

11227

29.5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLICOSIDOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A ;

DRA. MARIA EUGENIA ARKUCH SAADE

TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO RUIZ MAZA
TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO RUIZ MAZA

MEXICO, D. F. 1987





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pág.
AGRADECIMIENTOS -----	2
RESUMEN -----	6
INTRODUCCION -----	7
Historia y origen -----	7
Quimica y metabolismo -----	8
Nefrotoxicidad -----	9
Morfología -----	10
Función -----	11
Mecanismo patofisiológico de nefrotoxicidad -----	12
Incidencia -----	13
Factores de riesgo -----	14
Factores dependientes de la droga -----	15
Dosis -----	15
Duración -----	17
Toxicidad intrínseca -----	18
Uso de drogas asociadas -----	19
Factores dependientes del huésped -----	22
Edad -----	22
Sexo y obesidad -----	23
Estado de shock -----	24
Enfermedad renal previa -----	25
Enfermedad hepática -----	26
MATERIAL Y METODOS -----	29
Análisis estadístico -----	31

RESULTADOS -----	33
DISCUSION -----	36
BIBLIOGRAFIA -----	43

RESUMEN

Los factores de riesgo para la producción de nefrotoxicidad por aminoglicósidos, fueron analizados en un estudio prospectivo de 88 pacientes hospitalizados. De un total de 6156 enfermos que se internaron en un periodo de seis meses, 214 (3.4%) recibieron tratamiento con aminoglicósidos. Presentaron nefrotoxicidad el 0.25% del total de pacientes internados. La insuficiencia renal fue definida por un aumento de 0.5 mg/dl en la creatinina sérica si ésta era menor de 3 mg/dl; o por un aumento de 1.0 mg/dl, si ésta era mayor de 3 mg/dl; y se presentó en el 18.1% de los 88 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos para formar parte del estudio. No hubo diferencia en el potencial nefrotóxico comparativo de gentamicina, tobramicina o amikacina. La edad avanzada fue el principal factor asociado a la nefrotoxicidad ($p < 0.01$); y en segundo lugar el uso concomitante de diuréticos potentes ($p < 0.05$). No hubo ninguna relación de la nefrotoxicidad con otros factores analizados tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, deshidratación, insuficiencia cardiaca, uso de cefalosporinas, dosis y duración del tratamiento, sexo y creatinina previa al tratamiento.

INTRODUCCION

Los aminoglicósidos poseen propiedades que los hacen antibióticos casi ideales (Moellering y Siegenthaler, 1986). Su actividad está estrechamente relacionada a su toxicidad, ya sea vestibular, coclear o renal (Sande y Mandell, 1982). Desde el descubrimiento de la Estreptomicina por Waksman y cols. hace más de 40 años, se han producido tres generaciones de aminoglicósidos con la intención de disminuir la prevalencia de cepas bacterianas resistentes y disminuir sus efectos tóxicos.

Historia y origen

En 1943 se aisló una cepa de streptomyces griseus que elaboraba una potente sustancia antimicrobiana. La primera comunicación del descubrimiento de la estreptomicina, se hizo por Schatz, Burgie y Waksman a principios de 1944.

En 1949, Waksman y Lechevalier aislaron el streptomyces fradiae productor de un nuevo antibiotico. la neomcina. Lamentablemente esta droga causa severa toxicidad renal cuando se usa por via parenteral.

En 1957, Umezawa y cols. en el Instituto Nacional de la Salud, en Japón aislaron la Kanamicina del streptomyces kanamyceticus. Debido a su toxicidad, la kanamicina ha sido remplazada en gran parte por los aminoglicosidos más recientes: la gentamicina (Rosselot y cols. 1964), la tobramicina (Higginss y Kastners, 1967), la amikacina (Kawaguchi y cols. 1972), y finalmente, en 1975, la netilmicina. Todos los aminoglicósidos se obtienen del género streptomyces, excepto la gentamicina y la netilmicina, que son obtenidos del género Micromonospora.

Química y metabolismo.

Estructuralmente los aminoglicosidos poseen dos ó más aminoazúcares unidos por un enlace glucosídico a una hexosa central ó aminociclitol (Sande y Mandell, 1982). Los aminoglicosidos son cationes fuertemente polares y por lo tanto son excluidos de la mayoría de las células, líquido cefaloraquídeo y del ojo; se absorben pobremente del tracto intestinal y metabólicamente son altamente estables; aproximadamente el 95% se excreta por vía renal, por filtración glomerular. Su depuración renal es aproximadamente dos tercios de la depuración simultánea de creatinina, lo cual sugiere cierta reabsorción tubular (Sande y Mandell, 1982).

La concentración plasmática de aminoglicosido producida por la dosis inicial ó de carga, no está afectada por la función renal. Sin embargo, existe una relación lineal entre la concentración plasmática de creatinina y la vida media de todos los aminoglicosidos en pacientes con función renal moderadamente deteriorada. Como la frecuencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad guardan relación directa con la concentración acumulada del aminoglicósido, es fundamental reducir la dosis de mantenimiento de estas drogas en los pacientes con compromiso de la función renal. Esto debe hacerse con precisión ya que el rango entre el nivel terapeutico y el nivel tóxico es estrecho; la mejor manera de llevarlo a cabo es por la determinación de la concentración plasmática de la droga (Sande y Mandel, 1982; Siegenthaler y cols, 1986; Keys y cols, 1981; Forland y cols, 1987).

Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad asociada al uso de aminoglicosidos, ha sido definida a partir de estudios en animales de experimentación. En dichos estudios se han definido las características de la nefrotoxicidad desde el punto de vista morfológico, funcional y patofisiológico (Lietman y Smith, 1983).

Morfología.

Los aminoglicósidos se acumulan principalmente en la corteza renal, donde se obtienen concentraciones considerablemente más altas que los niveles plasmáticos (Bennett, 1981). Los aminoglicósidos inducen alteraciones morfológicas que se localizan casi exclusivamente a los túbulos proximales en forma de vacuolas y gránulos que a la microscopia electrónica semejan estructuras lamelares denominadas cuerpos mieloides (revisado por Lietman, 1983). La droga presente en el filtrado glomerular es rápidamente unida a un receptor sobre la superficie de la célula del epitelio tubular proximal (Gee Jackson 1983). En sujetos humanos no se han observado lesiones glomerulares (Lietman y Smith, 1983).

En animales de experimentación, dosis tan pequeñas de gentamicina como 1 mg/kg/día causan la formación de numerosas vacuolas lisosomales autofágicas, las cuales contienen cuerpos mieloides y se encuentran principalmente en el túbulo contorneado proximal, y en menor grado, en el epitelio glomerular y en el epitelio del túbulo distal (Kosek y cols, 1974).

A la microscopia electrónica se ha observado que las fenestraciones endoteliales están disminuidas, tanto en número como en área; esto puede explicar mecánicamente la disminución en la filtración glomerular. El mecanismo no esta

claro, pero en observaciones preliminares se ha notado que el Captopril -inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina- disminuye la toxicidad glomerular de los aminoglicósidos. lo cual sugiere que la angiotensina II pudiera tener algún papel en su patofisiología (Gee Jackson, 1983; Brenner, 1986).

Los cuerpos mieloides en las vacuolas autofágicas lisosomales de animales que han recibido una dosis de gentamicina de 1 mg/kg/día aparecen tempranamente, 48 hrs después de la primera dosis (Gee Jackson, 1983). En humanos se reporta la identificación de estos cuerpos mieloides tanto en pacientes que han recibido una sola dosis de gentamicina 3 horas antes de la biopsia renal, como en aquellos que han recibido gentamicina 3 semanas previas a la biopsia (Lietman y Smith, 1983).

Función.

La nefrotoxicidad de los aminoglicósidos es esencialmente una forma de necrosis tubular aguda, y se manifiesta inicialmente por una incapacidad de concentrar la orina (Sande y Mandell, 1982). La única función que se afecta significativamente es la reabsorción de una proteína de bajo peso molecular, la beta-2 microglobulina. En un estadio temprano también se observan anomalías en el transporte tubular que incluyen

glucosuria, pérdida de potasio y magnesio. La disminución en la concentración intracelular renal de este último cation, refleja un mecanismo competitivo entre gentamicina y magnesio, lo cual se ha comprobado en estudios in vitro. Esto sugiere que la ocurrencia del efecto tóxico de los aminoglicósidos sobre el riñón, podría estar facilitado por dicho mecanismo de competencia (Brenner, 1986).

Los cambios patofisiológicos que se han demostrado a partir de estudios experimentales se suceden de la siguiente manera: aumento en la resistencia preglomerular, disminución en la velocidad de filtración glomerular, y disminución en la velocidad de reabsorción de beta-2 microglobulina (Gee Jackson, 1983); así como de algunas enzimas: N-acetil hexosaminidasa, beta- glucuronidasa, y muramidasa. La excreción de estos componentes empieza a los 5-7 días de iniciado el tratamiento con aminoglicósidos, y precede en varios días a la elevación de la concentración plasmática de creatinina, urea y del aminoglicósido (Bennett, 1981).

Mecanismo patofisiológico de nefrotoxicidad.

No hay datos concluyentes acerca del mecanismo patofisiológico del daño renal por aminoglicósidos en humanos. A partir de estudios experimentales, se ha demostrado que numerosos sistemas bioquímicos son afectados.

Los aminoglicósidos inhiben la fosforilación mitocondrial oxidativa, la glicólisis, el transporte de electrones, la bomba de Na-K ATP asa, la esfingomielinasa, la superóxido dismutasa, lisozima y muchas otras proteasas (Lietman y Smith, 1983).

Estas alteraciones bioquímicas y ultraestructurales tempranas, conducen a la más importante expresión tóxica desde el punto de vista clínico, que es la necrosis tubular aguda (Tulkens, 1986). Sin embargo, la regeneración del epitelio tubular se desarrolla muy temprano durante el tratamiento, actuando así como un mecanismo protector. Se podría especular que la diferencia respecto a la sensibilidad a los aminoglicósidos entre animales y humanos, resulta de su diferencia en la capacidad de regeneración celular (Tulkens, 1986).

Incidencia

La frecuencia de nefrotoxicidad por aminoglicósidos es difícil de determinar. Depende de la definición que uno escoja para nefrotoxicidad (Lietman y Smith, 1983). La gran mayoría de los autores han coincidido en definir la nefrotoxicidad desde un punto de vista de repercusión clínica sobre la función renal, basándose en el aumento predeterminado de la concentración sérica de creatinina; o

bien, en la disminución de la depuración renal de creatinina endógena. Según este criterio, la incidencia de nefrotoxicidad será más baja o más alta en relación al límite que se ha fijado para el incremento en la creatinina sérica, o para el grado de disminución en la depuración renal de la misma.

Usando la definición de un aumento en la creatinina sérica de 0.5 mg/dl si la creatinina inicial es menor de 3 mg/dl; y un aumento de 1 mg/dl si la creatinina inicial es mayor o igual a 3 mg/dl; Lietman y Smith (1983) reportan una incidencia de nefrotoxicidad del 8% al 26%. Otros autores en diferentes series de estudios prospectivos han reportado frecuencias del 10% (Brenner, 1986; Smith y cols, 1978); 5 al 10% (Schentag, 1978); 8.7% (Lane y cols, 1980); 14% (Moore y cols, 1984) y 12% al 26% (Smith y cols, 1980).

Factores de riesgo.

Se han descrito multitud de factores asociados al uso clínico y experimental de los aminoglicósidos, que en un momento determinado pueden facilitar o potenciar la acción tóxica de estas drogas sobre las células del túbulo renal. De todos los factores de riesgo propuestos, en solo algunos se ha comprobado su papel facilitador. Estos factores pueden clasificarse en dos grandes grupos: factores dependientes de

la droga, y factores dependientes del huésped. A continuación analizaremos independientemente cada factor.

Factores dependientes de la droga.

Dosis.

Se ha postulado que la administración de dosis altas de aminoglicósidos, aumenta la toxicidad de la droga (Brenner, 1986; Bendush y Weber, 1976). Estudios experimentales en animales han demostrado que los aminoglicósidos producen daño renal dependiente de la dosis recibida (Kosek, 1974). Estas aseveraciones no fueron apoyadas en otra serie de estudios, en los cuales la dosis total recibida fué similar para los grupos que manifestaron nefrotoxicidad y los que no lo hicieron (Moore y cols, 1984; Schentag y cols, 1982).

Con respecto a la dosificación, Bennett y cols (1979) han demostrado que la frecuencia de las dosis administradas fué un factor más importante que las concentraciones séricas "pico" de gentamicina. La exposición a la droga durante un periodo de 24 horas, correlacionó mejor con un deterioro de la función renal que los niveles séricos "pico" ó basales. Para una dosis de gentamicina dada, a mayor frecuencia de administración, mayor riesgo de nefrotoxicidad (Bennett y cols, 1979).

La medición de las concentraciones séricas "pico" y basal de aminoglicósidos se recomienda como una guía clínica para asegurar la eficacia antimicrobiana y como una ayuda en la detección del potencial de nefrotoxicidad (Bennett y cols, 1979); pero nunca para garantizar que se está en niveles "seguros" desde el punto de vista de la nefrotoxicidad.

En estudios clínicos es muy difícil determinar cuando la concentración sérica de una droga aumenta antes de la falla renal, o como consecuencia de la misma. El conocimiento de los niveles séricos de aminoglicósidos en los pacientes que por alguna razón tienen disminuida su filtración glomerular, aporta una importante información para la predicción de subsecuente toxicidad (Moore y cols, 1984). Se recomienda que los niveles basales durante la terapia no sean mayores de 2 µg/ml para gentamicina y tobramicina; y de 10 µg/ml para amikacina (Smith y cols, 1978).

Finalmente cabe señalar otra variable a tener en cuenta, que es la concentración de la droga en el tejido renal. Este es un proceso no del todo dosis-dependiente; sino más bien relacionado a la idiosincrasia del paciente y de la droga misma.

El más importante predictor de nefrotoxicidad, es la excesiva acumulación de aminoglicósido en el tejido renal de

pacientes que aún no tienen aumentada la concentración de creatinina sérica (Schentag y cols, 1982). Schentag y cols (1978) en un estudio clínico de 64 pacientes tratados con gentamicina, de los cuales 17 tuvieron nefrotoxicidad, encontró que ambos grupos de pacientes tuvieron niveles séricos iniciales de gentamicina similares; pero la acumulación tisular medida por análisis farmacocinético, fue 3 veces más alta en los pacientes que tuvieron nefrotoxicidad. Este estudio farmacocinético muestra que muchos pacientes que reciben dosis apropiadas, pueden de alguna manera estar predispuestos a una excesiva acumulación tisular; y la mayoría de estos, más tarde podrían manifestar daño renal.

Duración.

La terapia prolongada con aminoglicósidos incrementa el riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas a través del parénquima renal (Brenner, 1986). Sin embargo, en la práctica clínica no se ha demostrado que sea un factor significativo en la predicción de la nefrotoxicidad, como se observan en algunos estudios prospectivos (Moore y cols, 1984; Schentag y cols, 1978; Schentag y cols, 1982).

Toxicidad intrínseca.

Uno de los puntos de mayor interés gira alrededor de la posibilidad de encontrar alguna diferencia significativa entre el potencial de nefrotoxicidad de los diferentes aminoglicósidos (Meyer, 1986). Todos los aminoglicósidos son tóxicos al riñón humano, y tienen el mismo mecanismo de acción; sin embargo cada droga tiene diferente farmacocinética para su captación cortical, que es, en última instancia, el factor que determina la nefrotoxicidad (De Broe, 1986).

Estudios experimentales en la rata han demostrado, para gentamicina y netilmicina, un incremento no lineal en la captación cortical renal con respecto a los niveles séricos lo cual sugiere una captación saturable. Para tobramicina, la captación cortical se relacionó linealmente a los niveles séricos; y para amikacina el patrón de captación fue mixto (De Broe y cols, 1986). Estudios comparativos demostraron menor afinidad para la captación cortical de tobramicina y amikacina (revisado por De Broe y cols, 1986).

También se ha comprobado, tanto en animales como en humanos, que la amikacina a dosis terapéuticas induce un menor grado de fosfolípidosis lisosomal que el resto de sus congéneres; esto sugiere que es menos nefrotóxica cuando se usa en

condiciones estrictamente comparables (De Broe y cols, 1986).

Otros reportes de hallazgos experimentales han sugerido que gentamicina es más nefrotóxica que tobramicina, y esta es más que amikacina (Hottendorf y Gordon, 1980). La aplicabilidad a los humanos de los estudios experimentales es controversial.

En estudios clínicos, la mayoría de los autores han obtenido resultados que concuerdan con los hallazgos experimentales referidos anteriormente (Kumin, 1980; Schentag y cols, 1982; Lietman y Smith, 1983); mientras que otros no han encontrado diferencia en el potencial nefrotóxico de gentamicina y tobramicina (Moore y cols, 1984; Keys y cols, 1981)

Uso de drogas asociadas.

Un gran número de medicamentos se han propuesto como factores potenciales de riesgo cuando se emplean asociados a algún aminoglicósido. De estos, a la anfotericina-B, el cis-platinum y la ciclosporina, se les reconoce un significativo potencial nefrotóxico individualmente.

No hay un consenso general acerca del uso de cefalosporinas o diuréticos de asa como factores de riesgo de nefrotoxicidad cuando se usan antes o simultáneamente al aminoglicósido.

Estudios en animales no han demostrado que la cefalotina potencie la nefrotoxicidad de los aminoglicósidos (revisado por Wade y cols, 1978). Estudios clínicos prospectivos han comparado diferentes regímenes de tratamiento antibiótico y han demostrado que la combinación tobramicina ó gentamicina con cefalotina, es significativamente más nefrotóxica que la combinación aminoglicósido-ticarcilina ó carbenicilina y cefalotina-ticarcilina ó carbenicilina (The EORTC, 1978; Klastersky y cols, 1975). Cabe señalar que en estos estudios la dosis de cefalotina fué elevada (9 a 12 gr/día). El mecanismo por el cual la combinación de cefalotina con aminoglicósido es nefrotóxica no se conoce. A este respecto, la dosis de cefalotina debe ser importante, ya que en estudios en los cuales se ha usado dosis más bajas de cefalotina, la nefrotoxicidad no ha sido un problema de mayor relevancia (Klastersky y cols, 1975). Lietman y Smith (1983) reportan una mayor nefrotoxicidad con el uso de aminoglicósido-cefalotina, que con la combinación aminoglicósido-meticilina. Sin embargo, otros autores no encontraron ninguna evidencia de que la asociación cefalotina-aminoglicósido sea más nefrotóxica (Moore y cols, 1984; Brown y cols, 1982).

En virtud de la falta de uniformidad de criterios, Bennett en su revisión de 1981 sobre el tema, concluye que sería prudente evitar la combinación cefalosporina-aminoglicósido si otra alternativa estuviera al alcance.

Respecto al uso de furosemide asociado con aminoglicósidos se ha demostrado que se incrementa la toxicidad en animales de experimentación si se permite la generación de una depleción de volumen (Lietman y Smith, 1983). La aplicación de este concepto a los humanos es dudosa, ya que en situaciones clínicas, habitualmente se administra furosemide con una estrecha vigilancia, que permite mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado (Lietman y Smith, 1983). Cuando Chiu y Long (1978) controlaron las pérdidas hídricas en ratas tratadas con furosemide, no se observó un aumento en la incidencia de toxicidad por aminoglicósidos (revisado por Smith y Lietman, 1983). Estos autores, en otros tres estudios prospectivos en 1983 concluyeron que el furosemide no debe ser considerado un factor de mayor riesgo en el desarrollo de toxicidad inducida por aminoglicósidos, si se tiene la precaución de evitar la pérdida excesiva de sodio y agua.

Finalmente debe tenerse en cuenta la administración de tratamientos previos de diferentes aminoglicósidos y el uso concomitante de clindamicina. Butkus y cols en 1976 describieron 3 casos de insuficiencia renal en pacientes que recibieron la combinación de gentamicina y clindamicina, sugiriendo que la clindamicina a dosis terapéuticas estando altamente unida a proteínas, podría desplazar a la gentamicina de sus lugares de unión a éstas, aumentando así su biodisponibilidad en el plasma. También se ha demostrado que

la clindamicina produce cambios lisosomales en la célula tubular de la rata, similares a las producidas por las dosis terapéuticas de gentamicina. Por lo tanto, la clindamicina podría potenciar la toxicidad de gentamicina al interferir con la función enzimática lisosomal, de alguna forma no del todo clara (Butkus y cols. 1976).

Factores dependientes del huésped.

Edad.

Se ha sugerido repetidamente en la literatura que la edad avanzada es un factor primordial en la predisposición a la nefrotoxicidad por aminoglicósidos (Moore y cols, 1984; Brenner, 1986; Gee Jackson, 1983; Bennett, 1981). Este factor de riesgo habitualmente va asociado a la sobredosificación. La medición de la creatinina sérica no es un parámetro fiel de la función renal en un paciente de edad avanzada, y la mayoría de las veces, se hace la dosificación de aminoglicósido de acuerdo a la creatinina, sin considerar que la filtración glomerular disminuye notablemente con el paso de los años.

Schentag y cols en un estudio prospectivo de pacientes de edad avanzada (media de 65 años) observó una frecuencia de

nefrototoxicidad con gentamicina del 26.5%, esto, en pacientes que fueron tratados aparentemente con dosis apropiadas para mantener niveles séricos aceptables al inicio del tratamiento. Este estudio es importante porque enfatiza, que aún si los nomogramas para dosificación de aminoglicósidos son correctamente usados, la gentamicina no puede ser dada en forma segura a pacientes ancianos sin una estrecha monitorización de su función renal, de preferencia el grado de filtración glomerular.

Sexo y obesidad.

Se ha sugerido que existe cierta predisposición a la nefrototoxicidad para el sexo femenino; aunque esto no ha sido claramente demostrable en pacientes (revisado por Gee Jackson, 1983). Moore y cols (1984) reportaron en dos estudios prospectivos de 214 pacientes, que el sexo femenino podría ser considerado como factor de riesgo. En un estudio reciente llama la atención que la nefrototoxicidad por gentamicina, ocurrió más frecuentemente en mujeres con nefritis intersticial, (revisado por Moore y cols, 1984). El mecanismo por el cual, en el sexo femenino se incrementa el riesgo para la nefrototoxicidad, no se conoce; sería interesante conducir un estudio tratando de identificar una diferencia en las consecuencias farmacológicas responsables del daño tubular renal en hombres y mujeres (Moore y cols, 1984). Se

podría especular que esta potencial diferencia guarda alguna relación con la mayor proporción de tejido adiposo en el sexo femenino, y relacionarlo con sobredosificación en forma similar a la obesidad.

La obesidad frecuentemente se asocia a sobredosificación de aminoglicósidos; estos tienen una distribución mínima en el tejido adiposo; por ello, para que la dosificación sea la adecuada, debe usarse el peso corporal esperado, no el real (Sande y Mandell, 1982). En estudios clínicos, poca importancia se le ha dado a la obesidad como factor de riesgo de nefrotoxicidad.

Estado de shock.

Cualquier estado fisiopatológico que implique una disminución en el grado de perfusión renal ha sido considerado como un factor de riesgo de nefrotoxicidad con el empleo de aminoglicósidos (Meyer, 1986; Brenner, 1986; Moore y cols, 1984). Sin embargo, en un estudio reciente prospectivo, llevado a cabo en 195 pacientes, se demostró que no había ninguna relación significativa entre el uso de tobramicina y el estado de shock (Ambinder y cols, 1985). En este estudio los niveles séricos de aminoglicósidos fueron estrechamente monitorizados; lo que evitó concentraciones séricas elevadas en presencia de una filtración glomerular disminuida. No

obstante, es posible que en cierto grupo de pacientes, el uso de aminoglicósidos y la agresión isquémica, interactúen sinérgicamente sobre el daño renal (Ambinder y cols, 1985).

Enfermedad renal previa.

Se ha mencionado que la insuficiencia renal de cualquier etiología, incrementa la frecuencia de nefrotoxicidad por aminoglicósidos, quizás debido a que la carga del tóxico por nefrona funcionante es mayor en estas condiciones (Brenner, 1986; Lane y cols, 1977; Lerner y cols, 1977).

Este concepto se ha sugerido repetidamente aunque pocos estudios lo han demostrado. Lietman y Smith (1983) concluyen que la enfermedad renal preexistente no debe ser un factor de riesgo si se monitorizan estrechamente los niveles séricos, y se reduce la dosis de aminoglicósidos en pacientes con filtrado glomerular disminuido, de modo que se prevenga la acumulación a niveles tóxicos. Por esta misma razón (vigilancia estrecha) en otro estudio, pacientes con depuración inicial de creatinina inferiores a 20 ml/m., no fueron quienes experimentaron una mayor nefrotoxicidad (Schentag y cols, 1982).

Es interesante que Siegenthaler y cols (1986) encontraron que

los pacientes que experimentaron nefrotoxicidad con aminoglicósidos, tenían una mayor depuración de creatinina previa al tratamiento; lo cual sugiere la posibilidad de un mayor aflujo inicial de la droga hacia la célula tubular, contribuyendo al desarrollo de nefrotoxicidad.

Hallazgos similares se reportaron por Moore y cols (1984). Ellos concluyen que pacientes con alta depuración inicial de creatinina tienen una carga filtrada mayor del aminoglicósido, y la célula tubular se expone a una mayor concentración de la droga en el líquido tubular. Sin embargo, en el paciente con insuficiencia renal, si se ajustan las dosis para mantener niveles séricos pico en el rango terapéutico normal, el riesgo de toxicidad debería ser menor.

Enfermedad hepática.

La enfermedad hepática como factor de riesgo para la nefrotoxicidad por aminoglicósidos ha sido reportada en la literatura (Moore y cols, 1984; Meyer, 1986; Moore y cols, 1986; Forland y cols, 1987; Ambinder y cols, 1985). No se conoce el mecanismo específico por el cual la enfermedad hepática y los aminoglicósidos interactúan incrementando el riesgo de insuficiencia renal.

Se sabe que en la enfermedad hepática descompensada (ascitis

y edemas) se asocia a un estado de hiperaldosteronismo secundario, con hiperreninemia y aumento de angiotensina II. Este es un vasoconstrictor renal potente. En pacientes con insuficiencia hepática y función renal estable, hay un mecanismo compensador de la vasoconstricción renal que consiste en el aumento de los niveles séricos de prostaciclina y PGE-2. Una disminución en la concentración urinaria de PGE-2 se ha demostrado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada y disfunción renal (Moore y cols, 1986).

Los aminoglicósidos inhiben la enzima fosfatidil inositol específica para la acción de la fosfolipasa C, una enzima importante para la liberación del ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas. Al bloquearse el mecanismo compensador de las prostaglandinas por los aminoglicósidos, predomina la vasoconstricción renal cuya consecuencia es la disminución en el flujo y del filtrado glomerular. Se ha demostrado que los niveles de PGE-2 urinaria están disminuidos durante la nefrotoxicidad por aminoglicósidos (Moore y cols, 1986).

Finalmente se debe mencionar un último factor -la sepsis- que habitualmente se encuentra presente en aquellos pacientes que ameritan una terapia con aminoglicósidos. Se sabe que la sepsis misma, independientemente de otros factores, puede

producir alteraciones sobre la hemodinámica y la función renal.

Con el propósito de determinar aquellos factores de riesgo, que se asociaron a los casos de insuficiencia renal, en los pacientes que recibieron un curso de tratamiento con aminoglicósidos, se realizó el siguiente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en forma prospectiva todos los enfermos hospitalizados entre los meses de mayo y octubre de 1986, en la Unidad Pablo Diez del Hospital Español de México (esta Unidad excluye pacientes hospitalizados en las áreas de Psiquiatria, Obstetricia, Neonatología y pacientes asilados). Se identificaron aquellos que fueron tratados con aminoglicósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina ó estreptomycinina). Se identificaron 214 pacientes. Como requisitos para ser incluido en este estudio se definieron los siguientes:

- 1). Creatinina sérica pretratamiento.
- 2). Creatinina sérica postratamiento inmediata. En todos necesariamente dentro de las 72 horas posterior a la suspensión del medicamento. Opcionalmente, creatinina postratamiento tardía, entre 8 y 12 días (este último parámetro fué satisfecho en el 30% de los enfermos aceptados para estudio).

3). Historia clinica y exploración fisica completa, cuya información minima exigia:

a) edad, sexo, peso y talla

b) dosis del aminoglicósido:

- en mg/kg/dia

- dosis total y dias de tratamiento

c) identificación explicita de la presencia ó ausencia de:

- i) Diabetes mellitus; se incluyeron pacientes con clara historia de la enfermedad y cuya glicemia en ayuno era igual ó mayor de 140 mg/dl, con ó sin tratamiento hipoglicemiante.
- ii) Hipertensión arterial; definida por cifras de presión arterial igual ó superior a 150/95 sin tratamiento, ó cifras menores con tratamiento antihipertensivo.
- iii) Insuficiencia cardiaca; se incluyeron los pacienets con historia clinica de insuficiencia cardiaca crónica, que durante el tratamiento requirieron de apoyo con inotrópicos por via parenteral y vasodilatadores.
- iv) Deshidratación hidroelectrolitica; la cual se definió por los criterios clinicos de depleción de volumen intravascular y por las pruebas de laboratorio de hemoconcentración. El parámetro de referencia fue la alteración inicial en la relación nitrógeno ureico y creatinina, con la normalización de estas cifras posteriormente a la rehidratación.
- v) Sepsis; la cual se consideró como el estado toxiinfeccioso generalizado, con repercusión hemodinámica (hipotensión, taquicardia, oliguria)

y fiebre; con ó sin bacteremia documentada con hemocultivos.

4). Identificación de medicamentos de uso asociado, en particular, cefalosporinas, diuréticos y/o cimetidina.

Se excluyeron del estudio los enfermos conocidos con enfermedad renal crónica con creatinina sérica $>$ de 5 mg/dl. Aplicando estos criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 88 pacientes que satisfacían estos criterios, y que son el motivo de este estudio. Por mucho, la causa que más frecuentemente excluyó a los enfermos para estudio fué el no contar con creatinina sérica pretratamiento y/ó postratamiento en los periodos mencionados.

Se definió la nefrotoxicidad por un aumento de 0.5 mg/dl en la creatinina sérica si ésta era menor de 3 mg/dl; ó por un aumento de 1.0 mg/dl si la creatinina previa al tratamiento era mayor de 3 mg/dl.

La depuración renal de creatinina endógena (DRCE) se calculó de acuerdo al siguiente esquema:

$$DRCE = 140 - \text{edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}$$

Las dosis de los aminoglicósidos y demás drogas, fueron variadas y a criterio del médico tratante.

Análisis estadístico.

Se realizó análisis estadístico por medio de la t de Student, otorgando significancia para un valor de $p < 0.05$. Prueba de χ^2 cuadrado, y tablas de contingencia 2×2 . Se realizó coeficiente de correlación por regresión lineal. Para esto se utilizó un paquete estadístico (Stat-Pack) en una microcomputadora (Commodore PC- 10).

RESULTADOS

En el periodo de estudio (seis meses) ingresaron un total de 6156 pacientes, de los que 214 (3.4%) recibieron tratamiento con uno o más antibióticos aminoglicósidos. De los 88 pacientes incluidos en el estudio, 16 (18.1%) tuvieron nefrotoxicidad. Es decir, manifestaron nefrotoxicidad intrahospitalaria el 0.25% del total de los pacientes ingresados en ese periodo. La edad de los pacientes osciló entre los 22 y los 89 años, con una media de 65.1 años. El 50% de los pacientes tenía más de 70 años. Los 16 pacientes con nefrotoxicidad, tenían un rango de edad entre los 58 y los 86 años siendo la media de 76.1 años en comparación con 62.9 años para los que no tuvieron insuficiencia renal ($p = 0.009$). El 75% de los pacientes que presentaron insuficiencia renal tenían más de 65 años ($p < 0.05$). La creatinina sérica mínima fue de 0.4 mg/dl y la máxima de 3.1 mg/dl; no hubo diferencia entre las cifras pretratamiento de creatinina con relación a la producción de nefrotoxicidad. Cuarenta y dos pacientes eran hombres y 46 mujeres. Nueve hombres y 7 mujeres tuvieron insuficiencia renal; no hubo diferencia significativa entre sexos ni entre el peso o la talla.

Cuarenta y tres de los 88 pacientes, recibieron tobramicina únicamente, y 7 (16.3%) hicieron insuficiencia renal. Treinta y dos pacientes recibieron gentamicina, 6 pacientes (18.8%) sufrieron insuficiencia renal. Cuatro pacientes recibieron amikacina únicamente, ninguno presentó insuficiencia renal. Ocho pacientes (9.1%) recibieron secuencialmente 2 ó 3 aminoglicósidos; de estos, 3 pacientes (37.5%) presentaron insuficiencia renal; todos ellos recibieron amikacina adicionada a gentamicina y/o tobramicina. Un paciente fue tratado con estreptomocina, sin presentar insuficiencia renal. No hubo diferencia significativa en cuanto a incidencia de nefrotoxicidad para ninguno de los aminoglicósidos ($p > 0.5$).

Dado que el 50% de los pacientes estudiados tenían más de 70 años de edad, éstos se dividieron en dos grupos (mayores de 69 años y menores de 70 años) haciéndose el análisis para cada aminoglicósido por separado. En la tabla 1 se muestra que no hubo diferencia en las dosis utilizadas de tobramicina para causar nefrotoxicidad en ambos grupos de pacientes. Resultados similares se obtuvieron para la gentamicina (tabla 2). Los pacientes que recibieron tratamiento solamente con amikacina a las diversas dosis utilizadas no presentaron insuficiencia renal. Sin embargo, de los 11 pacientes mayores de 69 años que recibieron amikacina, además de tobramicina o gentamicina, 3 presentaron insuficiencia renal; esta disfunción se observó a dosis menores de amikacina que en

Tabla 1. Dosis de tobramicina en pacientes con y sin insuficiencia renal.

Pacientes	Edad	
	≥de 70	<de 70
con I. renal	* 1924 mg ±239 2.69 mg/kg ±0.39	1080 mg ±103 2.33 mg/kg ±0.24
sin I. renal	* 1675 mg ±0.39 2.83 mg/kg ±0.21	2101 mg ±295 2.94 mg/kg ±0.32
valor de p	NS	NS

* dosis total recibida

NS = no significativo

Tabla 2. Dosis total de gentamicina en pacientes con y sin insuficiencia renal.

Pacientes	Edad	
	≥de 70	<de 70
con I. renal	* 1388 mg ±220 2.69 mg/kg ±0.57	1440 mg ±240 3.09 mg/kg ±0.49
sin I. renal	2110 mg ±241 3.31 mg/kg ±0.46	1852 mg ±159 3.14 mg/kg ±0.16
valor de p	NS	NS

* dosis total recibida
NS = no significativo

Tabla 3. Dosis de amikacina en pacientes con y sin insuficiencia renal

Pacientes	Edad	
	≥de 70	<de 70
con I. renal	* 5125 mg ±2375 6.74 mg/kg ±3.18	N.I.
sin I. renal	* 10150 mg ±2855 14.72 mg/kg ±0.85	N.I.
valor de p	* NS 0.02	-

* dosis total recibida

NS = no significativa

N.I. significa número insuficiente de pacientes para hacer el cálculo

aquellos pacientes que estuvieron sometidos al tratamiento solamente con este aminoglicósido (Tabla 3). Debido a que la población de pacientes menores de 70 años de edad que recibieron la amikacina fue pequeña, no se pudo llevar a cabo el análisis estadístico.

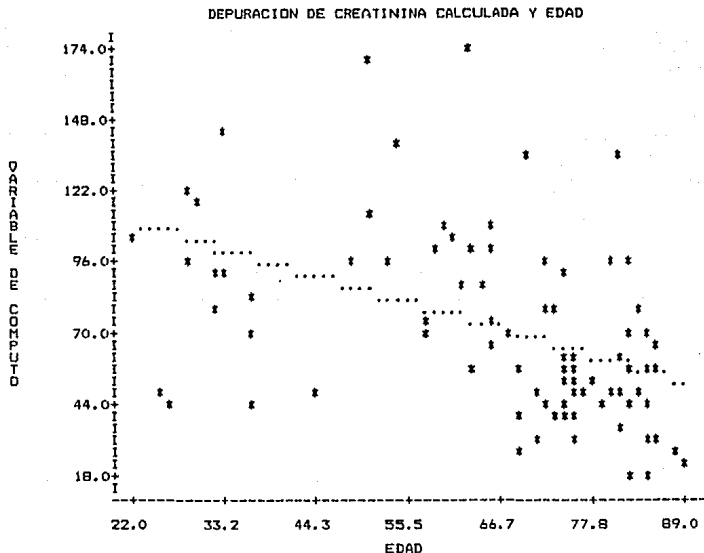
El número de días de tratamiento en los pacientes mayores de 69 años de edad fue de 12.9 días en aquellos que presentaron nefrotoxicidad y de 11.8 días en aquellos que no la manifestaron; las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes menores de 70 años que presentaron insuficiencia renal recibieron un tratamiento más corto, aproximadamente 6.5 días, que aquellos que no sufrieron de nefrotoxicidad y cuyo periodo de tratamiento fue de 10.1 días. Esta diferencia tampoco fue significativa ($p > 0.1$).

Ninguno de los factores clínicos de riesgo, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, deshidratación y sepsis, tanto individualmente o en conjunto, tuvieron relación con la producción de nefrotoxicidad. Tampoco influyó el uso de cefalosporinas o cimetidina. El uso de diuréticos aumentó el riesgo de nefrotoxicidad significativamente ($p = 0.03$).

La depuración renal de creatinina endógena (DRCE) calculada antes del tratamiento fue similar para ambos grupos con y sin

Figura 1

NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLICOSIDOS



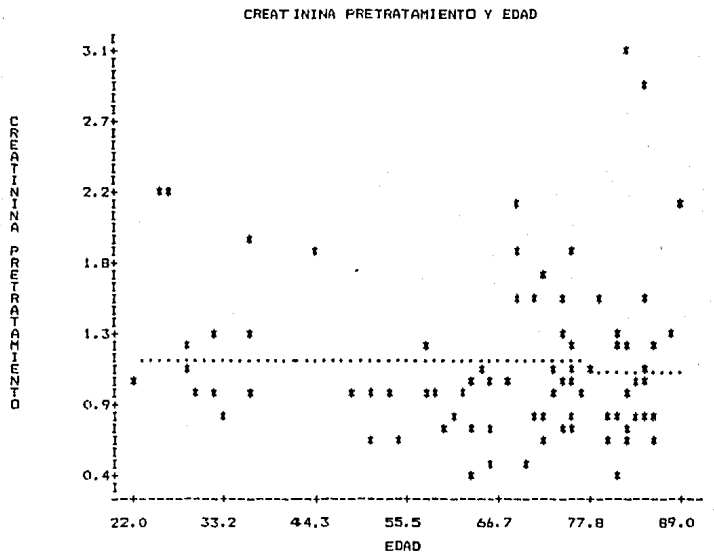
Mean of X = 66.06	Correlation coefficient = -0.454	Valid cases = 86
S.D. of X = 17.81	Degrees of freedom = 84	Missing cases = 0
Mean of Y = 71.06	Slope of regression line = -0.854	Response % = 100
S.D. of Y = 33.48	Y intercept = 127.471	

Regression equation : $Y' = -0.854 X + 127.471$
 Standard error of estimate for regression = 29.825
 t statistic for correlation coefficient = 4.675
 Significance of correlation coefficient = 0.000

 Variable de cómputo corresponde a depuración renal de creatinina
 endógena calculada

Figura 2

NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLICOSIDOS



Mean of X = 66.06 Correlation coefficient = -0.039 Valid cases = 86
S.D. of X = 17.81 Degrees of freedom = 84 Missing cases = 2
Mean of Y = 1.09 Slope of regression line = -0.001 Response % = 97.7
S.D. of Y = 0.50 Y intercept = 1.160

Regression equation : $Y' = -0.001 X + 1.160$
Standard error of estimate for regression = 0.500
t statistic for correlation coefficient = 0.361
Significance of correlation coefficient = 0.280

insuficiencia renal en todos los casos (66.8 ml/min y 65.6 ml/min respectivamente). Se observó una correlación estrecha entre la DRCE calculada y la edad ($p < 0.0001$); en la Figura 1 se muestra que existe una disminución lineal en la DRCE a medida que aumenta la edad de los pacientes. No hubo correlación entre la edad y la creatinina serica previa al tratamiento ($p > 0.2$), (Figura 2). Por otra parte, en la tabla 4 se muestra que algunos otros factores metabólicos o medicamentosos se considera pudieron potenciar la toxicidad de los aminoglicósidos.

La evolución de los 16 pacientes con insuficiencia renal (tabla 5) fué la siguiente: dos pacientes fueron sometidos a diálisis peritoneal intermitente, sin mostrar evidencia de recuperación funcional. Considerándose la lesión como irreversible y debido a la edad (81 y 85 años) y a la patologia concomitante, no se consideraron candidatos aceptables para diálisis crónica por lo cual se suspendió el apoyo dialitico, habiendo fallecido poco tiempo después. Un tercer paciente de 85 años de edad con nefropatia obstructiva mostró un cuadro oligúrico grave de nefrotoxicidad por aminoglicósidos por lo cual se consideró como no recuperable y falleció sin apoyo dialitico. Cinco pacientes mostraron una forma reversible de insuficiencia renal en un plazo inferior a 15 dias. Otros 4 pacientes fueron dados de alta mostrando aún evidencia de insuficiencia renal discreta. En ninguno de ellos se hizo necesario un reingreso hospitalario por

Tabla 4. Diversos factores que tuvieron lugar durante el tratamiento con aminoglicósidos en varios pacientes con nefrotoxicidad.

Paciente	Edad	Padecimiento asociado	Medicamento asociado
1	85	Hidronefrosis, anuria	---
2	58	Hiperuricemia aguda	---
3	75	---	Indometacina
4	75	Cirrosis	---
5	76	Pelvis congelada (cáncer ovárico)	---
6	64	Litiasis renal	Clindamicina
7	82	---	Clindamicina Tto.previo con AG

AG significa aminoglicósido

agudización de la falla renal. Estos pacientes son considerados como de lenta recuperación. Cuatro pacientes adicionales fueron dados de alta antes de 10 días de evolución de su insuficiencia renal, desconociéndose su evolución ulterior.

Tabla 5. Evolución de los pacientes con insuficiencia renal aguda por aminoglicósidos (16 pacientes).

Evolución	Pacientes
Diálisis peritoneal y muerte por retiro de apoyo	2
Fallece sin apoyo dialítico	1
Recuperación total en menos de 15 días	5
Recuperación parcial y alta del Hospital	4
Se desconoce por alta hospitalaria	4

DISCUSION

La nefrotoxicidad por aminoglicósidos es la cuarta causa de insuficiencia renal aguda en el medio intrahospitalario (Meyer, 1986). El 0.25% de todos nuestros pacientes hospitalizados por padecimientos diversos, sufrieron insuficiencia renal secundaria al uso de estos agentes. En esta revisión prospectiva, la frecuencia de nefrotoxicidad fué de 18.1%, lo cual es similar a las cifras reportadas en la literatura. Este trabajo se llevó a cabo en pacientes seniles, el 50% de la población que se estudió, tenía más de 70 años. El factor edad estuvo significativamente asociado con la producción de toxicidad ($p = 0.009$).

Fuè sorprendente el hecho de que todos los pacientes recibieron dosis en límites inferiores a las recomendadas habitualmente para cada aminoglicósido, y a pesar de ello desarrollaron toxicidad. El 75% de nuestros pacientes con nefrotoxicidad tenían más de 65 años; se sabe que en el individuo de edad avanzada, la función renal, manifestada por la velocidad de filtración glomerular, disminuye en forma fisiológica a un 50-60% del valor basal de un sujeto joven. Por lo tanto, probablemente en nuestros pacientes, la dosis administrada, fuè relativamente "normal" para la función renal. Esta disminución en el filtrado glomerular,

manifestada a través de la DRCE guardó una relación lineal clara con el incremento en la edad, lo que no sucedió con las cifras de creatinina sérica; de donde se concluye que la determinación de creatinina sérica no es un parámetro ideal para la valoración de una disminución precoz en el filtrado glomerular, aunque desde un punto de vista práctico, es una prueba accesible, sencilla y útil para el seguimiento de la función renal en la práctica clínica.

En comparación a la dosis recomendada por Chan y cols (1972), la mayoría de estos pacientes ancianos, requirieron menor cantidad de aminoglicósido que la esperada. Se ha sugerido que el daño renal en humanos que reciben gentamicina en dosis inferiores a 3 mg/kg/día, solo ocurre cuando el órgano ha estado comprometido (revisado por Kosek y cols, 1974). Sin embargo, es posible que el riñón humano sea susceptible al daño celular aún a dosis terapéuticas de aminoglicósidos en pacientes sin enfermedad renal; en la mayoría de los casos, las anomalías renales son clínicamente inaparentes (Kosek y cols, 1972). Nuestra frecuencia de toxicidad aún en dosis normales-bajas indica que algunos pacientes son más sensibles a la droga que otros, y que la toxicidad observada clínicamente, está relacionada con factores diferentes a la sobredosificación; tales como sensibilidad individual, captación renal anormal y sinergismo entre el aminoglicósido y otros factores clínicos de riesgo.

Entre estos factores, nosotros observamos que el uso de diurético guardó una relación significativa con la toxicidad ($p = 0.03$). Esto adquiere más significancia si tenemos en cuenta que los pacientes ancianos no es raro que cursen con cierto grado de depleción en su estado hidroelectrolítico, a lo cual se agrega el diurético. Sin embargo, en el estudio, los pacientes que tenían establecido un estado de deshidratación, no mostraron mayor frecuencia de nefrotoxicidad. El número de estos pacientes fue pequeño y su edad considerablemente menor (media de 56.9 años) que el grupo que tuvo nefrotoxicidad (76.1 años). Es recomendable por tanto, evitar el uso asociado de diuréticos potentes con aminoglicósidos en los pacientes seniles.

En este estudio, el uso concomitante de cefalosporinas no aumentó el riesgo de nefrotoxicidad, a diferencia de otros estudios de la literatura (Lietman, 1978). Se sabe que la cefalotina individualmente, es potencialmente tóxica al riñón humano; es probable que nuestros resultados, a pesar de incluir fundamentalmente pacientes ancianos, no mostraron nefrotoxicidad adicional debido al uso de dosis menores (4 gr/día) comparadas a otros estudios, que manejan dosis de aproximadamente de 10 gr por día.

El potencial nefrotóxico de tobramicina y gentamicina fue similar. No sucedió así con amikacina, aunque fueron pocos pacientes (4) los que recibieron esta última droga. Ningún

paciente desarrolló nefrotoxicidad cuando se utilizó amikacina como droga única. Además, la dosis empleada en los pacientes que no tuvieron toxicidad fue significativamente mayor que en el resto de los pacientes. Esto podría sugerir de alguna manera cierta "seguridad" con el uso de amikacina en comparación con el resto de agentes aminoglicósidos. No sabemos si el empleo secuencial de diferentes aminoglicósidos, aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. De nuestros enfermos, el 37.5% de los que recibieron más de un aminoglicósido (8), manifestaron toxicidad.

Algunos autores aseguran que la nefrotoxicidad por aminoglicósidos es generalmente reversible (Lietman y Smith 1983; revisado por Smith y cols. 1978). Nuestros resultados son diferentes. Los dos pacientes que requirieron de tratamiento dialítico y finalmente fallecieron por interrupción del mismo, fueron seguidas por un periodo de 3-4 semanas, sin ninguna mejoría.

En conclusión, el empleo de los antibióticos aminoglicósidos debe hacerse siempre con monitoreo estrecho de la función renal, por medio de determinaciones frecuentes de creatinina sérica (cada 48 hrs); sobre todo en individuos de edad avanzada. Es importante recordar que la creatinina sérica no constituye un índice adecuado de funcionamiento renal, por lo tanto la dosis recomendada por kg de peso debe reducirse de acuerdo a la tasa de disminución del filtrado glomerular

manifestado a través de la DRCE, esto principalmente en los ancianos. Si se detecta una elevación en la cifra de creatinina sérica sobre el nivel basal, se debe suspender la administración del aminoglicósido hasta obtener una nueva determinación de creatinina 24 horas después. En el caso de persistir la elevación, la conducta ideal es la suspensión definitiva del medicamento. Si ello no es posible, entonces debe ajustarse la dosis a las cifras de creatinina y continuar con una vigilancia estrecha de los parámetros de función renal.

Finalmente, cabe destacar, que de todos los factores que supuestamente podrían facilitar el daño renal por aminoglicósidos, en nuestro estudio, solo tuvieron un efecto claramente reconocido como nefrotóxico, la edad avanzada y el uso concomitante de diuréticos. No se mostraron claramente relacionados con la producción de daño renal otros parámetros estudiados, que fueron: el sexo, la dosis por kg, la dosis total, la duración del tratamiento, el uso de cefalosporinas, y la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, deshidratación, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal previa y sepsis.

Tabla 6. Asociación de factores de riesgo para nefrotoxicidad por aminoglicósidos

Factores en estudio	con I.R.	sin I.R.	p
Edad	76	63	0.009
Hombres	9 (10)	33 (37)	
Mujeres	7 (8)	39 (44)	>0.6
Dosis	(ver las tablas 1,2 y 3)		NS
Días tto.	* 12-6	* 11-10	>0.3
Cefalotina	11 (12.5)	40 (45.4)	>0.05
Diuréticos	7 (7.9)	12 (13.6)	0.03
Cimetidina	3 (3.4)	16 (18.1)	>0.05
Diabetes M.	5 (5.6)	18 (20.4)	>0.8
Hipertensión A.	4 (4.5)	18 (20.4)	>0.7
I.Cardíaca	1 (1.1)	5 (5.6)	>0.6
Deshidratación	0	15 (17)	>0.1
Sepsis	2 (2.2)	13 (14.7)	>0.05
Creat. previa	0.9	1.1	>0.3

Los números en () son porcentajes

NS = no significativa

* en mayores y menores de 70 años respectivamente

REFERENCIAS

- 1). Ambinder, R. F., Moore, R. D., Smith, C. E., Mellits, E. D., Lietman, P. S. (1985) Lack of evidence for interaction between tobramycin and shock in their effect on renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 27, 2: 217-219.

- 2). Bendush, C. L., Weber, R. (1976) Tobramycin sulfate: a summary of worldwide experience from clinical trials. *The Journal of Infectious Diseases*, 134 (suppl): 219-234.

- 3). Bennett, W. M. (1981) Antibiotic induced acute renal failure. *Seminars in Nephrology*, 1, 1: 43-50.

- 4). Bennett, W.M., Plamp, C.E., Gilbert, D. N., Parker, R. A., Porter, G. A. (1979) The influence of dosage on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *The Journal of Infectious Diseases*, 140, 4: 576-580.

- 5). Brown, A. E., Quesada, O., Armstrong, D. (1982) Minimal nephrotoxicity with cephalosporin-aminoglycoside combinations in patients with neoplastic disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 21, 4: 592-594.

- 6). Butkus, D. E., de Torrente, A., Terman, D. S. (1976) Renal

failure following gentamicin in combination with clindamycin.
Nephron, 17: 307-313.

- 7). Chan, R. A., Benner, E. J., Hoeprich, P. D. (1972).
Gentamicin therapy in renal failure: a nomogram for dosage.
Annals of Internal Medicine 76, 5: 773-778.
- 8). De Broe, M. E., Giuliano, R. A., Verpooten, G. A. (1986)
Choice of dosage regimen, two important risk factors for
aminoglycoside nephrotoxicity. The American Journal of
Medicine, 80 (suppl 6B): 115-125.
- 9). Forland, S. C., Cutler, R. E. Aminoglycosides and
nephrotoxicity. Dialysis & Transplantation, March 1987, 146-
151.
- 10). The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group.
(1978) Three antibiotic regimens in the treatment of
infection in febrile granulocytopenic patients with cancer.
The Journal of Infectious Disease, 137, 1: 14-29.
- 11). Hottendorf, G. H., Gordon, L. L. (1980) Comparative low-dose
nephrotoxicities of gentamicin, tobramycin, and amikacin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 18, 1: 176-181.

- 12). Jackson, G. G., (1983) Aminoglycoside antibiotics: resistance and toxicity. *Reviews of Infectious Diseases*, 5 (suppl 2): 314-316.
- 13). Humes, H. D. and Weinberg, J. M. Toxic nephropathies. En Brenner and Rector, *The kidney*. Saunders, third edition 1986; 1533-1552.
- 14). Keys, T. F., Kurtz, S. B., Jones, J. D., Muller, S. M. (1981) Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. *Mayo Clin Proc*, 56: 556-559.
- 15). Klatersky, J., Mensgens, C., Debusscher, L. (1975) Empiric therapy for cancer patients: comparative study of ticarcillin-tobramycin, ticarcillin-cephalotin, and cephalotin-tobramycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 7, 5: 640-645.
- 16). Kosek, J. C., Mazze, R. I., Cousins, M. J. (1974) Nephrotoxicity of gentamicin. *Laboratory Investigation*, 30, 1: 48-57.
- 17). Kumin, G. D. (1980) Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. *JAMA*, 244, 16: 1808-1810.
- 18). Lane, A. Z., Wright, G. E., Blair, D. C. (1977) Ototoxicity

and nephrotoxicity of amikacin. The American Journal of Medicine, 62: 911-918.

- 19). Lerner, S. A., Seligsohn, R., Matz, G. J. (1977) Comparative clinical studies of ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. The American Journal of Medicine, 62: 919-923.
- 20). Lietman, P.S., Smith, C. R. (1983) Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. Reviews of Infectious Diseases, 5 (suppl 2): 284-293.
- 21). Meyer, R. D. (1986) Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. The American Journal of Medicine, 80 (suppl 6B): 119-125.
- 22). Moellering, R. C., Siegenthaler, W. E. (1986) Aminoglycoside Therapy, the new decade: a worldwide perspective. Introduction. The American Journal of Medicine, 80 (suppl 6B): 1.
- 23). Moore, R. D., Smith, C. R., Lietman, P. S. (1986) Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycosides. The American Journal of Internal Medicine, 80: 1093-1097.
- 24). Moore, R. D., Smith, C. R., Lipsky, J. J., Mellits, D.,

- Lietman, P. S. (1984) Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides.
Annals of Internal Medicine, 100, 3: 352-357.
- 25). Sande y Mandell (1982) Agentes antimicrobianos. Los aminoglicósidos. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Sexta edición.
- 26). Schentag, J. J., Cerra, F. B., Plaut, M. E. (1982) Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 21, 5: 721-726.
- 27). Schentag, J. J., Cumbo, T. J., Jusko, J., Plaut, M. E. (1978) Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. JAMA, 240, 19: 2067-2069.
- 28). Schentag, J. J., Plaut, M. E., Cerra, F. B. (1981) Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin: Pharmacokinetic and clinical studies in 201 patients. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 19, 5: 859-866.
- 29). Schentag, J. J., Plaut, M. E., Cerra, F. B., Wels, P. B., Walczac, P., Buckley, R. J. (1979) Aminoglycoside nephrotoxicity in critically ill surgical patients. Journal of Surgical Research, 26, 3: 270-279.

- 30). Siegenthaler, W. E., Bonetti, A., Luthy, R. (1986) Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases. The American Journal of Medicine, 80 (suppl 6B): 1-14.
- 31). Smith, C. R., Lipsky, J. J., Laskin, O. L., Hellman, D. B., Mellits, E. D., Longstreth, J., Lietman, P. S. (1980) Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. The New England Journal of Medicine, 302,20: 1106-1109.
- 32). Smith, C. R., Maxwell, R. R., Edwards, C. O., Rogers, J. F., Lietman, P. S. (1978) Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin. The Johns Hopkins Medical Journal, 142, 3: 85-90.
- 33). Smith, C. R., Lietman, P. S. (1983) Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23, 1: 133-137.
- 34). Tulkens, P. M. (1986) Experimental studies on nephrotoxicity of aminoglycosides at low doses. The American Journal of Internal Medicine, 80 (suppl 6B): 105-114.

35). Wade, J. C., Smith, C. R., Petty, B. G., Lipsky, J. J.,

Conrad, G., Ellner, J., Lietman, P. S. (1978) Cephalotin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. The Lancet, september 16; 604-606.