

11227
201-31



Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de la Nutrición
"SALVADOR ZUBIRAN"

TOXICIDAD RENAL POR AMIKACINA

[Signature]
[Signature]

T E S I S

Que para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

presenta el doctor

GERARDO GAMBA AYALA

Profesor titular del curso: DR. EZEQUIEL LOPEZ A.
Asesor de tesis: DR. LEONARDO VINIEGRA
Jefe de enseñanza: DR. RUBEN LISKER



México, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	23
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	38
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45

INTRODUCCION

La amikacina es un antibiótico aminoglucósido, semisintético, descrito por Kawaguchi y colaboradores en el año de 1972 (1). Su mecanismo de acción es similar al de los demás antibióticos de su grupo y consiste, en breve, en unión a la unidad ribosomal 30S, en donde quiebra el ciclo normal de la función ribosomal al interferir, tanto en la iniciación, como en la incorporación de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas en crecimiento (2).

La actividad antimicrobiana se ejerce principalmente contra bacilos aerobios gram-negativos y, aunada a penicilinas, tiene actividad en contra de Estafilococo aureus y Estafilococo epidermidis. Por este motivo, los aminoglucósidos son ampliamente utilizados en infecciones intrahospitalarias. Además, la netilmicina y la amikacina, poseen resistencia a enzimas que degradan aminoglucósidos (3), por lo que en los últimos años han cobrado valor indiscutible en la terapia antimicrobiana nosocomial (4).

La absorción de la amikacina es casi nula en el tubo digestivo y muy adecuada en el músculo, por lo que se utiliza por vía parenteral. Prácticamente no se fija a la albúmina, por lo que su distribución es idéntica al líquido extracelular. Por su naturaleza polar no penetra en células del sistema nervioso central ni del oído. La

concentración en tejidos es baja, a excepción de la corteza renal (5). Los aminoglucósidos no son metabolizados por el humano (6).

La eliminación de la amikacina es exclusivamente a través del riñón, por filtración glomerular, por donde se excreta en las primeras 24 horas de administrada (5). Esta depuración es aproximadamente 2/3 partes de la de creatinina, lo que supone reabsorción tubular. Existe relación lineal entre la vida media de la amikacina en el plasma y la creatinina sérica. En pacientes anéfricos, la vida media aumenta 20 a 40 veces lo normal, por lo que la dosis administrada en estos enfermos debe reducirse (5).

La forma habitual de administrar la amikacina es intramuscular, para manejo de infecciones en casa, y endovenosa, en el ámbito hospitalario. La dosis recomendada es de 15 mg/kg/día, dividida en dos o tres aplicaciones. La dosis debe ser ajustada en relación con la depuración de creatinina; la manera habitual de hacerlo es la siguiente:

En caso de no contar con determinación de depuración de creatinina previa o reciente, puede estimarse a partir de la edad, creatinina sérica, peso y sexo, según la fórmula descrita por Cockcroft y Gault (7):

Dep. Creatinina hombres = $\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso corporal}}{\text{Cr. sérica} \times 72}$

Dep. creatinina mujeres = Dep. Cr. hombres X (0.9)

Dado que la eliminación de la amikacina depende de la filtración glomerular, entonces, la reducción en la dosis administrada es directamente proporcional a la depuración de creatinina. Así, si un enfermo tiene depuración de creatinina de 50 ml/min, la dosis que debe recibir es el 50% de la que le corresponde para su peso corporal, calculada a 15 mg/kg.

Es importante enfatizar que este tipo de cálculo es aproximado y que deben medirse los niveles plasmáticos de la droga a las 24 o 48 horas, para realizar los ajustes necesarios. Los niveles recomendados son: pico (Una hora después de la administración matutina de la amikacina) 20 a 40 ug/ml; basales (inmediatamente antes de la primera dosis del día) 2 a 9 ug/ml.

La amikacina, como el resto de los aminoglucósidos, produce toxicidad principalmente en dos lugares: oído y riñón.

En el oído la toxicidad puede ser auditiva, vestibular o ambas. Aunque es poco frecuente, es importante por su carácter irreversible. El mecanismo para la toxicidad auditiva, parece estar relacionado con el daño directo a las células ciliadas externas del órgano de Corti; para la afección vestibular, con el daño en las células ciliadas tipo I de la cresta ampular (6). El hecho de que las células de la coclea y del ámpula no tienen capacidad de regeneración, es lo que explica la

irreversibilidad del fenómeno.

La depuración de los aminoglucósidos de la endolinfa y de la perilinfa es más lenta que la del plasma, lo que somete al oído interno a contacto prolongado con el antibiótico, inclusive después de suspender la administración.

La incidencia clínica de toxicidad en el oído es baja: 0.5% (6,8). Esta cifra aumenta a 3 a 5% cuando se busca intencionadamente con métodos sofisticados como la audiometría (9). Lo mismo sucede con la toxicidad vestibular, en donde la incidencia clínica es del 0.4% y por electronistagmografía es de 6% (9).

La presentación clínica de la toxicidad auditiva es con sordera bilateral y, para la vestibular, con náusea, vómito, vértigo y nistagmus. Los factores predisponentes más importantes son la dosis administrada y la duración del tratamiento. Finalmente, en el oído, la toxicidad es acumulativa, por lo que en pacientes en que se detecte esta complicación, ya sea por clínica o por estudios de gabinete, debe quedar proscrita la administración de amikacina (10).

La toxicidad renal es más frecuente que la auditiva y la vestibular, pero casi siempre reversible. Afecta primero al túbulo proximal y después al glomérulo, por lo que produce las alteraciones tubulares mencionadas en la tabla 1 antes de que disminuya la filtración glomerular, y

por lo tanto, antes de que se eleve la creatinina sérica (11).

La primera lesión que producen los aminoglucósidos en el riñón es necrosis del epitelio tubular proximal. Esta se inicia con aumento en el número y tamaño de los lisosomas, que degeneran en cuerpos mieloides. Después, disminuye el número de microvellosidades del borde luminal, aumenta el volumen de las mitocondrias, hay vacuolización del citoplasma, se dilatan las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y finalmente se produce muerte celular (12,13).

La lesión de tipo cuerpo meloide en los lisosomas se observa, tanto en enfermedades por almacenamiento de lípidos (14), como en la toxicidad por drogas, dentro o fuera del riñón (15). Por lo tanto, el hecho de que la toxicidad renal por aminoglucósidos se inicie con el desarrollo de cuerpos mieloides, en los lisosomas, sugiere que éste sea el organelo inicialmente dañado.

Al analizar tejido renal de animales tratados con aminoglucósidos se observa regeneración del epitelio tubular, que coexiste con la imagen de necrosis por toxicidad (11). De hecho, en animales de laboratorio se ha demostrado que se puede recuperar de la toxicidad tubular, aún sin suspender la administración de gentamicina, por lo que se ha supuesto, que si la velocidad de regeneración celular es igual a la de la necrosis, no se produce trastorno de la función renal (16,17), debido a que el

umbral para la toxicidad esta determinado por la relación entre intensidad de necrosis y velocidad de regeneración (11). Este hallazgo puede explicar el porqué, tanto en animales como en el hombre, la vejez es un factor predisponente para toxicidad por aminoglucósidos en el riñón. (ver adelante)

Los aminoglucósidos entran a las células tubulares a través de la membrana luminal y, al parecer, la acumulación cortical de la droga está relacionada con la toxicidad (18). La incorporación a la célula tubular se lleva a cabo en dos etapas: 1.-unión al receptor de membrana; 2.-formación de vesículas apicales (12). En estudios con gentamicina radioactiva (gentamicina ³H) (19), se ha demostrado que las vesículas apicales que contienen al aminoglucósido, se unen a lisosomas. Ahí, la gentamicina disminuye la actividad de la esfingomielinasa lisosomal (20), lo que presumiblemente induce una enfermedad por almacenamiento de lípidos, con formación secundaria de cuerpos mieloides. La hipótesis actual dice que la toxicidad renal por aminoglucósidos se lleva a cabo en los lisosomas que, dañados por la acumulación de lípidos, liberan las enzimas proteolíticas que contienen y producen muerte celular.

Dentro de las alteraciones tubulares producidas por la amikacina (tabla 1), la más constante es la B2-microglobulinuria. Esta proteína, la B2-microglobulina, es

TABLA 1

TOXICIDAD RENAL

ANORMALIDADES TUBULARES

1.-DISMINUCION EN LA CONCENTRACION URINARIA

2.-PROTEINURIA Y AMINOACIDURIA

--B2-microglobulinuria.

3.-DEFECTO DE TRANSPORTE

--Glucosa.

--Magnesio.

--Potasio.

4.-ENZIMURIA

--Membrana lisosomal.

--Membrana del borde luminal.

la cadena estabilizadora de las moléculas clase I de histocompatibilidad y, por lo tanto, se encuentra en todas las células nucleadas del organismo (21). Al morir cualquiera de estas células, se libera la B2-microglobulina y se filtra a través del glomérulo, pero se reabsorbe en el túbulo proximal, por lo que casi no aparece en orina. Una de las consecuencias del daño tubular por aminoglucósidos es la disminución en la reabsorción de esta proteína, por lo que aumenta en orina (22). Como la B2-microglobulinuria es producida por el daño tubular, precede, por varios días, a la retención azoada (23). Dicho de otra manera, todos los pacientes con insuficiencia renal aguda por aminoglucósidos tienen, varios días antes, elevación de la B2-microglobulina en orina. Por el contrario, no todos los pacientes con B2-microglobulinuria por aminoglucósidos desarrollan retención azoada (22,23). Desgraciadamente, la determinación de esta proteína en orina es muy costosa y no puede utilizarse como análisis de escrutinio, por lo que es necesario conocer los factores predisponentes para el desarrollo de insuficiencia renal aguda y así, identificar en forma temprana a los pacientes que pueden presentar esta complicación.

La incidencia informada de toxicidad renal por aminoglucósidos varía del ochu al 28% (24,25). En los estudios clínicos se han utilizado distintos aminoglucósidos y con diferentes definiciones de

toxicidad, lo que probablemente explique esta diferencia, aunque en términos generales, un aumento mayor al 75% en la creatinina sérica es aceptada como nefrotoxicidad.

Todos los estudios coinciden en que el daño renal clínico suele ser leve y que en la mayor parte de los casos con suspender el aminoglucósido es suficiente para que la creatinina sérica regrese a niveles normales, por lo que la insuficiencia renal aguda que requiera diálisis es poco frecuente (24-26), siempre y cuando se vigile la función renal estrechamente durante la administración del antibiótico.

Son pocos los estudios en que se compara la toxicidad renal de los diferentes aminoglucósidos (10,24,27), pero al parecer, es menor para la amikacina y para la netilmicina, al compararlas con gentamicina y tobramicina.

Se han informado varios factores predisponentes para el desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (tabla 2). Algunos de ellos se repiten en diversos estudios, mientras que otros, son inconstantes, por lo que aún existe controversia sobre su existencia.

Uno de los factores predisponentes más frecuentemente encontrado, por diferentes grupos, es la edad avanzada (26-28). A mayor edad, más susceptible es el individuo a la toxicidad renal por aminoglucósidos. Este hallazgo se repite en varios estudios, aún con distintas poblaciones y diferentes criterios de nefrotoxicidad. Como ya se expuso

TABLA 2

FACTORES PREDISPONENTES

EDAD	DESHIDRATACION	NIVELES PICO
SEXO	CHUJUE	NIVELES BASALES
DIABETES	BACTEREMIA	CEFALOTINA
HIPOKALEMIA	DO SIS TOTAL	CLINDAMICINA
ACIDOSIS	DURACION Tx.	FURUSEMIDE

en párrafos anteriores, la explicación a este fenómeno parece deberse a la relación entre la velocidad de necrosis y la de regeneración del epitelio tubular. En los sujetos ancianos la velocidad de regeneración está disminuida, por lo que es superada por la necrosis tubular.

Con base a lo informado en relación a la edad, se puede concluir que ésta representa un factor predisponente importante para el desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

Algunos autores han encontrado que los pacientes del sexo femenino tienen mayor incidencia de toxicidad por este tipo de antibióticos (28,29). Este hallazgo no ha sido constante en diversos trabajos, y los autores que así lo informan mencionan no tener explicación al hecho de que las mujeres sean más susceptibles a los efectos tóxicos de los aminoglucósidos en el riñón.

La asociación de cefalotina con aminoglucósidos es sinérgica para el desarrollo de toxicidad renal (30-33). Los trabajos que así lo demostraron fueron excelentemente desarrollados, inclusive en doble ciego, ya que lo que se pretendía inicialmente era valorar respuestas diferentes a diversos esquemas antimicrobianos (31,32); uno de los resultados obtenidos fue mayor incidencia de toxicidad renal en aquellos pacientes tratados con cefalotina más un aminoglucósido, al compararlos con los que utilizaron otra combinación. En el trabajo de Wade et al (32) la

incidencia de toxicidad en pacientes tratados con el esquema de meticilina-aminoglucósido fue de 7%, mientras que en el grupo de cefalotina-aminoglucósido fue de 25%, diferencia que mostró significancia estadística, con $p < 0.01$. En estos estudios (30-33) la dosis utilizada de cefalotina fue de 9 a 12 gr/día, que resulta muy superior a la que se utiliza en nuestro Instituto.

Algunas enfermedades parecen predisponer a la nefrotoxicidad por aminoglucósidos (Tabla 2). De estas, la más importante es la hepatopatía crónica, ya que algunos estudios han informado que la incidencia de toxicidad renal en este grupo de pacientes es mayor, que en el resto de la población. En el estudio de Moore et al (34), la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes con hepatopatía crónica fue de 73%, y en aquellos sin esta patología fue de 34%.

La hepatopatía crónica como factor predisponente para desarrollar toxicidad renal por aminoglucósidos no está sólidamente fundamentada. En los estudios que muestran esta asociación (28,34,35), se incluyen pacientes con hepatopatía, inclusive en estado de choque. La función renal de los pacientes con cirrosis hepática en términos generales es limitrofe, y muy susceptible a cambios del volumen circulante y de la presión de perfusión, por lo que fácilmente tienen retención azoada y oliguria. Por lo tanto, en pacientes cirróticos graves, con sepsis por

gram-negativos y además en estado de choque, es muy difícil conocer, con seguridad la causa de la retención azoada. Esta puede ser secundaria a hipovolemia, síndrome hepatorenal, toxicidad por drogas o combinación de estas.

Cabrera et al (35) estudiaron a 35 pacientes cirróticos hospitalizados, con sepsis por gram-negativos, que fueron tratados con gentamicina: los siguieron durante este periodo con determinación seriada de creatinina sérica y B2-microglobulina urinaria. Es importante recordar en este momento que la insuficiencia renal aguda por aminoglucósidos debe ser precedida de un incremento en la B2-microglobulina urinaria, por lo que los siguientes resultados, obtenidos en este trabajo son muy interesantes:

1.-En 14 de 35 pacientes (40%) no se alteró ni la creatinina sérica ni la B2-microglobulina urinaria.

2.-En nueve de 35 pacientes (25%) hubo retención azoada sin incremento de la B2-microglobulina en orina. Estos enfermos fueron considerados como "insuficiencia renal funcional del cirrótico" y se confirma el hecho de que un porcentaje considerable de enfermos desarrolla insuficiencia renal aguda que no se relaciona a los aminoglucósidos. Este tipo de pacientes son tomados en otros estudios como toxicidad por aminoglucósidos, lo que explica el porqué la incidencia resulta tan alta.

3.-El tercer grupo fue el que se consideró con nefrotoxicidad. Once de 35 enfermos tuvieron elevación de

la B2-microglobulina en orina: diez de ellos con retención azotada, por lo que la incidencia resultó del 31%, supuestamente, mayor a la de los pacientes sin hepatopatía. Sin embargo, el 31% se refiere a la toxicidad tubular, que es similar a la informada en pacientes con sepsis por gram-negativos (23). De los once pacientes, solo cinco tuvieron retención azotada precedida de elevación de la B2-microglobulina en orina, en el resto el incremento de esta proteína fue posterior al inicio de la azotemia, por lo que solo se puede considerar que cinco pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda por gentamicina, lo que da una incidencia de 14.5%.

En algunos estudios se ha demostrado que la duración del tratamiento también influye en la incidencia de toxicidad por aminoglucósidos (10, 26-29). A medida que se prolonga el tratamiento, mayor es la probabilidad de desarrollar retención azotada: hallazgo que concuerda con el hecho de que, en animales de laboratorio, la toxicidad renal es directamente proporcional a la concentración del antibiótico en la corteza renal (11).

La determinación sérica de aminoglucósidos, medidos por radioinmunoanálisis, sirven para ajustar las dosis en niveles terapéuticos y al parecer, se pueden utilizar como predictores de toxicidad. Los niveles pico, por arriba de lo normal (20 a 40 $\mu\text{g/ml}$), medidos 72 horas después de iniciada la administración del aminoglucósido, se asocian

con el desarrollo de nefrotoxicidad (26,28). De hecho, según los trabajos realizados por Smith et al (29), los niveles pico elevados son el factor predisponente y predictivo más importante; Por el contrario, los niveles basales elevados no tienen asociación tan directa con toxicidad renal.

Sawyers y colaboradores (36) informaron sobre un modelo predictivo para nefrotoxicidad por aminoglucósidos; en breve, está diseñado a partir de seis factores predisponentes: sexo femenino, hepatopatía crónica, edad, depuración de creatinina, niveles pico del aminoglucósido y duración del tratamiento. Para el sexo femenino y la hepatopatía se otorga uno y dos puntos respectivamente, si están presentes; para los otros cuatro, variables continuas, se otorga un punto por cada: 15 años de edad, 40 ml/min de depuración de creatinina, 3 ug/ml de nivel pico o siete días de tratamiento. El modelo predictivo dice que para aquellos enfermos con puntaje < 9 el riesgo es bajo, entre 10 y 11 es moderado y con >12 aumenta considerablemente.

No se conoce la magnitud de este problema en el Instituto, ni en la población mexicana. Sin embargo, frecuentemente atendemos enfermos en los que suspendemos la administración del aminoglucósido debido a retención azoada y ocasionalmente alguno de ellos requiere diálisis o presenta complicaciones más graves. No conocemos la incidencia, ni tampoco los factores predisponentes para

este tipo de complicaciones, por lo que no sabemos si podemos utilizar el modelo de Sawyers (36), para evitar nefrototoxicidad. En la actualidad, con el advenimiento de antibióticos con amplio espectro, como las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, existen varias opciones para el tratamiento de infecciones intrahospitalarias, y al ofrecerle al paciente la mejor, debemos incluir en esta la menor posibilidad de toxicidad.

La determinación de la incidencia y el conocimiento de los factores predisponentes en nuestra población, permitirá identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar toxicidad renal, y con esto intensificar su vigilancia, o bien utilizar otro antibiótico.

El presente trabajo se diseñó para conocer la incidencia de toxicidad renal en pacientes tratados con amikacina, así como para identificar los factores predisponentes y el curso clínico de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

En forma prospectiva se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados, sometidos a tratamiento con amikacina por vía endovenosa, asociada o no con otros antibióticos, por más de 36 horas, en el lapso comprendido entre el 10 de noviembre de 1986 y el 10 de abril de 1987. La amikacina es el único aminoglucósido empleado en el Instituto (4). Se excluyeron del estudio a los pacientes portadores de insuficiencia renal aguda al momento de iniciar el antibiótico, insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con diálisis y a los que tuvieran trasplante renal o de medula ósea, bajo tratamiento con ciclosporina. Se eliminaron del estudio a los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal o estado de choque. El síndrome hepatorenal se diagnosticó en enfermos con hepatopatía crónica acompañada de oligúria, retención azoada y sodio urinario menor a 10mEq/L. El estado de choque se definió como la disminución de la tensión arterial sistólica por debajo de 90mmHg, acompañada de datos de hipoperfusión tisular, por más de seis horas.

La forma habitual de administración de la amikacina fue de 15 mg por Kg de peso por día, dividida en 3 dosis y se ajustó el porcentaje de depuración de creatinina, la

cual se calculó según la fórmula de Cockcroft y Gault (Hombres $140 - \text{edad} / \text{Cr. sérica}$. Mujeres $(140 - \text{edad} / \text{Cr. sérica}) \times 0.9$ (7). Las dosis subsiguientes de amikacina se ajustaron para mantener los niveles plasmáticos basales entre 2 y 9 $\mu\text{g/ml}$.

En todos los enfermos se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, peso, enfermedad de base, antibióticos utilizados, creatinina sérica en mg/dl , albúmina sérica en gr/dl , transaminasas séricas en U/L y dosis calculada y recibida de amikacina en mg/día . Subsecuentemente se determinaron niveles de creatinina sérica cada 3 días y niveles basales de amikacina cada 7 días durante el periodo de tratamiento.

Los criterios con los que definimos la presencia de nefrotoxicidad fueron: 1) La diferencia (delta) de creatinina sérica igual o mayor a 0.5 mg \% en pacientes con niveles iniciales iguales o menores a 1.9 mg/dl . 2) El delta de creatinina sérica igual o mayor a 1 mg/dl en pacientes con niveles iniciales de 2 a 4.9 mg / dl . 3) El delta de creatinina igual o mayor a 1.5 mg \% en pacientes con niveles iniciales iguales o mayores a 5 mg/dl (37). De acuerdo con la información obtenida en el Departamento de Control de Calidad del Instituto, el coeficiente de variación en la determinación de creatinina sérica es del 10% para valores menores de 2 mg/dl , esta variabilidad es menor cuando los valores de creatinina son mayores de

2mg/dl.

En los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de nefrotoxicidad, se siguió diariamente la evolución clínica y los volúmenes urinarios y cada 48 horas se determinó creatinina, nitrógeno uráico y electrolitos séricos.

Debido a que en estudios previos se consideró a la hepatopatía crónica como factor de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad, consideramos para este estudio como portadores de hepatopatía a los pacientes que reunieron 3 o más de los siguientes criterios: historia clínica de insuficiencia hepática, presencia de ascitis, albúmina sérica menor de 3.0 g/dl, bilirrubina total mayor a 2.5 mg/dl, tiempo de protrombina mayor a 16 segundos (normal: 13) y aumento de transaminasas por lo menos dos veces por arriba del valor normal.

Las mediciones de creatinina, nitrógeno uráico, albúmina y transaminasas séricas se llevaron a cabo mediante autoanalizador. Los niveles de amikacina se determinaron por radioinmunoanálisis con sangre obtenida en el momento previo a la administración de la primera dosis del día. La depuración de creatinina que se utilizó fue la calculada de acuerdo a la fórmula simplificada de Cockcroft y Gault (7) descrita previamente.

Todos los datos se archivaron en una computadora Hewlett Packard 3000. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS (Statistical Package for Social

Sciences)(38). Se aplicaron pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas: t de Student, chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y análisis de correlación. El riesgo relativo se ajustó según el método de Mantel Haenszel. Los resultados se expresan en promedio \pm una desviación estandar y las proporciones en intervalos de confianza del 95% (IC95%) (40,41). Toda $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento (cinco meses) se estudiaron 249 pacientes. El promedio de edad fue de 47 años \pm 18.5. La distribución por sexo fue de 123 hombres y 126 mujeres con edad de 46 \pm 19 años y 48 \pm 18.2 años, respectivamente. La duración mínima de tratamiento fue de 3 y la máxima de 45 días, con promedio de 13.4 \pm 7.9 días. La tabla 3 resume los diagnósticos más frecuentes del grupo de estudio. Siete pacientes recibieron amikacina sola, 194 en asociación con otro antibiótico y 48 como parte de triple esquema. Se utilizó cefalosporina en 71 pacientes: 65 recibieron cefalotina a dosis variables entre 2 y 4gr por día y los otros 6 cefotaxima, clindamicina 107, penicilinas 63, sulbencilina 22, metronidazol 20 y anfotericina B en 7.

La creatinina sérica basal fue de 1.08 \pm 0.48 mg/dl y la depuración de creatinina calculada fue de 99.1 \pm 43.5 ml/min. Como grupo, la dosis diaria de amikacina fue de 561 \pm 174 mg/día inferior a la dosis calculada que fue de 704 \pm 221 mg/día.

Se presentaron durante el estudio 25 casos de toxicidad renal secundaria a amikacina, lo que indica una incidencia del 10%. De estos pacientes, la edad promedio

TABLE 3
DISTRIBUTION BY DIAGNOSTICS

ENFERMEDAD DE BASE	No.	%
Diabetes Mellitus	43	17.2
Neoplasias Malignas	37	14.8
Colagenopatias	29	11.6
Hepatopatía crónica	24	9.6
Ictericia obstructiva	21	8.4
Otros diagnósticos	95	38.1
T O T A L	249	100.0

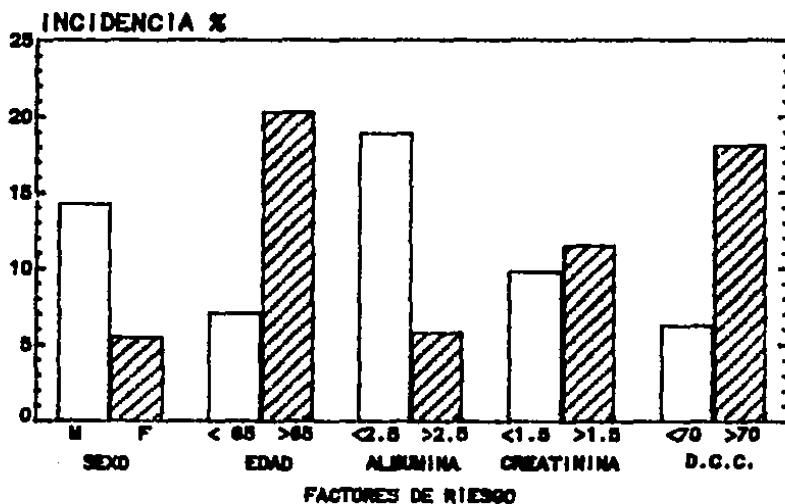
fue de 52 ± 18.6 años. La creatinina basal fue de $1.1 \text{ mg/dl} \pm 0.34$, y la depuración de creatinina de $81.9 \pm 35.0 \text{ ml/min}$. Los niveles basales de amikacina al momento del desarrollo de la nefrotoxicidad fueron de $7.02 \pm 2.51 \text{ microgramos/ml}$, cifras que se encuentran dentro del rango recomendado.

El delta de creatinina sérica por arriba del nivel inicial o basal fue de $1.55 \pm 1.85 \text{ mg/dl}$, con límites de 0.5 a 9.5 mg/dl .

En todos los casos los volúmenes urinarios fueron normales. En 24 pacientes los niveles de creatinina sérica regresaron a los previos con la disminución o suspensión de la amikacina. Sólomente en un caso no fue reversible y llevó al paciente al desarrollo de insuficiencia renal aguda, uremia y muerte. Cabe mencionar que este paciente tenía un adenocarcinoma gástrico en estadio terminal, por lo que se decidió no darle apoyo dialítico. Murieron otros cuatro pacientes por causas no atribuibles directamente a la nefrotoxicidad, por lo que la mortalidad de la toxicidad renal secundaria a la amikacina fue del 4%, para una mortalidad en el grupo total del 0.4%.

En los pacientes del sexo masculino, hubo toxicidad renal en 18 de 123 (14.3%, IC95% 8.3 a 20.8), mientras que en el sexo femenino fueron siete de 126 (5.5%, IC95% 1.5 a 9.4), diferencia que mostró ser estadísticamente significativa con $p < 0.05$ (Figura 1). Debido a que en

FIGURA 1

**NEFROTOXICIDAD POR AMIKACINA
INCIDENCIA POR FACTOR DE RIESGO**

otros estudios se ha encontrado al sexo femenino con mayor predisposición para el daño renal por aminoglucósidos, se intentó identificar otros factores predisponentes que explicaran esta diferencia, sin embargo, en la tabla 4 se muestra la similitud que existe entre el sexo masculino y el femenino, a excepción de que en este último fueron más frecuentes las colagenopatias y menos frecuente la toxicidad renal. De igual forma, hubo más casos de toxicidad renal en pacientes mayores de 65 años, 11 de 54 (20.3%, IC95% 9.5 a 31.0), que en los menores de esta edad, 14 de 195 (7.1% IC95% 3.4 a 10.7), diferencia que también mostró significancia estadística, con $p < 0.01$ (Figura 1).

La nefrototoxicidad ocurrió en 15 de 79 pacientes con menos de 2.5gr/dl de albúmina sérica (18.9%, IC95% 10.2 a 27.5), mientras que esta alteración ocurrió únicamente en 10 de 170 enfermos con niveles superiores a 2.5gr%, (5.8%, IC95% 2.2 a 9.3) $p < 0.01$ (Figura 1). Esta diferencia permaneció al analizar por separado a hombres, $p < 0.02$, mujeres, $p < 0.02$, y pacientes con hepatopatía, $p = 0.03$.

La depuración de creatinina calculada fue otro factor que se asoció con el desarrollo de nefrototoxicidad, ya que ocurrió en 14 de 77 pacientes con menos de 70 ml/min (18.1% IC95% 9.5 a 26.6), y sólo en 11 de 172 con más de 70 ml/min (6.3%, IC95% 2.6 a 9.9), para una $p < 0.01$ (Figura 1). Sin embargo, al estudiar la relación entre la creatinina sérica menor o mayor de 1.5 mg/dl y el

TABLA 4
DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR SEXO

	HOMBRES X(D.E.)	MUJERES X(D.E.)	p
NUMERO DE PACIENTES	123	126	-
Edad	46.7(19)	48.0(18.2)	NS*
Duracion tratamiento	14.0(8)	12.3(7.1)	NS*
Hepatopatia cronica	9	15	NS**
Diabetes mellitus	22	21	NS**
Colagenopatia	3	26	<0.001**
Albumina gr/dl	3.0(0.85)	2.9(0.73)	NS*
Creatinina mg/dl	1.1(0.43)	0.9(0.51)	NS*
Depuracion calculada ml/min	91.0(42.2)	98.9(52.7)	NS*
Nefrotoxicidad	18	7	<0.05**

*t Student. **Chi cuadrada.

desarrollo de toxicidad renal, no encontramos diferencia con significado estadístico, ya que esta complicación se presentó en 22 de 223 pacientes con creatinina menor a 1.5 (9.8%, IC95% 5.8 a 13.7) y en tres de 26 con niveles mayores a 1.5 (11.5%, IC95% 0.7 a 23) (Figura 1). Además, de los 25 pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad, en los mayores de 65 años la creatinina sérica fue de 1.2 ± 0.33 mg/dl y en los menores a esta edad, fue de 1.13 ± 0.36 mg/dl, en tanto que la depuración de creatinina calculada en el primer grupo fue de 61.3 ± 29 ml/min y en el segundo grupo fue de 96.6 ± 35 ml/min, diferencia que alcanzó significancia estadística. $t = 2.71$ $p < 0.05$. En el grupo de pacientes menores de 65 años, al analizar la relación entre la depuración de creatinina calculada y la nefrotoxicidad, encontramos que el grupo con menos de 70 ml/min, presentó toxicidad en cuatro de 32 (12.5%, IC95% 1 a 23), mientras que en el grupo con más de 70 ml/min hubo 10 de 160 (6.2%, IC95% 2.4 a 10), diferencia que no alcanzó significado estadístico. Chi^2 2.6, $p > 0.05$. Finalmente, en el análisis de correlación entre la edad, albúmina, creatinina, duración de tratamiento y depuración de creatinina calculada (Tabla 5), encontramos que la edad y la creatinina sérica correlacionan con la depuración calculada (Tabla 5).

La duración del tratamiento fue mayor en los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad (19.9 ± 12.2)

TABLA 5
MATRIZ DE CORRELACION

	EDAD	ALBUMINA	CREATININA	DURACION TX	DCC*
EDAD	1.000				
ALBUMINA	-0.1718**	1.000			
CREATININA	-0.2340**	-0.0425	1.000		
DURACION TX	-0.0857	0.0593	0.0134	1.000	
DCC	-0.5624**	-0.0024	-0.6615**	-0.0067	1.000

*DCC=Filtración glomerular calculada

**P<0.001

al compararlos con el resto del grupo (12.4 ± 6.7) $t=4.8$, $p<0.0001$, mientras que no encontramos diferencia en la incidencia de esta complicación en los enfermos con menos de 10 días de tratamiento al compararlos con los que recibieron la amikacina por periodo mayor a 10 días (Figura 2).

La figura 2 muestra que la toxicidad renal en pacientes con hepatopatía crónica se presentó en 4/24 (16%, IC95% 1.3 a 32), mientras que en los enfermos sin patología hepática fue de 21/225 (9.3%, IC95% 5.5 a 13), diferencia que no fue significativa. χ^2 0.60, $p>0.05$. Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de toxicidad renal en pacientes con diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, ni en los que se asociaron amikacina con cefalotina (Figura 2).

En la tabla 6 se muestra el riesgo relativo (RR) de toxicidad renal por amikacina según los factores predisponentes encontrados. En pacientes mayores de 65 años el RR es de 3.1 con IC95% de 0.5 a 7.0, mientras que en el grupo que tuvo albúmina sérica menor a 2.5 gr/dl, independientemente de la edad, el RR es de 3.9 con IC95% de 0.6 a 6. Al parecer, estos dos factores son sinérgicos, debido a que en los pacientes mayores de 65 años con albúmina sérica menor a 2.5 gr/dl, el RR aumenta a 8 con IC95% de 2.7 a 11.4.

FIGURA 2

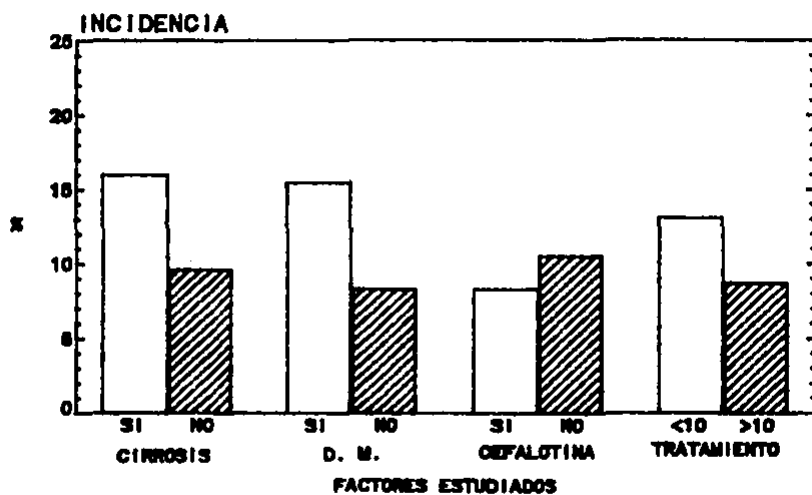
**NEFROTOXICIDAD POR AMIKACINA
INCIDENCIA POR DIVERSOS FACTORES**

TABLA 6
RIESGO RELATIVO

SUBGRUPO ANALIZADO	INCIDENCIA	RR	IC95%
Sin factor predisponente	5.2%	1	--
Edad >65 años	8.3%	3.1	0.5 a 5.8
Albúmina <2.5 gr/dl	12%	3.9	0.6 a 7
Edad >65 años y Albúmina <2.5 gr/dl	42%	8	2.7 a 11.4

DISCUSION

La incidencia observada de toxicidad renal por amikacina en el presente estudio fue del 10%, mientras que la informada en la literatura osciló entre el ocho y el 28% (24,25). La baja incidencia de esta complicación en nuestro hospital quizá se deba a varios motivos: primero a la vigilancia estrecha de los pacientes que recibieron el antibiótico; segundo a que la dosis administrada por día fue ligeramente menor a la calculada, 561 ± 174 mg/día Us 704 ± 221 mg/día, y tercero y último al hecho de que se eliminaron del estudio los enfermos que tuvieran otra causa potencial de insuficiencia renal aguda, como el choque o la administración de ciclosporina A. De los siete pacientes que recibieron en forma conjunta anfotericina B, sólo uno de ellos tuvo retención azoada y se relacionó en tiempo con la administración de la amikacina. Además, los niveles de creatinina sérica en este enfermo regresaron a valores normales al suspender la amikacina, sin que fuera necesario disminuir la dosis diaria de anfotericina.

Con excepción de un caso todos los pacientes que desarrollaron nefrototoxicidad tuvieron un curso clínico benigno. En los 24 casos la creatinina sérica regresó a los niveles previos al suspender o disminuir la amikacina; sólo un caso desarrolló necrosis tubular aguda. Estos

hallazgos confirman que la amikacina es un antibiótico seguro, cuando se vigila estrechamente, durante su administración, la función renal.

En el presente estudio se encontró que el sexo masculino es un factor predisponente para desarrollar toxicidad renal al compararlo con el sexo femenino (Figura 1), a diferencia de otros estudios en que se informó como factor de riesgo al sexo femenino (28,29). La tabla 4 resume los hallazgos clínicos y de laboratorio de cada sexo, y muestra que en las mujeres hubo mayor proporción de enfermedades del tejido conectivo. No creemos que esta diferencia sea la que explique la mayor incidencia de toxicidad renal en el sexo masculino, porque es poco probable que las colagenopatías actúen como factor protector ya que característicamente producen daño renal. Debido a que no encontramos ninguna diferencia entre los dos sexos que explique estos hallazgos, creemos que en nuestra población el sexo masculino debe considerarse como un factor predisponente de toxicidad renal por amikacina a reserva de nuevos estudios al respecto.

La edad avanzada, al igual que en otros estudios (26-28), mostró ser un factor predisponente (Figura 1). En el presente estudio la toxicidad renal por amikacina fue más frecuente en los pacientes mayores de 65 años. Este hallazgo es compatible con los informes de la literatura de que a mayor edad, más alta será la probabilidad de esta

complicación.

La albúmina sérica menor a 2.5 gr/dl mostró ser un factor predisponente importante. La incidencia de toxicidad renal en este grupo fue mayor, 18.9%, que en el grupo de pacientes con más de 2.5 gr/dl, 5.8%, $p < 0.01$ (Figura 1). Esta diferencia se mantuvo al analizar por separado a hombres, mujeres y pacientes con hepatopatía crónica. No encontramos ningún trabajo que informe a la hipoalbuminemia (menor a 2.5gr/dl) como factor predisponente para desarrollar toxicidad renal por amikacina. No tenemos explicación satisfactoria del mecanismo, ya que la unión informada de la amikacina a proteínas séricas oscila entre el cero y el 30% (5,18), por lo que la disminución de la unión a albúmina en estos pacientes no explica necesariamente el aumento en el riesgo de toxicidad renal.

La depuración de creatinina calculada menor de 70 ml/min mostró ser también un factor predisponente (Figura 1). Sin embargo, el hecho de que en los pacientes que desarrollaron toxicidad renal no hubo diferencia en la creatinina sérica, entre los mayores de 65 años y los menores a esta edad, mientras que si se encontró diferencia en las depuraciones de creatinina calculada, entre estos dos grupos, nos indica que estos resultados están influenciados por la edad. Además, no hubo diferencia significativa en la toxicidad entre los pacientes con creatinina mayor o menor a 1.5 mg/dl (Figura

1), así como tampoco en los pacientes menores de 65 años que tuvieron depuración de creatinina calculada menor de 70 ml/min, al compararlos con el grupo con mayor depuración. Finalmente, los resultados del análisis de correlación (Tabla 5) muestran claramente que la depuración calculada depende directamente de la edad y de la creatinina sérica. La depuración calculada de creatinina aparece como factor predisponente porque la edad avanzada es un factor de riesgo.

En este estudio no se encontró que la asociación de cefalotina con amikacina fuera aditiva para desarrollar toxicidad renal (Figura 2), a diferencia de otros estudios que demostraron la potenciación de estos agentes en la producción de daño renal (30-33). La causa de esta discrepancia es posible que se deba a la dosis ya que en nuestro medio habitualmente se utilizan 4 gr al día y en los estudios referidos, como fue mencionado, se administraban entre 9 y 12 gr/día de cefalotina.

A diferencia de los informado por otros autores (28,34,35), nosotros no encontramos que los pacientes con hepatopatía crónica tuvieran mayor incidencia de toxicidad renal por amikacina. Como se mencionó en la introducción los estudios que argumentan a favor de la hepatopatía crónica como un factor predisponente, tienen el problema de que no excluyeron a los pacientes con otras causas de insuficiencia renal aguda, por lo que, es probable que

algunos de los pacientes que se diagnosticaron como toxicidad por aminoglucósidos, corresponden en realidad a insuficiencia renal funcional del cirrótico, o inclusive a síndrome hepatorenal. En el trabajo de Cabrera et al (35), en que utilizaron B-2 microglobulina, como marcador de daño tubular por gentamicina en enfermos con cirrosis hepática, encontraron un grupo de 9 pacientes de 35, que tuvieron retención azoada, sin elevación de la B2-microglobulina, es decir, que el 25% de los pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda por causas ajenas al aminoglucósido. Al analizar únicamente a los once pacientes en los que se consideró que tenían insuficiencia renal por gentamicina, en cinco la elevación de B-2 microglobulina fue posterior al incremento de la creatinina sérica y en un caso aumentó la B-2 microglobulina, sin elevación de la creatinina sérica. Por lo tanto, no se puede considerar que estos seis pacientes tuvieran retención azoada por gentamicina, debido a que la elevación de creatinina precedió a la elevación de B-2 microglobulina. Si analizamos el mismo trabajo y excluimos a estos seis enfermos, la retención azoada secundaria a gentamicina sucedió en cinco pacientes de 35, lo que da una incidencia de 14.2%, muy similar a la obtenida por nosotros en pacientes con hepatopatía crónica (Figura 2).

Los pacientes con nefrotoxicidad recibieron más tiempo de tratamiento que los que no desarrollaron esta

complicación. Sin embargo, no creemos que sea esta la causa de la toxicidad debido a que la incidencia de daño renal en pacientes que recibieron la amikacina por más de 10 días fue igual que en los que fueron tratados por menos tiempo (Figura 2).

CONCLUSION

Los resultados del presente estudio indican que la incidencia de toxicidad renal por amikacina en el Instituto es baja (10%), al compararla con lo informado por otros autores. Los factores predisponentes más importantes en la población estudiada son el sexo masculino, la vejez y la hipoalbuminemia. De hecho, el riesgo relativo de desarrollar toxicidad renal en pacientes mayores de 65 años, con hipoalbuminemia, es tan alto, que sugerimos evitar, mientras sea posible, la utilización de amikacina en este grupo de pacientes. Finalmente, no existe mayor riesgo de daño renal cuando se asocia la amikacina con cefalotina, a las dosis empleadas en nuestro medio, ni tampoco cuando se utiliza este aminoglucósido en pacientes con hepatopatía crónica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, et al: BBKH, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot.* 25: 695, 1972.
- 2.-Shannon K, & Phillips I: Mechanism of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 9: 91, 1982.
- 3.-Betts RF, Valenti WM, Chapman SW, et al: Five year surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital. *Ann Int Med.* 100: 219, 1984.
- 4.-Ruiz Palacios G, Ponce de León S, Sifuentes J, et al: Control de la resistencia de bacilos gram-negativos a aminoglucósidos: resultados de un estudio prospectivo a 3 años con el uso exclusivo de amikacina. *Rev Invest Clin (Méx)*, 38: 1, 1986.
- 5.-Saude MA & Mandell GL: Aminoglycosides. In Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics.* Seven Ed. Macmillan Publishing Company, New York, NY, USA, 1985.
- 6.-Lietman PS. Aminoglycoside and spectinomycin: Aminocyclitols. In Mandel GL, Douglas RG & Bennett JE.

Principles and Practice of Infectious Disease. Second Ed. A Wiley Medical Pub. New York, U.S.A. 1985. p.192.

7.-Cockcroft DW & Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16: 31, 1976.

8.-Smith CR, Lipsky JJ, Laskin DL, et al: Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. N Eng J Med, 302: 106, 1980.

9.-Fee WE Jr: Aminoglycoside ototoxicity in the human. Laryngoscope, 90: (Suppl 24): 1, 1980.

10.-Lerner AM, Reyes MR, Cone LA, et al: Randomized, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. Lancet, i: 1123, 1983.

11.-Klaoyanides GJ & Pastoriza-Muñoz E: Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int, 18: 571, 1980.

12.-Uera-Roman J, Krishnakantha TP, Coppage FE: Gentamicin nephrotoxicity in rats. I. Acute biochemical and ultrastructural effects. Lab Invest, 33: 412, 1975.

13.-Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boswell M, et al: A light and electron microscopic analysis of gentamicin

nephrotoxicity in rats. Am Jm Pathol, 82: 589, 1976.

14.-Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al: The metabolic basis of inherited disease. Fifth Ed. McGraw hill Book Company, New York, NY, USA, 1983.

15.-Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, et al: Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Gastroenterology, 86: 926, 1984.

16.-Luft FC, Rankin LI, Sloan RS, et al: Recovery from aminoglycoside nephrotoxicity with continued drug administration. Antimicrob Agents Chemother, 14: 284, 1978.

17.-Gilbert DN, Houghton DC, Bennett WN, et al: Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats: recovery during continuous drug administration. Proc Soc Exp Biol Med, 160: 99, 1979.

18.-Humes HD, Weinberg JM, & Knauss TC: Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. Am J Kid Dis, 2: 5, 1982.

19.-Silverblatt FJ, Kuehn C: Autoradiography of gentamicin by the rat proximal tubular cell. Kidney Int, 15: 334, 1979.

- 20.-Morin JP, Urotte G, Vanderwalle A, et al: Gentamicin induced nephrotoxicity: a cell biology approach. *Kidney Int*, 18: 583, 1980.
- 21.-Cresswell P: Regulation of HLA class I and Class II antigen expression. *Br Med Bull*, 43: 66, 1987.
- 22.-Schazdijin GH & Statius Van Eps LW: B2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int*, 32: 635, 1987.
- 23.-Schantag JJ & Plant ME: Patterns of urinary B2 microglobulin excretion by patients treated with aminoglycosides. *Kidney Int*, 17: 654, 1980.
- 24.-Smith CR, Baughman KL, Edwards CO, et al: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Eng J Med*, 296: 349, 1977.
- 25.-Smith CR, Ambider R, Lipsky JJ, et al: Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections. *Ann Int Med*, 101: 496, 1984.
- 26.-Lietman PS & Smith CR: Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. *Rev inf dis* 5(suppl 2): S284, 1983.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

27.-Meyer RD: Risk factors and comparisons of nephrotoxicity of aminoglycosides. Am J Med, 80(Suppl 6B): 119, 1986.

28.-Moore RD, Smith CR & Lipsky JJ: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. Ann Int Med, 100: 352, 1984.

29.-Smith CR, Monre RD & Lietman PS: Studies of risk factors for aminoglycosides nephrotoxicity. Am J Kid Dis, 8:308, 1986.

30.-Porter GA & Bennett WM: Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. Am J Physiol, 10: F1, 1981.

31.-The EROTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis, 137: 14, 1978.

32.-Wade JC, Smith CR, Petty BG, et al: Cephalotin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. Lancet, II: 604, 1975.

33.-Klastersky J, Hanssens C & Debusscheirs L: Empiric therapy for cancer patients: Comparative study of ticarcillin-tobramycin, ticarcillin-cephalotin and

cephalotin-tobramycin. Antimicrob agent chemother, 7: 640, 1975.

34.-Moore ED, Smith Cr & Lietman PS: Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycoside. Am J Med, 80: 1093, 1986.

35.-Cabrera J, Arroyo U, Ballestra AM, et al: Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary B2 microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. Gastroenterology, 82: 97, 1982.

36.-Sawyers CL, Moore RD, Lerner Sa, et al: A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. J Infect Dis, 153: 1062, 1986.

37.-Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al: Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study. Am J Med, 74: 243, 1983.

38.-Nie NH, Hadlai HC, Jenkins JG, et al: Editors. SPSS Statistical package for social sciences. Second Ed. McGraw Hill book Company, New York, U.S.A., 1975.

39.-Gardner MJ & Altman DG: Confidence intervals rather than p values: estimation rather than hypothesis testing.

Br Med J, 292: 746, 1986.

51

40.-Bulpitt CJ: Confidence intervals. Lancet, 1:492, 1987.