



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

## TOXICIDAD RENAL POR AMIKACINA: INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO DE 2010.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna

Subdirector de Servicios Médicos

Director de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

A mis padres, cuyo consejo y enseñanza orientan cada una de mis decisiones.

A mi familia, apoyo incondicional y cariño que fortalecen cada pensamiento para mejorar este mundo

A cada una de las personas que comparten conmigo el día a día de esta vida

## ÍNDICE:

---

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>A. Epidemiología de la Lesión Renal Aguda</b>	<b>5</b>
<b>B. Dificultades en la definición de Lesión Renal Aguda</b>	<b>6</b>
<b>C. Lesión Renal Aguda inducida por Aminoglucósidos</b>	<b>7</b>
Epidemiología	7
Fisiopatogenia	8
<b>D. Prevención de la Toxicidad Renal por Aminoglucósidos</b>	<b>10</b>
<b>2.- JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>4.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>A. Selección de pacientes</b>	<b>14</b>
<b>B. Definición de variables</b>	<b>15</b>
<b>C. Seguimiento</b>	<b>17</b>
<b>D. Análisis Estadístico</b>	<b>17</b>
<b>5.- RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>6.- DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
<b>7.- CONCLUSIONES</b>	<b>27</b>
<b>8.- ANEXOS</b>	<b>28</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>40</b>

## 1.- INTRODUCCIÓN

---

### A. Epidemiología de la Lesión Renal Aguda

La lesión renal aguda (antes llamada insuficiencia renal aguda) es un problema frecuente en la práctica médica hospitalaria. Se ha definido que hasta 15.3% de los pacientes hospitalizados cumplen con los criterios definitorios de este padecimiento<sup>1</sup>, mientras que este porcentaje aumenta hasta casi 20% de los pacientes ingresados a salas de cuidados intensivos<sup>2,3</sup>.

La importancia de la lesión renal aguda ha sido puntualizada por estudios recientes. Se ha demostrado que, independientemente de la causa desencadenante, se asocia con mayor morbilidad intrahospitalaria, mortalidad y costos asociados a la atención. Un estudio reciente<sup>1</sup> (*figura 1*) que incluyó casi 650,000 pacientes demostró que la lesión renal aguda se asocia con un aumento de 41% de la mortalidad (RR 1.41) por cualquier causa, aún después del egreso de la hospitalización, con un gradiente de mortalidad paralelo a la gravedad de la lesión renal (RR de 1.39, 1.51 y 1.71 para aquellas clasificadas como AKIN I, II y III respectivamente). Así mismo, este efecto en mortalidad se mantiene incluso en aquellos que recuperaron su función renal previa al evento. Parece ser que la función renal se mantiene alterada aún cuando los niveles de creatinina han regresado a sus niveles plasmáticos basales<sup>1</sup>. Por otra parte, hasta el 23% de los pacientes sin otro padecimiento concomitante llegan a fallecer en salas de hospitalización y este porcentaje aumenta a 50-80% en unidades de cuidados intensivos<sup>4</sup>.

Ha sido demostrado que aquellos pacientes que presentan lesión renal aguda durante su hospitalización tienen peor pronóstico a largo plazo, incluyendo pacientes hospitalizados por infarto agudo al miocardio<sup>5,6</sup>, angiografía coronaria<sup>7,8</sup>, cirugía de revascularización cardíaca<sup>9,10</sup>, cirugía de aneurisma aórtico<sup>11</sup>, neumonía<sup>12</sup>, entre otros padecimientos.

## **B. Dificultades en la definición de lesión renal aguda**

Uno de los mayores problemas en el estudio de la lesión renal aguda radica en la ausencia de una definición uniforme del padecimiento, encontrándose en la literatura más de 30 definiciones distintas en los ensayos clínicos<sup>13</sup>. Es por ello que los estudios diagnósticos, de incidencia y mortalidad atribuibles a este padecimiento están sesgados por la definición utilizada<sup>14</sup>.

En 2004, el grupo ADQI<sup>15</sup> (*Acute Dialysis Quality Initiative*) consensó los criterios de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Lesion, End-Stage). Estas definiciones han sido validadas en diversas situaciones clínicas y han demostrado una correlación con desenlaces como la necesidad de terapia de reemplazo renal, la duración de la hospitalización y la mortalidad (*Figura 2*)<sup>14,16</sup>.

Se han encontrado varias limitaciones de éstos criterios<sup>17</sup>, entre ellos: 1) no se define cómo determinar la clasificación cuando no se conocen los niveles basales de creatinina, 2) los criterios de oliguria y aumento de creatinina no son paralelos en sus cambios, 3) se utilizan criterios de gasto urinario y creatinina, aún cuando se ha comprobado que éstos parámetros no tienen cambios paralelos, en particular con el uso de diuréticos.

En 2005, la AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) creó una segunda clasificación<sup>18</sup> consensada ajustando los criterios de RIFLE. Se cambió el acrónimo RIFLE por AKIN con categorías I, II y III; omitiendo el criterio de filtración glomerular y las categorías de pérdida (*Loss*) y etapa terminal (*End-Stage*); se consensó una ventana de 48 horas para clasificar a los pacientes e introdujo un umbral de aumento de creatinina más bajo (0.3mg/dL) (*Tabla 1*).

La evaluación de esta segunda clasificación en el registro SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) encontró una diferencia absoluta de 7% entre ambas clasificaciones, un 10.5% de pacientes clasificados como lesión renal aguda por RIFLE no fue detectada por la clasificación AKIN (mayor sensibilidad). La clasificación en una clase superior en la etapa AKIN correlacionó con un aumento

en la mortalidad, sin embargo, siendo muy similar entre las etapas 1 y 2, mientras que en el caso de clasificación de RIFLE, el aumento de mortalidad siguió una asociación lineal<sup>19</sup>.

Actualmente se considera que los criterios de RIFLE tienen mayor sensibilidad y precisión para predecir mortalidad, sin embargo, ambas clasificaciones distan de ser perfectas<sup>19</sup>.

### **C. Lesión Renal Aguda Inducida por Aminoglucósidos.**

#### **Epidemiología**

Debido a los cambios en la definición de lesión renal aguda, es difícil extrapolar los resultados de estudios previos. No se han realizado al momento estudios sobre lesión renal aguda inducida por medicamentos, entre ellas, las inducidas por aminoglucósidos.

De acuerdo a estudios previos<sup>2,4</sup>, se estima que el 16% de los eventos de lesión renal aguda detectados en pacientes hospitalizados pueden atribuirse al uso de medicamentos. Se ha encontrado una incidencia de lesión renal aguda de 10 a 20% en pacientes que reciben aminoglucósidos, representando el 11% de los casos de lesión renal adquirida durante una hospitalización, así como el 1.1% y 4.9% de los casos de pacientes que requirieron terapia sustitutiva renal durante su hospitalización en salas generales ó de cuidados intensivos respectivamente<sup>20,21</sup>.



## **Fisiopatogenia**

Se ha observado que los fármacos en el grupo de los aminoglucósidos son tóxicos al riñón debido a que una pequeña parte de la dosis administrada (aproximadamente 5%) es retenida en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal<sup>22</sup>, específicamente en endosomas y vacuolas lisosomales, aunque también se ha descrito en el aparato de Golgi<sup>23,24</sup>.

En humanos, la administración de aminoglucósidos produce la acumulación de lípidos en los lisosomas, produciendo los llamados cuerpos mieloides<sup>25</sup>. Estos cambios se acompañan de liberación de enzimas del borde en cepillo, disminución en la reabsorción de proteínas filtradas, eliminación de potasio, magnesio, calcio, glucosa, fosfolipiduria y excreción de cilindros<sup>25,26</sup>. Generalmente, estos cambios se manifiestan clínicamente como una lesión renal aguda no oligúrica, con excreción de orina hipoosmolar y disminución en la depuración de creatinina. Tras la suspensión del medicamento, estos cambios son reversibles<sup>26</sup>.

Dentro de estas observaciones, no es bien conocido cuál es finalmente el principal mecanismo de toxicidad. Los estudios histopatológicos sugieren que el resultado final es la necrosis tubular con la consecuente disfunción tubular como el mecanismo mayormente involucrado. Múltiples modelos han sido descritos como probables para llevar a la necrosis tubular, las vías principales son las siguientes:

### **a) *Daño local a las células tubulares***

El daño a la célula tubular depende de 2 mecanismos: 1) captura de aminoglucósidos por las células del túbulo proximal y 2) su interacción con los fosfolípidos de la célula tubular.

1) Captura de aminoglucósidos:

Los aminoglucósidos se unen al borde en cepillo en su forma catiónica a través de los fosfolípidos con grupos ácidos ubicados en éste, principalmente fosfatidilserina<sup>27</sup>. Posteriormente, son unidos a la proteína transmembrana megalina junto con la cual son internalizados en endosomas<sup>28</sup>. Es posiblemente la proteína megalina sea la encargada de la captura selectiva de aminoglucósidos en este órgano.

Este mecanismo tiene un carácter saturable desde el punto de vista toxicológico por lo que es posible que concentraciones mayores del fármaco no sean más tóxicas por encima de la concentración máxima<sup>29</sup>. Este mecanismo posiblemente está asociado con la observación en que la administración de altas concentraciones del fármaco en una sola dosis son menos tóxicas que la administración en varias dosis<sup>30</sup>.

2) Interacción con fosfolípidos de la célula tubular:

Dentro de los lisosomas, los aminoglucósidos son expuestos al ambiente ácido (pH menor de 5), adquiriendo su forma protonada y ligándose fácilmente a estructuras con carga negativa<sup>31</sup>. Se piensa que el principal sustrato son los fosfolípidos de membrana, causando la agregación de éstas e inhibiendo la actividad de las fosfolipasas<sup>32</sup>; todo ello manifestándose a nivel histopatológico como cuerpos mieloides.

***b) Activación del sistema renina angiotensina aldosterona***

Esta vía produce vasoconstricción local disminuyendo la filtración glomerular. Esto plantearía que la toxicidad puede aumentarse al administrar aminoglucósidos en conjunto con antiinflamatorios no esteroideos que disminuyen la producción local de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaglandina E2)<sup>33</sup>.

**c) Capacidad de regeneración renal**

Un mecanismo protector importante es la capacidad de regeneración renal. Esto ha sido demostrado en ratas sometidas a altas dosis de aminoglucósidos por periodos prolongados de tiempo: tras un primer episodio de necrosis tubular, desarrollado en la primera semana de tratamiento, la función renal puede recuperarse totalmente (descrito bajo el término *insensibilidad renal*)<sup>34,35</sup>.

**D. Prevención de la Toxicidad Renal por Aminoglucósidos**

De acuerdo a los mecanismos descritos de daño renal, el enfoque principal en la prevención del daño inducido por fármacos aminoglucósidos se ha encaminado a las siguientes vías:

**a) *Disminución ó prevención de la acumulación en los riñones***

El mecanismo de captura de aminoglucósidos es saturable<sup>29</sup>, por lo que ha sido demostrado que la administración del total del fármaco en una sola dosis es menos tóxico que en dosis divididas<sup>30</sup>. Además, ha sido demostrado que la efectividad del fármaco es dependiente de su pico de concentración máxima<sup>26</sup> y se conoce que posee un efecto postantibiótico<sup>26</sup>. Por tanto, la administración en una sola dosis está universalmente aceptada para disminuir el daño renal<sup>36</sup>.

Una pregunta no contestada deriva de la administración en un horario fijo del día, ya que se ha demostrado que la tasa de filtración glomerular tiene variaciones circadianas. Un estudio previo sugiere que la administración entre las 0 y las 7 horas puede tener mayor toxicidad que el resto del día debido a estas variaciones<sup>37,38</sup>.

**b) *Prevención o disminución de la unión a fosfolípidos***

Esto puede ser logrado mediante la administración de un aminoglucósido modificado químicamente, con la finalidad de evitar ó limitar su unión a los fosfolípidos o la administración conjunta de un agente que prevenga esta unión. Se han intentado formular derivados de netilmicina, kanamicina y tobramicina sin el éxito esperado.

La administración conjunta de ácido poliaspártico ha demostrado la disminución de la toxicidad in vitro<sup>39,40</sup>, aunque su extensión al uso en ensayos clínicos no ha sido tan exitosa como se esperaba<sup>41</sup>.

**c) *Ajuste de la dosis a la función renal***

Existen 2 métodos para el cálculo de la dosis de los aminoglucósidos, originados en Hartford, Connecticut (nomograma de Hartford)<sup>42</sup> y en Portland, Oregon (método de Portland)<sup>43</sup>. Estos métodos de dosificación difieren en la dosis por kilogramo de peso, el ajuste inicial para falla renal y los horarios e interpretación de los niveles de aminoglucósidos séricos. No se ha resuelto la controversia sobre la dosis óptima y el método de ajuste, así como la utilidad del monitoreo diagnóstico<sup>44</sup>.

## 2.- JUSTIFICACIÓN

---

La lesión renal aguda continúa siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. De las diversas etiologías, la administración de fármacos nefrotóxicos continúa siendo una de las principales causas prevenibles. Ha sido demostrado que el grupo de aminoglucósidos, que incluye la amikacina, produce insuficiencia renal aguda hasta en el 10% de los pacientes que reciben este antibiótico, sin embargo, las definiciones utilizadas en la literatura son variadas y, en general, con un umbral mayor al utilizado en la práctica actual.

En años recientes se han definido criterios universales que pretenden homogeneizar la definición de la insuficiencia renal aguda, entre ellos, los más aceptados son aquellos llamados por sus siglas en inglés RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Lesion, End-Stage*) así como los propuestos por la AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). El surgimiento de estas nuevas definiciones obliga a la realización de nuevos estudios para definir la incidencia de la lesión renal aguda inducida por amikacina.

Siendo el daño por aminoglucósidos una amenaza renal prevenible, ya sea mediante el ajuste de dosis ó mediante la sustitución por otro tipo de fármacos, cobra importancia la identificación de los posibles factores de riesgo que permitan predecir aquellos pacientes con mayor riesgo y en quienes es recomendable utilizar estrategias para prevenir el daño.

Por tanto, el presente estudio tiene la finalidad de determinar la incidencia de lesión renal inducida por amikacina de acuerdo a las nuevas definiciones de falla renal, así como definir factores puntuales de riesgo que permitan establecer estrategias para prevenir dicho daño.

### **3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

---

- A. Determinar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados que reciben amikacina por vía intravenosa por un período mayor de 72 horas
  
- B. Determinar los factores de riesgo involucrados al desarrollo de lesión renal aguda inducida por amikacina
  
- C. Comparar la eficacia diagnóstica de los criterios de RIFLE y AKIN para la definición de lesión renal aguda en pacientes tratados con amikacina

## 4.- MATERIAL Y MÉTODOS

---

**Diseño:** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, de cohorte.

**Población:** Pacientes tratados con amikacina intravenosa por más de 72 horas.

**Muestra:** Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que fueron tratados con amikacina intravenosa por más de 72 horas, en el período comprendido entre el 1º de junio y el 9 de septiembre de 2008, en los sectores 1 al 13 de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Tipo de muestreo:** Se incluyeron a todos los pacientes tratados con amikacina de forma consecutiva.

### A. Selección de los Pacientes

#### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes hospitalizados en tratamiento con amikacina intravenosa por un mínimo de 72 horas-

#### **Criterios de Exclusión:**

- Postrasplantados renales
- Pacientes con insuficiencia renal crónica definida como depuración de creatinina menor de 60mL/min estimada mediante la fórmula de MDRD.
- Pacientes en manejo con fármacos quimioterapéuticos durante el internamiento

### **Criterios de Eliminación:**

- Lesión renal aguda de origen en nefropatía primaria.
- Lesión renal aguda secundaria a necrosis tubular aguda.
- El paciente no cuenta con niveles séricos de creatinina de seguimiento.

### **B. Definición de Variables:**

- **Lesión Renal Aguda:** de acuerdo con la clasificación de AKIN y división en sus 3 subclases. Así mismo, se definió en un segundo tiempo con la clasificación de RIFLE con fines de comparación de ambas clasificaciones. Dichas clasificaciones se muestran en la *figura 2* y en la *tabla 1*.

### **Variables Sociodemográficas**

- **Edad:** en años al momento del ingreso a hospitalización.
- **Obesidad:** índice de masa corporal mayor de 30kg/m<sup>2</sup>.

### **Padecimientos Previos**

- **Diabetes mellitus:** diagnóstico previo realizado por los criterios definidos por la *American Diabetes Association (ADA)*.
- **Hipertensión arterial sistémica:** diagnóstico previo realizado en base a los criterios definidos por la *American Heart Association (AHA)*.
- **Comorbilidades:** se clasificó en enfermedad hematológica, reumatológica, VIH/SIDA, hepática.



### **Especificaciones del Tratamiento**

- **Indicación de tratamiento:** se definió de acuerdo a la justificación de tratamiento por los médicos encargados del sector de hospitalización a cargo del paciente.
- **Dosis:** se tomó del registro de indicaciones y se actualizó en el seguimiento en caso de existir un cambio.
- **Dosis por kg:** se dividió la dosis administrada entre el peso real.
- **Hora de administración:** se registró la hora de administración anotada en la hoja de enfermería.
- **Dosis acumulada:** se sumaron las dosis administradas durante el internamiento.

### **Exámenes de Laboratorio Iniciales**

- **Exámenes de laboratorio:** se registraron los valores de hemoglobina, albúmina, bilirrubina total, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, CO<sub>2</sub> previo al inicio de tratamiento con antibiótico ó cuando menos solicitados en las 6 horas posteriores a la administración.

### **Medicamentos concomitantes**

- **Fármacos concomitantes:** se registraron los fármacos administrados durante los mismos días de la administración de amikacina. Se consideró por lo menos una administración por 72 horas en el caso de antibióticos y dosis individuales en caso de fármacos distintos a antibióticos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, opioides, antiinflamatorios no esteroideos.

### C. Seguimiento

- Se realizó un seguimiento diario de los pacientes hasta el momento de su egreso de hospitalización, defunción ó traslado a áreas de cuidados críticos. Durante estos días se registraron los niveles de nitrógeno ureico (BUN), niveles de creatinina sérica, diuresis, tensión arterial, niveles de lactato, sodio urinario y densidad urinaria.
- **Choque:** se excluyeron durante el seguimiento los pacientes que presentaron tensión arterial menor de 90/60 acompañada de signos de hipoperfusión durante 4 horas, aquellos que requirieron la administración de aminas vasoactivas y aquellos con niveles de lactato mayor de 4mmol/L.

### D. Análisis Estadístico

- En base a la clasificación de AKIN se definieron grupos de pacientes con y sin falla renal, así como su subclasificación en AKIN1, AKIN2 y AKIN3 con los criterios previamente mencionados.
- Se utilizó la prueba de *t-student* para muestras independientes en caso de variables cuantitativas y la prueba de *Chi-cuadrada* para variables cualitativas, estableciendo límites de confianza del 95%.
- Una vez obtenidas las variables asociadas con la toxicidad por amikacina, se construyó un modelo de regresión lineal.
- Los datos obtenidos se expresan en medias aritméticas.

## 5.- RESULTADOS

---

Se incluyeron 131 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y recibieron tratamiento con amikacina un mínimo de 3 días consecutivos, en el periodo comprendido entre el 01 de junio y el 09 de septiembre de 2008.

La edad mínima fue de 17 años y la máxima de 87 años, con una media de 43.2 años. La división por sexos fue de 73 mujeres y 58 hombres. Se observó una prevalencia de obesidad de 29%. Las comorbilidades registradas fueron: diabetes mellitus en 14.5%, hipertensión arterial sistémica en 9.9%, tumores sólidos 16%, padecimientos reumatológicos 10.7%, enfermedad hepática 5.3%, padecimientos hematológicos 41.2%, infección por VIH/SIDA 6.1% (*Tabla 2*).

La distribución por los diferentes sectores de hospitalización se muestra en la *figura 4 y tabla 3*. Como puede observarse, el mayor número de pacientes se observó en el sector 10 de hospitalización, correspondiente al sector de hematología; mientras que el menor número de pacientes manejados con amikacina se observó en el sector 7 (geriatria).

La indicación más frecuente de tratamiento fue neutropenia grave y fiebre (37.4%), seguida por bacteremia por bacilos gran negativos (21.4%), neumonía intrahospitalaria ó asociada a cuidados de la salud (13.7%), sepsis grave (11.5%), sepsis abdominal (5.3%), colangitis (4.0%), infección de vías urinarias complicada (2.3%). Hubo un caso de tuberculosis multidrogaresistente (0.8%) que recibió 23 días de tratamiento con amikacina. Otros casos incluyeron peritonitis bacteriana espontánea, celulitis, absceso del psoas, hematoma infectado, bronquiectasias infectadas, pie diabético (*Tabla 3*).

El tratamiento se extendió desde 3 hasta 23 días, con una media de 4.69 días. En todos los pacientes la administración fue en una sola dosis intravenosa diaria. La dosis diaria varió de 250 a 1000mgs, con una media de 865mgs. La dosis total acumulada fue de 750 a 16,000mgs, con una media de 4060.5mgs. La dosis ajustada por kilogramo de peso fue de 5.97 a 22.2mg/kg, con una media de 13.55mgs/kg (*Tabla 4*).

El tratamiento más utilizado fue la combinación de vancomicina, carbapenémico y amikacina. En la tabla se especifican los antibióticos recibidos. La administración de otros medicamentos no antibióticos que pudiesen contribuir a la lesión renal fue baja como se muestra en la *tabla 5* y *figura 5*. El resto de medicamentos coadministrados que fueron registrados se muestra en la *tabla 6*.

La incidencia de lesión renal aguda de acuerdo a la clasificación AKIN fue de 22.1%, siendo esta subclasificada como 16% (21 pacientes) AKIN 1, 2.3% (3 pacientes) AKIN 2 y 3.8% (5 pacientes) AKIN 3.

La incidencia de lesión renal aguda definida por los criterios de RIFLE fue de 6.10%, sin embargo, se observó un 21.4% de pacientes incluidos en la categoría de riesgo. La distribución de acuerdo a esta clasificación fue: 28 pacientes en categoría de “riesgo” (21.4%), 5 pacientes en categoría de “lesión” (3.8%) y 5 pacientes en categoría de “falla” (3.8%).

Al comparar ambas clasificaciones se observó una concordancia del 100% para la categoría de falla renal más severa (AKIN 3 y “L” de RIFLE). La clasificación de RIFLE clasificó con mayor severidad 2 pacientes con lesión AKIN1 y agregó a la subclase en riesgo (“R”) hasta 10 pacientes clasificados como sin falla por AKIN. Estos pacientes fueron clasificados en mayor categoría de acuerdo al criterio de filtración glomerular estimado a partir de la fórmula MDRD. Los resultados de la tabla de concordancia se muestran en la *tabla 7*.

Se clasificó a los pacientes en grupos con y sin toxicidad renal de acuerdo a la clasificación de AKIN y se realizó el análisis de las diferentes variables. No se encontraron diferencias en la incidencia de toxicidad por sexos ó en pacientes mayores de 65 años. Se observó una menor incidencia de falla renal en pacientes con enfermedad reumatológica subyacente ( $p=0.048$ ), mientras que no se observaron diferencias en la incidencia de falla renal en pacientes con obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad hematológica. En las categorías de cáncer y enfermedad hepática se observaron únicamente 2 pacientes con toxicidad renal por amikacina y el análisis mediante la prueba exacta de Fisher no mostró diferencias significativas (*Ver tabla 8*).

En cuanto a los parámetros de laboratorio estudiados, se observó una mayor incidencia de lesión renal aguda en pacientes con niveles más bajos de albúmina sérica, con una media de 2.63mg/dL en el grupo sin toxicidad renal en comparación con una media de 2.11mg/dL en el grupo con toxicidad renal. Al realizar la diferenciación en subclases de AKIN, se encontró una media de 2.21mg/dL para AKIN 1, 1.60mg/dL para AKIN 2 y 2.02mg/dL para AKIN 3.

La comparación independiente de cada subclase de AKIN con el grupo de pacientes sin falla renal fue significativa ( $p < 0.05$ ), así mismo, los grupos AKIN 2 y AKIN 3 en conjunto tuvieron niveles más bajos de albúmina que aquellos en el grupo AKIN 1 (*Ver figura 8*).

Los niveles de calcio (corregidos para los niveles de albúmina sérica) fueron significativamente menores los pacientes con lesión renal aguda ( $p < 0.05$ ), con una media de 8.21mg/dL en el grupo sin falla renal contra 7.86mg/dL en el grupo con falla renal. Al realizar la división por subclases, aquellos con falla renal de mayor severidad (AKIN2 y AKIN3) tuvieron niveles significativamente menores de calcio sérico (media de 7.32mg/dL) en comparación con el grupo AKIN 1 (media de 8.06mg/dL) y con el grupo sin falla renal (media 8.21mg/dL).

Los niveles de sodio sérico fueron significativamente menores en los pacientes con falla renal (media de 135.4mEq/dL) en comparación con aquellos con falla renal (media de 137.1mEq/L), sin embargo, las medias de ambos grupos se mantuvieron en los rangos de la normalidad por lo que este hallazgo posiblemente tenga poca relevancia clínica (*tabla 10*).

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de falla renal de acuerdo a las dosis de amikacina administradas, su ajuste por peso, dosis acumulada, ni días de tratamiento. Así mismo, no hubo diferencias entre aquellos que recibieron la aplicación de amikacina entre las 12pm y las 8am en comparación con aquellos que la recibieron durante el día (*tabla 11*).

En relación a la coadministración de medicamentos, se encontró una aumentada de falla renal en aquellos que recibieron vancomicina ( $p=0.018$ ) y piperacilina/tazobactam ( $p=0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas A diferencia de otros estudios, no se encontró ninguna asociación con la administración de cefalosporinas, carbapenémicos, anfotericina B, fluconazol ó macrólidos. De la misma manera, no se encontraron asociaciones con la administración de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, opioides, diuréticos ó antagonistas de los receptores de angiotensina II (tabla 12).

En la *tabla 13* se muestran las variables asociadas significativamente con toxicidad renal por amikacina. Se estableció un punto de corte para las variables continuas (2.4mg/dL para albúmina y 8.0mg/dL para calcio), obteniendo los riesgos relativos de cada una de ellas. El uso concomitante de piperacilina/tazobactam confirmó un riesgo relativo de 1.46, los niveles de albúmina menores de 2.4mg/dL de 1.44, el uso concomitante de vancomicina de 1.26 y los niveles séricos de calcio menores de 8.0mg/dL de 1.22.

Se generó un modelo de regresión lineal con las variables: uso concomitante de vancomicina, uso concomitante de piperacilina/tazobactam, niveles séricos de albúmina, calcio y sodio. Dicho modelo se detalla en la *tabla 14*. Se encontró una asociación positiva y significativa entre el uso de vancomicina, piperacilina/tazobactam y la incidencia de falla renal. Los niveles más bajos de albúmina sérica se asociaron significativamente con el desarrollo de toxicidad renal por amikacina.

## 6.- DISCUSIÓN

---

La lesión renal aguda (previamente insuficiencia renal aguda) continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad debido a su alta incidencia y a la ausencia de tratamientos efectivos una vez que se presenta<sup>1,2</sup>. Previamente se ha mencionado la alta frecuencia de falla renal observada en pacientes hospitalizados en salas generales y de cuidados intensivos<sup>2,3</sup>. Los fármacos constituyen una de las etiologías más comunes en pacientes hospitalizados y de ellos, los aminoglucósidos están frecuentemente asociados con falla renal.

Estudios previos habían descrito la incidencia de lesión renal secundaria al uso de amikacina en porcentajes cercanos al 15%, sin embargo, las definiciones utilizadas son heterogéneas y, en general, con un umbral mayor al que se ha descrito actualmente<sup>1,2,3</sup>.

En este estudio, se ha demostrado que la falla renal secundaria al uso de amikacina es más frecuente de lo previamente estimado, una vez que se utilizan las definiciones actuales, tales como las clasificaciones de RIFLE y AKIN<sup>15,18</sup>. Ambas clasificaciones mostraron una incidencia mayor del 20% (incluyendo la categoría de riesgo de RIFLE). Si bien, en la mayoría de los casos, la elevación de creatinina sérica fue reversible, se ha demostrado que el desarrollo de lesión renal durante la hospitalización, incluso con elevaciones de creatinina en rangos de 0.3mg/dL impacta la mortalidad a largo plazo<sup>1</sup>. En este estudio el seguimiento ha sido muy corto para valorar las implicaciones en mortalidad a largo plazo.



No existe un consenso ó estudio demostrando la superioridad de alguna clasificación de falla renal sobre otra. En nuestro estudio se observó un umbral menor para la detección de falla renal mediante la clasificación de RIFLE, en particular al utilizar los criterios de tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD. Este “menor umbral” puede significar un error en esta clasificación, ya que se ha demostrado que las fórmulas que estiman la tasa de filtración glomerular no tienen buena correlación con la función renal real en casos de lesión renal aguda. Por tanto, es posible que en años próximos la tendencia sea utilizar con mayor frecuencia la clasificación AKIN.

Si bien en estudios previos se ha demostrado que los niveles altos de bilirrubina constituyen un factor de riesgo para falla renal<sup>45</sup>, en este estudio se excluyeron pacientes con elevación de bilirrubina a más de 4mg/dL y la incidencia de falla renal no se vio aumentada en aquellos pacientes con enfermedad hepática subyacente, apoyando el papel nefrotóxico de la bilirrubina.

Una vez demostrado que la incidencia de daño renal tóxico por amikacina persiste siendo elevada, deben revalorarse las indicaciones de este medicamento. Se ha demostrado su utilidad en pacientes inmunosuprimidos<sup>26,45</sup> que se presentan con cuadro de neutropenia grave y fiebre, así como en casos de bacteremia por gram negativos<sup>26</sup>; sin embargo, y como fue observado durante el estudio, existen otros padecimientos en que posiblemente no sea conveniente su uso dada la falta de evidencia a favor de su efectividad en contraste con una alta toxicidad renal, por ejemplo, en casos de neumonía intrahospitalaria ó sepsis grave sin bacteremia.

El principal enfoque actual para disminuir la mortalidad secundaria a la lesión renal aguda está dirigido a la prevención de la misma. Se han desarrollado nomogramas para el ajuste de la dosis de aminoglucósidos para la función renal<sup>42,43</sup>. En este estudio, en que las dosis se mantuvieron dentro de los límites propuestos, no repercutió en la incidencia de lesión renal. Así pues, la finalidad principal de este estudio, en adición a la valoración de la incidencia de falla renal con las nuevas definiciones, fue determinar posibles predictores de falla renal que permitan ajustar tempranamente las dosis del medicamento ó, idealmente, buscar una combinación diferente de fármacos. De forma interesante, y sin ser previamente reportado en la literatura, se observó la asociación del uso de piperacilina/tazobactam con el desarrollo de falla renal. No existe al momento algún mecanismo descrito, por lo que deberá corroborarse esta asociación en estudios posteriores.

La vancomicina es reconocida como un fármaco nefrotóxico, por lo que la observación de mayor toxicidad renal de la amikacina con la administración concomitante de este medicamento es lógica. Se desconoce si existe sinergismo ó si ambos fármacos producen daño por mecanismos fisiopatológicos distintos.

Previamente había sido descrito el papel de los niveles bajos de albúmina en el desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos<sup>20</sup>. Se ha propuesto que, a niveles más bajos existe una concentración mayor del fármaco libre y, por tanto, disponible para su unión en el túbulo proximal y la producción de daño renal. En este estudio se ha corroborado la asociación del nivel sérico de albúmina con el desarrollo de lesión renal aguda e incluso produciéndose una lesión más grave a niveles más bajos de albúmina.

Se ha demostrado en este estudio que los niveles bajos de calcio favorecen el desarrollo de lesión renal aguda<sup>47</sup>. Ha sido propuesto a partir de modelos animales, que el calcio compite con medicamentos aminoglucósidos por los sitios aniónicos del túbulo contorneado proximal, observándose que los niveles de calcio bajos permiten mayor unión del fármaco y en consecuencia mayor toxicidad. Otro mecanismo propuesto involucra la disminución de la secreción de paratohormona en pacientes con niveles normales de calcio, con la consecuente menor activación de cascadas involucradas en la producción de fosfolípidos, y por tanto, con menor unión de aminoglucósidos a la membrana tubular<sup>47</sup>.

El hallazgo de asociación con niveles “bajos” de sodio es clínicamente poco significativo debido a que la media de los pacientes se mantuvo dentro de los límites de la normalidad y la diferencia entre grupos fue menor de 2mEq/L.

Por el número de pacientes, no fue posible demostrar otras posibles asociaciones con medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ó los antagonistas del receptor de angiotensina II. No se corroboraron otros factores de riesgo evidenciados en algunos otros estudios como los niveles de hemoglobina, la edad y el papel protector de la ceftriaxona.

Una vez identificados estos factores de riesgo, restará corroborar los datos en estudios posteriores y, de encontrarse nuevamente estas asociaciones, se podrán desarrollar clasificaciones de riesgo para toxicidad renal por aminoglucósidos y posibles intervenciones en aquellos en alto riesgo.

## 7.- CONCLUSIONES

---

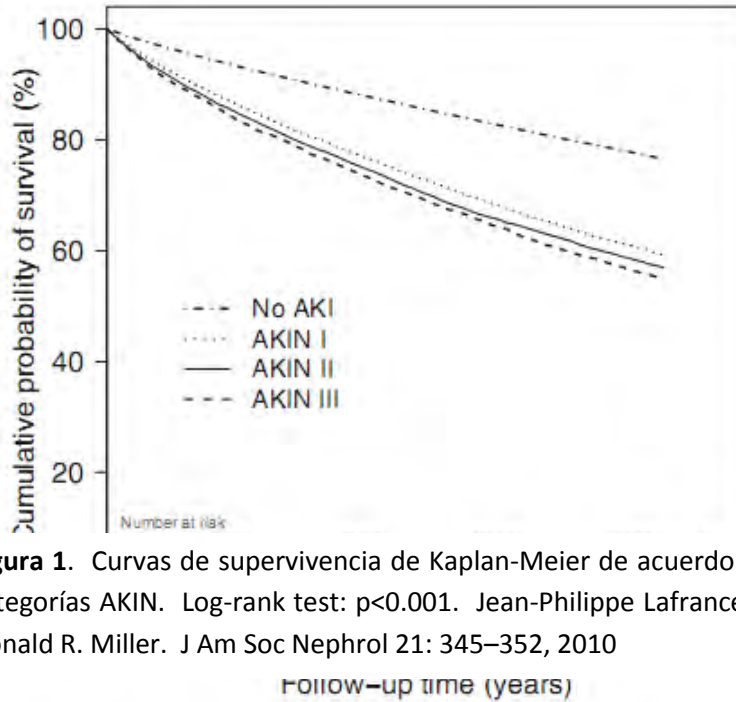
La incidencia de la lesión renal aguda inducida por aminoglucósidos está infraestimada debido a las definiciones previamente utilizadas. Se ha demostrado en este estudio que la incidencia permanece elevada y uno de cada cinco pacientes manejados con amikacina puede desarrollarla, aumentando la morbilidad y mortalidad del paciente a largo plazo, prolongando el tiempo de estancia hospitalaria y elevando los costos de la atención.

Ante la ausencia de intervenciones efectivas una vez desarrollado el daño renal, el enfoque actual es hacia la prevención del desarrollo del daño. Aquellos pacientes en que se administra concomitantemente vancomicina ó piperacilina/tazobactam tienen un mayor riesgo de falla renal, por lo que, de corroborarse en estudios posteriores, será recomendable utilizar otras combinaciones de antibióticos.

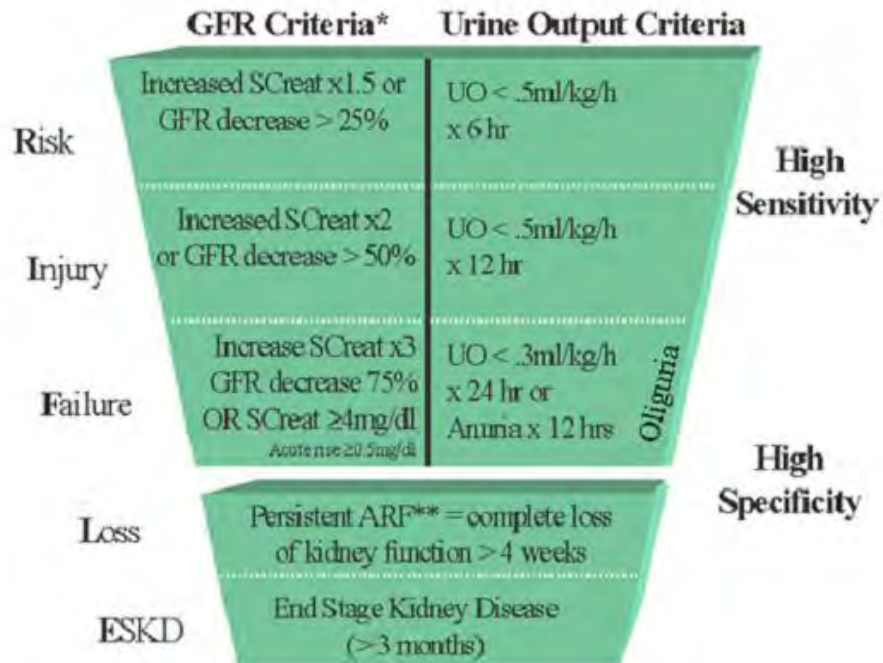
La presencia de niveles bajos de albúmina, así como los niveles bajos de calcio sérico, pueden constituir marcadores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda inducida por aminoglucósidos. Siendo previamente demostrada la asociación con hipoalbuminemia, se recomienda valorar juiciosamente el uso de fármacos aminoglucósidos en pacientes con niveles inferiores a 2.4mg/dL.

Tanto la clasificación de RIFLE como AKIN requieren continuar en evaluación en la práctica clínica. La clasificación de RIFLE puede llegar a sobreestimar la incidencia de falla renal debido a la inexactitud de las fórmulas de estimación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con lesión renal aguda. Posiblemente la clasificación AKIN pueda tener un mejor desempeño en la práctica clínica.

8.- ANEXOS



**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo a las categorías AKIN. Log-rank test:  $p < 0.001$ . Jean-Philippe Lafrance and Donald R. Miller. J Am Soc Nephrol 21: 345–352, 2010



**Figura 2.** Clasificación de RIFLE para lesión renal aguda. La clasificación incluye criterios separados para creatinina y gasto urinario. Bellomo et al. Crit Care 2004; 8(4):R204-212.

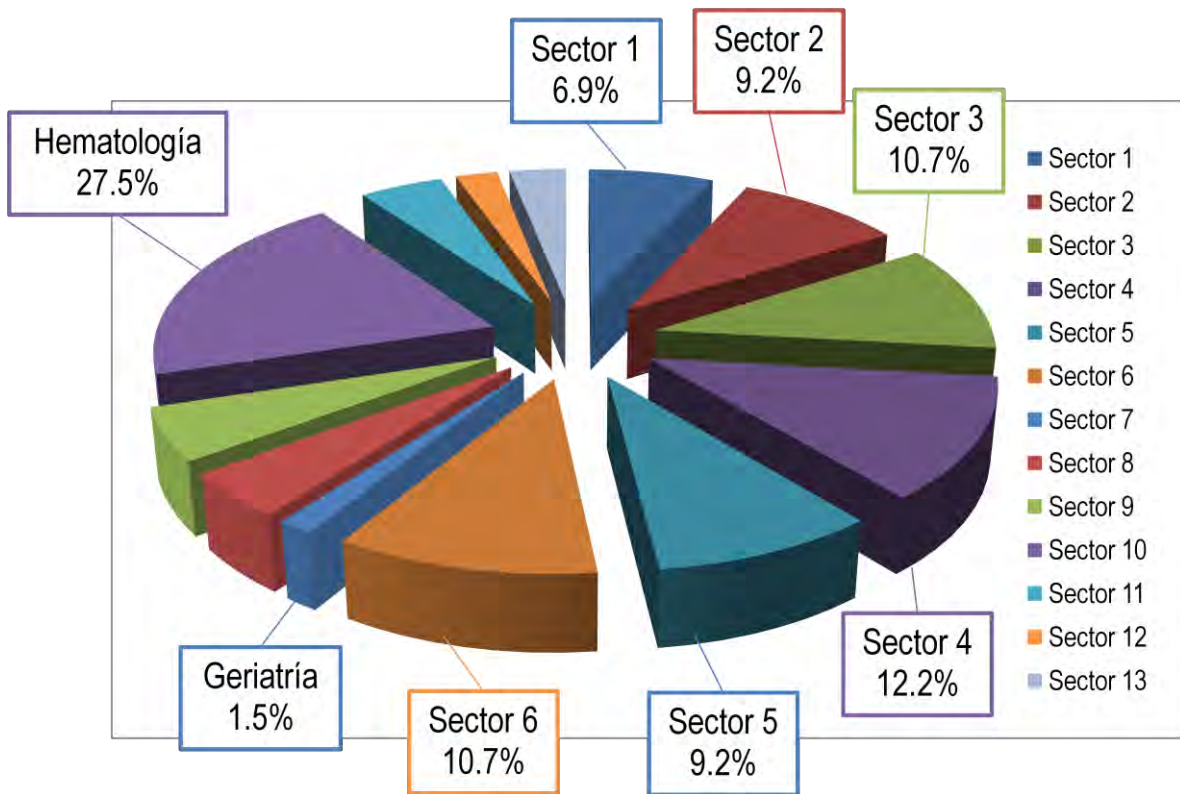
**Tabla 1. Clasificación de Lesión Renal Aguda (AKIN)**

Etapa	Criterios de creatinina sérica	Criterios de Gasto Urinario
1	Aumento de creatinina sérica igual ó mayor a 0.3mg/dL ó aumento igual o mayor a 150-200% (1.5-2 veces) el basal	Menos de 0.5mL/kg por hora por más de 6 horas
2	Aumento de creatinina sérica mayor de 200-300% (2-3 veces) del basal.	Menos de 0.5mL/kg por hora por más de 12 horas
3	Aumento de creatinina sérica a más de 300% (>3 veces) del basal (ó creatinina sérica igual ó mayor de 4mg/dL con un aumento agudo de al menos 0.5mg/dL)	Menos de 0.3mL/kg por hora por 24 horas ó anuria por 12 horas

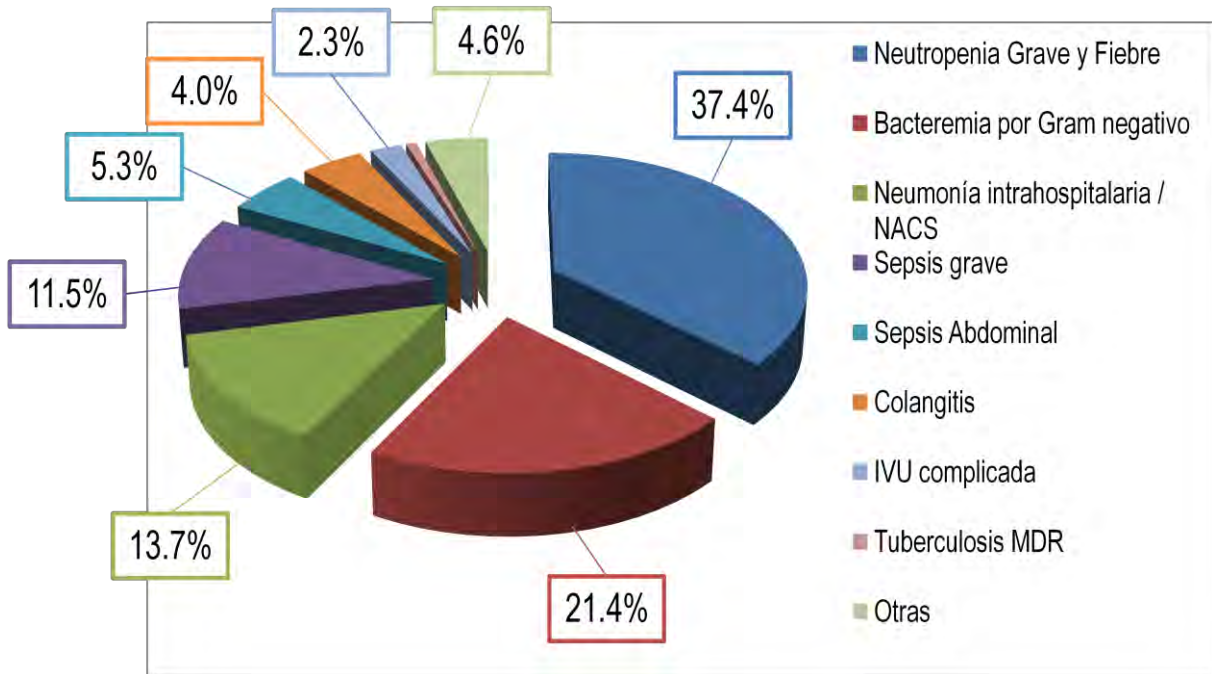
*Modificado de los criterios de RIFLE. Mehta et al. Crit Care 2005; 11(2):R31-39*

**Tabla 2. Características Basales de los Pacientes**

Variable	Número de pacientes	Porcentaje
Edad (años)	17-87 (43.2)	
Sexo (Femenino)	73	55.7%
Peso (kg)	35.5-118.0 (66.0)	
Obesidad (IMC>27)	38	29%
Diabetes	19	14.5%
Hipertensión	13	9.9%
Cáncer	21	16%
Enfermedad Reumatológica	14	10.7%
Enfermedad Hepática	7	5.3%
Enfermedad Hematológica	54	41.2%
VIH/SIDA	8	6.1%



**Figura 3.** Distribución de los pacientes manejados con amikacina en los sectores de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.



**Figura 4.** Indicaciones de tratamiento de los pacientes manejados con amikacina.

**Tabla 3.** Indicaciones de Tratamiento

Indicación	Número	Porcentaje
Neutropenia Grave y Fiebre	49	37.4%
Bacteremia por Gram negativo	28	21.4%
Neumonía intrahospitalaria / NACS	18	13.7%
Sepsis grave	15	11.5%
Sepsis Abdominal	7	5.3%
Colangitis	6	4.0%
IVU complicada	3	2.3%
Tuberculosis MDR	1	0.8%
Otras	6	4.6%



**Tabla 4. Especificaciones del tratamiento con amikacina**

Variable	
Días tratamiento	3-23 (4.69)
Dosis total	250-1000mgs (865mgs)
Dosis acumulada	750-16,000mgs (4060.5mgs)
Dosis por Kg de peso	5.97-22.2mg/kg (13.55mgs/kg)
Administración cada 24 horas	131 (100%)

**Tabla 5. Antibióticos administrados en conjunto con amikacina**

	Número	Porcentaje
Cefalosporinas	34	26%
Vancomicina	52	39.7%
Carbapenémicos	62	47.3%
Piperacilina/tazobactam	36	27.5%
Anfotericina b	1	0.8%
Fluconazol	4	3.1%
Macrólidos	11	8.4%

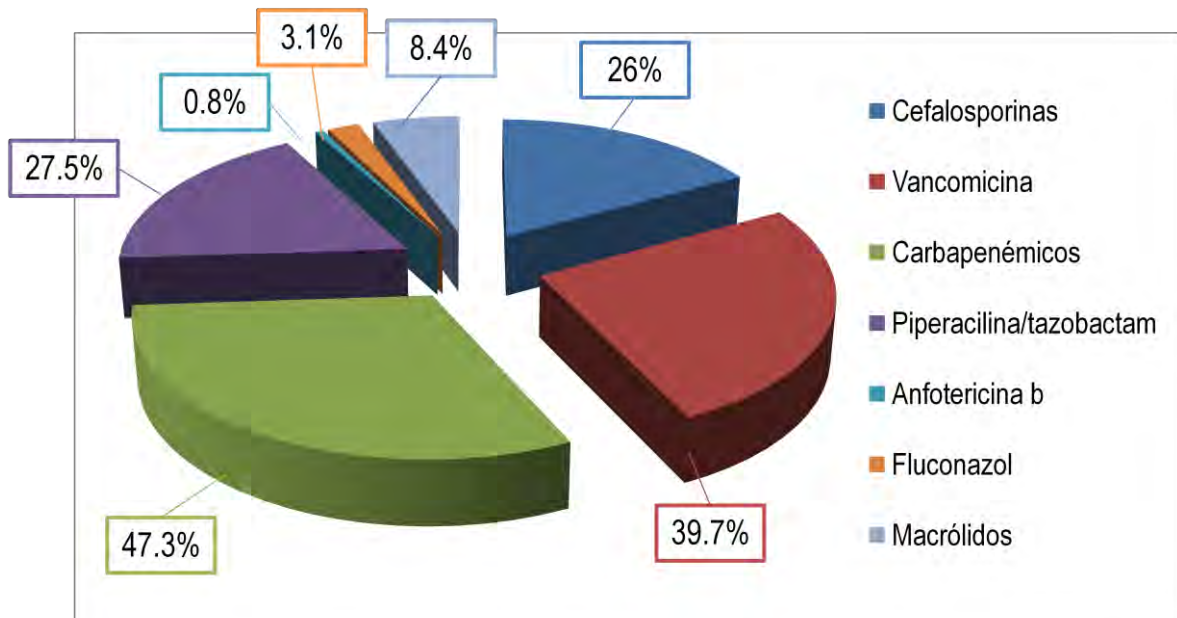
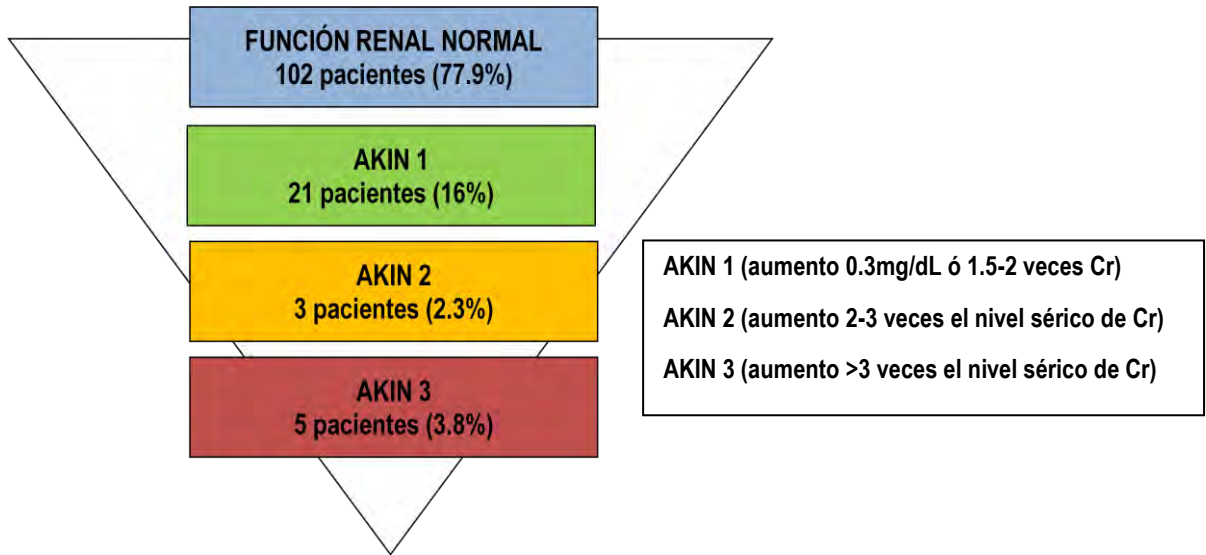


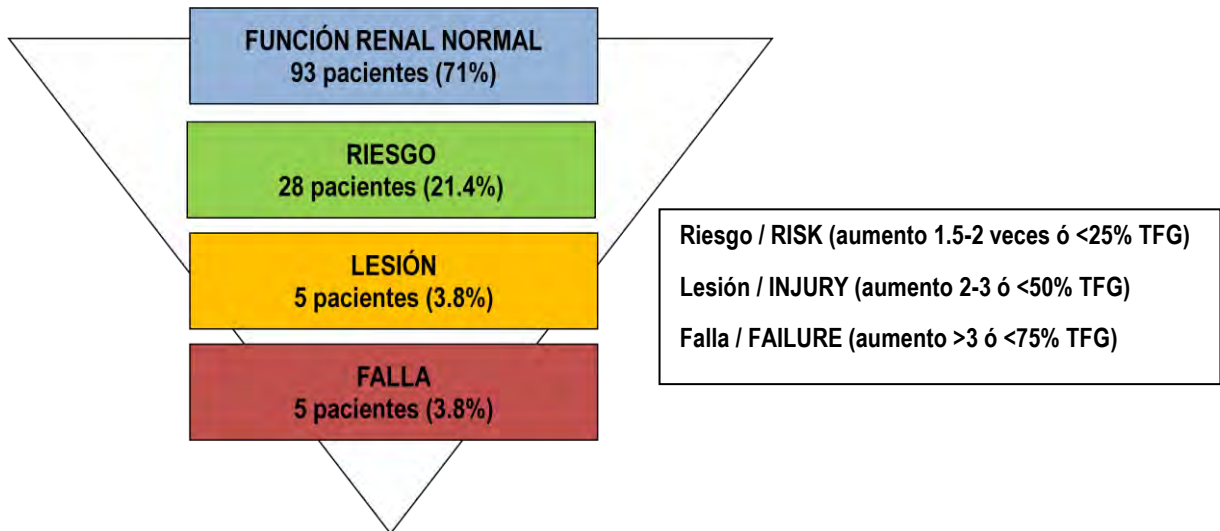
Figura 5. Antibióticos administrados en conjunto con amikacina.

Tabla 6. Otros Medicamentos Administrados Concomitantemente al Tratamiento con Amikacina

	Número	Porcentaje
IECA	8	6.1%
AINE	6	4.6%
ARA-II	1	0.8%
Diurético	10	7.6%
Opioides	5	3.8%



**Figura 6.** Incidencia de lesión renal aguda de acuerdo con la clasificación de AKIN.



**Figura 7.** Incidencia de lesión renal aguda de acuerdo con la clasificación de RIFLE.

Tabla 7. Tabla de concordancia entre las clasificaciones AKIN y RIFLE.

		RIFLE			
		Sin falla	Risk	Injury	Lesion
AKIN	Sin falla	92	10	0	0
	AKIN 1	1	18	2	0
	AKIN 2	0	0	3	0
	AKIN 3	0	0	0	5

Tabla 8. Análisis de Variables Demográficas y Comorbilidades

Variable	Sin Toxicidad Renal (N=102)	Con Toxicidad Renal (N=29)	Valor p	Riesgo Relativo
<b>Demográficas<sup>a</sup></b>	<b>No/Si</b>	<b>No/Si</b>		
Edad (>65años)	91/11	23/6	0.161	1.23 (0.85-1.77)
Sexo (M/F)	55/47	18/11	0.436	0.93 (0.78-1.11)
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>	<b>No/Sí</b>	<b>No/Sí</b>		
Obesidad (>30)	87/15	23/6	0.438	1.11 (0.83-1.48)
Diabetes	88/14	24/5	0.635	1.06 (0.80-1.42)
Hipertensión	94/8	24/5	0.135	1.30 (0.83-2.00)
Cáncer	83/19	27/2	0.160 <sup>b</sup>	0.83 (0.70-0.99)
Enf. Reumatológica	94/8	23/6	0.057 <sup>b</sup>	1.41 (0.88-2.23)
Enfermedad Hepática	97/5	27/2	0.650 <sup>b</sup>	1.10 (0.68-1.77)
Enf. Hematológica	57/45	20/9	0.207	0.89 (0.74-1.06)
VIH/SIDA	95/7	28/1	0.684	0.88 (0.67-1.17)

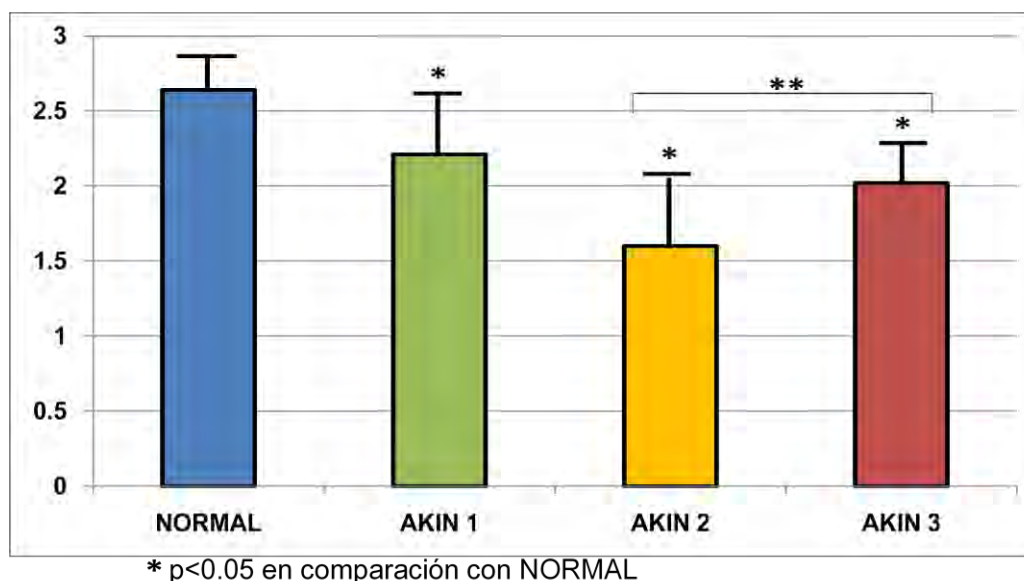
<sup>a</sup> Valores estimados mediante prueba de Chi cuadrada.

<sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher

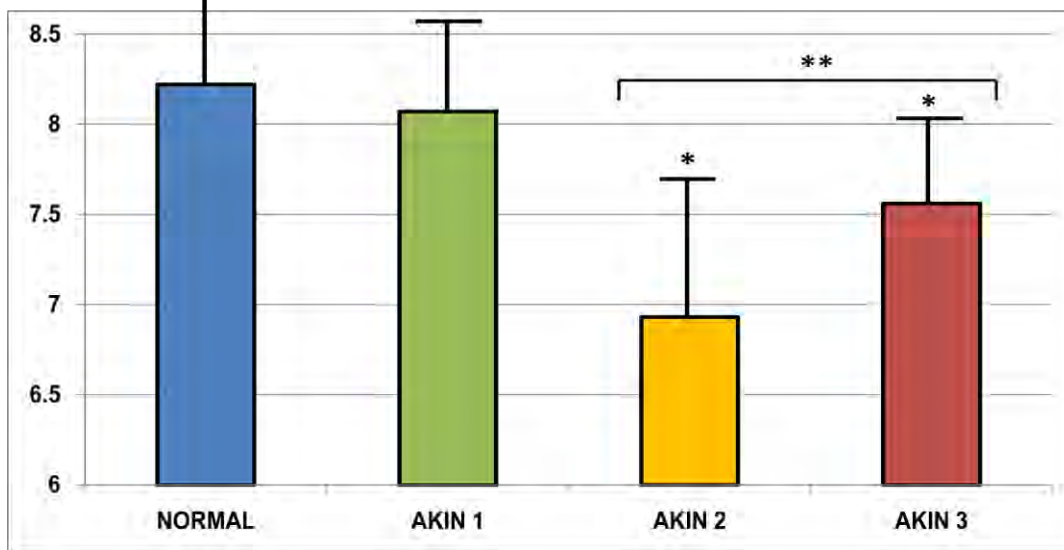
Tabla 9. Análisis de Variables de Laboratorio

Variable	Sin Toxicidad Renal (N=102)	Con Toxicidad Renal (N=29)	Valor p
Nivel de hemoglobina	9.62 ± 2.1	9.60 ± 1.8	0.959
Albúmina	2.63 ± 0.7	2.11 ± 0.6	<b>0.001*</b>
Nivel de Sodio	137.1 ± 3.6	135.4 ± 3.5	<b>0.030*</b>
Nivel de Potasio	3.73 ± 0.4	3.69 ± 0.5	0.670
Nivel de Cloro	105.8 ± 5.3	105.6 ± 5.0	0.827
Nivel de Calcio	8.21 ± 0.7	7.86 ± 0.7	<b>0.022*</b>
Nivel de Fósforo	3.35 ± 0.9	3.36 ± 1.0	0.966
Nivel de Magnesio	1.88 ± 0.3	1.92 ± 0.2	0.521
Nivel de CO <sub>2</sub>	23.2 ± 3.1	23.5 ± 3.1	0.670
Bilirrubina Total	1.69 ± 2.1	1.73 ± 2.0	0.928

El análisis se realizó con prueba de t-student para muestras independientes.



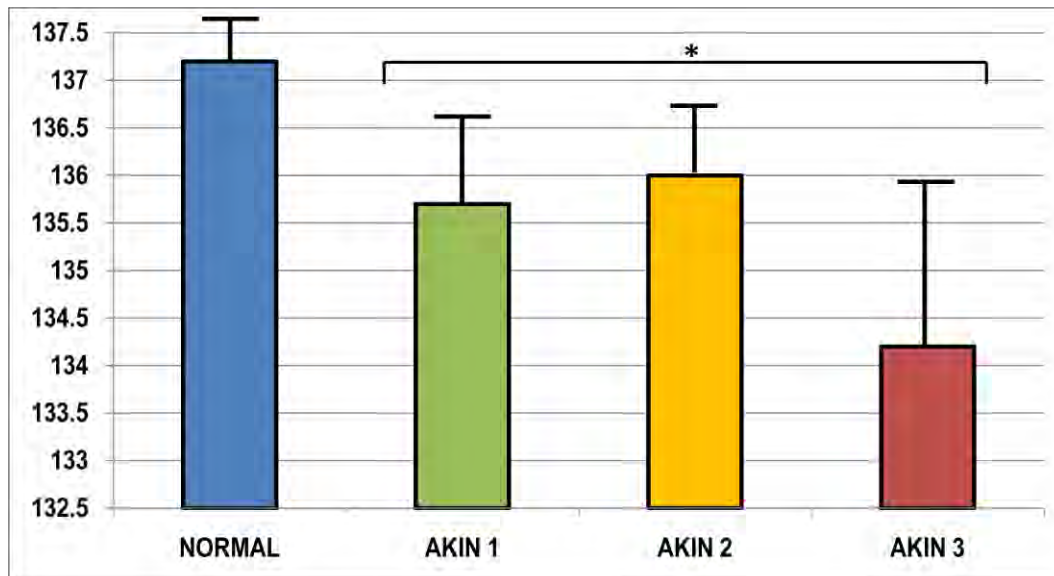
**Figura 8.** Niveles de albúmina en las subclases de AKIN. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos con lesión renal y los pacientes sin lesión renal. Así mismo, en las subclases 2 y 3 se observaron niveles significativamente menores de albúmina sérica.



\*  $p < 0.05$  en comparación con NORMAL

\*\* $p < 0.05$  en comparación con NORMAL y AKIN1

**Figura 9.** Niveles de calcio corregido en las distintas subclases de lesión renal. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos con y sin falla renal. Así mismo, aquellos con falla renal de mayor severidad presentaban niveles de calcio más bajos al inicio del tratamiento.



\*  $p < 0.05$  en comparación con NORMAL

**Figura 10.** Niveles séricos de sodio en las distintas subclases de lesión renal. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin falla global.

Tabla 10. Análisis de Variables del Tratamiento con Amikacina

Variable	Sin Toxicidad Renal (N=102)	Con Toxicidad Renal (N=29)	Valor p
Días de tratamiento <sup>a</sup>	4.63	4.93	0.582
Dosis acumulada <sup>a</sup>	4114.7	3865.5	0.597
Dosis por kg de peso <sup>a</sup>	14.8	13.9	0.095
Hora administ. (8-24/24-8) <sup>b</sup>	84/18	21/8	0.236

<sup>a</sup> Estimado mediante prueba de t-student

<sup>b</sup> Estimado mediante prueba de Chi cuadrada

Tabla 11. Análisis de Variables de Fármacos Coadministrados con Amikacina

Variable	Sin Toxicidad Renal (N=102)	Con Toxicidad Renal (N=29)	Valor p	Riesgo Relativo
<b>Antibióticos<sup>a</sup></b>	<b>No/Sí</b>	<b>No/Sí</b>		
Cefalosporinas	73/29	24/5	0.225	0.88 (0.74-1.06)
Vancomicina	67/35	12/17	<b>0.018*</b>	<b>1.26 (1.02-1.57)</b>
Carbapenémicos	51/51	18/11	0.251	0.90 (0.75-1.08)
Piperacilina/tazobactam	81/21	14/15	<b>0.001*</b>	<b>1.46 (1.10-1.95)</b>
Anfotericina b	101/1	29/0	NE	NE
Fluconazol	98/4	29/0	NE	NE
Macrólidos	93/9	27/2	0.544 <sup>b</sup>	0.95 (0.71-1.27)
<b>Otros fármacos<sup>a</sup></b>	<b>No/Sí</b>	<b>No/Sí</b>		
IECA	97/5	26/3	0.374 <sup>b</sup>	1.26 (0.73-2.18)
AINE	97/5	28/1	0.602 <sup>b</sup>	0.93 (0.64-1.35)
ARA-II	102/0	29/0	NE	NE
Diurético	96/6	25/4	0.227 <sup>b</sup>	1.32 (0.80-2.21)
Opioides	97/5	29/0	0.586 <sup>b</sup>	NE

<sup>a</sup> Estimados mediante prueba de Chi cuadrada

<sup>b</sup> Estimados mediante prueba exacta de Fisher

<sup>NE</sup> No evaluable dado que no se encontraron casos de falla renal

Tabla 13. Factores de Riesgo para Toxicidad Renal por Amikacina

Factor de Riesgo	Riesgo Relativo de Falla Renal
Uso concomitante de vancomicina	1.26 (1.02-1.55)
Uso concomitante de piperacilina/tazobactam	1.46 (1.10-1.95)
Nivel sérico de Albúmina <2.4mg/dL	1.44 (1.17-1.75)
Nivel sérico de Calcio <8.0mg/dL	1.22 (1.01-1.53)

Tabla 14. Modelo de Regresión Lineal

Variable	Coficiente	T	p	IC al 95%
Vancomicina	-0.193	2.415	0.017	0.029 a 0.297
Piperacilina/tazobactam	0.269	3.413	0.001	0.105 a 0.396
Sodio sérico	-0.156	-1.953	0.053	-0.035 a 0.000
Albúmina sérica	-0.466	-2.780	0.006	-0.248 a -0.042
Calcio sérico	-0.300	-0.311	0.756	-0.124 a 0.090



## 9.- BIBLIOGRAFÍA

---

1. Jean-Philippe Lafrance and Donald R. Miller. *Acute Kidney Injury Associates with Increased Long-Term Mortality*. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 345–352.
- 2.- Uchino S. et al. *BEST KIDNEY. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. JAMA 2005; 294(7): 813-818.
3. Waikar SS, Wald R, Chertow GM, Curhan GC, Winkelmayer WC, Liangos O, Sosa M-A, Jaber BL: *Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes For Acute Renal Failure* . J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1688–1694.
- 4.- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. *Acute Renal Failure*. Lancet 2005; 365: 417-30.
- 5.- Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. *Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction*. Arch Intern Med 2008; 168: 609–616.
- 6.- Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. *Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction*. Arch Intern Med 2008; 168: 987–995.
- 7.- Gupta R, Gurm HS, Bhatt DL, Chew DP, Ellis SG. *Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality*. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 64: 442–448.

- 8.- Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, Arraiz G, Angoli L, Castriota F, Bernardi G, Sansa M, De Servi S, Pitscheider W, Danzi GB, Reimers B, Klugmann S, Zaninotto M, Ardissino D. *Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality.* J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9: 375–381.
9. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. *Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery.* Circulation 2009; 119: 2444–2453.
10. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, Stegeman CA. *Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and longterm survival.* J Am Soc Nephrol 2005; 16: 195–200.
- 11.- Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Feringa HH, Bax JJ, Dunkelgrün M, van Gestel YR, van Domburg RT, Poldermans D. *Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher long-term mortality.* Am J Kidney Dis 2007; 50: 219–228.
- 12.- Raghavan Murugan, Vijay Karajala-Subramanyam, Minjae Lee, Sachin Yende, Lan Kong, Melinda Carter, Derek C. Angus and John A. Kellum, on behalf of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Investigators. *Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival.* Kidney International 2010; 77, 527–535.
- 13.- Bellomo, R., Kellum, J. & Ronco, C. *Acute renal failure: time for consensus.* Intensive Care Med 2001; 27: 1685–1688.
- 14.- Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. & Bates, D. *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients.* J Am Soc. Nephrol 2005; 16, 3365–3370.

- 15- Bellomo R; Ronco C; Kellum JA; Mehta RL; Palevsky P. *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care 2004; 8(4):R204-12.
- 16.- Ricci, Z., Cruz, D. & Ronco, C. *The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review*. Kidney Int 2008; 73, 538–546.
- 17.- Bagshaw, s. M. et al. *A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury*. Nephrol Dial Transplant 2009; 24, 2739–2744.
- 18.- Mehta RL; Kellum JA; Shah SV; Molitoris BA; Ronco C; Warnock DG; Levin A. *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care 2007; Mar 1;11(2):R31-39.
- 19.- Joannidis, M. et al. *Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database*. Intensive Care Med 2009; 35:1692–1702.
- 20.- Gamba G. *Low serum albumin and the increased risk of amikacin nephrotoxicity*. Rev Invest Clin 1990; 42(3):204-209.
21. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. *Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study*. Am J Med 1983; 74: 243–248.
- 22.- Vandewalle, A., N. Farman, J. P. Morin, J. P. Fillastre, P. Y. Hatt, and J. P. Bonvalet. *Gentamicin incorporation along the nephron: autoradiographic study on isolated tubules*. Kidney Int 1981; 19:529–539.
- 23.- Sandoval, R., J. Leiser, and B. A. Molitoris. *Aminoglycoside antibiotics traffic to the Golgi complex in LLC-PK1 cells*. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 167–174.

24.- Silverblatt, F. J., and C. Kuehn. *Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubule cell*. *Kidney Int* 1979; 15:335–345.

25.- Begg, E. J., and M. L. Barclay. *Aminoglycosides—50 years on*. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:597–603.

26.- Gilbert, D. N. 1995. *Aminoglycosides*, p. 279–306. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, and R. Dolin (ed.), *Principles and practice of infectious diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone, New York, N.Y.

27. Chiu, P. J. S., G. H. Miller, J. F. Long, and J. A. Waitz. *Renal uptake and nephrotoxicity of gentamicin during urinary alkalinization in rats*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1979; 6:317–326.

28.- Moestrup, S. K., S. Cui, H. Vorum, C. Bregengard, S. E. Bjorn, K. Norris, and E. I. Christensen. *Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalin mediates uptake of polybasic drugs*. *J Clin Invest* 1995; 96:1404–1413.

29.- Giuliano, R. A., G. A. Verpooten, L. Verbist, R. Wedeen, and M. E. De Broe. *In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats*. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236:470–475.

30.- Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. *Once daily aminoglycoside therapy: is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored?* *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:89–98.

31.- Van Bambeke, F., P. M. Tulkens, R. Brasseur, and M.-P. Mingeot-Leclercq. *Aminoglycoside antibiotics induce aggregation but not fusion of negatively-charged liposomes*. *Eur J Pharmacol* 1995; 289:321–333.

32.- Hostetler, K. Y., and L. B. Hall. *Aminoglycoside antibiotics inhibit lysosomal phospholipase A and C from rat liver in vitro*. *Biochim Biophys Acta* 1982; 710:506–509

- 33.- Hishida, A., T. Nakajima, M. Yamada, A. Kato, and N. Honda. *Roles of hemodynamic and tubular factors in gentamicin-mediated nephropathy*. *Renal Fail* 1994; 16:109–116.
- 34.- Elliott, W. C., D. C. Houghton, D. N. Gilbert, J. Baines-Hunter, and W. M. Bennett. *Gentamicin nephrotoxicity. I. Degree and permanence of acquired insensitivity*. *J Lab Clin Med* 1982; 100:501–512.
- 35.- De Broe, M. E., G. J. Paulus, G. A. Verpooten, F. Roels, N. Buysens, R. Wedeen, and P. M. Tulkens. *Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney*. *Kidney Int* 1984; 25:643–652.
- 36.- Gilbert, D. N. *Editorial response: meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides*. *Clin Infect Dis* 1997; 24:816–819.
- 37.- Beauchamp, D., C. Guimont, L. Grenier, M. LeBrun, D. Tardif, P. Gourde, M. G. Bergeron, L. Thilbault, and G. Labrecque. *Time-restricted feeding schedules modify temporal variation of gentamicin experimental nephrotoxicity*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1468–1474.
- 38.- Prins, J. M., G. J. Weverling, R. J. van Ketel, and P. Speelman. *Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients*. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:106–111.
- 39.- Elliott, W. C., and D. S. Patchin. *Effects and interactions of gentamicin, polyaspartic acid and diuretics on urine calcium concentration*. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273:280–284.

- 40.- Gilbert, D. N., C. A. Woods, S. J. Kohlhepp, P. W. Kohnen, D. C. Houghton, H. C. Finkbeiner, and W. M. Bennett. *Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity*. J Infect Dis 1989; 159:945–953.
- 41.- Hulka, G. F., J. Prazma, R. E. Brownlee, S. Pulver, and H. C. Pillsbury. *Use of poly-L-aspartic acid to inhibit aminoglycoside cochlear ototoxicity*. Am J Otol 1993; 14:352–359.
42. - Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. *Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:650–5.
- 43.- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, eds. *Sanford guide to antimicrobial therapy*. 28th ed. Vienna, Virginia: Antimicrobial Therapy, 1998:117.
- 44.- Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. *Once daily aminoglycoside therapy: is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored?* Clin Pharmacokinet 1999; 36:89–98.
- 45.- Cabrera, J. *Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis*. Gastroenterology 1982; 82:97-102.
- 46.- Hughes, W. et al. *IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34:730-51.
- 47.- Weinberg, JM. *The role of cell calcium overload in nephrotoxic renal tubular cell injury*. Am J Kidney Dis 1986; 8(5):284-91.