantes farmacocinéticas se realizó por cinética de un solo compartimiento. La constante de eliminación (Ke) se obtuvo de acuerdo con la curva de regresión lineal de mínimos cuadrados y la constante farmacocinética por el método farmacocinético de momentos estadísticos.

Se calcularon las concentraciones plasmáticas de amikacina que se alcanzaron en el estado estacionario en cada paciente. Se ajustaron las dosis de acuerdo con los niveles séricos, constantes farmacocinéticas y estado clínico del paciente. Se midieron diariamente las concentraciones urinarias de amikacina posterior al término del tratamiento y varios días después.

El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva (promedio y desviación estándar) de cada uno de los parámetros farmacocinéticos.

Resultados

En un periodo de 12 meses se estudiaron en total 12 recién nacidos prematuros infectados que ingresaron a la UCIN quienes recibieron tratamiento con amikacina, con una edad gestacional entre 27 a 35 semanas de gestación, con un promedio de 32.7 semanas. La muestra fue pequeña debido a que del número de pacientes que ingresaron a este estudio se eliminaron en su gran mayoría por no cumplir criterios de inclusión siendo la causa más frecuente el cambio de tratamiento de amikacina a otro antibiótico a las 72 h aproximadamente de haber iniciado el tratamiento, así como el no uso de amikacina como tratamiento de primera elección en el prematuro infectado.

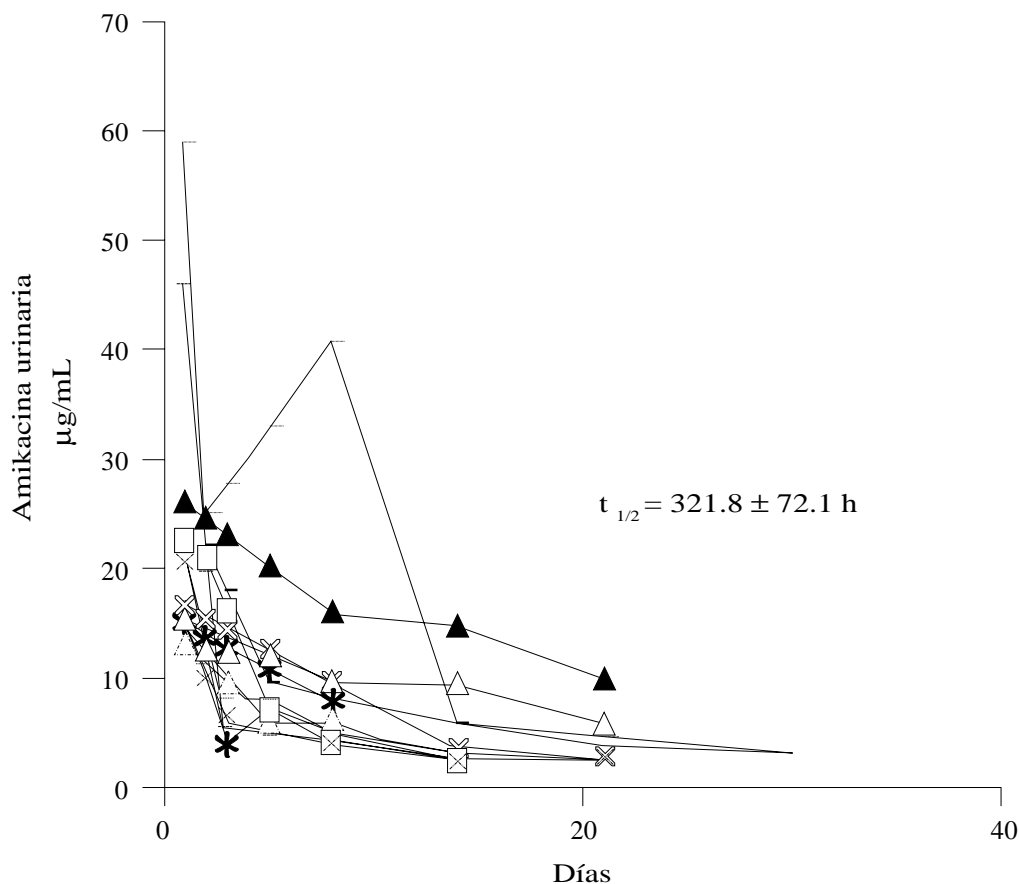
Las constantes séricas como urea, creatinina, sodio, potasio, NUS, y los electrolitos urinarios se muestran en el *cuadro 1*. La dosis e intervalo de dosis fueron establecidas por el médico tratante y se presentan en el *cuadro 2*, así como las concentraciones plasmáticas mínimas ($C_{p_{min}}$) y máximas ($C_{p_{max}}$) de amikacina durante el inicio del tratamiento. Los resultados fueron de 4.82 µg/mL ± 2.5 µg/mL en pacientes que recibieron 12 mg/kg/dosis cada 36 horas, y de 3.3 µg/mL y 4.75 µg/mL en quienes recibieron 12 mg/kg/dosis cada 24 horas y 14 mg/kg/dosis cada 48 horas, respectivamente; las concentraciones máximas ($C_{p_{max}}$) de amikacina fueron de 18.8 µg/mL ± 10.8 µg/mL con dosis de 12 mg/

Cuadro 1. Constantes séricas y urinarias en recién nacidos.

EGC Semanas	Edad posnatal Días	Infectados tratados con amikacina					Niveles séricos		Niveles urinarios	
		U_R	C_R	Na	K	NUS	NaU	KU		
29-35	31.7	33.08	1.025	134.5	4.3	12.6	26.6	22.2		
n = 11	±	±	±	±	±	±	±	±		
$\bar{X} \pm DE$	1.58	23.85	0.3	6.95	0.66	6.4	18.2	22.5		
>35	39.2	39	1.39	141.2	4.02	12	39	12.3		
n = 1										

Cuadro 2. Concentraciones plasmáticas de acuerdo a dosis e intervalo de la administración de Amikacina

Dosis (mg/kg/d) 0	Intervalo (h) 0	Concentración 1er día		Concentración Mitad del Tx		Concentración Final del Tx
		Cp _{máx}	Cp _{mín}	Cp _{máx}	Cp _{mín}	Cp _{mín}
12	36	4.88 ± 2.5	18.8 ± 10.8	5.2 ± 1.31	23.1 ± 8.8	3.08 ± 1.9
12	24	3.3 ± 0.5	15.6 ± 0.45	2.26 ± 0.69	18.65 ± 7.55	2.5 ± 0.92
14	48	4.75 ± 0.6	18.6 ± 0.46	1.85 ± 0.45	16.8 ± 0.65	2.4 ± 0.42

Cp_{máx}: Concentración plasmática máximaCp_{mín}: Concentración plasmática mínima**Figura 1.** Concentraciones de amikacina en orina después de suspendida su administración.

kg/d cada 36 horas y $15.6 \mu\text{g/mL} \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$ con misma dosis cada 24 horas y de $18.6 \mu\text{g/mL} \pm 0.46 \mu\text{g/mL}$ con dosis de 14 mg/kg/d cada 48 horas. Sólo en un caso se observaron niveles altos de amikacina en plasma al inicio del tratamiento (Cp_{mín}: $8.6 \mu\text{g/mL}$ y Cp_{máx}: $39.3 \mu\text{g/mL}$); a este paciente se le suspendió la dosis hasta alcanzar niveles terapéuticos. A todos los pacientes se les calculó la concentración plasmática en estado estacionario (Cpss), y a nueve de ellos las Cpss mín y la Cpss máx estaban dentro del rango terapéutico recomendado y en los tres casos restantes la Cpss estaba alta por lo que se ajustó la dosis. A mitad del tratamiento y al final del mismo, todos los pacientes presentaron concentraciones de amikacina sérica dentro del rango terapéutico esperado.

Los parámetros farmacocinéticos de amikacina calculados se encuentran en el cuadro 3. Encontrándose que la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de amikacina en este estudio fue de $15.5 \text{ h} \pm 4.7 \text{ h}$ con una depuración (Cl) promedio de $0.37 \pm 0.18 \text{ mL/kg/min}$ y la vida media de eliminación de amikacina en orina fue de $321.8 \text{ h} \pm 72.1 \text{ h}$ y una constante de eliminación (Ke) de $0.040 \pm 0.017 \text{ h}^{-1}$.

Las concentraciones urinarias de amikacina en el último día de tratamiento se encontraban por arriba de $20 \mu\text{g/mL}$ y permanecieron por arriba de $10 \mu\text{g/mL}$ aun 10 días posteriores al término del tratamiento. La mayoría de los pacientes presentaron concentraciones de amikacina en orina 20 días después de suspender el tratamiento (Figura 1).

Cuadro 3. Parámetros farmacocinéticos de amikacina en neonatos con diagnóstico de sepsis tratados con amikacina

Parámetro farmacocinético	$\bar{X} \pm DE$
Constante (Ke) h^{-1}	0.040 \pm 0.017
Vida media de eliminación ($t_{1/2}$) hora	15.15 \pm 4.7
Volumen de distribución (Vd) l/kg	0.87 \pm 0.51
Depuración (Cl) mL/kg/min	0.37 \pm 0.18

Discusión

Existen informes que señalan los efectos nefrotóxicos de amikacina después de varios días de tratamiento, y sobre todo cuando los pacientes han recibido tratamiento con aminoglucósidos.¹

Sin embargo, la información de nefrotoxicidad por aminoglucósidos en pacientes recién nacidos de término y prematuros es muy limitada y muchas veces contradictoria, incluso la terapia instituida de acuerdo a la edad gestacional.^{4,14,17} En los recién nacidos la filtración glomerular está disminuida y en la primera semana de vida es aun similar. La valoración de las concentraciones séricas de estos medicamentos desde el primer día de tratamiento es esencial para valorar si éstas van a alcanzar concentraciones dentro del rango terapéutico recomendado y si no se ha alcanzado, se puede valorar qué parámetros farmacocinéticos están afectados para ajustar las dosis y evitar niveles plasmáticos altos o bajos.

En los pacientes estudiados, al final del tratamiento ninguno presentó niveles altos de amikacina en sangre, sin embargo, los niveles de amikacina en orina al término del tratamiento fueron más altos comparados con los de sangre, encontrándose pacientes que mostraron niveles hasta de 58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en el último día de tratamiento y permaneciendo niveles por arriba de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ después de 10 días de finalizado el mismo.

Algunos autores refieren que los efectos de nefrotoxicidad se deben a la acumulación de los aminoglucósidos en las células tubulares renales produciendo una reducción de la actividad de la fosfolipasa lisosomal causando así falla renal.^{2,15-17} Otros autores refieren encontrar aún niveles de amikacina en orina varios días después de terminado el tratamiento los cuales pueden provocar estos efectos adversos, sin embargo, no se cuenta con información acerca de encontrar concentraciones o niveles urinarios de amikacina en rangos que nos indiquen si son altas o no. Por lo tanto, siendo que la amikacina es un fármaco polar, que no se metaboliza, sino que como tal se elimina por orina y en función de que conserva su actividad farmacológica y probablemente su toxicidad, debido a que se deposita principalmente en las células tubulares renales (corteza renal), los niveles urinarios de la misma deben valorarse de manera rutinaria en este tipo de pacientes.

Conclusión

Ante los resultados expuestos, las concentraciones urinarias de amikacina persisten varios días después de suspendido el tratamiento, por lo cual debemos considerar que la medición de amikacina en orina es una técnica no invasiva que nos proporciona informes sobre la presencia de este fármaco activo a nivel renal para orientarnos sobre el tiempo en que se debe evitar la administración de otros medicamentos con efecto nefrotóxico de forma concomitante o para evitar el uso prolongado de los mismos.

Referencias

- Riff L, Schauf V. Use of aminoglycosides in the neonate. *Sem Perinatol* 1982; 6(2): 155-71.
- Murray L, Barclay, Carl MJ, Kirkpatrick, Evan JB. Once daily aminoglycoside therapy: Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(2): 89-98.
- Avalos HL, Salinas RV, Belmont GA. Terapéutica neonatal. *Rev Perinatol* 1997; 12: 20-30.
- Vasilios IG, Styliani A, Vasilios ICH, Zoe LP. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. 1995; 9: 163-6.
- Hardman GJ, Limbird EL. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman and Gilman Vol II 1996.
- Yow MD. An overview of pediatric experience with amikacina. *Am J Med* 1977; 62: 954-8.
- Edwaes CQ, Smith CR, Baughman KL, et al. Concentrations of gentamicin and amikacin in kidneys. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 9: 925-7.
- Eltahawy AT, Bahnassy AA. Aminoglycoside prescription therapeutic monitoring and nephrotoxicity at hospital in Saudi Arabia. *J Chemother* 1996; 8 (4): 278-83.
- Reiffenstein JC, Holme SW, Hottendorf GH, et al. Ototoxicity studies with BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *L Antibiot* 1973; 26: 94-100.
- Bernard B, Abate M, Theilen PF, et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacina. *J Infect Dis* 1997; 135: 925-32.
- Yaffe A. Pediatric pharmacology therapeutic. Principles in practice. WB. Saunders Co; New York: 1992.
- Keynon FC, Knoppert CD. Amikacina pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 256-68.
- Aperia O, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterstrom. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. *Acta Ped Scand* 1981; 70: 183-7.
- Landers S, Berry PL, Kearns GL, Kaplan SL, Rudolph AJ. Gentamicin disposition and effect on development of renal function in the very low birth weight infant. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 285-302.
- Schentag JJ, Sutfin TA, Plaut ME, et al. Early detection on aminoglycoside nephrotoxicity with urinary beta 2 microglobulin. *J Med* 1978; 9: 201-10.
- Schentag JJ. Specificity of renal tubular damage criteria for aminoglycoside nephrotoxicity in critically patients. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 473-83.
- Beck PR, Thomson RB, Chaudhuri AKR. Aminoglycoside antibiotics and renal function: Changes in urinary gamma-glutamyl-transferase excretion. *J Clin Pathol* 1977; 30: 432.