

11227
201. 11

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



TOXICIDAD RENAL POR AMIKACINA EN PACIENTES
CON HEPATOPATIA CRONICA

V.B.
[Signature]
[Signature]

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 E L D O C T O R :
J O R G E E D U A R D O C O R T E S F R A N C O

Títular del Curso: Dr. Ezequiel López Amor
Asesor de Tesis: Dr. David Kershenobich S.
Jefe de Enseñanza: Dr. Ruben Lisler

**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.

INDICE

INTRODUCCION.....	6
1. Las infecciones en el cirrótico.....	6
2. La Amikacina.....	10
3. Toxicidad renal por aminoglucósidos en cirróticos.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	21
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

INTRODUCCION

I. LA HEPATOPATIA CRONICA Y LAS INFECCIONES

Los pacientes con hepatopatía crónica tienen un riesgo elevado de desarrollar infecciones, principalmente por gram-negativos, las cuales suelen ser graves y en muchos casos constituyen la causa de su muerte (1). En un estudio clásico sobre la historia natural de la cirrosis hepática, Ratnoff y Patek en 1942 encontraron que el 14.5% de los 386 pacientes estudiados presentaron algún tipo de infección detectada clínicamente (2). En este grupo, las infecciones más comunes fueron bronconeumonía y lo que ellos llamaron peritonitis no tuberculosa. Los estudios más recientes se han enfocado, casi todos ellos, al estudio de entidades específicas, particularmente a la peritonitis espontánea, probablemente la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes con cirrosis. Kline et al (3), Le Carrer et al (4) y Pinzello et al (5) han reportado que esta entidad complica el curso de la cirrosis en 16-50% de los casos, muchos de ellos asintomáticos al momento del diagnóstico.

En nuestro medio, en un estudio realizado en los meses de agosto a noviembre de 1987 en el servicio de Urgencias del INNSZ, se analizaron los 251 pacientes que ingresaron a este servicio (6). De ellos, 36 (14.34%) eran cirróticos de distintas etiologías, y las entidades que motivaron su

ingreso fueron hemorragia del tubo digestivo alto en 18 (50%) y complicaciones infecciosas en 14 (38.8%). Estas últimas incluían a 5 pacientes con peritonitis espontánea, 4 con pielonefritis, 1 con neumonía, 1 con celulitis en el pie, 1 con gastroenteritis, 1 con absceso intraabdominal y 1 con colangitis.

La razón por la cual los pacientes con hepatopatía crónica, y específicamente con cirrosis hepática tienden a desarrollar complicaciones infecciosas con una frecuencia más elevada que la de la población general, y el por que estas infecciones son habitualmente más graves, ha sido ampliamente estudiada, si bien no del todo aclarada. Desde 1950, Whipple y Harris (7) postularon que los microorganismos pobladores del intestino eventualmente invaden la circulación portal de los sujetos normales, pero son eliminados por el sistema retículo-endotelial del hígado. De acuerdo a su hipótesis, cuando existe daño hepático avanzado, esta invasión resulta en una diseminación sistémica, debida a la incapacidad del hígado para controlarla. Aunque algunos investigadores han confirmado la invasión de microorganismos de la flora normal del intestino a la circulación portal de sujetos normales (8), estudios posteriores no han podido confirmar que esta hipótesis sea cierta (9-11), al menos no en sujetos normales. Sin embargo, esto no descarta la posibilidad de que suceda en sujetos con cirrosis.

La misma controversia existe en cuanto a la presencia de endotoxinas, un componente tóxico de la pared celular de los microorganismos gram-negativos, en el sistema porta de pacientes con cirrosis hepática: mientras Jacob et al (12) y Prytz et al (13) sostienen la hipótesis, de acuerdo a sus hallazgos, del paso de endotoxinas a la circulación portal y que son pobremente depuradas por el deficiente sistema retículo-endotelial del hígado cirrótico, Fulewider y colaboradores (14) no pudieron confirmar la presencia de endotoxemia en sujetos con cirrosis.

Existen también estudios que, en forma indirecta, sugieren que existe paso de bacterias al sistema porta y que no son depuradas por el hígado. Así lo muestra Triger (15), al encontrar niveles elevados de anticuerpos contra *E. coli* y *Bacteroides* en pacientes con enfermedad hepática, comparados con los sujetos normales. Este autor concluye que el hígado es incapaz de secuestrar estos antígenos provenientes del intestino y por tanto están "disponibles" para desencadenar la formación de anticuerpos.

La segunda parte de la teoría de Whipple y Harris es que el sistema retículo-endotelial, concentrado en su mayor parte en el hígado, cumple en forma deficiente su función depuradora en los pacientes cirróticos. Rutenburg et al (16) inyectaron por vía intravenosa bacterias marcadas con 131 I a un grupo de ratas cirróticas y a otras normales. Aunque las bacterias desaparecieron de la circulación tan rápido en un

grupo como en el otro, en las ratas cirróticas las bacterias permanecieron viables por un tiempo más prolongado, sugiriendo una actividad bactericida deficiente en este grupo. En estudios con daño hepático inducido por alcohol, se ha encontrado también que la función del sistema retículo-endotelial se encuentra deprimida (17-19). Más aún, se ha sugerido que las endotoxinas que no son depuradas adecuadamente por las células del sistema retículo-endotelial hepático (células de Kupffer), las cuales sufren el daño inicial por agresores como alcohol o virus de hepatitis, juegan un papel importante en el daño a los hepatocitos y en la génesis de la cirrosis misma (20).

En relación con esta función deficiente de las células de Kupffer, se ha dicho que su incapacidad para secuestrar los antígenos provenientes del intestino que entonces pasan a la circulación general para desencadenar la formación de anticuerpos (15), es causante, al menos en parte, de la hiperglobulinemia que acompaña a la cirrosis. Bjorneboe (21) reportó un incremento en los niveles de inmunoglobulinas circulantes en pacientes cirróticos después de realizarles un puente porto-cava, apoyando así esta hipótesis.

Existen también defectos en los mecanismos sistémicos de defensa en los pacientes cirróticos. Brayton (22) encontró que el alcohol etílico produce un defecto en la movilización de polimorfonucleares hacia zonas lesionadas de la piel de sujetos normales, sin afectar la capacidad

fagocítica o bactericida de los mismos. Este fenómeno no se encontró en pacientes cirróticos. Sin embargo, De Meo (23) encontró un defecto en la quimiotaxis de polimorfonucleares en sujetos con cirrosis alcohólica que corregía con la administración de suero normal; además, encontró niveles disminuidos de complemento hemolítico y C3. Bailey y colaboradores (24) documentaron, en pacientes con falla hepática fulminante, la existencia de un factor circulante responsable de este efecto inhibitorio, el cual es termoestable, soluble en agua y de bajo peso molecular.

Todos estos elementos, resumidos en la figura 1, intentan explicar el complejo mecanismo por el cual los pacientes cirróticos tienen un mayor riesgo de padecer procesos infecciosos que, por otra parte, son habitualmente graves. Esto hace necesario su manejo oportuno y adecuado. Como ya se mencionó, las bacterias gram negativas tienen un papel protagónico en la génesis de estas infecciones, por lo que frecuentemente estos pacientes son tratados con algún aminoglucósido.

II. LA AMIKACINA

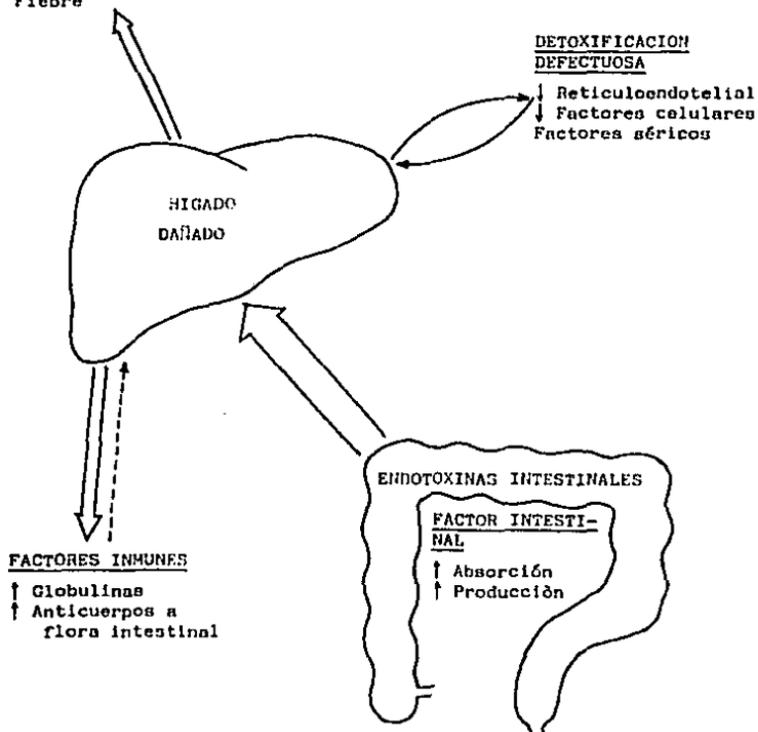
La amikacina es el único aminoglucósido utilizado en nuestro Instituto desde 1981 (25), excepto en situaciones individuales. Este antibiótico semisintético, sintetizado por primera vez en 1972 por Kawaguchi y colaboradores (26), tiene actividad antimicrobiana fundamentalmente contra

FIGURA 1

Factores que intervienen en la gènesis de infecciones en el cirrótico

EFFECTOS EXTRAHEPATICOS

Riñón
Coagulación
Corazón
Fiebre



bacilos gram-negativos y, en conjunto con las penicilinas, contra algunas especies de estafilococo (27). Su mecanismo de acción es la unión a la fracción ribosomal 30S, inhibiendo la formación de proteínas. Su absorción es prácticamente nula por tubo digestivo, por lo que su administración es por vía parenteral. Los aminoglucósidos en general se unen a proteínas en la sangre en un 0-30% del nivel total en suero (28-30), pero no existen datos particulares para la amikacina. Los aminoglucósidos no son metabolizados por el organismo humano (31). La mikacina se elimina por riñón, principalmente por filtración glomerular; en las priemras 24 hrs después de su administración se ha eliminado la mayor parte de la dosis administrada (32).

Como todos los aminoglucósidos, la amikacina puede dar lugar a toxicidad en oído y riñón. La primera puede ser tanto auditiva como vestibular y es irreversible. Su incidencia es baja, aproximadamente 0.5% (31) en su forma clínicamente evidente, esto es, manifestada con sordera (toxicidad auditiva) y/o náusea, vómito, vértigo y nistagmus (toxicidad vestibular). La forma subclínica, evidente sólo por audiometría, es más frecuente, aproximadamente 3-5% (33).

La incidencia reportada de daño renal por aminoglucósidos distintos es de 8-28% de la población general, dependiendo, en general, de la definición de nefrotoxicidad empleada en cada estudio y la forma de

detección de la misma (33, 34). Existen pocos estudios que comparen a los distintos aminoglucósidos entre sí, pero la amikacina parece ser menos nefrotóxica que la gentamicina (34). La falla renal clínicamente evidente, con disminución de la filtración glomerular, es generalmente un evento tardío (36, 37). El daño es inicialmente en túbulo proximal, manifestado en forma temprana como enzimuria: a las 24 hrs de la administración de algún aminoglucósido se pueden detectar niveles elevados de enzimas lisosomales y de la membrana de las células tubulares en orina (38).

Probablemente el mejor marcador del daño tubular renal incipiente sea la β_2 -microglobulina, un componente del complejo de las moléculas clase I de histocompatibilidad y, por tanto, presente en todas las células nucleadas del organismo. Al morir las células, la β_2 -microglobulina es liberada de la membrana y, tratándose de una molécula de bajo peso molecular, se elimina por filtración glomerular. La mayor parte de ella se reabsorbe y se cataboliza en el túbulo contorneado proximal, con pérdidas urinarias menores de 1 mg/día (39). Schentag y Plaut (40) han estudiado los patrones de excreción de la β_2 -microglobulina en pacientes tratados con aminoglucósidos. Estos autores reportan que los niveles urinarios de la proteína mencionada se elevan dentro de las primeras 48hrs de administración de alguno de los aminoglucósidos y esto precede en todos los casos a la elevación de creatinina por 2-7 días. Sin embargo, no todos los casos en que se eleva la β_2 -microglobulina son seguidos

por una elevación de creatinina, y menos aún de acumulación tisular renal de la droga. éste último, el marcador más específico de toxicidad renal por aminoglucósidos (36). Schentag y Plaut concluyen que, aunque poco específico para daño por aminoglucósidos, la elevación temprana de β_2 -microglobulina urinaria es un marcador sensible de cualquier tipo de daño tubular.

III. NEFROTOXICIDAD POR AMIKACINA EN CIRROTICOS

Aunque la nefrotoxicidad por amikacina es, en la mayoría de los casos, subclínica, y cuando tiene manifestaciones evidentes es, habitualmente, reversible (36), se ha prestado particular atención a la identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación. Distintos autores (41-43) han señalado como factores predisponentes a la edad avanzada, sexo femenino, diabetes mellitus, hipokalemia, acidosis, niveles basales y/o pico elevados de la droga en sangre, dosis total del medicamento, duración del tratamiento, deshidratación, estado de choque y la administración conjunta de otros medicamentos, principalmente cefalotina, clindamicina, furosemida y anfotericina B. Recientemente, en la población de nuestro Instituto, encontramos como factores de riesgo a la edad avanzada, sexo masculino e hipoalbuminemia, ésta última, hasta entonces no reconocida como factor de riesgo (44).

Entre las enfermedades asociadas con un mayor riesgo de nefrotoxicidad, la que más atención ha recibido recientemente es la hepatopatía crónica. Los estudios realizados hasta ahora, sugieren una mayor incidencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos en los pacientes con hepatopatía (43,45,46).

Moore et al (43) en un estudio diseñado para identificar los factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, realizaron un análisis multivariado de los expedientes de 214 pacientes incluidos en dos protocolos previos utilizando gentamicina y tobramicina. Sus resultados indican que una disminución de la depuración calculada de creatinina, la elevación de los niveles pico del aminoglucósido en sangre, la edad avanzada, el sexo femenino el estado de choque y la enfermedad hepática, son los factores asociados al desarrollo de toxicidad renal. En este estudio, Moore sugiere una fórmula para cuantificar el riesgo de un paciente determinado para desarrollar nefrotoxicidad; la fórmula incluye todos estos factores, atribuyéndoles valores según la fuerza de la asociación con la toxicidad. Este estudio, sin embargo, no aporta más datos sobre los pacientes con hepatopatía en particular.

Dos años después, los mismos autores (45) reportan un estudio retrolectivo con 29 pacientes con hepatopatía de distintas etiologías y 91 controles, tratados todos ellos

con tobramicina/naftilina o con cefotaxima. En este reporte, la incidencia de toxicidad por tobramicina en el grupo total es muy elevada (41%). Al separar a los pacientes en aquellos con hepatopatía y los controles, encuentran una incidencia de 73% en los hepatópatas tratados con el aminoglucósido y 34% en los controles. La incidencia tan elevada de toxicidad en ambos grupos podría deberse a que no excluyeron a los pacientes en estado de choque. Como se mencionó previamente, el estado de choque es un factor de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad por aminoglucósidos. De hecho, en este estudio, la proporción de los pacientes que desarrolló nefrotoxicidad que estaban en estado de choque fue significativamente mayor que en los que no desarrollaron nefrotoxicidad, y los pacientes con hepatopatía se encontraron en estado de choque en una proporción significativamente mayor que los controles (48% vs 10%).

En el estudio de Cabrera et al (46), se estudiaron 35 pacientes cirróticos tratados con cefalotina y tobramicina o gentamicina, midiendo niveles urinarios de β_2 -microglobulina, tratando de definir con precisión los casos de daño renal que pudieran ser atribuidos a toxicidad por aminoglucósidos. En sus resultados, los pacientes se agruparon en tres categorías distintas:

1. Un grupo de 12 pacientes con elevación marcada de β_2 -microglobulina, aunque uno de ellos en franca asociación con hipotensión arterial. De los 11 restantes, en quienes se consideró que se había presentado nefrotoxicidad, 10

presentaron un incremento del 50% de los niveles séricos de creatinina.

2. Nueve pacientes con elevación de los niveles de creatinina pero sin elevación de la β_2 -microglobulina, y, por tanto, catalogados como falla renal funcional.

3. Los restantes 14 pacientes sin elevación de la creatinina sérica ni de la β_2 -microglobulina urinaria.

De acuerdo con esto, la incidencia de toxicidad según Cabrera es de 31.4% (11/35). Sin embargo, conviene hacer algunas consideraciones:

1. De los 11 pacientes en quienes se consideró que habían desarrollado nefrotoxicidad, sólo en 5 la elevación de β_2 -microglobulina precedió al incremento en los niveles de creatinina, y en 1 más sólo existió elevación de β_2 -microglobulina sin azoemia. Como ya se mencionó, en los pacientes que desarrollan toxicidad renal por aminoglucósidos, la elevación de la β_2 -microglobulina es un hallazgo temprano y precede a la elevación de creatinina cuando ésta se presenta (40). Por tanto, sólo en 6 de los pacientes de Cabrera podemos afirmar que se presentó nefrotoxicidad, esto es, una incidencia de 17.1%, y sólo fue clínicamente importante en 5 (14.3%).

2. En el grupo de pacientes que desarrolló nefrotoxicidad (grupo 1), la depuración de creatinina era significativamente menor que en el grupo 2, y mas pacientes tenían ya falla renal funcional al inicio del tratamiento.

Estos factores aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por aminoglicósidos (41,43).

La causa de esta mayor tendencia al desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes con hepatopatía no se ha definido. En un intento para identificar los determinantes para esta tendencia, Desai y Tsang estudiaron en forma retrospectiva una población de 42 pacientes con ictericia obstructiva (47). Sus resultados indican que los niveles de bilirrubina sérica son un factor determinante: significativamente más pacientes con niveles de bilirrubina mayores de 5 mg/dl desarrollaron toxicidad. En este estudio, sin embargo, se incluyeron pacientes en estado de choque, y desconocemos cuantos de los que presentaron toxicidad lo presentaban. Probablemente era un porcentaje elevado tratándose de pacientes con sepsis biliar. Por lo demás, no encontraron otras diferencias entre el grupo que desarrolló y el que no desarrolló toxicidad.

Recientemente en ratas, Zager encontró que un foco de necrosis hepática aumenta el riesgo de toxicidad renal por aminoglicósidos (48). Este autor administró gentamicina a ratas que habían sido sometidas a alguna de las siguientes operaciones: 1) ligadura de la irrigación portal de aproximadamente 25% del hígado sin reseñar el tejido isquémico, 2) resección de 25% del tejido hepático, ó, 3) cirugía simulada. Un cuarto grupo fue sometido a la primera cirugía sin administrar gentamicina. Como se puede

ver en la tabla 1, el grupo sometido a ligadura del flujo portal desarrolló azoemia con niveles de nitrógeno uréico (BUN) y creatinina significativamente mayores que los basales y que los de los otros grupos. Además, este grupo tuvo concentraciones tisulares de gentamicina 70% mayores que el resto. Posteriormente, a otro grupo de ratas se les administró: 1)extracto de hígado necrótico, 2)extracto de hígado necrótico y gentamicina, 6, 3)solución salina y gentamicina. Sólo el grupo que recibió extracto de hígado y gentamicina desarrolló hiperazoemia acompañada de niveles tisulares elevados de gentamicina. Con estos resultados, se sugiere que un foco de necrosis hepática puede predisponer al desarrollo de nefrotoxicidad por gentamicina. Esta hipótesis no ha sido estudiada en humanos.

El estudio que presentamos a continuación se realizó con la finalidad de conocer la frecuencia de toxicidad renal por amikacina en pacientes con hepatopatía crónica en nuestra población, y para identificar los factores de riesgo dentro de esta población para el desarrollo de nefrotoxicidad. Conociéndolos, se podrán tomar medidas para abatir la incidencia de la misma.

TABLA I

Azoemia con la administración de gentamicina en ratas de experimentación.

	Basal		48 hrs post-genta.	
	BUN	Creat	BUN	Creat
1. Cirugía simulada	18 \pm 1	0.53 \pm 0.01	23 \pm 1	0.59 \pm 0.02
2. Resección hepática + gentamicina	19 \pm 1	0.56 \pm 0.03	29 \pm 3	0.72 \pm 0.05
p vs 1	NS	NS	NS	NS
3. Necrosis hepática + gentamicina	17 \pm 1	0.53 \pm 0.01	80 \pm 2	1.63 \pm 0.21
p vs 1	NS	NS	0.01	0.01
p vs 2	NS	NS	0.01	0.01
4. Necrosis hepática sin gentamicina	18 \pm 1	0.52 \pm 0.02	20 \pm 3	0.66 \pm 0.07
p vs 1 y 2	NS	NS	NS	NS

Tomado de la referencia 48.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en dos períodos separados: el primero de noviembre de 1986 a abril de 1987, y el segundo de abril de 1988 a julio de 1988. En ambos períodos los pacientes fueron incluidos y seguidos de acuerdo a los lineamientos señalados en los siguientes párrafos.

Se incluyeron en forma prospectiva, a todos los pacientes hospitalizados con hepatopatía crónica que recibieron amikacina por vía intravenosa por más de 36 horas, sola o en asociación con otro antibiótico. El grupo de estudio incluyó a todos los pacientes con hepatopatía crónica, y el grupo control a pacientes con cualquier otra enfermedad de base tratados con amikacina durante los mismos períodos de estudio.

Se consideró portador de hepatopatía crónica a todo paciente en quien se tuviera el diagnóstico histopatológico, por biopsia hepática, de hepatopatía crónica de cualquier etiología, o bien, un cuadro clínico que sugiriera la presencia de insuficiencia hepática crónica y por lo menos tres de los siguientes criterios: 1) presencia de ascitis, 2) albúmina sérica menor de 3 g/dl, 3) bilirrubina total mayor de 2.5 mg/dl, 4) aumento de transaminasa glutámico oxalacética o glutámico-pirúvica por lo menos dos veces

arriba del valor normal, y 5) prolongación de los tiempos de coagulación tres segundos arriba del valor testigo.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaran choque al inicio del tratamiento o lo desarrollaran durante el transcurso del mismo. El estado de choque se definió como la presencia de una tensión arterial menor de 90 mm/Hg con datos de hipoperfusión tisular por más de seis horas. También se excluyeron aquellos que presentaron síndrome hepatorenal, definido éste como la presencia de oliguria, retención azoada y sodio urinario menor de 10 mEq/L. También se consideraron criterios de exclusión la presencia de insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva y pacientes con trasplante renal, hepático o de médula ósea tratados con ciclosporina en cualquier momento durante el seguimiento.

Al ingresar al estudio, se obtuvieron de cada paciente los siguientes datos (datos basales): edad, sexo, peso, tipo de hepatopatía, otra(s) enfermedad(es) de base, creatinina sérica en mg/dl, albúmina sérica en g/dl, TGO y TGP en U/L, bilirrubina total y bilirrubina directa en mg/dl, tiempo de protrombina (problema y testigo) en segundos, grado de encefalopatía, dosis calculada y dosis recibida de amikacina.

El seguimiento incluyó la determinación de creatinina sérica dos veces por semana, y de pruebas de funcionamiento

hepático una vez por semana hasta la suspensión del tratamiento, ya fuera por desarrollo de nefrotoxicidad o por haber concluido el esquema terapéutico planeado por el médico responsable (datos finales).

En nuestro Instituto, habitualmente se administra la amikacina por vía intravenosa a dosis de 15 mg/Kg/día, en tres dosis, a pasar en 30 minutos cada una de ellas. La dosis de amikacina que había de recibir cada paciente se ajustó de acuerdo al porcentaje de la depuración calculada de creatinina, obtenido de acuerdo a la fórmula descrita por Cockcroft y Gault (49):

$\frac{(140-\text{edad})}{\text{Creatinina}}$ en hombres y $\frac{(140-\text{edad})}{\text{Creatinina}} \times 0.9$ en mujeres

Sin embargo, la dosis real administrada fue determinada por el médico responsable de cada paciente de acuerdo a su juicio clínico. Las dosis administradas se ajustaban posteriormente para mantener niveles basales de amikacina entre ≤ 9 $\mu\text{g/ml}$.

Se consideró que un paciente desarrolló toxicidad renal por amikacina cuando la creatinina sérica sufrió una elevación igual o mayor a 0.5 mg/dl, en quienes la creatinina basal fue igual o menor a 1.9 mg/dl; se presentó un incremento de la creatinina sérica igual o mayor a 1 mg/dl, en pacientes con creatinina basal entre 2 y 4.9 mg/dl; hubo un aumento de la creatinina sérica igual o mayor a 1.5 mg/dl, si la creatinina basal fue igual o mayor de 5 mg/dl (44). Con esta definición, se sobrepasa, por

mucho, el coeficiente de variación en la determinación de la creatinina sérica (10% para valores menores de 2 mg/dl) de acuerdo al Departamento de Control de Calidad del Instituto.

Las determinaciones de creatinina sérica y pruebas de funcionamiento hepático se llevaron a cabo en un autoanalizador. El grado de encefalopatía fue determinado en todos los casos por un mismo observador, de acuerdo a una estadificación de uso habitual (58). Los niveles sanguíneos de amikacina se midieron por RIA en un equipo de fase sólida (Diagnostic Products Co., Los Angeles, Ca.).

Todos los datos fueron archivados en una computadora Hewlett Packard Vectra-AT PC. Para su archivo y manejo estadístico se emplearon los programas Microsoft Word, dBase III plus, Lotus 123 y Stat-pak. El análisis de los datos se realizó utilizando pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas, que incluyeron: prueba exacta de Fisher, chi cuadrada con corrección de Yates, U de Mann-Whitney, prueba de Wilcoxon y t de Student de dos colas pareada y no pareada. Todos los datos se expresan en promedio \pm una desviación estándar, y las proporciones y diferencias entre medias y entre proporciones, con intervalos de confianza del 95% (IC95) (59,60) excepto cuando se especifique de otra forma. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

El grupo de estudio incluyó un total a 45 pacientes con hepatopatía crónica. De ellos, 19 se incluyeron en la priemra fase, y otros 26 en la segunda fase. El grupo control incluyó a 329 enfermos (230 en la primera fase y 99 en la segunda).

En vista de que el estudio se llevó a cabo en dos fases cronológicamente independientes, comparamos las poblaciones reclutadas en ambos periodos para investigar si sus características generales eran iguales. La tabla 2 presenta los datos comparativos, y, como puede observarse, no existe diferencia en edad, distribución por sexos, creatinina basal, pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina total y directa, transaminasas, albúmina y tiempo de protrombina), dosis de amikacina o duración del tratamiento entre el primer grupo de 19 pacientes (noviembre '86 - abril '87) y el segundo grupo de 26 enfermos (abril '88 - julio '88). De la misma manera, comparamos los grupos controles de ambas fases, encontrándolos también comparables en cada una de estas características.

Más aún, la tabla 3 nos muestra la incidencia de nefrotoxicidad en los pacientes con hepatopatía y en sus controles, y tanto la comparación entre los casos (hepatopatía) y sus controles (sin hepatopatía) en ambos periodos, como la comparación de ambos grupos de casos entre

TABLA II

Comparación de las características de los pacientes con hepatopatía incluidos en las dos fases del estudio.

	1987	1988	p
Edad (años)	54.4±13.6	50.7±17.6	NS*
Sexo (Masc/Fem)	6/13	8/18	NS*
Creatinina (mg/dl)	1.27±0.85	1.16±0.47	NSç
Albúmina (g/dl)	2.56±0.57	2.31±0.57	NS*
TGO (U/L)	77.9±48.9	75.8±61.2	NS*
TGP (U/L)	56.9±40.8	63.3±46.7	NS*
BD (mg/dl)	2.65±4.03	2.76±2.49	NSç
BT (mg/dl)	4.60±6.60	4.57±3.80	NSç
Dosis total (mg)	6323.4±5848.9	5839.6±3215.6	NSç
Dosis inicial (mg/d)	434.4±173.6	544.0±190.9	NS*
Duración Tx (días)	13.5±8.6	10.7±4.4	NSç

* t de Student

° chi cuadrada

ç U de Mann-Whitney

BD= Bilirrubina directa

BT= Bilirrubina total

TGO= Transaminasa glutámico-oxaloacético

TGP= Transaminasa glutámico-pirúvica

TABLA 3

	HEPATOPATIA	CONTROLES	
1987	15.78%	9.56%	p>0.30
1988	19.23%	11.11%	p>0.30
	p>0.30	p>0.80	

I NNSZ

si y de los controles también entre ellos, muestra que no existen diferencias significativas en cualquier caso.

Los datos mostrados hasta ahora, creemos, son suficientes para justificar la unión de los pacientes con hepatopatía en un solo grupo, dado que son pacientes comparables, estudiados de la misma manera y por el mismo grupo de estudio. De esta manera, podemos hacer un análisis de las características de un solo grupo grande de pacientes con hepatopatía crónica, para identificar factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad por amikacina.

En la tabla 4 se muestran las mismas características del grupo total de pacientes con hepatopatía (45 pacientes), y se comparan con el grupo control (329 pacientes). Como era de esperarse, existen diferencias importantes en las pruebas de funcionamiento hepático entre ambos grupos, pero no existen otras diferencias en cuanto a edad, peso, creatinina basal o dosis de amikacina calculada o administrada.

La incidencia de nefrotoxicidad en el grupo de pacientes con hepatopatía crónica fue de 17.7% (8/45; IC95% 6.6-28.9%), y en el grupo control fue 10.03% (33/329; IC95% 6.78-13.27%). La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ($\chi^2=1.70$, $p>0.05$, IC95% -4 a 18%).

La dosis calculada y la dosis administrada de amikacina son similares entre los dos grupos. Sin embargo, cuando se compara la dosis calculada con la dosis recibida,

TABLA IV

Comparación de las características de los pacientes con hepatopatía y sin ella

	HEPATOPATIA	CONTROLES	
Incidencia	17.7%	10.0%	NS*
Edad (años)	52.3±15.8	50.1±19.7	NS*
Peso (Kg)	59.6±11.5	58.0±12.5	NS*
Creatinina (mg/dl)	1.21±0.64	1.20±0.45	NS*
Albúmina (g/dl)	2.42±0.57	2.86±0.65	0.0001*
TGO (U/L)	76.7±55.1	37.3±45.1	0.001 *
TGP (U/L)	60.5±43.4	38.6±42.1	0.0036 *
BD (mg/dl)	2.68±3.16	0.88±2.19	0.0001*
BT (mg/dl)	4.62±5.03	1.43±2.47	0.001 ç
TP (problema/testigo)	1.16±0.25	0.93±0.12	0.001 ç
Dosis inicial (mg/d)	497.7±187.7	562.9±226.1	NS*
Dosis calculada (mg/d)	654.3±304.9	566.8±254.8	NS*

+ Chi cuadrada

* t de Student (no pareada)

** t de Student (pareada)

ç U de Mann-Whitney

BD= Bilirrubina directa

BT= Bilirrubina total

TGO= Transaminasa glutámico oxaloacética

TGP= Transaminasa glutámico pirúvica

TP= Tiempo de protrombina

es evidente que los pacientes controles recibieron una dosis muy similar a la que les fue calculada, mientras que los pacientes con hepatopatía recibieron dosis significativamente menores que las calculadas (654.3 ± 304.9 mg/dl vs 497.8 ± 187.7 , $t=4.84$, $p<0.001$).

La tabla 5 muestra las características generales del grupo de hepatópatas que desarrolló nefrotoxicidad por amikacina, comparándolas con los también hepatópatas que no desarrollaron nefrotoxicidad. Como puede apreciarse, no existe diferencia entre ambos en edad, sexo, dosis de amikacina (calculada, administrada o total), o creatinina basal. Sin embargo, llama la atención que la edad de los pacientes que desarrollaron toxicidad tiende a ser menor que la de los que no la desarrollaron, aunque sin alcanzar significancia estadística; ésto contrasta con lo observado en la población general. Igualmente, la dosis de amikacina y la creatinina inicial tienden a ser menores en el grupo con toxicidad, aunque, nuevamente, sin alcanzar significancia estadística.

En este estudio, no encontramos que la asociación de amikacina con cefalotina o cualquiera otro de los antibióticos usados habitualmente en nuestro Instituto aumentara el riesgo de desarrollar toxicidad renal (tabla 6).

La figura II muestra la tendencia que muestran los niveles de albúmina a lo largo del estudio, tanto en quienes

TABLA V

Características del grupo que desarrolló toxicidad, comparadas con el que no la desarrolló.

	TOXICIDAD	NO TOXICIDAD	p
Edad (años)	45.25±24.60	53.86±13.52	NSç
Sexo (Masc/Fem)	3/5	11/26	NS+
Dosis inicial (mg/d)	502.5±153.6	596.7±198.6	NS*
Dosis calculada (mg/d)	643.1±407.9	656.7±289.6	NSç
Dosis total (mg)	5362.5±2548.7	6200.9±4829.6	NSç
Duración Tx (días)	11.2±5.6	12.0±6.9	NS*
Creatinina (mg/dl)	0.97±0.25	1.26±0.70	NSç
Encefalopatía	4/8	17/37	NS+

+ Chi cuadrada

* t de Student

ç U de Mann-Whitney

TABLA VI

Uso conjunto de otros antibióticos en ambos grupos.

	TOXICIDAD	NO TOXICIDAD	p
Cefalotina	5/8	17/37	NS
Cefalos 3a gen.	0/8	1/37	NS
Penicilina	1/8	13/37	NS
Sulbenicilina	1/8	5/37	NS
Clindamicina	2/8	13/37	NS
Metronidazol	0/8	3/37	NS

desarrollan toxicidad como en quienes no lo hacen. En ella, se hace evidente que los pacientes que desarrollan toxicidad tienen niveles de albúmina significativamente menores que los que no la desarrollan, tanto para los valores iniciales (2.06 ± 0.36 vs 2.49 ± 0.59 , $p < 0.03$, $U = 76.5$, $z = -2.12$), como para los finales (2.23 ± 0.49 vs 2.71 ± 0.61 , $p < 0.05$, $U = 81$, $z = -1.98$).

Los datos iniciales para bilirrubinas (total y directa), transaminasas y tiempo de protrombina fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, en la figura III se muestra como los niveles de bilirrubina en los datos finales fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló toxicidad, tanto para bilirrubina total (11.4 ± 10.0 vs 3.6 ± 3.7 , $p < 0.02$, $u = 74$, $z = -2.19$), como para bilirrubina directa (7.0 ± 5.98 vs 1.99 ± 2.64 , $p < 0.03$, $U = 72$, $z = -2.05$). El resto de las pruebas de funcionamiento hepático no mostraron cambio significativo; la figura IV evidencia esto para los valores de transaminasas. El grado de encefalopatía tampoco fue diferente entre ambos grupos en ningún momento del estudio.

FIGURA 2

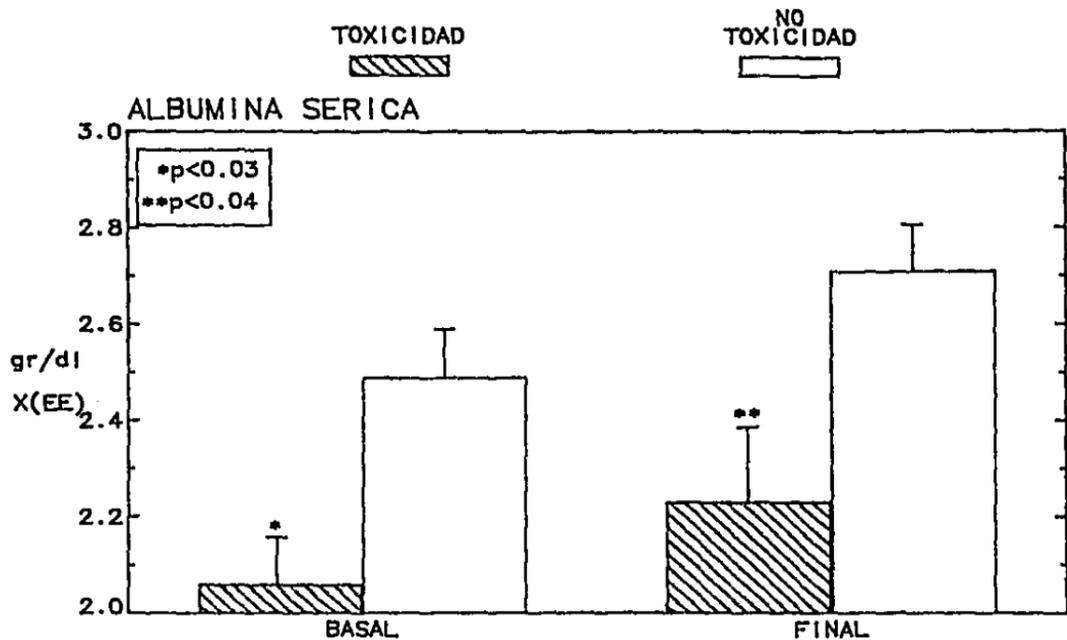


FIGURA 3

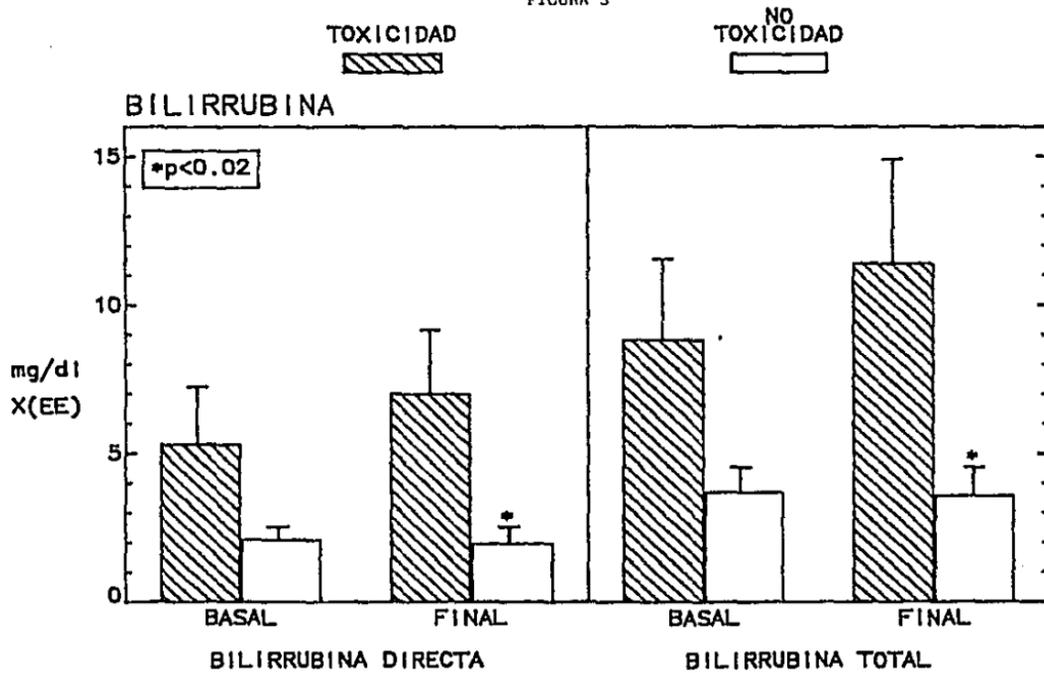
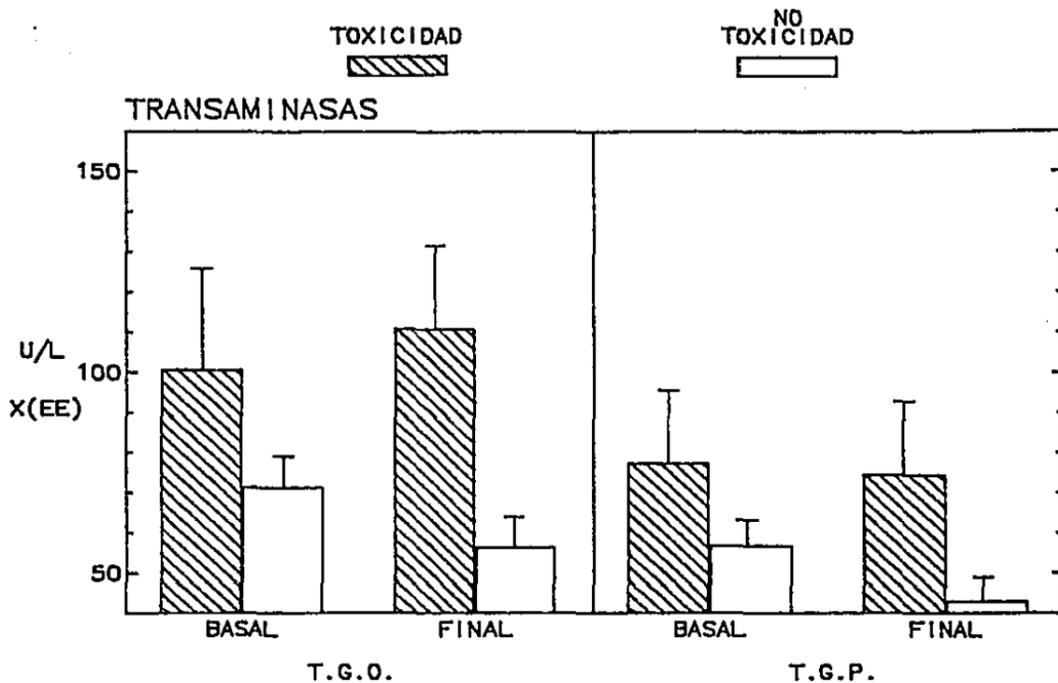


FIGURA 4



DISCUSION

Como fue discutido previamente, la hepatopatía crónica se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos. Así lo sugirió Moore (43) en su estudio para identificar precisamente factores de riesgo para esta complicación, asignando a la hepatopatía, al igual que a la edad, sexo, estado de choque, niveles pico del aminoglucósido y depuración calculada de creatinina un papel en la predisposición para el desarrollo de toxicidad. Más tarde, el mismo autor encontró una incidencia de 73% de toxicidad renal con el tratamiento con tobramicina en los pacientes con hepatopatía (45). En su estudio, Cabrera (46) reporta una incidencia de 31.4% utilizando β_2 -microglobulina para la detección de la toxicidad.

En este estudio, nosotros hemos encontrado una incidencia de 17.7% en pacientes con hepatopatía crónica, que no es significativamente diferente de la incidencia de 10.03% en la población general.

Existen varios factores que pueden explicar las diferencias encontradas en la incidencia de nefrotoxicidad entre nuestros pacientes y lo reportado por otros autores. En primer término, nosotros excluimos a los pacientes en estado de choque o con evidencia de síndrome hepatorenal,

dado que ambas condiciones pueden causar, en forma independiente, elevación de azoados que pudiera no ser distinguible de la producida por toxicidad por amikacina. Esto podría diferenciarse con medición de β_2 -microglobulina (40), pero desgraciadamente este estudio es costoso y no es accesible en nuestro medio. Por otra parte, tanto el estado de choque como el síndrome hepatorenal son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de toxicidad (43). En el estudio de Moore (45), como se mencionó en la introducción, no se excluyeron los pacientes en estado de choque, agrupados en su gran mayoría dentro del conjunto de pacientes con hepatopatía. Esto puede explicar su incidencia del 73% de toxicidad renal. Cabrera en su estudio (46), de hecho, encontró un grupo de 9 pacientes del total de 35 con elevación de niveles de creatinina pero no de β_2 -microglobulina, que sufrieron daño renal por causas diferentes a toxicidad renal por aminoglucósidos, y probablemente en relación con choque. Sin embargo, el mismo autor, dentro de los pacientes que considera que sufrieron nefrotoxicidad (11/35), sólo 6 presentaron la elevación de β_2 -microglobulina antes de la elevación de los azoados. Sólo en estos 6 pacientes se puede establecer con cierto grado de certeza que sufrieron esta complicación, según los patrones descritos de elevación de β_2 -microglobulina en daño por aminoglucósidos (40). Más aún, algunos de los pacientes con nefrotoxicidad según Cabrera tenían niveles de sodio urinario por debajo de 10 mEq/lt; es probable que ellos

tuvieran síndrome hepatorenal. Además, la función renal del grupo que desarrolló toxicidad tenía mayor afección a la función renal desde antes del inicio del tratamiento. Si excluimos a todos estos pacientes, como lo hicimos nosotros, la incidencia en el estudio de Cabrera es de 17.1% (6/35), que es igual a la encontrada por nosotros.

En segundo término, nuestros pacientes recibieron una dosis de amikacina significativamente menor que la calculada de acuerdo al ajuste para depuración de creatinina según la fórmula de Cockcroft y Gault (49). Probablemente esto se debe a una medida de seguridad tomada por el médico tratante en forma empírica conociendo los reportes previos sobre mayor incidencia de nefrotoxicidad en pacientes con hepatopatía. A este respecto, conviene mencionar que se ha documentado que los métodos para calcular la depuración de creatinina, incluyendo al de Cockcroft y Gault, sobreestiman la depuración de creatinina real (medida) en pacientes con enfermedad hepática (50). Probablemente esto se debe a una disminución en la tasa de producción de creatinina en los pacientes con enfermedad hepática (51). Por otra parte, estos hallazgos sugieren que la disminución de la dosis de aminoglucósido administrada a pacientes de alto riesgo puede disminuir la incidencia de nefrotoxicidad, lo cual, hasta ahora, no ha sido sustentado por algún estudio clínico.

Debemos consignar además que nuestros datos se refieren sólo a la toxicidad clínicamente evidente. Probablemente la

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

incidencia de daño subclínico, con alteración tubular detectable sólo por enzimuria (β_2 -microglobulina), sea mayor, pero actualmente no disponemos de este recurso para su detección. Además, este tipo de daño tiene poca trascendencia clínica y, aunque resultaría conveniente conocerlo por representar las fases incipientes de la toxicidad, más importante aún es evitar el daño. De allí la importancia de identificar los factores de riesgo y contrarrestarlos oportunamente.

Recientemente, en la población del Instituto, describimos a la hipoalbuminemia como factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad renal por amikacina en la población general (44). En el presente estudio, los pacientes con hepatopatía que desarrollaron nefrotoxicidad, también presentaron niveles de albúmina en suero significativamente menores que quienes no desarrollaron esta complicación, aún tomando en cuenta que el grupo global tenía hipoalbuminemia, como era de esperarse en pacientes con enfermedad hepática. Como ya se mencionó, los amonoglucósidos se unen poco a la albúmina en sangre, entre 0-30% según distintos reportes (28-30). Es pues poco probable que la toxicidad aumente por una mayor concentración de droga libre en suero con la consiguiente mayor filtración glomerular de ella. Sin embargo, distintos investigadores han reportado que la hipoalbuminemia disminuye la tasa de filtración glomerular (52,53). Esto favorece la acumulación del aminoglucósido que puede llevar

a toxicidad renal. Como se ha mencionado, los niveles elevados de aminoglucósido son un factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad (43), y ésta es detectable antes del incremento en los niveles de creatinina.

Nuestros resultados muestran también que en los datos basales no existe diferencia significativa en cuanto a niveles de bilirrubinas, transaminasas o tiempo de protrombina entre quienes desarrollan toxicidad y quienes no lo hacen (aunque existe una tendencia a mostrar mayor deterioro hepático en todos estos parámetros en quienes sufren esta complicación). Sin embargo, en los datos finales, quienes desarrollaron toxicidad tuvieron niveles de bilirrubina total y directa más elevados. Esto sugiere que la elevación de los niveles de bilirrubina favorece la aparición de toxicidad renal y va de acuerdo a lo reportado por Desai y Tsang (47). Estos autores, recordamos, encontraron mayor riesgo de toxicidad en pacientes con bilirrubina en suero mayor de 5 mg/dl. La bilirrubina favorece el daño isquémico del riñón (54), y ello depende de la fracción conjugada que, incluso, puede ser causante de daño tubular por sí misma, en ausencia de isquemia (55). Por otra parte, la hiperbilirrubinemia disminuye la capacidad del riñón para excretar una carga aguda de sodio y agua (56) y disminuye también la excreción de calcio (57). El calcio inhibe en forma competitiva la unión de los aminoglucósidos a sus receptores de membrana (36) y la unión a proteínas circulantes (29). De esta manera, la administración de

calcio disminuye la acumulación de los aminoglucósidos en el parénquima renal y, por tanto, disminuye la toxicidad de los mismos (58). De hecho, se ha sugerido que la suplementación oral de calcio puede abatir la incidencia de nefrotoxicidad (58). Al disminuir la eliminación urinaria de calcio como consecuencia de la hiperbilirrubinemia, se favorecería, de acuerdo a estos conceptos, la acumulación tisular de los aminoglucósidos y, por tanto, la nefrotoxicidad de los mismos.

Como se mencionó en la introducción, un estudio reciente sugiere que un foco de necrosis hepática favorece el desarrollo de toxicidad renal por aminoglucósidos (48), posiblemente mediado por un factor nefrotóxico liberado por el tejido hepático necrótico. De acuerdo con esto, se podría asumir que los pacientes con mayor grado de necrosis hepática presentarían un mayor riesgo de toxicidad. Sin embargo, aunque nuestros resultados muestran en términos generales mayores alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en los pacientes que desarrollan toxicidad, esto es principalmente en cuanto a albúmina y bilirrubinas. Nosotros no encontramos diferencia significativa en los niveles de transaminasas, un buen marcador de necrosis hepática. Por ello, con nuestros resultados no podemos apoyar la hipótesis de Zager, pero tampoco tenemos elementos suficientes para desecharla.

CONCLUSIONES

Los pacientes con hepatopatía crónica pueden tener un riesgo elevado de desarrollar nefrotoxicidad por aminoglucósidos. Esto puede estar dado por condiciones asociadas (estado de choque, daño renal funcional previo) pero elementos como la hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia pueden jugar un papel importante. La disminución de la dosis administrada puede proteger a estos pacientes representando un ajuste ya sea a la depuración real de creatinina, a la hipoalbuminemia o a la mayor fijación de aminoglucósidos al tejido renal (por hiperbilirrubinemia). Finalmente, no pudimos confirmar la hipótesis de un factor tisular producido por necrosis hepática como responsable de esta tendencia a mayor incidencia de toxicidad en pacientes con hepatopatía.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Conn HO. Cirrhosis. In: Schiff L ed. Diseases of the liver. JB Lippincott. Philadelphia, USA. pp 833-924, 1975.
- 2.- Ratnoff OD, Patek AJ. The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. Medicine, 21:207-269, 1942.
- 3.- Kline MM, McCallum RW, Guth PH. The clinical value of ascitis fluid culture and leukocyte count studies in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology, 70:408-412, 1976.
- 4.- LeCarrer M, Poupon RY, Petit J, et al. Les infections du liquide d'ascite chez le cirrhotique: étude clinique et biologique de 36 épisodes observés au cours d'une année. Gastroenterol Clin Biol, 4:640-645, 1980.
- 5.- Pinzello G, Simonetti RG, Craxi A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. Hepatology, 3:545-549, 1983.
- 6.- Wiebe S, Oseguera JC, Cortés J. Estadísticas del servicio de urgencias. (Presentado en la sesión general del INNSZ del 2/XII/68).
- 7.- Whipple RL, Harris JF. *E. coli* septicemia in Laennec's cirrhosis of the liver. Ann Int Med, 33:462-466, 1950.

- 8.- Schatten WE, Desprez JD, Holden WD. A bacteriologic study of portal-vein blood in man. Arch Surg, 71:404-407, 1955.
- 9.- Coblenz A, Kelly KH, Fitzpatrick L, Bierman HR. Microbiologic studies of the portal and hepatic venous blood in man. Am J Med Sci, 228:298-300, 1954.
- 10.- Taylor FW. Blood culture studies of the portal vein. Arch Surg, 72:889-892, 1956.
- 11.- Sborov VM, Morse WC, Giges B, Jahnke EJ. Bacteriology of the human liver. J Clin Invest. 31:986-992, 1952.
- 12.- Jacob AI, Goldberg PK, Bloom N, et al. Endotoxin and bacteria in the portal blood. Gastroenterology, 72, 1268-1270, 1977.
- 13.- Prytz H, Hoest CJ, Korner B, et al. Portal venous and systemic endotoxemia in patients without liver disease, and systemic endotoxemia in patients with cirrhosis. Scand J Gastroent, 11:857-863, 1976.
- 14.- Fulenwider JT, Sibley C, Stein SF, et al. Endotoxemia of cirrhosis: an observation not substantiated. Gastroenterology, 78:1001-1004, 1980.
- 15.- Triger DR, Alp MH, Wright R. Bacterial and dietary antibodies in liver disease. Lancet, I:60-63, 1972.

- 16.- Rutenburg AM, Sonnenblick E, Koven I, et al. Comparative response of normal and cirrhotic rats to intravenously injected bacteria. Proc Soc Exp Biol Med, 101:279-281, 1959.
- 17.- Ali MV, Nolan JP. Alcohol induced depression of reticuloendothelial function in the rat. J Lab Clin Med, 70:295-301, 1967.
- 18.- Cooksley WGE, Powell LW, Holliday JW. Reticuloendothelial phagocytic function in human liver disease and its relationship to haemolysis. Br J Haematol, 25:147-152, 1973.
- 19.- Nolan JP, Leibowitz AI, Vladutiu AL. Influence of alcohol on Kupffer cell function and possible significance in liver injury. In: Liehr H, Grun M eds. The reticuloendothelial system and the pathogenesis of liver disease. Biomedical Press. Amsterdam, Holland. pp 125-136, 1980.
- 20.- Nolan JP. Endotoxin, reticuloendothelial function and liver injury. Hepatology, 5:458-465, 1981.
- 21.- Bjerneboe M. Anti-Salmonella agglutinins in chronic active liver disease. Lancet, II:484-485, 1971.
- 22.- Brayton RG, Stokes PE, Schwartz MS, Louria DB. Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization,

phagocytosis and intracellular bacterial killing. *New Eng J Med*, 282:123-128, 1970.

23.- DeHeo AN, Andersen BR. Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. *New Eng J Med*, 286, 735-740, 1972.

24.- Bailey RJ, Woolf IL, Cullens H, Williams R. Metabolic inhibition of polymorphonuclear leukocytes in fulminant hepatic failure. *Lancet*, II:1162-1163, 1976.

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

26.- Kawaguchi H, Naito T, Nakagowz S, et al. BBK6, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot*, 25:695, 1972.

27.- Edson RS, Terrell CL: The aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin and sisomicin. *Mayo Clin Proc*, 62: 916-920, 1987.

28.- RosenKrantz H, Scheer M, Scholtan W. Binding of aminoglycosides to serum and plasma proteins. III. Effect of experimental conditions. *Infection*, 6:57-64, 1978.

- 29.- Myers DR, DeFehr J, Bennett WM, et al. Gentamicin binding to serum and plasma proteins. Clin Pharmacol Ther, 23:356-360, 1978.
- 30.- Pastoriza-Muñoz E, Bowman RL, Kaloyanides GJ. Renal tubular transport of gentamicin in the rat. Kidney Int, 16:440-450, 1979.
- 31.- Lietman PS. Aminoglycoside and spectinomycin: aminocyclitols. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. Principles and practice of infectious disease. 2nd edition. Wiley Medical Publ. NY, USA. pp192, 1985.
- 32.- Saude HA, Mandell GL. Aminoglycosides. In: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 7th edition. McMillan Publ Co. NY, USA. pp1097-115, 1985.
- 33.- Fee WE Jr. Aminoglycoside ototoxicity in the human. Laryngoscope, 90(suppl 24): 1, 1980.
- 34.- Smith CR, Baughman KL, Edwards CO, et al. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. New Eng J Med, 296:349, 1977.
- 35.- Smith CR, Ambider R, Lipsky JJ, et al. Cefotaxime compared to nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections. Ann Int Med, 101:496, 1984.

- 36.- Humes HD, Weinberg JM, Knauss TC. Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. Am J Kid Dis, 2:5-29, 1982.
- 37.- Kaloyanides GJ, Pastoriza-Muñoz E. Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int, 18:571-582, 1980.
- 38.- Beck FR, Thomson RB, Chaudhuri AKR. Aminoglycoside antibiotics and renal function. Changes in urinary γ -glutamyl transferase excretion. J Clin Pathol, 30:432-437, 1977.
- 39.- Schentag JJ, Sutfin TA, Plaut HE, Jusko WJ. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary β_2 -microglobulin. J Med, 9:201-210, 1978.
- 40.- Schentag JJ and Plaut HE. Patterns of urinary β_2 -microglobulin excretion by patients treated with aminoglycosides. Kidney Int, 17: 654-661, 1980.
- 41.- Lietman PS, Smith CR. Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. Rev Inf Dis, 5(suppl 2):s284-s293, 1983.
- 42.- Meyer RD. Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. Am J Med, 80(suppl 6B):119-125, 1986.
- 43.- Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. Ann Int Med, 100: 352-357, 1984.

- 44.- Gamba, G, Arizpe D, Ferral H, et al. Amikacin nephrotoxicity. *Rev Invest Clin (Mex)*, 40: 135-140, 1988.
- 45.- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Increased risk of renal dysfunction due to the interaction of liver disease and aminoglycosides. *Am J Med*, 80: 1093-1097, 1986.
- 46.- Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. *Gastroenterology*, 82: 97-105, 1982.
- 47.- Desai TK, Tsang TK. Aminoglycoside nephrotoxicity in obstructive jaundice. *Am J Med*, 85: 47-50, 1988.
- 48.- Zager RA. A focus of tissue necrosis increases renal susceptibility to gentamicin administration. *Kidney Int*, 33: 84-90, 1988.
- 49.- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31-41, 1976.
- 50.- Hull JH, Hak LJ, Koch GG, et al. Influence of range of renal function and liver disease on predictability of creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther*, 29:516-521, 1981.
- 51.- Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit*, 5:161-168, 1983.

- 52.- Klahr S, Tripathy K. Evaluation of renal function in malnutrition. Arch Int Med, 118: 322-325, 1986.
- 53.- Baylis C, Ichikawa I, Willis WT, et al. Dynamics of glomerular ultrafiltration. IX. Effects of plasma protein concentration. Am J Physiol, 232:f58-f71, 1977.
- 54.- Dawson JL. Jaundice and anoxic renal damage: protective effect of mannitol. Br Med J, 1:810-811, 1964.
- 55.- Baum M, Stirling GA, Dawson JL. Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage. Br Med J, 2: 229-231, 1969.
- 56.- Better OS, Mossry SG. Effect of chronic bile duct obstruction on renal handling of salt and water. J Clin Invest, 51:402-411, 1972.
- 57.- Better OS, Massry SG. Effect of chronic bile duct obstruction on renal handling of calcium and magnesium. J Lab Clin Med, 79: 794-800, 1972.
- 58.- Humes D, Sastrasinh M, Weinberg L. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. J Clin Invest, 73: 134-147, 1984.

59.- Conn HO and Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. 1st edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 1979.

60.- Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than p values: estimation rather than hypothesis testing. Br Med J, 292: 746, 1986.

61.- Bulpitt CJ. Confidenc ec intervals. Lancet, I: 492, 1987.