Dibekacina en el tratamiento de infecciones del tracto urinario en niños. Eficacia y Farmacocinética

Valeria Prado,^{1,2} Loreto Peña,² Soledad Tagle,² Antonio Banfi,² y T.M. Ximena Aguirre.³

DIBEKACIN IN URINARY TRACT INFECTIONS OF CHILDREN. EFFICACY AND PHARMACOKINETIC

Twenty inpatients with UTI (Urinary tract infections) mainly caused by unusual organisms were studied. These patients were treated with Dibekacin: 3 mg/kg/day in two intramuscular doses for ten days. Clinical and bacteriological parameters were measured.

In infants all samples were taken by suprapubic vesical aspiration, in children the method employed was a mid stream collection.

In five patients plasma concentrations of Dibekacin were determined by the micromethod of Simon and Ying using *B. Subtilis* as test organism; according to this data, half-life of Dibekacin was calculated.

Clinical-bacteriological improvement was achieved in 70% of patients with UTI. The highest Dibekacin serum concentration was observed at 0.5 hours (3.95 ± 0.79) and T/2 was 3.39 hours.

En nuestro medio hemos observado con profunda inquietud que bacterias Gram negativas como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Salmonella typhimurium* han ido adquiriendo resistencia a los aminoglicósidos, alcanzando cifras verdaderamente alarmantes. Esto cobra mayor importancia en las cepas de origen intrahospitalario.

Considerando que uno de los mecanismos de resistencia de las bacterias Gram negativas frente a aminoglicósidos, se basa en la acción de enzimas que actúan a nivel de los grupos hidroxilos, provocando acetilación, investigadores japoneses,¹ han sintetizado un aminoglicósido derivado de la Kanamicina, la Dibekacina (3', 4', dideoxykanamicina B) que no posee grupos hidroxilos, lo que permitiría evitar la inactivación enzimática. Investigaciones en cobayos han demostrado que la ototoxicidad de la Dibekacina es menor que la de la Gentamicina.²

La actividad in vitro de este aminoglicósido frente a cepas aisladas en nuestro ambiente, ha sido determinado por el método de Kirby-Bauer, observándose una actividad superior a la de Gentamicina y similar a la de Amikacina.³

Tomando en consideración los antecedentes expuestos, el propósito de esta investigación fue evaluar la eficacia tanto clínica como bacteriológica de la Dibekacina en el tratamiento de infecciones del tracto urinario en niños.

Además, en cinco pacientes, se planteó efectuar un análisis farmacocinético de las concentraciones séricas que la Dibekacina alcanza en niños.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Luis Calvo Mackenna que presentaban Infección Urinaria; 10 tenían infecciones por *E. coli*, 7 por *Klebsiella*, 2 por *Enterobacter* y 1 por *Citrobacter*.

a) En diecisiete de estos niños se trataba del primer episodio de Infección Urinaria, en dos de ellos había fracasado el tratamiento previo con Gentamicina. b) Los tres restantes tenían malformaciones urológicas comprobadas y antecedentes de Infecciones Urinarias repetidas. c) El total de pacientes se distribuía en tres escolares, dos preescolares y quince lactantes.

En todos los lactantes la toma de muestras se efectuó mediante punción vesical suprapúbica. En los escolares se recolectó orina miccional de segundo chorro, en forma aséptica.

A cada paciente se le administró Dibekacina sulfato (Dibe M, Lab. Beta), en dosis de 3 mg/kg/día, dividida cada doce horas por vía intramuscular durante diez días.

¹Médico. Unidad de Microbiología. División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Médico. Servicio Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

³Tecnólogo Médico. Unidad de Microbiología. División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Con el objeto de valorar la curación bacteriológica se efectuaron urocultivos con recuento de colonias de control, entre el cuarto y sexto día de tratamiento y 24 a 48 horas después de finalizado. La respuesta observada se catalogó de acuerdo a la siguiente pauta de evaluación como:

a) Muy Buena: Urocultivo de control al 4º - 6º día negativo y urocultivo post-tratamiento negativo.

b) Satisfactoria: Urocultivo positivo al 4º - 6º día y negativo post-tratamiento.

c) Mala: Urocultivos de control al 4º - 6º día y post-tratamiento positivos, o agravamiento de las condiciones generales que obligaron a cambiar tratamiento precozmente.

Se efectuaron los siguientes bioanálisis pre y post-tratamiento: Hemograma, Nitrógeno ureico, Velocidad de eritrosedimentación.

En cada cepa aislada se estudió la sensibilidad in vitro mediante método de difusión (Kirby-Bauer) frente a los siguientes antimicrobianos: Amikacina, Dibekacina, Gentamicina, Cotrimoxazol, Cloramfenicol, Ampicilina y Nitrofurantoina. Además se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de dilución en placa de Dibekacina, Gentamicina y Amikacina frente a las mismas cepas.

En cinco pacientes se determinaron las concentraciones plasmáticas de Dibekacina, mediante el micrométodo biológico de Simon y Yin,⁴ utilizando como cepa standard *Bacillus subtilis* ATCC 6633 y tampón fosfato pH 8 para la dilución del antibiótico y las muestras de sangre.

A cada paciente le fueron tomadas muestras de aproximadamente 0.5 cc de sangre mediante micropunciones del pulpejo o talón con los siguientes intervalos: 0 - 1/2 - 1 - 4 y 6 horas después de la primera administración de Dibekacina intramuscular.

Para el análisis farmacocinético se utilizó el modelo de un compartimiento abierto y a partir de los niveles séricos se determinó la vida media, T/2 que se calculó suponiendo que a los 30 minutos el proceso de absorción había concluido.

Las concentraciones de Dibekacina en los diferentes momentos entre 0.5 y 6 horas caen en una recta: La vida media y la constante de eliminación (Ke) se calcularon de la pendiente de dicha recta ajustada por el método de los cuadrados mínimos.

Se utilizó para los cálculos las siguientes ecuaciones:

a) $C = C_0 e^{-Kt}$, en la cual C es la concentración plasmática en el tiempo t, y K la constante de velocidad de eliminación.

b) $\log C = \log C_0 - \frac{K}{2.3} t$

Esta expresión matemática corresponde a una recta de cuya pendiente puede obtenerse K y del intercepto la concentración inicial C_0 .

En estos cinco pacientes, se estudió la capacidad bactericida del suero, de la muestra tomada a los 30 minutos de la administración del antibiótico, frente a la cepa que provocaba la infección, determinándose el título de inhibición.

Además, se cuantificó de la misma manera, la capacidad inhibitoria de la orina, tomando una alícuota del volumen recolectado después de las doce horas posteriores a la primera dosis de Dibekacina.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la distribución por edad y sexo de los 20 pacientes con Infección Urinaria tratados con Dibekacina. Predominan los lactantes menores de 12 meses y el sexo masculino.

Tabla 1

Distribución por edad y sexo de 20 pacientes con infección urinaria tratados con dibekacina

Edad	N.º de pacientes	Sexo	
		Masculino	Femenino
0-3 meses	8	8	0
3 meses 1 día-12 meses	7	4	3
1 año-6 años	2	0	2
6 años 1 día-13 años	3	1	2
Total	20	13	7

Tabla 2

Etiología bacteriana de infección urinaria en 20 pacientes tratados con dibekacina

Bacterias	Aisladas N.º	Eradicadas N.º
E. Coli	10	9
Klebsiella	7	4
Enterobacter	2	1
Citrobacter	1	1
Total	20	15

En la Tabla 2 aparecen detalladas las bacterias aisladas en los 20 pacientes con Infección Urinaria.

Tabla 3

Sensibilidad *in vitro* (Kirby Bauer) de enterobacterias aisladas de 20 pacientes con ITU* frente a 7 antimicrobianos

Antimicrobiano	Número de cepas sensibles				Total cepas sensibles	
	E. Coli	Klebsiella	Enterobacter	Citrobacter	N.º	%
Dibekacina	9/10	3/7	0/2	0/1	12	60
Amikacina	9/10	6/7	2/2	0/1	17	85
Gentamicina	6/10	2/7	0/2	0/1	8	40
Cotrimoxazol	8/10	4/7	0/2	0/1	12	60
Cloramfenicol	3/10	1/7	0/2	0/1	4	20
Ampicilina	0/10	1/7	0/2	0/1	1	5
Nitrofurantoína	6/10	1/7	1/2	0/1	8	40

*ITU: Infección del tracto urinario.

Tabla 4

CIM en mg x ml de dibekacina, amikacina y gentamicina frente a enterobacterias aisladas de pacientes con ITU*

	<i>E. Coli</i> (10 Cepas)	<i>Klebsiella</i> (7 Cepas)	<i>Enterobacter</i> (2 Cepas)
Dibekacina			
X ± DS	15.31 ± 29.9	34.9 ± 34.8	75.0
Moda	6.25	50.0	---
Cepas sensibles	9/10	3/7	---
Amikacina			
X ± DS	3.43 ± 7.6	1.5 ± 2.13	0.39
Moda	0.78	0.39	---
Cepas sensibles	9/10	7/7	---
Gentamicina			
X ± DS	56.59 ± 49.0	57.39 ± 53.14	100.0
Moda	100.0	100.0	---
Cepas sensibles	5/10	3/7	---

*ITU: Infección del tracto urinario

ria, de las cuales el 75% fueron erradicadas con el tratamiento (15/20).

En la tabla 3 tenemos los resultados del estudio de sensibilidad *in vitro* de las cepas aisladas frente a 7 antimicrobianos por el método de Kirby Bauer. Dibekacina resultó activa frente al 60% de las cepas.

La Tabla 4 registra los promedios de CIM en Mg x ml de Dibekacina, Amikacina y Gentamicina, a las cepas aisladas.

En la Tabla 5 vemos la respuesta bacteriológica al tratamiento con Dibekacina de los 20 pacientes con Infección Urinaria, catalogada según pauta preestablecida, obteniéndose resultados satisfactorios en el 70% de los casos.

Tabla 5

Respuesta clínico-bacteriológica de 20 pacientes con infección urinaria tratados con dibekacina

Respuesta	N.º de pacientes	%
Muy buena	11	55
Satisfactoria	3	15
Mala	6*	30
Total	20	100

*Persistencia 5

*Sobreinfección 1

Tabla 6

Factores presentes en 6 pacientes con infección urinaria con fracaso terapéutico a dibekacina

Paciente	Agente Etiológico	Fracaso Previo con Gentamicina	Cepa Resistente a Dibekacina	Malformación Urológica	Desnutrición Grado II	Prematuridad
1. JS	Klebsiella	*	*	*		
2. CSP	Enterobacter	*	*	*		
3. CSS	E. Coli	*	*			
4. PH (1)	E. Coli				*	*
5. CC	Klebsiella	*	*			*
6. JM	Klebsiella		*		*	

(1) Superinfección por Klebsiella

Tabla 7

Concentraciones Plasmáticas de Dibekacina en niños vía intramuscular, dosis 1.5 mg/kg peso.

Paciente	Edad	Peso KG.	Concentraciones Séricas MCG/ML				
			0 HR.	0.5 HR.	1 HR.	4 HR.	6 HR.
J.S.	2 m	3.27	0.0	2.40	2.50	0.60	---
M.M.	2 m	4.20	0.0	4.45	1.85	---	0.35
R.O.	6 m	4.95	0.0	5.10	3.00	2.58	2.15
M.R.	13 a	29.40	0.0	3.40	2.50	1.98	1.45
R.D.	9 a	27.40	1.1	3.40	5.50	2.00	0.88
$\bar{X} \pm$				3.95 $\pm$	3.07 $\pm$	1.79 $\pm$	1.20 $\pm$
DS				0.79	1.42	0.84	0.77

Vida Media T 1/2 = 3.39 HRS.

$K_e = 0.2043$

Gráfico 1 = Curva de Niveles Plasmáticos

La Tabla 6 analiza algunos factores presentes en los pacientes en los cuales fracasó el tratamiento con Dibekacina.

En la Tabla 7 están expresadas las concentraciones plasmáticas de Dibekacina, obtenidas en 5 pacientes después de la administración de 1.5 mg/kg-p por vía intramuscular. De acuerdo a estos valores la vida media calculada fue de 3.39 horas.

El Gráfico 1 muestra la curva de eliminación de Dibekacina a partir de la 0.5 hora, que cae en una recta cuya pendiente fue ajustada por el método de los cuadrados mínimos.

En la Tabla 8 se expresa la capacidad inhibitoria del plasma, a los 30 minutos de administrada la Dibekacina frente a la cepa que causaba la infección y la capacidad inhibitoria de una alícuota de la orina recolectada durante las doce horas posteriores a la primera dosis del antibiótico. La

correlación con la respuesta observada muestra que títulos superiores a 1/8 en orina significan curación.

Tabla 8

Correlación entre capacidad de inhibición plasmática e inhibición urinaria y respuesta clínico-bacteriológica en 5 pacientes con infección urinaria

Paciente	Título inhibi- ción plasmá- tica plasma = 0.5 h	Título inhibi- ción urinaria x orina 12 h	Respuesta clí- nico bacterio- lógica
J.S.	R	R	Mala
M.M.	1/4	1/8	Muy buena
R.O.	1/4	1/8	Muy buena
M.R.	1/4	1/8	Muy buena
R.D.	R	R	Muy buena

Niveles plasmáticos de DIBEKACINA después de administración I.M.

En la Tabla 9 observamos los promedios de los valores de Hemoglobina y N. Ureico antes y después del tratamiento con DibeKacina, los cuales no muestran diferencias significativas. Lo mismo los valores de la eritrosedimentación.

Tabla 9

Parámetros bioquímicos en 20 pacientes con infección urinaria tratados con DibeKacina

	Pre-tratamiento $\bar{x}$	Post-tratamiento DS $\bar{x}$
Hemoglobina	11.75 $\pm$ 1.84	10.84 $\pm$ 2.12
N. Ureico	11.07 $\pm$ 3.66	11.80 $\pm$ 4.38
V H S	26.27 $\pm$ 28.38	17.27 $\pm$ 13.58

COMENTARIOS

El grupo de pacientes incluidos en nuestro estudio constituía una muestra seleccionada, tanto por

las características de los pacientes (edad y sexo: Cuadro 1) como por las agentes causales de infección urinaria, cuya distribución no es la habitual considerando que la mayoría de los casos (17 de 20) correspondía a un primer episodio de Infección Urinaria.

La elevada resistencia de estas cepas frente a los antimicrobianos señala que constituían verdadero desafío terapéutico (Cuadros 3 y 4). Además en 5 de estos pacientes con Infección Urinaria por Klebsiella, estas cepas fueron adquiridas dentro del ambiente hospitalario. Correlacionando los resultados del estudio de sensibilidad in vitro con la respuesta clínico-bacteriológica, observamos que la actividad in vivo de DibeKacina fue superior a la observada en el laboratorio (Cuadros 3, 4, 5). Considerando estos aspectos, estimados que el 70% de eficacia obtenida con DibeKacina, es satisfactoria, evaluado esto de acuerdo a los criterios de curación bacteriológica preestablecidos. Si nos remitimos solamente a los pacientes

con bacterias sensibles a la Dibekacina, el éxito terapéutico en este grupo fue del 100%.

En 6 pacientes en los cuales el tratamiento con Dibekacina fracasó, es interesante analizar factores del huésped y de los gérmenes: cinco de ellos presentaban Infección Urinaria por bacterias resistentes a Dibekacina cepas que además eran resistentes a otros 6 antibióticos; en 4 de ellos había fracasado el tratamiento previo con Gentamicina. De estos niños, 2 tenían además malformaciones de la vía urinaria y otros dos pacientes eran niños de pre-término con pesos de 1.890 y 2.070 grs. en el momento de la Infección Urinaria. Un paciente prematuro con infección por *E. coli*, sensible a Dibekacina, era un desnutrido grave, con un déficit ponderal de 30% y una cardiopatía congénita compleja, que sufrió una sobreinfección urinaria por *Klebsiella*.

En cuanto a los promedios de las concentraciones plasmáticas de Dibekacina obtenidos, después de la administración de una primera dosis de 1.5 mg/kg IM, éstos resultaron inferiores a los valores obtenidos en adultos, con dosis similares, por otros investigadores,^{5,6} lo que podría explicarse porque dependen del volumen de distribución y éste es superior en los niños, que tienen mayor proporción de agua corporal que los adultos.

Otro aspecto que considerar, es que nosotros utilizamos en nuestros pacientes el micrométodo de Simon y Yin; los datos de los trabajos antes citados fueron obtenidos utilizando otra técnica, aunque la cepa standard en ambos casos es la misma: *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Sería interesante, en estudios posteriores, efectuar determinaciones de niveles plasmáticos con dosis mayor de Dibekacina, ya que considerando la CIM de las cepas, resultaría conveniente tratar de obtener concentraciones más elevadas en plasma puesto que ellas son proporcionales a la dosis,⁵ evaluando los efectos adversos.

La vida media de Dibekacina en nuestros niños (3.39 hrs.), es superior y casi el doble de la obtenida en pacientes adultos con dosis equivalentes,⁵ esto se debería a que está influida principalmente por la depuración y no por los niveles plasmáticos.

Queremos destacar una información que resulta de mucha ayuda para un manejo clínico más racional de pacientes sometidos a terapia antimicrobiana, cual es la determinación de la capacidad bacteriana del plasma y en este caso de la orina, del paciente frente a la cepa que está causando la infección; esto se puede cuantificar y constituye

la curva de inhibición plasmática e inhibición urinaria respectivamente.^{7,8} En general se considera que un título superior a 1/8 asegura un éxito terapéutico, esto se vio corroborado en 4 de los 5 pacientes en los cuales se hizo esta determinación: tres pacientes con título de inhibición plasmática 1/4 inhibición urinaria 1/8 tuvieron muy buena respuesta clínico-bacteriológica, 1 paciente con resistencia plasmática y urinaria resultó fracaso terapéutico. El título inhibitorio de la orina es superior al plasmático debido a que Dibekacina alcanza concentraciones 10 veces superior en orina.^{6,9}

En una paciente no concordó este parámetro ya que tenía resistencia plasmática y urinaria, una infección causada por una cepa de *Enterobacter cloacae*, con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de Dibekacina de 100 mcg/ml, con gran sintomatología clínica y sin embargo tuvo una excelente respuesta clínico-bacteriológica.

En esta paciente, una escolar de 9 años, habría que atribuir su curación principalmente a una buena respuesta inmune y apoyaría esta hipótesis el hecho de que en ella, no habiendo recibido ningún antibiótico previamente, la muestra de plasma obtenida al tiempo 0, mostró 1.1 mcg/ml de actividad antibiótica. Como se utilizó un método microbiológico, esto correspondería a una expresión de la acción bactericida normal del suero de esta paciente probablemente mediada por la acción del complemento frente a la cepa *Bacillus subtilis*. Ha sido demostrado que esta capacidad bactericida del complemento es muy eficiente frente a muchas bacterias Gram negativas.¹⁰

Comparaciones del hemograma, orina sedimentado y *N. ureico*, pre y post-tratamiento no mostraron efectos tóxicos medulares ni a nivel renal, en estos pacientes. Aunque reconocemos que para detectar compromiso renal con mayor exactitud, sería necesario efectuar determinaciones de enzimas urinarias como la N-acetil BD glucosaminidasa, fosfatasa alcalinas y alanina aminopeptidasa, análisis todos ellos que están fuera de nuestras posibilidades; sólo podemos decir que con los controles practicados no observamos toxicidad renal.

CONCLUSIONES

En el grupo de 20 pacientes con Infección Urinaria estudiados, que representaba un desafío terapéutico (edad, malformaciones urológicas y ce-

pas multirresistentes), se obtuvo un 70% de curación clínico-bacteriológica con Dibekacina.

El estudio de sensibilidad *in vitro* efectuado, indicaría que la Dibekacina es más activa que Gentamicina frente a gérmenes Gram negativos aislados de infecciones urinarias y que Amikacina podría ser superior frente a algunas cepas de *Klebsiella*.

La farmacocinética de Dibekacina en niños, mostró concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en adultos, con una vida media superior.

No se observaron efectos adversos con el uso de este antimicrobiano.

AGRADECIMIENTOS

Nuestros sinceros agradecimientos al Dr. Aquiles Arancibia, por su asesoría técnica en los cálculos farmacocinéticos.

RESUMEN

Se estudiaron 20 pacientes con Infecciones Urinarias causadas principalmente por bacterias poco frecuentes en esta patología. Estos pacientes recibieron Dibekacina sulfato 3 mg/kg-p día, en 2 dosis, por vía IM durante 10 días. Se evaluaron en ellos parámetros clínicos y bacteriológicos.

En los lactantes las muestras de orina fueron recogidas mediante punción vesical suprapúbica y en los escolares se tomó orina miccional de segundo chorro.

En 5 pacientes se determinaron las concentraciones plasmáticas de Dibekacina por el micro-método biológico de Simon y Yin.

Se obtuvo mejoría clínico-bacteriológica en el 70% de los pacientes. La concentración plasmática más elevada de Dibekacina se observó a las 0.5 hr. (3.95 ± 0.79) y el T/2 calculado fue de 3.39.

REFERENCIAS

- ¹Umezawa, H., Umezawa, S., Tsuchiya T. and Okazaki Y. 3' 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin resistant *E. coli* and *P. aeruginosa*. *J. Antibiotics* 24 (7) 485-487, 1971.
- ²Nakazawa T., Fukushima K. Auditory effects of a new antibiotic 3', 4'-dideoxykanamycin B in guinea pigs. *Japón. J. Antibiot.* 26 N.º 1, 24-27, 1973.
- ³Montiel, F. Laboratorio de Microbiología del Hospital de la Universidad Católica. Santiago. Comunicación personal, 1980.
- ⁴Simon H. J. and Yin E. J. Microbioassay of antimicrobial agents. *App. Microbiol.* 19: 573-579, 1969.
- ⁵Umemura K., Komiya I. et al. Pharmacokinetics of Dibekacin after intramuscular administration in man. *Japón. J. Antibiot.* 30 (9): 650-657, 1977.
- ⁶Sawae Y., Taki M. and Hata Y. Pharmacokinetics of Dibekacin and its clinical efficacy after intravenous drip infusion. *Japón. J. Antibiot.* 30 (9): 667-671, 1977.
- ⁷Pien F. D., Vosti K. L. Variation in performance of the serum bactericidal test. *Antimicrob. Ag. Chemother.* Vol. 6 N.º 3, 330-333, 1974.
- ⁸Jawetz E. Assay of antibacterial activity in serum. *Amer. J. Dis. Child.* 103: 113-116, 1962.
- ⁹Fuji, R., Hashira S. Dibekacin in children: clinical evaluation and pharmacokinetics. *Current Chemotherapy* 933-935, 1978.
- ¹⁰Ruddy, S., Giglio, I. and Austen K. F. The complement system of man (four parts) *N. Engl. J. Med.* 287: 489-495, 592-596, 642-646, 1972.