Rev. Chil. Pediatr. 61 (2); 86-90, 1990

Influencia de la edad gestacional y maduración renal postnatal en la cinética de gentamicina*

M.C. Fernando Olavarría U.¹; Q.F. Dr. Sc. Humberto Dölz V.²; M.C. Sergio Krause H.¹;
M.C. Fernando Herrmann H.¹; M.C. Mónica Broussain B.³; M.C. Alicia Ide S.³;
E.U. Teresa Torres D.³

Gentamicin pharmacokinetics in term and preterm newborn infants

The current schedule for gentamicin administration to newborn infants, in doses of 2.5 mg/kg every twelve hours during the first week of life was evaluated in pre-term newborns under 35 weeks of gestational age (GA). Pharmacokinetic studies in steady state conditions were performed at the third and seventh days of therapy (periods A and B respectively) in nine pre-term (GA 30 to 34 weeks) and ten full-term newborns. Minimal gentamicin blood concentrations at period A were $1.96 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ in term newborns and $2.51 \pm 0.48 \mu\text{g/ml}$ in pre-term infants ($p < 0.005$) and, at period B, $1.49 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ and 2.33 ± 0.34 respectively ($p < 0.001$). Gentamicin excretion showed good correlations with gestational age ($r: 0.654$; $p < 0.005$) and creatinine clearance ($r: 0.628$; $p < 0.005$). (Key words: gentamicin kinetics, blood levels, pre-term infants, newborn.)

1. Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

2. Instituto de Farmacología, Universidad Austral de Chile.

3. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Valdivia.

* Trabajo realizado con el apoyo de la Dirección de Investigación y Desarrollo, Universidad Austral de Chile. Proyectos: RS 85-13 y S 86-36.

La velocidad de filtración glomerular (VFG) en el recién nacido (RN) es menor que la del adulto, aun cuando se efectúen las correspondientes correcciones por superficie corporal¹. Existe, además, una relación directa entre VFG y edad gestacional (EG), de modo que mientras más inmaduro es el producto menor es su VFG².

Por otra parte, la vida extrauterina impone una serie de cambios funcionales al riñón del RN, que determinan un rápido incremento de la VFG, la cual se duplica al cabo de la segunda semana de vida en el RN de término (RNT) y en menor magnitud en el RN de pretérmino (RNPT)³.

La gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglicósidos que se utiliza frecuentemente en asociación con otros antibióticos en infecciones sospechadas o comprobadas de RN. Su excreción es directamente dependiente de la VFG⁴, por lo cual deberían esperarse variaciones en su farmacocinética con la edad gestacional y tiempo de vida postnatal.

Influyentes agrupaciones médicas de otros países⁵ recomiendan dosis estándar de gentamicina de 2,5 mg x kg de peso, cada 12 horas, para los RN de cualquier edad gestacional (EG) durante la primera semana de vida, disminuyendo el intervalo entre dosis a 2,5 mg x kg cada 8 horas después del séptimo día de vida, independiente de la edad gestacional del RN.

Considerando los antecedentes expuestos, nos propusimos estudiar la farmacocinética de gentamicina en el estado de equilibrio, en poblaciones de RN de distinta edad gestacional, durante el curso de la primera semana de tratamiento, con el objetivo de determinar si el esquema mencionado puede condicionar niveles potencialmente tóxicos en los RN de menor edad gestacional.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 19 RN de ambos sexos, ingresados a la unidad de neonatología del Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Valdivia, entre el 2 de enero y el 30 de septiembre de 1988, con antecedente de rotura prematura de membranas y sospecha de infección ovular, sin evidencia de otras afecciones.

De acuerdo a edad gestacional se conformaron dos grupos de pacientes. El grupo I incluyó 10 RNT (38 a 42 semanas de EG) y el grupo II a 9 RNPT (30 a 34 semanas de EG). La EG fue asignada de acuerdo a la historia menstrual y evaluación pediátrica, según el esquema de Dubowitz y Dubowitz⁶.

Todos los RN ingresaron al estudio antes de las 24 horas de vida. Se excluyeron aquellos cuyas madres habían recibido gentamicina u otro aminoglicósido en las 72 horas previas al parto.

Desde el ingreso, se administró a ambos grupos una dosis de gentamicina de 2,5 mg x kg de peso, cada 12 horas, vía i.m., por un período no inferior a 7 días.

Las concentraciones plasmáticas de gentamicina fueron obtenidas al tercero (período A) y séptimo día (período B) del tratamiento. Ambos periodos son representativos de condiciones aparentes de estado de equilibrio de gentamicina en el plasma. El tercer día se eligió por corresponder a un tiempo aproximadamente 5 veces la vida media esperada (Ej.: $t_{1/2} = 10$ a 15 h) de la fase β de eliminación⁷.

De tal manera, se midieron las concentraciones plasmáticas de gentamicina 0,5 h antes de la sexta dosis i.m. (concentración predosis I) y media hora después de dicha dosis (concentración postdosis I). Igualmente se efectuaron antes de la dosis decimocuarta (concentración predosis II) y después de ella (concentración postdosis II). Las muestras obtenidas fueron congeladas a -20°C y posteriormente analizadas por el método de enzoinmunoensayo en fase homogénea (EMIT®)⁸.

La constante de velocidad de eliminación (K_e) se determinó considerando las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas de gentamicina en base a la siguiente fórmula⁹:

$$K_e = \frac{\ln C_{\text{máx}} / C_{\text{mín}} (h^{-1})}{t}$$

La vida media se determinó de acuerdo a:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 (h)}{K_e}$$

Paralelamente a los estudios farmacocinéticos y en los mismos periodos se evaluó función renal mediante medición de aclaramiento de creatinina, para lo cual se recolectó orina de 24 horas, utilizando recolector autoadhesivo (Turmo®) durante el tercero y séptimo día de tratamiento. Cumplido el tiempo de recolección de orina, se tomó en ambos periodos una muestra de sangre venosa. Las determinaciones de creatinina sérica y urinaria fueron hechas mediante técnica de Jaffé.

El análisis estadístico de los resultados fue practicado en un computador digital 2020. Se utilizó la prueba de Student para muestras pareadas e independientes, además de análisis de correlación de Pearson, fijándose la probabilidad de error en menos de 5%.

RESULTADOS

En las tablas 1 y 2 se comparan los resultados obtenidos para ambos grupos en el periodo A (tercer día de tratamiento) y B (séptimo día de tratamiento) y las diferencias intragrupalas en ambos periodos, respectivamente.

Analizando ambas tablas en conjunto, se observa un valor significativamente más alto para el

Tabla 1
Cinética de gentamicina en RN.
Comparación ambos grupos iguales períodos

	PERIODO A			PERIODO B		
	RNT	p	RNPT	RNT	p	RNPT
Depur. Cr. (ml/min)	6,65 ± 5,59	(< 0,05)	2,16 ± 1,13	13,53 ± 8,61	(< 0,01)	3,28 ± 2,67
Conc. Mín. (µg/ml)	1,96 ± 0,32	(< 0,05)	2,51 ± 0,48	1,49 ± 0,37	(< 0,01)	2,33 ± 0,34
Conc. Máx. (µg/ml)	4,91 ± 0,67	(n.s)	4,96 ± 0,43	4,59 ± 0,59	(n.s)	5,23 ± 0,72
K _e (h ⁻¹)	0,085 ± 0,01	(< 0,01)	0,064 ± 0,01	0,105 ± 0,03	(< 0,01)	0,075 ± 0,01
t 1/2 (h)	8,30 ± 1,09	(< 0,05)	11,40 ± 2,61	6,9 ± 1,6	(< 0,05)	9,50 ± 1,36

Depur. Cr. = Aclaramiento de creatinina. Conc. = Concentración. Mín. = Mínima. Máx. = Máxima. K_e = Constante de eliminación. t 1/2 = vida media.

Cifras expresan promedios ($\bar{X}$) ± desviación estándar (DE).

Tabla 2
Cinética de gentamicina en RN.
Comparación ambos períodos en igual grupo

	GRUPO I RNT			GRUPO II RNPT		
	PERIODO A	p	PERIODO B	PERIODO A	p	PERIODO B
Depur. Cr. (ml/min)	6,65 ± 5,59	(n.s)	13,53 ± 8,61	2,16 ± 1,13	(n.s)	3,28 ± 2,67
Conc. Mín. (µg/ml)	1,96 ± 0,32	(< 0,05)	1,49 ± 0,37	2,51 ± 0,48	(n.s)	2,33 ± 0,34
Conc. Máx. (µg/ml)	4,91 ± 0,67	(n.s)	4,59 ± 0,59	4,96 ± 0,43	(n.s)	5,23 ± 0,72
K _e (h ⁻¹)	0,085 ± 0,01	(< 0,05)	0,105 ± 0,03	0,064 ± 0,01	(n.s)	0,075 ± 0,01
t 1/2 (h)	8,3 ± 1,09	(n.s)	6,9 ± 1,6	11,4 ± 2,61	(n.s)	9,5 ± 1,36

Depur. Cr. = Aclaramiento de creatinina. Conc. = Concentración. Mín. = Mínima. Máx. = Máxima. K_e = Constante de eliminación. t 1/2 = vida media.

Cifras expresan promedios ($\bar{X}$) ± desviación estándar (DE).

aclaramiento de creatinina en RNT que en RNPT en ambos períodos.

Los valores de depuración de creatinina observados al séptimo día fueron mayores que los observados al tercer día para ambos grupos; sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Las concentraciones plasmáticas mínimas de gentamicina en RNT estuvieron, en promedio, por debajo de 2 µg/ml para ambos períodos, no así en RNPT, en que el promedio estuvo sobre los 2 µg/ml en ambos períodos, diferencias que son significativas en cada uno de los períodos.

Analizados individualmente, sólo 2, de los 10 RNT, tuvieron concentraciones mínimas sobre 2 µg/ml en el período A, no existiendo ninguno sobre este nivel en el período B. En cambio, se observaron concentraciones mínimas de gentamicina sobre 2 µg/ml en 8/9 RNPT en el período A y en 7/9 durante el período B.

Las concentraciones plasmáticas máximas de gentamicina no muestran diferencias para el mismo grupo en los distintos períodos, ni tampoco diferencias significativas al comparar ambos grupos en cada uno de los períodos.

La constante de eliminación (K_e) fue significativamente mayor en RNT que en RNPT en ambos períodos. Al comparar los resultados obtenidos para K_e en el período A y B se observó un aumento para ambos grupos, pero no alcanza significación estadística.

En la figura 1 se ilustra la relación entre depuración de creatinina y constante de eliminación (K_e) en el período B, encontrándose una correlación directa y significativa (r: 0,628; p < 0,005).

En la figura 2 se ilustra para igual período la relación entre depuración de creatinina y vida media (t 1/2) de gentamicina, observándose una correlación inversa y significativa (r: -0,567; p < 0,005).

Figura 1: Relación depuración de creatinina y constante de eliminación.

Figura 2: Relación depuración de creatinina y vida media de gentamicina.

Se encontró, además, una correlación directa y significativa entre edad gestacional y K_e ($r: 0,654$; $p < 0,005$) y una correlación inversa y significativa entre edad gestacional y $t_{1/2}$ ($r: -0,654$; $p < 0,005$).

DISCUSION

La dosis sugerida de gentamicina de 2,5 mg/kg cada 12 horas en RN de menos de una semana de vida se ha establecido para lograr concentraciones plasmáticas máximas superiores a 4 $\mu\text{g/ml}$, que estarían sobre la inhibitoria mínima para muchos de los gérmenes Gram negativos responsables de sepsis neonatal y meningitis¹⁰. Por otra parte, tal esquema terapéutico permite obtener concentraciones plasmáticas mínimas menores de 2 $\mu\text{g/ml}$, sobre el cual se asocia, frecuentemente, mayor riesgo de nefrotoxicidad¹¹.

Después de la primera semana de vida se aconseja aumentar la frecuencia de administración de gentamicina a cada 8 horas, basándose en el rápido incremento que experimenta la VFG¹⁰ que lleva a un aumento paralelo de depuración de gentamicina y, de este modo, acorta su vida media.

De acuerdo a nuestros resultados, la dosis recomendada de gentamicina sería apropiada para RNT; sin embargo, en RNPT el hallazgo de concentraciones mínimas superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$ en la mayoría de ellos, observación similar a la descrita previamente por Kildoo⁹, hace conveniente revisar la propiedad de este esquema, especialmente para RNPT de menos de 34 semanas de gestación.

La experiencia descrita por Szeffer¹², utilizando intervalos mayores de 18 horas en RNPT de menos de 35 semanas, con los cuales logra concentraciones máximas superiores a 4 $\mu\text{g/ml}$ y mínimas inferiores a 2 $\mu\text{g/ml}$, señalaría que un incremento en el intervalo entre dosis podría ser la solución. Sin embargo, no está suficientemente claro si las concentraciones mínimas superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$, potencialmente nefrotóxicas en el adulto, lo sean también para el riñón en desarrollo. Experiencias en RN de muy bajo peso con gentamicina en dosis de 2,5 mg/kg en intervalos de 12 y 18 horas mostraron en todos ellos concentraciones mínimas superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$, sin que esto implicase alteración de la función renal, evaluada a través de aclaramiento de creatinina y excreción de $\beta 2$ microglobulina¹³. Estos autores explican la ausencia de toxicidad de tales niveles de gentamicina basándose en que a menor edad gestacional predomina el flujo sanguíneo medular, estando el túbulo proximal cortical en alguna medida protegido. No obstante, se requieren mayores estudios para determinar la validez de tal sugerencia.

La recomendación de acortar los intervalos para dosificación de gentamicina, después de la primera semana de vida, merece también ser comentada. Mientras menor es la edad gestacional, menor es el incremento de VFG observado en la vida extrauterina. En un estudio de RNPT de 28 a 34 semanas se demostró que este cambio no se produce rápidamente en el período postnatal¹⁴, concordando con otras observaciones que demostraron que las diferencias observadas en VFG entre RNPT y RNT se mantienen a lo largo de todo el primer mes de vida³.

En apoyo de lo anterior, en un estudio pros-

pectivo de farmacocinética de gentamicina en RN de muy bajo peso, con dosis estándar de 2 mg/kg cada 24 horas, se lograron concentraciones farmacológicas que no variaban sensiblemente durante todo el primer mes de vida⁹.

En nuestra serie, que tiene la limitación de sólo una semana de seguimiento, las concentraciones mínimas de gentamicina permanecieron, al final del período, en valores superiores a 2 µg/ml en la mayoría de los RNPT.

En base a los resultados obtenidos y mientras no se definan los niveles potencialmente tóxicos de gentamicina para neonatos de diferente edad gestacional, parecería razonable utilizar un intervalo mayor entre las dosis para los RNPT de menos de 34 semanas de gestación, manteniendo este esquema más allá de la primera semana de vida. No obstante, dado que no sólo la edad gestacional incide en la maduración, debería practicarse rutinariamente el control individual de concentraciones mínimas y máximas de gentamicina durante el tratamiento en estos recién nacidos.

RESUMEN

Se evalúa el esquema estándar de gentamicina de 2,5 mg/kg de peso, cada 12 horas, para recién nacidos durante la primera semana de vida, en una población de recién nacidos de pretérmino de menos de 35 semanas de edad gestacional. Se practicaron estudios de farmacocinética en el estado de equilibrio al tercer y séptimo día (períodos A y B, respectivamente) en nueve recién nacidos pretérmino (edad gestacional 30 a 34 semanas) y se compararon los resultados con un grupo control de diez recién nacidos de término. Las concentraciones mínimas fueron, en el período A, $1,96 \pm 0,32$ µg/dl en RNT y $2,51 \pm 0,48$ µg/dl en RNPT ($p < 0,005$) y, para el período B, $1,49 \pm 0,37$ y $2,33 \pm 0,34$ respectivamente ($p < 0,001$). La excreción de gentamicina se correlacionó significativamente con edad gestacional ($r: 0,654$; $p < 0,005$) y con depuración de creatinina ($r: 0,628$; $p < 0,005$). Parece necesario adecuar la dosis de gentamicina para recién nacidos pretérmino de menos de 35 semanas a las limitaciones descritas y conveniente vigilar las concentraciones plasmáticas de este antibiótico.

(Palabras claves: recién nacidos, gentamicina, farmacocinética.)

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar sus agradecimientos al Dr. Luis Barranco C., por su participación en el diseño del proyecto y a la Sra. T.M. Nury Sánchez M., por su colaboración técnica. Así también agradecen a: Laboratorio Schering Co. por la donación del medicamento Gentilyn® Pediátrico; Laboratorio Merck por proveer los medios para determinar concentraciones de gentamicina plasmática y Laboratorio Clínico Valdivia por las determinaciones bioquímicas efectuadas en este estudio.

REFERENCIAS

1. Guignard J.: Renal function in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 777-790.
2. Olavarría F., Krause S., Barranco L., Harding C., López M.: Función renal en recién nacido de término y pretérmino, durante el segundo día de vida. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 39-45.
3. Aperia A., Broberger O., Elinder G., Hering P., Zetterstrom R.: Postnatal development of renal function in pre-term and full-term neonates. *Acta Pediatr Scand* 1981; 70: 183-187.
4. Kaloyanides G., Pastoriza-Muñoz E.: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney International* 1980; 18: 571-582.
5. Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Twenty-first edition, 1988.
6. Dubowitz L., Dubowitz V., Golberg C.: Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1-10.
7. Giacoia G., Gorodisher R.: Pharmacologic principles in neonatal drug therapy. *Clin Perinatol* 1975; 2: 125-135.
8. Kabakoff D., Leung D., Sineh P.: An EMIT® assay for gentamicin. *Clin Chem* 1978; 24: 1055-1059.
9. Kildoo C., Mondanlou H., Komatsu G., Harrison A., Hodding J.: Developmental pattern of gentamicin kinetics in very low birth weight (VLBW), sick infants. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 345-356.
10. McCracken G., Jones L.: Gentamicin in the neonatal period. *Amer J Dis Child* 1970; 120: 524-533.
11. Schentag J., Cumbo T., Jusko W., Plant M.: Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *J Am Med Ass* 1978; 240: 2067-2069.
12. Szeffer S., Wynn R., Clarke D., Buckwald Sh., Shen D., Schentag J.: Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in pre-term and term neonates. *J Pediatr* 1980; 97 (2): 312-315.
13. Landers S., Berry P., Kearns G., Kaplan S., Rudolph A.: Gentamicin disposition and effect on development of renal function in the very low birth weight infant. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 285-302.
14. Arant B.: Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978; 92: 705-712.