

Monitorización de niveles séricos de gentamicina en neonatos. Utilidad para el ajuste de dosis

R. García-Delgado¹, A. Sánchez-Romero¹, R. Tébar-Gil², A. Marco-Macián³

Resumen. *Objetivos:* Confirmar la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina en neonatos y establecer una orientación sobre su pauta de dosificación.

Material y métodos: Se estudiaron 89 neonatos tratados con gentamicina, con edades gestacionales comprendidas entre 25 y 41 semanas, edad posnatal entre 1 y 30 días y peso entre 600 y 4.400 g. La dosis media fue de $2,45 \pm 0,4$ mg/kg/dosis. Los grupos se estratificaron según la edad gestacional (en menores de 34, 34 a 37 y mayores de 37 semanas) y la edad postnatal (en mayores y menores de 7 días).

Resultados: La vida media ($t_{1/2}$) disminuyó significativamente ($p < 0,01$) en los diferentes grupos de edad. El volumen de distribución (V) presentó un ligero descenso en función de la edad gestacional que no fue significativo. Los resultados sugieren que las dosis empleadas en mg/kg fueron suficientes para alcanzar concentraciones séricas pico (Cmax) potencialmente terapéuticas. Sin embargo, los intervalos de administración deberían modificarse dependiendo de los grupos de edad, para permitir que los niveles valle (Cmin) bajen hasta valores considerados como terapéuticos.

Conclusiones: Se recomienda un intervalo de 24 h para los pretérminos con edad postnatal inferior a 7 días, y de 12 h en el resto.

An Esp Pediatr 1997;46:47-52.

Palabras clave. Neonatos; Gentamicina; Monitorización de niveles séricos.

showed a slight decrease corresponding to the gestational age, but this was not significant. The results suggest that the dosages applied in mg/kg were sufficient to attain potentially therapeutic peak blood levels (Cmax). However, the dosage should be administered at different intervals according to the age groups in order to allow the trough levels (Cmin) to come down to values which are considered to be therapeutic.

Conclusions: An interval of 24 hours is recommended for preterm babies with a postnatal age of less than 7 days and an interval of 12 hours for the remainder of the infant population.

Key words: Neonates. Gentamicin. Monitoring of serum concentrations.

Introducción

La sepsis bacteriana neonatal es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en recién nacidos (RN), siendo el bajo peso al nacer el factor asociado más importante, particularmente cuando es inferior a 1.000 g⁽¹⁻³⁾.

La gentamicina es un antibiótico de uso frecuente en las infecciones por gérmenes Gram (-) y en la sospecha de sepsis neonatal. Numerosos estudios han observado una gran variabilidad interpacientes, respecto a la vida media ($t_{1/2}$) y el volumen de distribución (V) de la gentamicina, en este grupo de edad (para revisión ver Paap y cols.⁽⁴⁾). Esto resulta en unas dosis recomendadas más elevadas en mg/kg por dosis e intervalos de administración más prolongados⁽⁵⁾, teniendo presente que probablemente habrá que acortarlos durante el curso del tratamiento al mejorar la maduración renal en los días sucesivos de vida⁽⁶⁾.

Los RN parecen presentar una mayor resistencia a la toxicidad de los aminoglucósidos (AMG), si bien éste es un tema controvertido por la dificultad en encontrar parámetros que midan la toxicidad renal, ya que la medición de la creatinina sérica en este grupo de edad tiene escaso valor predictivo⁽⁷⁾.

Finalmente, se ha observado la aparición de toxicidad por concentraciones séricas elevadas de gentamicina, principalmente en los neonatos de bajo peso, baja edad gestacional, baja edad postnatal o baja edad postconcepcional⁽⁸⁾. Aunque se han propuesto algunos esquemas de dosificación para prematuros y RN, frecuentemente van a dar lugar a concentraciones séricas supra o subterapéuticas^(9,10). Por este motivo, la monitorización de niveles séricos de AMG continúa siendo el método más eficaz y seguro de controlar el tratamiento con estos antibióticos^(11,12).

MONITORING OF GENTAMICIN SERUM CONCENTRATIONS IN NEONATES. USEFULNESS IN ADJUSTMENT OF DOSAGE

Abstract. *Objective:* The objective of this study was to confirm the variation of the pharmacokinetic parameters of gentamicin in neonates and to establish guidelines for a dosage regimen.

Patients and methods: A study was made of 89 neonates being treated with gentamicin. The gestational ages ranged from 25 to 41 weeks and the postnatal age between 1 and 30 days. Weights were between 600 and 4,400 grams. The average dose was 2.45 ± 0.4 mg/kg/dose. Groups were established according to gestational age (under 34 weeks, 34-37 weeks and over 37 weeks) and postnatal age (over and under 7 days old).

Results: The elimination half-life ($t_{1/2}$) was significantly reduced ($p < 0.01$) in the different age groups. The distribution volume (V)

¹Unidad de Farmacología Clínica, ²Servicio de Pediatría, ³Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Albacete.

Correspondencia: Rafael García-Delgado. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General de Albacete. C/ Hermanos Falcó s/n. 02006 Albacete.

Recibido: Febrero 1996

Aceptado: Noviembre 1996

Tabla I Distribución general del número de pacientes, peso, dosis empleadas, vida media ($t^{1/2}$) y volumen de distribución (V) en función de la edad gestacional y con edad posnatal inferior a 7 días

Edad gestacional (semanas)	Nº casos	Peso (kg) media \pm DE	Dosis (mg/kg/dosis) media \pm DE	* $t^{1/2}$ (h)	**V (l/kg)
< 34	21	1,5 \pm 0,5	2,7 \pm 0,6	9,6 \pm 4,2	0,5 \pm 0,2
34-37	22	2,3 \pm 0,6	2,4 \pm 0,3	6,8 \pm 2,5	0,5 \pm 0,1
> 37	21	3 \pm 0,6	2,4 \pm 0,3	5,4 \pm 2	0,4 \pm 0,1

* $p < 0,01$. **no significativo

Tabla II Distribución general del número de pacientes, peso, dosis empleadas, vida media ($t^{1/2}$) y volumen de distribución (V) en función de la edad gestacional y con edad posnatal superior a 7 días

Edad gestacional (semanas)	Nº casos	Peso (kg) media \pm DE	Dosis (mg/kg/dosis) media \pm DE	* $t^{1/2}$ (h)	**V (l/kg)
< 34	6	1,5 \pm 0,5	2,2 \pm 0,2	5,1 \pm 2	0,3 \pm 0,1
34-37	4	2,1 \pm 0,5	2,5 \pm 0,4	5,6 \pm 1,5	0,5 \pm 0,1
> 37	15	3,3 \pm 0,6	2,4 \pm 0,2	3,7 \pm 1,6	0,4 \pm 0,1

* $p < 0,05$. **no significativo

Así, el presente estudio se plantea como objetivos fundamentales los siguientes:

- Confirmar la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina en un grupo no seleccionado de neonatos y prematuros, tratados con dosis estándar de dicho antibiótico.
- Establecer una orientación sobre la pauta de dosificación que permita alcanzar concentraciones séricas de gentamicina más eficaces y seguras.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en un grupo de pacientes que fueron ingresados en la Unidad de Neonatos del Hospital General de Albacete entre abril de 1991 y diciembre de 1993, a los que se prescribió tratamiento con gentamicina.

Las dosis empleadas se establecieron según el criterio del médico prescriptor. La dosis media fue de $2,45 \pm 0,4$ mg/kg/dosis por vía intravenosa (rango 1,4 a 4,2). La determinación de niveles séricos se solicitó en todos los casos cuando llevaba más de 2 días en tratamiento con lo que, probablemente, el estado de equilibrio ya se había alcanzado. Se recogieron los siguientes datos: edad gestacional, edad posnatal y peso. El rango de edad gestacional estuvo entre 25 y 41 semanas ($35,6 \pm 4,1$ semanas), el de edad posnatal entre 1 y 30 días ($7,8 \pm 7$ días) y el de peso en el momento del tratamiento entre 600 y 4.400 g (2.400 ± 900 g).

Se establecieron estratificaciones por grupos de edad: en mayores y menores de 7 días de edad posnatal y, en función de la edad gestacional, en menores de 34, de 34 a 37 y mayores de 37 semanas.

Se recogieron dos muestras en capilares de vidrio para hematocrito sin anticoagulante; la primera (nivel valle o Cmin) ob-

tenida alrededor de 15 a 30 minutos antes de la administración del antibiótico, y la segunda (nivel pico o Cmax) a los 20 a 30 minutos de finalizada la infusión intravenosa de dicho antibiótico.

La administración fue realizada con jeringa en infusión corta de alrededor de 10 minutos; se diluyó en suero fisiológico con una concentración de 0,5 mg de gentamicina/ml. El espacio muerto del sistema de infusión se consideró despreciable.

El método de ensayo fue el inmunoensayo de polarización fluorescente (TDx Abbott); el coeficiente de variación intraensayo fue inferior al 6% para las concentraciones comprendidas entre 1 y 8 μ g/ml.

Los rangos considerados como terapéuticos fueron de 5 a 10 μ g/ml para la Cmax, y de 0,5 a 2 μ g/ml para la Cmin. Los parámetros $t^{1/2}$ y V se calcularon asumiendo un modelo de cinética monocompartmental, de eliminación constante y en estado de equilibrio⁽¹³⁾.

Como métodos estadísticos se emplearon el coeficiente de correlación, el test de la t de Student y el test de la U de Mann-Whitney cuando las varianzas muestrales no eran homogéneas. Los valores se dan como media \pm desviación estándar. Se consideró significativo un nivel de confianza mayor del 95% ($p < 0,05$). El programa informático utilizado fue SPSS PC+.

Resultados

1. Características generales de la población estudiada

Se incluyeron un total de 89 neonatos (50 varones). La distribución en los diferentes grupos de edad que se establecieron, los pesos, dosis empleadas y parámetros farmacocinéticos se recogen en las tablas I y II.

2. Hallazgos sobre la $t^{1/2}$

Tabla III Distribución general del número (%) de casos que alcanzaron los diferentes valores para las concentraciones séricas valle (Cmin) y pico (Cmax) en función de la edad gestacional y con edad postnatal inferior a 7 días

Edad gestacional (semanas)	Nº casos	Cmin (µg/ml)			Cmax (µg/ml)		
		< 0,5 n (%)	0,5-2 n (%)	> 2 n (%)	< 5 n (%)	5-10 n (%)	> 10 n (%)
< 34	21	0	6 (28,6)	15 (71,4)	1 (4,8)	16 (76,2)	4 (19)
34-37	22	0	12 (54,5)	10 (45,5)	1 (4,5)	20 (91)	1 (4,5)
> 37	21	1 (4,8)	15 (71,4)	5 (23,8)	1 (4,8)	18 (85,7)	2 (9,5)

Tabla IV Distribución general del número (%) de casos que alcanzaron los diferentes valores para las concentraciones séricas valle (Cmin) y pico (Cmax) en función de la edad gestacional y con edad postnatal superior a 7 días

Edad gestacional (semanas)	Nº casos	Cmin (µg/ml)			Cmax (µg/ml)		
		< 0,5 n (%)	0,5-2 n (%)	> 2 n (%)	< 5 n (%)	5-10 n (%)	> 10 n (%)
< 34	6	0	2 (33,3)	4 (66,7)	0	4 (66,7)	2 (33,3)
34-37	4	0	2 (50)	2 (50)	0	4 (100)	0
> 37	15	0	13 (86,7)	2 (13,3)	3 (20)	10 (66,7)	2 (13,3)

Se observó una correlación inversa y estadísticamente significativa entre la $t^{1/2}$ y la edad gestacional ($r=-0,52$; $p<0,01$), la edad postnatal ($r=-0,36$; $p<0,01$) y el peso corporal ($r=-0,56$; $p<0,01$). Cuando se estratificaron en función de la edad gestacional y postnatal, la $t^{1/2}$ disminuyó de forma significativa en el grupo de los menores de 7 días ($p<0,01$; Tabla I); en el grupo de los mayores de 7 días el descenso fue menor, aunque estadísticamente significativo ($p=0,03$; Tabla III) y más acusado en los neonatos a término (> 37 semanas de edad gestacional).

3. Hallazgos sobre el V

Las correlaciones entre el V y tanto la edad gestacional ($r=-0,16$), como la edad postnatal ($r=-0,2$) o el peso ($r=-0,14$) fueron escasas y sin significación estadística. Asimismo, como puede observarse en las tablas I y II, hubo modificaciones del V entre los distintos grupos de edad que tampoco fueron significativas.

4. Hallazgos sobre los rangos terapéuticos

La Cmin presentó una correlación negativa y estadísticamente significativa con la edad gestacional ($r=-0,37$; $p<0,01$) y con el peso ($r=-0,48$; $p<0,01$), pero no con la edad postnatal ($r=-0,15$; n.s.).

Asimismo, cabe destacar que del total de casos estudiados, un 42,7% tenían una Cmin potencialmente tóxica (> 2 µg/ml). Cuando se estratificaron en función de la edad gestacional, en el grupo de los menores de 7 días de edad postnatal (Tabla III) el porcentaje de Cmin supratrapéuticas fue elevado en los me-

nores de 34 semanas (71,4%), y disminuyó a medida que aumentó la edad gestacional. Resultados similares se observaron en el grupo de los mayores de 7 días (Tabla IV).

Respecto a la Cmax, con las dosis medias empleadas ($2,45 \pm 0,4$ mg/kg/dosis), en la mayoría de los casos se alcanzó el rango terapéutico independientemente del grupo de edad estudiado (Tablas III y IV); no obstante, en los dos neonatos menores de 34 semanas en los que el intervalo empleado fue de 24 h, la dosis se aumentó a 3,2 mg/kg/dosis.

5. Hallazgos sobre el intervalo de administración

El intervalo más empleado fue el de 12 horas en un 73% de los casos, seguido del de 8 h (20,2%). En dos casos (2,3%) se empleó inicialmente el intervalo de 18 h, y en tres (3,4%) el de 24 h.

Por grupos de edad, los intervalos de administración usados fueron:

A. Menores de 7 días de edad postnatal.

A.1. Menores de 34 semanas de edad gestacional:

- El intervalo de 12 h se empleó en 18 casos de los cuales 14 (77,7%) alcanzaron Cmin supratrapéuticas.

- El intervalo de 24 h se usó en dos casos y en ambos la Cmin fue terapéutica.

A.2. De 34 a 37 semanas de edad gestacional:

- En 20 casos se empleó el intervalo de 12 h o menos, de los cuales en 10 (50%) las Cmin fueron terapéuticas.

A.3. Mayores de 37 semanas de edad gestacional:

- En 20 casos se utilizó el intervalo de 12 h o menos, alcanzando C_{min} terapéuticas en 15 (75%).

B. Mayores de 7 días de edad postnatal.

B.1. Menores de 34 semanas de edad gestacional:

- De los seis casos estudiados, en dos las C_{min} fueron terapéuticas (1 con un intervalo de 8 h y el otro de 12 h) y en cuatro, supraterapéuticas (3 con intervalo de 12 h y 1 de 8 h).

B.2. De 34 a 37 semanas de edad gestacional:

- De los cuatro casos, en dos se observaron C_{min} terapéuticas (en ambos casos el intervalo fue de 12 h) y en dos, supraterapéuticas (1 de 8 h y el otro de 12 h).

B.3. Mayores de 37 semanas de edad gestacional:

- De los 15 casos estudiados, en 13 (86,6%) la C_{min} fue terapéutica con un intervalo de 12 h o menos y en dos, supraterapéutica (en ambos casos el intervalo fue de 8 h).

Discusión

1. Hallazgos sobre la vida media ($t_{1/2}$)

La $t_{1/2}$ es dependiente del V y del aclaramiento (Cl) y puede ser calculada por la ecuación $t_{1/2}=0,693 \times V/Cl$. Cambios en la $t_{1/2}$ durante el período neonatal pueden ser debidos a las modificaciones de estos parámetros; sin embargo, aunque el V disminuye durante los primeros 7 días de vida postnatal, este descenso es escaso, y es el aumento importante del Cl por el proceso de maduración renal, el que da lugar a los cambios apreciables en la $t_{1/2}$ durante los distintos períodos de vida⁽⁴⁾. Dicha maduración renal no sólo va a ser dependiente de la edad gestacional, sino también de la postnatal⁽⁶⁾.

La $t_{1/2}$ presentó una buena correlación tanto con la edad gestacional como con el peso corporal y, en menor grado, con la edad postnatal que, no obstante, fue estadísticamente significativa. Asimismo, la $t_{1/2}$ disminuyó significativamente con el aumento de la edad gestacional cuando se hicieron las diferentes estratificaciones por grupos de edad (Tablas I y II). Estos hallazgos pueden ser comparables a los de Kasik y cols.⁽¹⁴⁾, si bien dichos autores observan la correlación con la edad posconcepcional y no con la gestacional. Por otra parte, Szeffler y cols.⁽¹⁵⁾ encontraron que el descenso y la variabilidad en la $t_{1/2}$ es mucho más llamativo cuando se estratifican en función de la edad gestacional, hecho que también se produjo en el presente estudio.

Finalmente, se puede observar en la tabla II que los valores de $t_{1/2}$ en los prematuros con más de 7 días de edad postnatal son muy similares a los de los neonatos a término en el grupo con una edad postnatal inferior a 7 días (Tabla I). Este hecho puede ser debido a que el desarrollo de la filtración glomerular se incrementa con rapidez entre las semanas 20 a 35 de gestación, y también madura de forma importante durante las 2 primeras semanas de vida postnatal, siendo en este período la rapidez de maduración semejante en neonatos a término y en prematuros⁽¹⁶⁾.

2. Hallazgos sobre el V

Los aminoglucósidos se distribuyen fundamentalmente en el líquido del espacio extracelular, siendo dicho espacio proporcionalmente muy superior en los neonatos en comparación con otros grupos de edad. Por ello, el volumen aparente de distribución en los neonatos puede llegar a ser hasta el doble que en otros niños de mayor edad o en los adultos⁽⁶⁾. El líquido extracelular tiende a disminuir a medida que aumenta la edad postnatal, lo que puede atribuirse a cambios en los líquidos corporales, a la diuresis y a las pérdidas insensibles que se producen en las primeras semanas de vida⁽⁴⁾.

En el presente estudio, se produjo un descenso en el V a medida que fue avanzando la edad gestacional entre los menores de 7 días (Tabla I); en cambio, entre los mayores de 7 días los resultados fueron más variables (Tabla II). En cualquier caso, las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística, lo que es coincidente con los hallazgos de Pons y cols.⁽¹⁷⁾

Se observó una pobre correlación entre el V y la edad gestacional, la edad postnatal y el peso. Watterberg y cols.⁽⁵⁾ obtienen resultados similares y comentan que este hecho no es más que otro dato que confirma la gran variabilidad en la farmacocinética de la gentamicina, y reinciden en la necesidad de la monitorización de niveles séricos en algunos neonatos recibiendo tratamiento con aminoglucósidos.

Por todo lo anterior, a la hora de establecer las pautas de dosificación de los aminoglucósidos en neonatos, se debe tener en cuenta que el aumento del V obliga a usar dosis más elevadas en mg/kg para alcanzar C_{max} adecuadas, y la $t_{1/2}$ alargada exige un aumento del intervalo de administración para permitir que la C_{min} caiga hasta valores inferiores a 2 $\mu\text{g/ml}$.

3. Hallazgos sobre los rangos terapéuticos

De forma global, se observaron C_{min} potencialmente tóxicas ($> 2 \mu\text{g/ml}$) en el 42,7% de los casos. Debe destacarse el porcentaje tan elevado de casos con C_{min} supraterapéuticas en los menores de 34 semanas de edad gestacional (Tablas III y IV). Estos resultados son coincidentes con los observados por De Cos y cols.⁽⁸⁾ y Szeffler y cols.⁽¹⁵⁾.

Asimismo, se observó una mejor correlación de la C_{min} con la edad gestacional y con el peso que con la edad postnatal, hecho también constatado por De Cos y cols.⁽⁸⁾; estos autores piensan que podría ser atribuido a la edad postnatal baja en la mayoría de los pacientes y a la influencia simultánea de la edad gestacional.

En resumen, las C_{min} obtenidas dependen de la vida media y del intervalo de administración; puesto que la primera es tanto más elevada cuanto menor es la edad gestacional, el intervalo de administración deberá alargarse, como ya se comentó anteriormente, para evitar que las C_{min} se mantengan por encima de los valores considerados como terapéuticos. Por su parte, la C_{max} alcanzada fue terapéutica en un porcentaje elevado de los casos independientemente de la edad gestacional, lo que sugiere que las dosis empleadas fueron correctas y no requieren grandes cambios; no obstante, cabe destacar que cuando el intervalo se amplió a 24 h, las dosis se aumentaron a 3,2 mg/kg/dosis.

Esto podría sugerir la necesidad de dosis más elevadas para alcanzar el rango terapéutico cuando se aumenta el intervalo de administración.

4. Hallazgos sobre el intervalo de administración

El parámetro farmacocinético en el que se debe basar el intervalo de administración es la $t_{1/2}$. Cuando se alcanza una C_{max} en valores terapéuticos, se necesita un tiempo de, aproximadamente, 3 vidas medias para permitir que dicha concentración descienda hasta un nivel considerado terapéutico para una C_{min} (menor de 2 $\mu\text{g/ml}$). Así pues, cabía esperar que entre los menores de 7 días y con una edad gestacional inferior a 34 semanas, que es el grupo donde los valores de $t_{1/2}$ fueron más elevados (Tabla I), un intervalo de 12 h fuera corto (C_{min} suprateapéutica en el 77,7% de los casos). Asimismo, en los neonatos a término, al disminuir los valores de $t_{1/2}$, el mismo intervalo de 12 h dio valores de C_{min} terapéuticos hasta en el 75% de los casos.

En los mayores de 7 días, las estratificaciones por edad gestacional registraron pocos casos entre los prematuros y, en consecuencia, los resultados obtenidos con los diferentes intervalos de administración tienen menor valor. Sin embargo, si se observa nuevamente la $t_{1/2}$ (Tabla II), en ambos grupos de prematuros el valor es muy similar al obtenido en los neonatos a término menores de 7 días (Tabla I); se podría concluir que si para éstos un intervalo de administración de 12 h sería suficiente, también lo podría ser para los prematuros mayores de 7 días.

Finalmente, queda claro que en el grupo de mayores de 7 días y con edad gestacional superior a 37 semanas, la $t_{1/2}$ es la más corta y el intervalo de 12 h suficiente, obteniéndose C_{min} terapéuticos en el 86,6% de los casos.

De Cos y cols.⁽⁸⁾ concluyen que en neonatos menores o iguales a 32 semanas de edad gestacional deberían emplearse dosis de 2,5 mg/kg cada 24 h junto a la monitorización de niveles. López-Samblas y cols.⁽¹⁸⁾ consideran oportuno el ajuste del intervalo entre dosis en función de la edad postconcepcional; ellos emplean un intervalo de 24 h para menores de 30 semanas y de 18 h para 30 a 37 semanas obteniendo un 90% de los pacientes con C_{min} menores de 2 $\mu\text{g/ml}$. Sin embargo, concluyen que como otras guías de dosificación empírica, este protocolo no sustituye un seguimiento adecuado que incluye la monitorización de niveles séricos de gentamicina. En el presente estudio no se considera oportuno estratificar en función de la edad postconcepcional porque durante la primera semana de edad postnatal se produce un aumento en la velocidad de maduración renal que modificaría los parámetros farmacocinéticos. Es por esto que la edad postconcepcional podría no ser un buen indicador del aclaramiento de los aminoglucósidos, especialmente durante la primera semana de vida postnatal; debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes valorados se encuentra entre los menores de 7 días de edad postnatal.

Szefler y cols.⁽¹⁵⁾ también observaron la necesidad de intervalos superiores a 12 h cuando la edad gestacional fue inferior a 35 semanas; ellos obtuvieron un 21% de casos por encima de

2 $\mu\text{g/ml}$ en la C_{min} con intervalos de 18 h. Por otra parte, también encontraron que aunque el neonato tuviera una edad postnatal superior a 7 días, tiempo en el que se supone que la función renal aumenta o mejora, si éstos tenían una edad gestacional inferior a 34 semanas, el empleo de intervalos inferiores a 12 h predisponía a la obtención de C_{min} superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$. Resultados similares encuentran Edwards y cols.⁽¹⁰⁾, recomendando intervalos de 24 h para menores de 28 semanas de edad gestacional, de 18 h para los de 29 a 35 semanas y de 12 h para mayores de 36 semanas. Estos autores estudian neonatos con una edad postnatal inferior a 7 días; en consecuencia, los resultados del presente estudio son coincidentes para ese mismo grupo de edad. Por otra parte, y también coincidiendo con Szefler y cols.⁽¹⁵⁾, en este trabajo tampoco se recomienda el empleo de intervalos de administración inferiores a 12 h aunque la edad postnatal sea mayor de 7 días. En el presente estudio, el intervalo de administración de 18 h se empleó en tan sólo dos casos. Aunque no se pueden sacar resultados concluyentes, dicho intervalo, probablemente, no aporte beneficios respecto al de 24 h para el grupo de los menores de 35 semanas. Por otra parte, la necesidad de administrar el antibiótico en horarios cambiantes puede resultar confuso para el personal encargado de su aplicación.

5. Conclusiones

1. Las dosis de 2,5 mg/kg/dosis, en principio, no hay que modificarlas, ya que el V prácticamente no varió hasta que la edad postnatal fue superior a 7 días y, por otra parte, las C_{max} alcanzadas fueron terapéuticas en un porcentaje elevado de los casos. No obstante, en las situaciones en que se utilice un intervalo de administración de 24 h, probablemente sería conveniente un aumento (3 a 3,5 mg/kg/dosis) para obtener C_{max} más elevadas.

2. La $t_{1/2}$ disminuyó de forma importante a medida que fue aumentando la edad gestacional en el grupo de los menores de 7 días de edad postnatal; dicho descenso fue menos acusado en los mayores de 7 días. Estos datos permiten hacer una estimación inicial del intervalo de administración que debería ser de:

- a) Veinticuatro horas en los menores de 37 semanas de edad gestacional y con una edad postnatal inferior a 7 días.
- b) Doce horas en los demás grupos de edad.

3. En cualquier caso, se aconseja la monitorización de niveles séricos de gentamicina a las 48 h del inicio del tratamiento, dada la gran variabilidad de los valores observados en este grupo de población, para tratar de ajustar las dosis en función de los resultados obtenidos y de la localización y gravedad del cuadro infeccioso.

Bibliografía

- 1 Feigin RD, Adcock RL, Miller DJ. Postnatal bacterial infection. En: Fanaroff A, Martin R (eds). Neonatal-Perinatal Medicine: disease of the fetus and infant (5ª ed). Mosby, 1992; págs. 619-661.
- 2 Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington J, Klein JO (eds). Infections disease of the fetus and newborn infant (3ª ed.). Philadelphia: WB Saunders, 1990; págs. 601-656.

- 3 Leonard MB, Koren G, Stevenson DK, Prober CG. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:282-286.
- 4 Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;**19**:280-318.
- 5 Watterberg KL, Kelly HW, Angelus P, Backstrom C. The need for a loading dose on gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit* 1989;**11**:16-20.
- 6 Faura C, Azanza JR, Honorato J. Farmacocinética de los aminoglicósidos en neonatos. *Rev Esp Quimioterap* 1989;**2**:207-208.
- 7 Rajchgot P, Prober CG, Soldin S, Perlman M, Good F, Harding E, Klein J, MacLeod S. Aminoglycoside-related nephrotoxicity in the premature newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1984;**35**:394-401.
- 8 De Cos MA, Gómez-Ullate J, Gómez F, Armijo JA. Time course of trough serum gentamicin concentrations in preterm and term neonates. *Clin Pharmacokinet* 1992;**23**:391-401.
- 9 Mulhall A, De Louvois J, Hurley R. Incidence of potentially toxic concentrations of gentamicin in the neonate. *Arch Dis Child* 1983;**58**:897-900.
- 10 Edwards C, Low DC, Bissenden JG. Gentamicin dosage for the newborn. *Lancet* 1986;**1**:508-509.
- 11 Faura CC, Feret MA, Horga JR. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a new regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther Drug Monit* 1991;**13**:268-276.
- 12 Carlstedt BC, Uaamnuichai M, Day RB, Bowman L, Brater DC. Aminoglycoside dosing in pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1989;**11**:38-43.
- 13 Sawchuk RJ, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharmacol* 1976;**4**:183-195.
- 14 Kasik JW, Jenkins S, Leuschen MP, Nelson RM. Postconcepcional age and gentamicin elimination half-life. *J Pediatr* 1985;**106**:502-505.
- 15 Szeffler SJ, Wynn RJ, Clarke DF, Buckwald S, Shen D, Schentag JJ. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestacional age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980;**97**:312-315.
- 16 Guignard JP, John EG. Función Renal en el lactante prematuro de tamaño minúsculo. *Clin Perinatol* (ed esp) 1986;**2**:405-431.
- 17 Pons G, d'Athis P, Rey E, de Lauture D, Richard MO, Badoual J, Olive G. Gentamicin monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 1988;**10**:421-427.
- 18 López-Samblas AM, Torres CL, Wang H, Feuer WJ, Goldberg RN. Effectiveness of a gentamicin dosing protocol based on postconcepcional age: comparison to published neonatal guidelines. *Ann Pharmacother* 1992;**26**:534-538.