



11237  
201  
118

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**HOSPITAL REGIONAL 1ro. DE OCTUBRE**  
**I.S.S.T.E.**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES RENALES CON  
EL USO DE AMIKACINA EN EL SERVICIO DE  
INFECTOLOGIA DEL CENTRO MEDICO LA RAZA**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A :**  
**DR. ARTURO PEREZ MARTINEZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



MEXICO, D. F.

1989



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 esta 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.

## I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVOS.....	9
HIPOTESIS.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
TABLAS.....	14
RESULTADOS.....	19
COMENTARIOS.....	22
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	27

## I N T R O D U C C I O N

En nuestro ámbito médico el tipo de medicamento prescrito con mayor frecuencia es el antibiótico. Las cifras demuestran, por sí solas, la enorme importancia para el médico, el paciente y en general la salud pública, que adquiere la correcta prescripción de tan importantes fármacos.

Sin embargo, la antibioticoterapia se enfrenta en la práctica a problemas muy diversos, tales como la aparición de mutantes resistentes, su difusión epidémica y toxicidades. La solución integral de estos problemas es compleja. Sin embargo, en relación con el problema de la multiplicidad de antibióticos, de los que puede echar mano hoy el médico en su consulta, creemos conveniente recordar los efectos colaterales de algunos, como por ejemplo, los aminoglucósidos y, en especial, la amikacina; la cual tiene un -- efecto bactericida, es de amplio espectro, ejerce su acción, aunque en menor grado, sobre la célula humana y ver lo tanto, es de manejo cuidadoso, por lo cual la dosis productora de nefrotoxicidad está muy próxima a la dosis terapéutica (1,2).

Frech y cols., hicieron un análisis de la amikacina encontran de que las características farmacocinéticas son similares a las -- de otros aminoglucósidos, no existiendo diferencias significati-- vas entre la nefrotoxicidad de amikacina y gentamicina (5).

Sawyers encontró que el 17.5% de los pacientes que estudió, -- desarrollaron nefrotoxicidad, asociándose fuertemente a la dura-- ción de la terapia con amikacina (6).

Las reacciones adversas principales que acompañan al trata -- miento con aminoglucósidos son nefrotoxicidad y ototoxicidad. Am-

bas son relativamente raras en lactantes y niños. Sobre todo con los antibióticos aminoglucósidos más nuevos. Los efectos colaterales nefrotóxicos parecen ser reversibles en su mayor parte, en tanto que quizá sea permanente la lesión del mecanismo vestibuloclear (2).

#### Nefrotoxicidad.

Los mecanismos precisos por lo cual los aminoglucósidos causan nefrotoxicidad son desconocidos. Es probable que la acumulación tisular y afinidad específica por los sitios de unión celular explique los efectos tóxicos que ocurren en algunos pacientes y en otros no (15).

La única vía de excreción de los antibióticos aminoglucósidos es la filtración glomerular. Sin embargo, se cree que ocurre resorción tanto desde los túbulos proximales como desde los capilares peritubulares. Una vez que las células tubulares proximales captan los antibióticos, la mayor parte quedan fijos de manera intracelular. Al proseguir el tratamiento pueden acumularse concentraciones tóxicas (2). Aunque no se conoce el mecanismo preciso de toxicidad, el resultado final es muerte de la célula tubular proximal (2,15).

Se han descrito cuatro etapas de la nefrotoxicidad. Las patologías son más semejantes con las observadas en caso de intoxicación con metales pesados. En primer lugar, se observa una alteración funcional que se refleja como aumento de la beta-2-microglobulina urinaria. En plazo de 24 hrs. a 48 hrs. de exposición al aminoglucósido las células tubulares proximales empiezan a tener problemas para resorber por completo estas proteínas. Se estima que -

el 75% de los pacientes adultos tratados con aminoglucósidos manifiestan un incremento de la excreción de beta-2-microglobulina sin cambios subsecuentes en la creatinina sérica (2,7).

Esta etapa de lesión funcional va seguida por una etapa de lesión estructural, en la que empiezan a esfacelarse las células que revisten al túbulo proximal. Esto puede ocurrir después de varios días de tratamiento, y lo anuncian los aumentos de la excreción urinaria de enzimas renales y cilindros (2,22).

Este período de lesión estructural puede progresar hasta la interrupción completa de la filtración glomerular. Cuando se inicia esta tercera etapa de toxicidad se vuelven prominentes los incrementos de la creatinina sérica. Sin embargo, con esta pérdida de la filtración glomerular coincide el proceso de regeneración celular. Las células regeneradas se caracterizan por disminución temporal de su susceptibilidad a los efectos tóxicos del aminoglucósido (2).

La actividad de las enzimas lisosomales pueden ser modificadas por los aminoglucósidos. En la concentración urinaria terapéutica inicial de la amikacina, durante la antibioticoterapia, la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa urinaria (NAG) y sus isoenzimas son fuertemente inhibidas (más del 65%). Dixon Plot indica que la inhibición natural es "aparentemente competitiva" sin comprometer o inhibir el sitio de acción de la enzima. Esta unión de los aminoglucósidos a la NAG como a las otras enzimas lisosomales pueden representar uno de los mecanismos de acumulación de los aminoglucósidos en las células tubulares. Puede explicar la alteración de los lisosomas durante la antibioticoterapia nefrotóxica (22).

Los antibióticos aminoglucósidos son causa frecuente de IRA en adultos. Sin embargo, a pesar de su empleo amplio en neonatos, raramente han guardado relación con IRA. Estudios en animales hacen pensar que la protección relativa del riñón neonatal contra la gentamicina (un antibiótico aminoglucósido) guarda relación con diferencias en el caudal sanguíneo renal de las nefronas corticales superficiales y profundas durante el desarrollo (8,15).

Como las nefronas más jóvenes en la porción superficial de la corteza presentan menor perfusión que las más maduras en la porción profunda, la gentamicina no se acumula en cantidades tóxicas en las nefronas superficiales (8).

La necrosis tubular aguda (NTA), frecuentemente utilizada como sinónimo de IRA, puede ser el resultado de una lesión isquémica o una lesión nefrotóxica. Los agentes nefrotóxicos, ya sea de naturaleza endógena o exógena, han llegado a ser muy importantes en la patogenesis de la IRA (7).

En la edad pediátrica, y en nuestro medio, existe aún elevada incidencia de IRA secundaria a diarrea infecciosa con deshidratación, bronconeumonía y septicemia, observándose proporcionalmente menor incidencia de lesión renal por agentes nefrotóxicos (4).

El reconocimiento de nefrotoxinas exógenas, ha llegado a ser muy importante, ya que la mayoría de estos agentes se encuentran en el armamento diagnóstico y terapéutico del médico (7,4). La interacción de medicamentos puede conferir propiedades nefrotóxicas a drogas que usualmente no las tienen como la cefalotina que parece adquirir alta toxicidad cuando se administra concomitantemente con gentamicina o furosemide (4).

Los metales pesados, los hidrocarburos, los antibióticos (aminoglucósidos, penicilinas, anfotericina, rifampicina), diuréticos, antineoplásicos, analgésicos y materiales de contraste han sido -- asociados con la IRA, con y sin los factores predisponentes de depresión de volumen, enfermedad renal preexistente, y diabetes (7).

#### Correlaciones y Factores Predisponentes.

Un gran número de variables, incluyendo el agente empleado, regimen de dosis, y factores del paciente, han sido propuestos como factores potenciales de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad (17).

Los factores en la administración, que han sido citados como importantes por varios autores, basados de datos en animales y/o humanos, incluyen dosis total, duración, tipo de dosis (e.g. continua vs intermitente, dosis de impregnación vs ninguna dosis de impregnación), tratamiento previo con aminoglucósidos, medicaciones usuales con potencial nefrotóxico (e.g. cefalosporinas, anfotericina B, cis-platinum, ciclosporina A, analgésicos no esteroides, y diuréticos de asa), y niveles séricos máximos (17).

Factores de riesgo. Los factores del paciente propuestos como factores de riesgo potenciales han incluido a la edad, sexo, obesidad, enfermedad renal preexistente, presencia de sepsis, hipovolemia, y hipokalcemia (17). Estos factores incluyen dosis diaria alta y dosis total de la droga y concentraciones máxima y mínima elevadas en suero (15).



## A N T E C E D E N T E S

Se han empleado las determinaciones séricas de creatinina como medios para medir la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos (2,5).-- Más recientemente nuestros conocimientos sobre el mecanismo de la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos despertó gran interés por el empleo de los índices tubulares renales para vigilar los efectos -- de los aminoglucósidos sobre la función tubular. Entre ellos se encuentran la medición de la beta-2-microglobulina urinaria, las -- cuentas de cilindros tubulares renales, y la determinación de las -- concentraciones urinarias de ciertas enzimas renales (16,22), como aminopetidasa de la alanina y la NAG (2).

Por comodidad, la concentración de creatinina plasmática (Pcr) suele utilizarse con el fin de valorar la función renal en procesos tanto agudos como crónicos (5,9,16).

Aunque se han propuesto fórmulas que relacionen Pcr e índice -- de filtración glomerular (GFR) en función de la edad y sexo, el valor de Pcr suele considerarse suficiente para fines como la pres-- cripción de fármacos, líquidos y electrólitos. Por desgracia, los -- pediatras están en desventaja al respecto, porque Pcr depende de -- la edad (9) y sexo del paciente, además de GFR (5).

Los principales factores que influyen en Pcr en lactantes y ni -- ños son: 1) aumento progresivo de GFR; 2) aumento de masa muscular por unidad de tamaño corporal, y 3) durante el periodo neonatal tem -- prano, la carga de creatinina exógena (materna). En lactantes a -- término, Pcr aumenta en  $0.09 \pm 0.04$  mg por dl durante las prime -- ras horas de la vida, probablemente por disminución del volumen ex

tracelular; luego baja y alcanza 0.4 mg por dl a mitad de la segunda semana postnatal. El promedio de la caída de Pcr es de 2.1 días en niños nacidos a término, y mucho más prolongado en prematuros. -- Después de esta disminución inicial, Pcr permanece relativamente estable durante los dos siguientes años de edad, lo que refleja -- los aumentos proporcionales de Pcr y de masa muscular (5).

Ha sido bien reconocido que la mayoría de las determinaciones de la función renal disminuyen marcadamente con la edad (5). Aunque las determinaciones de niveles de creatinina sérica y nitrógeno uréico dan una evaluación bastante general de la capacidad de filtración renal, es ahora bien conocido que estas son en el mejor de los casos sólo guías aproximadas para juzgar la GFR verdadera, particularmente en el paciente mayor (9,13).

La filtración glomerular es la etapa inicial y generalmente la limitante de velocidad en el proceso excretor renal. La medición del índice de filtración glomerular brinda al clínico una estimación global de la función renal que le permite prescribir líquidos electrolíticos, y diversos agentes terapéuticos con mayor seguridad de la que dispondría en otro caso (5,20).

Es evidente que Pcr refleja GFR sólo en condiciones de estabilidad. Cuando GFR cae bruscamente, como en la IRA, se necesitan varios días para que Pcr alcance un nuevo valor constante. En estas circunstancias, el único medio seguro de vigilancia y progreso del paciente es utilizando determinaciones seriadas de Pcr (5,16).

Algunos parámetros bioquímicos v.gr.: la excreción de sodio urinario, la curva de la urea, la relación urea-creatinina y otros, se pueden alterar en caso de IRA, pero no son específicos; por tal

motivo se han diseñado diversos métodos, sucesivamente más precisos, para el diagnóstico de la IRA, i.e.: la depuración osmolar (D Osm.), la depuración de agua libre (D H<sub>2</sub>O) y la depuración de creatinina (D Cr) todas ellas han demostrado utilidad en mayor o en menor grado, pero todas requieren la medición estricta del volumen urinario en la unidad de tiempo, lo que restringe mucho su utilidad, sobre todo en los niños pequeños. Dada la dificultad que presenta utilizar estos métodos de diagnóstico, se han ensayado y se han demostrado la utilidad de índices bastante confiables en los lactantes, como son: la relación urinaria-plasmática (U/P) de urea y la fracción excretada de sodio filtrado (FENa); esta última nos valora indirectamente las alteraciones fisiopatológicas más importantes que ocurren en la IRA: la disminución en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y la reducción en la velocidad de filtración glomerular (4,23).

En diversas comunicaciones se ha establecido la fidelidad de la FENa sobre las demás pruebas en el diagnóstico de la IRA, y es en la actualidad la prueba más sensible, sin embargo hay autores que consideran a la depuración de creatinina como la prueba más fiel y con un importante valor pronóstico (23). Este índice (FENa) puede ser calculado dividiendo la relación U/P de sodio sobre la relación U/P de creatinina, el resultado se multiplica por 100 (4).

En el estadio inicial de IRA hay un incremento típico diario en el BUN de 10 a 20 mg/dl y de creatinina de 0.5 a 1.5 mg/dl. Esta fase es seguida entonces, en la mayoría de los pacientes, por un incremento gradual en el porcentaje de filtración glomerular (7 8).

## O B J E T I V O S

El objetivo del presente estudio es buscar si existe - asociación estadística y correlación entre el trata -- miento con amikacina y aparición de alteraciones rena- les con la dosis de 15 a 20 mg por kilo de peso en el- lactante mayor de 1 mes y menor de 2 años.

Usar para la valoración de la función renal exclusiva- mente, como método de laboratorio, la química sangüí-- nea (básicamente creatinina sérica) y correlacionar -- los datos anormales con la fracción excretada de sodio.

Comprobar que la determinación seriada de creatinina - sérica es un elemento útil y al alcance del clínico pa- ra una valoración más integral del paciente que recibe un medicamento nefrotóxico.

## H I P O T E S I S

La frecuencia de efectos colaterales renales, con el uso de amikacina a nivel intrahospitalario es elevada.

**H<sub>0</sub> :** La amikacina no produce alteraciones renales de forma estadísticamente significativa.

**H<sub>1</sub> :** La amikacina produce alteraciones renales de forma estadísticamente significativa.

## M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

**Pacientes.** Se estudiaron aquellos pacientes en edad pediátrica que llenaban los criterios de inclusión determinados, que fueron internados en el servicio de Infectología Pediátrica del Centro Médico la Raza, del I.M.S.S., y que por su patología subyacente se le indicó amikacina, sola o combinada con antibióticos no nefrotóxicos y a dosis convencionales, en el período comprendido del mes de agosto de 1988 a noviembre del mismo año.

Se incluyeron en el estudio pacientes de 1 mes a 2 años de edad, de ambos sexos, que ameritaron tratamiento con aminoglucósido (amikacina), sola o combinada con antibióticos no nefrotóxicos, indicándoseles a las dosis de 15 a 20 mg/Kg de peso, que no hayan recibido tratamiento con aminoglucósidos o fármacos nefrotóxicos durante el mes previo a su ingreso y sin patología renal conocida.

Se excluyeron del estudio los pacientes que no cayeron dentro de los criterios de inclusión, con química sanguínea inicial o PE-Na alterados, eliminándose aquellos a los que se les indicó un fármaco nefrotóxico además del sujeto a estudio, los que presentaron complicaciones inherentes a su patología subyacente y a los que abandonaron el tratamiento.

**Métodos.** El estudio fue prospectivo, longitudinal y descriptivo. La dosis de amikacina fue a dosis convencionales, administrándose por vía intravenosa en la mayoría de los casos, y en muy pocos pacientes por vía intramuscular. Administrándose la dosis de mantenimiento cada 8, 12 ó 24 hrs. La muestra sanguínea se tomó de una vena antebraquial.

Las determinaciones de creatinina sérica (química sanguínea) se llevaron a cabo usando una modificación del método de Jaffe en un autoanalizador. La técnica descrita por Jaffe (5), basada en la reacción colorimétrica con bicrato alcalino, tiene baja especificidad, porque el reactivo reacciona con muchas substancias obtusculizantes. Los valores obtenidos sobreestiman la verdadera creatinina en cerca del 20% para Pcr arriba de 1.0 mg por dl, y hasta en 90% para valores más bajos. Es imposible prever cual será la sobreestimación para una medición determinada.

Por lo tanto, la necesidad de obtener mediciones precisas de creatinina, especialmente cuando predominan concentraciones bajas en lactantes sanos ha hecho que se modifique más el método. Esto no solo aumenta la sensibilidad, sino que disminuye también la variabilidad para valores de Pcr menores de 0.5 mg/dl (5).

El límite más bajo de detección fue de 0.4 mg/dl a 1.5 mg/dl. La creatinina sérica se determinó antes de iniciar el tratamiento, a mediados de este y un día después de terminarlo.

Evaluación de la función renal. Las concentraciones de creatinina sérica se determinaron por lo menos en 3 ocasiones, cuando no fue posible en más. La nefrotoxicidad usando a la creatinina sérica como marcador se definió como un incremento en los niveles de Pcr de por lo menos el 50% de los niveles basales, si tal aumento equivalía a un incremento absoluto de por lo menos 0.5 mg/dl.

En todos los pacientes se registró los valores iniciales de nitrógeno uréico para obtener la relación BUN/Pcr, manejándose como parámetro de comparación en relación a los incrementos en la Pcr.

Así mismo, se determinaron los valores de electrolitos séricos y urinarios (en la unidad de tiempo) en aquellos pacientes en los cuales se observó incremento en la Pcr, sugiriendo nefrotoxicidad, con el fin de obtener el FENA y correlacionar, y en su caso ratificar, lesión renal.

Análisis estadístico. En este estudio se utilizó la prueba t de Student para obtener la significancia de los resultados. Exresandose las características generales, específicas y demográficas de los pacientes, con valores medios y/o de desviación media  $\pm$  estándar.



**TABLA I**

**Características clínicas y demográficas  
de los pacientes tratados con amikacina\***

<b>Características</b>	<b>Amikacina (n=40)</b>
<b>Género (masculino)</b>	26 (65)
<b>(femenino)</b>	14 (35)
<b>Edad (meses)</b>	9.6 ± 7
<b>Rango</b>	1 - 24
<b>Peso (Kg)</b>	10 ± 4
<b>Infección primaria</b>	
<b>Septicemia</b>	10 (25)
<b>Meningoencefalitis</b>	6 (15)
<b>Neumonía</b>	12 (30)
<b>IVU</b>	8 (20)
<b>Fiebre de origen oscuro</b>	3 (7)
<b>Absceso cerebral</b>	1 (2)
<b>Enfermedad subyacente</b>	
<b>Malignidad hematológica:</b>	
<b>Leucemia con Inmunosupresión</b>	2 (5)
<b>Leucemia con neumonía</b>	3 (7)
<b>Anormalidad genitourinaria:</b>	
<b>asociado con IVU</b>	6 (15)
<b>Perfil renal basal</b>	
<b>Creatinina sérica (Pcr)</b>	0.9
<b>BUN/Pcr</b>	10.6
<b>Drogas concomitantes</b>	
<b>Cefalosporinas</b>	13 (33)
<b>Dicloxacilina</b>	11 (27)
<b>Penicilinas</b>	9 (23)
<b>Furosemide</b>	3 (7)

\* Los datos son valores medianos, excepte cuando la desviación media ± estándar ó número (por ciento) son registrados.

\*\* Las figuras en los paréntesis son porcentajes.

TABLA II

Características generales de los 40 pacientes tratados con amikacina en relación a nefrotoxicidad.

Características	Amikacina
Edad (meses)	9.6 ± 7
Nivel inicial de Pcr (mg/100 ml)	0.7 ± 3
Duración de la terapia (días)	12.8 ± 4.1
Dosis total (gramos)	6.5 ± 3.6
Enfermedad renal previa (número)	0
Drogas concomitantes (número)	36

Desviación media ± estándar.

TABLA III

Evolución de la terapia con aminoglucoídos.

Características	Amikacina (n=40)
Duración del tratamiento (días)	21
Rango	16 - 25
Dosis total de aminoglu- coídos (mg)	2 406

+ Los datos son valores medios.

TABLA IV

Evaluación de los cambios en la función renal asociados al tratamiento con aminoglucósido.+

Características	Amikacina (n=40)	Valor de p
Nefrotoxicidad ++	5 (12)	0.05
Incremento en creatinina sérica (50%)	5 (12)	---
Incremento en creatinina sérica (33.3%)	9 (22)	---
Incremento en creatinina sérica (0.5 mg/dl)	5 (12)	---
Diferencia en creatinina sérica (mg/dl) +++	+ 0.1	0.10
Rango	-1.0 +0.7	
Creatinina sérica (relación)&	1.1	0.09
Rango	0.5 - 1.9	

- + Los datos son expresados como números (por ciento) o con valores medianos.
- ++ Originalmente definido como un incremento de los niveles basales de creatinina sérica de por lo menos 50% y 0.5 mg por dl.
- +++ El valor de creatinina sérica más elevada menos el valor basal.
- & El valor más elevado de creatinina sérica dividido entre el valor basal.

TABLA V

Asociaciones invariables de pacientes y factores del tratamiento con el desarrollo de -  
Nefrotoxicidad +

Factor	Pacientes		Valor de p
	Con Nefrotoxic. (n=5)	Sin Nefrotoxic. (n=35)	
Pacientes	5 (12)	35 (88)	<0.05
Edad (meses)	11 ± 5	9 ± 3	--
Peso (Kg)	12 ± 2	10 ± 4	--
Septicemia	2 (40)	8 (23)	--
IVU	1 (20)	7 (20)	--
Neumonía	0	9 (26)	--
Enfermedad subyacente	2 (40)	9 (26)	--
Perfil renal basal			
Creatinina sérica	1.4	0.8	<0.05
Relación BUN/Scr	12.5	11.5	--
Drogas concomitantes			
Cefalosporinas	2 (40)	11 (31)	--
Dicloxacilina	0	11 (31)	--
Penicilinas	0	9 (26)	--
Furosemide	0	3 (8)	--
Duración de la terapia (días)	20	14	--
Dosis total de aminoglu <sub>c</sub> ósido (mg)	2 494	2 307	--

BUN = nitrógeno úreico sanguíneo.

+ Los datos son expresados como números (por ciento), mediana, o en la desviación media ± estándar.

## RESULTADOS

De acuerdo a los criterios de selección se reunieron un total de 40 nacientes. Las características clínicas y demográficas de estos pacientes se registraron en la tabla I. Desglosándose por sexo (26 varones (65%) y 14 mujeres (35%)), con edades que fluctuaban de 1 mes a 24 meses (IMS  $9.6 \pm 7$ ) y peso corporal de  $10 \pm 4$  kilogramos.

Observándose, en orden de frecuencia, y como motivo de ingreso enfermedades infecciosas complicadas correspondientes a hospital de tercer nivel, como son: septicemia (25%), meningoencefalitis (15%), neumonía (30%), IVU (20%), fiebre de origen obscuro (7%) y absceso cerebral en un caso (2%). Tomándose estas como infecciones de origen primario.

Se registraron 11 pacientes con enfermedad subyacente, cinco leucémicos y seis con anomalía genitourinaria. Siendo importante esta característica, como parámetro de relación en factores de riesgo para sufrir nefrotoxicidad.

Así mismo, se tomaron en cuenta las drogas concomitantes, siendo estas: cefalosporinas (en asociación con aminoglucósido por problemas de tipo neurológico y de tipo mieloproliferativo), dicloxacilina (en sospecha de enfermedad de origen intrahospitalario), penicilinas y furosemide. Manteniéndose en tratamiento combinado con un aminoglucósido, durante todo o parte de este, un total de 36 pacientes (90%).

Como se observa en la tabla II, la duración del tratamiento para los 40 pacientes en general, fue de  $12.8 \pm 4.1$  días (mediana = 21 días). Con dosis total de aminoglucósido de  $6.5 \pm 3.6$  gramos.

Evaluación de Nefrotoxicidad. Los datos sobre la función renal se analizaron como se muestra en la tabla IV. Cinco pacientes tratados con el aminoglucósido en estudio experimentaron una elevación en los niveles de creatinina sérica, en relación al nivel basal inicial, cayendo dentro de la definición dada para nefrotoxicidad - un incremento de por lo menos 50% y 0.5 mg/dl -, con un valor y significado estadístico positivo ( $p < 0.05$ ).

Refiriéndose a resultados anormales de creatinina sérica por medio de las determinaciones seriadas de esta y asegurándose posibilidad de lesión renal, secundaria al uso del aminoglucósido, por medio de la determinación del PENA. Con resultados por arriba de los considerados normales ( $> 2$ ).

Además, se encontró diferencia en los resultados obtenidos al analizar los niveles iniciales de Pcr ( $0.7 \pm 3$  mg/100 ml), de los resultados finales en los valores de Pcr totales: DMS de  $0.8 \pm 0.4$  mg/dl (tablas II y IV).

Los factores invariables de los pacientes y los factores del tratamiento en relación con el desarrollo de nefrotoxicidad se muestran en la tabla V. Observándose 5 pacientes (12%) con incremento en la Pcr ( $p < 0.05$ ): 2 (40%) con septicemia, 1 (20%) con IVU y 2 más con enfermedad subyacente (40%). Manejándose valores de Pcr y en la relación BUN/Pcr ligeramente mayores en los pacientes con nefrotoxicidad que en los que no manifestaron este problema.

Observándose, además, diferencias en los valores dados en relación al uso de drogas concomitantes, a la duración de la terapia y a la dosis total del antibiótico aminoglucósido, con aquellos nacientes en los cuales no se encontró incremento en los valores de creatinina sérica y, que por lo tanto, no se consideró cursaran con nefrotoxicidad. Analizándose los resultados en estos factores, y sus relaciones entre sí, en un apartado posterior.



## COMENTARIOS

En el hombre, y a dosis clínicas usuales, un potencial nefrotóxico ha sido atribuido a los diferentes aminoglucósidos basados en un incremento, arbitrariamente elegido, en la creatinina sérica.

Aunque estas drogas son generalmente bien toleradas y eficaces estamos de acuerdo con otros autores (15) en que existe poca información sobre la toxicidad de estos antibióticos en los pacientes - pediátricos. En contraste, se menciona que la falta de reportes sobre los efectos tóxicos asociados a los aminoglucósidos en niños sugiere que estos compuestos son seguros y bien tolerados en este grupo de edad (11).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que existe significado estadístico en relación a la nefrotoxicidad secundaria al uso de la amikacina, sufriendo un potencial nefrotóxico a las dosis convencionales y durante un período no mayor al establecido usualmente. En concordancia con Catell A.M. (16) consideramos que en pacientes sin seleccionar y sin factores de riesgo, los antibióticos aminoglucósidos dañan la función renal en alrededor del 5 al 12% de los pacientes.

Sin embargo, dado el número del tamaño de nuestra muestra, es conveniente señalar, que es necesario estudiar en forma integral al paciente tanto por marcadores de la función renal en forma combinada, así como sus factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad y determinar esto en base a estudios con gran significado estadístico y en los cuales se manejen gran número de pacientes.

Como ya se sugirió, sólo se ha observado rara vez nefrotoxicidad con los aminoglucósidos en lactantes y niños. Sin embargo, el vigilar simplemente la creatinina sérica o la urea sanguínea puede pasar inadvertido gran parte de la toxicidad de estos agentes. Por lo que manejamos el FE<sub>24</sub> para ratificar nuestros resultados.

Al igual que Meyer 7.D (17), consideramos que el incremento en la concentración de creatinina sérica es generalmente gradual si no hay otros factores presentes; aunque generalmente no es notado durante la segunda semana de terapia.

Sabemos que los marcadores tubulares tales como la beta-2-microglobulina y otras proteínas de peso molecular más bajo, y enzimas lisosomiales de las células epiteliales tubulares son más sensibles y más tempranas. Su utilidad clínica, sin embargo, no está completamente establecida. No obstante, en un estudio que se realizó (16) con 108 pacientes, 21 de ellos (19.4%) presentó un incremento en la beta-2-microglobulina, mientras que la creatinina sérica permaneció normal, sugiriendo una nefrotoxicidad por aminoglucósidos que podría haber pasado desapercibida si sólo la creatinina sérica hubiera sido determinada.

Nuestra definición que combina dos criterios de nefrotoxicidad (10) -i.e., un incremento de los niveles basales de Pcr del 50% y por lo menos de 0.5 mg/dl - fue designada para excluir reducciones mínimas en la función renal que no pueden ser clínicamente significativas. Observándose discordancia entre nuestro estudio y el presentado por Lerner S.A. (10) en el cual no observó nefrotoxicidad en ninguno de los pacientes que trató con amikacina ( $p = 0.006$ ).

Es importante enfatizar que se ha observado (16) entre el 6 y el 50% de los pacientes clasificados como portadores de nefrotoxicidad por aminoglucósidos asociados en un incremento en la creatinina sérica, actualmente tienen una insuficiencia renal funcional u otras formas de insuficiencia renal sin nefrotoxicidad tubular.

**Factores predisponentes.** La controversia continua con respecto a los factores de riesgo de nefrotoxicidad y las posibles diferencias en los porcentajes de nefrotoxicidad asociados con los aminoglucósidos comúnmente usados en la práctica clínica.

Un gran número de variables, incluyendo el agente empleado, el régimen de dosis, y factores del paciente, han sido propuestos como factores de riesgo potenciales para el desarrollo de nefrotoxicidad y que pueden llevar a una insuficiencia renal aguda, generalmente no oligúrica y reversible. Factores observados en nuestro estudio, con diferencias leves y al parecer sin significancia estadística. Sin llevarse el seguimiento necesario para determinar características de la nefrotoxicidad descrita.

Es incierto si estas diferencias en la incidencia de toxicidad son una función de la farmacocinética variable de los aminoglucósidos en los diversos grupos de edad, para desarrollar diferencias en las estructuras tubulares o de las uniones celulares, o una perfusión alterada relacionada a la edad de órganos terminales.

En fin, sólo ofrecemos una guía aproximada del efecto potencial y presumiblemente infrecuente de la amikacina, en base a la determinación seriada de un marcador al alcance del clínico: la Per.

## CONCLUSIONES

- 1.- De acuerdo a nuestro criterio de toxicidad, se presentó alteración renal (nefrotoxicidad) secundaria al tratamiento con amikacina (antibiótico aminoglucósido) en nuestra población estudiada, que comprendió pacientes mayores de 1 mes y menores de 2 años de edad, en un porcentaje del 12% ( $p < 0.05$ ).
- 2.- No se observó diferencia significativa en edad, sexo y peso corporal entre los pacientes que presentaron nefrotoxicidad de acuerdo a la definición usada para esta y entre los que no la presentaron.
- 3.- Existió un incremento progresivo y continuo en los valores de creatinina sérica, en aquellos pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad (aumento de la Per por arriba del 50% y 0.5 mg/dl o más).
- 4.- Todos los valores elevados de la Per se correlacionaron con valores por arriba de lo normal de la fracción excretada de sodio, corroborando alteración renal secundaria al antibiótico aminoglucósido (sugiriendo IRA de tipo funcional).
- 5.- La determinación seriada de Per puede ayudar a detectar al clínico, en forma temprana, el efecto nefrotóxico de la amikacina.
- 6.- Es este un método confiable para predecir y detectar que pacientes tienen un alto riesgo de sufrir nefrotoxicidad (aún en ausencia de factores predisponentes) y por lo tanto de dar un manejo oportuno y adecuado. Dando la pauta para corroborar con

otros exámenes más sofisticados, y que no están al alcance del clínico, como lo es la determinación de creatinina sérica.

- 7.- Aunque la incidencia actual de toxicidad de aminoglucósidos en infantes es desconocida, parece ser significativamente menor que en adultos.
- 8.- La presencia de bacteriemia, enfermedad subyacente crónica y la asociación con un antibiótico aún no nefrotóxico, puede estar relacionado a los posibles efectos sobre la disminución en la función renal.
- 9.- Así mismo, esta disminución de la función renal, si es causada por enfermedad intrínseca o por factores exógenos tal como la antibioticoterapia concomitante, puede alterar la disposición de los aminoglucósidos resultando en un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Suárez del Real M., Desarrollo y evolución histórica de los an tibióticos. Médico Moderno. 1980; 1-25.
- 2.- Blumer J.L. Farmacología clínica de los antibióticos aminoglucósidos en pediatría. Clin Pediatr North Am. 1983; 189-201.
- 3.- Edson R. The aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin and sisomicin. Mayo -- Clin Prac. 1987; 910-919.
- 4.- Gordillo P.G. Ineficiencia renal aguda. Nefrología Pediátrica Ediciones Médicas del H.I.M. 1985; 48-83.
- 5.- Schwartz J. G. Uso de la concentración plasmática de creatinina para estimar el índice de filtración glomerular en lactantes, niños y adolescentes. Clin Pediatr North Am. 1987 (3); -- 615-632.
- 6.- Karen M.G. Norman J.S. Patogenia y tratamiento de la IRA. Clin Pediatr of North Am. 1987 (3); 829-845.
- 7.- Zimmerman.S.S. Acute Renal Failure. Critical Care Pediatrics.- Ed. Saunders. U.S.A. 1985; 313-323.
- 8.- Sudhir K.A. IRA en el neonato. Clin Pediatr of North Am. 1982-(4); 767-776.
- 9.- Todd H.G., Pinfelstein S.M. Difficulties in Estimating Glomerular Filtration Rate in the Elderly. Arch Intern Med. Vol 147,- Aug 1987; 1430-1433.
- 10.- Lerner S.A., Schmitt A.B. Comparative Study of Ototoxicity and Nephrotoxicity in Patients Randomly Assigned to Treatment with Amikacin or Gentamicin. The American Journal of Med. June 30,- 1986 Vol 80 (Suppl 68); 98-104.
- 11.- Bock V.B., Edelstein H.P. Propective comparative study of efficacy and toxicity of netilmicin and amikacin. 1980;217-225.

- 12.- French A.M., Cerra B.F. Amikacin and gentamicin accumulation - pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically patients. -- 1981; 19; 147-152.
- 13.- Sawyers C.H., Moor D.R. A model predicting nephrotoxicity in - patients treated with aminoglycosides. *J Infect Dis* 1986 (153) 1062-1068.
- 14.- Nezana R.T., Kate H. Intra and extracellular susceptibility of mycobacterium avium intracellulare complexo aminoglycosides - antibiotics. 1984 (26); 841-844.
- 15.- Mc Cracken G.H. Jr. Aminoglycosides toxicity in infants and -- children. *Am J Med.* 1986 Jun 30:80 (6B); 172-8 (39 ref.).
- 16.- Gatell A.M. et al. Tobramycin and amikacin nephrotoxicity va-- lue of serum creatinine versus urinary concentration of beta-2 microglobulin. *Nephron* 1985; 41 (4); 337-43.
- 17.- Fujita K. et al. Age-dependnt aminoglycosides nephrotoxicity. - *J Urol* 1985 Sep; 134 (3); 596-7.
- 18.- Meyer R.D. Risk Factors and Comparisons of clinical nephrotoxi-- city of aminoglycosides. *Am J Med* 1986. Jun 30: 80 (6B); 119 - 125 (47 ref.).
- 19.- Trollfors B et al. Prediction of glomerular filtration rate -- from serum creatinine, age, sex, and body weigh. *Act Med Scand* 1987; 221 (5); 495-8.
- 20.- Gil F.G. et al. Aminoglycosides and renal acid excretion. *Braz J Med Biol Res.* 1986; 19 (3); 419-27.
- 21.- Mazer. J.L. Effects of aminoglycosides antibiotics on urinary- N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity and its isoen-- zymes. *Pathol Biol* 1988; 36 (3); 230-239.
- 22.- Olvera H.C. Insuficiencia Renal Aguda. Temas selectos de tera-- pia intensiva. Ed. Fco. Méndez Oteo. México, D.F.; 169-189.