

# AMIKACINA: MONITOREO EN PACIENTES CON INFECCIONES POR BACILOS GRAM NEGATIVOS

Libardo Hernández E.\*  
Fortunato Ospina P.\*  
Leonardo Puerta.\*

## RESUMEN:

Se seleccionaron 30 pacientes infectados por bacilos Gram (-) sensibles a la Amikacina. Los microorganismos se identificaron por Enterotubo y OXIFERM. La sensibilidad se determinó por el método de Kirby Bauer. Los niveles séricos se cuantificaron por Inmuno Análisis Enzimático Homogéneo, la evaluación de la terapia se efectuó de acuerdo con la respuesta clínica y bacteriológica.

Bajo las condiciones del presente estudio la Amikacina presentó una respuesta bacteriológica buena erradicando el 76.3% de los microorganismos y una eficacia clínica del 90.6%, siendo un 100% en el caso de infecciones urinarias. Se encontró respuesta favorable en infecciones del tracto respiratorio y cuatro casos de heridas infectadas por *Serratia marcescens*. En todos los pacientes mantuvieron niveles séricos promedios máximos de  $23.3 \pm 5.2$  y mínimos no mayores de 7.6 mcg/ml.

Hubo necesidad de ajustar la dosificación en 6 pacientes por subdosificación y en los pacientes con insuficiencia renal. El antibiótico fue bien tolerado en el conjunto de los pacientes y no se observaron reacciones de nefrotoxicidad. Se concluye que el monitoreo de los niveles séricos de AMIKACINA proporciona una guía segura para el establecimiento del régimen de dosificación y su uso racional.

## SUMMARY:

Thirty infected patients with Gram negative bacille, sensitive to amikacine were selected. The microorganisms were identified by means of Enterotube and Oxiferm methods and the sensitivity was established by the method of Kirby Bauer. The seric levels were measured by homogeneous enzymatic Immune analysis. The therapeutic evaluation was performed in according to the clinic and bacteriological responses.

In the present study the amikacine showed a good bacteriological response, with 76,3% m-croorganisms eradication and 90,8% of clinical efficacy being 100% in the case of

urinary tract infections. A favorable response was observed in patients with respiratory tract infections and in four cases of wounds infected with *Serratia marcescens*. In all the patients the serum levels ranged from  $23.3 \pm 5.2$  to 7.6 mcg/ml.

It was necessary to readjust the dose in six patients as a consequence of low dosage and in those patients with renal insufficiency. The antibiotic was well tolerated by all patients and did not show any nephro or ototoxicity it was concluded that the monitoring of the serum level of the amikacine gives a safe guide for establishment of the rule of the dosage and its rational use.

## INTRODUCCION

La amikacina es un aminoglucósido semisintético derivado de la Kanamicina (1); su espectro de actividad incluye especies de klebsiella, proteus enterobacter, pseudomonas, acinetobacter, E. coli y *Serratia marcescens* (2,3,4), además es activa contra la mayoría de cepas resistentes a kanamicina, gentamicina y tobramicina (5,6); se ha reportado eficacia en el tratamiento de pielonefritis, neumonía, infección urinaria crónica, infecciones de heridas, huesos, peritonitis, entre otras (7,8,9,10).

La amikacina no es modificada por la mayoría de enzimas que inactivan a los aminoglucósidos; se ha hallado que las 10 enzimas que inactivan a los aminoglucósidos sólo dos atacan la amikacina; las enzimas AAC-6' y AAD-4' tienen capacidad modificadora sobre la amikacina en los bacilos gram negativos (6,11,12); el principal mecanismo de resistencia a la amikacina se debe a la mutación en la bacteria que produce disminución de la permeabilidad de la membrana al paso del antibiótico (6,11,13). Organismos multi resistentes comparten este mecanismo, el cual se ha asociado con el alto nivel de resistencia cruzada a los otros aminoglucósidos entre las cepas resistentes a amikacina (5,11,14,15).

Después de la administración intramuscular o intravenosa los niveles séricos máximos se alcanzan ge-

\* Clínica San Pedro Claver, ISS. Dpto. de Farmacia U.N. Bogotá, Colombia.

neralmente a la hora 916,17,18); al administrar dosis de 7,5 mh/kg se han reportado niveles séricos máximos promedios de 26,8 y 22,8 mcg/ml (19,20).

La amikacina tiene un volumen de distribución entre 17 y 30 litros/100 kg (18,21,22) y se une en proporción despreciable a las proteínas plasmáticas (21). El paso a través de la barrera hematoencefálica no es suficiente para producir concentraciones terapéuticas en el fluido cerebroespinal después de una inyección IV o IM (10,23).

Se elimina principalmente por filtración glomerular sin sufrir metabolismo y se recupera en la orina durante las primeras 24 horas entre el 85 y el 94% de una dosis administrada (18, 21, 24); se han reportado concentraciones urinarias entre 75,4 y 168 mcg./ml. durante las 24 horas posteriores a la administración de una dosis de 500 mg. en adultos (25).

La vida media plasmática de la amikacina en humanos con función renal normal es de 1.4 a 2.3 horas y la depuración plasmática se ha calculado entre el 70 y el 83% de la depuración de creatinina (19, 22, 24, 26).

Los pacientes presentan un alto grado de variabilidad en los niveles séricos máximos con una misma dosis y en la velocidad de eliminación de amikacina debido a factores que afectan el volumen de distribución del fármaco tales como edema, ascitis y derrame pleural, estados que expanden el volumen de distribución produciendo como consecuencia niveles séricos más bajos mientras que, en pacientes deshidratados y en obesos el volumen de distribución está reducido, alcanzándose niveles séricos más altos con las dosis recomendadas (27, 28).

Se presenta acumulación del fármaco en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (17, 24); por el contrario, en pacientes con gran superficie corporal quemada se ha reportado mayor depuración del fármaco, necesiéndose dosis mayores que las usuales para lograr niveles séricos terapéuticos.

Dentro de los principales efectos secundarios asociados con el uso de la amikacina están el deterioro de la función renal, los efectos sobre la función vestibular y auditiva y el bloqueo neuromuscular (29, 30, 31); como reacciones adversas menos frecuentes se ha hallado aumento de las transaminasas y fosfatasa alcalina, hipersensibilidad y náuseas (8, 23, 29, 32). La ototoxicidad y nefrotoxicidad causada por la amikacina se ha correlacionado con disfunción renal previa, deshidratación, terapia concomitante con diuréticos mayores, tratamientos por más de 10 días, terapia previa con otros antibióticos aminoglucósidos, dosis totales mayores de 15 gramos, niveles séricos máximos mayores de 30 mcg/ml. y edad del paciente (27, 30, 32, 33).

El índice terapéutico estrecho y la pobre predictibilidad de las concentraciones séricas, debido a la variabilidad en la farmacocinética son las principales razo-

nes para el monitoreo de los niveles séricos de amikacina (34, 35); fuentes potenciales de error existen cuando las dosis son estimadas a partir de la función renal (17, 21, 24, 36), por lo cual el control de los niveles séricos se recomienda para asegurar una dosificación adecuada en pacientes en tratamiento con este antibiótico, especialmente en aquellos con insuficiencia renal, con quemaduras, con diálisis, edad avanzada y con infecciones severas (27, 37).

La dosis recomendada en pacientes con función renal normal es de 15 mg/kg/día, dividida en dos o tres aplicaciones (35, 38); se han propuesto varios regímenes de dosificación para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (36, 37, 38, 39). Los regímenes de dosificación propuestos utilizan nomogramas los cuales se fundamentan en fórmulas donde se toma el volumen de distribución como constante (37, 39), pero cambios importantes en este se pueden presentar durante el tratamiento y aún cuando se use la posología recomendada se producen variaciones en los niveles séricos esperados debido a factores como: deshidratación, formación de un tercer espacio, obesidad, gran superficie corporal quemada, entre otros (27, 28, 40), por lo tanto, la mejor guía de dosificación se basa en el control de los niveles séricos, cuyo objetivo es aumentar la eficacia terapéutica y disminuir los riesgos de toxicidad.

## MATERIALES Y METODOS

### 1. Población de Estudio

Se seleccionaron 30 pacientes: 20 hombres y 10 mujeres, hospitalizados en la Clínica San Pedro Claver, UPI-03, del ISS, los cuales debían ser mayores de 15 años y presentar infección comprobada por bacilos gram negativos sensibles a la amikacina.

Se excluyeron: mujeres embarazadas, pacientes alérgicos a la amikacina y pacientes con infección por bacilos gram-negativos sensibles a la amikacina que estaban recibiendo un antibiótico diferente pero eficaz contra los microorganismos aislados.

Los pacientes seleccionados se sometieron a un protocolo de estudio que incluyó las siguientes pruebas antes, durante y al finalizar la administración del fármaco: aislamiento, identificación y sensibilidad de los microorganismos infectantes, determinación de transaminasas (SGOT y SGPT), bilirrubinemia, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, nitrógeno ureico, cuadro hemático, uroanálisis y función renal, así como, control diario de la evolución de la infección, interrogatorio y vigilancia especial acerca de síntomas y signos sobre el octavo par.

### 2. Administración de la amikacina

La amikacina se administró por vía intravenosa a 10 pacientes y por vía intramuscular a 20 pacientes.

Para la administración IV, el medicamento se disolvió en 50 a 100 ml. de solución isotónica de cloruro de sodio, dextrosa o solución de Ringer y se aplicó en infusión lenta por 30 minutos.

El tratamiento con amikacina se inició con una dosis de 500 mg. cada 12 horas en 27 pacientes y con 250 mg. cada 12 horas en 3 pacientes. El ajuste de la dosificación a cada paciente se hizo con base a que los niveles séricos de amikacina deberían estar máximos entre 20 y 30 mcg./ml. y mínimos entre 1 y 8 mcg./ml. No se administraron dosis diarias mayores a 1.500 mg. ni tratamientos por más de dos semanas.

Para el ajuste de la dosificación se tuvo en cuenta los niveles séricos logrados con la dosificación inicial, la función renal y el estado de infección del paciente. Cuando los niveles séricos de amikacina fueron inferiores a los deseados, se aumentó la dosis diaria acortando el intervalo de aplicación de 12 horas a 8 horas o aumentando la dosis aplicada y manteniendo igual el intervalo de aplicación; en pacientes con disfunción renal se amplió el intervalo de aplicación a 24 horas.

### 3. Pruebas microbiológicas

Los microorganismos se aislaron de material biológico por siembra en agar Mac Conkey y agar sangre; las muestras de orina se sembraron en medio para recuento directo de colonias Urobacter<sup>R</sup> y se incubaron a 37°C por 24 horas. La identificación final se realizó mediante pruebas de citocromo oxidasa con tiras Pathotec CO<sup>R</sup>, siembras en Enterotube II<sup>R</sup> (41) y en Oxi/ferm tube<sup>R</sup> (42), pruebas de hidrólisis de gelatina, crecimiento a 42°C y movilidad. La sensibilidad se determinó por el método de difusión de disco en agar según procedimiento del National Committee Clinical Laboratory Standars (NCCLS), (43) basado en el método de Bauer (44).

### 4. Control de los niveles séricos de amikacina

A todos los pacientes se les determinó un nivel sérico máximo y un nivel sérico mínimo con la primera dosis. A los pacientes con función renal normal se les determinó además el nivel máximo y el nivel mínimo a la tercera dosis (segundo día de tratamiento) y al quinto día del tratamiento; a los pacientes con disfunción renal se les determinó, además, el nivel mínimo a la 2ª dosis, doce horas después de la administración y niveles mínimo y máximo al 5º día del tratamiento. A los pacientes a quienes se les modificó los regímenes de dosificación inicial se les determinaron los niveles máximos y mínimos a la 2ª dosis del nuevo régimen propuesto.

La cuantificación de los niveles séricos se realizó por el método de inmuno análisis enzimático homogéneo. EMIT<sup>R</sup> (45-46).

## EVALUACION DEL TRATAMIENTO

La evaluación del tratamiento con amikacina se efectuó de acuerdo con las respuestas clínica y bacteriológica.

- I. Para la respuesta bacteriológica se tuvo en cuenta:
  1. *Persistencia*: Cuando el microorganismo infectante original estuvo presente en el sitio de la infección durante y después de la terapia.
  2. *Eradicación*: Cuando los cultivos fueron negativos al término de la terapia.
- II. La respuesta clínica fue evaluada así:
  1. *Curación*: Cuando los síntomas y signos de la infección desaparecieron y el microorganismo infectante fue erradicado.
  2. *Mejoría*: Se consideró mejoría cuando:
    - 2.1. Los signos de la infección disminuyeron, pero presentó persistencia del microorganismo infectante original o se presentó superinfección.
    - 2.2. Cuando los signos de la infección disminuyeron y el paciente murió durante el tratamiento por otras causas.
- III. *Falla*: Cuando no hubo mejoría en los signos y síntomas de la infección, además, de la persistencia del patógeno o si la infección contribuyó a la muerte.

Para la evaluación de la toxicidad y reacciones adversas, los pacientes fueron interrogados específicamente sobre: tinnitus, sensación de aumento de presión en los oídos, mareo, hipoacusia, vértigo, ataxia y se analizaron los resultados de las pruebas de laboratorio. Los exámenes de Laboratorio post-tratamiento se realizaron transcurridos por lo menos 48 horas después de la última dosis de amikacina.

## RESULTADOS Y DISCUSION

La amikacina se administró a un grupo de 30 pacientes con diferentes tipos de infección, conformado por 24 hombres y 6 mujeres, con edades comprendidas entre 16 y 75 años, promedio de  $43.7 \pm 18.4$  y peso entre 37 y 80 kg. promedio de  $56 \pm 10.3$  kg.

Se trataron 32 infecciones, con predominio de las infecciones de la piel y tejidos blandos, (12 casos), seguido de las infecciones del tracto urinario (10) casos, absceso abdominal (4 casos), infección del tracto respiratorio (4 casos) e infección de los huesos (2 casos). A dos pacientes se les trató dos tipos de infección al mismo tiempo.

23 pacientes habían recibido terapia antimicrobiana previa a la administración de la amikacina, siendo los antibióticos más usados: la gentamicina y la peni-

cilina. Varios pacientes padecían de enfermedad subyacente tales como: insuficiencia cardíaca, hidronefrosis, paraplejía, artritis, diabetes mellitus e isquemia de miembros inferiores, entre otras: 4 pacientes padecían disfunción renal.

Previo el uso de la amikacina se aislaron e identificaron 38 patógenos en el sitio de la infección, siendo el de mayor incidencia la *Escherichia coli*. Véase tabla No. 1.

La respuesta bacteriológica estuvo dada en 29 microorganismos erradicados (76.3%). Véase tabla No. 2. La respuesta clínica a la amikacina fue adecuada, obteniéndose curación en 21 casos (65.6%) y mejoría en 8 casos (25%) con una eficacia del 90.6% (tabla No. 3). En esta tabla también podemos observar que en los pacientes con infecciones urinarias se obtuvo un 100% de eficacia, presentándose en algunos casos curación al 5º día del tratamiento. Resultados similares han sido reportados (47) aún con dosis diarias de 9 mg/kg y niveles séricos de 11.2 mcg./ml. relacionando estos hallazgos con las altas concentraciones del antibiótico en orina (18.25). Es importante resaltar la respuesta favorable en infecciones del tracto respiratorio y en los 4 casos de heridas infectadas por *Serratia marcescens* donde la amikacina tuvo una alta eficacia.

En cinco pacientes se presentó recaída o sobreinfección al discontinuar el tratamiento, a pesar del control favorable de la infección durante el uso de la amikacina. Tal situación puede estar relacionada con la naturaleza de la infección y la enfermedad subya-

cente, por ejemplo, en absceso abdominal donde los resultados no fueron satisfactorios, la deficiencia de oxígeno y el aumento de acidez en este tipo de infecciones, son factores que disminuyen la actividad antibacteriana de los aminoglucósidos.

La falla en el tratamiento se presentó en pacientes debilitados y en estado avanzado de la infección, quienes habían sido tratados previamente con otros antibióticos sin haber obtenido resultados favorables.

Veintiseis pacientes con función renal normal recibieron una dosificación inicial de amikacina que varió de 6.2 a 10.4 mg/kg. cada 12 horas, promedio de  $8.3 \pm 1.2$  mg/kg; con la primera administración se alcanzaron niveles séricos máximos de amikacina entre 14.0 y 31.4 mcg/ml, promedio  $23.3 \pm 5.2$  mcg/ml. y niveles séricos mínimos no mayores de 7.6, promedio de  $1.8 \pm 1.6$  mcg/ml. (Véase tabla No. 4). Estos niveles séricos máximos de amikacina son inferiores a los reportados por Meyer, R. y colaboradores (10), por Lewis R. y colaboradores (20) y similares a los de Mathias, R. y colaboradores (19) en trabajos donde se administraron 7.5 mg/kg de amikacina.

A un grupo de seis pacientes con función renal normal se les inició el tratamiento con dosis diarias promedio de  $15.6 \pm 2.8$  mg/kg. obteniéndose niveles séricos máximos de  $19.3 \pm 3$  mcg/ml. y mínimos de  $0.6 \pm 0.3$  mcg/ml. en las primeras 48 horas. En estos pacientes las dosis aumentaron a  $24.5 \pm 4.2$  mg/kg., alcanzándose niveles séricos máximos de  $26.1 \pm 3.3$  mcg/ml. y mínimos de  $4.8 \pm 2.2$  mcg/ml. mantenién-

T A B L A No. 1

BACTERIAS AISLADAS E IDENTIFICADAS EN 30 PACIENTES PREVIO AL USO DE AMIKACINA

<i>Escherichia coli</i>	14
<i>Proteus mirabilis</i>	4
<i>Serratia marcescens</i>	4
<i>Klebsiella ozaenae</i>	3
<i>Pseudomonas putida</i>	3
<i>Citrobacter freundii</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>

**TABLA No. 2**  
**RESPUESTA BACTERIOLOGICA A LA AMIKACINA**

	No.	%
ERRADICACION	29	76.3
PERSISTENCIA	5	13.1
SIN EVALUACION	4	10.5
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	

**EVALUACION DE LA RESPUESTA CLINICA A LA AMIKACINA EN LAS INFECCIONES TRATADAS**

TIPO DE INFECCION	No.	RESPUESTA CLINICA		
		Curación	Mejoría	Falla
Piel y Tejido Blando	12	7	3	2
Tracto Urinario	10	10		
Abseco Abdominal	4		3	1
Tracto Respiratorio	4	3	1	
Tejido Oseo	2	1	1	
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>21(65.6%)</b>	<b>8(25.%)</b>	<b>3(9.4%)</b>

Nota: Eficacia = Curación + Mejoría = 90.6 %

dose en esta forma los niveles terapéuticos recomendados.

El otro grupo de pacientes con función renal normal recibió una dosis diaria promedio de  $16.9 \pm 2.3$  mg/kg alcanzándose niveles séricos máximos promedios de  $25.1 \pm 3.7$  mcg/ml. y mínimos de  $2.7 \pm 1.2$  mcg/ml. en las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento.

En las figuras No. 1 y 2 se muestra la distribución de los niveles séricos de amikacina en las primeras 48 horas en los dos grupos de pacientes con función renal normal; podemos observar que al comparar los niveles séricos máximos y mínimos en las primeras 48 horas presentan diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de Student.

El conjunto de los pacientes con función renal normal, una vez ajustada la dosificación, recibió dosis diarias de amikacina entre 12.5 y 29.4 mg/kg. con un promedio de  $18.6 \pm 4.1$  mg/kg (Veáse figura No. 3) con la cual se alcanzaron en estado de equilibrio niveles séricos máximos de  $26.1 \pm 3.0$  mcg/ml y niveles mínimos de  $3.5 \pm 1.5$  mcg/ml. 23 pacientes recibieron dosis diarias de 15.4 y 29.4 mg/kg, con promedio de  $19.4 \pm 3.9$  mg/kg, divididas en dos o tres aplicaciones; en ningún paciente se presentó acumulación del fármaco ni niveles séricos máximo superiores a 32 mcg/ml. ni niveles mínimos superior a 10 mcg/ml.

Los cuatro pacientes con disfunción renal recibieron una dosis inicial promedio de  $7.3 \pm 0.7$  mg/kg obteniéndose niveles séricos máximos de  $23.5 \pm 3.1$  mcg/ml. y niveles mínimos a las 12 horas de la admi-

nistración, de  $8.8 \pm 0.4$  mcg/ml con producción de acumulación del fármaco; el establecimiento del intervalo de dosificación en 24 horas produjo niveles séricos máximos de  $27.0 \pm 2.7$  mcg/ml. y mínimos de  $5.9 \pm 1.4$  mcg/ml. (Veáse tabla No. 5).

Bajo las condiciones del presente estudio la amikacina presentó respuesta favorable sobre el 90.6% de

las infecciones tratadas producidas por bacilos gram negativos, fue bien tolerada por los pacientes y no se presentaron reacciones de oto y nefrotoxicidad; en 4 pacientes se presentó aumento en los valores de SGOT, en 5 se presentó aumento en SGPT, en 2 aumento de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubinemia, reacciones asociada al uso de la amikacina reportados en otros estudios (18, 31).

**TABLA No. 4**

**NIVELES SERICOS DE AMIKACINA EN PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL.**

CASO	VIA ADM.	PESO (Kg)	CREATININA SERICA mg/100 ml	DOSIS DIARIA (mg/Kg)	NIVEL SERICO mcg/ml			
					Primera dosis		Dosis Multiple **	
					Max.	Min.	Max.	Min
2	IM	63	0.8	15.8	26.7	3.5	28.3	3.3
4	IM	59	1.1	16.9	28.6	2.4	25.6	3.4
5	IM	37	1.0	13.4 ( 20.2)*	23.5	1.0	28.2	6.3
6	IM	55	0.7	18.2	31.4	1.2	29.9	3.2
7	IM	63	0.8	15.8	23.8	2.1	23.8	2.1
8	IV	65	1.0	15.4 ( 23.1)*	23.5	0.6	27.5	3.6
10	IM	38	0.6	13.1 ( 26.2)*	15.8	1.0	20.7	1.9
11	IM	58	0.7	17.2	17.1	1.9	23.2	2.2
12	IM	64	1.3	15.6	24.2	3.7	27.3	4.7
13	IM	60	0.9	16.6	21.1	1.5	23.2	2.3
14	IV	40	0.6	12.5	16.0	1.1	20.3	3.9
15	IV	56	0.7	17.8	30.2	0.8	30.2	2.2
16	IM	51	0.7	19.6	25.1	0.5	25.1	2.0
17	IM	48	0.9	20.8	25.9	1.3	26.5	1.8
18	IV	60	0.8	16.6	22.1	1.4	24.9	2.5
19	IV	64	0.8	15.6	21.1	4.3	27.9	6.1
20	IM	48	0.7	20.8	21.5	1.0	25.0	2.7
21	IV	51	0.5	19.6 ( 29.4)*	17.0	N.D	23.2	3.8
22	IM	55	0.7	18.1	30.2	2.0	30.4	2.7
23	IM	49	1.0	20.4	27.4	7.6	24.3	3.4
25	IV	68	1.0	14.7	29.1	2.0	20.4	2.6
26	IM	57	1.2	17.2	29.7	2.0	29.8	2.9
27	IM	76	0.9	13.1 ( 19.7)*	14.5	N.D.	28.0	5.4
28	IM	52	0.7	19.2 ( 28.8)*	20.9	1.0	29.0	8.1
29	IV	63	0.9	15.8	26.1	1.8	28.1	3.0
30	IM	80	1.1	12.5	14.0	4.3	21.0	4.7

\* Dosis Modificada, ND = Nivel no Detectado

\*\* Dosis Múltiple: corresponde al promedio de las determinaciones realizadas en el estado estacionario.

FIG 1: Distribución de los niveles séricos máximos de Amikacina, en pacientes con función renal normal.

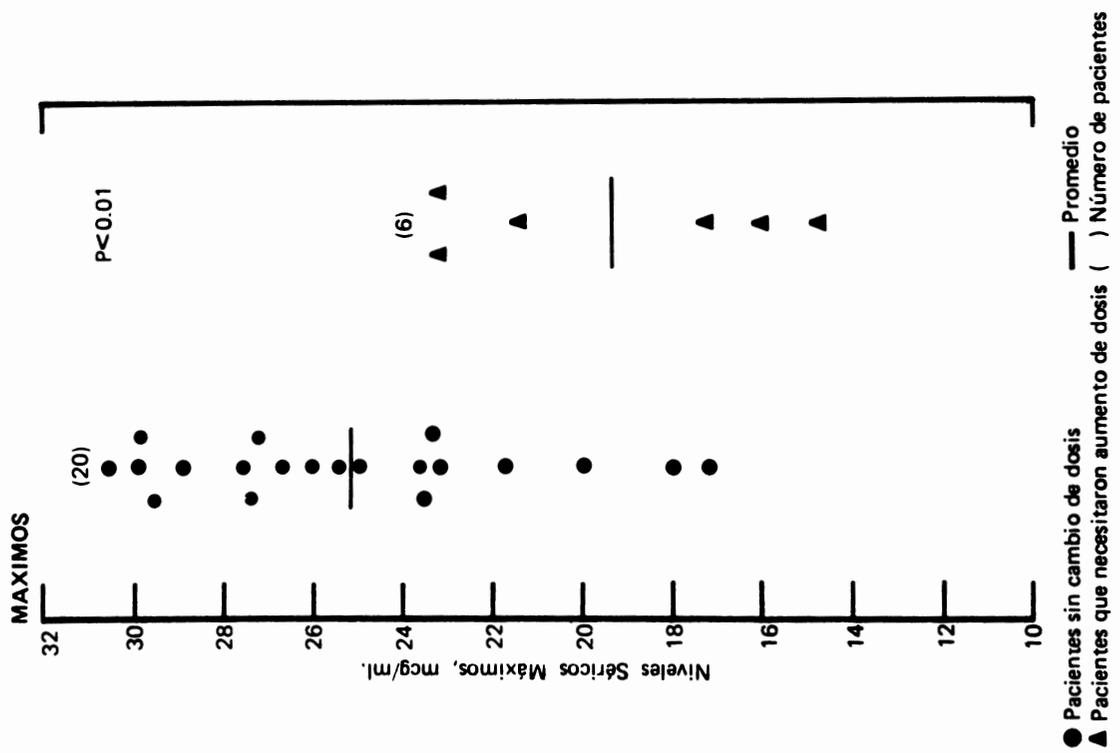


FIG. 2: Distribución de los niveles séricos mínimos de Amikacina, en pacientes con función renal normal.

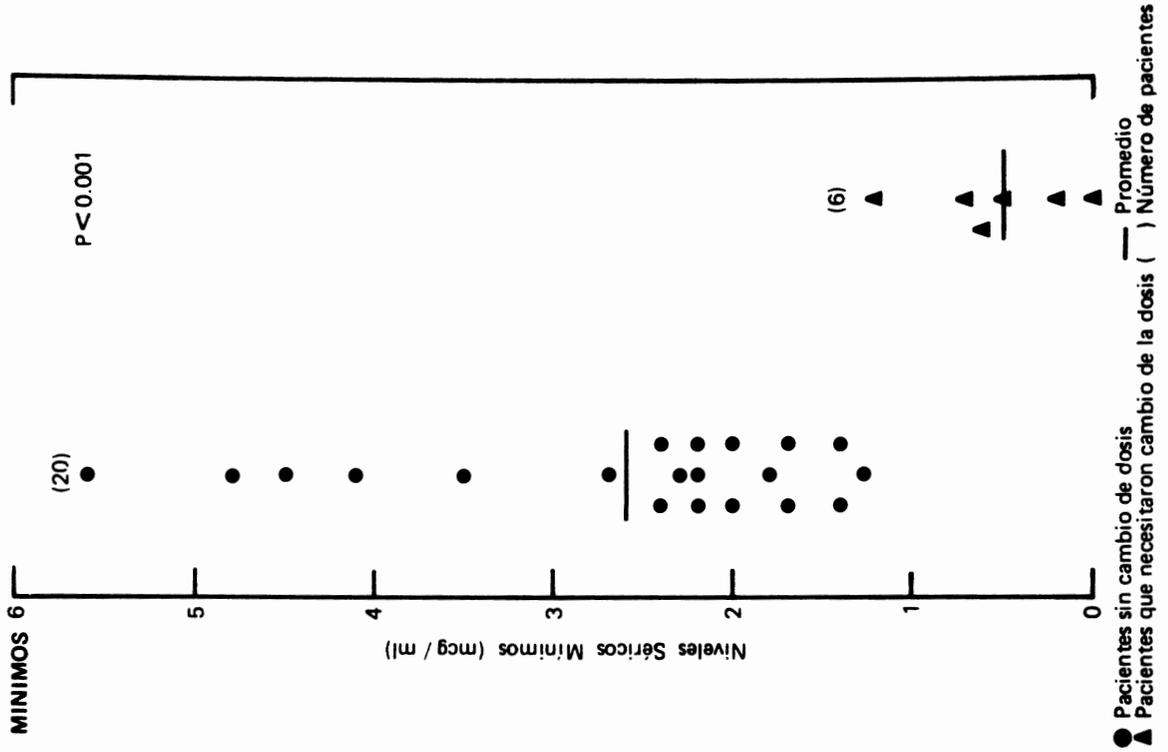


Fig. 3: DOSIS DIARIA DE AMIKACINA PARA MANTENER NIVELES SERICOS TERAPEUTICOS

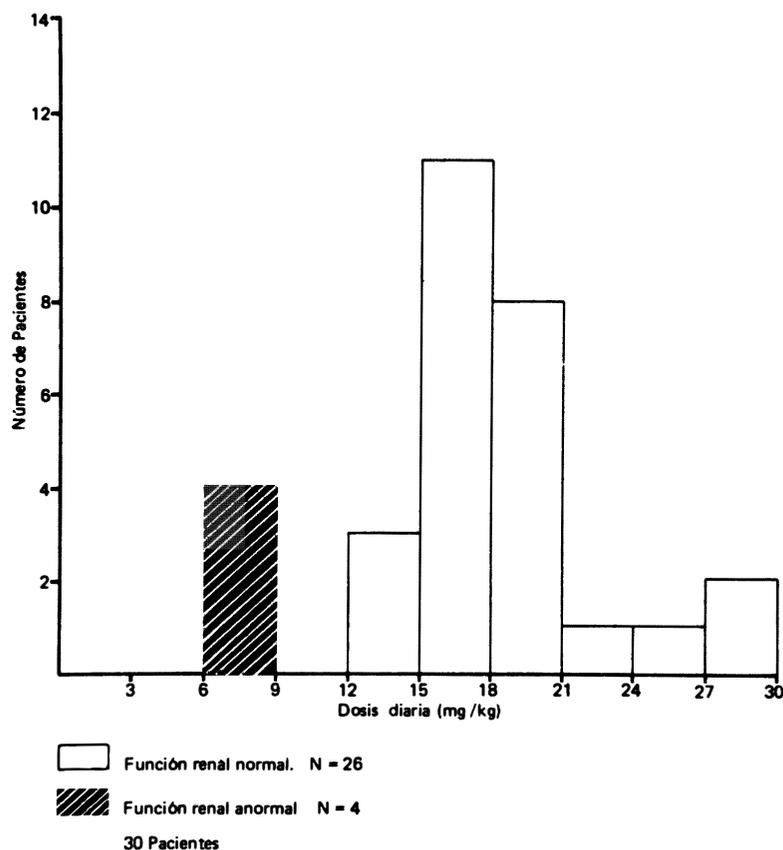


TABLA No. 5

NIVELES SERICOS DE AMIKACINA EN PACIENTES CON FUNCION RENAL DISMINUIDA

CASO	VIA adm.	PESO (Kg)	CREATININA SERICA mg/100ml	DOSIS DIARIA mg/kg	Nivel Sérico (mcg/ml)			
					Primera Dosis		Dosis Múltiple *	
					Max.	Min.	Max.	Min.
1	IV	65	1.8	7.7	25.0	8.8	27.0	4.7
3	IM	61	1.4	8.2	25.8	9.5	27.2	4.8
9	IV	75	3.2	6.6	18.8	8.5	23.7	6.5
24	IM	74	1.8	6.7	24.4	8.7	30.3	7.6

\* Promedio de las determinaciones en el estado estacionario.

## BIBLIOGRAFIA

1. KAWAGUCHI, H., NAITO, T., NAKAGAWA, S. and FUTISAWA, K. *The Journal of Antibiotic*. 25, 695-708 1972.
2. PRICE, K., CHISHOLM, D., MISTEK, M., LEITNER, F. and TSAI, Y. *Journal of Antibiotics*. 1972, 25, 709-731.
3. PRICE, K., et al Amikacin: Antimicrobial properties and Resistance Mechanims Affecting its Activity. *The American Journal of Medicine, U.S. Amikacin Sumposium*. 1976, 14-24.
4. DAMASO, D., MORENO, A., MARTINEZ, J., and GARCIA, M.C. Susceptibility of Current Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enteric Gram-Negative Bacilli to Amikacin and other Aminoglycoside Antibiotic. *The Journal of Infectious Diseases*. 1976, Suppl. 134, S384-S390.
5. MOELLERING, R., WENNERSTEN, D., KUNZ, L. and POINTRAS, J. Resistance to Gentamicin, Tobramycin y Amikacin Among Clinical Isolates of Bacteria. *The American Journal of Medicine*. 1977, 62, 873-881.
6. PRICE, K.E., DE FURIA, M.D., and PURSIANO, T.A. Amikacin, and Aminoglycoside with Marked Activity against Antibiotic Resistan Clinical Isalates. *The Journal of Infectious Diseases* 1976, Suppl. 134, S249-S261.
7. DAIKOS, G.K., KOSMIDIS, J.C., HAMILTON-MILLER, J.M. and BRUMFIT, W. Amikacin in Treatment of Infectious Caused by Gram- Negative Bacteria Resistant to Gentamicin and other Aminoglycosides: Clinical and Bacteriologic Results. *The Journal of Infections Diseases*. 1976, Sppl. 134, S285-S290.
8. DOUGHTY, S.C., MARTIN, R.R. and GREENBERG, S.B. Treatment of Hospital-Acquired Infectious with Amikacin. *The American Journal of medicine, U.S. Amikacin Symposium*. 1976, 53-57.
9. SCHURMAN, D.J. and WHELLER, R. Bone and Joint Gram- Negative Infection and Amikacin Treatment. *American Journal of Medicine, U.S. Amikacin Symposium*. 1976, 160-163.
10. MEYER, R.D., LEWIS, R.P., CARMALT, E.D. and FINEGOLD, S.M. Amikacin Therapy of Serious Gram-Negative Bacillary Infections, *Annals of Internal Medicine*. 1975, 83, 790-800.
11. PRICE, K.E., P., FARCHIONE, L., SISKIN, S. and KARPOW, S. Epidemiological Studies of Aminoglycoside Resistance in the U.S.A. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1981, 8, Suppl. A, 89-105.
12. LEVINE, J.F., MASLOW, M.J., LEIBOWITZ, R.E., POLLOCK, A.A. et al. Amikacin-Resistant Gram-Negative Bacilli Correlation of Ocurrance with Amikacin use. *The Journal of Infectious Diseases*. 1985, 2, 295-300.
13. DAVIES, J. and COURVALIN, P. Mechanims of Resistance to Amionoglycoside. *The American Journal of Medicine, E.S. Amikacin Symposium*. 1977, 25-29.
14. McNEILL, W.F., JOHN, J.F., and TWITTY, J.A. Aminoglycoside Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from Cystic Fibrosis Patients. *American Journal of Clinical Pathology*. 1984, 81, 742-747.
15. REYNOLDS, A., HAMILTON-MILLER, J., and BRUMFIT, W. In vitro Activity of Amikacin and Ten Other Amionoglycoside Antibiotics against Gentamicin-Resistant Bacterial Strains. *The Journal of Infectious Diseases* 1976, Suppl. 134, S291-S292.
16. CALRKE, J. et al Comparative Pharmacokinetics of Amikacin and Kanamycin. *Clinical Pharmacology and Therapeutic*, 1974, 15, 610-616.
17. PIJCK, J., HALLYNCK, T., Soep, H., Baert, L. Daneels, T. and Boelaert J. Pharmacokinetics of Amikacin in patients With Renal Insufficiency Relation of Half-Like and Creatinine Clearance. *The Journal of Infectious Diseases*, 1976, Suppl. 134,
18. LODE, H., GRONERT, K., Koepe, P. and Langmaack, H. Pharmacokinetic and Clinical Studies with Amickacin, a New Aminoglycoside Antibiotic. *The journal of Infectious Diseases*, 1976, 134, Suppl. S316-S322.
19. MATHIAS, R.G., ROLAND, A.R., Gurwith, M.W., McCullough, D.W., Stiver H.G., Berger, J. Cates C.Y., Fox, L.M., and Lank B.A. Clinical Evaluation of Amikacin in Treatment of Infections Due to Gram-Negative Aerobic Bacilli. *The Journal of Infectious Diseases*, 1976, 134, Suppl S394-S405.

20. LEWIS, R.P. MEYER, R.D. and FINEGOLD, S.M. Amikacin Therapy of Patients with Gentamicin Resistance Gram-Negative Bacillary Infections. The American Journal of Medicine, U.S., Amikacin Symposium, 1976, 142-150.
21. KIRBY, W. CLARKES, J. LIEBE, R. and REGAMEY, C. Clinical Pharmacology of Amikacin and Kanamycin. The Journal of Infectious Diseases, 1976, 34, Suppl. S313-S315.
22. WISE, R. WALTER, J.M. and MITCHARD, M.A. comparison of the pharmacokinetics of amikacin and gentamicin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1981, 8. Suppl. A. 45-49.
23. BARDI, M.D., BOYSEN B.E., CHIU, T.W., GARRISON, R.D. and AYOUB, E.M. Amikacin in Neonatal Infections Evaluation of Efficacy and Toxicity. The American Journal of Medicine, U.S. Amikacin symposium, 1976, 172-178.
24. PLANTIER, J., FORREY, A.W. O'NEILL, M.A., BLAIR, A.D., CHRISTOPHER T.G. and CUTLER, R.E. Pharmacokinetics of Amikacin in Patients with Normal and Impaired Renal Function: Radioenzymatic Acetylation Assay. The Journal of Infectious Diseases, 1976, 134, Suppl. S323-S330.
25. MAZZAEI, T., PARADISO, D., NICOLETTI I. and PERITI, P. Amikacin in Obstetric, Gynecology, and Neonatal Infections: Laboratory and Clinical Studies. The Journal of Infectious Diseases, 1976, 134 Suppl. S374-S379.
26. McHENRY, M.C., WAGNER J.G., HALL, P.M., VIDT D.V. and GAVAN, T.L. Pharmacokinetic of Amikacin in Patients with Impaired Renal Function. The Journal of Infectious Diseases, 1976, 134, Suppl. S343-S348.
27. ZASKE, D.E. RUSSO, M.E., and STRATE, R.G. Amikacin/Kanamycin Therapeutic Use and Serum concentration Monitoring. En Taylor, W. and Finn, A. (ed)., Individualising Drug therapy Practical Applications of Drug Monitoring. Vol. I. New York: Gross, T. Frank, Inf, 1981.
28. BRAUER, L.A., BLOVIN, R.A., GRIFFEN, W.O. RECORD, K.E. and BELL R.M. Amikacin Pharmacokinetics in Morbidly obese patients. American Journal of Hospital Pharmacy, 1980, 37; 519- 522.
29. GOODING P.G., BERMAN, E., LANE A.A. and AGRE, K. A Review of Results of Clinical Trials with Amikacin. The Journal of Infectious Diseases, 1976, 134, Suppl. S441-S445.
30. LANE, A.Z. WRIGHT, G.E. and BLAIR, D.C. Ototoxicity and Nephrotoxicity of Amikacin and Overview of Phase II and Phase III Experience in the United States. The American Journal of Medicine 1977, 62, 911-918.
31. LERNER, S.A., SELIGSON R. and MATZ, G.J. Comparative clinical studies of ototoxicity and Nephrotoxicity of Amikacin and gentamicin. The American Journal of Medicine, 1977, 62, 919- 923.
32. HUANG, N. et al. Clinical experience with Amikacin in patients with cystic Fibrosis. The American Journal of Medicine, U.S. Amikacin Symposium, 1976, 186-195.
33. LAU, W.K. et al Comparative Efficacy and Toxicity of Amikacin/Carbenicillin versus Gentamicin/carbenicillin in Leucopenic Patients a Randomized Prospective Trial. The American Journal of Medicine. U.S. Amikacin Symposium 1976, 212-218.
34. BURKLE, W. Comparative evaluation of the Aminoglycoside Antibiotics for Systemic Use. Drug intelligence and Clinical Pharmacy 1981, 15, 847-862.
35. FOLLATH, F. WENR, M. and VOZEH, S. Plasma Concentration Monitoring of aminoglycosides, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981, 8, Suppl. A, 37-43.
36. BARZA, M. and SCHEIFE, R.T. Drug Therapy reviews: Antimicrobial Spectrum, pharmacology and Therapeutic use of Antibiotics part 4 Aminoglycosides. American Journal Hospital Pharmacy 1977, 34, 723-737.
37. AMIKIN. Guía de dosificación, Bristol Farmacéutica S.A. Col. 1985.
38. MANGIONE, A. and SCHENTAG, J. Therapeutic Monitoring of Aminoglycoside Antibiotics: An approach. Therapeutic Drug Monitoring, 1980. 2, 159-167.
39. SURUBBI, F.A., and HULL, J.M. Amikacin Serum Concentrations: Prediction of levels and Dosage Guidelines. Annals of Internal Medicine 1978, 89, 621-618.
40. F. HOFFMAN-LA ROCHE & CO. Limited company. (Enterotube) II Roche Diagnóstica, Manual, septiembre 1981.
41. ZASFE, D.E., SAWCHUK, R.J. and STRATE, R.G., The Necessity of increased doses of amikacin in burn patients surgery, 1978, Nov. 603-608.
42. F. HOFFMAN-LA ROCHE & CO. limited company Oxi/ferm tube Roche. Roche Diagnóstica, Manual, marzo 1982.

43. **The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for Antimicrobial Dis- Susceptibility Test. A. SM-2, 1979.**
44. **BAUER, A.W. KIRBY, W.M., SHERRIS, J.C., and TURC, K.M. Antibiotic susceptibility testing by Standarized single disk method. American Journal Clinical Pathology, 1966, 45, 493, 496.**
45. **RUBENSTEIN, K., SHCEIDER, R. and ULLMAN, E. Homogeneous Enzyme Inmunoassay. A New Inmunochemical Tecnique. Biochemical and Biophysical Reserarch Communications, 1972, 47, 846-850.**
46. **RUBENSTEIN, K. Homogeneous enzyme Inmunoassay today Scand J. Inmunol. 1978, 8, 57-62.**
47. **GILBERT, D.N., EUBANKS, N. and JACKSON, J. Comparison of Amikacin and Gentamicin in the Treatment of Urinary Tract Infections. The American Journal of Medicine, U.S. Amikacin Symposium, 1976, 172-178.**