



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

112 37
29
48

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**"NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLUCOSIDOS EN LACTANTES,
DIAGNOSTICO TEMPRANO MEDIANTE LA BETA 2 MICROGLO-
BULINA URINARIA Y LA FRACCION EXCRETADA DE SODIO"**

Tesis de Postgrado

Para obtener el Título de Especialista en
PEDIATRIA MEDICA
P r e s e n t a

DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ



HOSPITAL DE PEDIATRIA
IMSS

1985

FALLA DE ORIGEN



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.

Antecedentes Científicos.....	1
Material y Métodos.....	7
Técnicas.....	9
Resultados.....	11
Tabla I a V.....	15-19
Figura 1.....	20
Discusión.....	21
Conclusiones.....	27
Resumen.....	29
Bibliografía.....	31

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La nefropatía tóxica fué descrita por Schreiner y Maher en 1965 y la definieron como cualquier cambio adverso funcional o estructural del riñón causado por productos químicos, biológicos o de sus metabolitos al ingresar al organismo por diferentes vías (1). Su causa más frecuente es la administración de drogas, con un porcentaje que varía de 2 al 14% (2,3). Existen varios medicamentos que pueden provocar nefrotoxicidad (4-6), destacando entre ellos los aminoglucósidos que son de uso muy frecuente en nuestro hospital como se informó en la encuesta general sobre uso de antimicrobianos realizada en 1983 en que el 35% de todos los antibióticos empleados fueron de este tipo (7).

La nefrotoxicidad por aminoglucósidos se puede presentar desde un 2 hasta un 42% en relación directa con la presencia de factores de riesgo: edad avanzada, alteración renal preexistente, depleción de volumen, exposición reciente a los aminoglucósidos y dosis elevadas de los mismos, depleción de sodio, septicemia y la asociación de estos antibióticos con otros como las cefalosporinas (4,5,8-12). En niños y especialmente en lactantes no está bien establecida la frecuencia aunque se considera generalmente que -

es menor que en el adulto (13).

Los aminoglucósidos tienen afección por el tejido renal y una vez concentrados en éste pueden tardar meses en excretarse; su vida promedio en suero es de 60-100 minutos y de 109 en tejido renal (14,15).

Se considera que causan nefrototoxicidad en base a - que son secuestrados por los lisosomas de las células del túbulo contorneado proximal, incrementando su permanencia en la célula renal. Los cambios que presentan las células dañadas al microscopio electrónico y que se inician a las 48h son:

Fragmentación del borde en cepillo, vesículas membranosas, edema mitocondrial y necrosis no uniforme de las células tubulares con descamación de las mismas. El daño que es predominantemente en túbulo proximal, puede ser también glomerular ya que se ha observado disminución en número y tamaño de las células endoteliales de los capilares fenestrados (16,17).

Las alteraciones fisiológicas y bioquímicas de nefrototoxicidad más frecuentemente señaladas son: disminución de la filtración glomerular, enzimuria, proteinuria, aminoaciduria, glucosuria, hipomagnesemia, h₂

pocalcemia, hipokalemia y aumento en la creatinina y urea séricas (3,16).

El diagnóstico de nefrotoxicidad se ha realizado tradicionalmente con determinaciones de urea y creatinina plasmáticas (9), la prueba de 51 Cr-EDTA , la determinación de enzimas lisosomales del túbulo con torneado proximal (9,18) y en fechas más recientes con la determinación de beta 2 microglobulina (B2m) tanto sérica como urinaria (19-21). Schentag y colaboradores en 1976 demostraron la utilidad de esta última como marcador temprano de daño renal por aminoglucósidos en adultos al encontrar que su elevación en orina puede preceder hasta en 5 días a la elevación de la creatinina sérica (22). En pediatría se ha utilizado para valorar la función renal en recién nacidos de término y pretérmino encontrando que los niveles urinarios están más elevados en los de menor edad gestacional, lo que se relaciona con el grado de maduración renal (23,24). Elinder recientemente utilizó esta prueba para establecer el diagnóstico de nefrotoxicidad por gentamicina en recién nacidos, encontrando que es un buen parámetro ya que aumentó la fracción excretada de la B2m urinaria, en aquellos pacientes que desarrollaron esta complicación (25).

La B_{2m} es una proteína de bajo peso molecular que se encuentra en la superficie de las células nucleadas formando parte del antígeno de histocompatibilidad (HLA). Se filtra en un 20% a nivel de glomérulo renal y se reabsorbe el 99.99 en túbulo contorneado proximal por una vía común con aminoácidos y otras proteínas de bajo peso molecular (26).

Por lo anterior y tomando en cuenta que los aminoglicósidos provocan fundamentalmente daño tubular, la B_{2m} urinaria se incrementa en orina cuando su reabsorción está alterada.

Del sodio que se filtra a través del glomérulo renal se reabsorben aproximadamente las dos terceras partes en el túbulo contorneado proximal, mediante la bomba de sodio dependiente de ATP-asa; este mecanismo cuando existe daño tubular a este nivel se altera, lo que da como resultado que aumente la oferta de este ión en el asa de Henle y en el túbulo contorneado distal que no son capaces de absorberlo todo, razón por la cual se incrementa su valor en la orina. Es claro entonces que el sodio urinario se verá incrementado en caso de daño tubular proximal, pero esta natriuresis deberá ajustarse a la fracción de filtración glomerular, ya que existe un balance glomerulotubular en el transporte de este catión a través de la nefrona.

Esto fué considerado por Espinel y colaboradores - (27) quienes expresaron esta relación mediante una fórmula, en la cual se obtiene primero la relación urinaria/plasmática (UP) de sodio y este resultado se ajusta a la fracción filtrada mediante el U/P de creatinina, dando como resultado un porcentaje - que se conoce como fracción excretada de sodio - - (FENa).

La FENa ha sido utilizada como la prueba de mayor confianza en el diagnóstico de insuficiencia renal aguda, tanto en el niño como en el adulto (28), incluso es útil en el diagnóstico de los casos de - IRA de "gasto alto" en quienes no muestran fase - oligúrica.

Esta prueba no ha sido evaluada para determinar su utilidad en el diagnóstico de nefrotoxicidad por - aminogluósidos, sin embargo tomando en consideración el movimiento del sodio a través del nefrón y el mecanismo de absorción en el túbulo proximal, - podemos esperar que la alteración metabólica y/o - estructural a este nivel provocado por estos anti-bióticos trastorne la reabsorción del catión y con dición una fracción excretada alta.

En este estudio se evaluó la utilidad de la determinación de la B2m urinaria y de la FENa para el diagnóstico temprano de nefrotoxicidad por aminoglucósidos en lactantes.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron 19 pacientes de 1 a 24 meses de edad que se atendieron en el Hospital de Pediatría del CEM, IMSS que reunieron los siguientes requisitos:

Tratamiento con amikacina o gentamicina por un mínimo de 10 días y FEMa normal al inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica secundaria a malformación, obstrucción o enfermedad renal primaria.

Los pacientes en estado de choque pudieron ingresar una vez que se había resuelto éste.

A todos los pacientes y previa autorización por el familiar responsable se les tomaron 3ml de sangre y 4ml de orina los días 0, 5, 7, 10 y posteriormente cada 7 días hasta el final del tratamiento. En estas muestras se determinaron sodio y creatinina séricos y sodio, urea y creatinina y BUN urinarios respectivamente. Se determinaron también niveles de gentamicina en la muestra de sangre del día 10 después de iniciado el estudio. Esta toma se realizó después de la aplicación del aminoglucósido, una vez transcurridos 60 a 120 minutos.

El criterio para considerar nefrotoxicidad por aminogluósidos fué:

- a) elevación de la creatinina sérica mayor de 0.3 - mg/dl (29) en relación a la toma previa, siempre y cuando no se hubieran presentado durante el tratamiento con aminogluósidos nuevos factores agregados que por sí mismos causarían daño renal (nuevo estado de choque, nuevo episodio de septicemia, etc.).

- b) Una FEHa mayor de 30 y valor de la S₂ urinaria - mayor de 300mg/l, teniendo un valor basal previo normal (32).

Se incluyó además un grupo control de 17 pacientes - sin evidencia clínica o paraclínica de enfermedad - renal, que no recibieron aminogluósidos y sin factores de riesgo asociados.

TECNICAS:

Para la determinación de B2a Urinaria se empleó una prueba inmunoenzimática (Phadesyn B2 micro Test) (10) y la metodología fue la siguiente:

1. Toma de la muestra:

Se tomaron 2ml de orina en una bolsa de plástico - estéril, determinándose el pH que debió ser igual o mayor de 6 y en caso contrario se ajustó entre - 6 y 8 con NaOH al 0.1N, conservándose la muestra a -20°C mientras se procesaba.

2. Metodología:

Se tomó una alícuota de 50ml (previamente diluida 1:8, 1:100 ó 1:21) de orina, en tubos de vidrio de 13 x 100, añadiéndose 50ul de un conjugado enzimático constituido por β -galactosidasa-B2 microglobulina, así como 50ul de Sephadex con anti B2 microglobulina.

3. Se incubó durante 1 hora a 37°C.

4. Mediante centrifugación y utilizando buffer de fosfatos se separaron la B2 microglobulina libre de la unida al Sephadex, eliminando el sobrenadante.

5. La cantidad de B2 microglobulina unida al Sephadex con su correspondiente anticuerpo se cuantifica re suspendiendo las partículas en una mezcla de sus -

trato (o-nitrofenol B-D galactósido) y agente reductor, que libera a la enzima del conjugado, la cual hidroliza al sustrato durante 1 hora a 37°C, liberando galactosa incolora y con ortofosfato, el cual es estabilizado añadiendo Na₂CO₃, además esta sal inhibe la reacción enzimática.

6. El producto coloreado de amarillo tiene una máxima de absorción a 420nm y se determina espectrofotométricamente.

La concentración de B2 microglobulina en la muestra es inversamente proporcional a la (densidad óptica).

Para la determinación de creatinina tanto sérica como urinaria se siguió el método de Bonnes y Taysky siguiendo la reacción de Jaffé (31).

Para la determinación de sodio tanto sérico como urinario se empleó floumetría.

Para la determinación de la fracción excretada de sodio se aplicó la fórmula tradicional que dice:

$$FENa = \frac{U/P \text{ de Na}}{U/P \text{ de creatinina}} \times 100$$

La cuantificación de gentamicina en suero se llevó a cabo mediante inmunoanálisis enzimáticos homólogos (Emit-amd).

Se obtuvieron datos clínicos de los pacientes que incluyeron edad, sexo, diagnósticos, factores de riesgo, tiempo de tratamiento que se anotaron en su hoja previamente diseñada.

RESULTADOS:

En la tabla I se muestran las características y resultados de la B2m Urinaria (B2mU) y FENA del grupo control. La edad de los niños varió de 3 a 24 meses con un promedio de 14. Todos tuvieron FENA normal y los niveles de B2mU fueron similares a los encontrados en otras series tanto en adultos como en niños sanos (22) no obstante - que este grupo se integró con pacientes que tenían patología diversa aunque ninguno de ellos estaba críticamente enfermo ni existía el antecedente de administración de aminoglucoídos.

Los 19 pacientes que recibieron aminoglucoídos tenían una patología diversa y su estado clínico al ingreso varió desde pacientes muy graves hasta aquellos que mantuvieron condiciones clínicas aceptables, por lo que se dividieron en tres grupos: Grupo 1 (8 pacientes) que incluyó aquellos que ingresaron en estado crítico, todos con septicemia y 5 de ellos con antecedente de estado de choque previo, que se había corregido al ingresar al estudio. El Grupo 2 incluyó (7 pacientes) con enfermedades serias pero que no llegaron en estado crítico. Cinco de ellos cursaron con bronconeumonía. El grupo 3 incluyó 4 pacientes que ingresaron en buenas condiciones clínicas y se mantuvieron estables durante todo el tratamiento. Ninguno tuvo algún factor condicionante de hipoxia ó hipovolemia.

En las tablas II a IV se muestran las características de los pacientes: En el grupo 1 siete pacientes recibieron amikacina y uno gentamicina. Como se puede observar los niveles de B₂MU estuvieron muy elevados desde el día cero del estudio y posteriormente dichos niveles siguieron una distribución irregular ya que en algunos pacientes los niveles tendieron a bajar y en otros a subir (fig I). Sin embargo se aprecia que los pacientes 4, 5, 6, 7 y 8 tuvieron el pico de excreción máxima en el día cero y posteriormente los niveles fueron disminuyendo paulatinamente e incluso en tres de ellos se llegaron a normalizar. Todos estos pacientes tuvieron estado de choque previo. Los otros tres pacientes (1, 2 y 3) tuvieron un descenso en los niveles de B₂MU en el día 5 y un nuevo incremento en el día 7 que sobrepasó los niveles del día 0. Estos pacientes aunque llegaron graves, no tuvieron antecedente de estado de choque. La FEMa fue normal en el día cero en todos los pacientes y en el transcurso de su evolución se hizo anormal en 4 de ellos (pacientes No. 1, 3, 5 y 6) sin embargo no hubo correlación entre esta alteración de la FEMa con los pacientes con niveles más elevados de B₂MU. En relación a la creatinina sérica, ninguno de los pacientes presentó el criterio de nefroticidad por incremento de 0.3mg/dl, ya que incluso en 6 de ellos, los niveles de creatinina disminuyeron en relación al nivel basal. (Tabla V).

En la tabla III se muestran las características de los pacientes del grupo 2. En este grupo los niveles de B₂MU también estuvieron anormalmente altos en todos los pacientes en el día cero del estudio, aunque el promedio de dichos niveles fue menor que en el grupo I. La evolución posterior de los niveles también fue irregular ya que en tres de ellos el pico máximo de excreción (pacientes 11, 13 y 14) fue en el día cero, en tres en el día cinco (pacientes 9, 10 y 12) y en un (paciente 15) en el día diez. El promedio de los niveles de B₂MU en los diferentes días de tratamiento fue similar y ninguno de los pacientes llegó a normalizar la excreción de esta proteína, hasta el día diez del estudio. La FENA fue normal en el día cero en todos los pacientes y en dos de ellos (pacientes No. 10 y 13) se hizo anormal sin encontrar tampoco correlación con los que tuvieron los niveles más altos de B₂MU.

En este grupo, 4 pacientes recibieron amikacina y 3 gentamicina. La alteración de la FENA ocurrió en dos de los pacientes que recibieron gentamicina.

En tres pacientes hubo incremento de la creatinina sérica de cuando menos 0.3mg% sin embargo sólo en uno de ellos la FENA también se alteró y en los otros pacientes se mantuvo normal. En el otro paciente con alteración de la FENA, la creatinina sérica se mantuvo normal.

Las características de los pacientes del grupo 3 se muestran en la tabla IV. En todos los niveles iniciales de -

B2mU fueron normales y se incrementaron a niveles anormales en tres de ellos, dos en el día cinco (pacientes 16 y 17) y uno en el día 10 (paciente 19). En estos - - tres pacientes el aminoglucósido empleado fue gentamicina. La FEMa y los niveles séricos de creatinina se mantuvieron normales. En el paciente restante los niveles de B2mU aumentaron discretamente aunque sin rebasar el límite superior normal, sin embargo la FEMa se alteró en el día siete y diez del tratamiento, mostrando falta de correlación entre los niveles de B2mU y la FEMa. La creatinina sérica en este paciente también se mantuvo normal. El aminoglucósido empleado fue amikacina.

En los pacientes a los que se les administró gentamicina (7 en total), los niveles séricos de este antibiótico obtenido en el día diez de tratamiento, estuvieron dentro de límites terapéuticos y ninguno en niveles tóxicos.

TABLA I

NIVELES DE B2mU Y FEMa EN LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL

No.	NOMBRE	PESO	EDAD	DX	B2mU	B2mS	FEMa
1	FDG	10Kg	18m.	RINOFARINGITIS	140	2100	1.2
2	FMA	12.200	14m.	MIOSIS CONGENITA	-10	2662	0.43
3	ACD	7.560	8m.	LARINGOTRAQUEITIS	18	1470	0.86
4	MGL	8.800	7m.	MEMINGOENCEFALITIS	53	1155	0.18
5	HME	11.60	23m.	CUERPO EXTRAÑO	36	1785	0.94
6	HGV	8.800	15m.	ESOFAGITIS CAUSTICA	70	2100	0.87
7	RMR	12.30	22m.	BRONQUITIS	240	2100	0.62
8	CMN	9.100	12m.	RETINOBLASTOMA	112	3612	2.7
9	RAB	4 kg	7m.	ABSCESO CEREBRAL	310	3000	1.3
10	RVN	11.750	18m.	LARINGOTRAQUEITIS	135	1302	0.16
11	AZR	4.400	7m.	CARDIOPATIA EN EST.	140	1155	1.3
12	UGO	12.100	23m.	NEUMOPATIA EN EST.	135	777	0.64
13	SMJ	9.700	14m.	NEUMONIA	155	1785	1.61
14	GML	12 kg	24m.	NEUMONIA	185	2730	0.89
15	PAR	5.750	3m.	EXTRASISTOLES	120	1785	0.15

X=14meses

X=123 - 61

TABLA II

DATOS CLINICOS, NIVELES DE B2M₁ y FEMa EN LOS PACIENTES DEL GRUPO 1

PAC.	EDAD (MESES)	SEXO	ANT.	OBSERVACIONES	B2M ₁ (mg/l)					FEMa (°)				
					RIA DE TRATAMIENTO					RIA DE TRATAMIENTO				
					0	5	7	10	17	0	5	7	10	17
1	10	M	A	GASTROENTERITIS SEPTICEMIA. BRONCOPNEUMONIA FALLECIO.	9000	6000	<u>30000</u>	7000		0.47	<u>5.4</u>	<u>12.04</u>	2.59	
2	2	M	A	GASTROENTERITIS HEPATITIS BACTERIANA. SEPTICEMIA X KLEBSIELLA	37000	15000	<u>41000</u>	25000	47000	2.9	2.5	1.5	0.36	
3	6	M	A	GASTROENTERITIS. NEUMONIA HEPATITIS BACTERIANA. SEPTICEMIA. AP.	15400	15400	<u>30000</u>	22500		1.5	<u>5.0</u>	<u>6.4</u>	<u>3.9</u>	
4	2	M	A	NEUMONIA GASTROENTERITIS INFARTO INTESTINAL. CHOQUE ^{aa} . FALLECIO. AP.	<u>20000</u>	---	4100	1450	155	2.7	---	0.07	0.07	1.4
5	13	F	A	GASTROENTERITIS SEPTICEMIA. CHOQUE ^{aa} . AP.	<u>30000</u>	---	---	6000	130	2.0	---	2.7	<u>4.92</u>	<u>3.2</u>
6	8	F	A	GASTROENTERITIS BRONCOPNEUMONIA. HEPATITIS BACTERIANA. CHOQUE ^{aa}	<u>14000</u>	6200	---	3000		2.67	0.66	---	<u>15.4</u>	
7	5	F	G	MEMINGOENCEFALITIS. BRONCOPNEUMONIA. SEPTICEMIA. CHOQUE ^{aa}	<u>20000</u>	2250	1300	2500		1.5	0.7	0.04	1.5	
8	8	F	A	GASTROENTERITIS SEPTICEMIA. CHOQUE ^{aa}	<u>20000</u>	14000	5000	170		2.2	1.5	1.7	0.66	

^{aa} ANEMIA

^g GIBROSICIA

^{aa} AL INGRESAR AL SERVICIO, EL ESTADO DE CHOQUE YA SE HABIA CORREGIDO.

A.P. ALIMENTACION PARENTERAL

TABLA III

DATOS CLINICOS, NIVELES DE B2mJ Y FEMa EN LOS PACIENTES DEL GRUPO 2
B2mJ (mcg/l)

PAC.	EDAD (MESES)	SEXO	ANT.	OBSERVACIONES	DIA DE TRATAMIENTO					FEMa (g).				
					0	5	7	10	17	0	5	7	10	17
9	5	M	A	CRISIS CONVULSIVAS. NEUMONIA	20000	<u>2200</u>	125	1000		0.79	0.31	0.31	0.72	
10	6	M	G	CRISIS CONVULSIVAS. NEUMONIA INTRANOSPITALA- RIA.	550	<u>7200</u>	850	1250		0.71	<u>4.5</u>	<u>2.5</u>	0.82	
11	8	M	A	EPENDINITIS VENTRICULAR MENINGITIS X KLEBSIELLA Os.	<u>5000</u>	650	410	550		0.63	0.79	0.95	0.54	
12	1	M	A	GASTROENTERITIS BACTEREMIA X <u>E. spider-</u> <u>hidis.</u>	950	<u>8600</u>	8000	4600		2.7	2.7	1.8	0.9	
13	9	M	G	BRONCONEUMONIA. CARDIOPATIA CONGENITA A.	<u>2100</u>	1000	450	1100	400	1.1	0.84	0.48	1.3	<u>9.2</u>
14	12	M	A	GASTROENTERITIS. NEUMONIA.	<u>4800</u>	1000	---	850		0.03	0.08	---	0.12	
15	5	M	G	CARDIOPATIA CONGENITA A. NEUMONIA.	1765	1000	550	<u>7200</u>		0.68	1.3	0.64	1.4	

X= 6.5 MESES

*A= AMIKACINA,

G=GENTAMICINA

TABLA IV

DATOS CLINICOS, NIVELES DE B2m₁ Y FEM₁ EN LOS PACIENTES DEL GRUPO 3

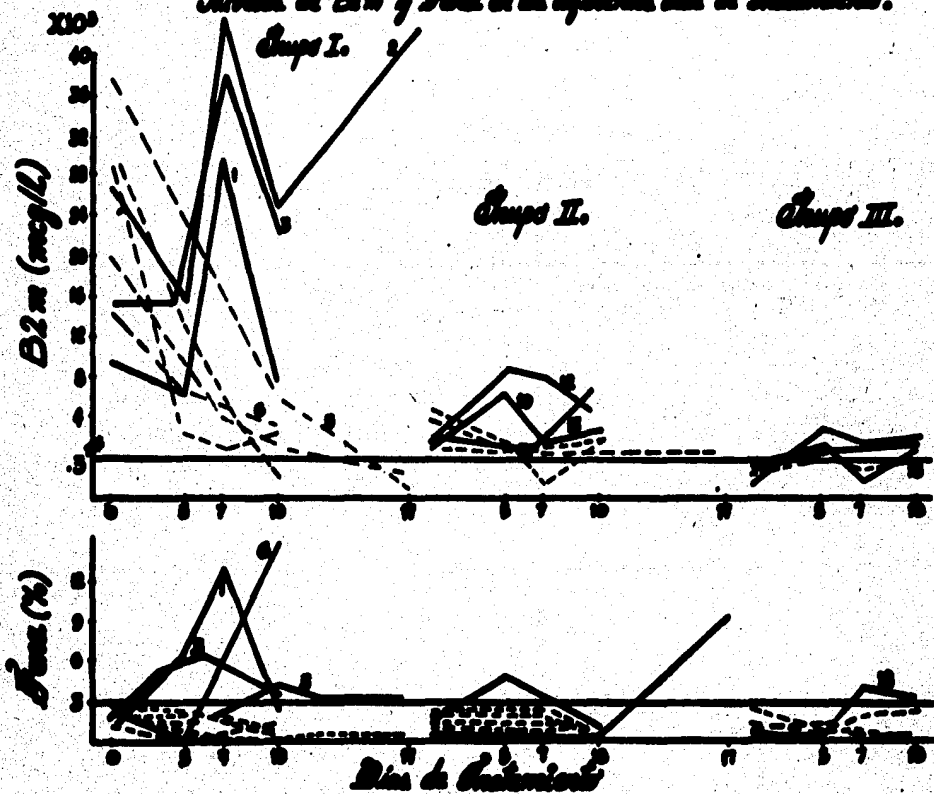
PAC.	EDAD (meses)	SEXO	ANT.	DIAGNOSTICOS	B2m ₁ (mcg/l)					FEM ₁ (%)				
					0	5	7	10	17	0	5	7	10	17
16	9	F	G	MENINGOENCEFALITIS PERIOPE- RATORIA. MENINGOCELE OCCI- PITAL.	190	<u>850</u>	135	600	-	2.8	0.56	1.8	2.2	-
17	4	M	G	ESTENOSIS SUBLOTTICA. POSTOPERADO TRAQEOSTOMIA	65	<u>2500</u>	900	1950	-	1.04	1.3	0.15	0.39	-
18	9	F	A	PERITONITIS LOCALIZADA	195	300	210	300	-	0.55	0.14	<u>4.07</u>	<u>3.2</u>	-
19	3	F	G	OSTEOARTRITIS PTOGEMA	200	500	-	<u>1250</u>	-	1.2	1.1	-	0.29	-
X ₂ 6.2														

* A= AMIKACINA, G= GENTOMICINA

TABLA V
CAMBIOS EN LA CREATININA SERICA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON AMINOGLUCOSIDOS.

PACIENTE No.	Cr SERICA			
	DIAS DE TRATAMIENTO			
	0	5	7	10
GRUPO I				
1	0.44	0.53	0.53	0.35
2	<u>0.8</u>	0.44	0.53	0.62
3	<u>0.9</u>	0.62	0.53	0.71
4	<u>1.09</u>	0.8	0.44	0.62
5	<u>1.09</u>	---	0.8	0.44
6	<u>1.09</u>	0.8	---	0.9
7	<u>0.99</u>	0.71	0.78	0.8
8	0.71	0.71	0.73	.71
GRUPO II				
9	0.44	0.53	0.44	.53
10	0.62	0.62	0.53	0.62
11	0.71	0.71	0.53	0.80
12	0.71	<u>0.62</u>	<u>0.99</u>	0.44
13	0.62	0.62	<u>0.44</u>	<u>0.80</u>
14	<u>0.62</u>	0.9	<u>0.99</u>	0.71
15	0.80	0.80	0.71	0.71
GRUPO III				
16	0.71	0.71	0.99	0.99
17	0.62	0.71	0.44	0.71
18	0.62	0.44	0.53	0.62
19	0.71	---	0.8	0.71

Niveles de B2m y Fases en los diferentes días de tratamiento.



DISCUSION:

Algunos estudios han demostrado la utilidad de la determinación de la B₂MU para el diagnóstico temprano de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (22, 25), sin embargo la mayor parte de estos estudios se han realizado en adultos. En este trabajo tratamos de determinar si también en lactantes es útil este marcador de nefrotoxicidad en la práctica clínica.

Se acepta que la elevación de la creatinina sérica es un método poco sensible para el diagnóstico de nefrotoxicidad (19), aunque es el método más usado. Debido a esto, se han intentado establecer métodos más confiables y sensibles que detecten en forma más temprana el daño renal. En lactantes el problema es más complejo ya que ha sido menos estudiado que en los adultos. El diseño de este estudio tuvo como objetivo evaluar la utilidad de la B₂MU como un marcador de nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

Nuestros resultados indican que en aquellos pacientes que llegan en estado crítico, la excreción de la B₂MU es muy elevada desde antes de iniciar el aminoglucósido. De esta manera es difícil discriminar el daño renal por el antibiótico o por otros factores propios de la enfermedad subyacente como la septicemia o la hipoperfusión por estado de choque previo. En este grupo de pacientes, aunque la evolución en la excreción de B₂MU fue irregular en los diferentes días de

tratamiento, observamos que en algunos de ellos, los niveles de B₂MU disminuyeron en el quinto día y se volvieron a incrementar al séptimo. Este fenómeno ha sido observado previamente y se ha interpretado el descenso inicial como resultado de la mejoría de la patología de fondo y la elevación posterior a la acción directa del aminoglucoésido (25), llama la atención, sin embargo que otros pacientes del mismo grupo mostraron un descenso paulatino en la excreción de esta proteína e incluso en tres de ellos llegó a normalizarse a pesar de haber continuado la administración del aminoglucoésido, lo que pudiera interpretarse como que el daño renal en estos pacientes es secundario a su estado crítico y en estos casos el aminoglucoésido no causa más alteración renal.

Otro de los objetivos del estudio fue evaluar la FENA como un marcador de nefrotoxicidad, sin embargo aunque inicialmente todos los valores de ésta fueron normales, en los cuatro pacientes de este grupo en que posteriormente se alteró, existe el mismo problema de interpretación al no poder discriminar si el daño tubular evidenciado por la alteración en la FENA es secundario al aminoglucoésido o a la enfermedad de fondo.

El otro marcador de nefrotoxicidad que es el incremento de la creatinina sérica no mostró utilidad en este grupo de pacientes, ya que por su mismo estado de gra

vedad se encontró elevada al inicio del estudio en la mayor parte de ellos y al mejorar, disminuyó a límites normales al día diez del tratamiento excepto en un paciente.

Desafortunadamente no hubo correlación entre niveles de creatinina sérica, FENa y B2mU.

En el grupo de pacientes (grupo 2) que no llegaron en estado crítico pero que tenían enfermedades graves, predominó el factor de hipoxemia, ya que la mayoría de ellos tenía bronconeumonía y en éstos también es difícil valorar la nefrotoxicidad por aminoglucósidos por medio de la B2mU ya que se encontró elevada en todos los pacientes desde el inicio del estudio y se mantuvo así hasta el final del mismo con algunas variaciones, ya que en algunos disminuyó pero sin llegar a la normalidad y en otros aumentó. En este grupo la FENa se alteró en dos pacientes, sin embargo tampoco hubo correlación con la excreción de la B2mU, ya que esta alteración no ocurrió en los pacientes que tuvieron la mayor excreción de dicha proteína. En este grupo, tres de los pacientes tuvieron nefrotoxicidad por aminoglucósidos de acuerdo al incremento de la creatinina sérica en 0.3 mg/dl sin haber tenido factores agregados de nefropatía en el transcurso de la enfermedad. De estos tres pacientes solo en uno la FENa se alteró al final del tratamiento.

En estos dos grupos de pacientes parece evidente que los fenómenos que producen hipoperfusión, hipoxia o bien nefritis por septicemia, alteran por sí mismos la excreción de la B2mU, lo que hace difícil discriminar el daño renal por aminoglucósidos.

Este marcador es muy sensible y en estos pacientes es poco útil ya que más bien nos ofrece la posibilidad de valorar el estado tubular renal en los pacientes graves, más que la nefrotoxicidad por aminoglucósidos. La creatinina sérica y la FENA por ser indicadores más gruesos de daño renal en la práctica clínica son más útiles aunque en el caso de los pacientes críticamente enfermos tampoco discriminan entre daño renal por hipoxia o hipoperfusión y nefropatía tóxica.

El grupo 3 que estuvo integrado por pacientes que se mantuvieron estables y en buenas condiciones clínicas durante todo su internamiento, sin haber presentado fenómenos de hipoperfusión o hipoxia, presentaron niveles de excreción normales de B2mU al inicio del estudio y en tres de ellos se elevaron a niveles anormales durante el transcurso del mismo sugiriendo alteraciones en la reabsorción tubular de dicha proteína secundaria a los aminoglucósidos al no haber otro factor condicionante de nefropatía. Es importante señalar que estos tres pacientes recibieron gentamicina y el paciente que mantuvo excreción normal de B2mU recibió amikacina, sin embargo en este mismo la FENA se -

alteró en el transcurso del tratamiento evidenciando falta de correlación entre estas dos pruebas. En este grupo la creatinina sérica se mantuvo normal, en todos los pacientes.

En conclusión podemos decir que el diagnóstico de nefropatía tóxica por aminoglucósidos en la práctica clínica en ocasiones es difícil ya que los pacientes que reciben este tipo de antibióticos frecuentemente están en estado crítico y por lo mismo pueden tener daño renal que hace difícil que se discrimine si éste es por una u otra causa. Al analizar los pacientes del grupo 3, podemos evaluar de manera más confiable la nefropatía por aminoglucósidos, sin embargo la muestra del estudio es demasiado pequeña para sacar conclusiones por lo que es necesario ampliarla.

Pensamos que en éste tipo de pacientes, con condiciones clínicas estables, sin factores de riesgo asociados, si es útil la determinación de la B2mU para el diagnóstico temprano de nefrotoxicidad, sin embargo en la práctica clínica la mayor parte de los pacientes que ameritan el empleo de aminoglucósidos, son pacientes graves y sólo una pequeña proporción está en condiciones clínicas aceptables.

Parece evidente que la B2mU es una prueba muy sensible que detecta incluso cambios en la fisiología renal sin que necesariamente signifique nefropatía y que será muy útil para evaluar las alteraciones rena

les en voluntarios humanos sanos secundarios a la administración de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, pero que en la práctica clínica su uso será muy limitado.

Hasta la fecha la elevación de la creatinina sérica y del FENa aunque son marcadores menos sensibles, son útiles en la práctica diaria.)

CONCLUSIONES:

- 1.- La B2mU es un buen indicador de nefrotoxicidad temprana por aminoglucósidos cuando las características clínicas de los pacientes son estables y no han sido sometidos a hipoxia o hipoperfusión tisular.
- 2.- La determinación de B2mU en lactantes graves no fue de utilidad para establecer el diagnóstico de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, ya que se encontró elevada desde la primera determinación.
- 3.- No se pudo unificar un criterio diagnóstico de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, ya que en ninguno de los grupos de pacientes hubo correlación entre B2mU, FENA y creatinina sérica.
- 4.- Atribuimos la falta de correlación entre la FENA y la determinación de B2mU a que ambos métodos diagnósticos identifican alteraciones en la fisiología renal pero en pasos y sitios distintos.
- 5.- La determinación de creatinina sérica en lactantes graves parece ser el método diagnóstico más confiable para valorar nefrotoxicidad por aminoglucósidos.
6. La gravedad de los pacientes no contraindica el tratamiento con aminoglucósidos, ya que en nuestro estudio encontramos disminución de los

valores iniciales de B2mU y normalización de -
la FEMa en los pacientes que estaba alterada,
aún con el tratamiento completo de aminoglucó-
sidos.

RESUMEN:

Con el fin de evaluar la nefrotoxicidad por amino-glucósidos en lactantes utilizando como marcadores a la Beta 2 microglobulina (B2mU), la fracción excretada de sodio (FENA) y la creatinina sérica, se efectuó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 34 niños de uno a 14 meses de edad, que fueron atendidos en el Hospital de Pediatría del CHM-I.M.S.S., durante el año de 1984 y que debían de cumplir con el requisito de haber recibido amikacina o gentamicina por lo menos durante 10 días.

Se tomó como grupo control a 15 niños que tuvieron pruebas de función renal normal encontrando un valor de B2mU de 123 ± 81 mcg/l y una FENA menor de 30. El resto de los pacientes se agrupó en 3 grupos de acuerdo a las características clínicas a su ingreso, quedando en el grupo 1 ocho pacientes críticamente enfermos que habían presentado hipoxia severa o estado de choque; en el grupo 2 quedaron siete pacientes graves con diagnóstico de septicemia pero que no habían presentado hipoperfusión; en el grupo 3 quedaron cuatro pacientes con patología diversa pero clínicamente estables y que en ningún momento fueron catalogados como graves.

En el grupo 1 se encontró la B2mU elevada en la primera determinación de todos los pacientes y descendió progresivamente en la mayoría de ellos a pa

sar de haber continuado el tratamiento del aminoglycósido, la FENa se alteró en cuatro pacientes regresando también a valores normales. En el grupo 2 la B2mU se encontró elevada desde un principio pero en valores mucho más bajos que en el grupo 1 y también descendió a lo normal a pesar del tratamiento, por último en el grupo 3 los cuatro pacientes tuvieron valores normales de B2mU al inicio del estudio y se hizo anormal en tres de ellos, la FENa solo en uno se vió alterada. Después del análisis estadístico no se encontró correlación entre la B2mU, la FENa y la creatinina sérica, concluyéndose que en lactantes graves la determinación de B2mU por ser tan sensible no es útil para valorar nefrotoxicidad por aminoglucoésidos ya que se encuentra elevada desde el inicio por la patología primaria o por sus complicaciones y el método diagnóstico más confiable en estos pacientes parece ser la determinación de creatinina sérica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Schreiner GE, Maher JF: Toxic nephropathy. Am J -
Med 1965; 38:409-411.
2. Lane AZ, Wright GE, Blair DC: Ototoxicity and ne-
phrotoxicity of amikacin. Am J Med 1977; 62:911 -
16.
3. Appel GB, Neu HC: Gentamicin in 1978. Ann Intern
Med 1978; 89:526-38.
4. Appel GB, Neu: The nephrotoxicity of antimicro -
bial agentes (first of three parts). N Engl J Med
1977; 296:663-670.
5. Appel GB, Neu HC: The nephrotoxicity of antimicro
bial agents (second of three parts). N Engl J Med
1977; 296:722-728.
6. Calvin HK: Nephrotoxicity of antibiotics. JAMA -
1967; 202:132-135.
7. ANONIMO: Resultado de la encuesta general de -
1983 sobre el uso de antimicrobianos en el Hospi-
tal de Pediatría. Boletín informativo. Comité de
Control de antimicrobianos del Hospital de Pedia-
tría CMH. 1984 No. 11.
8. Cronin RE: Aminoglycoside nephrotoxicity: pathoge-
nesis and prevention. Clin Nephrol 1979; 11:251 -
256.

9. Adelman RD, Spangler WL, Beason F, Oshizaki G, Conzefman GM: Furosemide enhancement of experimental gentamicin. *J Infect Dis* 1979; 140:342-351.
10. Wellwood JM, Simpson PH, Tighe JR, Thompson AE: Evidence of gentamicin nephrotoxicity in patients with renal allografts. *Br Med J* 1975; 3:278-81.
11. Flager JE: Association of renal injury with combined cephalotin-gentamicin therapy among patients severely ill with malignant disease. *Cancer* 1976; 37:1937-1943.
12. Kleinknecht D, Ganeval D, Dros D: Acute renal failure after high doses of gentamicin and cephalotin. *Lancet* 1973; 1129.
13. Blumer J, Reed M: Farmacología clínica de los antibióticos aminoglucósidos en pediatría. *Pediatr Clin North Am* 1983; 1:189-201.
14. Moone P: Aminoglycosides. *Br Med J* 1978; 2:549-552.
15. Luft FC, Kleit SA: Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. *J Infect Dis* 1974; 6:656-659.
16. Humes HD, Weinberg JM, Knauss TC: Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1982; 2:5-27.
17. Bennett WM: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Nephron* 1983; 35:73-77.

18. Wellwood JH, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones NF: Urinary N-acetyl-B-d-glucosaminidase activities in patients with renal disease. Br Med J 1976; 3:408-411.
19. Trollfors B, Alesting K, Krantz I, Norrby R: Quantitative nephrotoxicity of gentamicin in nontoxic doses. J Infect Dis 1980; 141:106-109.
20. Trollfors B, Norrby R: Estimation of glomerular - filtration rate by serum creatinine and serum beta 2-microglobulin. Nephron 1981; 18:196-198.
21. Wibell L, Evrin PE, Berggard I: Serum beta-2-microglobulin in renal disease. Nephron 1973; 10:320- - 321.
22. Schentag JJ, Sutfin TA, Plaut ME, Jusko WJ: Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with - urinary beta-2-microglobulin. J Med 1978; 9:201- - 210.
23. Aperia A, Broberger U: Beta-2-microglobulin an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 669-676.
24. Tessin I, Bergmark J, Hoesche K, Jagenburg, Trollfors B: Renal function of neonates during gentamicin treatment. Arch Dis Child 1982; 57:758-760.
25. Elinder G, Aperia A: Development of glomerular fil

- tration rate and excretion of beta-2-microglobulin in neonates during gentamicin treatment. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:219-224.
26. Revillard JP, Vincent C: Clinical significance of beta-2-microglobulin determination. *Acta Clin Belg* 1980; 35 (suppl): 14-20.
 27. Espinel CH: The FENA test: Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976; 236:579-581.
 28. Ojeda SA, Ravelo EN, López UA, Vargas R.: La fracción excretada de sodio, su empleo en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda en el lactante deshidratado por diarrea. *Bol Med Hosp Inf Mex.* 1984; 41:318-323.
 29. Ristuccia AM, Cunla B A: Aminoglucoídos. *Med Clin North Am* 1982; 1:304-313.
 30. Berggard I, Bearn AG: Isolation and properties of a low molecular weight Beta-2-microglobulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243:4098-4103.
 31. Todd Sanford: Diagnóstico clínico por el laboratorio. Editorial Salvat, México, 1972.
 32. Evrin PE, Wibell L: The serum levels and urinary excretion of beta 2 microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin. Lab. Invest.* 1972; 29: 69-74.