

35
201

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**NEFROTOXICIDAD POR
AMINOGLUCOSIDOS EXPERIENCIA
EN EL HOSPITAL GENERAL DR.
NIGUEL SILVA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESP. EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
GARCÍA CASTILLO, LAURA DE
GUADALUPE**

1996



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.



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

TITULO DE TESIS:

**NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLUCOSIDOS
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"**

Medicina Interna

MORELIA, MICHOACAN.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

TITULO DE TESIS:

NEFROTOXICIDAD POR AMINOGLUCOSIDOS

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL

"DR. MIGUEL SILVA".

MORELIA, MICHOACAN.

AUTORA:

DRA. LAURA DE GUADALUPE GARCIA CASTILLO

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

TERCER AÑO

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

MORELIA, MICHOACAN.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y hermanas por su paciencia, apoyo y amor.

A mis MAESTROS Y AMIGOS:

Dr. FRANCISCO ESQUIVEL RODRIGUEZ

Dr. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ

Dr. CARLOS PINEDA MARQUEZ

Quienes me enseñaron lo que es SER MEDICO.

Al Dr. Octavio Ibarra Bravo. Asesor de tesis.

A mis amigos cercanos o lejanos, a las enfermeras que siempre son nuestra mano derecha, a los internos quienes comparten con nosotros las angustias y satisfacciones.

PROFESOR DE TESIS:

DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ

NEFROLOGO

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

MORELIA, MICHOACAN

Estudio realizado en el Servicio de Urgencias Generales.

Del mes de diciembre de 1994

Al mes de febrero de 1995

Motivo de tesis:

Obtención del título de MEDICO INTERNISTA.

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:

DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ.

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA.

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

DR. ELISEO SALINAS.

PROFESOR DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ.

PROFESOR ASESOR DE TESIS:

DR. OCTAVIO IBARRA BRAVO.

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION:

DR. LUIS MIGUEL REMOLLO IZQUIERDO



**SERVICIOS COORDINADOS
DE SALUD PUBLICA -
MICHOACAN.
JEFATURA DE SALUD
Hospital Gral. "Miguel Alemán"
MORUELLA, MICHO.**

INDICE

	Página
I.- Resumen	2
II.- Introducción	4
III.- Definiciones operacionales	16
IV.- Objetivo	17
V.- Material y métodos	17
VI.- Resultados	20
A. Gráficas pre y postratamiento	24
1. Creatinina	24
2. Urea	25
3. Albúmina sérica	26
4. pH urinario	27
5. Densidad urinaria	28
6. Proteinuria	29
7. Depuración de creatinina	30
VII.- Conclusiones	34
VIII.- Anexos	36
IX.- Bibliografía	41

RESUMEN

TITULO:

Nefrototoxicidad por aminoglucósidos. Experiencia en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

OBJETIVO:

Identificar factores para desarrollo de nefrototoxicidad, en pacientes en quienes se usaron aminoglucósidos.

MATERIAL Y METODOS:

Se captaron 24 pacientes en el servicio de Urgencias Generales, en el período entre diciembre de 1994 a febrero de 1995, con edades entre 16 y 69 años, se registraron: peso, tipo de aminoglucósido administrado, dosis, vía de administración, tiempo y enfermedades asociadas; se midieron: creatinina sérica, urea, albúmina, depuración de creatinina, examen de orina, pre y 24 hrs post tratamiento.

RESULTADOS:

De los pacientes estudiados, se captaron 20 hombres (83.4%) y 4 mujeres (16.6%), los aminoglucósidos empleados fueron tres: gentamicina en 22 pacientes (91%), amikacina y netilmicina en 1 paciente cada uno (4.1%), la dosis más frecuente usada 2 mg/kg/día en 15 pacientes (68.2%). La frecuencia de administración fue de cada 12 hrs durante 8 días en promedio, a dosis variable.

En 7 pacientes (12.5%) se encontró una enfermedad crónica degenerativa asociada con riesgo para nefrototoxicidad. Los diagnósticos de ingreso iban desde traumatismo abierto hasta abdomen agudo, neumonía, enfermedad vesicular e infección de tejidos blandos.

Los pacientes que presentaron disfunción renal fueron 14 (58.3%), entre las causas de ésta estuvieron: la edad avanzada (50%), la frecuencia de administración (35%), DM, tipo 11 (21.5%), HAS (14.2%) e hipovolemia (35.7%).

CONCLUSIONES:

Estos resultados coinciden con los obtenidos en la literatura, la mayoría de los pacientes fueron traumatizados en quienes se usó el aminoglucósido profilácticamente.

INTRODUCCION:

Las reacciones adversas a medicamentos constituye una causa importante de morbilidad en pacientes hospitalizados. No es inesperado el hecho de que los riñones estén exentos de lesiones inducidas por medicamentos. La afección renal puede tomar la forma de alteraciones funcionales que producen como resultado trastornos en los electrolitos, y líquidos, insuficiencia renal aguda, o insuficiencia renal crónica (4,7,8,11,16,21). Este procedimiento de identificación se ha elegido debido a que los pacientes se pueden presentar con síndromes de enfermedades sobre los cuales los médicos deben descubrir una causa subyacente. Una vez que se reconoce el síndrome específico de la enfermedad se puede considerar la lista detallada de aquellos medicamentos que pueden causar potencialmente ese síndrome.

Este enfoque a las enfermedades renales inducidas por medicamentos fue sugerido inicialmente por Bennett, Plamp y Parter (10).

La insuficiencia renal aguda se puede definir como un deterioro súbito de la función renal, que se traduce prácticamente en una elevación de la creatinina del suero de 0.5 a 1mg/dl en uno o más días (8,16,21). En cerca de 10 a 40% de los casos el volumen de orina disminuye, frecuentemente a menos de 400 ml/24 hrs, puede ser ocasionado por causas prerrenales (depleción de volumen, oclusión de la arteria renal, etc.), causas posrenales (obstrucción uréter) o afección renal intrínseca. En el último caso la necrosis tubular aguda y la nefritis intersticial aguda son las causas más frecuentes (11,20).

Necrosis Tubular Aguda.(NTA) Esta patología implica la toxicidad directa a las células epiteliales tubulares renales. La toxicidad puede ser mediada por cualquiera de los

siguientes mecanismos: activación de los procesos de degradación, fosfolipasas, enzimas lisosómicas, producción de productos intermediarios tóxicos, radicales libres, metabolitos tóxicos, ácidos grasos, depresión de la función mitocondrial, con depresión del abastecimiento de fosfato de alta energía, acumulación de calcio, vasoconstricción renal disminución de flujo sanguíneo renal, estimulación de respuesta inmunitaria, obstrucción tubular a causa de precipitación de medicamento, que pueden actuar en forma sinérgica para causar lesión celular e insuficiencia renal, las células en las porciones media y terminal del túbulo proximal son las que se afectan con mayor frecuencia, pero las que están en la rama ascendente gruesa del asa de Henle también pueden lesionarse. El grado de lesión histológica es variable, a menudo hay poca correlación entre la estructura renal y la función. Las biopsias renales de pacientes con insuficiencia renal aguda intensa pueden revelar solo necrosis tubular mínima (11).

La gentamicina es el medicamento nefrotóxico prototipo. La toxicidad renal se ha detectado en hasta el 30% de los pacientes tratados con este antibiótico, pero el deterioro renal grave se produce en menos del 10% de los casos, inicialmente la exposición a este medicamento produce como resultado la aparición en la orina de enzimas del borde en cepillo y lisosómicas, como N-acetilglucosaminidasa y fosfatasa alcalina. El deterioro en la resorción tubular de proteínas filtradas causa beta-dos microglobulinuria y proteinuria leve (usualmente de 500 a 1000 mg/dl). Estos efectos se resuelven si se suspende el medicamento. La administración continuada del fármaco produce como resultado elevación de nitrógeno ureico y creatinina en el plasma, por lo general después de una semana de terapéutica con

gentamicina. Los individuos con insuficiencia renal aguda a causa de gentamicina frecuentemente no son oligúricas (8,10,11,16,21).

Las biopsias renales revelan cambios histológicos dentro de un plazo de algunos días posteriores a la iniciación de la gentamicina. Las células de los túbulos proximales contienen "cuerpos mieloides" que son estructuras laminares densas que se consideran representativas de fosfolípidos alterados por la gentamicina en el interior de los lisosomas. La presencia de cambios más intensos de necrosis celular y degeneración, sobretodo en la nefrona proximal, se correlaciona con el desarrollo de una insuficiencia renal franca.

La toxicidad de la gentamicina se relaciona de manera imprecisa con sus concentraciones en el suero y corticales renales. Así dos factores importantes que son determinantes de la toxicidad son la dosis del medicamento y la duración de su administración, últimamente se ha agregado un tercer factor, la frecuencia en la administración. Algunos estudios sugieren que hay un aumento en el riesgo de insuficiencia renal aguda cuando las concentraciones máximas en el suero de gentamicina exceden 10 mcg/ml o si los valores séricos regulares son superiores a dos mcg/ml. No obstante, las concentraciones elevadas pueden ser una consecuencia de disfunción renal inducida por la gentamicina, así como una causa, ya que la gentamicina se excreta por el riñón (5,7,8,11).

Entre otros factores de riesgo importantes en el desarrollo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, se incluye la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos, hipotensión, infección gramnegativa, administración reciente de aminoglucósidos, enfermedades renales preexistentes, edad avanzada, enfermedades del hígado, depleción de potasio y la hipoalbuminemia (2,3,4,8,11,16,19,20,21).

Entre los aminoglucósidos la gentamicina parece tener el potencial más alto como causante de nefrotoxicidad siguiendo la tobramicina, amikacina y netilmicina. Esta toxicidad diferencial de los aminoglucósidos se debe, en parte, al número y orientación molecular de los grupos aminocatiónicos de estos compuestos. Un número o acceso mayor de sitios cationicos facilita la interacción (fijación) con fosfolípidos aniónicos, particularmente fosfoinosítidos, en las membranas de las células, mitocondrial y lisosómica, lo que conduce a una o varias vías de lesión celular aún no definidas. No obstante, el número de factores de riesgo asociados, probablemente más importantes que el aminoglucósido mismo, en la valoración de la posibilidad de que se desarrolle un deterioro funcional renal importante, obligan a considerar que la elección del aminoglucósido debe depender de: el fármaco en sí, los patrones de sensibilidad bacteriana y otros determinantes clínicos, y no solo de su potencial nefrotóxico (11).

La prevención de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos debe centrarse en limitar la exposición al medicamento, tanto mediante el uso de dosis y vigilancia de los valores séricos apropiados, como evitando el uso del medicamento en pacientes con múltiples factores de riesgo, que no tienen probabilidad de beneficiarse de este agente antibacteriano particular. La vigilancia de las concentraciones sanguíneas previene la exposición prolongada a cantidades claramente excesivas del medicamento y recalca la necesidad de ajustar la dosificación del medicamento al nivel de la función renal. Sin embargo, aún la vigilancia estricta no elimina el desarrollo del deterioro renal en los pacientes con múltiples factores de riesgo y, por otra parte puede no ser necesaria en los pacientes de bajo riesgo (19).

Actividad antibacteriana de los aminoglicósidos: todas las células vivas contienen un sistema ribosómico que traduce información codificada genéticamente, para generar compuestos proteínicos que se encargan del metabolismo de la célula o sirven como elementos anabólicos. Los antibióticos aminoglicósidos interfieren en dicha síntesis "al unirse a ribosomas" y agotar esos organelos esenciales. Conforme la síntesis de proteínas en la célula se lentifica hasta interrumpirse, el metabolismo de la bacteria se colapsa y la célula termina por morir. A pesar de investigaciones intensas, no hay acuerdo unánime en cuanto al mecanismo exacto por el cual ocurre tal efecto, pero se acepta que los aminoglicósidos son inhibidores de la síntesis de proteínas metabólicas que actúan a nivel de la función ribosómica. Los aminoglicósidos, una vez unidos al complejo ribosómico, no se disocian y esta propiedad irreversible de interrumpir una vía metabólica esencial contribuye en gran medida a su actividad bactericida. Los aminoglicósidos necesitan un mecanismo de transporte activo para penetrar en la célula y en este sentido utilizan el metabolismo que depende de oxígeno, de manera que la actividad del aminoglicósido queda fuertemente inhibida en un medio anaerobio, ello explica su falta casi completa de actividad contra anaerobios.

El principal espectro de actividad de los aminoglicósidos comprende bacilos gramnegativos aerobios, en especial *Pseudomonas* (20).

Los aminoglicósidos son cationes polares fuertemente hidrosolubles con un pH óptimo de seis a ocho. Su actividad antibiótica es inhibida de manera notable por pH ácido y cationes divalentes, y así, surgen problemas con los estudios de susceptibilidad, que necesitan la definición química cuidadosa de los medios bacteriológicos. El compartimiento químico

también se acompaña de problemas químicos, estos agentes no actúan en forma adecuada en un medio ácido, ni con las secreciones o abscesos bronquiales o en presencia de necrosis tisular y grandes cantidades de restos orgánicos que contengan cationes divalentes. Todas las moléculas de aminoglucósidos son inactivadas químicamente por contacto físico con penicilinas y de mucha menor extensión, con cefalosporinas.

Los aminoglucósidos se absorben solo por vía parenteral. Son bien tolerados por vía endovenosa e intramuscular. Dichos antibióticos son muy hidrosolubles y por ello el pequeño volumen de solución que se aplica por inyección intramuscular hace que su administración sea más idónea que con los demás antibióticos. Los niveles séricos después de la aplicación intramuscular son un poco menores que los que se logran con dosis intravenosas. Los aminoglucósidos una vez absorbidos tienen un volumen de distribución muy similar al del compartimiento extra-celular. No existe ligadura a proteínas notable que inhiba su distribución, por su polaridad no son absorbidos en vías gastrointestinales o mucosas intactas (20). Pero en presencia de inflamación, se ha encontrado que por las vías señaladas se absorbe la neomicina y se advierten niveles séricos detectables u toxicidad. Es probable que los demás aminoglucósidos se absorben en forma semejante, pero su toxicidad posible es tan pequeña, que por lo común no constituye un problema clínico, salvo en casos de insuficiencia renal. No penetran de manera uniforme al sistema nervioso central o en el ojo, incluso en caso de inflamación. Penetran apropiadamente en el espacio interarticular, en el pleural y el pericárdico y en la cavidad peritoneal.

Los niveles en líquido de cavidades es similar a los que privan en el suero.

Farmacología: las aminoglucósidos, muestran uniformidad en sus características farmacológicas. La heterogeneidad de vida media, unión diferencial con proteínas y vías alternativas de excreción y metabolismo que se observa con otros antibióticos, no constituyen problemas con los aminoglucósidos. Los niveles séricos de gentamicina, tobramicina, netilmicina, y sisomicina son prácticamente iguales cuando se aplican dosis similares. La concentración sérica máxima o pico de todos estos fármacos se identifica 30 a 60 minutos después de inyección intramuscular e inmediatamente al terminar la dosis por venoclisis. El nivel inicial "pico" en suero depende de talla y peso del paciente, y de la cantidad del fármaco que se distribuye en 25% de la masa corporal (que es el compartimiento extracelular).

La concentración inicial está determinada por la dosis y el peso del individuo. Dosis subsiguientes se añaden a la cantidad de fármaco que persiste en el cuerpo, de tal manera que la eficiencia de su excreción constituye el parámetro más importante del que dependen dosis y frecuencia.

La vida media normal de gentamicina, tobramicina y netilmicina en suero es de dos horas si el funcionamiento de los riñones es normal (5). La vida media normal de kanamicina y amikacina es un poco mayor, entre dos y tres horas. Al disminuir la eliminación de creatinina aumenta en forma proporcional la vida media sérica. Si la depuración de creatinina disminuye el 50%, hará que se duplique la vida media de todos los aminoglucósidos y serán necesarios los ajustes requeridos para insuficiencia renal.

Los aminoglucósidos penetran en casi todos los líquidos corporales en niveles iguales o poco menores a los presentes en suero. El tejido renal muestra los niveles máximos

detectables y también los demás órganos con gran riesgo, seguidos por hígados y pulmones.

La corteza renal concentra de manera preferente el fármaco, lo cual refuerza el problema notable de la nefrotoxicidad que se advierte en clínica con tales agentes.

En adultos una dosis de 2 mg/Kg de gentamicina, tobramicina o netilmicina, administrada por vía endovenosa en un lapso de treinta minutos permitirá que surjan niveles séricos de 6 a 10 mcg/ml, al final de la venoclisis. Ocho horas después de una dosis intravenosa de 2 mg/Kg de peso, el nivel sérico será menor de 2 mcg/ml y para las doce horas no se detectará fármaco alguno.

En el caso de amikacina o kanamicina, una dosis intramuscular o intravenosa de 7 a 8 mg/Kg de peso produce un nivel sérico "pico" de unos 20 mcg/ml. Los niveles séricos después de ocho horas por lo común son menores de 4 mcg/ml.

Se lograrán 8 a 10 mcg/ml después de una dosis de 2 mg/Kg del mismo fármaco. Seis horas después de inyección intramuscular, los niveles séricos de gentamicina, tobramicina y netilmicina serán menores de 1 mcg/ml y para las ocho horas no se detectarán los fármacos.

Mecanismo de excreción: todos los aminoglucósidos se excretan solo por filtración glomerular en su forma activa y sin modificaciones. Sus concentraciones en la orina son extraordinariamente grandes. Gentamicina, tobramicina y netilmicina alcanzan 100 mcg/ml en orina después de una dosis intramuscular de 1 mg/Kg y 300 mcg/ml después de una dosis de 2 mg/Kg. Después de aplicar por vía intramuscular o intravenosa 7.5 mg de amikacina o kanamicina por Kg de peso, la concentración de orina llegará a 700-800 mcg/ml. Con función renal normal, 60% de las dosis de todos los aminoglucósidos se excretará en las primeras dos horas después de la inyección y 85% para las 24 hrs. El fármaco acumulado en

la corteza renal se excreta lentamente entre 10 y 20 días después de la última dosis y la cuantificación es muy sensible, meses después de la administración se detectará en los riñones cantidades ínfimas de los fármacos (20).

Decrementos incluso pequeños de la función renal producen acumulación de los antibióticos. La prolongación de la vida media de estos fármacos es aproximadamente lineal y la vida media en el anurico llega a 40-50 hrs en el caso de todos los aminoglucósidos.

Dosificación: La administración de casi todos los aminoglucósidos se emprende con una "dosis de saturación o carga" (por lo común la mitad de la dosis de sostén por día), seguida por "dosis de sostén" ajustada con base en nivel de función renal, talla y peso corporal. La dosis de saturación de gentamicina, tobramicina y netilmicina es de 2 mg por kg de peso. Amikacina y kanamicina por tener menor actividad molecular, tienen dosis de saturación de 7.5 mg/Kg de peso. Esta dosis inicial se administra con el fin de que la concentración corporal del fármaco llegue a límites terapéuticos y no hay que preocuparse por el fármaco que se haya dado anteriormente y excretado, por tales razones, la dosis de saturación es idéntica para individuos con función renal normal, grados variables de insuficiencia renal y los que muestran anuria. Si no se utiliza la dosis mencionada y el individuo necesitara tres o cuatro dosis para llegar a la fase de estabilidad (20).

Después de la dosis de saturación habrá que calcular la dosis de sostén de todos los aminoglucósidos con base en peso corporal y función renal. La dosis de sostén de gentamicina, tobramicina y netilmicina es de 3 a 5 mg/kg de peso al día, dividida en dosis iguales de ocho horas. En el caso de amikacina y kanamicina es de 15 mg/Kg/día, en dosis iguales cada ocho a doce horas; la vida media un poco más larga de estos aminoglucósidos

permite alargar moderadamente el intervalo entre una y otra dosis en sujetos normales. Amikacina y Kanamicina poseen farmacocinética un poco más predecible y estable (son menos susceptibles a la variabilidad de la constitución corporal de cada enfermo), de tal manera que por lo común no se necesitan "límites iniciales de dosis" como ocurre con gentamicina, tobramicina y netilmicina.

Hay varias posibles técnicas para ajustar la dosis en caso de que haya disminuido la función renal. La primera, que es de uso poco frecuente, es cambiar el intervalo entre una y otra dosis, pero no la cantidad, y se hace simplemente al multiplicar la cifra de creatinina sérica por ocho, en caso de gentamicina, tobramicina o netilmicina, para así conocer el intervalo entre una y otra dosis. Para precisar dicho intervalo con este método, en el caso de amikacina y kanamicina habrá que multiplicar la cifra de creatinina sérica, por nueve; para fines de este cálculo se supone que la cifra de creatinina es menor de la unidad. Esta técnica posológica se usa menos que la segunda, por que puede ocasionar largos periodos con niveles sanguíneos cercanos a la concentración que inhibirá el microorganismo infectante (o niveles menores), cuando haya deterioro de la función renal.

La segunda técnica para ajustar la dosis es conservar sin cambios el intervalo de administración y disminuir la cantidad del fármaco cada vez que se administre. El método permite menores fluctuaciones en los niveles máximos y mínimos diarios de los fármacos y evita periodos largos en que el nivel mínimo pudiera estar por debajo del inhibitorio para el patógeno que se busca combatir, en caso de niveles menores de función renal. El método es difícil de utilizar. Para emplearlo es común calcular la depuración estimada de creatinina del paciente por medio de la ecuación de Cockcroft Gault (8,16,20,21).

Depuración de creatinina mg por 100 ml (calculada)	$(140 - \text{edad})(\text{peso en kg}) / 72 \times (\text{creatinina sérica})$
Depuración de creatinina mg por 100 ml (calculada)	$(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times 0.85 / 72 \times (\text{creatinina sérica})$ SI SE TRATA DE MUJERES

La depuración de creatinina así calculada se expresa en la forma de porcentaje de la dosis total por día administrada y se divide por el intervalo de dosis escogido.

La tercera: la dosificación que se calcula totalmente por nomograma, sea cual sea su complejidad, puede hacer que los niveles séricos sean inadecuados o excesivos y surja el riesgo de fracaso terapéutico o toxicidad. Por tal motivo, tales cálculos deben ser considerados como aproximaciones; y cuarto todas las dosis se corroborarán por medición del nivel de aminoglucósido en suero. El cálculo de la dosis por nomograma se puede usar en forma temporal mientras se encuentra la cifra de la medición real de los niveles séricos.

Los niveles séricos de aminoglucósidos en el momento máximo y mínimo deben utilizarse para hacer ajustes de la dosis y vigilar al individuo en los intervalos, pero no se cuenta por desgracia, con pautas firmes respecto a la forma de hacer frecuentemente tal procedimiento. Muchas autoridades recomiendan titular niveles farmacológicos después de uno dos días de administrar los antibióticos y después medir dicho nivel una vez cada semana y hacer mediciones más frecuentes si hay grandes cambios en el estado del individuo o aumenta en algún momento la creatinina sérica.

Los niveles séricos requeridos en el momento de "pico" son de 4 a 10 mcg/ml para gentamicina, tobramicina y netilmicina y 10 a 25 mcg/ml para la amikacina y la kanamicina, los niveles mínimos deben ser menos de 2 mcg/ml y menor de 10 mcg/ml respectivamente.

Toxicidad: Los principales efectos tóxicos de los aminoglucósidos comprenden insuficiencia renal y sordera, pero incluyen otras complicaciones posibles como erupciones de la piel, náuseas, vómito, bloqueo neuromuscular (particularmente después de anestesia, nefrotoxicidad sinérgica con algunas cefalosporinas, confusión mental, delirio y muy ocasionalmente neuritis periféricas) (8,16,20).

La nefrotoxicidad constituye el segundo efecto adverso de importancia con el empleo de aminoglucósidos. Ellos se concentran en la corteza renal y pueden anular la capacidad de concentración del riñón cuando alcanzan un nivel crítico. La nefrotoxicidad al parecer guarda relación neta con el tiempo en que los niveles mínimos exceden de 2 mcg/ml, para gentamicina, tobramicina y netilmicina y más de 10 mcg/ml para amikacina y kanamicina. El resultado tóxico inicial por lo común es "insuficiencia renal no oligúrica" que muestra reversión importante si se deja de utilizar el fármaco (5). Tal reversión puede durar semanas o meses. La administración continua del antibiótico (o el hecho de no disminuir la dosis), puede hacer que el individuo entre en una fase de oclusión renal oligúrica, dicho cuadro puede, en algún momento mostrar reversión aunque se necesita a veces diálisis prolongada y los sujetos con insuficiencia renal persistente y grave quizá nunca recuperen su capacidad de diuresis. Hay mayor posibilidad de que surja nefrotoxicidad en ancianos, en personas con contracción de los volúmenes de líquidos, individuos debilitados y los que tienen enfermedad renal preexistente. Todos los mencionados constituyen factores de riesgo clínico adecuado

pero una vez más, si se confunden las variables de gravedad y variabilidad de la enfermedad y nefropatía preexistente, surgirán después orientación y desacuerdo en la literatura sobre los riesgos de toxicidad.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Toxicidad renal: fue definida como incremento de la creatinina sérica mayor o igual a 0.5 mg/dl, en pacientes con creatinina sérica control menor de 1.9 mg/dl. Depuración de creatinina calculada menor de 80 %.

Proteinuria: La aparición de proteinuria es anormal cuando la excreción total en 24 horas sobrepasa los 150 mg/día, la concentración de proteínas en una muestra aislada de orina es inversamente proporcional al flujo de orina. Aún con valores de flujo bajos, la concentración de proteínas en la zona normal, no es mayor de 10 a 20 mg/ml cantidad muy difícil de cuantificar habitualmente.

OBJETIVO:

El objetivo del presente estudio es identificar factores predisponentes para el desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes quienes se utilizaron antimicrobianos tipo aminoglucósidos, adultos, que se admitieron en el servicio de Urgencias Generales.

MATERIAL Y METODOS:

Es un estudio clínico, prolectivo, observacional, de pronóstico (COHORTE), de la función renal en pacientes que recibieron aminoglucósidos.

Fue un estudio realizado en el servicio de Urgencias Generales de el Hospital General "Dr. Miguel Silva", en Morelia, Michi.

El periodo que comprendió este estudio fue de diciembre de 1994 a febrero de 1995. Se registraron 24 pacientes de ambos sexos, adultos con cualquier tipo de padecimiento, excluyendo pacientes ginecobstétricas; en quienes se utilizaron aminoglucósidos, tanto en forma profiláctica, es decir sin evidencia de infección pero sí en heridas potencialmente contaminadas, así como en forma terapéutica, se realizó seguimiento del paciente y se tomaron estudios de control al ingreso del paciente al servicio y a los 8 días de iniciado el tratamiento y 24 horas después de terminado.

Los aminoglucósidos evaluados en el estudio fueron gentamicina, amikacina y netilmicina que fueron los únicos utilizados en este estudio.

Las variables a medir fueron: talla, peso corporal, edad en años; estado socioeconómico.

En relación al uso de aminoglucósido se registró: tipo de aminoglucósido, vía de

administración, dosis, frecuencia de administración y días de tratamiento, además se identificaron enfermedades asociadas con o sin relación con el padecimiento que originó el ingreso al hospital. La selección del aminoglucósido fue a criterio del médico tratante, de acuerdo a su observación en cada padecimiento.

Se cuantificaron creatinina sérica, urea sanguínea, albúmina sérica, en el examen general de orina solo se identificó pH, densidad urinaria y proteinuria, así como depuración de creatinina, tanto del día de ingreso e inicio del tratamiento como un control a los 8 días de iniciado el mismo.

De las enfermedades asociadas se buscaron intencionadamente Diabetes Mellitus, de la cual se registró tipo de diabetes, control adecuado o no, tiempo de evolución, así mismo se buscó hipertensión Arterial Sistémica, de igual manera se buscó tipo, control o no, y tiempo de evolución: menos de 5 años, de 5 a 10 años y de más de 10 años.

La frecuencia de administración del aminoglucósido incluyó el horario de cada 8 hrs, cada 12 hrs y cada 24 hrs solamente.

Los días de administración se evaluaron en cada paciente, en forma individual. En cuanto a los estudios de laboratorio cuantificados se registró Urea en mg/dl con valores de referencia normales de 19 a 49 mg/dl, creatinina sérica en mg/dl con valores de referencia normales de 0.7 a 1.5 mg/dl. La albúmina sérica con valores de referencia de 3.9 a 4.9 gr/dl (Sistema Diagnóstico de Alta Eficiencia ABBOTT SPECTRUM).

Del examen general de orina solo se registraron 3 parámetros el pH aproximado, la densidad urinaria y la proteinuria cuantitativa en una sola determinación de orina tomando como valor de tolerancia 10 a 20 mg/ml.

La depuración de creatinina sérica fue calculada a través de la fórmula según los niveles de creatinina sérica para masculinos

$$\text{Depn. Creatinina Mnc} = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso corporal}) / 72 \times (\text{creatinina sérica})$$

$$\text{Depn. Creatinina Fem} = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso corporal}) \times 0.85 / 72 \times (\text{creatinina sérica})$$

En donde:

140: es una constante.

72: es una constante.

Edad: medida en años

Peso: medida en Kilogramos

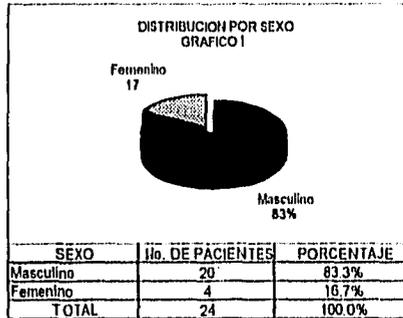
Creatinina sérica medida en mg/dl

0.85: Constante en relación a menor masa muscular.

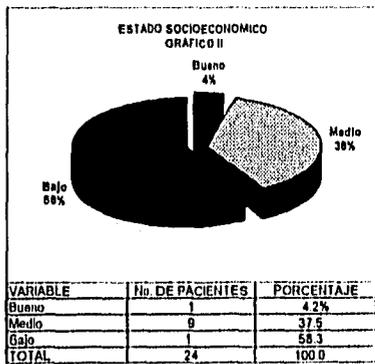
Valores Normales de 85 a 120 %

RESULTADOS:

Entre los resultados encontrados en este trabajo, se registraron 20 pacientes del sexo

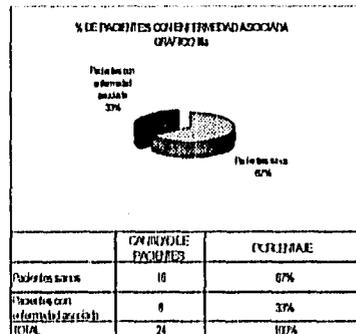


masculino y 4 del sexo femenino, 83.3% y 16.7% respectivamente. La edad osciló entre los 16 y 69 años con una media de 39.8 años. El estado socioeconómico fue predominantemente bajo en 14 pacientes (58.3%), mediano en 9 pacientes (37.5%) y alto en un sólo paciente (4.2%).



El peso fue desde los 50Kg. hasta los 100Kg. con una media de 65.7Kg., la talla desde 150cm hasta 185cm con una media de 166cm (Anexo1).

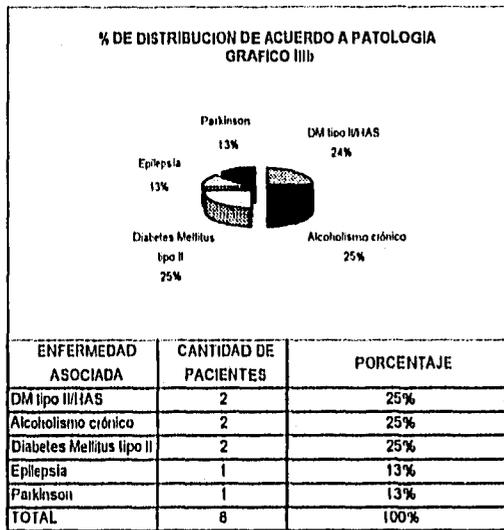
Las enfermedades asociadas que se identificaron fueron: Diabetes Mellitus tipo II (4 pacientes), Hipertensión Arterial Sistémica (2 pacientes), Alcoholismo crónico (2 pacientes),



Epilepsia (1 paciente) y Enfermedad de Parkinson (1 paciente) correspondiendo a un total de 8 pacientes con un 33% del total del grupo estudiado.

El grupo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo II fue integrado por 4 pacientes, en 2 de los cuales se asoció también la Hipertensión Arterial Sistémica por lo que en estos pacientes se identificó que tenían 2 enfermedades asociadas.

En los pacientes que se identificó Hipertensión Arterial Sistémica ambos tenían control adecuado de la presión, uno de ellos con menos de 5 años de evolución y otro entre 5 y 10 años de evolución, ambos a su ingreso al



hospital tenían cifras tensionales dentro de límites normales, como se puede apreciar en la tabla IV.

Se identificó también Alcohólicismo Crónico de más de 10 años de evolución en dos pacientes, sin embargo,

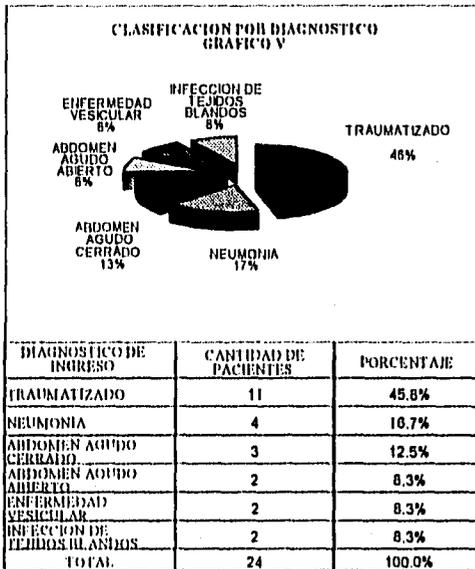
Tabla IV

PACIENTE	ENFERMEDAD ASOCIADA	CONTROL	TIEMPO EVALUACION	CIFRA
9	Epilepsia	SI	+ 10 años	
14	Diabetes Mellitus tipo II Hipertension arterial	No SI	-5 años -5 años	120/80 mmHg
15	Alcohólicismo crónico	SI	+ 10 años	
18	Alcohólicismo crónico	SI	+ 10 años	
19	Diabetes Mellitus tipo II	No	+ 10 años	
21	Diabetes Mellitus tipo II	No	-5 años	
22	Parkinson	SI	+5 años	
23	Diabetes Mellitus tipo II Hipertension arterial	SI SI	entre 5 y 10 años entre 5 y 10 años	140/70 mmHg

no había complicación o descompensación de la misma.

En un paciente se encontró enfermedad de Parkinson de más de 10 años de evolución bajo control médico. En un paciente también se encontró Epilepsia de más de 10 años de evolución y bajo control médico.

Los diagnósticos de ingreso fueron diversos (Anexo II), entre los cuales se encuentran pacientes con traumatismo de diferente localización 11 pacientes (45.8%), abdomen agudo en 5 pacientes (20.8%), de los cuales se identificaron trauma abierto debido a herida por arma de fuego o por arma blanca; 2 pacientes (8.3%) confirmándose



lesión intestinal a través de laparotomía exploradora y abdomen agudo cerrado debido a complicaciones que se debieron a perforación apendicular 1 paciente, isquemia intestinal por hernia estrangulada en 2 pacientes sumando un total de 3 pacientes constituyendo un 12.5% del total. Se identificó neumonía en 4 pacientes (16.7%) y con enfermedad vesicular en 2 pacientes (8.3%), así como infección de tejidos blandos en 2 pacientes (8.3%).

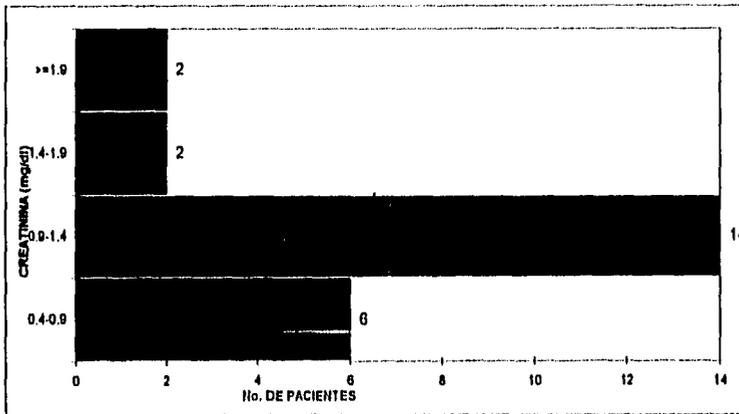
En lo que concierne al tipo de aminoglucósido empleado en este trabajo, se identificó que sólo se utilizaron tres: gentamicina en veintidós pacientes (91.8 %), amikacina y netilmicina en 1 paciente cada uno (4.1 %). La vía de administración fue predominantemente intravenosa en el 75 % de los casos, e intramuscular en el restante. La dosis administrada de gentamicina fue evaluada en cada paciente y se agruparon de la siguiente manera: en 15 pacientes la dosis fue de 2 mg/kg/día (68.2 %), en 7 pacientes la dosis administrada fue de 3 mg/kg/día (22.8 %), en 1 paciente la dosis administrada fue de 1 mg/kg/día y en otro la dosis fue de 4 mg/kg/día con un 4.5 % de frecuencia respectivamente. La dosis utilizada de amikacina fue de 15 mg/kg/día y la de netilmicina fue de 3 mg/kg/día (Anexo III).

En cuanto a la frecuencia de la administración varió de entre cada 8 horas hasta cada 24 horas con los siguientes caracteres. en 5 pacientes se administró cada 24 horas, en 13 pacientes cada 12 horas y en 6 pacientes cada 8 horas. Los días de administración variaron desde 3 días hasta 15 días con una media de 8 días (Anexo III).

Los resultados encontrados con respecto a los valores normales (Tabla VI) se clasificaron y graficaron; tanto previo al tratamiento como posterior al mismo.

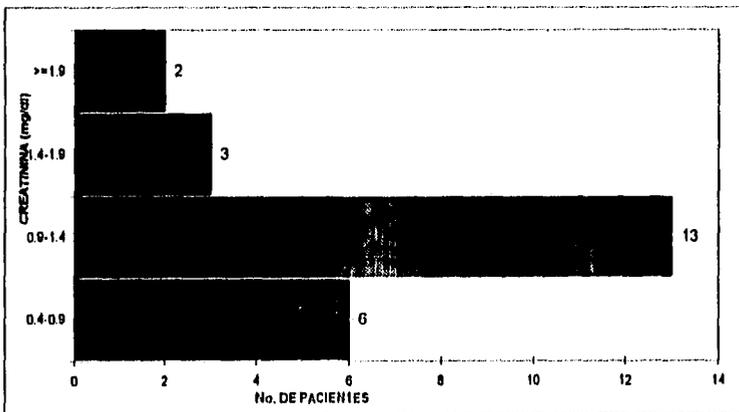
Tabla VI		
VALOR	UNIDAD	VALOR NORMAL
CREATININA	mg/dl	0.7-1.5
UREA	mg/dl	19-49
ALBUMINA SERICA	g/dl	3.9-4.9
PH URINARIO		5.5-6
DENSIDAD URINARIA		1.015-1.020
PROTEINURIA	mg/dl	10-20
DEPURACION DE CREATININA	%	85-100

PRETRATAMIENTO



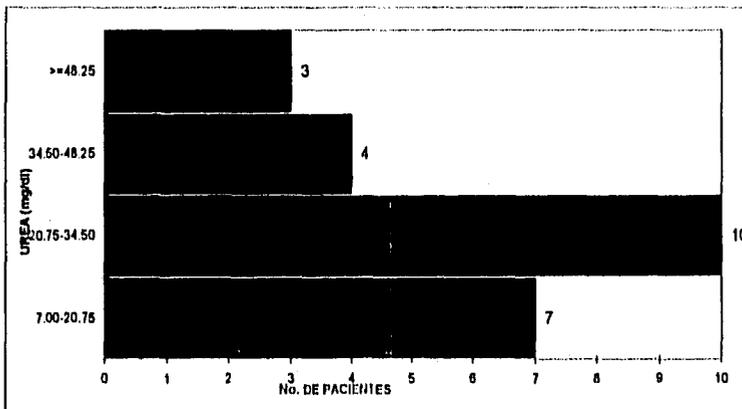
RANGO	No. DE PACIENTES
0.4-0.9	6
0.9-1.4	14
1.4-1.9	2
>=1.9	2
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



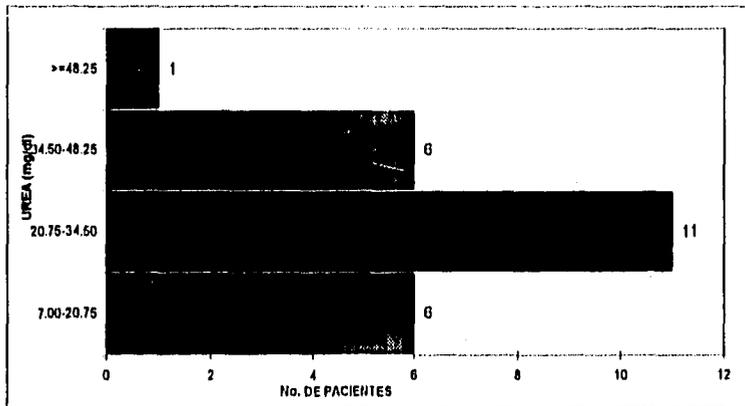
RANGO	No. DE PACIENTES
0.4-0.9	6
0.9-1.4	13
1.4-1.9	3
>=1.9	2
TOTAL	24

PRETRATAMIENTO



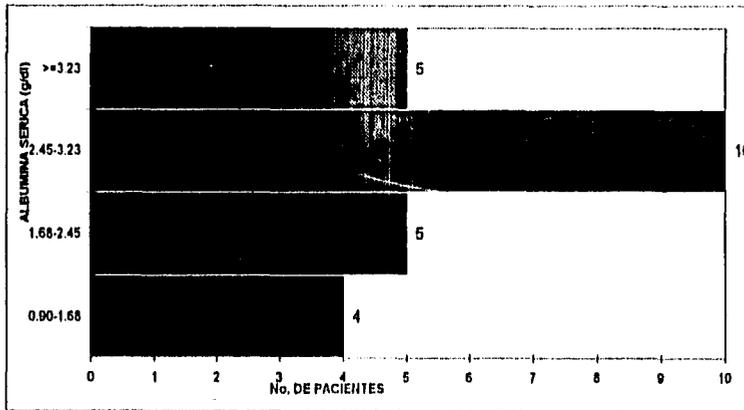
RANGO	No. DE PACIENTES
7.00-20.75	7
20.75-34.50	10
34.50-48.25	4
>=48.25	3
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



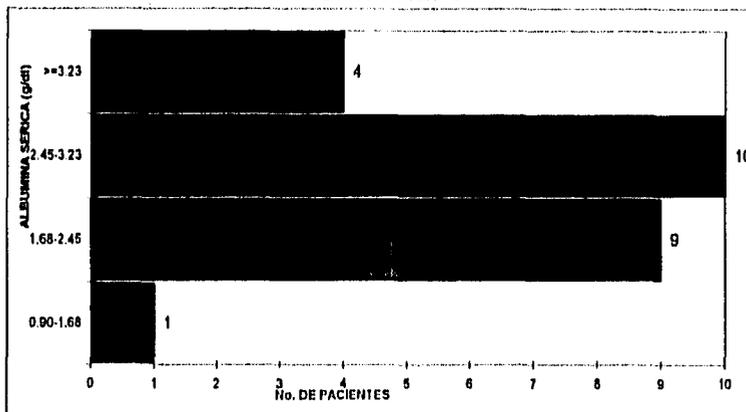
RANGO	No. DE PACIENTES
7.00-20.75	6
20.75-34.50	11
34.50-48.25	6
>=48.25	1
TOTAL	24

PRETRATAMIENTO



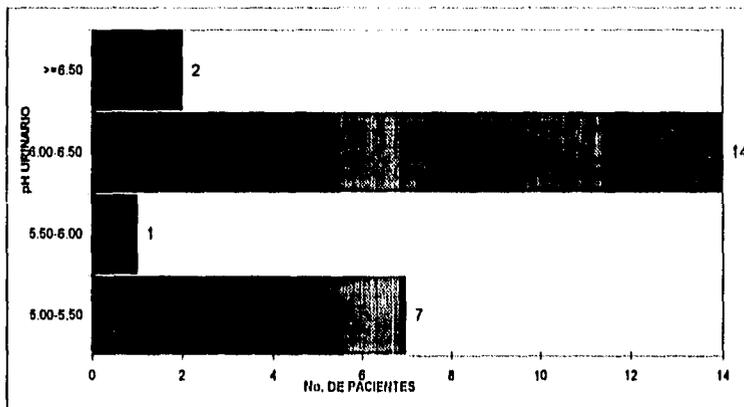
RANGO	No. DE PACIENTES
0.90-1.68	4
1.68-2.45	5
2.45-3.23	10
>=3.23	5
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



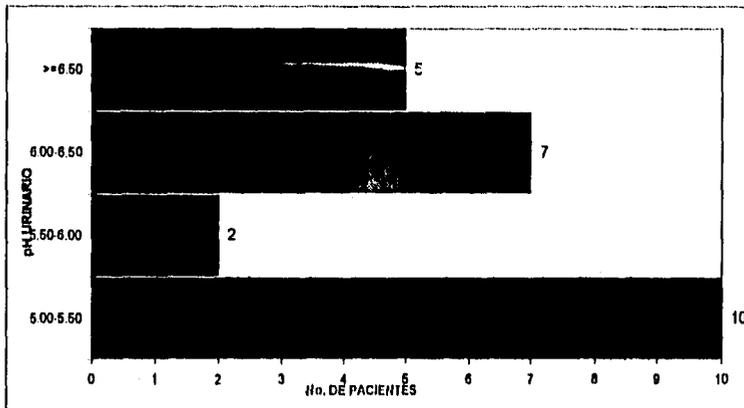
RANGO	No. DE PACIENTES
0.90-1.68	1
1.68-2.45	9
2.45-3.23	10
>=3.23	4
TOTAL	24

PRETRATAMIENTO



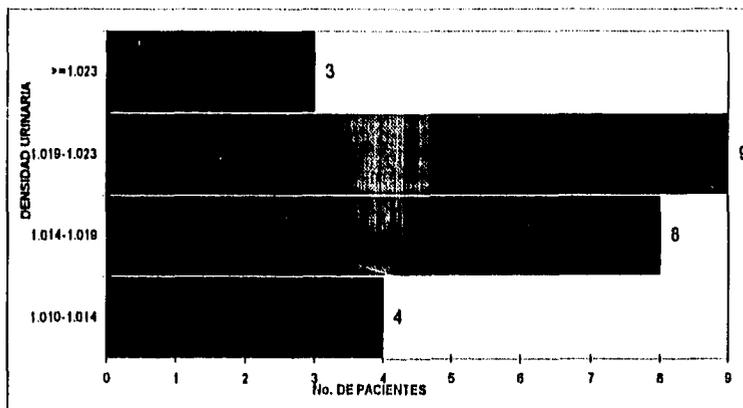
RANGO	No. DE PACIENTES
5.00-5.50	7
5.50-6.00	1
6.00-6.50	14
>=6.50	2
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



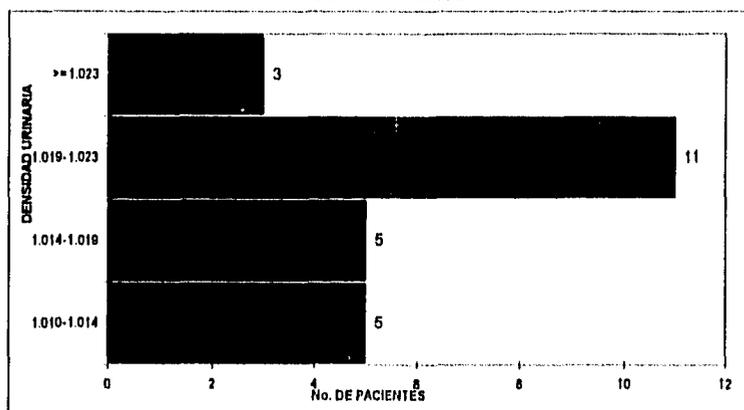
RANGO	No. DE PACIENTES
5.00-5.50	10
5.50-6.00	2
6.00-6.50	7
>=6.50	5
TOTAL	24

PRETRATAMIENTO



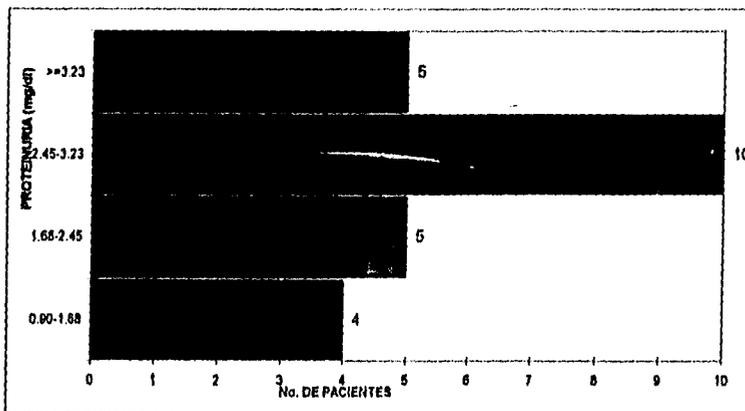
RANGO	No. DE PACIENTES
1.010-1.014	4
1.014-1.019	8
1.019-1.023	9
≥ 1.023	3
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



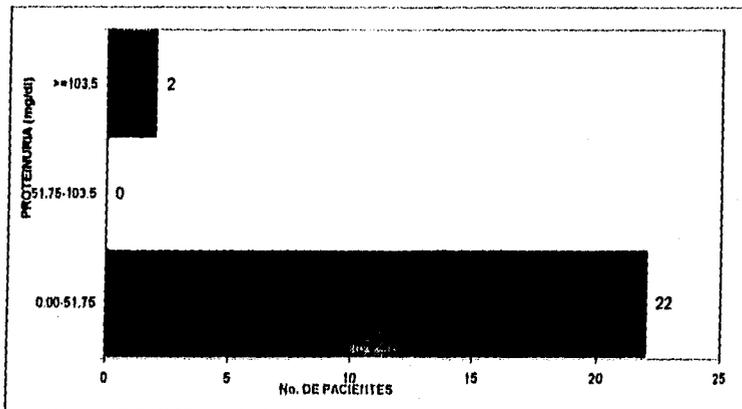
RANGO	No. DE PACIENTES
1.010-1.014	5
1.014-1.019	5
1.019-1.023	11
≥ 1.023	3
TOTAL	24

PRETRATAMIENTO



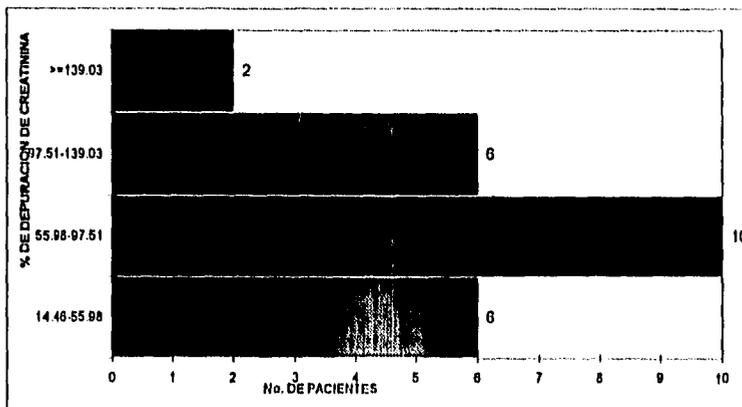
RANGO	No.DE PACIENTES
0.00-51.75	21
51.75-103.5	2
>=103.5	1
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



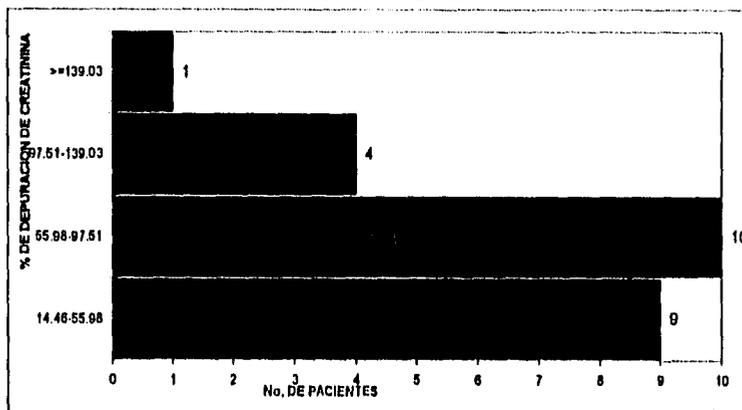
RANGO	No.DE PACIENTES
0.00-51.75	22
51.75-103.5	0
>=103.5	2
TOTAL	24

PRETRATAMIENTO



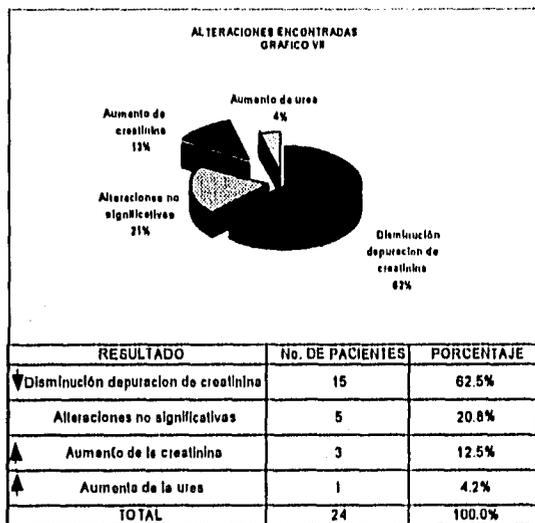
RANGO	No. DE PACIENTES
14.46-55.98	6
55.98-97.51	10
97.51-139.03	6
>=139.03	2
TOTAL	24

POSTRATAMIENTO



RANGO	No. DE PACIENTES
14.46-55.98	9
55.98-97.51	10
97.51-139.03	4
>=139.03	1
TOTAL	24

Entre los resultados encontrados con respecto a los niveles basales de creatinina sérica se detectó elevada en dos pacientes al principio del tratamiento. En tanto que en el valor pos tratamiento. 3 pacientes se encontraron con cifras elevada de creatinina sérica constituyendo un 12.5 % del total; en cuanto a la determinación de urea postratamiento se elevó solo en 1 paciente siendo el 4.2 %, no se identificaron alteraciones significativas en 5 pacientes siendo el 20.8 %; en 15 pacientes disminuyó la depuración de creatinina calculada constituyendo el 62.5 %.



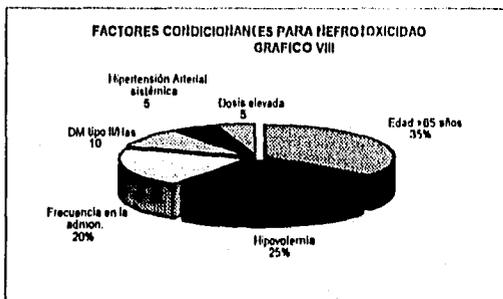
La albúmina sérica se intentó correlacionar con el estado socioeconómico del paciente, sin embargo, como dato interesante no tuvo relación alguna en 6 pacientes; mientras que una pequeña proporción se encontró buen estado

nutricional y cifras adecuadas de albúmina sérica; por último en la gran mayoría es decir en 11 pacientes (46%) se identificó tanto bajo nivel socioeconómico como cifras bajas de albúmina sérica. No se correlacionó la cifra sérica de aminoglucósido con respecto a la cantidad de albúmina sérica como se ha correlacionado en otros estudios por Contreras (2,3).

En cuanto a la depuración de creatinina calculada, ésta disminuyó en forma significativa ya que se identificó en 15 pacientes (62.5%), en 4 pacientes se mantuvo igual (.16.5%), y en 5 pacientes aumentó. Con respecto a este punto, al parecer se logró identificar y corregir algún condicionante en el momento del inicio aminoglucósido por lo cual no se desarrolló la nefrotoxicidad. Anexo IV y V. En una paciente se encontró hipovolemia que fue corregida con volumen a través de líquidos y derivados sanguíneos, en otros pacientes se identificó deshidratación que se corrigió con administración de líquidos en forma temprana.

Entre las causas encontradas como condicionantes para disminuir la depuración de creatinina calculada se encontró:

La edad del paciente, ya que en aquellos con edad mayor de 65 años se favoreció esta alteración se encontró en 7 pacientes (46.6%), la hipovolemia en 5 pacientes con un 33.3%,



la frecuencia en la administración en 4 pacientes con un 26.6%, la enfermedad asociada en 3 pacientes y de estos dos presentaban diabetes Mellitus e Hipertensión arterial, y en uno sólo hipertensión Arterial Sistémica. La dosis elevada también fue factor

condicionante en un solo paciente.

En cuanto a la proteinuria, se identificó en 5 pacientes, 2 de los cuales tenían cifras por abajo de las tomadas como normales, y tres de ellos presentaban cifras por arriba de lo normal (Anexo IV), en los resultados postratamiento se continuó la proteinuria en cifras altas en dos pacientes una de las cuales aumentó con respecto a la cifra pretratamiento(Anexo VI).

CONCLUSIONES:

- I.- El aminoglucósido más utilizado en el servicio de urgencias del Hospital General "Dr. Miguel Silva" es la gentamicina, seguida de la amikacina y la netilmicina.
- II.- La vía de administración del aminoglucósido fue predominantemente intravenosa.
- III.- La utilización del aminoglucósido fue en forma profiláctica en 12 pacientes, ya que no se identificó infección en la herida pero eran heridas contaminadas.
- IV.- No se identificó una fuente de infección evidente en el 79% de los casos en los que se utilizó el aminoglucósido, en el porcentaje restante no se tomaron cultivos, sin embargo, se justificó su uso como preventivo de una infección sistémica.
- V.- La mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados como traumatizados.
- VI.- En los pacientes con edad avanzada o enfermedad asociada se demostró mayor índice de toxicidad.
- VII.- La frecuencia en la administración del medicamento tuvo una relación directamente proporcional a la evidencia de toxicidad.
- VIII.- El estado socioeconómico del paciente se correlacionó con el estado nutricional medido por albúmina sérica, sin embargo, éste no fue un factor condicionante que aumentara la toxicidad.
- IX.- La hipovolemia no corregida fue una causa para aumentar el daño renal por nefrotóxicos.

- X.- Se deben tomar medidas específicas de función renal en pacientes con edad avanzada o con enfermedad crónica degenerativa asociada para poder indicar el uso de aminoglucósidos.
- XI.- Debemos tomar cultivos con antibiograma previo al uso de antimicrobianos aminoglucósidos para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad.
- XII.- No contamos en el hospital con determinación de niveles séricos de aminoglucósidos para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad.
- XIII.- En ocasiones el personal encargado de la colección de orina de los pacientes no está capacitado para tal efecto, complicando la identificación del riesgo de nefrotoxicidad.

ANEXO I.- EDADES Y CARACTERISTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES

No PACIENTE	EDAD	SEXO	TALLA POR PACIENTE	PESO POR PACIENTE	ESTADO SOCIOECONOMICO
1	18	M	172	89	BAJO
2	20	M	173	62	MEDIO
3	20	M	170	65	BAJO
4	21	M	165	68	BAJO
5	23	M	185	75	MEDIO
8	24	M	165	65	MEDIO
7	24	M	175	65	BAJO
8	26	M	160	50	BAJO
9	27	M	165	60	BAJO
10	30	M	170	65	MEDIO
11	30	M	170	65	MEDIO
12	39	M	172	70	BAJO
13	44	M	160	55	BUENO
14	44	M	165	60	BAJO
15	48	M	175	70	BAJO
18	47	M	175	100	BAJO
17	47	M	168	65	BAJO
18	50	M	160	50	BAJO
19	52	F	155	65	MEDIO
20	60	F	150	55	MEDIO
21	82	M	165	50	BAJO
22	66	F	155	80	MEDIO
23	69	F	150	60	MEDIO
24	69	M	185	70	BAJO
MEDIA	39.83		166.04	65.79	
DESV.STD	17.14		8.46	11.71	

ANEXO II.-CLASIFICACION POR DIAGNOSTICO

PACIENTE	DIAGNOSTICO	ENFERMEDAD ASOCIADA
1	Traumatizado fractura de fémur izquierdo	
2	Abdomen agudo abierto	
3	Infeccion de tejidos blandos	
4	Abdomen agudo cerrado	
5	Traumatizado de pie derecho	
6	Traumatizado de pie derecho	
7	Abdomen agudo abierto	
8	Traumatizado de mano derecha	
9	Traumatizado antebrazo derecho	Epilepsia
10	Traumatizado de mano izquierda	
11	Traumatizado de mano derecha	
12	Neumonía	
13	Traumatizado macizo facial	
14	Neumonía	Diabetes Mellitus II Hipertension arterial
15	Infeccion de tejidos blandos	Alcoholismo crónico
16	Traumatizado de brazo derecho	
17	Traumatizado de cara	
18	Neumonía	Alcoholismo crónico
19	Enfermedad vesicular	Diabetes Mellitus II
20	Abdomen agudo cerrado	
21	Abdomen agudo cerrado	Diabetes Mellitus II
22	Traumatizado de cráneo leve	Parkinson
23	Enfermedad vesicular	Diabetes Mellitus II Hipertension arterial
24	Neumonía	

ANEXO III.-AMINOGLUCOSIDO UTILIZADO

PACIENTE	TIPO DE ANTIBIOTICO	VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS (mg/Kg)	FRECUENCIA	DIAS	DOSIS TOTAL EN EL DIA	DOSIS TOTAL
1	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	8	2	32
2	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	8	2	32
3	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	4	2	16
4	Gentamicina	Intramuscular	2	Cada 24 hrs	8	1	16
5	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	6	2	24
6	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 8 hrs	4	3	24
7	Gentamicina	Intravenosa	4	Cada 8 hrs	8	3	96
8	Gentamicina	Intramuscular	3	Cada 24 hrs	7	1	21
9	Gentamicina	Intravenosa	3	Cada 12 hrs	6	2	36
10	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	6	2	24
11	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	15	2	60
12	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	4	2	16
13	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	6	2	24
14	Gentamicina	Intravenosa	1	Cada 8 hrs	3	3	9
15	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	5	2	20
16	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	9	2	36
17	Gentamicina	Intravenosa	3	Cada 8 hrs	6	3	54
18	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 8 hrs	8	3	48
19	Netilmicina	Intravenosa	3	Cada 24 hrs	8	1	24
20	Gentamicina	Intramuscular	3	Cada 24 hrs	8	1	24
21	Gentamicina	Intramuscular	3	Cada 24 hrs	6	1	18
22	Amikacina	Intravenosa	15	Cada 8 hrs	7	3	315
23	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	7	2	28
24	Gentamicina	Intravenosa	2	Cada 12 hrs	3	2	12

ANEXO IV.-VALORES AL INICIO DEL TRATAMIENTO

No PACIENTE	CREATININA mg/dl	UREA mg/dl	ALBUMINA SERICA g/dl	pH URINARIO	DENSIDAD URINARIA	PROTEINURIA mg/dl	DEPURACION DE CREATININA %
1	0.8	22	2.5	6	1.010	0	122.62
2	2.0	40	3.2	6	1.018	0	51.66
3	0.6	18	3.0	6	1.015	0	180.55
4	1.8	50	3.5	6	1.018	0	82.43
5	0.9	26	3.5	6	1.018	0	135.41
6	1.0	13	3.4	5	1.018	0	104.72
7	0.6	18	3.0	7	1.025	23	174.53
8	0.9	20	2.0	5	1.023	0	87.96
9	1.3	23	4.0	8	1.020	0	72.43
10	1.3	30	4.0	6	1.018	0	76.36
11	1.1	32	3.0	7	1.020	33	20.94
12	1.0	33	0.9	5	1.020	86	98.19
13	1.1	28	2.3	6	1.013	0	28.70
14	2.4	30	1.9	6	1.019	70	14.46
15	1.1	36	1.8	6	1.022	0	83.08
18	1.1	32	2.5	5	1.020	0	117.42
17	1.1	12.7	3.0	6	1.020	0	76.32
18	0.9	62	1.4	5	1.022	0	69.44
19	1.0	38	1.6	6	1.010	230	38.25
20	0.6	7	1.3	8	1.018	0	62.17
21	0.8	57	2.0	5	1.022	0	67.70
22	1.4	40	3.0	6	1.012	0	43.69
23	0.4	15	2.9	5	1.018	0	118.05
24	1.0	34	2.9	5.5	1.027	0	69.02
MEDIA	1.1	29.9	2.6	5.8	1.0	17.8	82.3
DESV.STD	0.5	13.8	0.8	0.8	0.0	49.5	43.3

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXO V.-VALORES POSTRATAMIENTO

No PACIENTE	CREATININA mg/dl	UREA mg/dl	ALBUMINA SERICA g/dl	pH URINARIO	DENSIDAD URINARIA	PROTEINURIA mg/dl	DEPURACION DE CREATININA %
1	1.0	30	3.0	5.5	1.020	0	153.20
2	1.0	18	3.8	7.0	1.010	0	103.33
3	0.8	20	3.0	6.0	1.030	0	135.41
4	1.0	38	2.5	6.0	1.020	0	112.38
5	0.5	22	3.0	5.0	1.020	0	44.02
6	0.8	17	4.0	5.0	1.020	0	83.70
7	1.3	30	2.5	7.0	1.020	0	80.55
8	1.2	40	2.0	5.0	1.018	0	65.97
9	1.0	22	3.0	5.0	1.020	0	94.18
10	1.8	30	3.8	5.0	1.020	0	55.16
11	1.2	25	3.0	7.0	1.020	0	20.94
12	0.5	13	2.0	5.0	1.018	0	71.90
13	1.2	26	3.2	5.0	1.012	0	26.38
14	2.0	35	1.0	5.0	1.010	180	17.38
15	1.0	28	1.8	6.5	1.022	0	91.38
16	1.1	21	3.0	6.0	1.018	0	117.42
17	1.0	20	2.0	6.0	1.022	0	83.95
18	1.2	70	2.0	7.0	1.023	0	52.08
19	2.0	40	2.0	6.0	1.013	280	19.12
20	1.4	34	2.3	6.0	1.018	0	26.86
21	0.9	40	1.7	5.0	1.030	0	60.18
22	0.8	17	2.0	8.0	1.010	0	75.85
23	0.8	22	3.0	5.0	1.020	0	59.02
24	1.5	42	3.5	5.5	1.018	0	48.01
MEDIA	1.1	29.2	2.6	5.7	1.0	19.2	70.7
DESV.STD	0.4	12.2	0.8	0.8	0.0	66.6	37.0

BIBLIOGRAFIA

1. Becker Gavin J. Prevention of progression in nondiabetic chronic renal failure. *Kidney Int. Supp* June 1994. Pag. S167-S170.
2. Contreras Ana Maria. Hypoalbuminemia as a risk factor for amikacin nephrotoxicity. *Rev. Invest. Clin.* No. 42 1990. Pag. 204, 209.
3. Contreras Ana María. Low serum albumin and the increased risk of amikacin nephrotoxicity Vol. 46 N° 1 Enero Febrero 1994 *Rev. Invest. Clin.* Pag. 37-43.
4. Dikks John H. Mecanism of injury in progressive renal diseases. *Kidney Supp* June 1994. Pag. S22-S23.
5. Goodman - Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Interamericana Pag. 979-992.
6. Gaiuseppe Remuzzi. Glomerular hipertrofiya and progression. *Kidney Supp.* June 1994. Pag. 530-531.
7. Guyton. Tratado de fisiología médica. Octava edición . Editorial Interamericana. Pag. 483-500.
8. Harrison. Principios de medicina interna Doceava edición. Editorial interamericana Mc Graw Hill. Pag.1308-1329.
9. Herrera Acosta Jaime. The role of systemic and glomerular injury. *Kidney Supp.* June 1994. Pag. S6-S10.
10. Lietman PS. Aminoglicoside nephrotoxicity in humans. *Rev. Infect Disease* 1983 Vol. 5 Suplemento 2. Pag. S284-S293.

11. Mark S. Paller. Nefropatías inducidas por medicamentos. *Clinicas médicas de Norteamérica* Vol. 4 1990. Pag. 923-931.
12. Mayer Michael. Structural functional correlation of diabetic nephropathy. *Kidney* Vol. 45 Febrero 1994. Pag. 612-622.
13. Nikolic - Paterson David S. Macrophages in renal injury. *Kidney Supp.* Pag. S82-S99.
14. Oldrizzi Lamberto. Renal endpoints in nondiabetic patients. *Kidney Supp.* June 1994. Pag. S118-S119.
15. Parving Hans-Henrik. Clinical experience in the treatment of diabetic renal disease type I and II. *Kidney Supp.* June 1994. Pag. S165-S166.
16. Peña José Carlos. *Nefrología Clínica* Segunda edición. Editor Francisco Mendez Otero. Pag. 15,36-37,54.
17. Rossing Peter. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Supp.* Pag. 145-149.
18. Shizunori Ichida. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney International* Vol. 46 No. 1 July 1994. Pag. 89-96.
19. Schlondorff Detlef. Metabolic factors in progressive renal injury. *Kidney Supp.* June 1994. Pag. S54-S57.
20. Stephen J. Pancoast. Aminoglucósidos de empleo clínico. *Clinicas médicas de Norteamérica* Vol. 4 1990. Pag. 619-652.
21. Uribe Misael. *Tratado de medicina interna* Primera edición. Editorial Panamericana S.A. Pag. 2051-2167.

22. Viberti Giancarlo. Outcome variables in the assesment of progression of diabetic Kidney disease. *Kidney Supp.* June 1994 Pag. S121-S124.
23. Wheeler David C. Oxidation of low density lipoprotein by mesangial cells ay promote glomerular injury. *Kidney International* Vol. 45 No. 6 June 1994. Pag. 1628-1636.
24. Williams Jhon D. Proteinuria: a direct cause of renal morbidity. *Kidney International* Vol. 45 Febrero 1994. Pag 443-450.
25. Vaamonde Carlos A. Antibiotic induced nephrotoxicity veterans administration and the Kidney Fundation of South Florida. Vol. Y. Pag 845-868.