



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

TERCER SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: "Alteraciones Renales que provocan los fármacos".

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Farmacología

UNIDAD IV

CATEDRÁTICO: Dr. Alfredo López López

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 30 DE DICIEMBRE DEL 2020

## “ALTERACIONES RENALES QUE PROVOCAN LOS FÁRMACOS”

### INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano particularmente vulnerable a la acción de determinados fármacos cuya administración puede llegar a provocar una lesión renal. Este efecto es muy importante ya que los riñones intervienen en la eliminación de los productos de desecho del metabolismo y en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, siendo la principal vía de eliminación de muchos fármacos y sus metabolitos. La nefrotoxicidad inducida por medicamentos es una causa muy común de lesión aguda del riñón, siendo, en la mayoría de los casos, dosis dependiente, previsible y evitable.

### DESARROLLO

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. Los fármacos que más frecuentemente provocan daño renal son:

1. **Antibióticos:** aminoglicósidos, penicilinas y cefalosporinas;
2. Medios de contraste.
3. AINES 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 fosfolípicas en el glomérulo como ocurre excepcionalmente con la amiodarona.

### → **Aminoglicósidos (AG)**

Su único modo de eliminación 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. Su acumulación 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 (lipoproteína de baja densidad que participa en la reabsorción tubular de varias proteínas), 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.

Sujetos con función renal normal sometidos a **Gentamicina o Amikacina** pueden desarrollar nefrotoxicidad revelada por un aumento de la creatinina de  $\geq 0,5$  mg/dl; la incidencia de disfunción es de 36% para la GM y de 16% para la AMK, siendo más frecuente con dosis múltiple sólo en el caso de la GM. La toxicidad renal puede ser reversible en cambio la ototoxicidad puede dejar secuelas permanentes.

### → **Anticalcineurínicos (ACN)**

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 (FG) incluso con dosis y concentraciones bajas de Ciclosporina (CsA). 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.

Los factores que pueden predisponer a la nefrotoxicidad por ACN en el contexto de un trasplante renal o extra-renal son: niveles sanguíneos elevados del ACN, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemias, riñón trasplantado con poca masa renal (dosis de nefronas), coexistencia de otros nefrotóxicos, no uso de antagonistas del calcio, rechazo crónico.

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 (raramente nefrótica), disfunción renal progresiva, microangiopatía trombótica, vacuolización isométrica tubular, arteriopatía 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.

### → **Nefrotoxicidad por agentes de radiocontraste (NRC)**

Ocurre por la amplia difusión de las angiografías, la coronariografía asociada a intervención coronaria y el uso de la tomografía computarizada. Se define por el aumento de la creatinina sérica en un 25% o  $> 0,5$  mg/dl respecto al nivel basal, todo ello con pico de elevación a las 72–96 horas post procedimiento.

Los factores predisponentes a desarrollar NRC son: deterioro funcional previo, diabetes mellitus, mieloma múltiple, edad avanzada, repetición en la exposición a radiofármacos en cortos periodos, deshidratación, la asociación de otros nefrotóxicos o depletores de volumen (aminoglicósidos, diuréticos, AINEs). Los atributos de los medios de contraste que los hacen tóxicos son: activan stress

oxidativo, provocan vasoconstricción renal, hiperosmolaridad que afecta la célula tubular renal.

El gadolinium es el agente utilizado para la resonancia nuclear magnética (RNM). Se considera que no es nefrotóxico en la población saludable, pero se ha descrito mayor riesgo en pacientes adultos mayores, sujetos con baja filtración glomerular, portadores de nefropatía diabética, bajos niveles de hemoglobina y albúmina, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen, uso de contraste en altas dosis.

#### → **Toxicidad por vancomicina (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.

#### → **Amfotericina (AMF) y caspofungina (CAS)**

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 posteriormente necrosis celular. La AMF tiene un alto porcentaje de unión a proteínas, y en consecuencia una vida media larga, más de 48 horas.

La CAS muestra un moderado efecto citotóxicos en túbulo proximal y distal que son dependientes de la concentración sérica.

#### → **Nefrotoxicidad por litio**

La exposición a Litio por un largo periodo de tiempo (más de 15 años) aumenta la incidencia de disfunción renal. Esta disfunción es debida a daño tubular y fibrosis intersticial y escaso compromiso glomerular.

#### → **Tratamientos antivirales en VIH y nefrotoxicidad**

En la enfermedad por VIH los éxitos terapéuticos se han logrado con la cuádruple terapia (HAART) que combina lamivudine (inhibidor proteasa), abacavir (NNRTI, inhibidores transcriptasa reversa no nucleósidos), efavirenz (NNRTI) y lopinavir/ritonavir (NNRTI).

Los inhibidores de proteasa, al igual que los ACN y los inhibidores de mTOR (Rapamicina y Everolimus) son sustratos e inhibidores del citocromo P450 y en consecuencia compiten por la enzima generando aumentos en la concentración de las drogas que se administren concomitantemente.

#### → **Cisplatino**

El cis-Diaminodicloroplatino (Cisplatino) es un efectivo agente quimioterápico utilizado en el tratamiento de tumores sólidos (testicular, ovario, cabeza y cuello, carcinomas cérvico uterinos). 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.

#### → **Ganciclovir y aciclovir**

Los antivirales Ganciclovir y aciclovir, (formas endovenosas) o sus formulaciones orales (Valganciclovir y Valaciclovir), son utilizados para tratar diferentes formas de infecciones virales principalmente virus Herpes Zóster, CMV, Epstein Barr virus. Ganciclovir y aciclovir se excretan en forma importante por vía renal de tal forma que deben ajustarse las dosis según el clearance de creatinina medido o calculado según las fórmulas actualmente más aceptadas; Cockcroft Gault y MDRD. No hacerlo implica severos daños tóxicos de los cuales los más frecuentes e importantes se observan a nivel medular: leucopenia, plaquetopenia. La lesión renal asociada a la administración de Aciclovir se debe al depósito de cristales en el riñón.

#### → **AINES**

Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, precursores de las prostaglandinas. También inhiben lipooxigenasa o fosfolipasa C y pueden modular la función de células T. Los AINEs se clasifican de acuerdo a su estructura química en 5 grupos:

1. **Derivados del ácido propiónico:** Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Oxaprozin.
2. **Derivados de ácido acético:** Indometacina, Sulindaco, Etodolaco, Diclofenaco.
3. **Derivados del ácido enólico:** Piroxicam, Meloxicam.
4. **Derivados del ácido fenámico:** Acido mefenámico, Acido meclofenámico
5. **Inhibidores selectivos de COX-2:** Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib.

Los AINEs producen alteraciones renales significativas como: lesión 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. Los efectos adversos pueden producirse con la primera dosis o bien observarse después de años de consumo. La lesión 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.

## CONCLUSIÓN

Es importante monitorear que medicamentos consume nuestro paciente, ya que podemos indicarle que a cierto tiempo determinado, puede ocurrir algún efecto adverso como antes se mencionó, además de que también debemos de indicar que no deben auto medicarse, ya que ese es el principal riesgo al consumir algún tipo de AINES por ejemplo.

## Recomendaciones

- Establecer la función renal calculando anticipadamente el aclaramiento de creatinina con fórmulas establecidas.

- Conocer los algoritmos de cada droga en relación con la función renal.
- Considerar la concomitancia de otras drogas nefrotóxicas.
- Hidratar al paciente por vía endovenosa en aquellos casos de tóxicos que se potencian con la deshidratación: utilizar solución salina fisiológica o bicarbonato de sodio antes y después de la administración del fármaco.
- En algunos casos administrar N-acetilcisteína, antes y después del procedimiento o tratamiento.
- Vigilar la función renal hasta 72 horas después de la administración del medicamento de riesgo.
- Evaluar otros sistemas que se encuentran junto con la función renal: nervioso central, hígado, tubo digestivo, pulmón.
- En los pacientes de riesgo usar las dosis mínimas recomendadas para cada droga neurotóxica, en especial en los casos de medio de contraste.

#### **FUENTES BIBLIOGRÁFICAS**

- ✓ BL Hug , DJ Witkowski , CM SoxOcurriencia de eventos adversos, a menudo prevenibles, en hospitales comunitarios que involucran medicamentos nefrotóxicos o excretados por el riñón. *Kidney Int* , 76 ( 2009 ) , pp. 1192 – 1198.
- ✓ <https://escuelapacientes.riojasalud.es/files/erc/informacion-profesionales/medicamentos-nefrotoxicos.pdf>