

11227

17

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"



LA UTILIDAD DE LA DETERMINACION SERIADA DE NIVELES
PLASMATICOS, BASAL Y PICO, DE AMIKACINA COMO
PREDICTORES DE TOXICIDAD RENAL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A L A D O C T O R A :
ANA MARIA BERTHA CONTRERAS NAVARRO

Profesor del Curso: Dr. Ezequiel López Amor

Asesor de Tesis: Dr. José Sifuentes O.

Jefe de Enseñanza: Dr. Ruben Lisker Y.

MEXICO, D. F.

281908

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

con amor a Emilio.

Este trabajo fue realizado gracias a la participación de las siguientes personas a quienes agradezco su colaboración:

Dr. GERARDO GAMBA

Dr. JORGE CORTES

Dra. YAFFITA SANTIAGO

Dr. FELIPE NARES

Dr. GERARDO JIMENEZ-SANCHEZ

Dr. JUAN BOBADILLA

Dr. JOSE SIFUENTES OSORNIO

DR. JOSE C. PENA

QFB. GUADALUPE LOPEZ

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	27
TABLAS Y FIGURAS.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	35

R E S U M E N

En un estudio prospectivo en que se incluyeron 113 pacientes que recibieron amikacina, sola o en combinación con otros antibióticos, se determinaron los niveles plasmáticos de amikacina, basal y pico, a las 48 y 96 horas de iniciado el tratamiento para conocer su utilidad como predictores de toxicidad renal.

El grupo incluyó 50 hombres y 63 mujeres con un promedio de edad de 50 ± 19 años. Se obtuvo creatinina sérica al inicio del tratamiento y luego dos veces por semana. El número de muestras obtenidas de niveles plasmáticos de amikacina fue: a las 48 horas 103/113 pacientes (91%) para ambas determinaciones, basal y pico: a las 96 horas 92/105 (88%) para los niveles basales y 90/105 (86%) para los niveles pico.

Trece pacientes (11.5%) desarrollaron toxicidad renal. A las 48 horas no hubo diferencia en los niveles basales y pico de los pacientes con y sin toxicidad. A las 96 horas los niveles basales fueron significativamente mayores en el grupo con toxicidad. Fue evidente un incremento en ambos niveles (basal y pico) de amikacina de las 48 a las 96 horas en el grupo de pacientes con nefrotoxicidad. En contraste, en el grupo sin toxicidad se observó tendencia hacia la disminución en ambos niveles.

Un mayor riesgo de nefrotoxicidad se observó en pacientes con un incremento mayor que 1 ug/ml en ambos niveles . Este cambio fue observado en 77% de los pacientes con nefrotoxicidad 6.7 ± 4.7 días antes que el incremento en la creatinina sérica; y solamente en 17% para el nivel basal ($p < 0.0005$) y 30% para el nivel pico ($p < 0.008$) en el grupo sin toxicidad.

Concluyo, que el incremento de al menos 1 ug/ml en los niveles plasmáticos, basal y pico de amikacina, de las 48 a las 96 horas, puede predecir la aparición de toxicidad renal, por lo que es posible que una modificación temprana en la dosis de amikacina pueda ser útil para prevenir nefrotoxicidad.

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

Los aminoglucósidos son antibióticos que se emplean en el tratamiento de infecciones graves por bacilos gram negativos (1). Con frecuencia su uso se limita debido a la aparición de toxicidad renal, especialmente insuficiencia renal aguda (2).

La amikacina es un antibiótico aminoglucósido, semisintético, descrito por Kawaguchi y colaboradores en el año de 1972 (9). Su mecanismo de acción es similar al de los demás antibióticos de su grupo, y consiste en la unión a la unidad ribosomal 30S, provocando alteración de la función ribosomal al interferir, tanto en la iniciación, como en la incorporación de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas en crecimiento (10).

La actividad antimicrobiana se ejerce principalmente contra bacilos aerobios gram negativos, por lo que son utilizados ampliamente en infecciones intrahospitalarias. Además, la amikacina al igual que la netilmicina, posee resistencia a las enzimas que degradan aminoglucósidos (11), por lo que en los últimos años han cobrado valor indiscutible en la terapia antimicrobiana nosocomial (12).

La eliminación de la amikacina es exclusivamente a través del riñón, por filtración glomerular, por donde se excreta en las primeras 24 horas de administrada (13). Esta depuración es aproximadamente 2/3 partes de la de creatinina, lo que supone reabsorción tubular.

En pacientes anéfricos, la vida media aumenta 20 a 40 veces lo normal, por lo que la dosis administrada a estos enfermos debe reducirse.(13).

La dosis debe ser ajustada en relación con la depuración de creatinina, o bien en caso de no contar con determinación de depuración de creatinina previa o reciente, puede estimarse a partir de: edad, creatinina sérica, peso, y sexo, según la fórmula de Cockroft y Gault (14).

La amikacina, como el resto de los aminoglucósidos, produce toxicidad principalmente en riñón y oído. La toxicidad renal por aminoglucósidos se manifiesta clínicamente por insuficiencia renal no oligúrica, que es habitualmente reversible, una vez que se suspende el antibiótico.

Existen métodos sensibles y específicos para la detección temprana de nefrotoxicidad, pero su utilidad clínica es cuestionable. Estos incluyen determinación de los niveles urinarios de B-2 microglobulina y enzimas renales así como cuantificación seriada de cilindros tubulares en la orina (2). En forma tradicional se ha utilizado el incremento en la creatinina sérica para determinar nefrotoxicidad; sin embargo, usualmente esto ocurre varios días después de la iniciación de los aminoglucósidos. En la práctica clínica habitualmente se utiliza la creatinina sérica para guiar las dosis de aminoglucósidos así como

calcular el régimen óptimo de manejo en cada paciente.

En modelos animales y estudios en humanos acerca de nefrotoxicidad por aminoglucósidos se ha demostrado disminución en la tasa de filtración glomerular previa al incremento en la creatinina sérica. Lietman y cols. (2) reportaron un promedio de 6 a 10 días entre el inicio del antibiótico y la elevación de la creatinina. El inicio de la alteración glomerular probablemente ocurre una a dos días antes de que se eleve la creatinina sérica y se refleja también en prolongación de la vida media de los aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos tienen un índice terapéutico estrecho y se ha demostrado que a pesar de administrar una dosis similar en varios pacientes con función renal comparable, se encuentran niveles plasmáticos del aminoglucósido con valores muy dispersos. Kaye y cols. (29) encontraron en un estudio con gentamicina intramuscular, niveles plasmáticos pico variables posterior a una misma dosis en pacientes con función renal comparable, lo que sugiere que es necesario determinaciones repetidas del aminoglucósido para ajustar la dosis a cada paciente individual.

En diversos estudios clínicos se han identificado varios factores de riesgo para nefrotoxicidad por aminoglucósidos (tabla 1), que se relacionan con: características del paciente, al aminoglucósido mismo o bien la utilización de

otros fármacos en forma concomitante (3,4,5,6,7). La determinación de los niveles plasmáticos del aminoglucósido, basal y /o pico, ha sido propuesta por varios autores (16,18,25) como un elemento de utilidad para predecir o nefrotoxicidad, ya que los niveles plasmáticos elevados se asocian con mayor riesgo de nefrotoxicidad. Se ha considerado que la determinación de los niveles, basal y pico, es útil como guía de eficacia y toxicidad respectivamente. Sin embargo, los resultados de varios estudios prospectivos para determinar la utilidad de los niveles plasmáticos, basal y/o pico, para predecir la toxicidad renal por aminoglucósidos, han sido controvertidos.

Dahlgren y cols. y Cabrera y cols. (27,28) en estudios clínicos, prospectivos, con gentamicina encontraron que una elevación en los niveles plasmáticos basales ($>2\mu\text{g}/\text{ml}$) ocurrió en todos los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad y precedió al incremento en la creatinina sérica.

Flint y cols. (15) en un estudio clínico prospectivo, encontraron que la determinación de niveles plasmáticos, basal o pico, fue útil para detectar niveles subterapéuticos, en pacientes tratados con aminoglucósidos, pero no sirvió para predecir o evitar nefrotoxicidad, ya que en cinco de seis pacientes que desarrollaron toxicidad, no se encontraron niveles plasmáticos, basal o pico, en rango tóxico; y en otros seis se observó toxicidad a pesar del ajuste de la

dosis. Moore y cols. (16) en un análisis, univariado y multivariado, en dos estudios prospectivos, aleatorios, con gentamicina y tobramicina, encontraron como factor de riesgo la elevación en el nivel plasmático pico.

Zaske y cols. (17) en un estudio de 1640 pacientes que recibieron gentamicina para tratamiento de infecciones por gram negativos demostraron que los niveles basal y pico plasmáticos elevados se asociaron con un riesgo mayor de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

En un trabajo exploratorio (3) sobre la toxicidad renal por amikacina en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) encontramos que la determinación de los niveles basales de amikacina una vez por semana no fue útil como predictor de toxicidad renal, ya que 24 de los 25 enfermos que desarrollaron ésta, tuvieron niveles dentro de los límites terapéuticos (2-9 ug/ml). En este estudio no se estableció el momento en que debían tomarse las muestras para las determinaciones de los niveles basales, sino que únicamente se analizó la utilidad de los niveles que fueron solicitados de acuerdo al criterio de los médicos tratantes.

Es evidente que la determinación de los niveles plasmáticos de los aminoglucósidos es útil para aumentar la eficacia terapéutica, pero no existe justificación formal para una determinación rutinaria, como predictores de nefrotoxicidad.

Por otro lado, varios autores (18,25,) han enfatizado la dificultad para la obtención de muestras adecuadas para la determinación de niveles plasmáticos, lo cual dificulta la interpretación de los resultados: es importante que las muestras se obtengan en forma pareada, antes y después de la misma dosis; con el tiempo preciso de recolección y conviene realizar determinaciones seriadas en un mismo paciente.

Los niveles plasmáticos elevados de los aminoglucósidos se ha relacionado con mayor riesgo de nefrotoxicidad, sin embargo no se ha establecido si esto es causa o efecto, y si puede utilizarse como indicador de nefrotoxicidad, en particular en pacientes con mayor riesgo como ancianos, enfermos con daño renal previo y uso concomitante con otros nefrotóxicos.

Es difícil obtener resultados uniformes del análisis de estudios realizados en diferentes instituciones y en pacientes en diferentes situaciones clínicas, así como por la dificultad en la obtención de muestras adecuadas, que permitan conclusiones definitivas acerca de la utilidad de los niveles plasmáticos para predecir nefrotoxicidad.

El objetivo del presente estudio fue establecer la utilidad de la determinación seriada de los niveles plasmáticos de amikacina, basal y pico, para predecir toxicidad renal.

MATERIAL Y METODOS

La amikacina ha sido el único aminoglucósido empleado en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" desde 1981 (12).

En forma prospectiva se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados y tratados con amikacina por vía endovenosa, asociada o no con otros antibióticos, por más de 36 horas, en el lapso comprendido entre el 1o de abril y el 1o de julio de 1988. Se excluyeron del estudio a los pacientes portadores de insuficiencia renal aguda al momento de iniciar el antibiótico, insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con diálisis y a los que tuvieran algún tipo de trasplante bajo tratamiento con ciclosporina. Se eliminaron del estudio a los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal o estado de choque. El síndrome hepatorenal se diagnosticó en enfermos con hepatopatía crónica acompañada de oligúria, retención azoada y excreción urinaria de sodio menor a 10mEq/L. El estado de choque se definió como la disminución de la tensión arterial sistólica por debajo de 90mmHg, acompañada de datos de hipoperfusión tisular, por más de seis horas.

La forma habitual de administración de la amikacina fue de 15 mg por Kg de peso por día, dividida en 3 dosis y ajustada al porcentaje de depuración de creatinina, la cual se calculó según la fórmula de Cockcroft y Gault (14):

$$\text{Dep. creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \text{ peso corporal}}{\text{creatinina sérica (72)}} \quad (\text{hombres})$$

(en mujeres se multiplicó el resultado de esta ecuación por una constante de 0.9)

Las dosis subsecuentes de amikacina se ajustaron para mantener los niveles plasmáticos basales entre 2 y 9 microgramos/ml.

En todos los enfermos se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad de base, peso, creatinina sérica en mg/dl, dosis calculada y recibida de amikacina en mg/día y otros antibióticos utilizados. Subsecuentemente se determinó: creatinina sérica cada 3 días; niveles basales y pico de amikacina a las 48 y a las 96 horas de tratamiento. Las muestras de sangre para determinación de nivel basal y pico fueron obtenidas en los 30 minutos anteriores y entre 30 y 45 minutos después, de la administración de la primera dosis de amikacina del día, respectivamente.

Los criterios con los que definimos la presencia de nefrotoxicidad fueron: 1) La diferencia (delta) de creatinina sérica igual o mayor a 0.5 mg % en pacientes con niveles iniciales iguales o menores a 1.9 mg/dl. 2) El delta de creatinina sérica igual o mayor a 1 mg/dl en pacientes con niveles iniciales de 2 a 4.9 mg / dl. 3) El delta de creatinina igual o mayor a 1.5 mg % en pacientes con niveles iniciales iguales o mayores a 5 mg/dl (3). De acuerdo con la

información obtenida en el Departamento de Control de Calidad del Instituto, el coeficiente de variación en la determinación de creatinina sérica es del 10% para valores menores de 2mg/dl, y menor para valores de creatinina mayores de 2 mg/dl.

La medición de creatinina, se llevó cabo mediante autoanalizador. Los niveles de amikacina se determinaron por radioinmunoanálisis con equipo comercial (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) que tiene un coeficiente de variación inter e intra ensayo de 6.8 y 7.5% respectivamente (19). En el Instituto los rangos terapéuticos recomendados son: para los niveles basales, 2 a 9 ug/ml. y para los niveles pico, 10 a 20 ug/ml.

Todos los datos se expresan como media \pm una desviación estándar y las diferencias entre promedios con intervalos de confianza de 95% (20-21). La diferencia entre proporciones se analizó con prueba de chi cuadrada con corrección de Yates o con prueba exacta de Fisher, según estuviera indicado. La diferencia entre promedios se analizó con la prueba t de Student pareada y no pareada. Se utilizó además análisis de correlación lineal. El nivel de significancia se fijó en alfa de 0.05 bimarginal.

R E S U L T A D O S

Durante el periodo de estudio se incluyeron 113 pacientes, 50 del sexo masculino y 63 del femenino con edad promedio de 50.5 ± 19.1 años y creatinina inicial de 1.2 ± 0.45 mg/dl. La duración del tratamiento fue de 11.6 ± 6.7 días. La dosis administrada y calculada de amikacina para el grupo de pacientes con toxicidad fue: 466.4 ± 201 y 425 ± 179 mgs/día ($t=0.56$, $p>0.10$, IC95% -128 a 210) respectivamente, y para el grupo sin toxicidad: 571 ± 221 y 595 ± 259 mgs/día ($t=1.11$, $p>0.10$, IC 95% 29 a 105), como se muestra en la tabla 2. Los pacientes recibieron una dosis menor que la calculada, en ambos grupos, aunque esto no tiene diferencia estadísticamente significativa, y esto se debe a una medida adoptada por el médico tratante, en todos los casos el ajuste del fármaco estuvo calculado de acuerdo a la fórmula de Cockcroft y Gault (14). Las enfermedades de base más frecuentes fueron: diabetes mellitus en 29/113 (25.6%), enfermedades neoplásicas en 24/113 (21.2%), hepatopatía crónica en 14/113 (12.3%), enfermedades del tejido conectivo en 10/113 (8.8%) y otras en 36/113 (31.8%). De los 113 pacientes tratados con amikacina: ocho la recibieron sola, 62 con otro antibiótico y 43 como parte de triple esquema. Los antibióticos utilizados fueron: cefalosporina en 36 pacientes; 32 recibieron cefalotina y cuatro cefotaxima; clindamicina 43; penicilinas 56; sulbenicilina 10 y metronidazol en ocho.

Se presentaron durante el estudio 13 casos de toxicidad renal secundaria a amikacina, para una incidencia del 11.5%. Todos los enfermos tuvieron insuficiencia renal aguda no oligúrica. En este grupo la creatinina inicial fue similar a la del resto de los pacientes (1.33 ± 0.49) y el incremento durante el episodio de toxicidad fue de 1.27 ± 1.10 mg/dl, con límites de 0.5 a 4.1. La edad fue significativamente mayor en el grupo de enfermos que desarrolló toxicidad (61 ± 14.3 vs 49 ± 19.2 , $t=2.17$, $p<0.05$, IC95% 1 a 22) tal como se muestra en la tabla 2.

Las muestras obtenidas para la determinación de niveles basales y pico incluyeron: a las 48 horas el 91% (103/113 pacientes) para ambas y a las 96 horas 88% (92/105) para los niveles basales y el 86% (90/105) para los niveles pico. La tabla 3 muestra que los niveles pico fueron significativamente mayores que los niveles basales tanto a las 48, como a las 96 horas.

En la tabla 4 se comparan los resultados de los niveles basales y pico, a las 48 y a las 96 horas, entre los pacientes con y sin toxicidad. A las 48 horas de iniciado el tratamiento no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, mientras que a las 96 horas los niveles basales fueron significativamente superiores en los pacientes que desarrollaron toxicidad. Los niveles pico a las 96 horas también fueron mayores en este grupo, sin embargo, la diferencia no alcanzó significancia estadística (figura 1).

En la figura 2 se muestra el cambio observado en los niveles basales y pico, de las 48 a las 96 horas de iniciado el tratamiento, en 9 de 13 pacientes que desarrollaron toxicidad y en 83 de 100 para los niveles basales y 76 de 100 para los niveles pico, en el grupo sin toxicidad. La exclusión de enfermos en este análisis fue debido a la ausencia en alguna de las cuatro determinaciones (basal 48 y 96, pico 48 y 96 horas). En los pacientes que desarrollaron toxicidad esto sucedió en dos casos; los otros dos fueron excluidos porque a las 96 horas tuvieron un incremento en la creatinina sérica compatible con nefrotoxicidad.

Como se observa en la figura 2 (panel izquierdo) el grupo que desarrolló toxicidad tuvo un incremento significativo, de las 48 a las 96 horas, en ambos niveles. En el grupo sin toxicidad (panel derecho) los valores se mantuvieron igual o inclusive disminuyeron.

Es evidente, que en el grupo de pacientes con nefrotoxicidad hubo un incremento significativo en ambos niveles; basal con delta 1.76 ± 2.16 ug/ml, ($t=2.3$, IC 95% 0.10 a 3.4). y pico con delta de 2.5 ± 2.8 ug/ml ($t= 2.5$, IC 95% 0.35 a 4.6). En cambio, después de 96 horas de tratamiento, el grupo sin toxicidad mostró una caída en el nivel basal de -0.94 ± 2.8 ug/ml, ($t=-2.8$, IC 95% -1.6 a -0.29) y pico de -0.65 ± 5.2 ug/ml ($t= 1.07$, IC 95% -1.9 a 0.5).

Es importante aclarar que en los 9 de 13 pacientes con toxicidad la incluidos en este análisis la creatinina sérica a las 96 horas de iniciado el tratamiento no fue diferente al valor inicial ($\Delta 0.1 \pm 0.2$, $t=1.73$, $p>0.05$, IC95% -0.04 a 0.28).

En el grupo con toxicidad 7/9 pacientes (77%) tuvieron un incremento mayor de 1 ug/ml en los niveles plasmáticos de las 48 a las 96 horas, tanto basal como pico. En el grupo sin toxicidad esta elevación fue observada en 13/74 (17%) ($p<0.0005$) para el nivel basal y 21/69 (30%) ($p<0.008$) para el nivel pico.

Así la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes con mas de 1 ug/ml de incremento en los niveles basales fue de 35% y en los niveles pico de 24%, con un riesgo relativo de 16.4 y 8 respectivamente.

En los pacientes con nefrotoxicidad la elevación en la creatinina sérica ocurrió 10.8 ± 4.7 días después de iniciado el tratamiento.

D I S C U S I O N

La incidencia de toxicidad renal por aminoglucósido ha sido informada del 8 al 28% (3,5,7,16,22). Smith y cols. (7,22,23,24) en estudios clínicos con gentamicina reportan 11 a 26% y con tobramicina 12 a 28% de nefrotoxicidad en el mismo hospital y utilizando los mismos criterios diagnósticos

Por la amplia variación en las características epidemiológicas de la toxicidad renal por aminoglucósidos, es necesario realizar estudios en nuestro medio.

En el presente estudio se observó una incidencia de toxicidad renal por amikacina de 11.5%, similar a la reportada en el trabajo previo (3). Se confirmó que la edad avanzada es un factor de riesgo, mientras que no se encontró como factor predisponente para toxicidad a la combinación de amikacina y cefalotina, o a la presencia de hepatopatía crónica .

En el presente estudio no se demuestra diferencia en los niveles basales y pico de las 48 horas entre el grupo con y sin toxicidad (tabla 3); a las 96 horas se observa una diferencia significativa entre los niveles basales de ambos grupos; en cuanto a los niveles pico, aun cuando fuerón mayores los valores en el grupo de pacientes que desarrollo toxicidad, la diferencia no fue significativa, probablemente debido al número pequeño de la muestra (error tipo II).

El aumento de los niveles de amikacina de las 48 a las 96 horas en el grupo que desarrolló toxicidad sugiere

acumulación de la droga en este periodo, y fue evidente en los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad 6.7 ± 4.7 días previos a la elevación en la creatinina sérica. Aunque no se puede asegurar relación causa efecto (elevación en niveles -- > desarrollo de toxicidad), el aumento en ambos niveles de las 48 a las 96 horas precede a las manifestaciones de toxicidad renal. Por lo tanto, este incremento temprano en la concentración plasmática del aminoglucósido debe ser tomado como un signo precoz de toxicidad renal. Este cambio en los niveles plasmáticos de amikacina no se debió a sobredosis, ya que el grupo de pacientes con toxicidad, recibió menores dosis del fármaco.

Cabrera y cols. (28) en un estudio clínico, prospectivo, aleatorio, en 35 pacientes con cirrosis hepática que fueron tratados con gentamicina o tobramicina , para conocer la incidencia de nefrotoxicidad utilizaron la determinación de B-2 microglobulina urinaria como marcador de daño renal; únicamente se obtuvieron niveles plasmáticos basales cada 48 horas y en ningún paciente se realizó determinación de niveles pico. Encontraron que en 11 (31%) pacientes que desarrollaron toxicidad se elevó el nivel basal del aminoglucósido, $> 2 \text{ ug/ml}$, previo al incremento en la creatinina sérica, mientras que de los pacientes del grupo sin toxicidad los niveles basales fueron $< 2 \text{ ugs/ml}$. Concluyeron, que la elevación en los niveles basales es útil para predecir nefrotoxicidad. Esto apoya nuestros resultados,

en que la elevación de creatinina ocurrió posterior al incremento en los niveles plasmáticos del fármaco, aun cuando en nuestro estudio no contamos con la determinación B-2 microglobulina como indicador de daño tubular.

Flint y cols (15) en un estudio prospectivo en 68 pacientes quirúrgicos en la Unidad de Terapia intensiva, con neumonía bacteriana, que fueron tratados con aminoglucosidos, para determinar la utilidad de la determinación de los niveles plasmáticos, basal y pico, para incrementar la eficacia terapéutica y disminuir el porcentaje de toxicidad, encontraron niveles subterapéuticos en 47 y solo en 13 niveles óptimos; en 5 de 6 pacientes con toxicidad no se encontraron niveles en rango tóxico y en otros 6 pacientes con niveles tóxicos, se desarrolló nefrotoxicidad a pesar del ajuste en la dosis. Los autores concluyen que es útil la determinación de niveles plasmáticos para detectar niveles subóptimos pero no predice o evita toxicidad en pacientes críticamente enfermos. Es probable, que la discrepancia con nuestros resultados se deba en parte a que los pacientes críticamente enfermos con otros factores de riesgo para nefrotoxicidad, la desarrollen aun cuando no existan niveles plasmáticos elevados.

Dahlgren y cols (27) en un estudio prospectivo, en 86 pacientes que recibieron tratamiento con gentamicina, analizo la utilidad de los niveles plasmáticos para predecir

nefrototoxicidad y encuentro que en aquellos pacientes en que esta ocurrió, tuvieron niveles basales > 2 ug/ml, mientras que ningún paciente con < 2 ug/ml tuvo nefrototoxicidad. Sin embargo, no concluyen que exista relación causa-efecto entre los niveles elevados de gentamicina y nefrototoxicidad, no obstante la ausencia de otras causas de nefrototoxicidad.

En estudios previos se ha enfatizado la dificultad para obtener muestras adecuadas de los niveles plasmáticos basal y pico de aminoglucósido en un mismo paciente (18, 25). Andersen y cols. en un análisis retrospectivo de 62 pacientes que recibieron amikacina, encontraron en 212 muestras, la indicación para su obtención solo en 189 (89%); 110 (51.9%) fueron tomadas de manera inapropiada y 64 (30%) fueron muestras únicas y solo 42 (19%) fueron usadas apropiadamente en las decisiones terapéuticas, concluyendo los autores que la principal dificultad consistió en que las muestras se obtuvieron en forma aislada y no como pares y menos de la mitad fueron correctamente tomadas.

En el presente estudio las muestras fueron obtenidas en el tiempo preciso y en el 85% de los pacientes se contó con ambas determinaciones, basal y pico, realizadas como muestras pares, lo cual nos lleva a considerar que los niveles obtenidos son correctos. El porcentaje de obtención de muestras para valoración de los niveles basales y pico fue satisfactorio, tanto a las 48, como a las 96 horas, . Además, el hecho de que los niveles pico fueran mayores que los

basales nos permite concluir que las muestras se tomaron en el tiempo indicado (tabla 3).

Tanto a las 48 como a las 96 horas de iniciado el tratamiento, los niveles basales y pico, en los enfermos que desarrollaron toxicidad se encontraron dentro del rango recomendado como terapéutico. Como se menciona, en un trabajo previo (3) observamos que 24 de 25 pacientes con nefrotoxicidad tenían niveles basales de amikacina dentro del rango recomendado al detectarse la retención azoada. Por lo tanto, creemos que debe reconsiderarse el "rango terapéutico" debido a que incluye claramente al "rango tóxico". Además, no debe utilizarse el rango terapéutico para ajustar la dosis de aminoglucósidos (como se hace actualmente en varios centros) debido a que no es un parámetro que prediga el desarrollo de toxicidad.

Por lo tanto, debe corroborarse en nuevos estudios si esta forma de determinar los niveles de amikacina es útil para ajustar la dosis, antes de que se detecte retención azoada y con esta maniobra disminuir la incidencia

Estos resultados demuestran que una determinación aislada de niveles plasmáticos basal o pico, a las 48 o 96 horas, no es útil para predecir toxicidad, porque de hecho tanto el nivel basal como pico a las 48 y 96 horas se encontro dentro del rango terapéutico en pacientes con o sin nefrotoxicidad. Por lo tanto es el incremento en los niveles

basales y pico, de las 48 a las 96 horas, lo que puede predecir la aparición de nefrotoxicidad.

Los pacientes con un incremento en los niveles plasmáticos de amikacina mayor que 1 ug/ml, entre las 48 y 96 horas, tuvieron una incidencia más elevada de nefrotoxicidad y un incremento significativo en el riesgo relativo. Por esta razón, los niveles plasmáticos de amikacina deben ser determinados 2 a 3 veces por semana; cualquier incremento por arriba de 1 ug/ml en los niveles basal y pico (aún dentro del rango terapéutico) debe ser tomado como un signo temprano del desarrollo de nefrotoxicidad.

C O N C L U S I O N

La elevación de al menos 1 ug/ml en los niveles plasmáticos, basal y pico de amikacina, incrementa el riesgo de toxicidad renal.

El margen terapéutico incluye claramente el margen tóxico, por lo que este no debe ser usado para predecir toxicidad .

TABLA 1

FACTORES DE RIESGO PARA NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLUCOSIDOS.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE:

Edad	Sexo	Hipokalemia
Acidosis	Diabetes mellitus	Choque
Deshidratación	Enfermedad hepática	Bacteremia
Insuficiencia renal		

FACTORES RELACIONADOS AL AMINOGLUCOSIDO:

Dosis total
 Nivel plasmático basal y pico
 Duración del tratamiento
 Tipo de aminoglucósido

USO CONCOMITANTE DE OTROS MEDICAMENTOS:

Cefalotina
 Clindamicina
 furosemida

TABLA 2: Características de los pacientes con y sin toxicidad renal.

	NO TOXICIDAD	TOXICIDAD
Edad (años)	49±19.2	61±14.38*
Creatinina(mgs/dl)	1.1±.49	1.3±.50
Dosis administrada(mgs/día)	571±221	425±179
Dosis calculada(mgs/día)	595±259	466±179
Amikacina basal 48 horas(ugs/ml)	4.9±2.8	4.1±1.6
Amikacina pico 48 horas(ugs/ml)	9.7±4.6	7.5±3.5
Amikacina basal 96 horas(ugs/ml)	3.0±2.4	6.0±2.1**
Amikacina pico 96 horas(ugs/ml)	8.8±4.1	11.2±3.5

*= p<0.05

**= p<0.001

TABLA 3: Niveles plasmáticos de amikacina, basal y pico, a las 48 y 96 horas de iniciado el tratamiento.

	BASAL	PICO	DELTA	IC95%
48 horas	3.9±2.8	9.1±4.8	5.56 *	4.6 a 6.4
96 horas	3.2±2.6	8.5±4.4	5.5 *	4.6 a 6.3

DELTA: Diferencia entre los niveles basal y pico.

IC95%: Intervalos de confianza de 95%.

* = p<0.0001

TABLA 4: Niveles plasmáticos de amikacina, basal y pico, en pacientes con y sin toxicidad renal.

	NO TOXICIDAD (X ±DE)	TOXICIDAD (X ±DE)	t	IC95%
BASAL 48 horas	4.9±2.8	4.1±1.6	0.07	-1.5 a 1.6
PICO 48 horas	9.7±4.6	7.5±3.5	1.65	-0.4 a 4.8
BASAL 96 horas	3.0±2.4	6.0±2.1	3.6*	1.3 a 4.6
PICO 96 horas	8.8±4.1	11.2±3.5	1.55	-0.8 a 5.6

t= t de student.

IC95%= Intervalos de confianza de 95%.

*= p<0.001

TOXICIDAD RENAL POR AMIKACINA

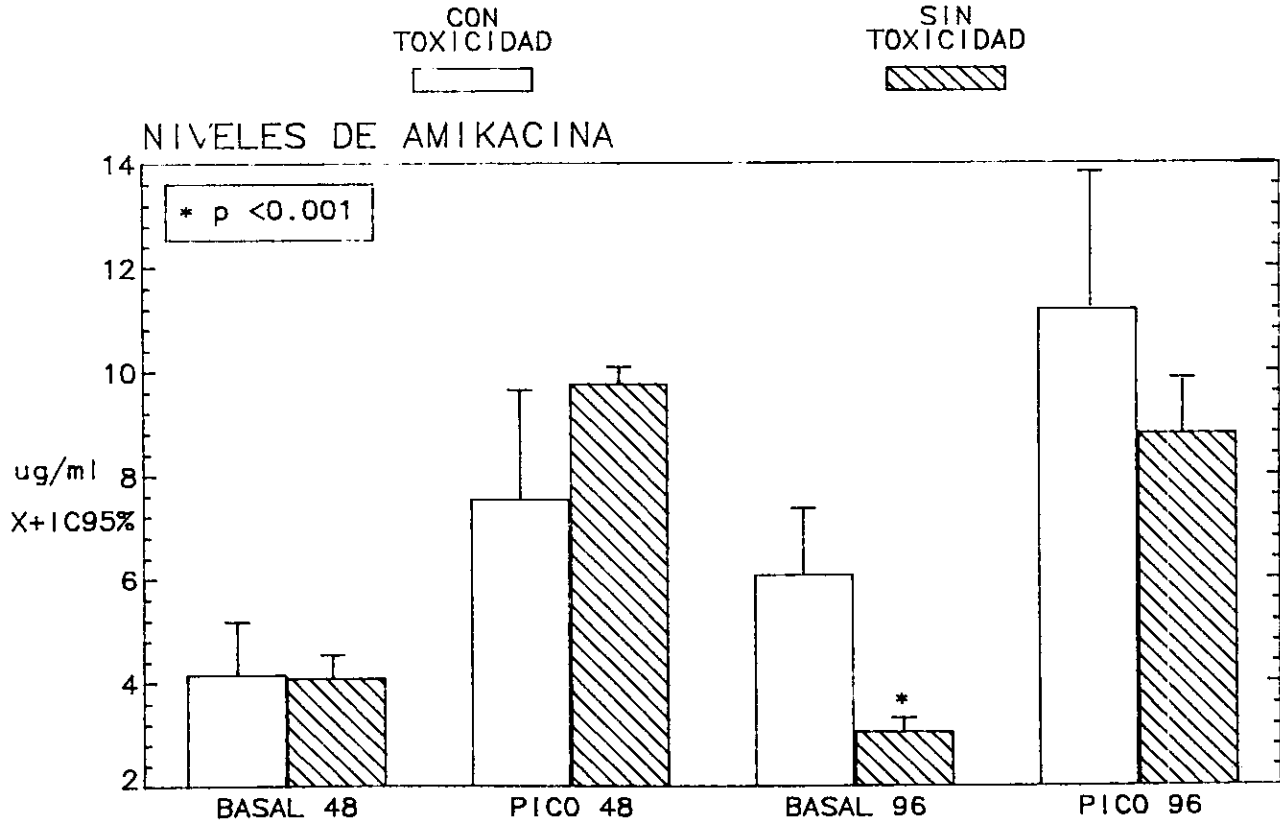


Figura 1

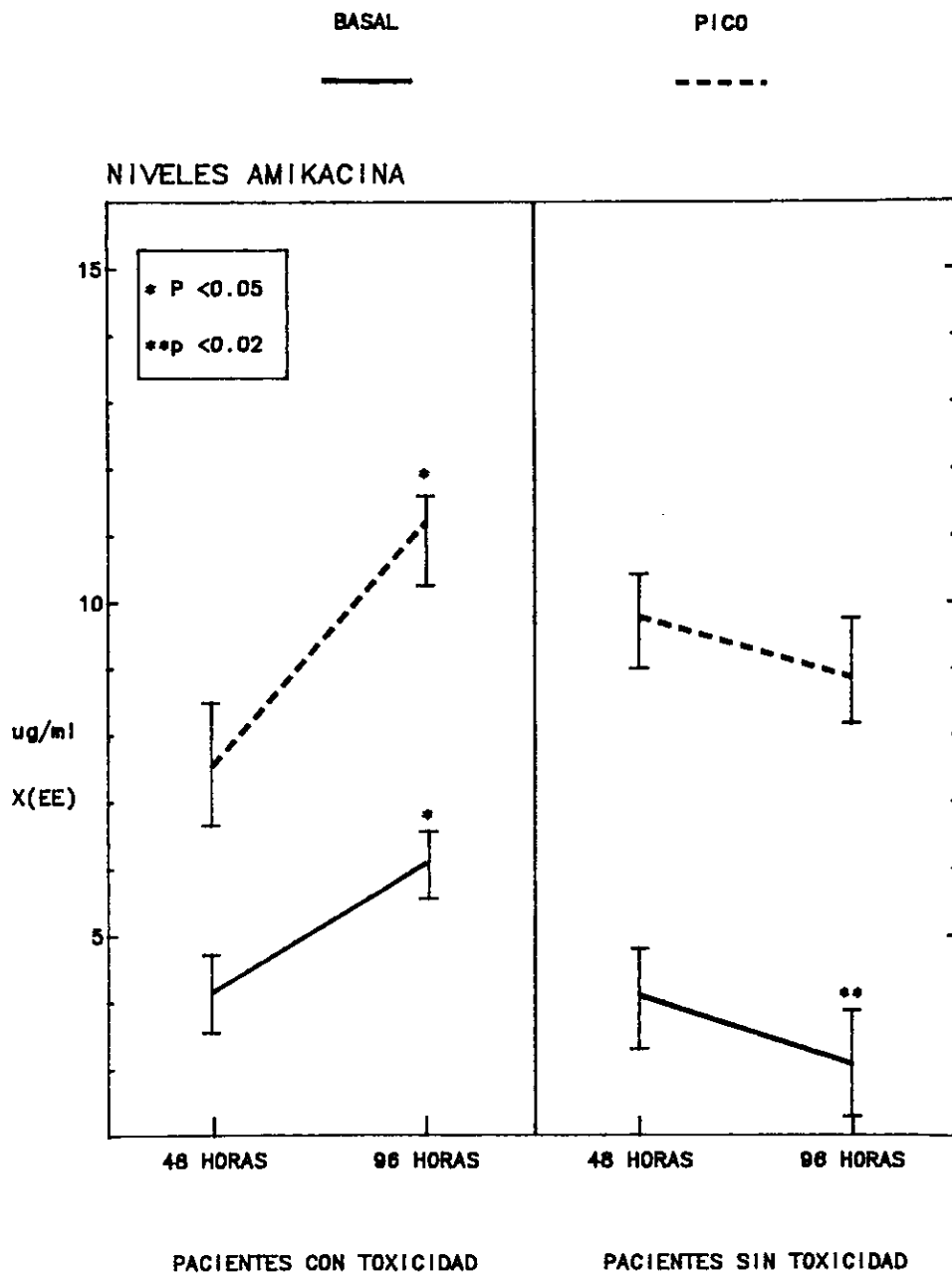


Figura 2

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

- 1.- Lietman PS. Aminoglycoside and spectinomycin: Aminocyclitols. In Mandel GL, Douglas RG & Bennett JE. Principles and Practice of infectious disease . Second Ed. A Wiley Medical Pub. New York. U.S.A. p. 192. 1985
- 2.- Lietman PS & Smith CR: Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. Rev Infect dis 5 (suppl 2): S284, 1983.
- 3.- Gamba G. Arizpe D. Ferral H. & Contreras AM: Amikacin nephrotoxicity: incidence, clinical course, and risk factor. A prospective study in a teaching hospital. Rev Invest Clin (Mex) 40: 135-140, 1988.
- 4.- Humes HD. Weinberg JM. & Knauss TC: Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. Am J Kid Dis 2:5-29, 1982.
- 5.- Meyer RD. Risk factors and comparasions of clinical nephrotoxicity of aminoglucoisides. Am J Med 80 (suppl 6B) 119-125, 1986.
- 6.- Sawyers CL. Moore RD. & Lerner SA: A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. J Infect Dis 153: 1062-1068, 1986.

7.- Smith CR. Ambider A. & Lipsky JJ: Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections. *Ann Int Med* 101: 476-477, 1984.

8.- Barza M. Brown RB. & Stien D: Predictability of blood levels o gentamicin in man. *J Infect Dis* 132: 165-174, 1975.

9.- Kawaguchi H. Naito T. & Nakagowa S: BBK8 a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiotic* 25:695,1972.

10.- Shannon K. & Phillips I: Mechanism of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 9: 91, 1982.

11.- Betts RF. Valenti WM. & Chapmen SW: Five years surveillance of aminoglycoside usage in a university hospital. *Ann Int Med* 100: 219,1984.

12.- Ruiz-Palacios G. Ponce de Leon S. & Sifuentes J. Control de la resistencia de bacilos gram-negativos a aminoglucósidos: resultados de un estudio prospectivo a 3 años con el uso exclusivo de amikacina. *Rev Invest Clín (Mex)* 38: 1, 1986.

13.- Saude MA. & Mandel GL. Aminoglycosides. Goodman and Gilman's . The pharmacological basis of therapeutics. Seven ed. Macmillan Pubs. Co. N.Y. USA. 1985.

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

15.- Flint LM. Gott J. & Short L: Serum level monitoring of aminoglycoside antibiotics. *Arch Surg* 120: 99-102, 1985.

16.- Moore RD . Smith CR. & Lipsky JJ: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Int Med* 100: 352-357, 1984.

17.- Zaske DE. Cipolle RJ. & Masier MR: Gentamicin pharmacokinetics in 1640 patients. Method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 28:407-411. 1982.

18.- Arroyo JC. Milligan WL. & Davis J. Impact of aminoglycoside serum assays on clinical decisions and renal toxicity. *South Med J* 79: 272-276, 1986.

19.- Stevens P. Young LS. & Hewitt WL: 125-I-radioimmunoassay of amikacin and comparison with a microbioassay. *J Antibiotics* 29: 829-832, 1976.

- 20.- Gardner MJ & Altman DG.: Confidence Intervals rather than p values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J* 292: 746, 1986.
- 21.- Bulpitt CJ: Confidence Intervals. *Lancet* I: 492, 1987 .
- 22.- Smith CR. Baughman KL. & Edwards CQ. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Eng J Med* 296: 349-353, 1977.
- 23.- Smith CR. Lipsky JJ. & Laskin OL: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Eng J Med* 302: 1106-1109, 1980
- 24.- Wade JC. Petty BG. & Conrad G: Cephalotin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. *Lancet* II: 604-606, 1978.
- 25.- Andersen A. Hodges GR. & Barnes WG: Determination of serum gentamicin sulfate levels. Ordering patterns and use as a guide to therapy. *Arch Intern Med* 136: 785-787, 1986.
- 26.- Goodman EL. Van Gelder J. & Holmes R.: Prospective comparative study of variable dosage and variable frequency regimens for administration of gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 8: 434-438, 1975.

27.- Dahlgren JG. Anderson ET. & Hewitt WL. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 8: 58-62 , 1975.

28.- Cabrera J. Arroyo V. & Ballestra AM. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary B2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 82: 97-105, 1982