



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN IMSS

11237
Cej
55

a. Res.
JEFE DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

[Signature]
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE PEDIATRIA MEDICA

ABSORCION DE GENTAMICINA A TRAVES DEL PERITONEO EN
NIÑOS CON DIALISIS PERITONEAL

I. M. S. S.	C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA	
JUN.	1986
DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION	

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A T E S I S T A

[Signature]
DRA. JUDITH FLORES CALDERON

FALLA DE ORIGEN

1982 - 1985

[Signature]
ASESOR



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	page.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	3
ANALISIS DE DATOS	5
RESULTADOS	6
TABLAS Y GRAFICOS	8
DISCUSION	16
RESUMEN	19
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	21

INTRODUCCION

En la actualidad, el tratamiento ideal para los pacientes con insuficiencia renal crónica es el trasplante renal, como paso previo a este ó en aquellos pacientes que no cuentan con donador, se les somete a diálisis peritoneal, empleada por primera vez en 1923 (1). Durante las dos últimas décadas han surgido modalidades para su mejora; dentro de estas nació la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), introducida por Popovich en 1976 (2).

En el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional, se utiliza con éxito desde 1981 (3). A pesar de las ventajas de esta técnica, la peritonitis es la complicación más común (3,4,5) y la demora en su tratamiento puede causar choque séptico e incluso la muerte (6). Los microorganismos responsables son Gram positivos en un 30%, Gram negativos en un 20% y con cultivo negativo en un 36% (3).

El tratamiento de la peritonitis requiere el uso de antimicrobianos mediante su administración intraperitoneal, lo que permite lograr tanto niveles adecuados en sangre (6), como en el sitio de la infección (4), y su empleo por vía parenteral en casos de sospecha de diseminación sistémica (7).

En este hospital, el esquema de tratamiento utilizado se ha dado en base a observaciones hechas en pacientes adultos (7,8); se incluye la administración de gentamicina intraperitoneal por su eficacia hacia gérmenes Gram negativos; sin embargo a pesar de su utilidad para obtener un beneficio clínico, se necesitan administrar dosis que producen concentraciones tóxicas, con las cuales se han llegado a reportar casos de ototoxicidad en adultos (9,10,11); lo que ha sido un hecho de observación también dentro del servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría.

La inflamación aumenta el transporte de antibióticos a través de ciertas membranas, siendo también esto posible en la peritoneal (12); y tomando en cuenta que la superficie del peritoneo en niños es proporcionalmente mayor que la del adulto (13) y que las observaciones hechas de la farmacodinamia con esta droga no han sido realizadas en niños, -- mediante su aplicación peritoneal, es posible que existan variaciones que son de interés conocer. Por tal motivo, el objeto de este estudio -- fue el investigar la absorción de la gentamicina a través del peritoneo y vida media, en niños con peritonitis secundaria a diálisis peritoneal continua ambulatoria, y compararlos con lo previamente estudiado en pacientes adultos.

NUMERICAL Y METODOS

Durante un período de 3 meses, se estudiaron cinco pacientes con insuficiencia renal crónica de diversa etiología, bajo tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria, que desarrollaron peritonitis. Para incluirlos en el estudio, se documentó el diagnóstico de peritonitis por la presencia de dolor abdominal, fiebre, líquido peritoneal turbio y presencia de leucocitos en el citológico de líquido peritoneal mayor de $100/\text{mm}^3$.

Todos los pacientes tenían menos de un año de haberseles instalado el catéter de Tenckhoff, menos de cinco episodios de peritonitis y más de quince días de haber recibido gentamicina previo al estudio.

En cada paciente, se corroboró el buen funcionamiento del catéter de Tenckhoff, a este se le instaló otro catéter con tres vías, una para el paciente, otra para la bolsa de diálisis y otra para la toma de muestras de líquido peritoneal; se instaló en vena periférica, un equipo con aguja calibre 19 con catéter, el cual se permeabilizó con solución heparinizada (0.1 ml. en 50 ml. de solución salina), de donde se tomaron las muestras sanguíneas. Durante todo el estudio, se tomó cultivo y citológico de líquido peritoneal cada 24 a 48 hrs.

Antes de iniciar el estudio, se realizaron tres recambios rápidos de "entrada por salida", con solución de diálisis al 1.5%. La primera dosis de gentamicina fue de 100 mg por cada dos litros de solución de diálisis, con dosis subsiguientes de 20 mg por cada dos litros, haciendo recambios cada 6 horas y suspendiendo el tratamiento cinco días - después de normalizarse el citoquímico de líquido peritoneal.

La toma de muestras se realizó simultáneamente en sangre (3ml) y líquido peritoneal (3ml), a los cero, 30 minutos, 1,2,4, y 6 horas - posterior al inicio de la administración del medicamento; luego con cada recambio hasta completar 48 horas con las dosis subsiguientes; y - al suspender el tratamiento se tomaron muestras a las 24,48 y 72 horas.

La sangre obtenida fue centrifugada y el suero separado, el cual junto con el líquido peritoneal fue enviado para ser analizado al laboratorio del hospital, mediante la técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo, con espectrofotómetro de Stasar 3 de Billford, dilutor de - Syva modelo 10200 y computador CP 5000 de Syva (14).

ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados se llevaron a papel semilogarítmico, colocando concentraciones séricas y de líquido peritoneal (Ncg/ml) vs tiempo, a fin de calcular la concentración sérica (C_{max}) que alcanzó el medicamento, el tiempo para que esto ocurriera, y el requerido para que se estableciera el equilibrio.

El porcentaje de absorción de la droga se obtuvo restando de la -- cantidad inicial introducida a la cavidad peritoneal, el remanente en -- las bolsas de diálisis al final de cada período de 6 horas.

La vida media de eliminación sérica se calculó con los niveles obtenidos a partir de la última dosis administrada, en la porción de una pendiente, que se trazó en papel semilogarítmico, midiendo el tiempo -- requerido para reducir el 50% de la concentración alcanzada en sangre.

Los datos obtenidos fueron analizados para cada paciente, promediados y sometidos a los mismos estudios para todo el grupo.

RESULTADOS

En un período de 3 meses se estudiaron cinco pacientes, las características de cada uno de ellos se resumen en la Tabla I. La edad promedio fue de 11.6 años; cuatro de ellos habían entrado al programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria entre los 4 y 10 meses previos al estudio, los cuales tenían el antecedente de haber presentado episodios de peritonitis, tratados con gentamicina intraperitoneal en un tiempo no menor de 43 días; el otro paciente al cual se le acababa de instalar el catéter había recibido la droga un mes antes por vía intramuscular.

Posterior a las primeras 48 horas de haberse iniciado el tratamiento, se retiraron dos catéteres de Tenckhoff, al paciente MWL por haberse aislado hongos en el cultivo de líquido peritoneal, suspendiéndose el estudio, ya que requirió de hemodiálisis; y al paciente ICL por funcionamiento inadecuado del catéter del que solo se obtuvieron muestras sanguíneas posterior al suspenderle el tratamiento.

Las concentraciones séricas y de líquido peritoneal se muestran en la tabla II. Antes de la administración del medicamento, cuatro pacientes presentaron niveles del medicamento en líquido peritoneal (\bar{x} 0.3 Mcg por ml) y dos en suero (\bar{x} 0.3 Mcg por ml).

En promedio la absorción del medicamento con la dosis inicial fue de 80.4% durante un período de 6 horas, y entre 32.6 a 64.5% con dosis subsiguientes. (Tabla III). Durante este tiempo, las concentraciones séricas aumentaron progresivamente alcanzando un pico máximo en todo el grupo de 3.8 Mg/ml, llegando a niveles terapéuticos en tres pacientes (gráfica 1), en los que se mantuvieron con dosis subsiguientes hacia las 48 horas, con un promedio de 4.5 Mg/ml en todo el grupo (gráfica 2); y al suspender el tratamiento estas concentraciones persistieron por 24h más, encontrándose aún niveles promedio de 2.7 Mg/ml hacia las 72 h (gráfica 3).

En la gráfica 4 se muestran las concentraciones de la droga en sangre (S) y en líquido peritoneal (P), de cada uno de los pacientes y de todo el grupo; durante la primera dosis la concentración máxima sérica varió entre 1.7 a 5.8 Mg/ml en un tiempo máximo entre 2 a 6 horas; con dosis subsiguientes los niveles se mantuvieron prácticamente en ascenso.

El equilibrio, considerado como el momento en que las concentraciones de la droga en líquido de diálisis y sangre se mantuvieron cercanas, fue aproximadamente entre 12 a 24 horas (\bar{X} 24 h). La vida media de eliminación sérica, se calculó en 4 pacientes, con una media de 46 horas, - rango de 11 a 82 h (gráfica 5).

TABLA I
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

PACIENTE	SEXO	EDAD (años)	ENFERMEDAD PRIMARIA	INSTALACION DE CRITER	NO. EPISODIOS DE PERITONITIS	ULTIMO TRATAMIENTO CON QUIMIOTER.	CRATIVO
NVL	F	7	GLOMERULO ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA	7 meses	3	53 días	Candida albicans
TCD	F	15	HIPOPLASIA RENAL BILATERAL	10 meses	2	140 días	Estafilococo
STB	M	15	NEFROPATIA LIPICA	5.5 meses	2	44 días	Estafilococo
FCG	F	13	AGENESIA RENAL DER. HIPOPLASIA IQ.	4 días	0	30 días	Enterobacter aerogenes
ICL	M	8	UROPATIA OBSTRUCTIVA	3.5 meses	2	43 días	Negativo
\bar{x}		11.6		6.5 meses	2.2	62 días	

T A B L A I I
 CONCENTRACIONES SÉRICAS Y DE LÍQUIDO PERITONEAL DE GERMÁNICA

PACIENTE	Líquido peritoneal													Post-Tratamiento		
	0'	30'	1h	2h	4h	6h	12h	18h	24h	30h	36h	42h	48h	24h	48h	72h
ALV	$\frac{0}{0}$	$\frac{12.3}{0}$	$\frac{13.1}{0}$	$\frac{14.2}{0}$	$\frac{29.7}{1.7}$	$\frac{12.6}{1.8}$	$\frac{17.5}{2.2}$	$\frac{16.1}{2.8}$	$\frac{15.7}{2.3}$	$\frac{15.7}{2.9}$	$\frac{6.7}{2.9}$	$\frac{4.6}{2.5}$	$\frac{10.7}{3.0}$			
YCD	$\frac{0.1}{0}$	$\frac{0.8}{0.7}$	$\frac{0.7}{1.7}$	$\frac{8.9}{2.4}$	$\frac{15.3}{3.0}$	$\frac{17.4}{4.8}$	$\frac{19.8}{17.5}$	$\frac{20.4}{6.4}$	$\frac{7.8}{5.8}$	$\frac{1.4}{5.8}$	$\frac{4.6}{5.1}$	$\frac{6.0}{4.5}$	$\frac{3.7}{4.2}$	$\frac{4.9}{4.0}$	$\frac{1.4}{2.8}$	$\frac{2.3}{2.0}$
STB	$\frac{1.3}{1.1}$	$\frac{14.5}{2.1}$	$\frac{13.9}{2.9}$	$\frac{13.8}{4.6}$	$\frac{10.5}{4.6}$	$\frac{11.7}{4.1}$	$\frac{5.2}{5.0}$	$\frac{9.4}{5.3}$	$\frac{2.1}{7.1}$	$\frac{10.9}{9.8}$	$\frac{6.6}{6.9}$	$\frac{5.9}{7.4}$	$\frac{10.4}{7.3}$	$\frac{4.1}{5.5}$	$\frac{1.8}{2.1}$	$\frac{2.1}{2.4}$
POZ	$\frac{0.1}{0}$	$\frac{15.6}{0.7}$	$\frac{15.7}{1.0}$	$\frac{16.2}{1.8}$	$\frac{2.2}{1.5}$	$\frac{0.5}{1.7}$	$\frac{0.3}{1.6}$	$\frac{1.5}{1.7}$	$\frac{0.7}{1.7}$	$\frac{0.4}{1.8}$	$\frac{2.0}{1.9}$	$\frac{0.4}{2.5}$	$\frac{0.3}{2.9}$	$\frac{2.5}{3.9}$	$\frac{0.9}{3.3}$	$\frac{1.1}{2.3}$
YCL	$\frac{0.2}{0.5}$	$\frac{11.8}{0.8}$	$\frac{14.8}{4.8}$	$\frac{4.4}{5.6}$	$\frac{4.2}{5.8}$	$\frac{7.0}{6.7}$	$\frac{4.4}{5.1}$	$\frac{2.8}{4.8}$	$\frac{3.1}{4.9}$	$\frac{3.1}{4.4}$	$\frac{4.2}{3.7}$	$\frac{5.6}{4.0}$	$\frac{6.6}{5.4}$	$\frac{-}{4.9}$	$\frac{-}{4.0}$	$\frac{-}{4.2}$
Y	$\frac{0.3}{0.3}$	$\frac{11.0}{0.9}$	$\frac{11.6}{2.0}$	$\frac{11.5}{2.9}$	$\frac{12.4}{3.3}$	$\frac{9.8}{3.8}$	$\frac{9.3}{6.3}$	$\frac{10.0}{4.1}$	$\frac{5.9}{4.4}$	$\frac{6.3}{4.8}$	$\frac{4.8}{4.0}$	$\frac{4.5}{4.2}$	$\frac{6.3}{4.5}$	$\frac{3.8}{4.8}$	$\frac{1.4}{3.0}$	$\frac{1.8}{2.7}$

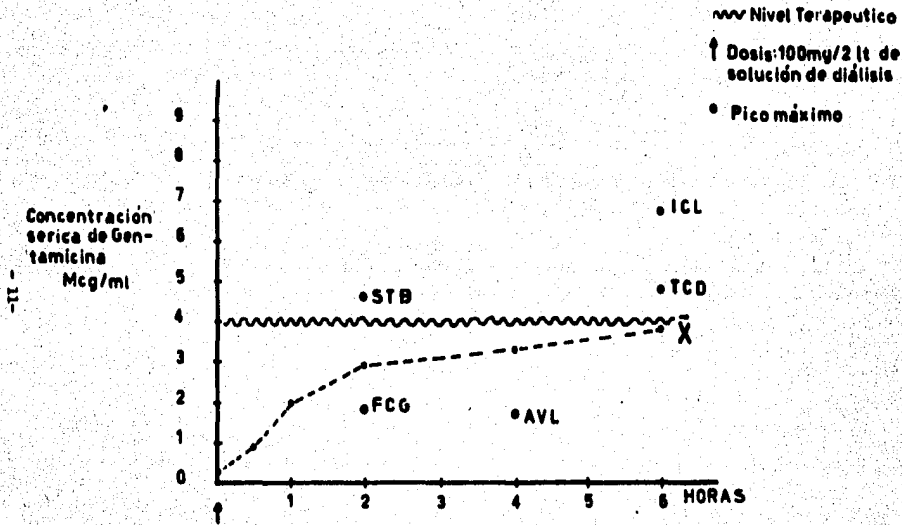
T A B L A I I I
ABSORCIÓN PERITONEAL DE GENTAMICINA (6)

PACIENTE	6h**	12h*	18h*	24h*	30h*	36h*	42h*	48h*
AVL	75.2	-	-	-	-	33	54	-
TCD	65.2	-	-	22	86	54	40	63
STB	76	48	6	79	-	34	41	-
PCG	98	97	85	93	96	80	96	97
ICL	86	56	72	69	69	58	44	34
\bar{X}	80.4	40.2	32.6	52.6	50.2	51.8	55	64.6

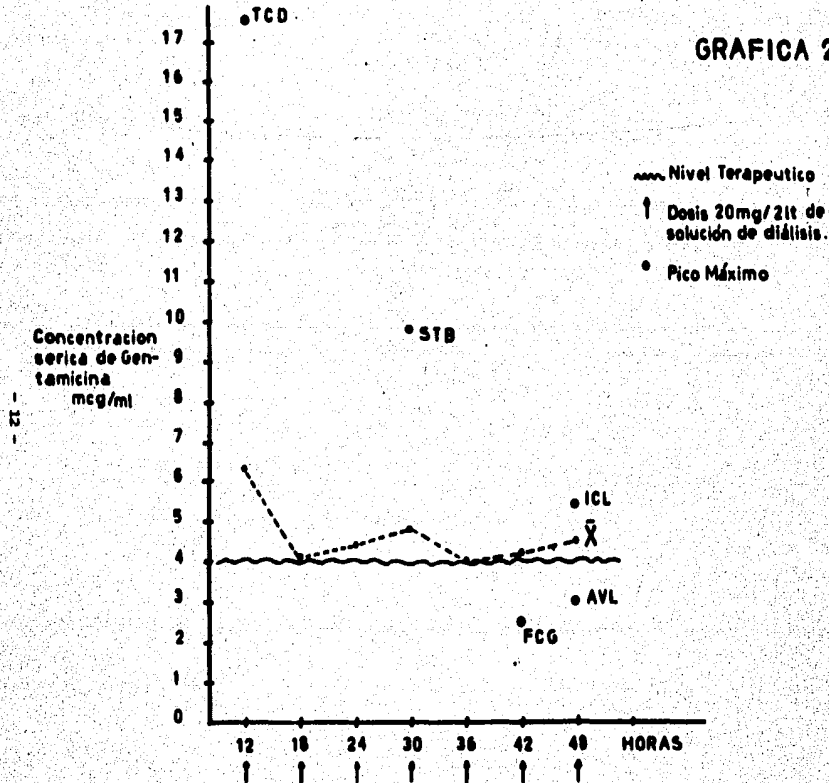
** Dosis de 100 mg/2 L de solución de diálisis

* Dosis de 20 mg/2 L de solución de diálisis

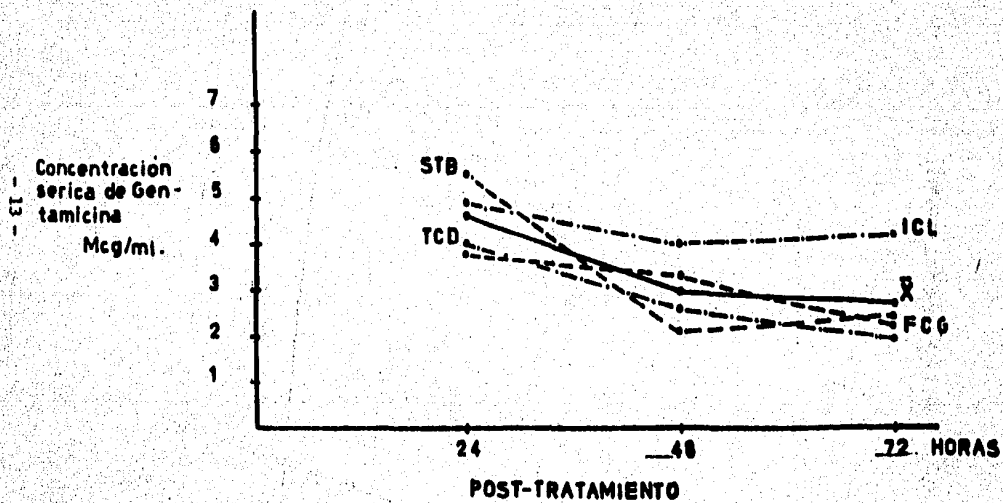
GRAFICA 1



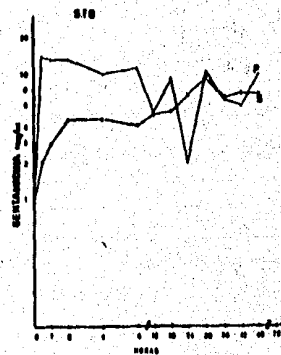
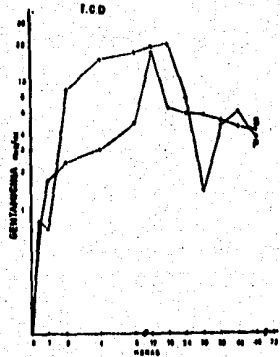
GRAFICA 2



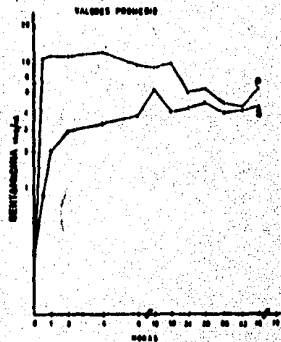
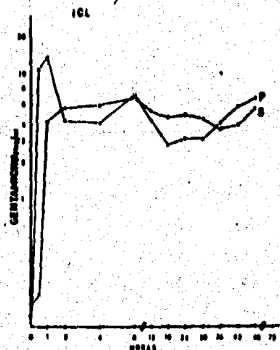
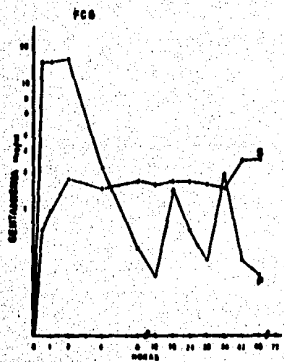
GRAFICA 3



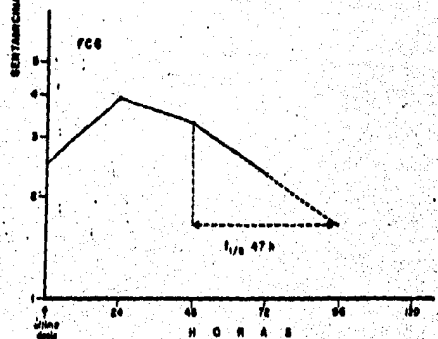
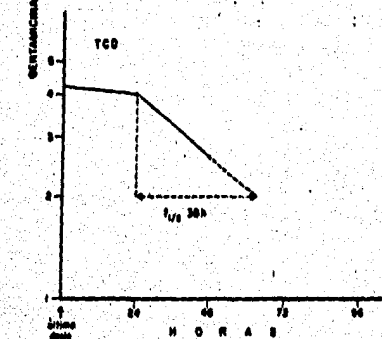
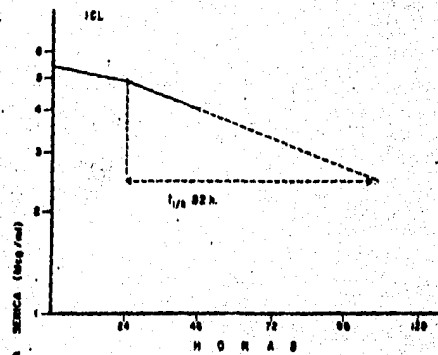
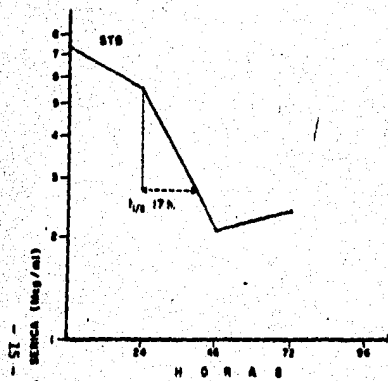
GRAFICA 4



- 14 -



GRAFICA 5



DISCUSION

Los resultados muestran que en 4 de 5 pacientes existían niveles de gentamicina en sangre, líquido peritoneal, o en urtos, a pesar de haberla recibido entre 30 a 140 días previo al inicio del estudio; esto probablemente se explica ya que la droga en condiciones normales es excretada por filtración glomerular y aunque su vida media de eliminación sérica se ha calculado alrededor de 2 horas, es posible encontrarla en orinas después de 10 a 20 días de haber suspendido su administración, ya que se acumula en tejidos y su velocidad de desaparición a este nivel es mucho menor en relación al plasma (15); retardándose aún más su eliminación total del organismo cuando existe alteración de la función renal como en el caso de nuestros pacientes.

La excreción de la droga del compartimento vascular al intraperitoneal ocurre en poca cantidad (9,12), hecho que corroboramos por el hallazgo de concentraciones en líquido peritoneal en 4 pacientes en los cuales se les había administrado gentamicina antes del estudio y por el tiempo transcurrido suponemos que esta vía de eliminación es lenta.

Con la administración de la primera dosis del medicamento, los niveles séricos se incrementan desde las primeras horas alcanzando una concentración máxima de 3.8 Mg/ml a las 6 horas, lo que concuerda con estudios realizados en pacientes adultos (7).

Las dosis subsiguientes permiten obtener un nivel constante entre 4 a 6.5 Mcg/ml, inclusive 24 horas después de suspender el tratamiento, concentraciones similares han sido reportadas con dosis de 8 Mcg/litro(4).

Durante el primer recambio: la droga se absorbió rápidamente a través del peritoneo en un 90.46, similar a los reportado en la literatura, entre 80-86% (9); lo que explica las concentraciones séricas terapéuticas encontradas durante este tiempo en 3 de 5 pacientes, las cuales se mantuvieron el resto del estudio. Con las dosis subsiguientes, observamos que hubo diferencias en el porcentaje de absorción; esta pudo verse influenciada por factores como la formación de coágulos de fibrina y adhesiones, sobre todo cuando el germen responsable es *Staphylococcus* sp.(6), así como episodios recurrentes de peritonitis (9), provocando disminución de la permeabilidad de la membrana peritoneal como en el caso de nuestros pacientes; a excepción de FCG la cual cursaba con su primer cuadro de peritonitis y en la que la absorción fue alta prácticamente durante todo el estudio.

El equilibrio de la droga entre el líquido peritoneal y sangre en — pacientes urémicos se ha reportado entre 12 a 24 horas (11,12), en nuestros pacientes se alcanzó aproximadamente entre 12 y 42 horas, no pudiéndose determinar con exactitud en el presente estudio, ya que las dosis — subsiguientes provocaron ascensos y descensos intermitentes en los niveles del líquido peritoneal.

La vida media de eliminación sérica de la gentamicina en pacientes adultos con peritonitis secundaria a DPCA, son muy variables y se han reportado entre 5.2 a 36 horas (12); en nuestro estudio se calculó alrededor de 46 h; estas diferencias es posible que dependan de factores que intervienen en su eliminación como son la función renal residual de cada paciente, y la cantidad de la droga acumulada en tejidos después de múltiples administraciones (15), lo que hace difícil predecirla con exactitud.

Los niveles terapéuticos de gentamicina varían entre 4 a 10 Mcg/ml en suero (10,16); lo cual fué similar a lo obtenido con el esquema de tratamiento utilizado en este estudio; sin embargo, dentro de este rango se han reportado casos de ototoxicidad (9,10,11), por lo que se recomienda que en pacientes con excreción alterada de esta droga, deba considerarse el efecto acumulativo de la misma durante administraciones prolongadas y vigilar estrechamente sus concentraciones séricas, así como la función otovestibular, con el fin de evitar su daño.

La prevención de los cuadros recurrentes de peritonitis mediante un adecuado manejo para disminuir la contaminación accidental con programas conducidos en un ambiente de aseoseamiento por personal entrenado es indispensable, de esta manera también podrá reducirse la necesidad de emplear medicamentos como la gentamicina que por sí sola puede provocar toxicidad.

RESUMEN

Durante un período de 3 meses se estudiaron 5 pacientes pediátricos con peritonitis secundaria a DPCA, tratados con gentamicina intraperitoneal a dosis inicial de 100 mg/ 2 litros de solución de diálisis y 20 mg en recambios subsiguientes; con el fin de comparar la absorción y vida media de eliminación sérica de la droga, en relación a pacientes adultos. Las concentraciones séricas y de líquido peritoneal fueron medidas mediante la técnica de inmunoensayo enzimático a diferentes intervalos.

El porcentaje de absorción fue de 80.4% alcanzándose concentraciones terapéuticas entre 4 a 6.5 Mcg/ml, con el esquema de tratamiento utilizado; lo que concuerda con los resultados obtenidos en estudios hechos en adultos. La vida media de eliminación sérica se calculó alrededor de 46 hrs; siendo difícil de predecirla con exactitud ya que existen variaciones en cada paciente que dependen de la acumulación de la droga en los tejidos, así como de la función renal residual.

Se recomienda la prevención de los cuadros de peritonitis, ya que el tratamiento incluye el uso de medicamentos como la gentamicina cuya administración por tiempo prolongado provoca acumulación en los tejidos e incrementa el riesgo de ototoxicidad.

CONCLUSIONES

1. Se comprobó que la absorción intraperitoneal de la gentamicina es similar tanto en niños como adultos.
2. Con las dosis recomendadas se logran concentraciones terapéuticas.
3. La vida media de eliminación sérica es difícil de predecir, ya que existen variaciones en relación a la acumulación en los tejidos de la droga, y a la función renal residual de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Oster G: Ueber die beseitigung giftiger stoffe aus dem blute durch dialyse. *Munch Med Wchnschr* 1923; 70:1479-1480.
2. Fine R, Salusky I, Hall T, Luchallo L, Jordan S, Ettenger R: Peritonitis in children undergoing continuous ambulatory dialysis. *Pediatrics* 1983; 71:806-809.
3. Vargas R, Romero E, Orjeda S, Ledesma M, López A: Diálisis peritoneal con catéter de Tenckhoff. Una buena alternativa terapéutica. *Bol Med Hosp Inf* 1984; 41:545-550.
4. Ockal R: Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9:417-422.
5. Rubin J, Rogers W, Taylor M, et al: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1980; 92:7-13.
6. Fenton S, Ma G, Cattran D, Whiggear A, Allen A: Aspectos clínicos de la peritonitis en pacientes con CAPD. *Perit Dial Bull* 1981; 1(supl): 84-88.
7. Fencorbo S, Comy Ch: Pharmacokinetics of gentamicin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19:603-607.
8. Manual de procedimientos del Servicio de Nefrología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional 1984.

9. Somani P, Shapiro R, Stockard H, Higgins J: Unidirectional absorption of gentamicin from the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32:113-121.
10. Gokal R, Francis D M, Goodship T J, et al: Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1982; 18: 1388-1391.
11. De Paspe M, Lemaire N, Balpaire F, Bogaert M: Peritoneal pharmacokinetics of gentamicin in man. *Clin Nephrol* 1983; 19:107-109.
12. Saithivas T, Hyman P J, Metcalen R, Siskeroff M, Sahal J: The use of gentamicin in peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1971; 124:877-883.
13. Esperanza M J, Collins D R: Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. *J Pediatr Surg* 1966; 1:162-163.
14. Gentamicin Assay. 1981. Syva/Syntex Company.
15. Schentag J J, Jusko Ph: Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin Pharm Ther* 1977; 22:364-370.
16. Golper T: Drugs and peritoneal dialysis. *Dial Transplant* 1979; 8:41-43.