



21  
24 11227

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Postgrado**

**H.C.N.C.N.**

**PEMEX**

**Curso Universitario de Especialización en Medicina Interna**

**COMPARACION DE DOS METODOS DE DOSIFICACION  
DE GENTAMICINA EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA RENAL.**

## **Tesis Profesional**

**Q u e p r e s e n t a :**

**DR. JUAN JOSE DE LA FUENTE SOTO**

**para obtener el título de:**

**LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**México, D.F. Febrero 1990**



**FALLA EN ORIGEN**



## **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

A) ANTECEDENTES CIENTIFICOS.		
1) QUIMICA Y FARMACOLOGIA	.....	1
2) ESPECTRO ANTIBACTERIANO	.....	1
3) USO CLINICO	.....	3
4) TOXICIDAD	.....	5
5) ENFOQUE DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL	.....	16
I) PRINCIPIOS DE LA PRESCRIPCION	.....	17
a) EVALUACION DE LA FUNCION RENAL	.....	17
b) DETERMINACION DE LA NECESIDAD DE UN AJUSTE DE LA DOSIS DE LOS FARMACOS	.....	18
c) ELECCION DE LAS DOSIS DE ATAQUE	.....	18
d) HALLAR UNA DOSIS DE MANTENIMIENTO	.....	19
e) USO DE LOS NIVELES SERICOS DE LOS FARMACOS PARA CONTROLAR EL TRATAMIENTO	.....	19
f) INTERACCION DE LOS FARMACOS E INTERFEREN- CIA EN LAS PRUEBAS DE FUNCION RENAL	.....	21
II) METODOS DE AJUSTE DE DOSIS DE GENTAMICINA	.....	23
B) PROTOCOLO DE ESTUDIO.		
1) JUSTIFICACION	.....	29
2) OBJETIVOS	.....	30
3) HIPOTESIS	.....	31
4) MATERIAL Y METODOS	.....	32
5) CRITERIOS	.....	32
6) DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA	.....	33
7) DEFINICION DEL CASO	.....	34
8) VARIABLES	.....	34
9) PROGRAMA DE TRABAJO	.....	36
10) RESULTADOS	.....	39
11) GRAFICAS	.....	46
12) DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	.....	55
14) CONCLUSIONES	.....	60
C) BIBLIOGRAFIA	.....	62

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La gentamicina fue aprobada por the Food And Drug Administration para uso intramuscular en 1969, y endovenosa en -- 1971.(1)

**Química y Farmacología:** La gentamicina es usada comercialmente como un complejo estructuralmente relacionado a gentamicina C1, C1a, C2, es derivado de la fermentación de *Microspora purpurea*. La droga contiene una amina gluconada unida a dos anillos a lífticos por unión glucosídica. Es hidrosoluble, estable en un amplio rango de pH, y relativamente resistente al calor; es un -- potente bactericida que causa síntesis aberrante de polipéptidos bacterianos por ligadura a receptores específicos en la unidad ribosómica 30S.(1,2,3)

**Espectro Antibacteriano:** Es activa contra estafilococo aureus y epidermidis, y muestra pobre actividad contra la mayoría -- de cocos gram +(como son neumococo, estreptococo viridians, es-- treptococo pyonenes y estreptococo faecalis), y es útil sólo en -- combinación con penicilina. El espectro gram negativo incluye la mayoría de los miembros de las cepas enterobacteriaceae y la mayoría de las *Pseudomona aeruginosa*, pero los patrones de sensibilidad son variables y depende del uso de cada institución. Son resistentes muchas *Serratias marcescens* y *providencia*, a la gentamicina. Además son resistentes a la gentamicina *Pseudomona sp.*, y todas las bacterias anaerobias.(1,2,3)

Problemas técnicos inherentes a el ensayo microbiológico pue

den causar diferentes resultados en la susceptibilidad bacteriana y la actividad in vitro de los aminoglucósidos es afectada marcadamente por el contenido catiónico del agar o el caldo de cultivo y por el pH del medio. Se ha reportado la siguiente actividad in vitro de la gentamicina contra las siguientes especies bacterianas:

ORGANISMO	CONCENTRACION	INHIBIDO POR
	MÍNIMA INHIBITORIA ug/ml	4 ug/ml %
E. Coli	0.25	95
K. pneumonie	0.25	95
S. marcescens	1.0	60
Enterobacter sp.	0.5	95
P. mirabilis	0.5	100
Proteus indol +	2.0	70
Providencia	2.0	50
Acinetobacter	1.6	85
Citrobacter	0.5	95
Pseudomona aeruginosa	1.6	90
Pseudomona sp.	25.0	25
Estafilococo aureus	0.2	100
Estreptococo pneumonie	25.0	0
Estreptococo pyogenes	12.5	0
Estreptococo faecalis	25.0	0
Bacteroides	100.0	0

Las diferencias mayores ocurren dependiendo de cada Insti---

tución. En algunos centros se reporta que entre el 30-60% de Klebsiellas y serratia son resistentes.(1)

La gentamicina puede actuar sinergistamente con penicilina y cefalosporinas contra estreptococo viridians, estreptococo faecalis y estafilicoco aureus. El mecanismo de sinérgismo propuesto, es que la penicilina induce daño en la pared celular permitiendo la entrada del aminoglucósido. La combinación de gentamicina más ampicilina o penicilina, acelera la destrucción de Listeria monocytogenes y estreptococo agalactiae(gpo. B); el estreptococo faecalis es destruido rápidamente por la combinación de penicilina-gentamicina.(1,2,3)

La combinación de gentamicina con penicilinas antipseudomonas es sinérgista, tanto in vitro como in vivo. Sin embargo varios congéneres de la penicilina, incluyendo la carbenicilina y ticarcilina, son capaces también de inactivar a los aminoglucósidos in vitro y vivo. La inactivación in vitro es dependiente del sustrato, temperatura, tiempo y resulta de la unión entre la amina gluconada de la gentamicina y el anillo B-lactámico de la penicilina; ocurre predominantemente si los agentes son mezclados y administrados en forma conjunta. La combinación con cefalosporinas puede resultar también sinérgista, contra algunos miembros de las Enterobacteriaceae, pero es menos evidente, que cuando se combina con penicilinas efectivas(1, 2, 3).

Uso clínico: El mayor papel terapéutico de la gentamicina es en el tratamiento de infecciones por gram negativos, enterobacteriaceae y Ps. aeruginosa. En estados sépticos la terapia es i-

niciada en combinación con carbenicilina o cefalosporinas, y estas combinaciones también son recomendadas en pacientes sépticos con neutropenia (<500/mm). La gentamicina sola, permanece como una decisión excelente en sépsis donde se sospecha, origen urinario.(1,2,3,4)

La gentamicina es tan efectiva como otros aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones pulmonares por gram negativos susceptibles, en individuos con defensas adecuadas. La frecuencia de éxito en individuos con defectos en sus mecanismos de defensa y anormalidades estructurales del árbol bronquial, debido a infecciones previas es baja.(1,2,3)

La gentamicina permanece como un agente útil en infecciones urinarias, debidas a organismos resistentes a la mayoría de agentes más inocuos.(1,2,3,4)

Han sido también tratadas con adecuados resultados infecciones subcutáneas, postoperatorias o por heridas traumáticas debidas a Ps. aeruginosa, E. coli, Proteus y Klebsiella susceptibles a gentamicina. Y es efectiva además cuando se usa en forma combinada con clíndamicina o cloranfenicol, en el tratamiento de infecciones anaerobias mixtas posteriores a trauma o cirugía abdominal (1,2,3).

La gentamicina es efectiva en el tratamiento de osteomielitis causada por gérmenes susceptibles y es un agente de elección en el manejo de osteomielitis u otitis externa maligna, debida a Pseudomona aeruginosa, en relación a la tobramicina. Y utilizada en solución oftálmica o endovenosa, puede ser efectiva en queratitis causada por pseudomona y proteus.(1,2,3,4)

Toxicidad: La gentamicina ha sido reconocida con un potencial nefrotóxico y ototóxico elevado.(1,3)

De hecho, aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben aminoglucósidos desarrollan descenso de la tasa de filtración glomerular moderada pero significativa y elevación de los niveles séricos de creatinina. La insuficiencia renal aguda(IRA) significativa es menos común y generalmente ocurre en pacientes en estado crítico con múltiples factores de riesgo. Entre el 10-15% de los casos de IRA pueden atribuirse a estos antibióticos.(5)

Estudios animales han definido los hallazgos característicos histopatológicos de la nefrotoxicidad, pero no los mecanismos del daño renal. La microscopía de luz demostró "edema difuso" y vacuolización de las células tubulares proximales, con dosis mayores y manejo prolongado progresa hasta necrosis tubular focal y posteriormente difusa. Por lo que se apoya que el daño renal es dosis dependiente. Existiendo múltiples evidencias de que la acumulación, dentro de las células del túbulo proximal, resulta de absorción del lado luminal del túbulo, más que por la luz de los capilares peritubulares. En los humanos la frecuencia de nefrotoxicidad varía de 2-10%. Aunque la incidencia de daño renal, en estudios clínicos disminuyó de 7.7% en 1965-1966, hasta 2.9% en 1973; esto probablemente refleja un mejor reconocimiento de los pacientes con riesgo, monitoreo estrecho de la función renal y el uso de muestreos de gentamicina sérica, con ajuste de dosis.(4)

Clinicamente la proteinuria moderada y cilindros granulares, son los indicadores iniciales del declive de la función renal. La nefrotoxicidad por gentamicina ha sido dividida en dos formas

de presentación, siendo la forma no oligúrica reportada más frecuentemente.(1,3)

Los mecanismos implicados incluyen transporte rápido, acumulación excesiva y retención avida del aminoglucósido por períodos prolongados de tiempo. Además, se ha asumido que los aminoglucósidos pueden producir efectos bioquímicos en el metabolismo del -tubulo proximal, que desencadenan efectos fisopatológicos causantes del daño tubular proximal, y disminuyendo la filtración glomerular.(3)

El transporte de aminoglucósidos primario es a través del borde en cepillo de las células tubulares proximales e implica una unión inicial del aminoglucósido cargado positivamente, a los fosfatidilinositol de la membrana cargado negativamente. La introducción puede ocurrir por pinocitosis dentro de vesículas que coalescen eventualmente en los lisosomas, cuyo interior es fuertemente negativo atrapando virtualmente a el aminoglucósido. La acumulación excesiva del aminoglucósido, esta confinada a la corteza donde pueden encontrarse niveles de 5-50 veces mayores a los plasmáticos. Dentro de la corteza el aminoglucósido es localizado exclusivamente en las células del tubulo proximal.(3)

Aun permanece obscuro si el daño a las células del tubulo -- proximal, que es característico de los aminoglucósidos, es un efecto lisosomal o extralisosomal. Los lisosomas pueden ser el sitio primario de toxicidad por aminoglucósidos o pueden ser los organelos, responsables de almacenar el aminoglucósido en sitios no tóxicos. Morfológicamente, los aminoglucósidos causan una acumulación de estructuras multilaminares, dentro de los lisoso--

mas; llamados cuerpos mieloides. Bioquímicamente, los aminoglucósidos, inhiben la fosfolipasa lisosomal A1, A2, y C1, y además se asocian, con pérdida de la actividad de la esfingomielinasa. Los efectos extralisosomales son tanto estructurales como funcionales a nivel de la mitocondria, inhibición de la ATPasa de sodio y potasio localizada en la porción laterobasal de la membrana plasmática, y la inhibición de un fosfatidilinositol citosólico específico a fosfolipasa C. La inhibición de esta fosfolipasa citosólica puede ser particularmente importante, a través de que la enzima puede ser un paso inicial y pivote en la síntesis de prostaglandinas y prostaciclina. Cuyo efecto puede ser en verdad relevante en la reducción de la filtración glomerular, que se produce posterior al daño tubular proximal, por aminoglucósido; a través de inhibición en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, que se opongan a el efecto vasodilatador arterial de la Angiotensina II, y el descenso consecuente de la filtración glomerular.(3)

La manifestación inicial de lesión renal por aminoglucósido es el aumento de la excreción urinaria de varias enzimas del tubo renal, que incluyen alanina aminopeptidasa, B-D-glucosaminasa y fosfatasa alcalina. Además, la reabsorción de B-2-microglobulina es inhibida competitivamente, y su excreción esta aumentada. Estos indicadores tempranos, son sensibles pero inespecíficos en la clínica. Para definir la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, en terminos de reducción de la filtración glomerular, el parametro más util, es el incremento de los niveles séricos de creatinina.(3)

Hallazgos clínicos: La manifestación inicial renal de la nefrotoxicidad es enzimuria. Que puede presentarse tan temprano -- como 24 hrs. después de una dosis de aminoglucósidos, una variedad de enzimas de la membrana en borde de cepillo aparecen en la orina y aumentan progresivamente con la continuación del tratamiento(6,7). La enzimuria puede aumentar por la pérdida focal de la membrana en borde de cepillo secundaria a alteraciones en su estructura y función inducidas por unión directa entre la membrana y el aminoglucósido(8,9). El aumento de la excreción urinaria de varias enzimas lisosomales, también pueden ser vistas y reflejar alteraciones morfológicas características de nefrotoxicidad temprana por aminoglucósidos(10,11).

Los procesos de transporte del tubulo proximal también muestran deterioro durante la toxicidad y conducen a glucosuria, aminoaciduria, otros defectos de transporte consistentes en un -- síndrome parecido al Fanconi, y proteinuria tubular con B2-microglobulinuria(12). Los aminoglucósidos también pueden inducir pérdida de potasio y magnesio, conduciendo a hipokalemia e hipomagnesemia en pruebas clínicas y experimentales(12,13). El efecto selectivo en el manejo renal de estos cationes intracelulares, puede reflejar una acción específica de los aminoglucósidos para alterar el transporte del plasma a través de la membrana o la permeabilidad de estos iones en particular. No está totalmente claro si estos defectos de transporte reflejan predominantemente disfunción tubular proximal o distal, ya que ambos segmentos de la nefrona juegan papeles importantes en el contenido urinario final de K y Mg.

La poliuria y Diabetes Insípida nefrogénica también son manifestaciones de nefrotoxicidad temprana por aminoglucósidos(11,12, 13).Defectos en la concentración urinaria y resistencia a la acción de la Hormona Antidiuretica(ADH) caracteriza la mayoría de los estados de lesión intersticial y son debidos, en gran parte, a la inhabilidad de mantener un intersticio medular hipertónico por un riñon lesionado(15). En cuanto a los aminoglucósidos, la inhibición de la actividad de ADH por niveles de adenilciclasa puede ser una causa patogénica adicional para este defecto renal ya que estudios en la vejiga urinaria del sapo han demostrado que varios aminoglucósidos inhiben la ADH pero no el flujo de líquidos inducido por AMPc(16).

Factores de riesgo: muchos factores predisponen a la presencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos:

- 1) Dosis y duración del tratamiento
- 2) Tratamiento previo reciente con aminoglucósidos
- 3) Edad avanzada
- 4) Insuficiencia Renal
- 5) Administración concomitante de drogas nefrotóxicas
- 6) Cefalotina
- 7) Depleción de volumen
- 8) Depleción de sodio

La dosis y duración de la administración de la droga son los dos factores más importantes. Altas dosis de antibiótico resulta en niveles séricos elevados y acumulación de la droga en el riñón más rápida. El tratamiento prolongado aumenta el riesgo de conseguir concentraciones tóxicas dentro del parenquima renal. -

La interrelación entre niveles séricos, concentración en el parenquima renal, y nefrotoxicidad por algún aminoglucósido administrado han sido sugeridas(17,18). El riesgo no sólo se aumenta con el curso prolongado del tratamiento, sino en aquellos pacientes - en los que se repiten esquemas en un lapso de días o semanas(19). Además, variaciones individuales significativas en el transporte renal y acumulación del aminoglucósido, pueden jugar un papel en la nefrotoxicidad(17). La edad es un factor de riesgo adicional (19). A causa de que la producción endógena de creatinina es dependiente de la masa muscular, que declina con la edad, una concentración sérica normal de creatinina en un individuo anciano puede reflejar una depuración de creatinina(DCr) mucho menor que la de un individuo joven con el mismo nivel de creatinina sérica. El paciente anciano puede tener un riesgo mayor para desarrollar daño renal a causa de los picos altos y altos niveles séricos del antibiótico, resultantes de la disminución en la tasa de excreción de la droga. La insuficiencia renal por cualquier causa, ha demostrado aumentar la frecuencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos(19), a partir de que la carga de toxinas por nefrona es mayor en insuficiencia renal, que en pacientes sanos.

La administración concomitante de drogas es un factor de --- riesgo adicional. El Metoxifluorano(20), Cis platino(21), Furose mide, Anfotericina B(22), clindamicina(23), y cefalotina(24), todos se han asociado con un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos. Muchos de estos agentes son nefrotóxicos per se y son agentes activadores de membrana, alterando la estructura y función de la membrana, por medio de una vía proba--

blemente distinta a la de los aminoglucósidos. El efecto aditivo de estas sustancias a la toxicidad de los aminoglucósidos, no sorprende. Estudios prospectivos, aleatorios, controlados, han demostrado claramente que la cefalotina potencializa, la nefrotoxicidad por aminoglucósidos en el hombre(25,26).

Las alteraciones en los líquidos y electrolitos son factores de riesgo adicional de nefrotoxicidad por aminoglucósidos. La depleción de volumen por uso de diuréticos, especialmente los de asa, o restricción dietética de sal, aumenta la nefrotoxicidad, -presumiblemente debido a aumento de la acumulación del aminoglucósido en la corteza renal(27). La depleción de potasio reduce el período de latencia de inducción de IRA por aminoglucósidos en animales de laboratorio(28).

Diagnóstico: la explicación para la presencia de IRA no oligúrica es por lo menos en parte, que la diuresis de agua resulta de la insensibilidad renal a la ADH. El declive de la tasa de filtración glomerular y el incremento en los niveles séricos de creatinina generalmente es hasta los 7-10 días de tratamiento, --sin embargo la presencia de alguno de los factores de riesgo, puede acortar el período de latencia.

Patogenia: el evento inicial de la interacción de la gentamicina es su unión a las membrana citoplasmática(29). La droga ligada es incorporada dentro de vésiculas apicales. Entre 1 hora después de la inyección, es vista en lisosomas secundarios, o citosecresomas, presumiblemente por la fusión de las vésiculas apicales con los lisosomas primarios. Los lisosomas son el principal organelo subcelular asociado con el antibiótico radiomarcado

(30).

La lesión patológica inicial vista por microscopía electrónica es un aumento en el número y tamaño de los lisosomas secundarios. Conteniendo cuerpos mieloides, estructuras laminares electrodensas de distribución concentrica y densamente empaquetadas en su membrana. El siguiente cambio progresivo en la morfología comprende una disminución en el número y tamaño de las microvellosidades de la membrana en borde de cepillo, vacuolización citoplasmática, y dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso en las células del tubulo proximal(31). El grado de lesión cortical renal se correlaciona razonablemente bien con el descenso de las funciones excretoras renales. Los patrones de susceptibilidad de los segmentos S1 y S2 del tubulo proximal a la lesión contrastan, con la lesión producida por metales pesados e isquemia, en donde es marcadamente mayor la susceptibilidad del segmento S3. Quizas esta susceptibilidad es debida a una mucho mayor cantidad de tóxicas presentes en las células de los segmentos S1 y S2 más proximales. El tubulo distal y el glomerulo revelan daño discreto por microscopía de luz y electrones(32). La exploración con microscopio electrónico, sin embargo revela alteraciones glomerulares, incluyendo disminución en el número y tamaño de las fenestraciones endoteliales(34).

Es claro que la interacción del aminoglucósido con los fosfolípidos juegan un papel primordial en los efectos deleterios en la superficie de las células del tubulo proximal, y más discretamente, en otras membranas subcelulares. Los lisosomas son sitios importantes de secuestro intracelular de aminoglucósidos en el ri

ción, pero es poco probable que sea el único sitio intracelular de acción durante el desarrollo de lesión de la célula renal. Cual componente celular o subcelular es más importante en el desarrollo de lesión celular por aminoglucósidos es desconocido, y posiblemente no es suficiente la simple interacción membrana-tóxica.

Estos procesos celulares eventualmente producen una serie de eventos en la nefrona que llevan al decline de la tasa de filtración glomerular y los desordenes clínicos de la IRA. A nivel de la nefrona, los factores patogénicos potenciales en el desarrollo de IRA incluyen: 1) descenso del filtrado glomerular; 2) obstrucción tubular; 3) reducción del flujo plasmático glomerular; 4) -- disminución de la permeabilidad capilar glomerular.

Algunos estudios han delineado las alteraciones en las determinaciones de ultrafiltración glomerular y nefrototoxicidad por gentamicina en cepas de ratas con superficie glomerular accesible a la micropuntura(33). Un descenso del 30% de la tasa de filtración glomerular en las nefronas superficiales, fue hallada después de 7 días de manejo, con gentamicina a dosis de 4 y 40 mg/kg/día. La primera causa de esta reducción fue un descenso significativo, en el coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular, aunque una caída moderada del flujo plasmático glomerular puede contribuir también. No se observó ningún cambio en la presión hidraulica capilar glomerular. Se demostró claramente que la angiotensina II induce, descenso en el coeficiente de ultrafiltración glomerular y en el flujo plasmático glomerular que son similares en magnitud a aquellos observados en modelos de

nefrototoxicidad(34,35), y en efecto en este modelo, los efectos de la gentamicina en la hemodinámica glomerular, fueron casi siempre completamente prevenidos por la administración concurrente crónica de inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina(ECA), captopril(36). Estos resultados son compatibles con la hipótesis de que los trastornos funcionales en la hemodinámica glomerular inducidos por gentamicina, son secundarios a generación intrarrenal de angiotensina II. En este estudio de nefrototoxicidad en el modelo, no se evidencio pérdida de la filtración concomitantemente, puesto que la inulina radiomarcada y microinyectada, fue observada en el tubulo proximal. Sin embargo, morfológicamente sólo revela cambios moderados sin evidencia de necrosis de las células tubulares. Ningun estudio similar ha sido realizado tiempo después, para determinar con precisión el papel que juegan estos cambios, cuando se presenta, falla secretoria significativa

Es dudoso que estas alteraciones glomerulares puedan explicar completamente la casi total cesación de la ultrafiltración glomerular; que ocurre en estadios avanzados de nefrototoxicidad por aminoglucósidos. Aunque ambas dosis, tóxicas y terapéuticas de gentamicina, producen estos cambios glomerulares, estas alteraciones son probablemente efectos máximos y son inducidos probablemente por los antibióticos, como una respuesta a una lesión inicial y moderada. Experimentos recientes de micropuntura y microperfusión han demostrado, que la obstrucción tubular, es la principal causa patogénica de la falla excretora, en nefrototoxicidad avanzada por aminoglucósido(37).

El grado de reversibilidad del daño renal, es marcado por el potencial de regeneración del tubulo proximal, y la extensión del daño renal irreversible(3).

La ototoxicidad de la gentamicina fue documentada desde las investigaciones clínicas iniciales, y es dosis dependiente. siendo más importante el daño vestibular que el coclear; inicialmente son notados cambios mitocondriales, también hay fusión de las vellosidades sensitivas y edema celular, posteriormente necrosis. En el hombre se reporta una prevalencia de ototoxicidad en grandes series de 2-3%, sin embargo la evidencia de daño puede aumentarse, en grupos de alto riesgo hasta 10-20%(4)

La frecuencia de otras formas de toxicidad por gentamicina es muy baja, se ha reportado bloqueo neuromuscular en varios pacientes, lo cual se ha confirmado por estudios de conducción del nervio ulnar, dicha toxicidad puede ser revertida con la aplicación de calcio. También se ha visto la presencia de agranulocitosis debida a hipersensibilidad.(4)

La gentamicina tiene un estrecho rango entre los niveles terapéuticos y tóxicos. Los niveles séricos que pueden ser obtenidos por otros antibióticos son usualmente mayores que la Concentración Mínima Inhibitoria(CMI) para el patógeno, pero está no sucede con la gentamicina ya que sus niveles séricos, concentración tóxica, y la cantidad necesaria para exceder la CMI para bacterias sensibles, se extienden todas por debajo de 10-12 ug/ml(1,3)

Se obtienen niveles séricos adecuados con la administración intramuscular o endovenosa, la droga no se une a proteínas plasmáticas, y se distribuye en un volumen similar al del espacio extra

celular. No es metabolizada, y su excreción es renal, predominantemente por filtración glomerular, después de una dosis única del 40-65% se recupera en la orina durante las primeras 24 hrs, y posteriormente casi el 90% es excretada. La gentamicina se acumula dentro de los tejidos renales, y la concentración cortical renal es muchas veces los niveles plasmáticos, los niveles a nivel del parenquima son marcadamente disminuidos en enfermedad renal parenquimatosa avanzada.(1,2,3)

La vida media sérica de la gentamicina en pacientes con función renal normal(DCr >100 ml/min) es aproximadamente 2 hrs.. Existe una correlación directa entre la prolongación de la vida media sérica y el descenso de la depuración de creatinina.(1,3)

Niveles séricos de 4-10 ug/ml son efectivos para tratar infecciones graves por agentes susceptibles. Aunque niveles de 12 ug/ml o niveles mínimos de >4 ug/ml han sido asociados con riesgo mayor de toxicidad, pero no existe evidencia sólida de que niveles sostenidos >12 ug/ml son tóxicos.(1,3)

La gentamicina es rápidamente depurada por hemodiálisis y -- después de 5-6 hrs. de la diálisis, debe administrarse 1 mg/Kg de peso corporal, adicional para mantener niveles séricos. Del mismo modo, debe administrarse al líquido dialisante 1 mg/2 lts. para mantener la concentración sérica de 4-10 ug/ml, para poder corregir el descenso de la dosis demostrado por diálisis peritoneal. (1, 3).

Enfoque del Uso de Antimicrobianos en el Pacientes con Insuficiencia Renal.

Dado que la mayoría de los fármacos o sus metabolitos se ex-

cretan por el riñón, una función renal comprometida puede permitir la acumulación de un medicamento hasta niveles tóxicos a menos que se efectúen ajustes adecuados de las dosis. Además, las anormalidades fisiológicas de la Insuficiencia Renal pueden alterar la respuesta farmacológica esperada, dando como resultado una reacción adversa. El objetivo del tratamiento en pacientes con disfunción renal es adaptar la dosificación a la situación clínica del paciente(36).

En la insuficiencia renal, todos los pasos de la farmacocinética y farmacodinámica se encuentran alterados: absorción intestinal dificultada, unión a proteínas plasmáticas alterada; por disminución de la concentración de éstas y por la acción de toxinas urémicas que la hacen más laxa, los volúmenes de distribución de los medicamentos también sufren variaciones; generalmente hay aumento de los extracelulares, parte de las transfusiones biológicas están interferidas. La fijación en su sitio de acción puede estar alterada, en forma positiva o negativa, la excreción tanto del medicamento activo como de sus metabolitos suele estar disminuida.

#### I. Principios de la prescripción: enfoque gradual

A. Evaluación de la función renal: es necesaria la medición aproximada de la tasa de filtración glomerular. Puesto que la excreción de creatinina es directamente proporcional a la masa corporal excluida la grasa, e inversamente proporcional a la edad, se han desarrollado fórmulas y nomogramas para calcular la depuración de creatinina(DCr) a partir de la creatinina sérica sin necesidad de recolectar orina. Una fórmula práctica es:

(140-Edad) (Peso corporal en Kg)

---

72 x Creatinina sérica

Los ajustes de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal aguda deben basarse en DCr < 10 ml/min..

B. Determinación de la necesidad de un ajuste en la dosis: - los fármacos que requieren mayores ajustes, son aquellos que tienen una vía renal de eliminación, o que se transforman en metabolitos activos que requieren una función renal normal para su excreción. Esto es especialmente cierto para fármacos con una relación estrecha entre los niveles tóxicos y terapéuticos. Con DCr > 30 ml/min. calculadas o medidas rara vez es necesario modificar las dosis excepto para antibióticos.

C. Elección de las dosis de ataque de los fármacos: cuando los pacientes reciben dosis múltiples a intervalos regulares y estrictos, la concentración plasmática media aumenta hasta alcanzar una concentración en estado estable. El tiempo requerido para alcanzar el 90% de esta concentración es 3.3 veces el tiempo medio de eliminación. Ya que en la insuficiencia renal la vida media - esta muy prolongada, en general se requiere una dosis inicial elevada o dosis de ataque, en la práctica puede ser la dosis usual; si hay factores hemodinámicos adversos tales como depleción del volumen del líquido extracelular o deshidratación, puede ser prudente reducir la dosis inicial al 75% de la habitual. Principalmente cuando se trata de aminoglucósidos ototóxicos.

D. Hallar una dosis de mantenimiento: prácticamente, el régimen de dosificación deseado puede alcanzarse ya sea mediante el alargamiento de los intervalos entre las dosis de modo proporcional a la excreción prolongada del fármaco en la insuficiencia renal o reduciendo las dosis individuales prescritas y manteniendo los intervalos usuales. El método de la prolongación del intervalo es muy conveniente para los fármacos con una vida media sérica relativamente larga, mientras que el método de la reducción de la dosis es preferible cuando se desea un nivel sérico más constante. Toda fórmula fija debe adaptarse a la situación individual, puesto que muchas variables complejas pueden modificar las recomendaciones.

E. Uso de los niveles séricos de los fármacos para controlar el tratamiento: para evitar sobre o infradosificación importante pueden utilizarse como guías del tratamiento las concentraciones séricas del fármaco. En la práctica es mejor controlar el nivel sérico 1-2 hrs. después de una dosis oral o de 30' a 1 hora después de una dosis endovenosa, para obtener el valor máximo. La mayor parte de las técnicas para la medición de los niveles séricos determina la concentración total del fármaco, en situaciones clínicas en las que hay un nivel de albúmina sérica bajo, o en las que la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas está disminuida por la uremia, puede aparecer una reacción farmacológica adversa con niveles séricos dentro de límites aceptables. Y es debido a que sólo el fármaco libre en el suero o plasma interactúa con los receptores en los sitios de acción

para producir los efectos farmacológicos. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes que presentan datos de toxicidad a niveles terapéuticos. Si se produce una disminución a la unión a proteínas, puede hacerse imposible predecir con precisión las consecuencias sobre la acción farmacológica. A pesar de que la unión con las proteínas debe considerarse, no puede generalizarse que la dosificación de un fármaco ampliamente ligado a las proteínas debe reducirse de forma necesaria en pacientes con insuficiencia renal.

**Niveles séricos y cambios producidos en algunos  
antibióticos por el descenso de unión a proteínas  
en la insuficiencia renal**

<b>Fármaco</b>	<b>Concentraciones séricas terapéuticas</b>	<b>Efecto de la enfermedad renal sobre la unión a proteínas</b>
Amikacina	15-30 ug/ml	Sin efecto
Gentamicina	4-10 ug/ml	Sin efecto
Kanamicina	15-30 ug/ml	Sin efecto
Tobramicina	4-10 ug/ml	Sin efecto
Penicilinas	Niveles séricos no útiles clínicamente	Descenso de unión en uremia
Sulfonamidas	Niveles séricos no útiles	Descenso de unión en uremia

F. Interacción de los fármacos e interferencias en las pruebas de laboratorio: es necesario analizar cualquier interacción posible entre los fármacos prescritos y el antibiótico elegido. - Una consideración cuidadosa de las propiedades farmacológicas de cada fármaco en particular y un repaso mental de las posibles interacciones pueden evitar la mayor parte de los problemas.

Pueden obtenerse valores anormales que no se relacionan con ninguna enfermedad del paciente, estos resultados aberrantes pueden conducir a gastos innecesarios o incluso a un tratamiento inapropiado; la interferencia se debe a menudo a un fármaco o metabolito que alteran la medición real, sin embargo muchos fármacos interfieren en las pruebas a través de sus acciones farmacológicas (39).

**Interferencia medicamentosa en ciertas pruebas  
de laboratorio en nefrología**

Prueba	Medicamento	Efecto
Creatinina sérica	Ac. Ascórbico	Eleva los cromógenos totales
	P-aminohipurato	Eleva los cromógenos totales
	Metildopa/levodopa	Los agentes reductores interfieren en el autoanalizador, aumenta cuando el nivel sanguíneo es > 2 mg/ml

	<b>Trimetropim</b>	<b>Aumenta los niveles séricos por competencia en secreción tubular</b>
	<b>Ac. Acetilsalicílico</b>	<b>Puede aumentar los niveles séricos por competencia secretora</b>
	<b>Cefalosporinas</b>	<b>Aumenta los niveles séricos por interferencia en la reacción de Jaffe y competencia secretora</b>
	<b>Cimetidina</b>	<b>Aumenta los niveles séricos por competencia secretora</b>
<b>Nitrógeno</b>	<b>Acetohexamida</b>	<b>Aumenta; mecanismo no claro</b>
<b>Ureico</b>		
<b>Ac. Úrico sérico</b>	<b>Ac. Ascórbico</b>	<b>Aumenta en métodos no enzimáticos</b>
	<b>Salicilatos</b>	<b>Aumenta en métodos no enzimáticos</b>
	<b>Aminofilina</b>	<b>Aumenta en métodos no enzimáticos</b>
	<b>Metildopa</b>	<b>Aumenta con el método del -- fosfotungstato</b>
	<b>Acetaminofén</b>	<b>Aumenta en métodos no enzimáticos</b>
	<b>Levodopa</b>	<b>Interfiere con el autoanali-</b>

Proteinuria Ac. aminosalicilico	zador Reacción falsa positiva
Ac. Acetilsalicilico	Reacción falsa positiva
Cefalosporinas	Reacción falsa positiva
Medios de contraste	Reacción falsa positiva
Penicilinas	Reacción falsa positiva
Sulfonamidas	Reacción falsa positiva
Acetazolamida	Reacción falsa positiva
Tolbutamida	Reacción falsa positiva
Tolmetin	Sólo con el método del ácido salicílico

## II. Métodos de ajuste de dosis de gentamicina:

En 1971 Chan y cols., efectúan un estudio entre 17 pacientes con compromiso funcional renal, y sépsis; los cuales son manejados con gentamicina, y la dosis se ajustó de acuerdo a un nomograma, basado en una constante de eliminación por un período de 8 hr desarrollado por valores de vida media y varios niveles de depuración de creatinina, con la siguiente fórmula:

$$K2: \text{Log } N \text{ al cuadrado} / T \ 1/2$$

Obteniendose control de todas las infecciones, documentando-

se en todos los pacientes, concentraciones séricas de gentamicina inhibitorias, y no tóxicas. Nomograma fig. 1(40)

El nomograma fue construido a través de la relación lineal entre  $K_2$  y la función renal, y medido por la DCr, cuando la DCr fue menor de 70 ml/min. La dosis normal para pacientes con DCr de 70 ml/min con área de SC de 1.73 m<sup>2</sup> o más fue de 5 mg/kg de peso corporal/día, los pacientes que recibieron dosis menores tuvieron actividad sérica subinhibitoria de gentamicina. Aunque los valores séricos de Cr y BUN pueden ser normales, cuando la DCr se encuentra entre 40-70 ml/min, la eliminación de gentamicina está disminuida, en pacientes con este grado de función renal. Para obtener niveles inhibitorios y disminuir la acumulación y toxicidad, es necesario dar dosis normales(1.7 mg/kg c/8 hrs) cuando la DCr excede 70 ml/min. y reducir la dosis cuando los niveles de función renal se encuentran por debajo de este valor.(40)

Existe un problema cuando la CMI para los patógenos es de 6 ug/ml, mayor que los niveles séricos de actividad de gentamicina, esto puede ser resuelto aumentando 20-25% de la dosis de mantenimiento, y valorando las dosis subsecuentes mediante determinación de niveles séricos y ajustando la dosis de acuerdo a DCr según el nomograma.(40)

En 1978 Sarubbi y cols., efectuaron un estudio, destinado a demostrar si un programa de computación podría predecir correctamente las concentraciones séricas de amikacina, en un marco clínico. Encontrando una relación significativa( $p < 0.0001$ ) entre 153 mediciones y los niveles séricos predecidos por la computadora en

FIGURA 1. NOMOGRAMA DE CHAN

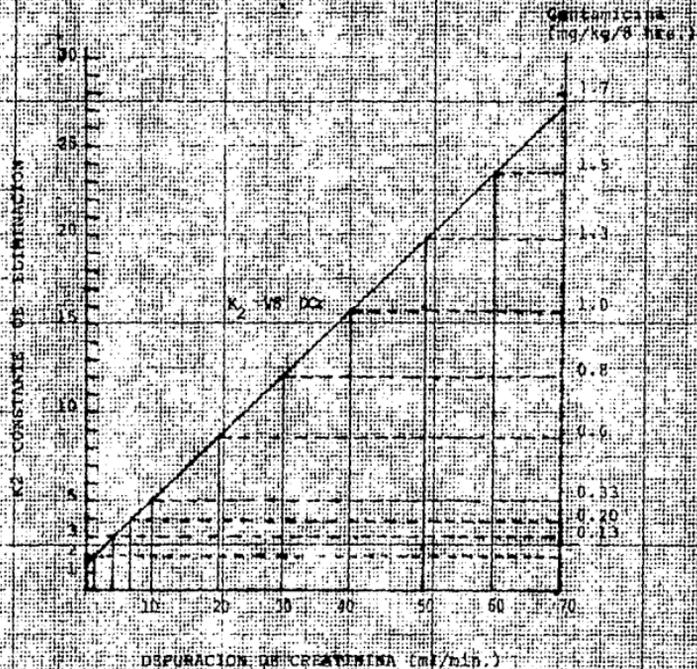


FIGURA 2.

1. SELECCIONE LA DOSIS DE IMPREGNACION EN mg/kg (PESO IDEAL), QUE PROVEE NIVELES SERICOS EN EL RANGO ENLISTADO PARA EL AMINOGLUCOSIDO ELEGIDO.

AMINOGLUCOSIDO	DOSIS DE IMPREGNACION USUAL	NIVELES SERICOS ESPERADOS
TOBRAMICINA	1.5 - 2.0 mg/kg	4 - 10 ug/ml
GENTAMICINA		
AMIKACINA	5.0 - 7.5 mg/kg	15 - 30 ug/ml
KANAMICINA		

2. SELECCIONE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO (PORCENTAJE DE LA DOSIS DE IMPREGNACION) CONTINUANDO LOS PICOS DE NIVELES SERICOS INDICADOS ARRIBA, DE ACUERDO A EL INTERVALO DE DOSIS DESEADO Y LA DCr DEL PACIENTE\*

DCr (ml/min)	Vida Media Hrs.	8 Hrs.	12 Hrs.	24 Hrs.
90	3.1	84%	-	-
80	3.4	80	91%	-
70	3.9	76	88	-
60	4.5	71	84	-
50	5.3	65	79	-
40	6.5	57	72	92%
30	8.4	48	63	86
25	9.9	43	57	81
20	11.9	37	50	75
17	13.6	33	46	70
15	15.1	31	42	67
12	17.9	27	37	61
10	20.4	24	34	56
7	25.9	19	28	47
5	31.5	16	23	41
2	46.8	11	16	30
0	69.3	8	11	21

\*DCr CALCULADA CORREGIDA (DCrc): Hombre =  $140 - \text{edad}/\text{Cr}$  sérica  
Mujer = DCrc Hombre X 0.85

\*ALTERNATIVAMENTE LA MITAD DE LA DOSIS DE IMPREGNACION PUEDE SER ADMINISTRADA A UN INTERVALO IGUAL A LA VIDA MEDJA.  
LA DOSIS PARA PACIENTES CON DCrc DE 10 ml/min O MENOS DEBE SER ASISTIDA POR DETERMINACION DE NIVELES SERICOS.

26 pacientes. Desarrollándose una carta de dosificación, basada en el comportamiento farmacocinético similar de amikacina, Kanamicina, gentamicina y tobramicina. Fig. 2(41,42,43)

El uso de la carta de dosificación, se selecciona la dosis de impregnación apropiada en mg/kg de peso ideal y las dosis de mantenimiento se eligen de acuerdo a la DCr corregida del paciente. La dosis de mantenimiento es computada como un porcentaje de la dosis de impregnación y se administra c/8, 12, 24 hrs. El intervalo entre las dosis puede ser extendido si la DCr declina y evitar la generación de niveles elevados innecesarios, que en el caso de gentamicina se han asociado a la presencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad. Los pacientes con función renal inestable, presentan cambios en las recomendaciones de la dosificación, y el uso apropiado de las guías en estas circunstancias incluye la reestimación de DCr c/24 hrs. o c/48 hrs. en base al soporte ofrecido, por la determinación de concentraciones séricas del aminoglicosido. Si un aminoglicosido es indicado en el manejo de el paciente con función renal progresivamente en declive. La decisión del intervalo de la dosis de mantenimiento y la selección de las siguientes dosis pueden ser modificadas, por la incorporación de información reciente(DCr o nivel sérico del fármaco)(42)

Se han desarrollado varios métodos más para el ajuste de dosis de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal, como son el método de Dettli propuesto en 1974, el cual se basa en el cálculo de una constante de eliminación, y el volumen de distribución, y con los valores obtenidos se calcula la dosis para obtener la concentración adecuada.(43,44,45)

En 1981, Anon desarrolla la "Regla de los Ochos", donde se recomienda administrar a intervalos variables, dosis de 1-1.6 mg/Kg, dependiendo del valor de Cr sérica, los intervalos de las dosis se ajustan, en pacientes en los cuales los niveles séricos de Cr son normales, el intervalo es de 8 hrs.; en otros pacientes el intervalo de dosis fue determinado al multiplicar el valor de Cr sérica por 8 y recomendarla a intervalos de 12, 24, 36 y 48 hrs. (46)

Varios estudios se han efectuado tratando de evaluar en forma comparativa los métodos de ajuste de dosis de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal, como por ejemplo el de Lesar, Rostchafer y cols. en 1982; y el de Franson, Quebbeman en 1988.-- (45,46,47)

En 1988, Beckhouse, Whyte, Byth, Napier, y Smith reportan un estudio entre 49 pacientes, manejados en una UTI, con aminoglucósidos, por sépsis por gram negativos. Los datos farmacocinéticos fueron calculados por 3 niveles séricos postdosis, usando un modelo comparativo. Las dosis requerida para obtener niveles entre 5-10 ug/ml, promediaron entre 2 y 12 mg/kg/día. Durante el tratamiento el 60% de los pacientes cambiaron su volumen de distribución aparente en más de 20%. Por lo que se efectuaron control en 10 pacientes, 2-3 semanas después de haber concluido el manejo. Encontrando cambios en el volumen de distribución de --- 0.24 a 0.18 l/kg. Concluyendo que los pacientes en estado crítico, tienen volúmenes de distribución significativamente mayores y pueden requerir dosis mayores por Kg de peso corporal, para lograr concentraciones terapéuticas. Y debido a estas variaciones

considerables, en los parametros cinéticos, el uso de dosis estandarizadas o nomogramas de dosificación no es adecuado(48,49,50,51 52).

Con respecto al monitoreo sobre la función renal se ha reportado desde estudios iniciales, el examen general de orina como el método inicial para determinar el declive de la función renal. Y recientemente el uso de determinación B2-microglobulina a nivel urinario sin embargo este método llega a tener costos elevados, en 1988 Aderka, Tene, Graff y Levo, refieren que otra prueba sencilla y eficaz para determinar la repercusión renal por aminoglucósidos, y específicamente por gentamicina es el rango Depuración de amilasa/creatinina, reportando que una elevación del 3.5% puede ser predictivo, de declinación de la filtración glomerular, en pacientes con niveles séricos de creatinina normal.(53)

#### JUSTIFICACION

En México, los procesos infecciosos siguen siendo la primera causa de mortalidad general. Y la frecuencia de Insuficiencia Renal, es relativamente alta, algunos reportes refieren una incidencia de 4 000 casos nuevos/año.

Existen varios estudios a nivel mundial sobre la utilidad. - de los esquemas de ajuste de dosis de gentamicina, sin poder referir cual de los esquemas es el que mejor resultados proporciona - tanto en efectividad terapéutica y nefroprotección(47).

Frecuentemente al ingreso de un paciente, en áreas hospitalarias, se difiere el manejo con aminoglucósidos, en pacientes --

con daño renal, a partir de evitar su efecto nefrotóxico, decidiendo la utilización de fármacos de tercera elección, está debe ser modificado por las condiciones económicas del país que ha condicionado, un descenso importante en los presupuestos de las Instituciones de Salud.

Por otra parte el poder nefrotóxico y ototóxico de la gentamicina, puede ser disminuido a partir de el ajuste de la dosis en pacientes con Insuficiencia Renal, mediante la obtención de CMI, y no de niveles tóxicos, como ha sido demostrado en varios estudios como el efectuado en 1971 por Chan y cols.(40), obteniéndose un Nomograma de dosificación. Y en 1978 por Sarubbi(42), con la obtención de una carta de dosificación.

Siendo necesario efectuar un estudio, mediante el cual se -- comparen los dos métodos más utilizados, de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, como son el Nomograma de Chan -- V.S. la carta de dosificación de aminoglucoSIDOS de Sarubbi. Tratando de obtener el mejor método, para normar el manejo de este -- tipo de pacientes. Y no utilizar fármacos, que serían útiles en otras etapas del manejo, en pacientes con procesos infecciosos -- por gérmenes susceptibles a la gentamicina.

#### OBJETIVOS

Por medio de este protocolo se establecera, la seguridad del uso de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal, obteniendo CMI y evitando concentraciones tóxicas.

#### PRIMARIOS:

- i. Demostrar cual de los dos métodos de ajuste de dosis de gentamicina más usados, es el más adecuado.

2. Disminuir la presencia de concentraciones tóxicas, en el manejo de pacientes con insuficiencia renal.

#### SECUNDARIOS:

1. Disminuir el uso de fármacos de segunda y tercera elección, y costo, en pacientes con insuficiencia renal a partir del temor existente, por la nefrotoxicidad de la gentamicina.
2. Normar la utilización de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal, mediante la utilización de método de ajuste de dosis más adecuado.

#### HIPOTESIS

##### DE NULIDAD:

1. Con este protocolo de estudio se demostrará, que cualquiera de los métodos de ajuste de dosis de gentamicina puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal.
2. La utilización de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal, no es adecuada a partir de que ninguno de los métodos descritos actualmente, permite la obtención de CMI, sin obtener concentraciones tóxicas.
3. La decisión de utilizar fármacos de segunda y tercera elección, es adecuada a partir de evitar el efecto nefrotóxico de la gentamicina en pacientes con insuficiencia renal.

##### ALTERNA:

1. Con este protocolo, se obtendrá el método idoneo, de ajuste de dosis de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal.

2. Los resultados del protocolo, nos permitirán normar el uso de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal.
3. Se disminuirá el uso de fármacos de segunda y tercera elección y concomitantemente el costo, en el manejo de pacientes con insuficiencia renal, que cursen con procesos infecciosos activos, cuya etiología sea por agentes susceptibles a gentamicina.

#### MATERIAL Y METODOS:

TIPO DE ESTUDIO: Encuesta prospectiva, longitudinal, --  
descriptiva, aleatoria.

#### UNIVERSO:

Todos los pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, con diagnóstico de insuficiencia renal (aguda o crónica), con procesos infecciosos activos, que se encuentren internados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Concentración Nacional, PEMEX.

UBICACION ESPACIO TEMPORAL: A partir del 10. de Julio a  
el 31 de Diciembre de 1989.

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico establecido -  
de insuficiencia renal aguda (densidad urinaria  $< 1.010$ , Osm. Urinaria  $< 350$ , U/P Osmolar  $< 1.1$ , Depuración de agua libre  $< 1$  ml/min U/P Urea  $< 3$ , U/P Creatinina  $< 20$ , DCr  $< 20$ , FeNa  $< 1$ , Índice de Insu

ficiencia renal (1, hiperazoemia súbita), o crónica(historia de - decline de la función renal, anemia normo-normo, hipocalcemia, datos radiológicos de osteodistrofia y USG presencia de riñones pequeños, además de criterios clínicos). Que ingresen a el hospital con proceso infeccioso, o lo desarrollen dentro de su estancia hospitalaria, siendo el gérmen documentado sensible a la gentamicina, teniendo documentación bacteriológica.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Pacientes menores de 15 años, o en los cuales el diagnóstico de insuficiencia renal no se determine en forma adecuada, en los que no se determine mediante estudios bacteriológicos el agente causal del proceso infeccioso, y la sensibilidad a la gentamicina portadores de enfermedad médica terminal y pronóstico fatal a corto plazo.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes en los cuales se demuestre que el agente causal de el proceso infeccioso no es sensible a la gentamicina, en los que no se cumplan los ajustes de dosis correspondientes a el método - que han sido asignados, muerte durante el estudio por causa diferente al motivo de inclusión en el estudio, en los que no se efectuen las determinaciones solicitadas en el protocolo. Pacientes portadores de procesos que alteren los volúmenes de distribución: quemaduras, insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca descompensada, y en los que la función renal se encuentre inestable(aumento de los niveles séricos de creatinina  $> 0.2$  mg/ml/día).

DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA: Insuficiencia Renal: a) Aguda es un síndrome que se caracteriza por el deterioro

rápido y generalmente reversible de la función renal que conduce a la acumulación de agua, algunos electrólitos y productos nitrogenados, puede acompañarse de oliguria, o bien presentarse en forma no oligúrica. b) Crónica es el deterioro persistente (> 3 meses) de la tasa de filtración glomerular, lo cual significa una disminución crónica de la tasa de depuración de creatinina, clasificándose en 4 estadios clínico-evolutivos.

Infección: es la implantación o desarrollo en el organismo de seres vivientes patógenos, y acción morbosa de los mismos y -- reacción orgánica consecutiva.

DEFINICION DEL CASO: El manejo de los procesos infecciosos con aminoglucósidos en pacientes con Insuficiencia Renal, amerita ajuste de la dosis de acuerdo a la DCr del paciente, a partir de lograr niveles séricos adecuados, y evitar la toxicidad.

VARIABLES PRIMARIAS:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA
Niveles séricos de gentamicina	Concentración del fármaco en suero.	ug/ml	Intervalo
Cultivos	Propagación artificial de microorganismos, medio donde se propagan.	positivo negativo	Intervalo
Depuración de Creatinina	Eliminación de creatinina, es una medida	ml/min.	Intervalo

	da de filtración -- glomerular. Dependiente.		
<b>Creatinina Sé- rica</b>	Concentración a ni- vel de suero de --- creatinina, prueba funcional renal. Dependiente.	<b>mg/dl</b>	<b>Intervalo</b>
<b>Urea Sérica</b>	Concentración a ni- vel de suero de u-- rea, prueba funcio- nal renal. Dependiente.	<b>mg/dl</b>	<b>Intervalo</b>
<b>Densidad Urina- ria</b>	Peso específico de la orina, es una - prueba de concen-- tración y dilución renal. Dependiente.	<b>Unidades</b>	<b>Intervalo</b>
<b>Albuminuria</b>	Concentración de al- bumina en orina, Da to de deterioro de la absorción tubular Dependiente.	<b>mg/volu- men</b>	<b>Intervalo</b>

VARIABLES SECUNDARIAS:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA
Sensibilidad	Susceptibilidad del gérmen a la gentamicina. Independiente.	+++ muy alta +++ alta ++ moderada + baja	Ordinal
Edad	Tiempo transcurrido en años - entre el nacimiento y el momento actual. Sin relación.	años cumplidos	Intervalo
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, conjunto de individuos cuyo aparato genital es - del mismo orden Sin relación	Femenino Masculino	Ordinal

Los pacientes al ingresar al estudio, fuerón asignados a cada uno de los dos esquemas de ajuste de dosis: Nomograma de ---

Chan o Carta de Dosificación de Sarubbi, a partir del último número de su ficha de afiliación, con la siguiente distribución: números Nones a Nomograma de Chan, números pares a carta de Dosificación de Sarubbi.

Se le efectuó medición de peso y talla. El manejo de gentamicina se iniciara de acuerdo a la dosis de impregnación, y de -- mantenimiento designada por cada uno de los esquemas (Nomograma - de Chan mg/Kg c/8 hrs.; Carta de Dosificación de Sarubbi porcentaje de dosis inicial c/8 hrs) a partir de la depuración de Creatinina (DCr). De ser urgente por las condiciones clínicas del paciente se inicio el manejo obteniendo la dosis mediante DCr calculada con la siguiente fórmula:

Sexo Masculino:  $DCr = \text{Peso en Kg} \times (140 - \text{edad}) / 72 \times Cr \text{ serica.}$

Sexo femenino:  $DCr = \text{Valor obtenido para sexo masculino} \times 0.85.$

La gentamicina se administro diluida en 50 cc de solución -- glucosada 5% , en un lapso de 30 minutos.

Posteriormente se solicito la determinación de DCr en orina de 24 hrs., y se corregio la dosis de acuerdo a este valor.

A su ingreso se solicitarón BHC (para diagnóstico de infección); G.S., E.S., E.G.O. para contar con valores basales de función renal. En caso de ingresarse al protocolo con DCr calculada, la dosis se modifico de acuerdo a la determinación de laboratorio.

La toma de muestras para determinación de niveles séricos de gentamicina, se hizo 1 hora posterior a la primera dosis al completar los días 1, 3, 5, 7, 10 de tratamiento, para documentar niveles máximos/día, y la determinación fue mediante equipo automa-

tizado TDx Analyzer de ABBOTT.

Al ingreso al protocolo se solicitarón cultivos con antibiograma, y al final del protocolo se solicitó nuevamente cultivos como monitoreo de respuesta al tratamiento.

La función renal se monitorizo mediante determinaciones de - Q.S., E.S., E.G.O. al completar los días 3, 5, 7, 10 de manejo. - La DCr se determino los días 5, 7 y 10 del protocolo.

Se suspendio el protocolo ante la evidencia de proceso infeccioso, por gérmenes no susceptibles a la gentamicina, falla en la respuesta terapéutica con empeoramiento de las condiciones clínicas del paciente, aun en procesos infecciosos por gérmenes sensibles a la gentamicina; deterioro de la función renal.

**RESULTADOS****Cuadro 1. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO**

---

<b>EDAD</b>	
<b>Rango</b>	<b>54 - 91 años</b>
<b>Promedio</b>	<b>70.8 años</b>
<b>SEXO</b>	
<b>Femenino</b>	<b>29</b>
<b>Masculino</b>	<b>16</b>

---

**Cuadro 2. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO POR GRUPO**

---

<b>CHAM</b>	<b>SARUBBI</b>	
<b>EDAD</b>		
<b>Rango</b>	<b>54 - 91 años</b>	<b>55-87 años</b>
<b>Promedio</b>	<b>71.09 años</b>	<b>70.55 años</b>
<b>SEXO</b>		
<b>Femenino</b>	<b>15</b>	<b>14</b>
<b>Masculino</b>	<b>8</b>	<b>8</b>

---

**Cuadro 3. ESTADIOS CLINICOS DE I.R.C. POR GRUPO**

---

	CHAN	SARUBBI
I	2 ( 8.69%)	2 ( 9.09%)
II	15 (65.21%)	15 (68.18%)
III	6 (36.08%)	4 (18.18%)
IV		1 ( 4.54%)
II-III	21 (91.30%)	19 (86.36%)

---

**Cuadro 4. DEPURACION DE CREATININA AL INGRESO**

---

Rango	7.4 - 68 ml/min.
Promedio	40.25 ml/min.
D.S.	16.90 ml/min.

---

**Cuadro 5. DEPURACION DE CREATININA POR GRUPO AL INGRESO**

---

	CHAN (ml/min)	SARUBBI (ml/min)
Rango	11.96 - 68	7.4 - 67.7
Promedio	38.75	38.14
D.S.	17.79	15.87

---

**Cuadro 6. DEPURACION DE CREATININA POR DIA POR GRUPO**

---

	CHAN (ml/min)	SARUBBI (ml/min)
Día 0	36.75	38.14
Día 5	37.15	37.08
Día 7	39.11	37.92
Día 10	36.80	40.16

---

**Cuadro 7. NIVELES SERICOS DE UREA POR DIA POR GRUPO**

---

	CHAN (mg/dl)	SARUBBI (mg/dl)
Día 0	55.39	67.00
Día 3	48.82	63.04
Día 5	45.26	50.54
Día 7	45.73	47.31
Día 10	39.16	44.33

---

**Cuadro 8. NIVELES SERICOS DE CREATININA POR DIA POR GRUPO**

---

	CHAN (mg/dl)	SARUBBI (mg/dl)
Día 0	1.52	1.67
Día 3	1.47	1.59
Día 5	1.40	1.50
Día 7	1.50	1.52
Día 10	1.58	1.55

---

**Cuadro 9. DENSIDAD URINARIA POR DIA POR GRUPO**

---

	CHAN	SARUBBI
Día 0	1.016	1.016
Día 3	1.015	1.015
Día 5	1.017	1.016
Día 7	1.016	1.016
Día 10	1.017	1.016

---

Cuadro 10. ALBUMINA URINARIA POR DIA POR GRUPO

	CHAN (gr/l)	SARUBBI (gr/l)
Día 0	0.306	0.239
Día 3	0.258	0.284
Día 5	0.134	0.220
Día 7	0.190	0.226
Día 10	0.128	0.249

Cuadro 11. NIVELES SERICOS DE GENTAMICINA POR DIA POR GRUPO

	CHAN (ug/ml)	SARUBBI (ug/ml)
Día 1	3.53	3.45
Día 3	3.65	3.90
Día 5	4.11	4.22
Día 7	4.53	4.04
Día 10	4.12	7.39

Cuadro 12. DEPURACION DE CREATININA POR GRUPO AL EGRESO

	CHAN (ml/min)	SARUBBI (ml/min)
Rango	11.96 - 69	7.5 - 62.5
Promedio	39.11	38.05
D.S.	18.07	14.33

**Cuadro 13. LOCALIZACION DEL SITIO DE INFECCION POR GRUPO.**

---

SITIO	CHAN	SARUBBI
No. PACIENTES (%)		
VIAS URIMARIAS	15(65.56%)	14 (63.63%)
NEUMONIA	6(26.03%)	7 (31.81%)
TEJ. BLANDOS	2( 8.69%)	1( 4.54%)

---

**Cuadro 14. GERMEN CAUSAL DEL PROCESO INFECCIOSO POR GRUPO.**

---

	CHAN	SARUBBI
No. PACIENTES (%)		
GERMEN		
E Coli	16 (69.56%)	14 (63.63%)
Klebsiella	6 (26.08%)	6 (27.27%)
Staph. Aureus	2 ( 8.69%)	3 (13.63%)

---

**Cuadro 15. REPUESTA AL TRATAMIENTO POR GRUPO.**

---

	CHAN	SARUBBI
No. PACIENTES (%)		
FALLA	1 ( 4.34%)	2 ( 9.09%)
CURACION	22 (95.65%)	20 (90.09%)

---

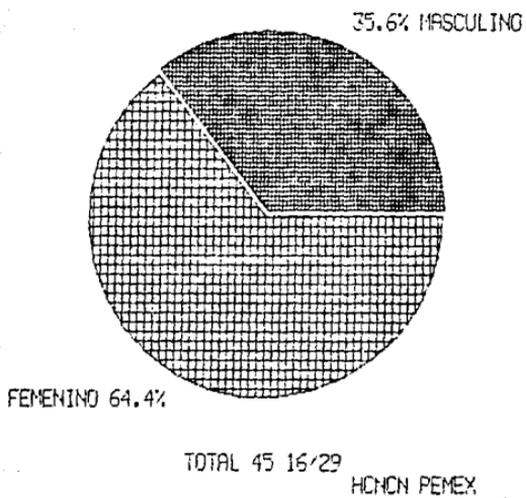
Cuadro 16. TIEMPO DE RESPUESTA POR GRUPO.

---

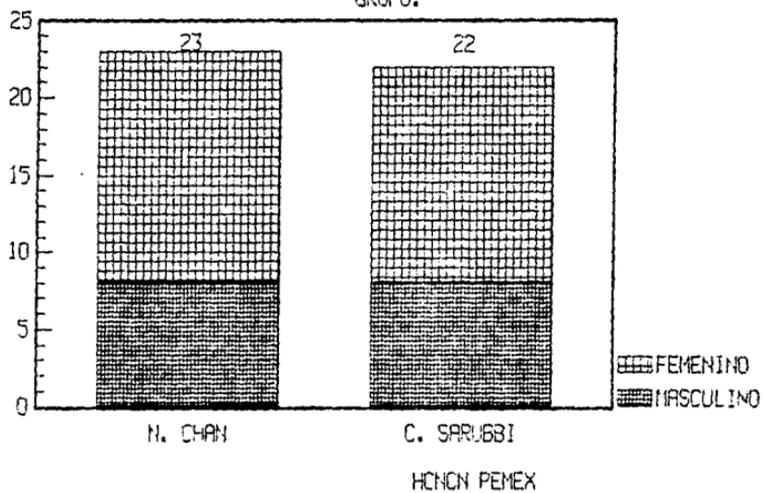
	CHAN	SARUBBI
Rango	4 - 8 días	4 - 8 días
Promedio	5.69 días	6.1 días

---

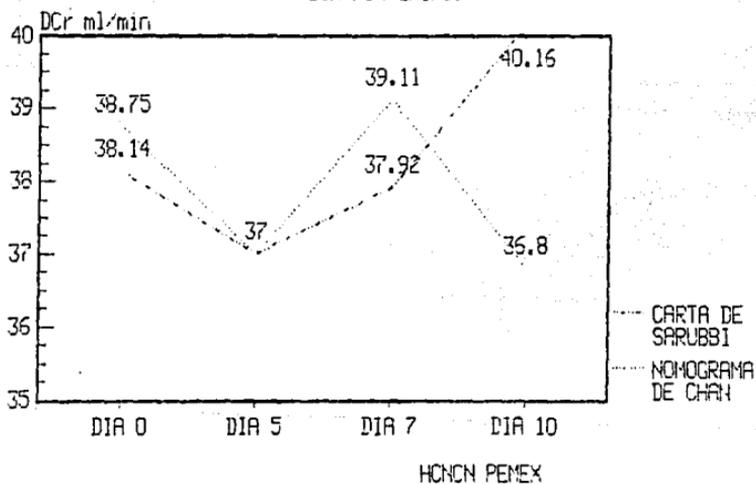
GRAFICA 1. DISTRIBUCION POR SEXO.



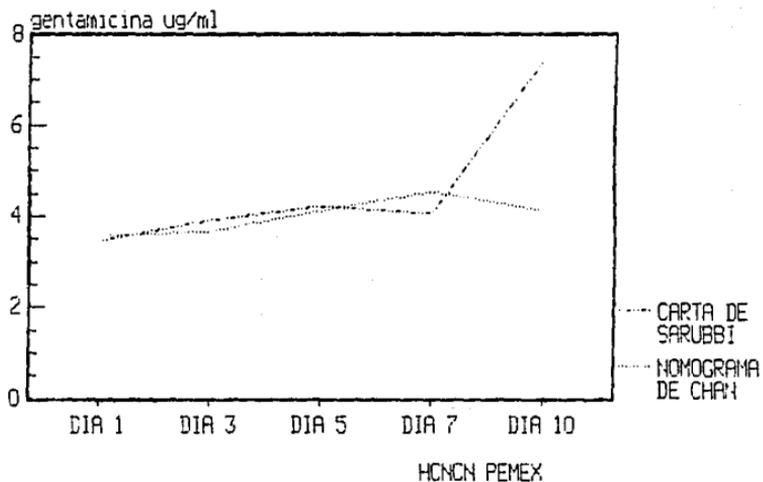
GRAFICA 2. DISTRIBUCION POR SEXO POR GRUPO.



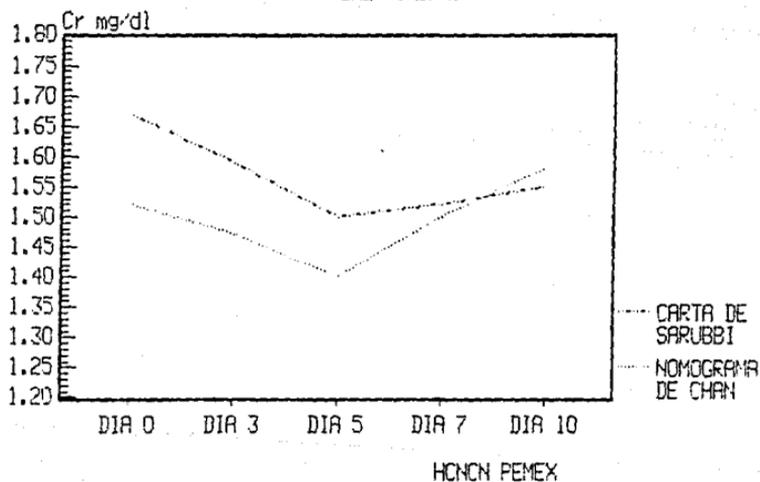
GRAFICA 3. DEPURACION DE CREATININA POR DIA POR GRUPO.



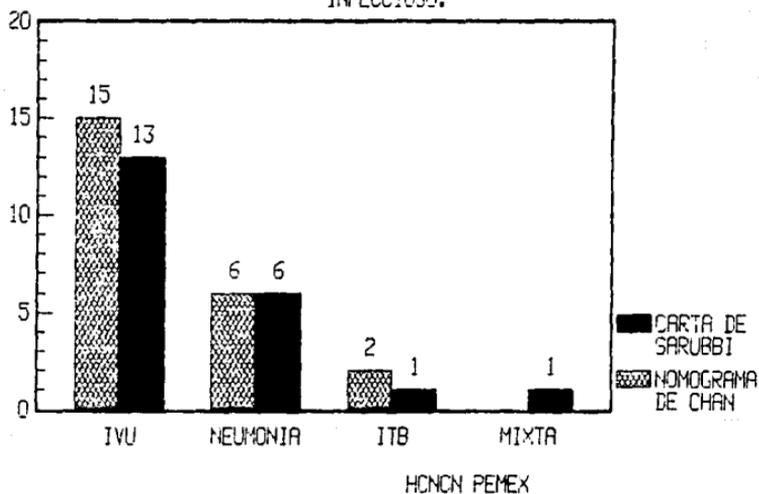
GRAFICA 4. NIVELES SERICOS DE GENTAMICINA POR DIA POR GRUPO.



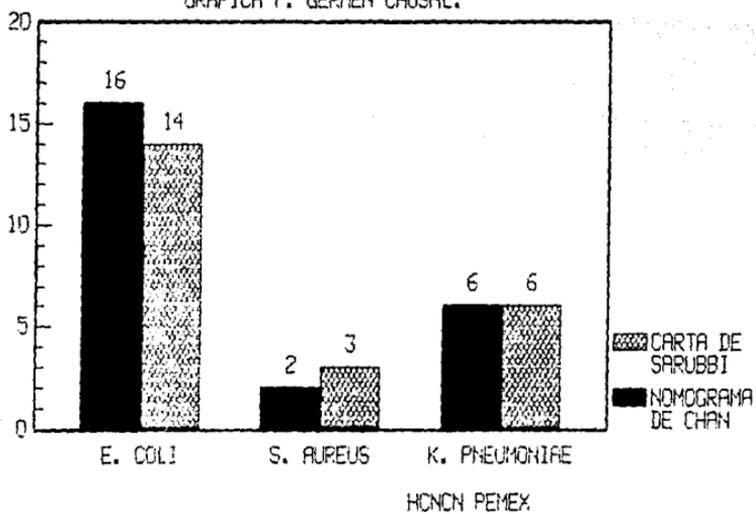
GRAFICA 5. NIVELES SERICOS DE  
CREATININA.



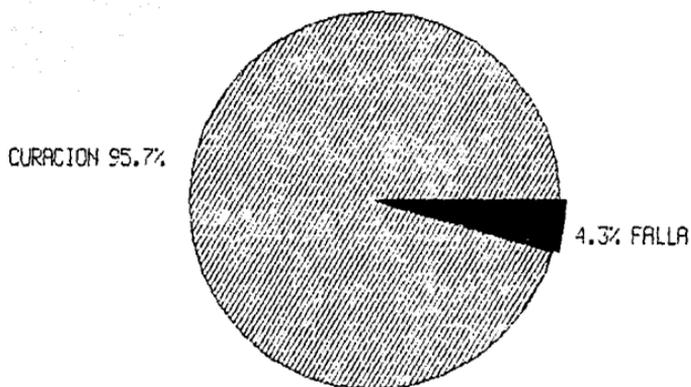
GRAFICA 6. LOCALIZACION DEL PROCESO INFECCIOSO.



GRAFICA 7. GERME CAUSAL.

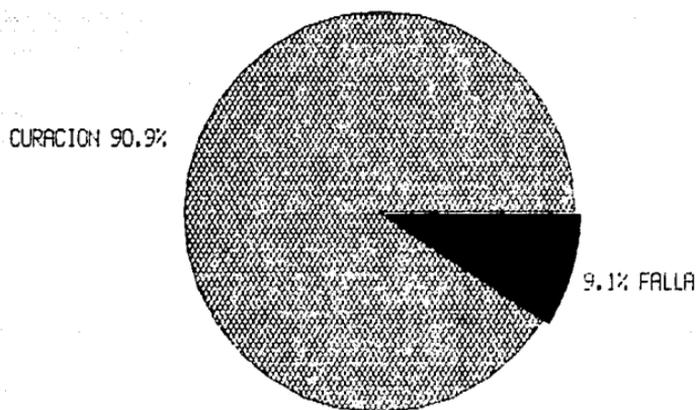


GRAFICA 6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
NOMOGRAMA DE CHAN.



HONEN PEMEX

GRAFICA 9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
CAPTA DE SARUBBI.



HONEN PEMEX

#### ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSION.

Ingresaron al estudio 45 pacientes, 29 del sexo femenino y 16 del sexo masculino. Con un rango de edad de 54 a 91 años y -- promedio de 70.8 años. No existió diferencia entre ambas pobla-- ciones de cada uno de los dos grupos, constituidos por 23 pacien-- tes (15 femeninos y 8 masculinos) para el esquema de Chan; y 22 -- pacientes (14 femeninos y 8 masculinos) para el esquema de Sarub-- bi. Con edades promedio de 71.09 años para Chan y 70.55 años pa-- ra Sarubbi (Ver Cuadro 1 y 2).

Todos los pacientes eran portadores de I.R.C., con estadios clínicos con la siguiente distribución: 4 pacientes estadio I --- (8.88%); 30 pacientes en estadio II (66.66%); 10 pacientes en es-- tadio III (22.22%) y 1 paciente con estadio IV (2.22%). La mayor distribución se encontro entre los estadios II-III con 40 pacien-- tes (88.88%). La distribución entre las dos poblaciones no tuvo diferencia (Ver Cuadro 3).

Los niveles de Depuración de Creatinina (DCr), al ingreso al estudio fué la siguiente: Rango de 7.4 a 68 ml/min, promedio de - 40.25 ml/min, y una D.S. de 16.90 ml/min. Tampoco existió dife-- rencia entre las dos poblaciones en estudio: Chan con un Rango de 11.96 a 68 ml/min, promedio de 38.75 ml/min y una D.S. de 17.79 - ml/min; Sarubbi con un Rango de 7.4 a 67.7 ml/min, promedio de -- 38.14 ml/min y una D.S. de 15.87 ml/min (Ver Cuadro 4 y 5).

El resto de las pruebas de función renal también sin diferen-- cia entre los dos grupos, con niveles de Creatinina (Cr), y Urea (Ur) séricos, Densidad (DU) y Albúmina (AlbU) urinarias con valo-- res promedio para el grupo de Chan: Cr 1.52 mg/dl, Ur 55.39 mg/dl

DU 1.016 y AlBU de 0.239 gr/l. Y para el grupo Sarubbi con Cr de 1.67 mg/dl, Ur 67 ng/dl, DU 1.016 y AlBU de 0.239 gr/l (todos los valores se expresan como promedio/día). No existió diferencia estadística significativa ( $p = > 0.05$ ).

Los niveles séricos de Gentamicina (NS) obtenidos, fueron todos por arriba de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), para los germenos aislados; y por debajo de niveles tóxicos: para Chan día 1) 3.53 ug/ml, día 3) 3.65 ug/ml, día 5) 4.90 ug/ml, y día 7) 4.53 ug/ml; en el grupo Sarubbi día 1) 3.45 ug/ml, día 3) 3.90 ug/ml, día 5) 4.22 ug/ml y día 7) 4.04 ug/ml (todos los valores se expresan como promedio/día). No existió diferencia estadística significativa ( $p = > 0.05$ ). (Ver Cuadro II).

Durante el desarrollo del estudio las pruebas de función renal, se mantuvieron sin datos de deterioro: Chan DCr día 5) 37.15 ml/min, y el día 7) 39.11 ml/min; Cr día 3) 1.47 mg/dl, día 5) 1.40 mg/dl y el día 7) 1.50 mg/dl; Ur el día 3) 48.82 mg/dl, día 5) 45.26 mg/dl y el día 7) 45.73 mg/dl; DU día 3) 1.016, día 5) 1.017 y día 7) 1.016; AlBU día 3) 0.256 gr/l, día 5) 0.134 gr/l y día 7) 0.190 gr/l. En el grupo Sarubbi con DCr el día 5) 37.08 ml/min, día 7) 37.92 ml/min; Cr el día 3) 1.59 mg/dl, el día 5) 1.50 mg/dl y el día 7) 1.52 mg/dl; Ur el día 3) 63.04 mg/dl, día 5) 50.54 mg/dl, día 7) 47.31 mg/dl; DU el día 3) 1.015, día 5) 1.016, y día 7) 1.016; AlBU el día 3) 0.284 gr/l, día 5) 0.220 gr/l y el día 7) 0.226 gr/l (los valores se expresan como promedio/día). (Ver Cuadro 6, 7, 8, 9, 10). No existió diferencia estadística significativa ( $p = > 0.05$ ).

La relación entre los niveles séricos de gentamicina y DCr -- por día por grupo, tampoco demostro diferencia estadística significativa ( $p > 0.05$ ). Para Chan DCr día 0 y NS de gentamicina -- días 1 y 3: 38.75 ml/ min, 3.53 y 3.65 ug/ml; el día 5 DCr de -- 37.15 ml/min y NS de 4.11 ug/ml; y el día 7 DCr de 39.11 ml/min -- con NS de 4.53 ug/ml. Para el grupo Sarubbi DCr día 0 y NS los -- días 1 y 3: 38.14 ml/min, 3.45 y 3.90 ug/ml; el día 5 DCR 37.08 -- ml/min y NS de 4.22 ug/ml; y el día 7 con DCr de 37.92 ml/min con NS de 4.04 ug/ml.

Comparando los valores de las pruebas de función renal de ingreso con los valores de egreso no existieron manifestaciones de toxicidad, en alguno de los dos grupos en estudio; y no se demostro diferencia estadística significativa ( $9p > 0.05$ ). Los valores de Depuración de Creatinina, Creatinina y Urea séricas, Densidad y Albúmina urinarias se expresaron de la siguientes forma: -- Chan: día 0: DCr 38.75 ml/min, Cr 1.52 mg/dl, Ur 55.39 mg/dl, DU 1.016, y AlBU 0.306 gr/l; el día 7 DCr 39.11 ml/min, Cr 1.50 --- mg/dl, Ur 45.73 mg/dl, DU 1.016 y AlBU 0.190 gr/l. En el grupo -- Sarubbi: día 0 DCr 38.14 ml/min, Cr 1.67 mg/dl, Ur 67 mg/dl, DU - 1.016, AlBU 0.239 gr/l; el día 7 DCR 37.92 ml/min, Cr 1.52 mg/dl, Ur 47.31 mg/dl, DU 1.016 y AlBU 0.266 gr/l (los valores expresa-- dos son promedio/día),(Ver Cuadro 6, 7, 8, 9, 10). La Depuración de Cretinina en relación a los valores de ingreso sin cambios significativos: con un Rango de 11.96 a 69 ml/min, promedio de 39.11 ml/min y D.S. de 18.07 ml/min para el grupo Chan; y para el grupo Sarubbi con Rango de 7.5 a 62.5 ml/min, promedio de 38.05 ml/min y una D.S. de 14.33 ml/min. No existió diferencia -

estadística significativa ( $p > 0.05$ ), (Ver Cuadro 12)

Los sitios de infección fueron los siguientes: Vías Urinarias 29 pacientes (64.44%), Neumonía 13 pacientes (28.88%) y Tejidos Blandos 3 pacientes (6.66%). La distribución por grupo no demostro diferencia significativa: Chan Vías Urinarias 15 pacientes (65.56%), Neumonía 6 pacientes (26.03%) y Tejidos Blandos 2 pacientes (8.69%); en el grupo Sarubbi Vías Urinarias 14 pacientes (63.63%), Neumonía 7 pacientes (31.81%) y Tejidos Blandos 1 paciente (4.54%). (Ver Cuadro 13).

Con respecto al germen causal aislado, se reporto E Coli en 30 pacientes (66.66%), Klebsiella en 12 pacientes (26.66%) y Estafilococo Aureus en 5 pacientes (11.11%). La distribución por grupo no tuvo diferencia significativa: Chan E Coli 16 pacientes (69.56%), Klebsiella 6 pacientes (26.08%), Estafilococo Aureus 2 pacientes (8.69%); en el grupo Sarubbi E Coli en 14 pacientes (63.63%), Klebsiella en 6 pacientes (27.24%) y Estafilococo Aureus en 3 pacientes (13.63%). (Ver Cuadro 14).

La respuesta al tratamiento no demostro diferencia estadística significativa ( $p > 0.05$ ). Chan con respuesta en 22 pacientes (95.65% y falla en 1 paciente (4.34%); el grupo Sarubbi con respuesta en 20 pacientes (90.09%) y falla en 2 pacientes (9.09%). El tiempo de respuesta también sin diferencia significativa: Chan con Rango de 4 a 8 días y promedio de 5.69 días; el grupo Sarubbi tuvo un Rango de 4 a 8 días y promedio de 6.1 días. (Ver Cuadros 15 y 16).

De los pacientes que no respondieron; en el paciente del grupo se aisló E Coli, y el diagnóstico final fue absceso perinefrí-

tico, el paciente respondió adecuadamente al cambio de antibioco (Cefalosporina de 3a. generación), ingreso con una DCr de 14.6 -- ml/min y al egreso del estudio su DCr fué de 15.9 ml/min. De los dos pacientes que no respondieron en el grupo Sarubbi en 1 de ellos se aislaron dos germenés, teniendo dos focos de infección: - Neumonía (Klebsiella) e Infección de Vías Urinarias (E Coli/Klebsiella), recibió manejo durante 10 días, y posteriormente se obtuvo respuesta al cambio de antimicrobiano (Cefalosporina de 3a. generación), su DCr al ingreso fué de 19.3 ml/min, y al egreso del estudio de 28 ml/min. El segundo paciente que no respondió al manejo con aminoglucósido en el grupo Sarubbi, falleció durante el día 6 del protocolo, con diagnóstico etiológico de Neumonía por - Klebsiella, obteniéndose niveles séricos de gentamicina por arriba de la CMI para el germen: 4.5, 4.7 y 3.48 ug/ml; y su DCr al ingreso fué de 18.3 ml/min y la de egreso de 23.5 ml/min. Los -- diagnósticos finales fueron Choque Séptico, Neumonía Basal Iz----- quierda, Ca. Broncogénico, E.P.O.C. y Cor Pulmonale Crónico.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

No se demostró que existiera mayor efectividad de un esquema sobre otro, en cuanto a la obtención de niveles séricos por arriba de la Concentración Mínima Inhibitoria y por debajo de niveles tóxicos. Dentro del desarrollo del estudio, ninguno de los pacientes manejados con gentamicina tuvieron deterioro de su función renal; y la respuesta favorable al tratamiento fué de 95.65% para el esquema de Chan y de 90.09% para el esquema de Sarubbi. Los tres pacientes que no respondieron al manejo, tampoco demostraron deterioro de su función renal, de estos la causa probable de fracaso; fué en el paciente del grupo Chan la necesidad de manejo quirúrgico adyuvante, ya que se trataba de un absceso perinefrítico; y de los dos pacientes del grupo Sarubbi uno tuvo dos focos sépticos con diferentes gérmenes causales: Neumonía (Klebsiella) e I.V.U. (E Coli/Klebsiella), el segundo paciente era portador de patología que comprometía, aun más su estado inmune (Ca. - Broncogénico); y por otra parte el proceso infeccioso causante de la defunción (Neumonía) tenía otros componentes que hacen que la gentamicina, no proporcione una respuesta adecuada; ya que se estableció en un árbol respiratorio con alteraciones crónicas (E.P.O.C.).

Comparativamente con publicaciones científicas extranjeras, que reportan que los esquemas de ajuste rígido para aminoglucósidos, son inadecuados, en este estudio se obtuvieron concentraciones séricas de gentamicina adecuadas; probablemente en base a ex-

cluir desde el inicio del estudio a pacientes con alteraciones en los volúmenes de distribución; que como se ha reportado, es lo -- que no permite obtener niveles séricos adecuados, y por otra parte el monitoreo de estos, no es adecuado, ya que los niveles séricos que se reportan, no son reales; existiendo deterioro de la -- función renal en pacientes con niveles séricos por debajo de los valores considerados tóxicos. Otro factor probable, en la res--- puesta obtenida, en este estudio, podría, ser una susceptibilidad de nuestra población menor a la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

Ante estos resultados, sólo podemos referir que la gentamicina sigue siendo un fármaco de primera elección en procesos infecciosos por germen susceptible, y que la presencia de Insuficiencia Renal, no es indicativo de utilizar otro tipo de antimicrobianos, ya que los esquemas de ajuste de dosis evaluados en este estudio, demostraron nefroprotección adecuada, y un alto porcentaje de éxito en el manejo de infecciones. Aunque en base a los resultados, la elección de uno de los esquemas de ajuste evaluados: Nomograma de Chan y Carta de Dosificación de Sarubbi; dependerá del conocimiento del mismo, y de las facilidades técnicas con que se cuente en la unidad. Por otra parte es necesario efectuar monitoreo estrecho de las pruebas de función renal. Y consideramos adecuado, efectuar un estudio a mayor plazo, para corroborar los resultados, obtenidos en el presente estudio.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Appel, GB; Neu, HC: Gentamicin in 1978. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 528-538.
2. Goth, A: Secc. 9. Gumioterapia. 48. Fàrmacos Antiabiòticos. en Goth, A; Allen, P: *Farmacología Mèdica.* C.V. Mosby Company. Barcelona. 8a. ed.. 1979: 585-588.
3. Lietman, PS: Aminoglycosides and Spectinomycin: Aminocyclitolis. en: Mandell, GC; Douglas, RG; Bennett, JE: *Principles and Practice of Infectious Diseases.* John Wiley & Sons. New York. 2a. ed.. 1985: 192-206.
4. Whelton, A; Carter, GG; Bryant, HH; Fox, L; Walker, G: Therapeutic Implications of Gentamicin Accumulation in Severely Diseased Kidneys. *Arch Intern Med.* 1976; 136: 172-176.
5. Humes, HD; Weinberg, JM: Toxic Nephropathies. en: Brenner, BM Rector, FC: *The Kidney.* W.B. Saunders Company. Philadelphia. 3a. ed.. 1986: 1491-1532.
6. Beck, PR; Thomson, RB; Chaudhuri, AKR: Aminoglycoside Antibiotics and Renal Functions: Changes in Urinary Gamma-glutamyl Transferrase Excretion. *J Clin Path.* 1977; 30: 432-436.
7. Mondorf, AW; Breier, J; Handus, J: Effect of Aminoglycosides in Proximal Tubular Membranes of the Human Kidney. *Europ J Clin Pharmacol.* 1978; 13: 133-142.
8. Sastrasin, M; Knauss, TC; Weinberg, JM; Humes, HD: Identification of the Aminoglycoside Receptor of Renal Brush Border Membranes. *J Pharm Exp Ther.* 1982; 222: 350-356.
9. Lipsky, JJ; Cheng, L; Sackror, B: Gentamicin Uptake by Renal Tubule Brush Border Membrane Vesicles. *J Pharmacol Exp Ther.* --- 1980; 215: 390-397.
10. Patel, V; Luft, FC; Yum, MM: Enzymuria in Gentamicin-induced Kidney Damage. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975; 7: 364-369.
11. Luft, FC; Patel, V; Yum, MM: Experimental Aminoglycoside Nephrotoxicity. *J Lab Clin Med.* 1975; 86: 213-218.
12. Cronin, RE; Bulger, RE; Southern, P: Natural History of Aminoglycoside Nephrotoxicity in the Dog. *J Lab Clin Med.* 1980; 95: -- 463-474.
13. Smith, P; Guntupalli, J; Eby, B: Evidence that Gentamicin Produces Tubular Wastage of K and Mg Independent of Reduced GFR and Aldosterone. *Clin Res.* 1981; 29: 475-480 A.
14. Cohen, L; Lapkin, R; Kaloyanides, GJ: effect of Gentamicin on Renal Function in the Rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975; 193: 264-- 271.
15. Gordon, JA; Kim, J; Peterson, L: Renal Concentration Defect - Flowing Non-oliguric Acute Renal Failure. *Kidney Int.* 1981; 19: -- 201-213.
16. Humes, HD; Weinberg, JM: Effect of Gentamicin on ADH-induced Hydroosmotic Water Flow in the Toad Urinary Bladder. *J Lab Clin - Med.* 1983; 101: 472-485.
17. Schentag, JJ; Cumbo, TJ; Jusko, WJ: Gentamicin Tissue Accumulation and Nephrotoxic Reactions. *JAMA.* 1978; 240: 2067-2080.
18. Mawer, GE; Alman, R; Dobbs, SM: Prescribing Aids for Gentamicin. *Br J Clin Pharmacol.* 1974; 1: 45-60.
19. Lane, AZ; Wright, GE; Blair, DC: Ototoxicity and Nephrotoxicity of Amikacin. *Am J Med.* 1977; 62: 911-919.
20. Mazze, RJ; Cousins, M: Combined Nephrotoxicity of Gentamicin

- and Methoxyfluorane Anesthesia in Man. *Br J Anaesth.* 1973; 45: 394-398.
21. Dentino, ME; Loft, FC; Yum, MN: Long Term Effect of Cis-diammine-chloride Platinum on Renal Function and Structure in Man. -- *Cancer.* 1978; 41: 1274-1281.
22. Churchill, DN; Seely, J: Nephrotoxicity Associated with Combined Gentamicin-amphotericin B Therapy. *Nephron.* 1977; 19: 176-183
23. Burkus, DE; de Torrente, A; Terman, DS: Renal Failure Following Gentamicin in Combination with Clindamycin. *Nephron.* 1976; 17: 307-311.
24. Wade, JC; Smith, CR; Perry, BG: Cephalotin plus an Aminoglycoside in More Nephrotoxic than Methicillin plus an Aminoglycoside. *Lancet.* 1978; 2: 604-610.
25. Klastersky, J; Hansgens, C; Debuscher, L: Empiric Therapy for Cancer Patients. Comparative Study of Ticarcillin-Tobramycin, Ticarcillin-Cephalotin, and Cephalotin-Tobramycin. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1975; 7: 640-650.
26. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. --- Three Antibiotic Regimens in the Treatment of Infection in Febrile Granucytopenic Patients with Cancer. *J Infect Dis.* 1978; 137: 14-22.
27. Bennett, WM; Harnett, MN; Gilbert, D: Effect of Sodium Intake on Gentamicin Nephrotoxicity in the Rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1976; 151: 736-745.
28. Brinker, KR; Bulger, RE; Dobyas, DC: Effect of Potassium Depletion on Gentamicin Nephrotoxicity. *J Lab Clin Med.* 1981; 98: 292-303.
29. Just, M; Habermann, E: The Renal Handling of Polybasic Drugs. 2. In Vitro Studies with Brush Border and Lysosomal Preparations. *Arch Pharmacol.* 1977; 300: 67-84.
30. Silverblatt, FJ; Kuehn, C: Autoradiology of Gentamicin Uptake by the Rat Proximal Tubule Cell. *Kidney Int.* 1979; 15: 335-341.
31. Evan, AP; Huser, J; Avasthi, PS: Gentamicin Induced Glomerular Injury. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1979; 19: 933-938.
32. Baylis, C; Rennke, HR; Brenner, BM: Mechanisms of the Defect in Glomerular Ultrafiltration Associated with Gentamicin Administration. *Kidney Int.* 1977; 12: 344-353.
33. Fowler, BA; Hook, GER; Lucier, GW: Tetra-chloro-dibenzo-p-dioxin Induction of Renal Microsomal Enzyme Systems: Ultrastructural Effects on Pars Recta(S3) Proximal Tubule Cells of the Rat -- *Kidney. J Pharmacol Exp Ther.* 1977; 203: 712-725.
34. Blantz, RC; Konnen, KS; Tucker, BJ: Angiotensin II Effects Upon the Glomerular Microcirculation and Ultrafiltration Coefficient of the Rat. *J Clin Invest.* 1976; 57: 419-431.
35. Myers, BD; Deen, WM; Brenner, BM: Effects of Norepinephrine and Angiotensin II on the Determinants of Glomerular Ultrafiltration and Proximal Tubule Fluid Reabsorption in the Rat. *Circ Res.* 1975; 35: 101-104.
36. Schor, N; Ichikawa, I; Rennke, HG: Pathophysiology of Altered Glomerular Function in Aminoglycoside-treated Rats. *Kidney Int.* 1981; 19: 286-297.
37. Neugarten, J; Aynedjian, HS; Bank, M: Role of Tubular Obstruction in Acute Renal Failure due Gentamicin. *Kidney Int.* 1983; 24: 330-341.

38. Moore, P; Parson, TM; Pattison, JR; Slack, RC; Gardfield-Davis, D; Huges, K: Experience in Monitoring Gentamicin Therapy During Treatment of Serious Gram Negative Sepsis. *Br Med J.* 1974; 1: 477-481.
39. Dettli, LC: Drug Dosage in Patients with Renal Disease. *Clin Pharm Ther.* 1974; 16: 274-280.
40. Chan, RA; Brenner, EJ; Hoeprich, PD: Gentamicin Therapy in Renal Failure: A Nomogram for Dosage. *Ann Intern Med.* 1972; 76: --- 773-778.
41. Hull, JH, Sarubbi, FA: Gentamicin Serum Concentrations: Pharmacokinetics Predictions. *Ann Intern Med.* 1978; 85: 183-189.
42. Sarubbi, FA; Hull, JH: Amikacin Serum Concentrations of Levels and Dosage Guidelines. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 612-618.
43. Norris, SM; Mandell, GL: Tables of Antimicrobial Agent Pharmacology. ed: Mandell, GL; Douglas, RG; Bennett, JE: Principles and Practice of Infectious Diseases. John Wiley & Sons. New York. 2a. ed.. 1985: 320-321.
44. Bennett, WM; Muther, RS; Parker, RA; Feig, P; Morrison, G; -- Golper, TA; Singer, I: Drug Therapy in Renal Failure: Dosaging -- Guidelines for Adults. Part I: Antimicrobial Agents, Analgesics. *Ann Intern Med.* 1980; 93: 82-89.
45. Leasar, TS; Rostchafer, JC; Satrand, LM; Solem, LD; Zaske, EZ: Gentamicin Dosing Errors with Commonly Used Nomograms. *JAMA.* 1982; 248: 1190-1193.
46. Klustersky, J; Daneau, D; Swings, G; Weerts, D: Antibacterial Activity in Serum and Urine as a Therapeutic Guide in Bacterial Infections. *J Infect Dis.* 1974; 129: 187-193.
47. Franston, TR; Quebbeman, EJ; Whipple, J; Thompson, R; Bublick, J; Rosemberg, SL; Ausman, RK: Prospective Comparison of Traditional and Pharmacokinetic Aminoglycoside Dosing Methods. *Crit Care Med.* 1988; 16: 840-843.
48. Dasta, JF; Armastrong, DK: Variability in Aminoglycoside Pharmacokinetics in Critically Ill Surgical Patients. *Crit Care Med.* 1988; 16: 327-330.
49. Beckhouse, MJ; Whyte, IM; Byth, FL; Napier, JC; Smith, AJ; Altered Aminoglycoside Pharmacokinetics in the Critically Ill. *Anaesthesia Intensive Care.* 1988; 16: 418-422.
50. Perez de la Cruz, A; Pita Calandre, E; Perez Alferez, M; Martinez Brocal, A; Vazquez Mata, G: Gentamicin Therapy Monitoring in Seriously Compromised Patients. *Intensive Care Med.* 1981; 1: 301-303.
51. Sawchuk, RJ; Zaske, DE; Cipolle, RJ; Wargin, WA; Strate, RG: Kinetic Model for Gentamicin with the Use of Individual Patients Parameters. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21: 362-369.
52. Denaro, CP; Ranecroft, PJ: Usefulness of Estimating Individual Pharmacokinetic Data for Aminoglycoside Therapy in Seriously Ill Patients. *Aust NZ J Med.* 1987; 17: 526-532.
53. Aderka, D; Tene, M; Graff, E; Levo, Y: Amylase-Creatinine Clearance Ratio. A Simple Test to Predict Gentamicin Nephrotoxicity. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 1093-1096.
54. Smith, CR; Baughman, EL; Edwards, CA; Rogers, JF; Leitman, PS: Controlled Comparison of Amikacin and Gentamicin. *N Engl J Med.* 1977; 296: 349-353.
55. Zaske, DE; Cipolle, RJ; Rostchafer, JC; Solem LD; Mosier, MR;

Strate, RG: Gentamicin Pharmacokinetics in 1640 Patients: A Method to Control Serum Concentrations. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21: 407-411.

56. Sumner, WR; Michael, JR; Lipsky, JJ: Initial Aminoglycoside - Levels in the Critically Ill. Crit Care Med. 1983; 11: 948-950.

57. Zaske, DE; Cipolle, CJ; Strates, CJ: Gentamicin Dosage Requirements: Wide Interpatient Variations in 242 Surgery Patients with Normal Renal Function. Surgery. 1980; 87: 164-169.

58. Siersbaek-Nielsen, K; Monholm Hansen, J; Kampmann, J; Kristensen, M: Rapid Evaluation of Creatinine Clearance. Lancet. 1971; - 111: 1133-1134.