

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL GRAL. IGNACIO ZARAGOZA

I . S . S . S . T . E .

"NEFROTOXICIDAD DEL SULFATO DE GENTAMICINA EN PACIENTES  
QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA

DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A

DRA. LETICIA HERNANDEZ DE LA VEGA

TESIS CON  
FALSA FE ORIGEN

MEXICO, D.F. NOV. 1988

11224  
2es,  
14



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.

## I N D I C E

|                                 |       |    |
|---------------------------------|-------|----|
| I.- INTRODUCCION                | ..... | 5  |
| II.- AMINOGLUCOSIDOS            | ..... | 7  |
| A) FARMACOLOGIA                 | ..... | 7  |
| B) ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA     | ..... | 11 |
| C) MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD | ..... | 12 |
| III.- OBJETIVO                  | ..... | 17 |
| IV.- MATERIAL Y METODO          | ..... | 17 |
| V.- RESULTADOS                  | ..... | 18 |
| VI.- DISCUSION                  | ..... | 23 |
| VII.- CONCLUSIONES              | ..... | 27 |
| VIII.- BIBLIOGRAFIA             | ..... | 28 |

## I.- INTRODUCCION.

La capacidad de los riñones para realizar su papel homeostático puede ser alterada o perdida en una amplia variedad de situaciones clínicas. Tratándose del paciente en estado crítico, estas alteraciones pueden relacionarse con varios factores, como son el tiempo en el que se hace al diagnóstico, edad avanzada, severidad y duración de la hipotensión y el choque, tipo de procedimiento quirúrgico, complicaciones transoperatorias, cantidad de tejido dañado en pacientes politraumatizados, la presencia o ausencia de sepsis y el uso concomitante de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Con esto, la insuficiencia renal aguda puede desarrollarse en pacientes con o sin alteraciones renales previas, y también puede ser una complicación común de varias enfermedades o de trastornos metabólicos.

En la unidad de cuidados intensivos, a veces es necesario el uso de medicamentos con toxicidad selectiva para el riñón como son los aminoglucósidos, en pacientes que cursan además con algún padecimiento que pone en peligro su funcionalidad renal. Aquí nos referimos al hecho de las infecciones causadas por gérmenes Gram-negativos, que tan frecuentemente originan las infecciones nosocomiales, o como participantes en la sepsis de los pacientes que ingresan a la terapia intensiva (1). En un estudio hecho por Wilkins y cols., encontró que la insuficiencia renal se presentó en el 20% de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos. En otro estudio realizado por Hou (3), refiere que den-

tro de las causas de insuficiencia renal intrahospitalaria, el 42% se debió a hipoperfusión renal, el 18% a cirugía mayor, el 12% a administración de medio de contraste y el 7% por la administración de aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos y los medios de contraste parecen afectar el flujo sanguíneo renal y la función tubular, de una manera similar a como lo hace el daño isquémico. La insuficiencia renal en el paciente crítico ocurre generalmente, después de la sepsis y este tipo de lesión no ha sido bien aclarada con respecto a la integridad de la funcionalidad celular renal. En presencia de sepsis, todas las células corporales sufren una agresión metabólica que se manifiesta por deterioro en sus funciones, edema celular y desviación del metabolismo hacia la anaerobiosis con producción de acidosis láctica (4).

A pesar de su nefrotoxicidad, los aminoglucósidos no han dejado de usarse, y la razón es que son eficaces contra las bacterias Gram-negativas y no han podido reemplazar se por drogas menos tóxicas (5,6,7,8). Se calcula que tan solo en Estados Unidos, cerca de 3.2 millones de personas reciben este tipo de fármacos, siendo aproximadamente el 10% de todos los antimicrobianos empleados para las infeciones causadas por Gram-negativos (7). Otra razón es que las infecciones nosocomiales son un problema endémico en las unidades de cuidados intensivos, en parte, esto es debido al monitoreo invasivo que se lleva a cabo en los pacientes críticos.

## II.- AMINOGLUCOSIDOS.

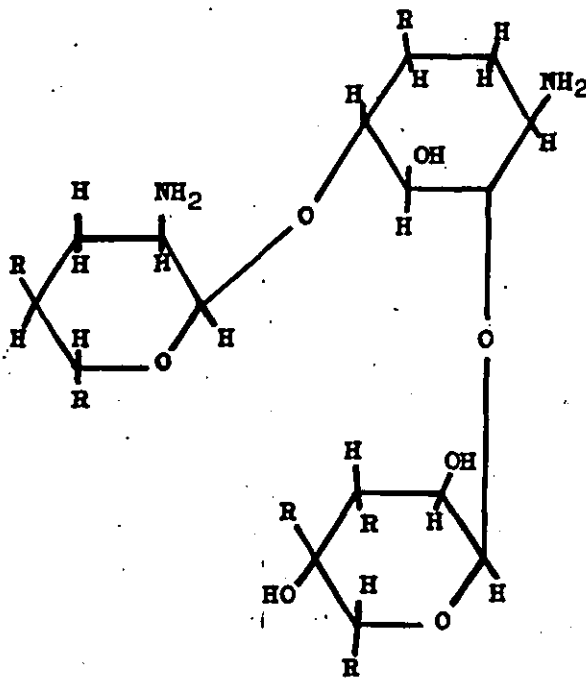
## A) FARMACOLOGIA.

Los antibióticos aminoglucósidos son fármacos que contienen aminoazúcares en enlace glucosídico; son policationes y su polaridad explica las propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo. Los aminoglucósidos de uso común en la terapia parenteral incluyen la estreptomina, la kanamicina, la gentamicina, la tobramicina y la amikacina. La neomicina se ha limitado para aplicación tópica, tratamiento oral del coma hepático y la preparación intestinal prequirúrgica. La kanamicina y la tobramicina se obtienen a partir del Streptomyces species, mientras que la gentamicina se obtiene a partir de la Micromonospora purpurea.

Los aminoglucósidos pueden tener dos o más aminoazúcares unidos por un enlace glucosídico a una hexosa central (aminociclitol) (Figura 1). Son estables y solubles en agua. Estos antimicrobianos son bactericidas debido a su unión irreversible al ribosoma 30 S bacteriano, por lo que se inhibe la síntesis proteica y ocurre muerte celular. La alta polaridad y su estructura policationica origina su pobre absorción por el tubo digestivo y su inadecuada penetración al líquido cefalorraquídeo. Los niveles séricos adecuados se obtienen solamente por administración intramuscular o intravenosa. El enlace a proteínas es despreciable y el volumen de distribución es semejante al volumen del líquido extracelular

(8)

Figura 1. Estructura general de un aminoglucósido.



R= grupos químicos sustituibles.

(9,10,11,12,13). Su vida media es de aproximadamente 2 horas en presencia de función renal normal y la penetración al sistema nervioso central es pobre aun con inflamación meningea (14,15,16). Los niveles de estos antimicrobianos en las secreciones pulmonares son impredecibles, pero generalmente corresponden al 40% o menos en relación a los niveles séricos. Concentraciones terapéuticas pueden alcanzarse en la bilis y en los espacios pleural y sinovial (13,17,18).

El índice terapéutico de estas drogas es bajo, es decir, que las dosis terapéuticas son cercanas a las dosis tóxicas, por lo que las concentraciones séricas deben ser monitorizadas (5,6,7,17,19). Los aminoglucósidos se excretan rápidamente predominantemente por filtración glomerular, por lo que la integridad de la funcionalidad renal es importante para la eliminación de estas drogas. En pacientes con función renal normal, la concentración urinaria de aminoglucósidos puede ser arriba de 100 veces el nivel sérico, pero cuando existe insuficiencia renal todos estos fármacos necesitan modificación de la dosis, para evitar que se acumulen y se manejen dosistóxicas de los mismos. En el paciente crítico, con función renal variable, se tienen que medir constantemente las concentraciones séricas de estos medicamentos y ajustarse de acuerdo a la depuración de creatinina (20).

Todos los aminoglucósidos son removidos por hemodiálisis y en menor cantidad por diálisis peritoneal, por lo que los niveles séricos deben también monitorizarse para asegurar concentraciones terapéuticas óptimas y para evitar concentraciones tóxicas.



A diferencia de las penicilinas y las cefalosporinas, -- los aminoglucósidos resultan ser más tóxicos, de aquí que sus efectos colaterales y tóxicos podamos dividirlos en mayores y menores. Dentro de los mayores tenemos la toxicidad vestibular, toxicidad coclear, nefrotoxicidad y el bloqueo neuromuscular. Por lo que respecta a los efectos colaterales menores tenemos el exantema y la fiebre producida por drogas. El bloqueo neuromuscular resultante origina debilidad muscular y depresión respiratoria, no es frecuente, pero se ha observado después de instilación peritoneal y rara vez después de su uso parenteral. Este efecto se potencia por la administración simultánea de relajantes musculares o con enfermedades como la miastenia gravis, teniendo la característica de revertirse con la administración de calcio. El deterioro vestibular se asocia con el uso de estreptomina, gentamicina y tobramicina, mientras que la toxicidad auditiva es más característica con el uso de kanamicina y amikacina. La ototoxicidad se potencia en los pacientes ancianos y con el uso de diuréticos de asa.

Por lo que respecta a las propiedades de la gentamicina, comparte todas las relacionadas a los aminoglucósidos en general. Este antibiótico está formado por 3 componentes estrechamente relacionados, las gentamicinas C1, C2 y C1A (9). La vía de administración es intramuscular o intravenosa, la dosis recomendada es de 3 a 5 mg/Kg/día dividida en intervalos de cada 8 horas, siempre y cuando la función renal sea normal. La concentración sérica pico deseada es de 4 a 6 microgramos por mililitro, obtenida de una muestra tomada una hora después de

la administración intramuscular o 30 minutos después de la administración intravenosa. La gentamicina desaparece del plasma con una semidesintegración de dos horas, persistiendo concentraciones eficaces durante 6 a 8 horas. Su eliminación es renal por filtración glomerular y su aclaramiento es paralelo al de la creatinina, por lo que este último sirve de referencia para ajustar la dosis en caso de alteración renal (20). Los efectos tóxicos son los mismos que para los aminoglucósidos en general.

#### B) ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas, — más activos en un medio alcalino y menos activos bajo condiciones anaeróbicas. El espectro de bacterias susceptibles incluye bacilos gram-negativos aeróbicos y anaeróbicos facultativos, cocos y Staphylococcus; pero otros microorganismos gram-positivos incluyendo Streptococcus y anaerobios estrictos son básicamente resistentes. En realidad, estas drogas no son de amplio espectro, la combinación de aminoglucósido con un beta-lactámico frecuentemente da lugar a sinergia (5,6).

Por lo que respecta al desarrollo de resistencia, se han identificado 3 mecanismos. Uno de ellos puede ser una simple mutación en la cual el ribosoma se haga insusceptible. Otro mecanismo puede ser que incluya transporte disminuido del antibiótico dentro de la bacteria, el cual es un —

proceso dependiente de energía, al menos en sus estados iniciales, por esto se explica la actividad disminuida de los aminoglucósidos en la ausencia de oxígeno y la resistencia por parte de las bacterias anaerobias. El tercer mecanismo se debe a la adquisición de plásmides que regulan la producción de enzimas inactivantes del aminoglucósido por medio de acetilación, adenilación o fosforilación de los grupos hidroxilo y amino. Este mecanismo de resistencia es el más importante (5,6,21).

Por lo que respecta a la gentamicina, continua teniendo un papel importante en el tratamiento de infecciones causadas por miembros de las Enterobacteriaceae y la mayoría de las cepas de Pseudomona aeruginosa, aunque existen especies de Pseudomonas que son resistentes a estos fármacos. Puede usarse con penicilinas, cefalosporinas, eritromicina y vancomicina para el tratamiento de endocarditis enterocócica, neumonías nosocomiales, sepsis abdominal y pélvica, y en el paciente febril y neutropénico.

### C) MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD.

La nefrotoxicidad como ya se mencionó anteriormente, es un efecto adverso de todos los aminoglucósidos; y el grado de afección renal se ha visto tener relación con el tiempo de administración y las dosis empleadas (3,7,19,22). Cuando se emplea gentamicina, la nefrotoxicidad se presenta aproximadamente del 5 al 10% de los casos (19,22). El tipo

de lesión que causa es la necrosis tubular. Se han hecho múltiples estudios en animales para encontrar el mecanismo de daño renal de esta droga, pero solo se ha llegado a definir los cambios histopatológicos característicos de la nefrotoxicidad por gentamicina. En general, los aminoglucósidos se acumulan en las células tubulares renales donde producen los cambios histológicos que conducen a necrosis. Una de las manifestaciones tempranas de la nefrotoxicidad es la eliminación de enzimas tubulares renales, como la fosfatasa alcalina, leucina-aminopeptidasa y la gamma-glutamyl-transpeptidasa, mismas que se han utilizado como marcadores de nefrotoxicidad midiendo su actividad en la orina (23,24,25). Otro punto importante de comentar es que, la toxicidad renal se incrementa cuando junto con la gentamicina se agregan otros medicamentos nefrotóxicos como cefalotina, furosemide, metoxifluorano (8,26,28). Si la gentamicina y en general los aminoglucósidos, son suspendidos, el daño tubular generalmente es reversible, siempre y cuando no existan otros factores que deterioren la función renal como son la sepsis, el choque y el trauma (3,4).

Con la finalidad de determinar los cambios tubulares renales producidos por la gentamicina, se han realizado estudios en ratas a dosis mayores a las terapéuticas como 40 mg/Kg/día, y lo que se ha detectado por microscopía de luz es que, inicialmente hay un inchamiento nebuloso y una vacuolización de las células tubulares proximales; con un incremento en la dosis o en el tiempo de terapia, las alteraciones antes mencionadas evolucionan a necrosis tubular

focal que posteriormente se hace difusa (22,27,28). También ha sido analizado el problema con dosis tan bajas como 1mg/Kg/día en ratas, encontrando que se producen cambios en los túbulos proximales después de 48 horas de su administración, siendo detectados con microscopía electrónica. Estas alteraciones aparecen predominantemente en la pars convoluta del túbulo proximal y consisten en la formación de citosegregosomas lisosomales conteniendo "cuerpos mieloides" en las células epiteliales (28). Tales cuerpos mieloides son espirales laminadas concéntricas dentro de los lisosomas, mismas que han sido notadas con otras nefrotoxinas o drogas nefrotóxicas. Se cree que estas alteraciones tengan dos posibles orígenes, uno, que sean residuos fagocitados de organelos celulares dañados por la gentamicina, o ser el producto de la interacción de drogas policatiónicas con las lipoproteínas ácidas en la matriz lisosomal. Histológicamente el daño renal consiste en necrosis tubular con glomérulos y vasos sanguíneos normales; por microscopía electrónica, los cuerpos mieloides vistos en las ratas son semejantes a los encontrados en humanos.

La dosificación diaria de gentamicina produce inicialmente un patrón no oligúrico de insuficiencia renal que posteriormente se transforma en oliguria. Las alteraciones iniciales incluyen poliuria con una disminución en la osmolaridad urinaria y deterioro de la capacidad concentrante máxima del riñón. La nefrotoxicidad y la acumulación cortical renal de la droga pueden estar muy relacionadas. Existe la evidencia de que la acumulación de la gentamicina

dentro de los túbulos proximales resulta a partir de la --  
o reabsorción del lado luminal del túbulo, más que de la cap-  
tación a partir de los capilares peritubulares (29).

La proteinuria moderada y la cilindruria granular fre-  
cuentemente anuncian la declinación de la función renal. A  
pesar de esto, la nefrotoxicidad se ha dividido en dos for-  
mas; una relacionada con la dosis, que es una forma no oli-  
gúrica caracterizada por un gradual descenso de la función  
renal y un súbito inicio de la insuficiencia renal oligúri-  
ca. La insuficiencia renal no oligúrica secundaria a la --  
gentamicina está siendo reportada más frecuentemente y pue-  
de representar un conocimiento más fino de formas moderadas  
de daño o del uso más frecuente de este fármaco en pacien-  
tes no tan severamente enfermos. El daño renal frecuente--  
mente sigue a un curso prolongado de tratamiento con un i-  
nadecuado monitoreo de las pruebas de funcionamiento renal.  
Cuando se presenta la sepsis, esta por sí misma puede ori-  
ginar daño renal progresivo que se manifiesta por oliguria,  
aun contando con flujo sanguíneo renal normal o supranormal.  
También, una caída de los niveles celulares de ATP ocurre  
más rápidamente después de la administración de una varie-  
dad de sustancia nefrotóxicas, pero una disminución en los  
niveles de APT como factor único no puede causar insuficien-  
cia renal sin daño directo a la membrana celular. Por lo -  
anterior, se cree que la persistencia y acentuación del da-  
ño renal tóxico es debido a un mecanismo de retroalimenta-  
ción túbulo-glomerular similar al daño isquémico renal con  
insuficiencia del flujo hacia los glomérulos corticales. Simi-

larmente la interferencia con la síntesis de prostaglandinas puede contribuir también a la vasoconstricción enlentecida y/o alterada distribución del flujo sanguíneo intrarenal en estados sépticos (4).

La recuperación de la toxicidad causada por la gentamicina no está bien estudiada, pero aún con la administración continua de dosis tóxicas para el epitelio tubular proximal, este comienza a regenerarse, sugiriendo resistencia a la acción nefrotóxica del fármaco por las células epiteliales regeneradas (22). Mediciones seriadas de creatinina sérica y de nitrógeno ureico pueden mostrar deterioro continuo en la filtración glomerular después de que la gentamicina ha sido retirada. El retorno de las pruebas de función renal al estado basal normal es característicamente lento y puede llevar de semanas a meses.

### III.- OBJETIVO.

El objetivo de este estudio fué evaluar el daño renal de acuerdo a las modificaciones en la creatinina sérica y la depuración de creatinina, en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos y que se les administra sulfato de gentamicina.

### IV.- MATERIAL Y METODO.

Después de obtener la aprobación del Comité de Investigación del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" del I.S.S.S.T.E., se estudiaron en forma prospectiva los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, en el período comprendido de mayo a octubre de 1988. Los pacientes deberían reunir las siguientes características: edad comprendida entre los 16 y 60 años, de ambos sexos, una creatinina sérica de ingreso menor de 1.6 mg%, que recibirían como parte de su tratamiento sulfato de gentamicina a 3 mg/Kg/día por vía intravenosa con un mínimo de 7 días y que no hubiera insuficiencia renal previa al tratamiento. De los 9 pacientes que ingresaron al protocolo de estudio, 4 tuvieron que ser eliminados, por no haberse podido realizar la depuración de creatinina inicial al tratamiento con gentamicina.



Para la determinación de la creatinina urinaria se recolectó orina de 24 horas.

La depuración de creatinina fué calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración de Creatinina (ml/min)} = \frac{\text{(Creatinina urinaria)(Volumen minuto urinario)}}{\text{Creatinina sérica}}$$

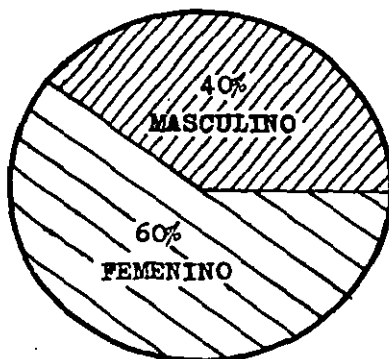
La fórmula de Cockcroft y Gault no pudo ser aplicada, ya que la gravedad de los pacientes a su ingreso a la unidad no permitió que fueran pesados fuera de su cama.

#### V.- RESULTADOS.

Se estudiaron 5 pacientes de ambos sexos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos; sus edades estuvieron comprendidas entre los 18 y 59 años, con una media de 36.8 años, 3 fueron del sexo femenino (60%) y 2 del masculino. (40%) (Ver gráfica 1).

Los problemas por los cuales se les administró sulfato de gentamicina como parte de su tratamiento fueron: postoperatorio de pancreatitis aguda, sepsis abdominal postquirúrgica, urosepsis, infección de vías respiratorias bajas y perforación intestinal por arma blanca. El cultivo en el caso de urosepsis reportó Escherichia coli y Proteus mirabilis y en el caso de la infección de vías respiratorias bajas se reportó únicamente Escherichia coli (Cuadro 1). En el

GRAFICA 1. REPRESENTACION DEL PORCENTAJE ENTRE SEXO MASCULINO Y SEXO FEMENINO.



CUADRO 1. CORRELACION ENTRE EL PROBLEMA QUE CONDICIONO EL EMPLEO DE GENTAMICINA Y EL RESULTADO DEL CULTIVO.

| Problema                               | Cultivo   |
|--|---|
| Pancreatitis aguda                     | Klebsiella pneumoniae<br>Staphylococcus sp. coagulasa (-) |
| Sepsis abdominal                       | Pseudomona aeruginosa,<br>Klebsiella pneumoniae           |
| Urosepsis                              | Escherichia coli,<br>Proteus mirabilis                    |
| Infección de vías respiratorias bajas  | Escherichia coli  |
| Perforación intestinal por arma blanca | Pseudomona aeruginosa,<br>Klebsiella pneumoniae           |

caso de pancreatitis aguda se reportó Klebsiella pneumoniae y Staphylococcus sp. coagulasa negativo, en el caso de sepsis abdominal se reportó Pseudomona aeruginosa y Klebsiella pneumoniae al igual que en el caso de perforación intestinal por arma blanca.

Los medicamentos que se asociaron con la administración de gentamicina se señalan en el cuadro 2. La duración del tratamiento con el sulfato de gentamicina varió de 8 a 10 días.

En el cuadro 3 se presentan los resultados de creatinina sérica y de depuración de creatinina obtenidos al iniciar el tratamiento y finalizar este. En la gráfica 2 se muestra el comportamiento de los 5 pacientes con los dos parámetros estudiados.

---

**CUADRO 2. MEDICAMENTOS QUE SE ASOCIARON CON LA ADMINISTRACION DE SULFATO DE GENTAMICINA.**

---

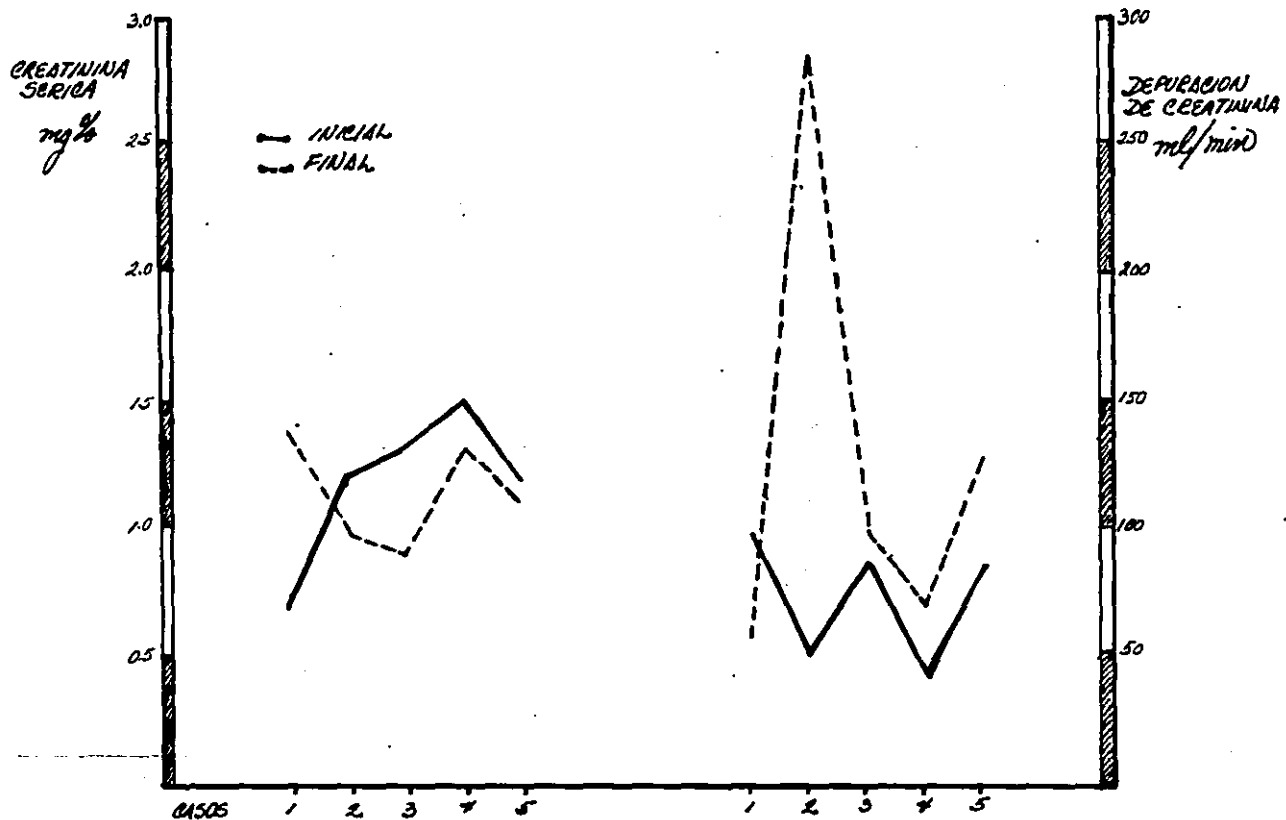
|                              |                    |
|------------------------------|--------------------|
| penicilina sódica cristalina | hidralazina        |
| dicloxacilina                | fenobarbital       |
| ampicilina                   | nifedipina         |
| cefotaxima                   | propranolol        |
| carbenicilina                | clorodiazepóxido   |
| metronidazol                 | diazepam           |
| cloranfenicol                | clonazepam         |
| mebendazol                   | nalbufina          |
| diyodohidroxiquinoleína      | dehidrobenzperidol |
| cimetidina                   | metilprednisolona  |
| heparina                     | butilioscina       |

**CUADRO 3. RESULTADOS DE LA CREATININA SERICA Y DE LA DEPURACION DE CREATININA OBTENIDOS AL INICIAR Y FINALIZAR EL TRATAMIENTO CON SULFATO DE GENTAMICINA.**

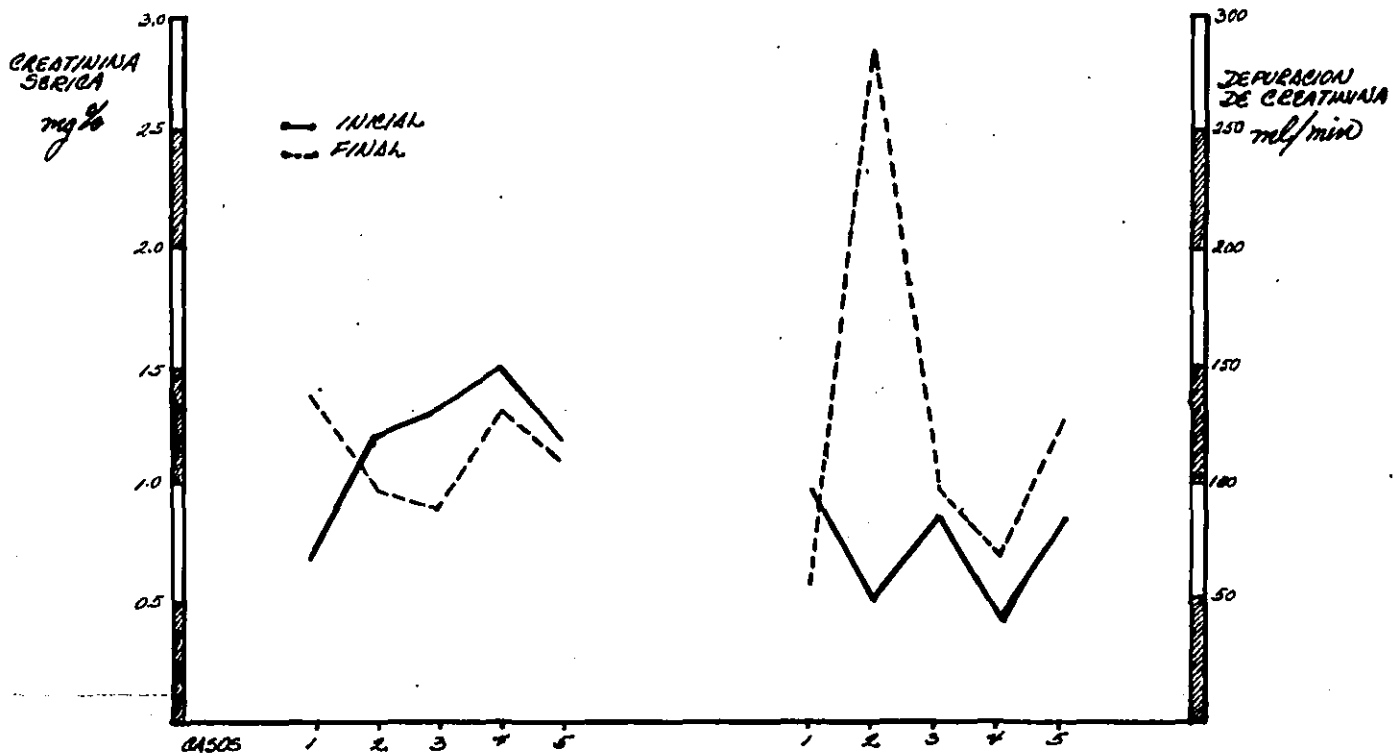
| INICIAL           |        |                          |
|-------------------|--------|--------------------------|
| CREATININA SERICA |        | DEPURACION DE CREATININA |
| 0.7 mg%           | caso 1 | 97.22 ml/min             |
| 1.2               | 2      | 48.0                     |
| 1.3               | 3      | 85.4                     |
| 1.5               | 4      | 42.64                    |
| 1.2               | 5      | 110.0                    |

| FINAL             |        |                          |
|-------------------|--------|--------------------------|
| CREATININA SERICA |        | DEPURACION DE CREATININA |
| 1.4 mg%           | caso 1 | 59.6 ml/min              |
| 1.0               | 2      | 284.0                    |
| 0.9               | 3      | 100.6                    |
| 1.3               | 4      | 71.6                     |
| 1.1               | 5      | 128.5                    |

**GRAFICA 2. CORRELACION ENTRE LA CREATININA SERICA Y LA DEPURACION DE CREATININA AL INICIAR Y FINALIZAR EL TRATAMIENTO CON SULFATO DE GENTAMICINA.**



GRAFICA 2. CORRELACION ENTRE LA CREATININA SERICA Y LA DEPURACION DE CREATININA AL INICIAR Y FINALIZAR EL TRATAMIENTO CON SULFATO DE GENTAMICINA.



En cuanto al análisis estadístico de los datos, no pudo llevarse a cabo ya que la muestra fué muy pequeña, por lo que solo se han mostrado los resultados obtenidos con los 5 pacientes que pudieron ser incluidos en el protocolo de estudio.

## VI.- DISCUSION.

El uso clínico de los aminoglucósidos tiene importancia en las unidades de cuidados intensivos, ya que los pacientes que ingresan, en su mayoría cursan con una infección severa en la que generalmente participan más de una bacteria, o el paciente adquiere una infección nosocomial que se suma a las causas que motivaron su ingreso a la unidad, poniendo en peligro su vida. Dentro de las bacterias involucradas en la terapia intensiva tenemos a los Gram negativos, grupo de microorganismos para los cuales tienen selectividad antimicrobiana los aminoglucósidos. Hasta la fecha estas drogas no han podido ser reemplazadas por fármacos del mismo espectro y sin el efecto adverso de la nefrotoxicidad entre otros (35). La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos puede desencadenar insuficiencia renal aguda en pacientes que previamente cursaban con función renal normal (2,3,8,17,19,28). - De los resultados obtenidos en este estudio, con excepción del primer caso, todos los demás mostraron una disminución de la creatinina sérica y una elevación de la depuración de creatinina, al finalizar el tratamiento con el aminoglucósido (sulfato de gentamicina), lo cual traduce una mejoría en la

función renal, resultados completamente opuestos a lo reportado en la literatura (2,4,6,14,17,23,28). A pesar de que la muestra no pudo ser sometida a análisis estadístico, si podemos analizar el comportamiento de los dos parámetros estudiados (Ver gráfica 2). El resultado obtenido de aparente mejoría en la función renal puede explicarse por el hecho de que, los nueve pacientes incluidos inicialmente en el estudio ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en malas condiciones hemodinámicas, predispuestas por su padecimiento de base, manteniendo aun su función renal ya que la creatinina de ingreso fué menor de 1.6 mg% y conservaban diuresis. Las malas condiciones hemodinámicas es un factor que por sí mismo, predispone a deterioro en la función renal (3,4). En cuanto su patrón hemodinámico mejoró con el tratamiento específico, en consecuencia la función renal también se vió favorecida. Cuatro de los pacientes que se incluyeron en el estudio estaban en mejores condiciones generales cuando se hizo la segunda determinación de depuración de creatinina.

En todos nuestros pacientes se comprobó la participación de un microorganismo Gram negativo.

Lo que no pudo realizarse por falta del recurso en nuestro hospital, fué la determinación de las concentraciones séricas del sulfato de gentamicina para ajustarse las dosificaciones de acuerdo con este parámetro y mantenerlas entre 4 y 6 microgramos/ml (17), incluso Gill (31) en su estudio las usó entre 6 y 8 microgramos/ml. Estas determinaciones son de gran importancia en el paciente crítico, ya que su



función renal varía constantemente. Por la misma causa tampoco se cuantificaron las enzimas urinarias que se eliminan como consecuencia de la necrosis tubular producida por la gentamicina (23,24,25,34,36).

De los medicamentos empleados junto con el tratamiento de gentamicina en este estudio, ninguno se ha comprobado tener efectos tóxicos renales, lo que sí producen algunos como la nifedipina, el dehidrobenzperidol y las benzodiazepinas, modificaciones en la tensión arterial que podrían repercutir en el aporte sanguíneo renal (38).

De nuestros pacientes de estudio, solo uno evolucionó hacia insuficiencia renal de tipo no oligúrico, de la cual se recuperó posteriormente (Caso 1).

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos ha motivado numerosas investigaciones sobre drogas que eviten este efecto. En el caso de la gentamicina, los bloqueadores del calcio como la nifedipina, han sido estudiados en ratas encontrando una significativa disminución del daño renal inducido por ese fármaco, aunque el mecanismo por el cual lo hace permanece desconocido (32). Otro efecto estudiado, ha sido la inhibición de la peroxidación lipídica por medicamentos antioxidantes como la difenil-fenilenediamina y la vitamina E, pero ninguno de los dos ha demostrado ser efectivo para evitar los efectos tóxicos renales de la gentamicina (33). Es importante señalar que las dosis de gentamicina en ambos estudios, están por arriba de las terapéuticas (40 a 100 mg/Kg). La investigación actual también se ha enfocado en la búsqueda de drogas que tengan el mismo espectro de la gentamicina.

micina, pero sin efectos tóxicos renales; dentro de estos fármacos se encuentran las cefalosporinas, que tienen un costo mayor que los aminoglucósidos pero, esto se compensa por el costo del monitoreo sérico y de los niveles de creatinina sérica (34).

Cuando se detecta la insuficiencia renal causada por la gentamicina, esto se suma al deterioro general con el que ingresan los pacientes críticos a nuestras unidades, por lo que hay que cuidar que la anterior evolucione hacia la variedad no oligúrica, ya que el pronóstico para la función renal es mejor (37). De otra manera, los pacientes que ingresan con enfermedad renal, la función renal se puede ver comprometida por el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos (30,38,39,40).

Es importante señalar que dentro de los estudios empleados para la detección temprana del deterioro de la función renal, aparte de la depuración de creatinina se encuentra la fracción excretada de sodio y últimamente, Pozo y cols. (41) sugieren el empleo de la fracción excretada de potasio como un parámetro de diagnóstico diferencial entre la disfunción renal y la necrosis tubular .

VII.- CONCLUSIONES.

1) El estado hemodinámico de los pacientes es importante para preservar la función renal, a pesar de que se empleen medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

2) La creatinina sérica y la depuración de creatinina — son parámetros que nos sirven como índices pronósticos de la funcionalidad renal.

3) La creatinina sérica no siempre refleja el nivel de — funcionalidad renal, sobretodo cuando hay factores que alteran el flujo sanguíneo renal.

4) Las pruebas de funcionamiento renal deben realizarse en forma metódica y sistemática, con variaciones dinámicas y no como eventos aislados.

VIII.- BIBLIOGRAFIA.

1.- Rippe M, Irwin RS, Alpert JS, et al. Intensive Care Medicine. First published. Little Brown and Company, 1985.

2.- Wilkins RG, Foragher EB. Acute renal failure in an intensive care unit: incidence, prediction and outcome. Anesthesia. 38:628, 1983.

3.- Hou SH, Buskinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med. 74: 243-48, 1983.

4.- Siegel JH. Trauma, emergency surgery and critical care. First published. Churchill Livingstone, 1987.

5.- Phillips I. Good antimicrobial prescribing aminoglycosides. Lancet. 7:311-314, 1982.

6.- Appel GB, Neu HC. Gentamicin 1978. Ann Intern Med. 89:528-38, 1978.

7.- Kumin GD. Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. A prospective study. JAMA. 16: 1008-1810, 1980.

8.- Appel GB, Neu HC. The nephrotoxicity of antimicrobial agents. N Engl J Med. 296: 722-728, 1977.

9.- Goodman LS, Gilman AG. Bases farmacológicas de la terapéutica. Sexta edición. Ed. Interamericana. 1982.

10.- Gordon RC, Regamez C, Kirby WMM. Serum protein binding of the aminoglycoside antibiotics. Antimicrob Agents - Chemother. 2: 214-216, 1972.

11.- Sarubbi FA, Hell JH. Amikacin serum concentrations: prediction of levels and dosage guidelines. Ann Intern Med. 89: 612-18, 1978.

- 12.- Siber GR, Echeverría P, Smith AL, et al. Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J Infect Dis.* 132: 637-51, 1975.
- 13.- Riff LJ, Jackson GG. Pharmacology of gentamicin in man. *J Infect Dis.* 124 Suppl: 98-105, 1971.
- 14.- Schentag JL, Jusko WJ. Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin Pharmacol Ther.* 22: 364-70, -1977.
- 15.- Gosten K, Michel J, Socks T. Penetration of parenterally administered gentamicin into cerebrospinal fluid in experimental meningitis. *Chemotherapy.* 21: 181-88, 1975.
- 16.- Reeves DS. Therapeutic drug monitoring of aminoglycoside antibiotics. *Infection.* 8 Suppl 3:313-20, 1980.
- 17.- Edson RS, Keys TF. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc.* 58: 99-102, 1983.
- 18.- Pitt HA, Roberts RB, Johnson WD Jr. Gentamicin levels in the human biliary tract. *J Infect Dis.* 127: 299-302, 1973.
- 19.- Schentag JJ, Cumbo TJ, Jusko WJ, et al. Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *JAMA.* 240:2067-2069, 1978.
- 20.- McHenry MC, Gavan TL, Gifford RW, et al. Gentamicin dosages for renal insufficiency. Adjustments based on endogenous creatinine clearance and serum creatinine concentration. *Ann Int Med.* 74: 192-97, 1971.
- 21.- Benveniste R, Davies J. Mechanism of antibiotic resistance in bacteria. *Ann Rev Biochem.* 42: 471-506, 1973.
- 22.- Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boeswell MB, et al. A light and electron microscopic analyses of gentamicin ne--

nephrotoxicity in rats. *Am J Pathol.* 32 (3): 589-99, 1976.

23.- Regazzi EM, Rondanelli R, Dionigi RV, et al. Dosing problems of gentamicin in critically ill patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 6 (5): 355-9, 1986.

24.- Giaccio GP, Shentag JJ. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of gentamicin in low birth weight infants. *J Pediatr.* 109 (4): 715-9, 1986.

25.- Endou H, Koseki C, Yamada H, et al. Evaluation of nephrotoxicity using isolated nephron segments. *Div Toxicol Environ Sci.* 14: 207-16, 1986.

26.- Kleenknecht D, Goneval D, Droz D. Acute renal failure after high dosis of gentamicin on cephalothin. *Lancet.* May 19: 1129, 1973.

27.- Bennett WM, Hartnett MN, Gilbert D, et al. Effect of sodium intake of gentamicin nephrotoxicity in the rat. - *Proc Soc Exp Biol Med.* 151: 736-38, 1976.

28.- Barr GA, Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC. An animal mode for combined methoxyfluorane and gentamicin nephrotoxicity. *Br J Anaesth.* 45: 306-311, 1973.

29.- Just M, Erdmann G, Haberman E. The renal handling of polibasic drugs I. *Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol.* 300: 57-66, 1977.

30.- Furuhashi K, Onodera T. The influence of cephem antibiotics on gentamicin nephrotoxicity in normal, acidotic dehydrated and unilaterally nephrectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 86 (3): 430-6, 1986.

31.- Gill MA, Cheetham TC, Chenella FC, et al. Matched case-control study of adjusted versus nonadjusted gentamicin do

sing in perforated and gangrenous appendicitis. Ther Drug Monit. 8 (4): 451-6, 1986.

32.- Lee SM, Pattison ME, Michael UF. Nitrendipine protects against aminoglycoside nephrotoxicity in the rat. J Cardiovasc Pharmacol. 9 Supple 1: S 65-9, 1987.

33.- Weinberg JM. The role of cell calcium overload in nephrotóxic renal tubular cell injury. Am J Kidney Dis. Nov 8 (5): 284-91, 1986.

34.- Ramsammy IS, Josepowitz C, Ling KY, et al. Failure of inhibition of lipid peroxidation by vitamin E to protect against gentamicin nephrotoxicity in the rat. Biochem Pharmacol. 36 (13): 2125-32, 1987.

35.- Law WY, Fan ST, Chu KW, et al. Cefoxitin versus -- gentamicin and metronidazole in prevention of post-appendectomy sepsis: a randomized, prospective trial. J Antimicrob Chemother. Nov 18(5): 613-9, 1986.

36.- Nicot G, Merle L, Charmes JP, et al. Lysozymuria - and gentamicin nephrotoxicity. New Engl J Med. Jul 3:48, 1980.

37.- Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, et al. Nonoliguric acute renal failure. New Engl J Med. May 19: 1134-38, - 1977.

38.- Van Scoy RE, Wilson WR. Antimicrobial agents in adult patients with renal insufficiency: initial dosage and general recommendations. Mayo Clin Proc. 62:1142-45, 1987.

39.- Cutler RE, Orms BM. Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life. JAMA. 209 (4):539-42, 1969.

40.- Frazier DL, Dix LP, Bowman KF, et al. Increased gen-

tamicin nephrotoxicity in normal and diseased dogs administered identical serum drug concentration profiles: increased sensitivity in subclinical renal dysfunction. *J Pharmacol -- Exp Ther.* Dec 239 (3): 946-51, 1986.

41.- Pozo LJ, Sancho RH, Villazón AA, et al. La fracción de excreción de potasio en el fallo renal agudo. *Medicina Intensiva.* 12 (1): 19-24, 1988.