



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

EVALUACION DE LA NEFROTOXICIDAD
EN LA ADMINISTRACION CONJUNTA
DE CEFALOTINA SODICA Y SULFATO
DE GENTAMICINA EN PERROS

T E S I S

Que para obtener el título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a :

Ana Yazmín Díaz Ortiz

ASESORES: M V Z Héctor Sumano López

M V Z Luis Ocampo Camberos



México, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE 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.

CONTENIDO

1.- Resumen.....	1
2.- Introducción.....	3
3.- Hipótesis.....	8
4.- Objetivo.....	9
5.- Material y Métodos.....	10
6.- Resultados.....	13
7.- Discusión.....	20
8.- Literatura citada.....	23
9.- Figuras.....	27

RESUMEN

DIAZ ORTIZ ANA YAZMIN. Evaluación de la nefrotoxicidad en la administración conjunta de cefalotina sódica y sulfato de gentamicina en perros (bajo la dirección de: Héctor Sumano López y Luis Ocampo Camberos).

La literatura sugiere que en ensayos realizados en animales de laboratorio las cefalosporinas ejercen un efecto protector de la nefrotoxicidad inducida por los aminoglicósidos, se decidió realizar un estudio similar en especies domésticas para corroborarlo. Se utilizaron 16 perros sanos de diferentes razas, con edades que fluctuaron entre los 2 y los 6 años, sus niveles plasmáticos basales de urea y creatinina se encontraron normales. Se dividieron al azar en dos grupos: al grupo A se le aplicaron 5 mg/kg de sulfato de gentamicina cada 24 horas por vía intramuscular y al grupo B se le aplicaron 5mg/kg de sulfato de gentamicina por vía intramuscular junto con 20 mg/kg de cefalotina sódica por vía oral cada 24 horas, durante 7 días. Monitoreándolos diariamente y suspendiendo la administración de los fármacos al llegar a los niveles tóxicos establecidos. Posteriormente se les monitoreó semanalmente hasta que llegaron a sus niveles basales.

Con los resultados obtenidos se realizó un análisis estadístico con la prueba de "t" de Student y se concluyó que únicamente existe diferencia significativa ($p < 0.05$) en la disminución de los niveles de urea y no en los de creatinina. Estos resultados no son indicativos de que las cefalosporinas disminuyan el efecto nefrotóxico de la gentamicina. Además aunque hubiera un efecto protector se vió que la recuperación a niveles basales fue más lenta en animales tratados con gentamicina-cefalotina, lo que lo cuestiona. Por ésto se concluye de manera parcial que el uso conjunto de cefalotina-gentamicina en perros no ejerce un efecto protector importante, como sucede en animales de laboratorio.

INTRODUCCION

A menudo se requiere en la clínica cotidiana el uso de combinaciones antibióticas de gran potencia para salvar a los animales de infecciones resistentes, graves o incluso del choque séptico (19). Algunos ejemplos clásicos de ellas son la penicilina con estreptomina, las sulfonamidas con el trimetoprim, la lincomicina con la espectinomicina, etc. (18,21).

De hecho, el uso continuo de una gran variedad de antimicrobianos ha dado lugar a la generación de nuevas opciones terapéuticas en combinación; tal es el caso de las sinergias logradas con bacitracina, neomicina y polimixina B contra Proteus y Pseudomonas, la sinergia in situ, pero antagonismo químico in vitro gentamicina-carbenicilina, y muchas otras (21). Al respecto, Lewis (16) propuso un esquema general de interacciones de antibacterianos que pretende resumir la información. Pero aún en éste modelo se presentan importantes excepciones, por ejemplo: el cloranfenicol resulta sinérgico con las polimixinas (17) y no indiferente como lo señala Lewis (16). Las tetraciclinas son antagonistas químicos y compiten por los mismos receptores del cloranfenicol, anulando sus actividades y sin embargo se les señala como aditivos (5,21).

Las bondades que ofrece una combinación de actividad antibacteriana no significa invariablemente que las toxicidades premanezcan inalteradas. Así, la sinergia de las cefalosporinas como grupo con los aminoglicósidos resulta en seres humanos doblemente nefrotóxica (9,11). Se ha señalado que las cefalosporinas son agentes potencialmente nefrotóxicos. Esta nefrotoxicidad ocurre por la acumulación de complejos inmunes en la membrana glomerular o acumulación de células mononucleares en el intersticio renal (1). Esta lesión se ha considerado como un fenómeno de hipersensibilidad que ocurre en pacientes que recibieron altas dosis del fármaco y por períodos prolongados (22).

Se ha recomendado que en vista de la gran nefrotoxicidad que producen algunas cefalosporinas, no se les administre conjuntamente con agentes nefrotóxicos como los aminoglicósidos. No obstante en recientes estudios documentales (8) se señala que no se han realizado estudios de laboratorio ni clínicos que permitan apoyar ésta recomendación. Algunos ensayos en humanos han encontrado un marcado incremento en la incidencia de la nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente cefalotina con algún aminoglicósido (3,14,24). No obstante, en investigaciones realizadas en animales no se ha podido demostrar un aumento en la incidencia de la nefrotoxicidad. Por el contrario y en contraste con lo sucedido en medicina humana varios estudios han demostrado un efecto protector de las cefalosporinas a la acción nefrotóxica de los aminoglicósidos (12). Se ha comentado que no es posible

contraindicar el uso combinado de cefalosporinas con aminoglicósidos (8), hasta que se disponga de evidencias tangibles, basándose en la extrapolación de datos de una especie a otra.

Por su lado, los aminoglicósidos tienen una fama bien ganada como agentes nefrotóxicos (21). Generalmente la lesión renal es reversible en las primeras fases, se manifiesta como necrosis tubular aguda con proteinuria, cilindruria, incapacidad para concentrar la orina y elevación de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina (7). Esto se manifiesta por daño renal previo, y en los extremos de la vida, sobretodo en pacientes viejos (23) y en caso de los humanos cuando se les combinan con otros fármacos nefrotóxicos como la cefalotina (13). El 90% de los aminoglicósidos se excretan por filtración glomerular con poca reabsorción tubular y se ha visto que ingresan a las células tubulares por pinocitosis, fusionándose con los lisosomas (15,20). Esto da lugar a cuerpos mieloides prominentes en los lisosomas probablemente por reacción con polifosfoinositósidos (10,13) que actúan como receptores específicos a estos antibióticos. Se cree que interfieren con el metabolismo de fosfolípidos, aumentando su concentración sobre todo el difosfato y el fosfato de fosfatidilinositol, que se encuentran en elevadas cantidades en tejido cerebral, renal y auditivo (3). La consecuencia es una alteración de las funciones lisosomales que culminan con una muerte celular de dichos tejidos (23).

Si se considera que los ensayos realizados en animales de laboratorio lejos de ratificar el efecto nefrotóxico de la mezcla de cefalosporinas con aminoglicósidos, lo contradicen; esto es, se ha dicho que en estas especies y quizá en otras más las cefalosporinas ejercen un efecto protector de la nefrotoxicidad inducida por los aminoglicósidos (2,6,8,10,22); resulta atractivo llevar a cabo un estudio similar en especies domésticas. La importancia de ésta diferencia resulta evidente cuando se contempla la necesidad de su uso conjunto en casos graves de septicemia y choques sépticos en perros (19). Para que la dosis sea tóxica, es necesario aumentarla a 10 veces más que la dosis terapéutica y administrada por más de dos semanas. La terapia debe suspenderse si aparecen signos de depresión, daño auditivo o vestibular. La presencia de poliuria, proteinuria, hematuria o cilindruria en el General de Orina o el aumento de la urea y creatinina en sangre nos indica que existe una nefrotoxicidad (6). Es importante por consiguiente monitorear a todos los pacientes que sean sometidos a tratamiento con estos fármacos, para detectar tempranamente cualquier alteración (3).

Así, se consideró procedente llevar a cabo una evaluación de la toxicidad o atoxicidad renal de la mezcla de cefalotina con gentamicina en perros, una sinergia de gran utilidad para infecciones tanto de bacterias Gram positivas como Gram negativas, incluyendo Pseudomonas sp, Proteus sp, Haemophilus sp, Salmonella sp, etc.

El bioensayo se propuso para beneficio de la terapéutica veterinaria y no incluye sufrimiento animal, pues las lesiones renales fueron elevadas hasta niveles reversibles únicamente y fueron asintomáticas (5) además, se llevaron a cabo en perros con dueño y bien cuidados.

HIPOTESIS

La administración conjunta de cefalotina sódica y sulfato de gentamicina induce lesiones renales menores que la aplicación de gentamicina sola a las mismas dosis en perros, cuantificadas por niveles de urea y creatinina séricas.

OBJETIVO

Evaluar si la administración conjunta de cefalotina sódica y sulfato de gentamicina induce lesiones renales menores que la aplicación de sulfato de gentamicina sola a las mismas dosis en perros, cuantificada por niveles de urea y creatininas séricas.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 16 perros de diferentes razas, con edades que fluctuaron entre los 2 y los 6 años (10 hembras y 6 machos). Todos se encontraron clínicamente sanos y sus registros plasmáticos basales de urea y creatinina estaban dentro de los límites normales señalados en la literatura: urea de 20 a 40 mg/100 ml y creatinina de 1 a 1.7 mg/100 ml (4). Determinado mediante las pruebas rutinarias *.

Los 16 perros se dividieron en dos grupos de 8 cada uno al azar, se les tomaron dos muestras sanguíneas basales para determinar urea y creatinina, en días consecutivos.

Cuadro 1 PERROS DEL GRUPO A

No.	SEXO	EDAD	RAZA
1	M	2.0	Criollo
2	H	5.11	Pastor alemán
3	M	6.5	Criollo
4	H	4.2	Criollo
5	H	3.0	Dóberman
6	H	3.8	Dálmata
7	M	4.4	Criollo
8	H	6.1	Boxer

* Merck, México. Manual de Procedimientos Técnicos 1987.
Lakeside, México. Manual de Procedimientos Técnicos 1989.

Cuadro 2 PERROS DEL GRUPO B

NO.	SEXO	EDAD	RAZA
9	H	4.2	Boxer
10	H	5.0	Criollo
11	M	4.2	Pastor aleman
12	H	2.2	Criollo
13	M	6.6	Criollo
14	M	4.8	Gran danes
15	H	5.10	Criollo
16	H	3.6	Pointer aleman

A los perros del Grupo A se les aplicó sulfato de gentamicina **, a razón de 5 mg/kg (21) cada 24 horas por vía intramuscular por siete días y se tomaron muestras sanguíneas diarias de manera tal que se suspendió la administración de gentamicina en el momento en que se apreciaron alteraciones en los niveles de urea y creatinina superiores a 100 mg/100 ml de urea y 1.8 mg/100 ml de creatinina (4). Se tomaron muestras sanguíneas adicionales cada semana hasta que se repitió en dos ocasiones un registro basal de urea y creatinina.

A los perros del Grupo B se les aplicó sulfato de gentamicina ** a razón de 5 mg/kg (21) cada 24 hs. por vía intramuscular, junto con la administración oral de cefalotina sódica *** a razón de 20 mg/kg (8) cada 24 hs. durante diez días como límite o hasta cuando se apreciaron alteraciones en los niveles de urea y creatinina.

** Garamicina. Lab. Schering-Plough de México

*** Keflin. Lab. Lilly de México

Las muestras sanguíneas se obtuvieron con vacutainers de la vena radial en un área previamente rasurada, desinfectada con una mezcla de 1:1 de éter-alcohol y frotada posteriormente con yodopolivinilpirrolidona para evitar infecciones.

Las muestras para determinar urea y creatinina fueron enviadas al Laboratorio Clínico del Departamento de Patología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

RESULTADOS

En total se hicieron 175 determinaciones plasmáticas de urea y creatinina en 16 perros cuyas edades fluctuaron entre 2 años y 6 años seis meses, siendo diez hembras y seis machos distribuidos al azar. En los cuadros 1 y 2 se presentan las características generales de los sujetos incluidos en este trabajo.

En el cuadro 3 se presentan los valores basales de urea y creatinina de las determinaciones plasmáticas realizadas a los 16 perros 48 horas antes de iniciar el tratamiento:

Cuadro 3 Determinaciones plasmáticas de los 16 perros en estudio, 48 y 24 horas antes de iniciar el tratamiento.

			PERRO
Día 1	Día 2		
No.	Urea/Creatinina (mg/100 ml)	Urea/Creatinina (mg/100 ml)	
			GRUPO
A			
1	25/0.8	30/1.1	
2	12/0.8	25/1.2	
3	18/1.0	10/1.0	
4	30/0.6	32/0.8	
5	25/0.7	35/0.5	
6	28/0.8	25/0.5	
7	30/0.6	10/0.6	
8	10/1.1	12/0.7	
GRUPO B			
9	32/1.0	16/0.8	
10	30/1.0	18/0.8	
11	38/1.2	25/1.0	
12	18/0.9	30/1.1	
13	25/0.7	32/1.0	
14	28/0.8	20/1.2	
15	18/0.8	10/0.7	
16	21/1.1	18/0.5	

En los cuadros 4 y 5 se presentan los valores de urea y creatinina * obtenidos a partir de 24 horas después de la administración de gentamicina y hasta que los niveles llegaron al valor límite o lo pasaron, así como el tiempo en el que se llegó al valor basal.

Cuadro 4 Relación de los niveles séricos de urea y creatinina * durante 7 días de administración de gentamicina a dosis de 5 mg/Kg/día.

Perro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
1	28/0.8	45/0.8	50/1.2	75/1.5	120/1.8	-	-
2	35/1.0	50/1.1	58/1.4	80/1.2	108/1.6	-	-
3	42/1.0	40/1.0	60/1.6	100/1.3	-	-	-
4	41/0.8	55/0.8	75/1.0	95/1.4	106/1.4	-	-
5	40/0.9	55/1.0	85/1.2	102/1.3	-	-	-
6	38/0.7	56/0.8	80/1.4	78/1.4	98/1.4	108/1.8	-
7	30/0.8	38/1.0	80/1.5	108/1.6	-	-	-
8	25/1.1	38/1.0	45/1.6	95/1.8	95/1.6	104/1.8	-
μ	34.8/0.8	47.1/0.9	66.6/1.3	91.6/1.4	105.4/1.5	106/1.8	
σ	6.46/0.14	7.86/0.1	15.24/0.22	12.33/.19	8.75/.16	2/0.0	

* Urea/Creatinina (mg/100 ml)

- momento en que se suspende la administración de gentamicina

Cuadro 5 Relación de los niveles séricos de urea y creatinina * 3 semanas después de la administración de gentamicina a dosis de 5 mg/Kg/día.

Perro	Semana 1	Semana 2	Semana 3
1	40/0.8	34/0.7	40/0.8
2	46/1.0	36/0.6	46/0.9
3	35/0.9	25/0.6	35/0.8
4	50/1.0	20/0.8	28/0.7
5	62/1.1	28/1.0	38/0.5
6	50/1.0	32/1.0	42/1.0
7	32/1.2	30/0.7	41/0.9
8	45/0.8	32/0.8	28/0.6
μ	45/0.9	29.6/0.7	37.2/0.6
σ	9.52/0.18	5.18/0.17	5.63/0.18

* Urea/Creatinina (mg/100 ml)

Cuadro 6 Relación de los niveles séricos de urea y creatinina * durante 7 días de administración de gentamicina a dosis de 5 mg/Kg/día por vía IM y cefalotina a dosis de 20 mg/Kg/día por vía oral.

Perro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
9	32/0.8	40/0.8	45/0.8	60/1.0	75/1.4	80/1.4	84/1.8
10	33/1.0	42/1.6	48/0.6	48/0.9	60/1.2	60/1.4	62/1.8
11	41/0.8	44/1.0	52/0.8	60/0.9	72/1.4	78/1.4	78/1.6
12	40/1.2	40/1.2	40/0.6	65/0.8	70/1.6	72/1.6	76/1.2
13	42/0.8	38/1.1	58/1.4	80/1.2	78/1.7	80/1.8	86/1.4
14	40/0.7	38/1.0	60/1.2	82/1.1	78/1.6	86/1.8	90/1.6
15	36/0.9	42/1.0	62/1.0	80/1.3	78/1.6	82/1.6	82/1.4
16	28/1.1	40/1.0	48/0.9	78/1.4	82/1.4	84/1.4	86/1.2
μ	36.5/0.9	40.5/1.0	51.6/0.9	69.1/1.0	74.1/1.5	77.7/1.5	80.5/1.5
σ	5.06/.17	2.06/0.1	7.78/.26	12.2/.17	6.8/.14	8.31/.17	8.73/.22

* Urea/Creatinina (mg/100 ml)

Cuadro 7 Relación de los niveles séricos de urea y creatinina* 3 semanas después de la administración de gentamicina a dosis de 5 mg/Kg/día por vía IM y cefalotina a dosis de 20 mg/Kg/día por vía oral.

Perro	Semana 1	Semana 2	Semana 3
9	56/1.0	40/0.8	25/1.0
10	60/1.2	38/0.6	32/1.2
11	70/1.4	38/0.8	40/1.0
12	70/1.4	40/1.0	42/0.8
13	68/1.3	25/1.1	40/0.6
14	80/1.5	26/1.0	28/0.6
15	70/1.3	40/0.9	26/0.8
16	68/1.3	26/0.9	25/0.7
μ	67.7/1.3	34.1/0.8	32.2/0.8
σ	7.20/0.15	7.05/0.17	7.34/0.2

* Urea/Creatinina (mg/dl/ml)

ANALISIS ESTADISTICO

A los resultados obtenidos, que podemos observar en los cuadros anteriores se les analizó por medio de la prueba de significancia para muestras pequeñas llamada "t" de Student obteniendose:

1.- En la comparación de los niveles de urea en sangre que presentaron durante los 7 días y las siguientes 3 semanas los grupos A y B, se obtuvo el siguiente resultado:

$$t = 0.73$$

$$p > 0.05$$

No existe diferencia significativa

2.- En la comparación de los niveles de creatinina en sangre que presentaron durante los 7 días y las siguientes 3 semanas los grupos A y B, se obtuvo el siguiente resultado:

$$t = 0.124$$

$$p > 0.05$$

No existe diferencia significativa

3.- En la comparación de los niveles de urea en sangre que presentaron antes de la administración de gentamicina y después de 7 días en los perros del grupo A, se obtuvo el siguiente resultado:

$$t = 3.52$$

$$p < 0.001$$

Existe diferencia significativa

4.- En la comparación de los niveles de urea en sangre que presentaron antes de la administración de gentamicina y cefalotina y después de 7 días en los perros del grupo B, se obtuvo el siguiente resultado:

$$t = 3.91$$

$$p < 0.001$$

Existe diferencia significativa

5.- En la comparación de los niveles de creatinina en sangre que presentaron antes de la administración de gentamicina y cefalotina y después de 7 días en los perros del grupo A, se obtuvo el siguiente resultado:

$$t = 2.05$$

$$p > 0.05$$

No existe diferencia significativa

6.- En la comparación de los niveles de creatinina en sangre que presentaron antes de la administración de gentamicina y cefalotina y después de 7 días en los perros del grupo B, se obtuvo el siguiente resultado:

$$t = 1.71$$

$$p > 0.05$$

No existe diferencia significativa

En las figuras 1 y 2 se muestran los promedios de las

fluctuaciones de urea y creatinina durante la administración de gentamicina (grupo A) y gentamicina más cefalotina (grupo B) durante 7 días y 3 semanas después, en comparación con los promedios basales.

En las figuras 3 y 4 se presentan las gráficas de barras de los promedios basales y después de la administración de los fármacos, tanto del grupo A como del grupo B, además, se muestran los resultados de las pruebas de "t" de Student realizadas a los datos obtenidos de urea y creatinina.

Al realizar la comparación de los valores basales de la urea con los valores obtenidos después de la administración de los fármacos en los dos grupos, se encontró que si existía diferencia significativa.

DISCUSION

Normalmente los ensayos para evaluar la toxicidad de un fármaco se realizan en animales de características homogéneas a fin de obtener una imagen clara de la posible toxicidad (9). En éste ensayo se decidió utilizar perros sanos dado que, como lo menciona Booth (5) los bioensayos deberían realizarse en animales sanos y enfermos, debido a que existen numerosos factores que modifican la respuesta a un medicamento en estas condiciones, tales como cantidad de proteínas plasmáticas disponibles, integridad de la función renal y hepática, la temperatura, etc. (21). Así pues, los resultados derivados de casos clínicos reales tienen la desventaja de ser menos homogéneos porque incluyen una mayor cantidad de variables que pueden afectar la interpretación de un resultado en animales sanos. En otras palabras es factible postular que los resultados obtenidos en este ensayo reflejan más fielmente la realidad de la toxicidad de la gentamicina y de la unión de gentamicina con cefalotina.

Con respecto a éste punto, el análisis de los resultados obtenidos sugieren globalmente un efecto protector moderado ya que de cualquier manera los niveles de urea y creatinina sí se elevaron con respecto a los basales. La variable resultó significativamente menor en animales tratados con la combinación gentamicina-cefalotina que los tratados únicamente con gentamicina.

De manera global los resultados no pueden tomarse como indicativos de que las cefalosporinas disminuyan el efecto nefrotóxico de la gentamicina, dado que solo hubo una reducción en los niveles de urea, mientras que en los de creatinina no se demostró que existiera diferencia significativa ($p > 0.05$). Esta situación es probable que se pueda aclarar aumentando el número de casos, utilizando otros tipos de cefalosporinas y/o aminoglicósidos, aumentando el tiempo de administración o realizando el ensayo en otro tipo de especies domésticas.

En éste ensayo resulta claro que hubiera sido deseable aumentar el número de pruebas clínicas, incluyendo un examen general de orina, índice de inulina y otras (6), pero el costo de dichos análisis y el manejo de los individuos en cada uno de sus hogares lo hacían poco práctico.

Por otro lado, es importante señalar que aunque pudiera haber un efecto protector (2, 6, 8, 10, 22), se observó que la recuperación por abajo de los niveles basales o en éstos fue mas lenta en perros tratados con gentamicina y cefalotina, lo que cuestiona el supuesto efecto protector. De tal suerte, se rechaza la hipótesis del trabajo y se concluye, por lo menos de manera parcial, que el uso conjunto de cefalotina y gentamicina no ejerce un efecto protector importante sobre la función renal como sucede en animales de laboratorio.

Sería interesante repetir éste ensayo pero con otros aminoglicósidos y otras cefalosporinas para poder apoyar o rechazar las afirmaciones de los autores citados en las bibliografías de que la combinación de dichos antibacterianos ejercen un efecto protector.

LITERATURA CITADA

1. Baldwin, D.S. and Levine, B.B.: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. New England J. Med. 279: 1245-1252 (1968).
2. Barza, M. and Pinn, V.: Nephrotoxicity of newer cephalosporins and aminoglycosides alone and in combination in a rat model. J. Antimicrob. Chemother 4 (suppl A): 56-68 (1978).
3. Benitz, A.M.: Future developments in the aminoglycoside group of antimicrobial drugs. J. Am. Vet. Med. Ass. 185: 10 (1984).
4. Benjamin, M.N.: Manual de patología clínica en veterinaria. LIMUSA México. (1984).
5. Booth, N.H. and McDonald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. pp 748-771 The Iowa State University Press/AMES USA (1982).
6. Brown, S.A., Barsanti, J.A. and Crowell, W.A.: Gentamicin associated acute renal failure in the dog. J. Am. Vet. Med. Ass. 186: 7 (1985).

7. Brown, S.A. and Riviere, J.E.: Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. J. Vet. Pharmacol. Therap. 14: 1-36 (1991).
8. Caprile, K.A.: The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. J. Vet. Pharmacol. Therap. 11: 1-32 (1988).
9. Daxies, D.M.: Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press. New York (1986).
10. Dellinger, P. and Murphy, T.: Protective effects of cephalotin against gentamicin induced nephrotoxicity in rats. J. Antimicrob. Agents Chemother. 9: 172-178 (1976).
11. Griffin, J.P. and D'arcy, P.F.: A manual of a diverse drug interactions. 3rd. ed. Wright. Bristol U.K. (1984).
12. Harrison, W.O. and Silverblatt, F.J.: Gentamicin nephrotoxicity: Failure of three cephalosporins to potentiate injury in rats. J. Antimicrob. Agents Chemother 8: 209-215. (1975).
13. Hauser, G. and Eichberg, J.: Improved conditions for the preservations and extraction of polyphosphoinositides. Bioch. Biophys. Acta 326: 201 (1973).

14. Jennigan, A.D., Wilson, R.D. and Hatch, R.C.: Pharmacokinetics of gentamicin after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in cats. Am.J. Vet. Res 49: 1 (1988).

15. Kuhar, M.J., Mark, L.L. and Lietma, P.S.: Autoradiographic localization of 3 H-gentamicin in the proximal renal tubules of mice. J. Antimicrob. Agents and Chemother. 15 131 (1989).

16. Lewis, L.E.: Calf diarrhea part III. Management, prevention and treatment of diarrhea. Norden News 53: 22-25 (1978).

17. Mercer, D.H.: The comparative pharmacology of chloranphenicol. J. Vet. Med. Ass. 176: 923-924 (1980).

18. Pratt, W.B. and Fekety, R.: The antimicrobial drugs. Oxford University Press New York, Oxford (1986).

19. Root, R.K. and Sande, M.A.: Septic shock. Contemporary Issues in infectious diseases. Churchil, Livingstone New York USA (1985).

20. Silverblatt, F.J. and Kuehn, C.: Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubule cell. Kidney Int. 15:335 (1979).

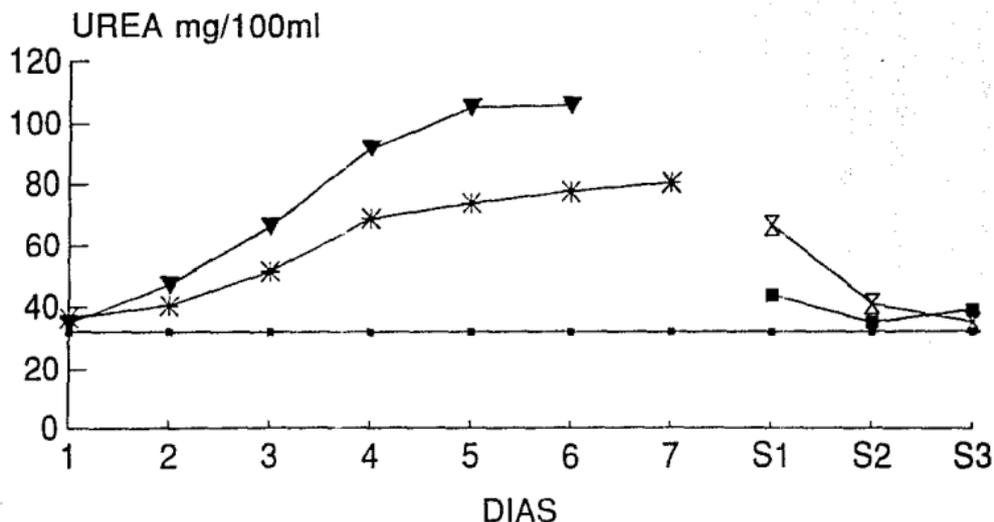
21. Sumano, L.H. y Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. Mc, Graw Hill Interamericana. México, D.F. (1987).

22. Thomson, T.D., Oway, J.F. and Webber, J.A.: Cephalosporin group of antimicrobial drugs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 185: 1109-1114 (1984).

23. Wade, J.C., Smith, C.R. and Petty, B.G.: Cephalotin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. Lancet 2: 604 (1978).

24. Wellwood, J.M., Simpson, P.M. and Tighe, G.R.: Evidence of gentamicine nephrotoxicity in patients with renal allografts. British Med. J. 3: 278-281 (1975).

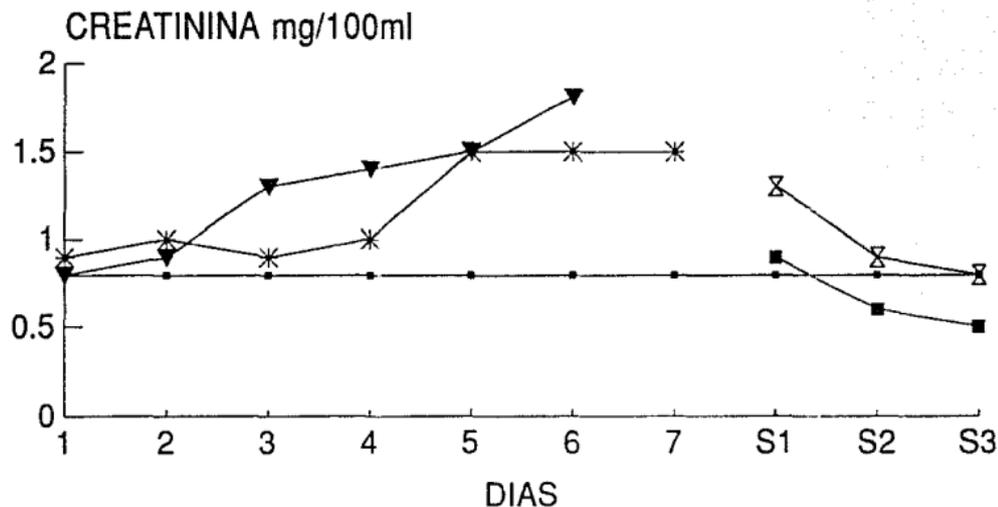
FIGURA 1



→ BASAL ▼ GRUPO A * GRUPO B ■ GRUPO A/s ⚡ GRUPO B/s

Promedio de fluctuaciones de urea durante la administración de Gentamicina (GRUPO A) y con la administración de Gentamicina+Cefalotina (GRUPO B) por 7 días y 3 semanas después

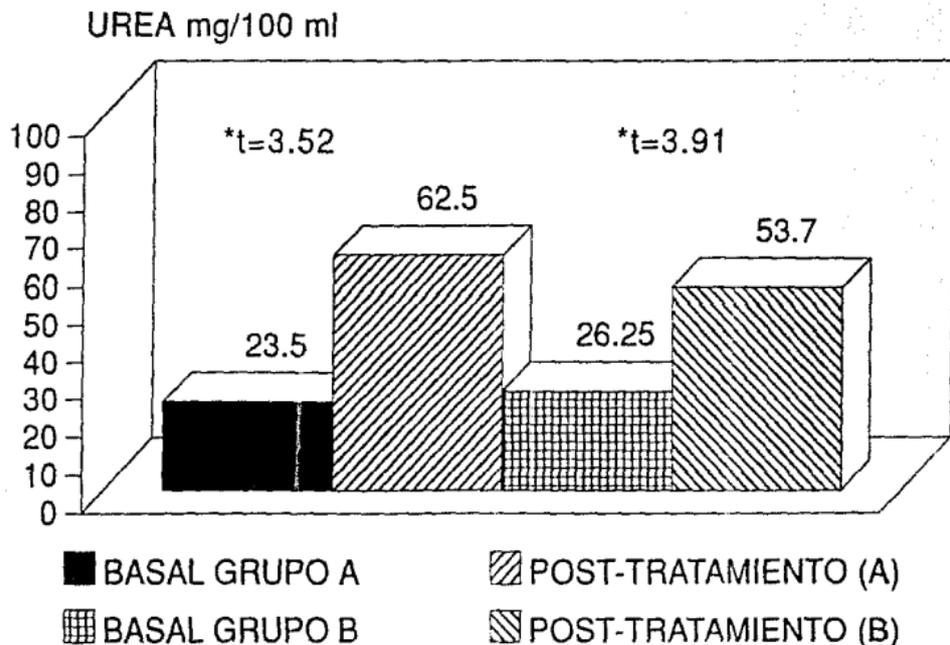
FIGURA 2



→ BASAL ▼ GRUPO A × GRUPO B ■ GRUPO A/s ⦿ GRUPO B/s

Promedio de fluctuaciones de los valores de Creatinina durante la administración de Gentamicina (GRUPO A) y la administración de Gentamicina+Cefalotina (GRUPO B) durante 7 días y 3 semanas después

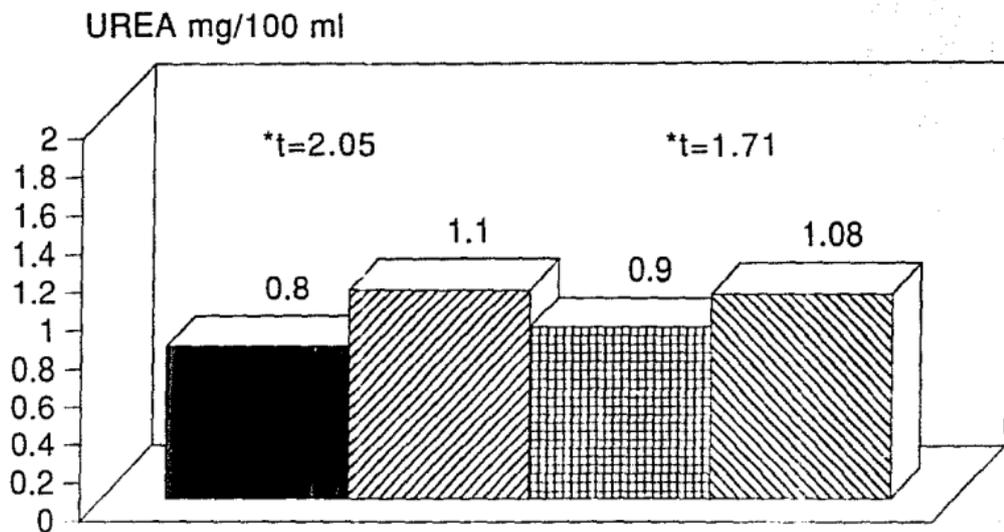
FIGURA 3



Comparación de las Medias de Urea basales y las obtenidas después del tratamiento en los Grupos A y B

* t de "Student" $p < 0.05$ (existe diferencia significativa)

FIGURA 4



■ BASAL GRUPO A

▨ POST-TRATAMIENTO (A)

▩ BASAL GRUPO B

▨ POST-TRATAMIENTO (B)

Comparación de las Medias de Creatinina basales y las obtenidas después del tratamiento en los Grupos A y B

* t de "Student" $p > 0.05$ (no hay diferencia significativa)