



TEMA 1-2012: NEFROPATÍAS POR TÓXICOS

Mecanismos de lesión y manifestaciones clínicas



Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 15/12/2011
Aceptado: 20/12/2011

HSJD
Marta Avellán Boza ¹

¹ Residente Posgrado de Medicina Interna. Sección de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: martavellan@gmail.com

RESUMEN

La lesión renal aguda relacionada con tóxicos, tiene una frecuencia relativamente alta en pacientes, tanto ambulatorios como hospitalizados.

Basado en el caso de una paciente femenina de 49 años, que desarrolló insuficiencia renal aguda no oligúrica por tóxicos, se hace una revisión bibliográfica de las nefropatías tóxicas, tanto su mecanismo de lesión como factores de riesgo más frecuentes y medidas de prevención.

Se determina que el mecanismo más frecuente de daño es la necrosis tubular aguda, pero los demás mecanismos juegan cada vez un papel más importante, sobre todo en el entendido de que la mayoría de los cambios renales en relación a tóxicos son no solo reversibles, sino prevenibles.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia renal aguda. Inmunoglobulina. Nefropatía por tóxicos.

ABSTRACT

Drug induced acute kidney injury has a relatively high frequency when it comes to the management of both, ambulatory and hospitalized patients.

Based on a clinical case, of a 49 years old female, who presented to our hospital with non oliguric acute renal failure, after a short term treatment with nephrotoxic medication, a literature review of toxic nephropathies, the mechanism of injury, such as common risk factors and general preventive measures is made.

It is determined that the most common mechanism of injury is acute tubular necrosis, but other mechanisms play an increasingly important role, especially in the



understanding that the majority
of renal changes regarding toxins are not
only reversible, but preventable.

KEY WORDS

Acute renal failure. Immunoglobulin. Toxic nephropathy.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión fue motivada por la consulta al Hospital San Juan de Dios (HSJD) de una paciente femenina de 31 años, portadora de enfermedad por VIH estadio III C, con cuadro febril de larga data, síntomas constitucionales y tos no productiva. Se documentó deshidratada y en mal estado general con creatinina a su ingreso en 0,8 mg/dl. Dentro de los estudios de gabinete, una gastroscopía evidenció lesiones ulcerativas en esófago, sugestivas de infección por herpes virus, razón por la cual se inició aciclovir. Se le realizó un TAC de tórax con medio de contraste, buscando lesiones accesibles para biopsia por broncoscopia. Luego de 2 semanas de internamiento, la creatinina se deterioró, alcanzando niveles hasta de 6 mg/dl, por lo que se decidió suspender el aciclovir y aumentar la hidratación, con lo cual retornó a valores normales.

La biopsia transbronquial de ganglio evidenció histoplasmosis diseminada, y tras la normalización de las pruebas de función renal (PFR) recibió tratamiento con anfotericina B (dosis acumulada de 1 g), con excelente respuesta y sin nuevo deterioro renal.

Cuál fue el mecanismo fundamental de lesión renal en este caso? Era esperable? Cómo se puede prevenir? Estas son algunas de las dudas que surgen al enfrentar pacientes que deben de ser sometidos a sustancias que son conocidas como nefrotóxicas, siendo el objetivo de esta revisión bibliográfica contestarlas, en la medida de lo posible.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos médicos, a través de la base de datos MEDLINE,

cuyas palabras clave para la búsqueda fueron: Nefropatías por tóxicos y nefropatías por medicamentos, reclutando solo aquellos artículos de enero de 2008 a noviembre 2011.

DISCUSIÓN

Los tóxicos son una causa frecuente de nefropatía. El mecanismo de daño renal se define como lesión primaria de riñón en relación a medicamentos, medios contrastados, medicamentos naturales, homeopatía, agentes ambientales o químicos⁽¹⁾. Su incidencia va en aumento, probablemente en relación con que la población es cada vez más añosa y con muchas comorbilidades tales como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (HTA), las cuales, a su vez, hacen que los pacientes utilicen múltiples medicamentos y sean sometidos a diferentes estudios diagnósticos, siendo muchos de estos factores de riesgo para desarrollar lesión renal por tóxicos.

La incidencia de insuficiencia renal por tóxicos en la comunidad e intrahospitalaria alcanza hasta un 20%, llegando a ser de hasta 60% en los adultos mayores⁽²⁾. En unidades de cuidado crítico, la misma alcanza el 20-30%, y de éstos, el 6% ameritará terapia de sustitución renal⁽³⁾.

Las nefropatías por tóxicos tienen una amplia variedad de presentaciones clínicas, que varían desde insuficiencia renal aguda, pasando por tubulopatías, glomerulopatías y llegando incluso a insuficiencia renal crónica (Cuadro 1).

Dentro de las consideraciones más importantes se encuentra el hecho de que muchas de estas lesiones son prevenibles, esto siempre y cuando se reconozcan los mecanismos de lesión renal y los factores de riesgo predisponentes, de modo tal que se tomen las medidas pertinentes según sea cada caso.



Cuadro 1. Síndromes clínicos causados por nefrotoxinas

<p><i>Insuficiencia Renal Aguda</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azoemia prerenal • Necrosis tubular aguda • Nefritis intersticial aguda • Glomerulonefritis aguda • Nefropatía por cristales • Nefropatía obstructiva
<p><i>Tubulopatías</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis tubular renal / Síndrome Fanconi • Nefropatía perdedora de sal (Síndrome Bartter-like) • Nefropatía perdedora de potasio • Acidosis tubular distal • Diabetes insípida nefrogénica
<p><i>Proteinuria</i></p> <p>Síndrome nefrótico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis de cambios mínimos • Glomerulonefritis membranosa • Glomerulosclerosis focal segmentaria <p>Síndrome nefrítico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microangiopatía trombótica • Vasculitis y angitis por hipersensibilidad
<p><i>Insuficiencia Renal Crónica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresión secundaria de enfermedad renal inducida por tóxicos • Nefritis tubulointersticial crónica

Modificado de Toxic Nephropaties. Core curriculum 2010(1).

MECANISMOS DE LESIÓN RENAL

Las drogas con efectos tóxicos directos pueden inducir lesión por distintos mecanismos. Más comúnmente, aquellas que tienen excreción renal inducen lesión tóxica tubular directa, causando inflamación celular, manifestada como nefritis aguda intersticial y eventualmente lleva a muerte celular, y a necrosis tubular aguda⁽²⁾.

Otros tipos de lesiones tubulares por nefrotoxicidad incluyen nefrosis osmótica y obstrucción tubular por precipitación de drogas.

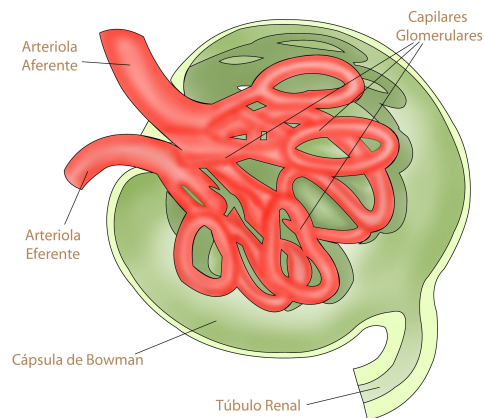
Los siguientes son los mecanismos descritos como causantes de lesión renal por tóxicos⁽²⁾:

- Alteración de la hemodinamia intraglomerular:
- Toxicidad directa de las células tubulares.
- Inflamación.
- Nefropatía por cristales.
- Rbdomiolisis.
- Microangiopatía trombótica.

Alteración de la hemodinamia intraglomerular:

En un adulto joven, en el glomérulo se filtran aproximadamente 120 ml de plasma por minuto, que corresponde a la tasa de filtración glomerular (TFG). El riñón logra mantener la TFG y el gasto urinario equilibrando la presión glomerular, mediante la regulación de la presión de la arteriola aferente y la arteriola eferente, de tal modo que en caso de depleción de volumen, la perfusión renal depende de las prostaglandinas circulantes que dilatan las arteriolas aferentes, al mismo tiempo que se mantiene vasoconstricción de las eferentes, mediada por angiotensina II. (Fig. 1)

Figura 1. Representación esquemática de la circulación glomerular.



Fuente: modificado de (7)

Los fármacos con actividad antiprostaglandínica, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y aquellos que interfieren con la acción de la angiotensina II, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), interfieren con la habilidad de riñón para autoregular la presión glomerular y consecuentemente, de la TFG. Otras drogas tales como los inhibidores de calcineurinas



(ciclosporina y tacrolimus), inducen vasoconstricción dosis dependiente en los vasos aferentes, ocasionando falla renal en algunos pacientes⁽²⁾.

Toxicidad de células tubulares

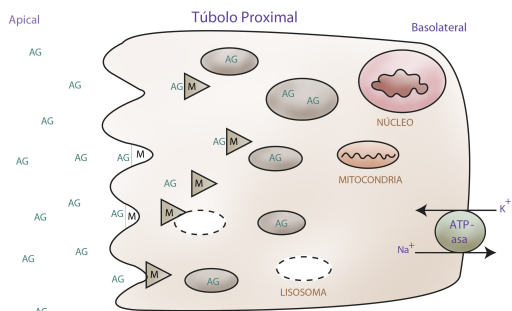
Las células tubulares, particularmente las del túbulo contorneado proximal, son muy vulnerables a los efectos de las toxinas, esto debido a la función de reabsorción y concentración del filtrado glomerular que las caracteriza⁽¹⁾.

Las drogas que tienen este mecanismo de lesión alteran la función mitocondrial, interfieren con el transporte tubular o aumentan el *stress* oxidativo y forman radicales libres⁽²⁾.

La reabsorción de tóxicos por parte de las células tubulares, ya sea por endocitosis o por otros mecanismos aumenta la concentración intracelular de la droga y por ende la toxicidad. Usualmente es dosis dependiente y predecible, siendo los aminoglucósidos, anfotericina B, algunos antiretrovirales (adefovir, cidofovir y tenofovir), cisplatino, medios de contraste, foscarnet y zometa los fármacos asociados con este mecanismo patogénico.

Aminoglucósidos: se difunden libremente por la membrana glomerular y son moléculas con carga positiva, de modo que debido a esta carga catiónica son atraídas por las células tubulares cuyos fosfolípidos tienen carga negativa y se unen al receptor de megalina⁽⁴⁾, formando un complejo que ingresa a los lisosomas por pinocitosis⁽¹⁾. (Fig. 2)

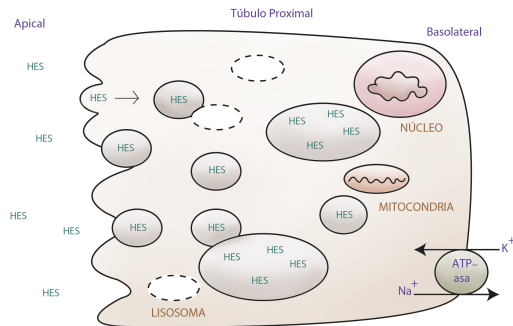
Figura 2. Mecanismo de internalización y toxicidad de los aminoglucósidos.



AG: aminoglucósidos. **M:** receptor de megalina
Fuente: Modificado de Toxic Nephropaties. Core curriculum 2010. (1)

Dextran, manitol y medios de contraste: estos tóxicos ingresan por pinocitosis por la membrana apical y forman vesículas que se fusionan entre si y posteriormente con los lisosomas⁽³⁾. (Fig. 3)

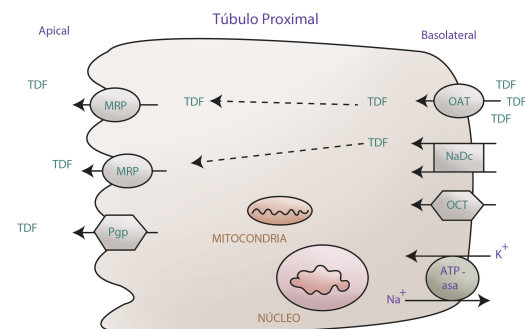
Figura 3. Toxicidad directa por azúcares.



HES: almidón de hidroxietil
Fuente: Modificado de Toxic Nephropaties. Core curriculum 2010. (1)

Drogas aniónicas orgánicas: son internalizadas por la membrana basolateral por medio del transportador OCT, de ahí son llevadas por proteínas transportadoras hacia el polo apical de donde son excretadas a la orina por un transportador MRP⁽³⁾. (Fig. 4)

Figura 4. Transporte de drogas aniónicas



OAT: transportador de aniones orgánicos. **OCT:** transportador de cationes orgánicos. **NaDc:** *Simporter* sodio-dicarboxil. **MRP:** Proteína asociada a multidrogo-resistencia. **Pgp:** Glicoproteína P. **TDF:** Tenofovir

Fuente: Modificado de Toxic Nephropaties. Core curriculum 2010. (1)

Inflamación:

Hay drogas que pueden ocasionar inflamación en el glomérulo, en los túbulos y en el intersticio; además pueden generar fibrosis y cicatrices renales. Esta condición inflamatoria es conocida como glomerulonefritis y es causada



primariamente por mecanismos inmunológicos y se asocia con proteinuria. Es una respuesta idiosincrática y por ende no es dosis dependiente. La presentación clínica puede ser como nefritis intersticial aguda o crónica⁽²⁾.

Nefritis Intersticial Aguda (NIA): puede ser el resultado de una respuesta alérgica a una droga. Los medicamentos que causan NIA se unen con algunos antígenos del riñón o actúan como antígenos en sí mismos y se depositan en el intersticio, induciendo una reacción inmune. No hay síntomas clásicos de alergia. Ejemplos de estos fármacos son las quinolonas, la rifampicina y el aciclovir⁽³⁾.

Nefritis intersticial crónica (NIC): es menos frecuente y generalmente de instauración insidiosa. Algunos ejemplos de fármacos que la inducen son los inhibidores de calcineurinas, algunos quimioterapéuticos, algunas hierbas chinas, el ácido aristocólico y el litio; además, el uso crónico y en altas dosis de acetaminofén, aspirina y AINES⁽³⁾.

Nefropatías por cristales

Algunas drogas generan cristales insolubles en la orina. Estos cristales precipitan, usualmente en el lumen del túbulo contorneado distal, obstruyendo el flujo de orina y generando una reacción intersticial⁽²⁾.

La probabilidad de que los cristales precipiten depende de la concentración de la droga en la orina y del pH urinario, siendo mayor el riesgo en presencia de pH bajo. Este mecanismo de patogénesis es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica y depleción de volumen⁽²⁾.

Ejemplos de estas drogas son la ciprofloxacina, algunos antivirales, el indinavir y el metrotexate. Similar mecanismo ocurre en el síndrome de lisis tumoral, por depósito de ácido úrico y cristales de fosfato de calcio⁽³⁾.

Radbomiolisis

Puede ser inducida por todo aquel medicamento que lesione el músculo esquelético, destruyendo los miocitos, los que genera liberación de mioglobina y creatin kinasa en el plasma. La mioglobina induce daño renal secundario a daño directo, obstrucción tubular y disminución de

TFG. Los fármacos clásicamente reconocidos por inducir radbomiolisis son las estatinas, sin embargo, se reconoce más de 150 sustancias relacionadas con este efecto, por ejemplo cocaína, heroína, ketamina y metadona⁽²⁾.

Microangiopatía trombótica

El daño a los órganos se produce al formarse trombos plaquetarios en la microcirculación. En el caso de la lesión renal, ocurre secundariamente a una reacción inmune o como lesión endotelial directa. Algunos ejemplos de medicamentos que pueden inducir este tipo de lesión son los agentes antiplaquetarios, la ciclosporina y la quinina⁽²⁾.

FACTORES DE RIESGO

La nefrotoxicidad por drogas tiende a ser más frecuente en ciertos pacientes y en algunas situaciones clínicas específicas. De ahí que, la prevención satisfactoria requiere del conocimiento de los factores de riesgo dependientes del paciente, de aquellos relacionados con la droga, las medidas de prevención y la intervención temprana.

Factores de riesgo relacionados con el paciente:

Algunos pueden variar dependiendo de la droga, sin embargo hay algunos que son comunes para todas las nefrotoxinas e incluyen edad mayor de 60 años, insuficiencia renal crónica de base (TFG menor de 60 ml/min/1,73 m²), depleción del volumen intravascular, exposición a múltiples nefrotóxicos, insuficiencia cardíaca y sepsis⁽²⁾. (Cuadro 2)

No hay consenso respecto al papel de algunas variaciones genéticas o de las razas, del mismo modo que no se ha logrado demostrar si hay un riesgo significativamente mayor en mujeres que en hombres.

La sumatoria de factores de riesgo hacen que el riesgo de lesión renal por tóxicos aumente de forma paralela, y son estos pacientes los que deben de ser monitorizados más estrictamente.

Toda aquella situación que tenga como resultado hipoalbuminemia favorece la toxicidad por fármacos ya que disminuye la adhesión de los mismos a proteínas y por ende aumenta la concentración de los mismos.



Además hay otras situaciones clínicas inherentes al paciente que favorecen la nefrotoxicidad por drogas dentro de las cuales se encuentran la cirrosis y la ictericia obstructiva, así como algunos trastornos metabólicos incluyendo hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Cuadro 2. Factores de riesgo para toxicidad renal por fármacos, relacionados con el paciente

• Depleción del volumen circulatorio “efectivo” o “absoluto”
• Edad mayor de 60 años
• Diabetes
• Exposición a múltiples nefrotóxicos
• Insuficiencia cardíaca
• Sepsis
• Insuficiencia renal crónica

Fuente: Tomado de Referencia (1)

Factores de riesgo relacionados con la droga

La nefrotoxicidad es una característica inherente a algunas drogas, tales como el cisplatino, los aminoglucósidos, los medios de contraste y la anfotericina B. Hay otras, las asociadas a NIC y nefropatía por cristales, que dependen de la dosis y del tiempo de exposición.

Hay combinaciones de medicamentos nefrotóxicos que actúan como sinergistas en el desarrollo de lesión renal, un ejemplo clásico es el uso de AINES en un paciente que es sometido a medios de contraste, como parte de algún estudio diagnóstico⁽⁵⁾.

Medios de contraste:

Son la tercera causa más frecuente de insuficiencia renal en pacientes hospitalizados. Los mecanismos de lesión son isquemia, toxicidad directa y alta carga osmolar. El riesgo es mayor en nefrópatas crónicos, sobre todo en diabéticos pero también hay otros factores importantes tales como la deshidratación, la insuficiencia cardíaca, el uso concomitante de otros nefrotóxicos, y el uso en pacientes ancianos. En estos pacientes deben implementarse intervenciones profilácticas dentro de las cuales se incluyen: asegurar adecuada hidratación con solución fisiológica, uso de bicarbonato de sodio y de N-acetilcisteína (NAC), tanto antes como después de que el paciente se somete a estudio radiológico. Sin

embargo, el rol de la NAC sigue siendo controversial, ya que los resultados son inconsistentes en distintos estudios⁽⁵⁾.

PREVENCIÓN

Dentro de las medidas generales de prevención de lesión renal se incluye usar fármacos que no sean nefrotóxicos, mientras sea posible y la efectividad no se vea modificada. Por otro lado, deben corregirse aquellos factores de riesgo que lo permitan y se debe procurar llevar la función renal a su nivel basal antes de iniciar terapias potencialmente nefrotóxica. Del mismo modo, se debe ajustar la dosis de los medicamentos, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina y se debe evitar la combinación de drogas nefrotóxicas. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Medidas generales para la prevención de nefrotoxicidad inducida por drogas

• Ajustar dosis de medicamentos según aclaramiento endógeno de creatinina.
• Evitar combinaciones de fármacos nefrotóxicos.
• Corregir los factores de riesgo modificables antes de inicio de terapia nefrotóxica.
• Asegurar adecuada hidratación antes y durante la exposición a drogas nefrotóxicas.
• Siempre que sea posible se debe utilizar drogas no nefrotóxicas, que sean igualmente efectivas.

Fuente: Tomado de referencia (1)

La función renal basal, definida por el aclaramiento endógeno de creatinina, puede ser fácilmente calculada por las fórmulas de Cockcroft-Gault y la MDRD (*Modification of diet in renal disease*) en adultos (Cuadro 4), y por la de Schwartz en niños⁽²⁾.

Cuadro 4. Fórmulas para el cálculo del aclaramiento endógeno de creatinina (AEC)

Cockcroft-Gault	AEC= [(140 - edad) x peso (kg)] / [72 x Cr sérica (mg/dl)] x 0.85 si es mujer
MDRD	AEC= [186,3 x Cr ^{-1.154} x edad ^{0.203}] x (0,742 si mujer) y x (1,21 en afroamericanos)

Fuente: Tomado de referencia (6)

La mayoría de las drogas que tienen excreción renal, no ameritan ajuste hasta que el



aclaramiento cae por debajo de 50 ml/min. La fórmula de preferencia por la FDA (*US Food and Drug Administration*) para dicho cálculo sigue siendo la de Cockcroft-Gault, esto porque es la más utilizada en los estudios de farmacocinética, a partir de los cuales, se crean las guías de dosificación farmacológica⁽²⁾.

Garantizar una hidratación adecuada es importante para mantener la perfusión renal y por ende para evitar lesión. Esto se torna particularmente importante en aquellos pacientes que serán sometidos a terapia con IECA's o AINES que *per se* producen alteración de la hemodinamia renal⁽⁵⁾.

VIGILANCIA

La mayoría de los episodios de insuficiencia renal secundaria a fármacos es reversible. La función renal generalmente retorna a su basal si se logra reconocer tempranamente la toxicidad y suspender la noxa.

En un estudio de cohorte grande realizado por *Medicare* se determinó que el monitoreo inadecuado de las pruebas de función renal tuvo un papel determinante en hasta un 36% de los casos de insuficiencia renal, que pudo haber sido prevenible⁽²⁾.

El deterioro de la función renal generalmente se evidencia por un aumento de los niveles séricos de creatinina, hecho que no se aplica en el caso de la cimetidina y el trimetropim ya que estos medicamentos compiten con la creatinina por la secreción tubular, haciendo que sus niveles séricos aumenten en ausencia de lesión renal⁽³⁾.

Si bien es cierto no existen guías para la interpretación de los aumentos de la creatinina sérica, se sostiene que hay lesión renal aguda con un aumento de un 50% de la creatinina basal o un aumento de 0,5 mg/dl si la creatinina basal es normal o de 1 mg/dl si la creatinina basal es mayor a 2 mg/dl⁽²⁾.

Una vez que se identificó nefrotoxicidad, el médico debe valorar a fondo el tratamiento del paciente, el estado de hidratación, recalcular la dosis y si es necesario, suspender los fármacos tóxicos, todo con miras a revertir el daño renal y volver al nivel basal de creatinina⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

La evidencia es clara en que la lesión renal secundaria a fármacos es una de las complicaciones más importantes, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

Los factores de riesgo, tanto relacionados al paciente como los inherentes a las drogas, le permiten al médico reconocer a los enfermos más susceptibles a desarrollar nefrotoxicidad por drogas y es entonces que puede poner en práctica las intervenciones profilácticas descritas a lo largo de la revisión.

Siendo que esta es una complicación reversible en la mayoría de los casos, se debe reconocer tempranamente el daño renal por medio de la monitorización cercana de la creatinina sérica, para poder hacer los cambios en la terapia que sean necesarios, llegando incluso a la suspensión de los nefrotóxicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perazella M. *Toxic Nephropathies: Core Curriculum 2010*. American Journal of Kidney Diseases, Vol 55, No 2 (February), 2010: pp 399-409
2. Naughton C. *Drug-Induced Nephrotoxicity*. Am. Fam Phy Volume 78, Number 6, September 15, 2008: 743-750
3. Pannu N Mitra K *An overview of drug-induced acute kidney injury*. Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4 (Suppl.) 216- 223
4. Craig W. *Optimizing aminoglycoside use*. Crit Care Clin 27 (2011) 107-121
5. *Can we prevent acute kidney injury?* Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4 (Suppl.) p 166- 171
6. *Comprehensive clinical nephrology* / [edited by] Jürgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally.—4th ed. El Sevier, 2010. Chapter 2: Renal Physiology. Pg 15- 28
7. <http://superagatoide.altervista.org/nefrone.html>

AGRADECIMIENTOS

A Mónica Avellán Boza, por la modificación de las imágenes que se utilizaron en esta revisión bibliográfica.