

Evaluación de la efectividad y seguridad de la dosis única diaria de gentamicina en la profilaxis antibiótica en neonatos prematuros de alto riesgo infeccioso

R. FERRIOLS LISART, M. ALÓS ALMIÑANA

Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón

Resumen

Objetivo: Confirmar en la práctica asistencial la hipótesis de que la administración de la gentamicina en dosis única diaria en los esquemas de profilaxis antibiótica en el neonato prematuro recién nacido, proporciona, cuanto menos, una efectividad y seguridad igual a la de los esquemas clásicos de tratamiento.

Métodos: Se evaluaron 55 neonatos prematuros de alto riesgo infeccioso. Treinta recibieron, inicialmente, la gentamicina en dosis múltiple (DM) y 25 en dosis única diaria (DUD). La efectividad se evaluó mediante la normalización de pruebas de laboratorio diagnósticas de infección (EF-LAB), del criterio SIRS (EF-SIRS) y la concentración plasmática máxima de gentamicina (C_{máx}) y la seguridad se determinó mediante la incidencia de fallo renal (FR) y la concentración plasmática mínima de gentamicina (C_{mín}).

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la EF-LAB, EF-SIRS y FR. El porcentaje de pacientes con concentraciones plasmáticas de gentamicina dentro del intervalo terapéutico fue, significativamente, superior en el grupo de DUD (84 vs 13%). Además, éstas se alcanzaron desde la primera dosis administrada en el grupo DUD (80 vs 37%). La duración media del tratamiento y el número de muestras séricas obtenidas fue inferior en el grupo de DUD ($p < 0,05$).

Conclusión: La implantación de la DUD de gentamicina, aunque muestra una tendencia favorable, no altera la efectividad y seguridad de la profilaxis administrada en los neonatos prematuros de alto riesgo. No obstante, sí se asocia significativamente a un menor número de determinaciones de concentraciones séricas de gentamicina, a un menor número de extracciones séricas, a una duración menor del tratamiento antibiótico, a unas concentraciones séricas máximas más elevadas desde el inicio del tratamiento y a concentraciones mínimas más reducidas.

Palabras clave: Gentamicina. Dosis única diaria. Profilaxis. Neonatos. Efectividad. Seguridad.

Summary

Objective: To confirm in health-care practice that gentamicin administration in a single dose daily within antibiotic prophylaxis regimens for premature neonates provides effectiveness and safety equal at least to those of classic treatment options.

Methods: Fifty-five premature neonates with high risk for infection were evaluated. Thirty initially received multiple-dose (MD) gentamicin, and 25 a single daily dose (SDD) of gentamicin. Effectiveness was assessed by the normalisation of infection diagnostic lab tests (EF-LAB), the SIRS criterion (EF-SIRS), and maximum plasma concentration (C_{max}) of gentamicin. Safety was established according to the incidence of renal failure (RF), and the minimum plasma concentration (C_{min}) of gentamicin.

Results: No statistically significant differences were seen for EF-LAB, EF-SIRS and RF. The percentage of patients with gentamicin plasma concentrations within the therapeutic range was significantly higher in the SDD group (84 vs 13%). In addition, such concentrations were reached as of the first administered dose in the SDD group (80 vs 37%). Mean treatment duration and number of collected serum specimens were smaller in the SDD group ($p < 0.05$).

Conclusion: Although showing a favourable trend, the implementation of SDD gentamicin does not change the effectiveness and safety of prophylaxis for high-risk premature newborns. However, it is significantly associated with fewer determinations of gentamicin serum concentrations, a smaller number of serum collections, shorter antibiotic treatment duration, higher maximum serum concentrations from therapy onset, and lower minimum concentrations.

Key words: Gentamicin. Single daily dose. Prophylaxis. Neonates. Effectiveness. Safety.

Recibido: 30-01-2001
Aceptado: 23-03-2002

Correspondencia: Rafael Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón. Avda. Benicassim s/n. 12004 Castellón. e-mail: ferriols_raf@gva.es.

La sepsis bacteriana, junto a la meningitis, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el recién nacido. La incidencia de sepsis neonatal varía entre 3-8/1.000 nacidos vivos, con una mortalidad que sobrepasó el 90% antes del empleo de antibióticos, y que ahora oscila entre el 13 y el 45% (1,2). La inmadurez de los mecanismos de defensa del neonato contribuye a incrementar

la susceptibilidad a la infección conforme descienden la edad gestacional y el peso al nacimiento. Los microorganismos son en la mayoría de los casos bacilos gram-negativos, estreptococos β -hemolíticos, enterococos, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*.

Los problemas asociados con el diagnóstico clínico y bacteriológico de la infección, su rápida evolución, y el carácter potencialmente mortal de la sepsis neonatal, hacen imperativo que los recién nacidos con sepsis comprobada, presuntiva, o los que presenten riesgo infeccioso, sean tratados rápidamente con antibióticos potencialmente efectivos contra los patógenos más habituales.

El protocolo de profilaxis de la sepsis neonatal en el neonato de alto riesgo infeccioso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital, contemplaba la administración inicial de gentamicina, asociada a ampicilina, en dosis múltiple (DM) habitualmente *c/12h*, ajustando la dosis, posteriormente, para alcanzar niveles máximos entre 5 y 10 mg/l y concentraciones mínimas inferiores a 2 mg/l. En este entorno, se observó que el 75% de los neonatos de peso inferior a 2 kg y el 52% de los neonatos con un peso superior a los 2 kg presentaban concentraciones mínimas superiores a 2 mg/l, siendo necesario ampliar el intervalo de dosificación en el 58% de los casos. La individualización posológica reducía el porcentaje de concentraciones mínimas potencialmente tóxicas al 25 y al 4%, respectivamente (3).

Así pues, y en base tanto a las evidencias derivadas de nuestra propia experiencia, como a las evidencias externas (4-6) que recomiendan conseguir niveles séricos máximos de aminoglucósidos más altos y valores valle más bajos con intervalos de administración más amplios, se consensuó entre el Servicio de Farmacia y el Servicio de Pediatría un nuevo protocolo de tratamiento y monitorización basado en la administración de gentamicina en dosis única diaria (DUD) (4, 7-9).

La efectividad de la administración de aminoglucósidos en DUD en neonatos prematuros, ha sido estudiada únicamente en base a criterios farmacocinéticos; por ejemplo, el porcentaje de pacientes con concentraciones séricas dentro del intervalo terapéutico. Actualmente, no hay estudios realizados en nuestro entorno que evalúen el impacto clínico de la administración de gentamicina en DUD en neonatos prematuros.

El *objetivo* principal del presente estudio es confirmar en la *práctica asistencial* la hipótesis de que la administración de la gentamicina en DUD en el neonato prematuro recién nacido proporciona, *cuanto menos*, una efectividad y seguridad igual a la de los esquemas clásicos de tratamiento. Para confirmar y desarrollar esta hipótesis, se abordan dos objetivos complementarios:

1. Evaluar la efectividad de la gentamicina, asociada a ampicilina, cuando se administra en DUD o en DM como profilaxis de la sepsis neonatal en prematuros de riesgo infeccioso, mediante los siguientes marcadores subgra-

- dos: normalización de las pruebas diagnósticas de infección de laboratorio, normalización de los criterios SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) (10) y concentraciones plasmáticas máximas de gentamicina ($C_{m\acute{a}x}$).

2. Evaluar la seguridad de la gentamicina, asociada a ampicilina, cuando se administra en DUD o en DM, para la profilaxis de la sepsis neonatal en prematuros de riesgo infeccioso mediante la evaluación de la función renal y de las concentraciones plasmáticas mínimas de gentamicina ($C_{m\acute{m}n}$).

MÉTODOS

Diseño del estudio

La población objetivo del estudio está compuesta por neonatos prematuros de alto riesgo infeccioso. La población a estudio se clasificó en dos cohortes en función del modo inicial de administración de la gentamicina (análisis por intención de tratamiento):

Grupo 1. Dosis múltiple (DM). Pacientes prematuros recién nacidos con pauta inicial de administración de gentamicina en dos dosis diarias (*c/12h*).

Grupo 2. Dosis única diaria (DUD). Pacientes prematuros recién nacidos con pauta inicial de administración de gentamicina en dosis única diaria (*c/24 h*).

Los neonatos prematuros del grupo DM fueron seleccionados de forma retrospectiva y aleatoria, y los del grupo DUD de forma prospectiva.

Los criterios de inclusión fueron: a) edad gestacional ≤ 37 semanas; b) edad postnatal de 1 día al inicio del estudio; c) tratamiento antibiótico de profilaxis de sepsis con ampicilina más gentamicina; y d) ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Neonatal.

Los criterios de exclusión fueron: a) neonatos prematuros cuyas madres habían recibido durante el último trimestre del embarazo tratamiento con aminoglucósidos o fármacos potencialmente nefrotóxicos; b) neonatos en los cuales no hubo control de las concentraciones plasmáticas de gentamicina o la duración del tratamiento fue inferior a 3 días (< 72 horas); c) neonatos con obstrucción de las vías urinarias o alteraciones renales; y d) neonatos que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Recogida de datos

Se recogieron los siguientes datos para cada uno de los neonatos:

1. *Datos biométricos:* edad gestacional, sexo, evolución del peso y talla.

2. *Datos diagnósticos y evaluación de riesgo neonatal:* Apgar y CRIB (Tabla I).

Tabla I. CRIB (*congenital risk index for babies*). Escala de valoración. El CRIB para cada neonato se obtuvo valorando individualmente cada uno de los criterios recogidos en la escala y sumando posteriormente la puntuación obtenida. A mayor valor CRIB, mayor riesgo de morbi-mortalidad neonatal (10)

Parámetro	Puntuación
Peso al nacimiento (g)	
> 1.350	0
851- 13.501	1
701- 850	4
≤ 700	7
Edad gestacional (semanas)	
> 24	0
≤ 24	1
Malformaciones congénitas	
Ninguna	0
Sin afectación vital	1
Con riesgo vital	3
Máximo exceso de base en las primeras 12 horas (mmol/l)	
> -7,0	0
-7,0 a -9,9	1
-10 a 14,9	2
≤ -15	3
Mínima fracción de oxígeno inspirado en la primeras 12 horas (FO₂)	
≤ 0,40	0
0,41-0,60	2
0,61-0,90	3
0,91-1,00	4
Máxima fracción de oxígeno inspirado en la primeras 12 horas (FO₂)	
< 0,40	0
0,41-0,80	1
0,81-0,90	3
0,91-1,00	5

3. *Procedimientos terapéuticos, presencia de factores de riesgo infeccioso y sintomatología clínica muy sospechosa de infección neonatal.*

4. *Datos de monitorización de la gentamicina.*

5. *Datos bioquímicos:* creatinina sérica, urea sérica, bilirrubina total, densidad de la orina.

6. *Datos microbiológicos:* hemocultivo, urocultivo, antígenos solubles en orina y gram de aspirado gástrico.

7. *Datos hematológicos:* hematocrito, neutrófilos inmaduros, neutrófilos totales, leucocitos y plaquetas.

8. *Constantes vitales:* frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura rectal cada 2 horas durante todos los días de profilaxis con gentamicina.

9. *Otros valores:* diuresis, fracción de oxígeno inspirado, exceso de base, malformaciones congénitas y administración de broncodilatadores, diuréticos y aminosimpatomiméticas.

Toma de muestras

Como parte del control rutinario de los pacientes, y de acuerdo al protocolo de tratamiento y monitorización, se recogieron dos muestras, una correspondiente a la concentración valle o mínima (C_{mín}), obtenida antes de la administración de la dosis, y otra treinta minutos después de terminar la perfusión intravenosa de la gentamicina, en el grupo DM, y una hora después en el grupo DUD. En ambos casos corresponde a la concentración que, desde el punto de vista clínico, se consideran pico o máxima (C_{máx}). Durante el tratamiento, y dependiendo de la evolución del paciente o de la necesidad de modificar el esquema posológico, se obtuvieron muestras adicionales.

En el grupo DM las muestras de sangre fueron obtenidas mediante venopunción durante el tercer día de tratamiento, correspondiendo a la 5ª dosis administrada. En el grupo DUD la toma de muestras se efectúa en la 3ª dosis. En ambos grupos, han transcurrido 48 horas desde el inicio del tratamiento.

Las muestras se recogieron en tubos Microtainer® sin anticoagulantes. La sangre se centrifugó a 10.500 r.p.m.; el plasma fue analizado de forma inmediata.

Técnica analítica

La determinación de las concentraciones plasmáticas de gentamicina se realizó con el analizador de inmunofluorescencia de luz polarizada AxSYM®, diseñado por los laboratorios *Abbott Diagnostic Division*. La sensibilidad del ensayo AxSYM® gentamicina es de 0,30 mg/ml.

Evaluación de la efectividad

Efectividad según las pruebas diagnósticas de infección de laboratorio (EF-PDI)

Las pruebas diagnósticas se consideraron positivas, para los siguientes valores (11-15): proteína C-reactiva (PCR) ≥ 8 mg/l; cociente neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (NI/NT) ≥ 0,2; neutrófilos totales (NT) < 4.000/mm³; leucocitos totales (LT) < 5.000/mm³ ó > 25.000/mm³; plaquetas (PLK) < 100.000/mm³. Se consideró fracaso terapéutico cuando 2 ó más de estas pruebas fueron positivas

Efectividad según la respuesta biológica del organismo a los procesos infecciosos (EF-SIRS)

Tomando como base la evidencia disponible sobre los valores considerados normales en el neonato prematuro durante la primera semana de vida, y teniendo en cuenta la inestabilidad propia del neonato (1, 16-18) se ha definido el criterio SIRS como: a) frecuencia cardíaca < 100 ó > 180

Tabla II. Concentraciones normales y máximas de creatinina sérica (mg/dl) en neonatos prematuros durante la primera semana de vida (19)

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)			
	Valores normales		Valores máximos	
	2	7	2	7
28	1,3 ± 0,4	0,94 ± 0,3	2,1	1,5
29-32	1,17 ± 0,4	0,93 ± 0,4	2,0	1,7
33-36	1,05 ± 0,4	0,76 ± 0,4	1,8	1,6
37	0,84 ± 0,4	0,56 ± 0,4	1,6	1,4

latidos por minuto; b) frecuencia respiratoria <30 ó > 80 respiraciones por minuto; c) temperatura rectal < 34,5 °C ó >37,5 °C; y d) leucocitos totales < 5.000 ó > 25.000 y/o NI/NT ≥ 0,2. La presencia de dos o más criterios al final del tratamiento profiláctico se consideró fracaso terapéutico.

Concentraciones máximas de gentamicina (7-9)

Se consideraron concentraciones potencialmente efectivas las concentraciones de gentamicina ≥ 5 mg/l.

Evaluación de la seguridad

Evaluación de la función renal (19)

1. *Deterioro renal*: presencia de oliguria (diuresis < 1 ml/kg/h y/o poliuria > 3 ml/kg/h) con ausencia de una tendencia decreciente de los valores de la creatinina sérica con/sin valores de urea sérica > 50 mg/dl.

2. *Fallo renal*: presencia de oliguria (diuresis < 1 ml/kg/h y/o poliuria > 3 ml/kg/h) y valores de creatinina sérica superiores a los valores considerados normales + 2 veces su desviación estándar (Tabla II) con/sin valores de urea sérica > 50 mg/dl.

Concentraciones mínimas de gentamicina (7-9)

Se consideraron concentraciones potencialmente tóxicas valores de concentración de gentamicina > 2 mg/l.

Análisis estadístico

La comparación de dos medias en muestras con datos independientes se realiza mediante la prueba de la *t* de Student. La aplicación de esta prueba exige que se cumpla la homogeneidad de las varianzas y la ley normal de probabilidad. En caso de no cumplirse se aplica el test no paramétrico de *Mann-Whitney*. La asociación entre dos variables categóricas mediante la prueba de χ^2 , *risk ratio* e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Cuando la frecuencia esperada de alguno de los valores presentó un valor inferior a 5 se aplicó la corrección de Yates.

Debido a que la pauta posológica de la gentamicina se puede individualizar en función de los niveles séricos obtenidos, puede ocurrir que, aunque el resultado final sea similar, no sea la misma la velocidad con que este resultado se alcanza. La aplicación de las técnicas estadísticas del análisis de supervivencia (curvas de *Kaplan-Meier*, *test log-rank*) permite evaluar la normalización de los parámetros de interés durante la administración del tratamiento antibiótico.

RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos en el estudio ha sido de 60, 30 en el grupo DM y 30 en el grupo DUD. No obstante, cinco pacientes del grupo DUD fueron excluidos del análisis por inexactitudes en la administración o en la toma de muestras séricas. El 31% de los neonatos fueron gemelares. Se implantó un catéter umbilical arterial o venoso en el 93% de los pacientes. El 65% de los neonatos presentó hipotonia durante las primeras 24 horas de vida. Tres pacientes presentaron malformaciones leves. Estas variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo DM y el DUD ($p > 0,05$). En todos los neonatos fue necesario utilizar fototerapia por hiperbilirrubinemia, administrar nutrición parenteral y fluidoterapia.

Las características biométricas en los neonatos prematuros del grupo DM y DUD fueron equivalentes (Tabla III), y los grupos se consideraron homogéneos.

Efectividad según las pruebas diagnósticas de infección de laboratorio

La normalización de las pruebas de laboratorio (EF-LAB) ocurrió en el 83% de los neonatos prematuros del grupo DM y en el 90% del DUD. Esta diferencia no se consideró estadísticamente significativa (Tabla IV). No se observaron diferencias significativas en la evolución de los parámetros de efectividad cuando se compararon las correspondientes curvas de *Kaplan-Meier* (test de *log-rank*; $p > 0,05$).

Tabla III. Comparación de las características biométricas y del test de Apgar de los neonatos del grupo DM y DUD. Los resultados se expresan como valor medio \pm desviación estándar. No aparecieron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados ($p > 0,05$)

Parámetro	Grupo DM	Grupo DUD
n	30	25
Sexo (V/H) (%)	57/43	56/44
Edad gestacional (semanas)	31,6 \pm 3,1	31,4 \pm 2,9
Peso (gramos)	1.685 \pm 486	1.622 \pm 4,6
Altura (centímetros)	41,1 \pm 4,3	41,9 \pm 4,6
Apgar 1 ^a (%)		
0-6	37	42
7-10	63	58
Apgar 5 ^a		
0-3	3	13
4-10		
CRIB ^b (%)		
0-5	80	68
6-10	13	28
> 10	7	4

V: Varón; H: Hembra.

^a: El número de pacientes incluidos en el grupo de pacientes con valores de 0-3 es muy reducido en el grupo DM (n=1), por lo que la comparación estadística entre los grupos presenta una potencia estadística muy reducida.

^b: Índice de riesgo neonatal congénito. A mayor valor mayor riesgo de morbilidad neonatal.

Efectividad según la respuesta biológica del organismo a los procesos infecciosos

Por otra lado, la normalización del criterio SIRS se produjo en el 70% de los neonatos del grupo DM y en el 80% del grupo DUD ($p > 0,05$). Igualmente, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución del criterio SIRS. Sin embargo, sí aparecieron diferencias significativas cuando se analizó individualmente, la evolución de la temperatura rectal (*log-rank test* = 0,001). La normalización de la temperatura rectal durante el tratamiento con gentamicina se produjo más rápidamente en el grupo DUD (Fig. 1).

Aunque no es uno de los criterios empleados en este trabajo, se considera como fracaso terapéutico la aparición de cultivos positivos, durante el tratamiento o en las 48 horas siguientes a la finalización del mismo, o la sustitución de la gentamicina por otro antibiótico (20-22). En el presente estudio, la efectividad del tratamiento en DM fue del 80 y del 96% en DUD ($p = 0,172$) (Tabla IV).

Evaluación de la función renal

El 43% de los pacientes DM experimentaron un deterioro de la función renal y un 30% progresó hasta fallo

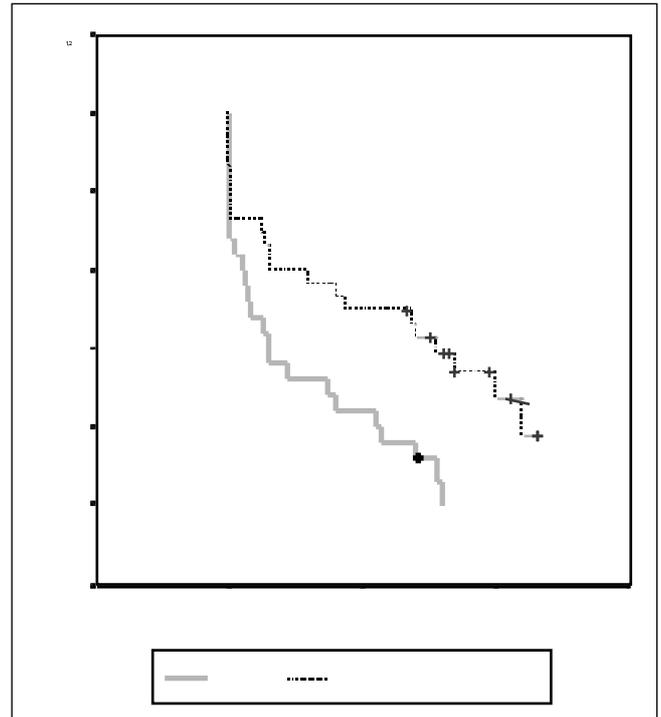


Fig. 1.- Normalización de la temperatura rectal durante el tratamiento con gentamicina en DM vs DUD. Curvas de Kaplan-Meier, log-rank test = 0,001.

Tabla IV. Análisis estadístico de la asociación entre la normalización de las pruebas de laboratorio (EF-LAB), la normalización del criterio SIRS (EF-SIRS), cambios de tratamiento por hemocultivo positivo (EF-HC) y la aparición de fallo renal (FR) con la administración de la gentamicina en dosis única

Parámetro	Risk Ratio	Intervalo de confianza	χ^2	p
EF-LAB	1,39	0,37-5,25	0,01	0,917
EF-SIRS	1,50	0,58-3,90	0,29	0,591
EF-HC	5,00	0,64-38,8	1,87	0,172
FR	0,37	0,04-1,79	1,13	0,249

renal ($p > 0,05$). En el grupo de DUD, el deterioro renal fue más frecuente (60%), pero tan sólo el 12% evolucionó hasta generar fallo renal (Tabla IV). No se encontraron diferencias significativas en los valores de densidad urinaria al inicio del tratamiento. Los neonatos del grupo DM presentaron un valor de 1.009 ± 5 , y el grupo DUD de 1.010 ± 6 ($p = 0,109$).

Concentraciones plasmáticas de gentamicina

La concentración plasmática mínima y máxima de gentamicina en la primera monitorización para cada uno de los grupos fue, $C_{\min} = 3,2$ mg/l (2,6-3,8 mg/l) y $C_{\max} = 7,5$ mg/l (6,5-8,6 mg/l) para el grupo DM (media e IC 95%) y

$C_{min} = 1,98 \text{ mg/l}$ (1,4–2,2 mg/l), $C_{m\acute{a}x} = 8,7 \text{ mg/l}$ (7,8–9,4 mg/l) en el grupo de DUD (media e IC 95%).

El 13% de los pacientes del grupo DM mantuvieron la pauta de administración de gentamicina cada 12 horas. No obstante, en el 83% de los casos, y tras la determinación de las concentraciones séricas alcanzadas y su análisis farmacocinético individualizado, fue necesario cambiar a la administración a un intervalo posológico de 24 h. Un paciente requirió la administración cada 48 h. En el grupo de DUD no fue necesario modificar el intervalo de administración en el 84% de los neonatos; en 4 pacientes (16%), se amplió el intervalo a 48 horas. Considerando el total de neonatos evaluados, el 82% de los pacientes terminó el tratamiento con la administración de la gentamicina cada 24 h (DUD), un 7% c/12 h. (DM) y un 9% c/48 h.

Mediante estimación bayesiana individualizada se calcularon las concentraciones plasmáticas de gentamicina que se alcanzarían en la primera dosis administrada; grupo DM, $C_{m\acute{a}x}: 4,8 \pm 1,7 \text{ mg/l}$ vs grupo DUD: $6,8 \pm 1,6 \text{ mg/l}$; grupo DM, $C_{m\acute{i}n}: 3,2 \pm 1,3 \text{ mg/l}$ vs grupo DUD: $1,9 \pm 1,1 \text{ mg/l}$. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,001$). Además, el 80% de los neonatos prematuros del grupo de DUD presentan $C_{m\acute{a}x} > 5 \text{ mg/l}$ desde la primera dosis administrada respecto a tan sólo un 37% del grupo DM ($p < 0,05$).

La duración del tratamiento fue, en el grupo DM, de $7,8 \pm 1,8$ días y en el grupo de DUD de $6,6 \pm 2,1$ días ($p = 0,02$). Sin embargo, la dosis media diaria de gentamicina administrada no presentó diferencias significativas (DM = $4,7 \pm 0,7 \text{ g/kg}$; DUD = $4,6 \pm 0,9 \text{ g/kg}$, $p = 0,904$).

El número de determinaciones y, por tanto, de muestras séricas necesarias para la monitorización de la gentamicina, fue significativamente inferior en los neonatos del grupo de DUD ($2,2 \pm 0,7$ vs $3,6 \pm 1,4$; $p < 0,001$), que representa una reducción del 39%.

DISCUSIÓN

La incidencia de infección en el neonato recién nacido asintomático es baja. Sin embargo, algunos de estos neonatos se mantienen en una situación de riesgo elevado para desarrollar, posteriormente, un cuadro de sepsis. Los síntomas de inicio pueden ser inaparentes y, además, en la población más susceptible de infección, como los neonatos prematuros o los recién nacidos afectados de otras patologías, los síntomas pueden solaparse con otras manifestaciones propias de su edad gestacional o síntomas de su patología de base (20). Por otra parte, no existe un test o prueba que nos permita establecer, durante las primeras horas de vida, qué pacientes van a desarrollar este cuadro. Por ello, y ante las dificultades de un diagnóstico precoz y la elevada morbi-mortalidad de la sepsis neonatal, se recomienda iniciar tratamiento antibiótico profiláctico en los recién nacidos de alto riesgo infeccioso (1).

El tratamiento antibiótico debe ir dirigido contra los patógenos más frecuentes. La combinación de ampicilina y gentamicina es la más habitual. Esta asociación se caracteriza por un amplio espectro de actividad frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas; además de su efecto sinérgico frente a *Listeria* y estreptococos β -hemolíticos. Las cefalosporinas de tercera generación también han sido utilizadas en la profilaxis de la sepsis neonatal (21). No obstante, y aunque presentan la ventaja de una mejor distribución a nivel del sistema nervioso central, no han evidenciado, de forma significativa, unos resultados superiores a la combinación de ampicilina y gentamicina. Por otra parte, la utilización de cefalosporinas de tercera generación puede estar asociada al desarrollo de resistencias por bacilos gram-negativos y a un mayor riesgo de kernicterus en los neonatos con hiperbilirrubinemia.

El estándar de referencia para evaluar la efectividad de un tratamiento antibiótico, es la negativización de los hemocultivos. No obstante, este criterio no es aplicable cuando, como sucede en esta ocasión, se evalúa la efectividad de un tratamiento profiláctico. Adicionalmente, algunos autores dudan de que únicamente los resultados del hemocultivo puedan ser el estándar de referencia, dada la alta tasa de falsos positivos y falsos negativos, para distinguir con certeza en los neonatos una sepsis verdadera de una falsa. Como las manifestaciones de la infección suelen ser inespecíficas en la población neonatal y comunes a otras situaciones no sépticas, el reconocimiento clínico de la sepsis resulta enormemente complejo.

Escobar G.J., evaluó la correlación entre los resultados de los hemocultivos y el diagnóstico clínico (presencia de signos evidentes de enfermedad), después de iniciar el tratamiento en una población constituida por 214 recién nacidos de más de 2.500 gramos, ingresados en una UCI Neonatal (22). Se realizaron hemocultivos en toda la población a estudio. En sólo 11 neonatos (5%) se obtuvieron cultivos positivos y en 6 de ellos, tras 24 horas de tratamiento antibiótico parenteral, los pacientes estuvieron asintomáticos. Sin embargo, la mayor parte de los cultivos fueron negativos ($n = 199$; 91%) y mostraron signos de sepsis el 33% de los neonatos, un 15% con signos y síntomas evidentes de sepsis y un 18% con signos y síntomas presuntivos. Por tanto, la magnitud real de sepsis clínicas puede ser 2 ó 3 veces mayor a las bacteriológicamente positivas, dando una visión más ajustada de la morbimortalidad en el periodo neonatal (20,23).

Otros problemas asociados a los hemocultivos son el aumento de falsos negativos cuando el tratamiento antibiótico profiláctico ha comenzado, la necesidad de aumentar el volumen de sangre para cultivo de 1 a 2 ml, para mejorar el rendimiento microbiano en presencia de bacteriemia con bajo contaje de colonias, y la dificultad para obtener con cierta frecuencia, muestras de sangre para realizar cultivos microbiológicos y otro tipo de análisis en los neonatos prematuros más inmaduros (2).

Dada la frecuencia con que se plantean situaciones de interpretación dudosa de los hemocultivos, como ayuda al diagnóstico de sepsis, se usan índices hematológicos y la cuantificación de proteínas séricas relacionadas con la inflamación como la proteína C reactiva, la fibronectina o la procalcitonina.

Sin embargo, ninguna prueba de laboratorio ha demostrado una sensibilidad y especificidad adecuada como predictoras de sepsis. Por ello en nuestro estudio, y con objeto de incrementar la sensibilidad y especificidad, seleccionamos una batería de 5 pruebas diagnósticas de laboratorio: proteína C reactiva, neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (NI/NT), recuento de neutrófilos totales, recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. La presencia de 2 ó más pruebas positivas se considera indicativa de infección (11,13,14,16).

No obstante, existen una serie de limitaciones importantes en la utilización de estas baterías o series de pruebas diagnósticas de laboratorio, derivadas de su inespecificidad. Un recuento anormal de neutrófilos, leucocitos o de NI/NT, puede estar asociado a asfixia neonatal, aspiración de meconio, convulsiones, administración de oxitocina durante el parto, etc. Las alteraciones en la proteína C reactiva tampoco son específicas de procesos sépticos y pueden asociarse a otros procesos inflamatorios agudos. El potencial valor de estas pruebas se dirige, principalmente a excluir la infección cuando existe incertidumbre sobre la condición clínica del neonato, que a establecer el diagnóstico de sepsis.

Sin embargo, puesto que el objetivo de este estudio no es evaluar la mayor o menor efectividad de la DUD, sino comprobar el impacto o repercusión que representa el cambio en la forma de administración de la gentamicina respecto a la administración en dosis múltiple, los parámetros diagnósticos de laboratorio nos permiten comparar la evolución de los neonatos prematuros que, además, presentan unas características biométricas y de severidad inicialmente equiparables.

Así pues, si como ocurre en este estudio la normalización de las pruebas de laboratorio se produce en el 83% de los neonatos prematuros del grupo DM y en el 90% del grupo DUD, podemos afirmar que la administración de la gentamicina en DUD no altera la normalización de las pruebas de laboratorio (90 vs 83%), y por tanto, no tiene una repercusión negativa sobre la evolución del neonato prematuro. De hecho, muestra una tendencia favorable, aunque estadísticamente no significativa.

En relación a su presentación clínica, la sepsis neonatal suele presentarse con signos clínicos inespecíficos, poco evidentes y habitualmente superponibles a las de otros procesos. La sintomatología preponderante es respiratoria (taquipnea, cianosis, apnea, etc.), con inestabilidad en la temperatura, taquicardia o bradicardia, sintomatología gastrointestinal, etc.

La *Society of Critical Care Medicine* y el *American College of Chest Physicians* definieron, en el paciente

adulto, unos criterios, conocidos con el acrónimo SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) basados en la respuesta por parte del huésped a la agresión (24). Estos criterios también han sido adaptados a la población pediátrica (25), pero no han sido establecidos en los neonatos prematuros.

El criterio SIRS se considera positivo si se evidencia la alteración de, al menos, dos de los cuatro parámetros siguientes: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento de leucocitos o cociente neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales. De este modo, la sepsis se define como una respuesta sistémica a la infección por parte del huésped que se pone de manifiesto a través de los cuatro signos enunciados.

Aunque la finalidad de estos criterios SIRS fue introducir un criterio sencillo de identificación del proceso séptico, su aplicación en las UCI ha sido muy cuestionada, especialmente por cuanto la mayor parte de los pacientes en estas unidades presentan estos criterios SIRS (23,26).

En el presente estudio, la aplicación de estos criterios clínicos es de gran utilidad para comparar el efecto de la administración de la gentamicina en DUD respecto a la administración en DM. A pesar de su inespecificidad, su uso nos permite evaluar si el cambio en la forma de administración de la gentamicina afecta a la evolución de los signos clínicos recogidos en los criterios SIRS. La inespecificidad de estos criterios implica que no todos los pacientes con criterios SIRS positivos tienen un proceso séptico, pero todos los neonatos sépticos tienen estos valores positivos.

Por tanto, si observamos los resultados obtenidos al evaluar estos criterios al final del tratamiento, en el 70% de los neonatos del grupo DM y en el 80% del grupo DUD se produjo la normalización de los criterios SIRS. Aunque no se trate de una diferencia significativa, puede establecerse que la administración de la gentamicina en DUD no se asocia a una mayor incidencia de sepsis neonatal al final del tratamiento, ni modifica significativamente la evolución de las constantes vitales respecto a la administración en DM.

Estos resultados, al igual que los obtenidos con la normalización de las pruebas diagnósticas de laboratorio, han sido obtenidos al final del periodo de tratamiento y la comparación se ha efectuado por intención de tratar. No obstante, la administración de gentamicina se individualiza en estos pacientes, en función de los niveles séricos obtenidos. El 83% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con dosis intermitentes (DM) pasaron a DUD, mientras que en el grupo DUD se mantiene el esquema de administración inicial en el 84% de los neonatos. Este reajuste puede afectar los resultados cuando se evalúan los criterios SIRS o los parámetros de laboratorio al final del tratamiento, por ello también se analizó la evolución temporal de estos criterios en función de los días de tratamiento y por intención de tratamiento mediante la técnica de *Kaplan-Meier*. Al

igual que sucede con la evaluación al final del tratamiento, se observa una tendencia, no significativa, en la normalización de los parámetros de laboratorio y criterio SIRS favorable al grupo DUD. No obstante, se observa una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de normalización de la temperatura ($p < 0,01$) favorable al grupo DUD. La sepsis se caracteriza por una inestabilidad en la temperatura, y aunque valores individuales de temperatura fuera del intervalo normal no están probablemente asociadas con la infección, cuando se mantienen estos valores durante una hora o más, sí son indicativos de sepsis (27). Aunque la hipotermia es más frecuente en la sepsis neonatal en el paciente prematuro, la presencia de hipertermia está muy asociada a la infección bacteriana (28).

La nefrotoxicidad se evalúa a partir de los valores de creatinina sérica, volumen urinario y urea sérica obtenidos en la rutina asistencial de la UCI neonatal. El 30% de los pacientes del grupo DM presentaron fallo renal durante el tratamiento; sin embargo, tan sólo apareció en el 12% de los neonatos del grupo DUD.

La acumulación de los aminoglucósidos en las células tubulares renales y en el oído interno es saturable, de modo que con picos muy altos no se acumula más y con valles muy bajos el antibiótico saldría de la célula al plasma. En estudios con pacientes a los que se les iba a hacer una nefrectomía, se ha visto que con una dosis única diaria, se acumula menos fármaco en riñón que con la misma cantidad en infusión continua o dividida en varias dosis (29,30).

La utilización de la creatinina sérica como criterio o indicador de nefrotoxicidad en el neonato ha sido cuestionada (31,32). Se ha observado que la concentración de creatinina sérica en el neonato recién nacido es muy elevada y variable durante el primer mes de vida, dificultando su utilización como indicador de la velocidad de filtración glomerular (33).

La creatinina sérica en el neonato prematuro presenta unos valores muy elevados durante el primer día de vida que posteriormente se reducen hasta alcanzar sus valores estables. Estos valores elevados se han explicado por un proceso de transferencia materna de creatinina al feto. Sin embargo, este fenómeno no permite explicar porque los neonatos prematuros tienen valores de creatinina sérica más elevados que los neonatos a término, ya que la relación de creatinina entre la madre y el feto se mantiene, aproximadamente constante, independientemente de la duración de la gestación (32). Guignard J.P. y cols., han sugerido que la razón de estos valores anormalmente elevados son atribuibles a la reabsorción tubular de creatinina que se produce en el neonato (32).

Diferentes autores han evaluado la función renal del neonato prematuro durante el tratamiento con gentamicina (34-36). La mayor parte de estos estudios se basan en la detección de enzimas y proteínas de origen renal, que tienen una sensibilidad superior a la creatinina sérica, y permitirán detectar pequeñas alteraciones preclínicas de la función tubular renal.

Assadi F.K. y cols. evaluaron la fracción excretada de β_2 -microglobulina ($FE\beta_2$) en 18 prematuros a los que se administraba gentamicina (2,5 mg/kg c/12h durante 7 días) y en un grupo control de 10 prematuros (34). En el grupo control la $FE\beta_2$ disminuyó de $10,3 \pm 1,2\%$ a $6,5 \pm 0,8\%$ en el séptimo día. En los pacientes tratados con gentamicina, la $FE\beta_2$ aumentó ($10,5 \pm 1,8$ a $17 \pm 0,5\%$) significativamente ($p > 0,05$), reduciéndose a los 7 días de terminar el tratamiento con gentamicina ($8,2 \pm 0,5\%$). Este tipo de comportamiento se ha observado también con otros indicadores como la alanino-aminopeptidasa (36,37), la γ -glutamyl-transpeptidasa, la N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG) y β -glucoronidasa (37). No obstante, la asociación entre la aparición de fallo renal y valores elevados de algunos de estos indicadores no ha sido claramente establecida.

Matzke y cols. realizaron un estudio controlado en 196 pacientes adultos que recibían gentamicina o tobramicina durante, al menos 6 días. Los pacientes más mayores, los que recibían tratamiento con aminoglucósidos durante más de 10 días, los que presentaban valores iniciales elevados de creatinina sérica, los que recibían tratamiento conjunto con furosemida y cefalosporinas, y los que presentaban valores $C_{mín}$ más elevados, tenían una mayor probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad. Diecisiete de los 21 pacientes con nefrotoxicidad y con una $C_{mín} \geq 2$ mg/l, presentaron la elevación de las concentraciones de aminoglucósido antes de los cambios en la creatinina sérica (38). Anteriormente, Schentag y cols. observaron que los pacientes adultos que desarrollaban nefrotoxicidad tuvieron unas $C_{máx}$ finales y una $C_{mín}$ inicial mayores. Sin embargo, no fue posible predecir los cambios en la creatinina sérica mediante la determinación seriada de las concentraciones séricas de los aminoglucósidos (39), probablemente debido a la lenta respuesta de la creatinina sérica a una agresión renal.

Langhendries J.P. realizó estudio la nefrotoxicidad de la amikacina en dosis única diaria (15 mg/kg/día) *versus* administración intermitente (7,5 mg/kg c/12 h) mediante la realización de un ensayo controlado y aleatorio en neonatos con edad gestacional > 34 semanas. Como indicadores de nefrotoxicidad empleó cuatro enzimas renales (alanino aminopeptidasa, fosfatasa alcalina, γ -glutamyl-transpeptidasa y N-acetil- β -glucosaminidasa) y cuatro proteínas (albúmina, proteína unida a retinol y β_2 -microglobulina). También evaluó la fracción excretada de sodio y la fosfolipiduria. No se observaron diferencias significativas en ningún parámetro y los comportamientos en el tiempo fueron similares en ambos grupos (5).

En nuestras cohortes de neonatos, al analizar la evolución temporal de la función renal en el grupo DUD y DM tampoco se observaron diferencias significativas, pero sí una tendencia clínicamente relevante favorable a la administración en DUD.

El intervalo terapéutico se ha definido, para la gentamicina administrada en dosis múltiples, en base a unos valores de $C_{máx}$ de 5-10 mg/l y unos valores de $C_{mín}$

< 2 mg/l) (40,41). En nuestro estudio fue necesario modificar el esquema inicial de administración de la gentamicina, tras la primera monitorización, incrementando el intervalo posológico en el 86% de los neonatos del grupo DM (un 83% pasan a DUD y un 3% a c/48 h). En el grupo DUD sólo fue necesario modificar el intervalo de administración en un 16% de los pacientes. El 82% de los neonatos tratados (DM+DUD) terminó el tratamiento recibiendo la gentamicina en DUD. Estos resultados son similares a los obtenidos por García-Delgado, que en el 78% de los neonatos a los que administró gentamicina en dosis intermitentes (2,5 mg/kg/12 h) alcanzaron $C_{mín}$ potencialmente tóxicas (42).

Sin embargo, la utilidad clínica de este intervalo terapéutico ha sido cuestionado por diferentes autores (41,43). Una de las principales objeciones respecto a la validez de estos valores es que han sido establecidos a partir de estudios, en los cuales no ha sido posible obtener una relación causal entre el valor de la $C_{máx}$ y el resultado del tratamiento (41). Entre los principales trabajos en los que se ha basado la definición de los valores de $C_{máx}$, se encuentra el realizado por Moore y cols. en 1984, que evaluaron 235 casos de infecciones por gram-negativos. Los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron valores de $C_{máx}$, significativamente mayores a los de los pacientes en los cuales el tratamiento fracasó. Sin embargo, las diferencias desaparecían al comparar los valores medios de $C_{máx}$ (6,4 mg/l vs 6,1 mg/l). Igualmente, aparecieron diferencias significativas entre los valores de la $C_{mín}$ de los pacientes cuyo tratamiento fue eficaz (3,1 mg/l) o ineficaz (3,9 mg/l) (44).

Además, existen evidencias de falta de información respecto a los tiempos de muestreo empleados, duración de la perfusión del aminoglucósido, si la monitorización se realizó en el estado estacionario, evaluación de la efectividad del tratamiento, tratamientos asociados, etc. Por otra parte, los valores de $C_{máx}$ empleadas en el intervalo terapéutico, no refleja que en muchos de estos estudios las concentraciones mínimas eran de 3-4 mg/l y los intervalos de administración variables (41).

Diferentes autores han estudiado la posible relación existente entre la presencia de valores elevados de $C_{mín}$ y la incidencia de nefrotoxicidad (41). Las evidencias existentes no han demostrado una relación causal. Los criterios de nefrotoxicidad empleados no son homogéneos, y en muchas ocasiones las concentraciones elevadas de aminoglucósidos son determinadas después de producirse la alteración de la función renal. En los trabajos que describen una elevación de las concentraciones séricas de los aminoglucósidos previamente a la variación de la creatinina sérica, es difícil establecer si la variación de los niveles plasmáticos de los aminoglucósidos ocurrieron antes de detectarse una alteración significativa de la creatinina sérica o antes de producirse cualquier modificación de la función renal, aunque ésta no fuese considerada como relevante. Sin embargo,

la nefrotoxicidad "inducida" por aminoglucósidos no suele ser grave, es potencialmente reversible y menos frecuente en neonatos.

A pesar de no existir evidencias concluyentes respecto a la existencia de un intervalo terapéutico definido, éste probablemente existe, y dependerá tanto de las características del paciente como de las condiciones clínicas en las que se encuentre. Identificar un intervalo terapéutico general puede ser extremadamente complejo. La presencia de múltiples factores, como el estado inmunológico del paciente, sensibilidad del microorganismo patógeno, asociación de otros antibióticos, efecto postantibiótico, distribución del fármaco, etc., dificultan la definición de este intervalo terapéutico. Lo mismo sucede con la toxicidad, la cual probablemente dependerá de la dosis administrada, pero también de la edad del paciente, función renal previa, fármacos asociados, etc.

Como cabía esperar, en el presente estudio, los valores de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ obtenidos, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,001$). La magnitud de la $C_{máx}$ está directamente relacionada con la dosis por vez administrada y, puesto que la dosis total diaria por kg de peso es la misma en ambos grupos, los neonatos con DUD tendrán concentraciones máximas más elevadas. Se ha descrito una relación inversa entre la capacidad bactericida de los aminoglucósidos y la capacidad potencial de provocar resistencias, de tal forma que los antibióticos que erradican rápidamente los gérmenes patógenos reducen la probabilidad de formación de microorganismos resistentes. Por tanto, la presencia de concentraciones más elevadas de gentamicina asociadas a la administración en DUD pueden contribuir al éxito terapéutico reduciendo la posibilidad de generar cepas resistentes (45).

Otra de las ventajas asociadas a la administración en DUD es que estas concentraciones elevadas se conseguirán desde la primera dosis en el 80% de los pacientes, mientras que en el grupo DM sólo se produce en el 37% de los neonatos, siendo necesario, en muchas ocasiones (63%), varias administraciones para alcanzar valores ≥ 5 mg/l. La obtención de valores elevados de $C_{máx}$ desde el inicio del tratamiento se ha asociado a una mayor efectividad (46).

En conclusión, la implantación de la DUD de gentamicina, aunque muestra una tendencia favorable, no altera la efectividad y seguridad de la profilaxis administrada en los neonatos prematuros de alto riesgo. No obstante, si se asocia significativamente a: un menor número de determinaciones de concentraciones séricas de gentamicina y, por tanto, a un menor número de extracciones séricas; una duración menor del tratamiento antibiótico y unas concentraciones séricas máximas más elevadas desde el inicio del tratamiento, junto a concentraciones mínimas más reducidas.

Bibliografía

- Cloherly JP. Identificación del neonato de alto riesgo y evaluación de la edad gestacional, la prematuridad, la posmadurez, los recién nacidos de peso elevado con respecto a su edad gestacional y los de bajo peso con respecto a su edad gestacional. En: Cloherly JP, Stark AR (Eds). *Manual de Cuidados Neonatales*. Barcelona: Salvat, 1987: 121-39.
- Rodríguez J, Fraga JM, García C, et al. Sepsis neonatal. Indicadores epidemiológicos y relación con el peso y tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr* 1998; 48(4): 401-8.
- Alós M, Igual MJ, Maiques J, et al. Gentamicin in neonates: the need for routine monitoring. ESCP 1st European Conference on Mother and Child Health. Budapest, Hungary 1998.
- Peris A. Farmacocinética, nefrotoxicidad y toxicidad neuromuscular de los aminoglucósidos. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina y Odontología. Valencia 1990. Base de Datos de Teses.
- Langhendries JP, Battisti o, Bertrand JM, et al. Once-a-day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 220-30.
- Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997; 131: 76-80.
- Barclay ML, Kirkpatrick CM, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 89-98.
- Freeman CD, Strayer AH. Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1093-102.
- Anaizi N. Once-daily dosing of aminoglycosides. A consensus document. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 223-6.
- The international neonatal network. The CRIB (Clinical Index Risk for Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342: 194-8.
- Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-41.
- Engle WD, Rosenfeld CR, Mouzinho A, et al. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges. *Pediatrics* 1997; 99 (3): e10.
- Franz AR, Steinbach G, Kron M, et al. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; 104 (3): 447-53.
- Rønnestad A, Abrahamsen TG, Ganstad P, et al. C-reactive protein (CRP) response patterns in neonatal septicemia. *APMIS* 1999; 107 (6): 593-600.
- Benitz WE, Hau MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102(4): e41.
- Schelonka RL, Yoder BA, Desjardins SE, et al. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr* 1994; 125: 603-6.
- Harvee FH. (Ed). *Métodos y constantes en pediatría*. Barcelona: Toray S.A., 1963.
- Hayden WR. Sepsis terminology in paediatrics. *J Paediatr* 1994; 124(4): 657-8.
- Kanwal KK, Sudesh PM. (Eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. McGraw-Hill 1992.
- Alvarez T, Gil T, Montero R, et al. Sepsis neonatal 1986-1996. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53(5): 419-24.
- De Louvois J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1,316 cases of suspected sepsis in the newborn. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 876-84.
- Escobar GJ. The neonatal "sepsis work-up": personal reflection on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics* 1999; 103 (1 suppl.): 360-73.
- Vincent JL. Dear Sirs, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* 1997; 25 (2): 372-5.
- American College of Chest Physicians/society of critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-974.
- Sáez-Llorens X, Mccracken H. JR. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.
- Dellinger RP, Bone RC. To Sirs with love. *Cri Care Med* 1998; 26(1): 178-9.
- Cloherly JP, Stark AR. *Manual of neonatal care*. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- Kraus DM, Hatzopoulos FK. Neonatal therapy. En: Young and Koda Kimble's *Applied Therapeutics: the clinical use of drugs* 1996: 962-4.
- Hustins WNM, Hoepelman IM. Aminoglycoside dosage regimens: is once a day enough? *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 427-32.
- Bates RD, Larkin SE, Paap C, et al. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients [Abstract]. *J Pediatr Surg* 1998; 33 (7): 1104-7.
- Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ, et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in the preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104 (6): e76.
- Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 1999; 103 (4): e49.
- Atiyeh BA, Dabbagh SS, Graskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatric in review* 1996; 17 (5): 175-80.
- Assadi FK, Chow-Tung E. Renal handling of β_2 -microglobulin in neonates treated with gentamicin. *Nephron* 1988; 49: 114-8.
- Elinder G, Aperia A. Development of glomerular filtration rate and excretion of β_2 -microglobulin in neonates during gentamicin treatment. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72: 219-24.
- Tessin I, Bergmark J, Hiesche K, et al. Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57: 758-60.
- Heimann G. Renal toxicity of aminoglycosides in the neonatal period. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 251-7.
- Matzke GB, Lucarotti RL, Shapiro HS. Controlled comparison of gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1983; 3: 11-7.
- Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 20 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 72-6.
- Abad F, Carcas AJ. Administración de aminoglucósidos en dosis única diaria. *Farmacoterapia* 1996; XIII(6): 320-6.
- McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycoside. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 320-39.
- García-Delgado R, Sánchez-Romero A, Tébar-Gil R, et al. Monitorización de niveles séricos de gentamicina en neonatos. Utilidad para el ajuste de dosis. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 47-52.
- Brown GR, Miyata M, McCormack JP. Drug concentration monitoring. An approach to rational use. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24 (3): 187-94.
- Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-9.
- Li RC, Zhu M, Schentag JJ. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(1): 1-14.
- Isemann BT, Kotagal UR, Mashni SM, et al. Optimal gentamicin therapy in preterm neonates includes loading doses and early monitoring. *Ther Drug Monitor* 1996; 18: 549-55.