

## ALTERACIONES RENALES CAUSADAS POR FARMACOS

La estructura renal es sensible a la acción de fármacos, especialmente en el túbulo proximal y distal, que están constituidos por células especializadas con gran actividad metabólica dedicada al transporte de solutos.

La relación entre enfermedad renal y toxicidad por drogas es doble. Por un lado sustancias y drogas de uso común pueden producir diferentes formas de daño renal y por otro la enfermedad renal asociada a disfunción renal puede afectar la eliminación de sustancias cuya acumulación provoca toxicidad a nivel de diferentes parénquimas. En el primer caso las manifestaciones de daño renal se pueden manifestar por alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolitos, proteinuria, piuria, hematuria, y disminución de la filtración glomerular. En este caso, los estudios funcionales y la biopsia contribuyen a definir el tipo de enfermedad renal provocada por las sustancias o fármacos. Los fármacos que más frecuentemente provocan daño renal son:

1. Antibióticos: aminoglicósidos, penicilinas y cefalosporinas;
2. Medios de contraste.
3. Antiinflamatorios no esteroidales convencionales e inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2).
4. Antifúngicos, amfotericina B y caspofungina.
5. Inmunosupresores: anticalcineurínicos (ACN): ciclosporina y tacrolimus, y antagonistas de mTOR.
6. Inhibidores de enzima convertidora (ECA).
7. Antivirales: ganciclovir, aciclovir, antiretrovirales.

Estos medicamentos pueden provocar toxicidad tubular directa, como lo hacen los aminoglicósidos; pueden afectar la hemodinamia renal como ocurre con los AINES y los inhibidores ECA; pueden obstruir los túbulos renales como el indinavir (para el tratamiento del VIH) y las sulfonamidas; pueden provocar nefritis intersticial alérgica como las penicilinas y cefalosporinas; pueden originar edema angioneurótico y deprimir la filtración glomerular como es lo observado en los inhibidores ECA; pueden provocar alteraciones tubulares e intersticiales como es el caso de los ACN, o desarrollar inclusiones fosfolípídicas en el glomérulo como ocurre excepcionalmente con la amiodarona.

El segundo caso de interacción riñón y fármacos se produce cuando la filtración glomerular y la secreción tubular están alteradas lo que lleva a la acumulación de algunas drogas que se eliminan principalmente por el riñón por lo que finalmente se afectan otros parénquimas conduciendo en ocasiones a lesiones graves y mortales. En estos casos, el conocer la filtración glomerular real del paciente al que se le

prescribe una droga, demuestra ser crítico para prevenir los efectos tóxicos de aquella.

La lista de medicamentos que se acumulan en la Insuficiencia Renal (IR) y provocan EAAD es larga; los de uso corriente que podemos mencionar ahora, son:

- Antibióticos: ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefaclor, cefazolina, cefotaxime, ceftazidima, cefuroxime, ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina, imipenem, levofloxacino, metronidazol, penicilina G, piperacilina, vancomicina, tazobactam, amphotericina.
- Analgésicos: acetaminofeno, acetoaminofeno+codeína, hidrocodone, ketorolaco, meperidina, sulfato de morfina, oxicodone+acetaminofeno, propoxifeno, ácido acetil salicilico, anti-inflamatorios no esteroideos.
- Cardiovascular: atenolol, bumetanida, captopril, digoxina, enalapril, hidralacina, hidroclorotiacida, lisinopril, sotalol, espironolactona, quinapril, amiodarona
- Hipoglucemiantes orales: glipizide, glyburide, metformina.
- Antifúngicos: fluconazol.
- Neurotrópicos: litio, midazolam.
- Varios: alopurinol, colchicina, famotidina, sucralfato

### **Aminoglicósidos**

El único modo de eliminación de los AG es la vía renal dado que los AG son libremente filtrados en el glomérulo y excretados sin experimentar modificaciones. Sin embargo alguna fracción de los AG se acumula en el segmento apical de las células tubulares proximales alcanzando concentraciones mayores que en el plasma y en pequeña proporción son reabsorbidos en este sitio. Es esta acumulación la que provoca al túbulo toxicidad, esta se acrecienta con sustancias como la Vancomicina que aumenta la adherencia de los AG a la pared tubular. Los AG se unen a fosfolípidos ácidos de la membrana tubular situación que es favorecida por el receptor megalina, gp330, sustancia crítica en la reabsorción por endocitosis de los AG. El maleato antagoniza a la megalina y previene la nefrotoxicidad por AG. La administración de AG cada 24 horas contribuye a no saturar el transporte del AG disminuyendo la posibilidad de toxicidad, pero los AG pueden ser tóxicos incluso adheridos a prótesis implantadas. La nefrotoxicidad por AG se expresa clínicamente por disfunción renal generalmente sin oliguria. Los factores de riesgo más conocidos son: disfunción renal previa, terapias con AG prolongadas, asociación de fármacos tóxicos, edad avanzada, sexo femenino, hipoalbuminemia, enfermedad hepática, hipovolemia, hipotensión, shock.

Sujetos con función renal normal sometidos a Gentamicina o Amikacina pueden desarrollar nefrotoxicidad revelada por un aumento de la creatinina de mayor o igual a 0,5 mg/dl.

### **Anticalcineurínicos**

La toxicidad renal y extrarenal de los ACN ha sido confirmada no sólo en el contexto del trasplante de órganos sino también en sujetos con otras patologías como la uveítis que han sido tratados con ACN.

En estos pacientes con función renal normal previa al tratamiento se ha visto un descenso de la filtración glomerular incluso con dosis y concentraciones bajas de Ciclosporina y con un prolijo seguimiento de laboratorio. Ésta disminución de la FG se debe a una vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular con moderada compensación de la arteriola eferente, proceso que puede ser agudo y reversible, o crónico e irreversible en sus consecuencias.

La presentación clínica y patológica de la toxicidad renal por ACN se caracteriza por: tendencia a la retención de sodio y agua y formación de edema, hiperkalemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica, hiperuricemia, hipertensión arterial, proteinuria discreta, disfunción renal progresiva, microangiopatía trombótica, vacuolización isométrica tubular, arteriolopatía hialina, fibrosis intersticial en banda, glomérulo esclerosis segmentaria focal y luego difusa, nefropatía crónica terminal. Estas complicaciones se han atribuido a alteraciones de la L-arginina, óxido nítrico y producción endotelial de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) inducidas por CsA y Tacrolimus. Otros factores involucrados son el aumento en la producción de TGF $\beta$ , aumento de endotelina 1, aumento en la síntesis de matriz mesangial, aumento en la actividad simpática intrarenal. En asociación con inhibidores de mtor se ha establecido que csa es más nefrotóxica que tacrolimus.

### **Toxicidad por vancomicina**

La VCM se elimina por el riñón (filtración glomerular 80%) y en presencia de insuficiencia renal sus niveles suben marcadamente. Con función renal normal la vida media en el plasma es de 4 a 6 horas y esto sube a 7,5 días en pacientes anéfricos. No está claro si es tóxica per se, o sólo cuando se asocia a otras condiciones de toxicidad renal.

### **Amfotericina y caspofungina**

La AMF induce alteraciones de la membrana celular de las células tubulares que llevan a la formación de poros transmembrana. La célula tubular así dañada genera pérdida de electrolitos y posterior-mente necrosis celular. La AMF tiene un alto porcentaje de unión a proteínas, y en consecuencia una vida media larga, más de 48 horas. Alcanza altas concentraciones tisulares específicamente en las células

tubulares que inciden en el daño tisular, lo que se refleja en un aumento de la LDH. La CAS cuando es usada en forma experimental en animales, en concentraciones terapéuticas, muestra moderado efecto citotóxicos en túbulo proximal y distal que son dependientes de la concentración sérica. Las aplicaciones repetidas de CAS se traducen en acumulación tóxica en los tejidos.

### **Nefrotoxicidad por litio**

La exposición a Litio por un largo periodo de tiempo (más de 15 años) aumenta la incidencia de disfunción renal cuando se le compara con población normal, especialmente en sujetos de sexo masculino y de edad mayor. Esta disfunción es debida a daño tubular y fibrosis intersticial y escaso compromiso glomerular circunstancia reconocida en los años 70. La enfermedad renal progresa aún después de la suspensión del medicamento. El ajuste de niveles de Litio a cifras alrededor de los 0,60 mmol/l ha disminuido la incidencia de esta enfermedad.

### **Cisplatino**

Esta toxicidad es directa sobre los túbulos renales (vacuolización, dilatación tubular, picnosis), provocando además una reacción inflamatoria mediada por NF-kB y activación de stress oxidativo por la liberación de radicales libres, aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, y radicales hidroxilos. Suele producirse hipocalcemia, hipokalemia e hipomagnesemia que deben ser tratados con aporte parenteral de electrolitos. Se ha descrito un proceso de autofagia en las células tubulares renales y tejidos adyacentes por la acción del cisplatino. Los factores predisponentes y agravantes mencionados para otros nefrotóxicos se pueden considerar de igual modo en el caso del uso de Cisplatino y las profilaxis son parecidas.

### **AINES**

Los AINEs producen alteraciones renales significativas conocidas desde hace tiempo: insuficiencia renal aguda secundaria a inhibición de prostaglandina E2 en el tejido renal, nefritis intersticial aguda alérgica, síndrome nefrótico por una nefropatía membranosa. Estas complicaciones se observan también con los inhibidores selectivos de COX-2 y se presentan con elevada frecuencia dada la amplia distribución, autoprescripción y consumo de estos medicamentos en la población general. Los efectos adversos pueden producirse con la primera dosis o bien observarse después de años de consumo. En ocasiones la aplicación local de un AINEs eleva los niveles sistémicos de la droga y activa una alergia. La insuficiencia renal aguda en un riñón previamente sano provoca diferentes grados de retención hidrosalina e hipertensión que se recuperan ad integrum luego de suspender el AINEs. La exposición crónica a AINEs produce una lesión renal severa

y de mal pronóstico caracterizada por infiltración intersticial, formación de granulomas, atrofia tubular, fibrosis intersticial. En el periodo agudo de la enfermedad el uso de corticoides puede neutralizar y hacer remitir la progresión de la enfermedad. Siempre hay que suspender perentoriamente el consumo del AINEs y de cualquier otro medicamento nefrotóxico.