

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Nefrotoxicidad por drogas en relación a tres observaciones clínicas

* Dr. José Toro C.
** Dr. Salvador Vial U.
** Dra. Gloria Valdés S.

INTRODUCCION

Diversas sustancias o productos biológicos pueden producir cambios funcionales y estructurales en el riñón al ser inhalados, ingeridos o inyectados en el orga-

nismo (1, 2, 3, 4). En ocasiones son los metabolitos de estas sustancias los que tienen este efecto tóxico renal.

En la Tabla Nº 1 se señala los síndromes anátomo-clínicos que pueden inducir algunas de estas drogas.

TABLA Nº 1

SINDROMES ANATOMO-CLINICOS PRODUCIDOS POR DROGAS (5-19-20)

- | | |
|---|---|
| 1. Necrosis tubular aguda: | Aminoglicósidos, cefalosporinas, penicilina, anfotericina, diuréticos, medios de contraste yodados, analgésicos, etc. |
| 2. Nefritis intersticial aguda | Derivados de la penicilina, especialmente meticilina, sulfonamidas, furosemida, azathioprina, difenilhidantoína, etc. |
| 3. Nefritis intersticial crónica | Combinación de fenacetina con aspirina por tiempo prolongado. |
| 4. Glomerulonefritis, vasculitis y síndrome nefrótico | Penicilina, penicilamina, litio, oro, antiinflamatorios no esteroideos, heroína, etc. |
| 5. Lupus eritematoso sistémico | Hidralazina, HIN, procainamida, penicilina, tetraciclina, estreptomina, etc. |
| 6. Uropatía obstructiva | Antineoplásicos, sulfadiazina, medios de contraste. |
| 7. Enf. neoplásica | Fenacetina (hipernefroma?)
Ciclofosfamida (carcinoma de células transicionales de la vejiga). |
| 8. Trastornos electrolíticos y ac. base. | |
| a) Antidiuresis e hiponatremia dilucional | Clorpropamida, tolbutamida, guanetidina, agentes antineoplásicos: vincristina, ciclofosfamida, etc. |
| b) Diabetes insípida | Litio, demeclociclina |
| c) Trastorno del potasio | Hyperkalemia: substitutos de la sal, penicilina K, espironolactona, aldactona, arginina.
Hipokalemia: diuréticos, carbenecilina y penicilina, insulina, bicar. de sodio. |
| d) Trastorno ácido-base | Intox. por salicílicos, acidosis por fenformina, acetazolamida, anfotericina B, sulfonamidas, 6 mercaptopurinas. |

* *Becado de Nefrología - Escuela de Medicina. Sede Oriente Universidad de Chile.*

** *Departamento de Nefrourología. Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile.*

Varios de estos productos se usan comúnmente, sea como medio de diagnóstico o agente terapéutico y pueden conducir a algunos pacientes a la insuficiencia renal (6, 7, 8, 9, 12, 13, 16, 17, 18). Nos ha parecido de interés describir tres casos de insuficiencia renal aguda (IRA) secundaria a drogas que se han presentado en el Hospital Clínico de la Universidad Católica y que servirán de base a esta revisión.

CASO Nº 1

Mujer de 68 años, hipertensa en tratamiento con hidroclorotiazida y alfametildopa. Dos años antes de este ingreso fue colecistectomizada y la colangiografía postoperatoria fue considerada normal. El ingreso actual fue motivado por una colédocolitiasis residual y colangitis, siendo intervenida. En el post operatorio presentó hipotensión requiriendo el uso de dopamina, reposición de volumen y luego furosemida. Posteriormente, orinó hasta 7.000 ml/día, lo que se interpretó como fase poliúrica de insuficiencia renal aguda de origen circulatorio y al uso de diuréticos. El clearance de creatinina (C_{Cr}) fue 53 ml/min y la creatininemia sérica (S_{Cr}) 0.85 mg^o/o. Fue dada de alta a los 10 días y controles ambulatorios revelaron una paciente asintomática.

Dos semanas después del alta, fue rehospitalizada por presentar compromiso del estado general, astenia, adinamia, vómitos, fiebre de 38.5°C y orinas turbias del mal olor. Al examen se encontró una hepatomegalia de 4 cm indolora y una esplenomegalia dudosa, planteándose los diagnósticos de infección urinaria y absceso subfrénico.

La paciente evolucionó con fiebre de tipo supurativo; recibió cloramfenicol 3 grs

e.v./día y gentamicina 240 mg/día.

Laboratorio: Rcto leucocitos 14400/mm³ (0-16-0-0-0-70-5-8), hcto. 32^o/o. N. ureico sanguíneo: 44 mg^o/o. Sedimento urinario: abundantes piocitos y bacterias. La ecografía abdominal no demostró absceso subfrénico. Tres hemocultivos y el urocultivo fueron positivos a E. Coli por lo que se agregó el tratamiento sulfametoxazol-trimetoprin 1920 mg/día por 4 días y 960 mg/día por 2 días. Se controló así las sepsis, pero por persistir con náuseas 7 días después de iniciar la gentamicina se controló S_{Cr} la que fue de 4.9 mg^o/o. Por esto se suspendieron la gentamicina y el cotrimoxazol, continuándose con cefotaxima 3 grs/día.

Cuatro días después de suspender la gentamicina, la S_{Cr} fue 8.6 mg^o/o y se encontró proteinuria de 0.50 gr/día. La diuresis fluctuó entre 600 y 1.600 ml con el uso de diuréticos de asa. Se diagnosticó IRA secundaria a aminoglicósidos y se la sometió a 5 sesiones de hemodiálisis de apoyo, recuperándose la función renal gradualmente. Controles de S_{Cr} 68 y 90 días después de la IRA, demostraron cifras de 2.45 y 1.5 mg^o/o respectivamente. A los 180 días el C_{Cr} fue 35 ml/min.

CASO Nº 2.

Hombre de 65 años, hipertenso por 10 años tratado irregularmente, que ingresó por edema pulmonar agudo e insuficiencia aórtica crónica grado III/VI. El ecocardiograma confirmó esta valvulopatía, encontrándose además dilatación y sobrecarga del ventrículo izquierdo. Las enzimas séricas descartaron necrosis miocárdica. Se trató inicialmente con furosemida y nitroprusiato de sodio compensándose parcial-

mente. Se sospechó también una endocarditis bacteriana por lo que recibió cloxacilina 8 gr/día y gentamicina 160 mg e.v. por 5 días y 80 mg por tres días, suspendiéndose ésta por deterioro de la función renal. La cloxacilina se empleó por un total de 12 días y no se comprobó bacteriológicamente la endocarditis. La IRA se interpretó como secundaria a una baja perfusión renal en combinación con el aminoglicósido.

Exámenes: hcto. 43^o/o; recuento de leucocitos: 18.000/mm³; proteinemia 5.7 gr^o/o, albuminemia 2.8 gr^o/o. Orina: prot (-), sedimento sin alteraciones significativas. Rx de tórax; cardiomegalia, dilatación aórtica y sombras compatibles con edema pulmonar bilateral. C_{CR} 18ml/min; S_{CR} 3.0 mg^o/o.

Por persistir descompensado se efectuó estudio hemodinámico con miras a una cirugía reparadora. En la ventriculografía, aortografía y coronariografía se usó un total de 140 ml de Telebrix 38^R (Ioxitalamato de Na) demostrándose: moderado aumento de los volúmenes sistólico y diastólico, insuficiencia aórtica IV, probable ruptura de velo valvular y lesiones significativas en las arterias circunfleja y descendente posterior. Dos días después apareció oliguria y al cuarto día la S_{CR} fue 9.2 mg^o/o, requiriendo peritoneo y hemodiálisis de apoyo, a pesar de lo cual falleció en anuria 9 días después del estudio radiológico.

CASO N° 3

Hombre de 77 años, gran fumador y bronquítico crónico ingresado por aumento de la tos y aparición de fiebre y expectoración purulenta de 15 días de evolución, disnea y postración. Su examen físi-

co demostró una T^o de 37.8 axilar, polipnea, aumento del segundo tono cardíaco pulmonar y reducción difusa del murmullo vesicular.

Exámenes: hcto 54^o/o; rcto. leucocitos 12.400/mm³. Orina: sedimento sin alteraciones significativas. Rx de tórax: aumento de la vascularización de los hilos pulmonares; corazón de tamaño normal; lobulaciones del diafragma derecho. ECG: P pulmonar, alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular. Espirometría: limitación ventilatoria obstructiva moderada.

Se estimó que el paciente presentaba un cor pulmonar descompensado y una bronquitis aguda, tratándose con furosemida 40 mg/día y sulfametoxazol-trimetoprim (Cotrimoxazol) 960 mg c/12 horas. Cinco días más tarde se encontró un nitrógeno ureico sanguíneo de 85 mg^o/o, una S_{CR} de 2.1 mg^o/o y un C_{CR} de 25 ml/min, sin presentar oliguria. Se suspendieron el antibiótico y el diurético. Seis días después, el N. ureico fue 14 mg^o/o, la S_{CR} 1.0 mg^o/o y el C_{CR} 73 ml/min, siendo dado de alta.

COMENTARIO

Se estima que el riñón es extremadamente vulnerable a los efectos tóxicos de diversas sustancias (5,14), probablemente por varias razones:

a) su rica irrigación (25^o/o del débito cardíaco) permite la llegada de una cantidad apreciable de sustancias eventualmente tóxicas;

b) los mecanismos de transporte de las células tubulares permiten la concentración intracelular de muchas de estas sustancias a niveles varias veces superiores a los existentes en el plasma;

c) su gran superficie endotelial, facilita el depósito de complejos inmunes que pueden iniciar un daño por mecanismos inmunológicos;

d) su alto consumo de oxígeno y actividad metabólica lo hacen más vulnerable a inhibidores metabólicos;

e) es un órgano expuesto a frecuentes fluctuaciones hemodinámicas, a su vez secundarias a cambios del débito cardíaco y la resistencia periférica;

f) por último, los cambios en el pH del ultrafiltrado glomerular pueden afectar la solubilidad de muchos compuestos favoreciendo su precipitación en el lumen tubular.

La nefrotoxicidad puede ser dosis-dependiente (ej. carbonato de litio que provoca diabetes insípida nefrogénica (5, 15, 19)); otras veces, es consecuencia de la acción directa de la droga (aminoglicósidos), de alguno de sus metabolitos (oxalato en la intox. por metilén glicol) o de reacciones inmunológicas desencadenadas por ésta (meticilina, penicilina). La precipitación y cristalización intrarenal con obstrucción intratubular se ha demostrado p. ej. con las sulfonamidas.

Analizaremos a continuación los efectos de algunas nefrotoxinas que han adquirido especial importancia en los últimos años.

Gentamicina

Si bien no es el aminoglicósido más nefrotóxico, su empleo generalizado lo ha colocado entre las causas más frecuentes de IRA. La complicación se presenta con una incidencia que varía entre un 5 - 11% de los pacientes expuestos al antibiótico (6). El riesgo es mayor en los pacientes donde se agregan otros factores predisponentes

de insuficiencia renal: edad avanzada, nefropatía previa, alteraciones hemodinámicas que afectan la función renal, uso de diuréticos y de otros nefrotóxicos (6, 14). La IRA es no oligúrica y aparece generalmente 5 - 7 días después del inicio del antibiótico. Cerca del 20% de los pacientes tratados con 2 mg/Kg/día por más de una semana presenta excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular (beta 2 microglobulinas) y enzimas tales como N-acetil hexaminidasa y betagluconidasa (14), sin embargo éstas aún no son de uso clínico habitual. El sedimento urinario presenta cilindros granulosos y hialinos. La proteinuria determinada por métodos clásicos es sólo leve.

La gentamicina se acumula en el epitelio tubular, pero no se ha encontrado una correlación entre esta concentración y la nefrotoxicidad. La vida media de la droga en el plasma es de 3 horas, en cambio en el parénquima renal 109 hrs. (14). Ella ingresa a la célula tubular por la superficie basolateral, pero su máxima reabsorción ocurre en la superficie apical del túbulo proximal por pinocitosis. La necrosis es predominantemente tubular proximal; el aminoglicósido se acumula en los lisosomas, provocando allí alteración lisosomal, disfunción y necrosis celular. Esta última se cree sería secundaria a liberación de enzimas lisosomales o a inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial.

Si la droga no se suspende, se compromete progresivamente la función renal, pero, como en otras formas de IRA no oligúrica, por lo general su tratamiento no requiere de hemodiálisis.

Medios de contraste radiológicos

La frecuencia de IRA por estas subs-

tancias es muy variable en las distintas publicaciones. Algunos no parecen encontrarla, otros la describen hasta en un 33% de los pacientes con nefropatía previa (11). Su aparición parece depender del tipo de paciente sometido al estudio radiológico, de la dosis empleada y de la vía de administración. Si consideramos sólo las arteriografías y urografías endovenosas, se la encontraría en cerca del 21% de los casos. La toxicidad sería mayor cuando existen: menor perfusión renal de cualquier origen, daño renal previo, diabetes mellitus, hiperuricemia, mieloma múltiple, hipersensibilidad al medio de contraste y uso paralelo de otros nefrotóxicos (5, 10, 11).

El medio de contraste produce un efecto tóxico directo, mayor que el provocado por otras sustancias de igual osmolaridad, lo que ha permitido descartar la sola hiperosmolaridad como mecanismo único de producción. Para algunos, el tóxico estaría dado por la parte yodada de la molécula o por el yodo mismo.

Se ha mencionado también la disminución del flujo plasmático renal al inyectar una solución de contraste muy concentrada y la posibilidad de precipitar sustancias en el túbulo renal. Esto último se cree explicaría la IRA de pacientes con mieloma al precipitar proteínas tubulares anormales, pero, por otra parte, algunos medios de contraste que no provocan precipitación también desencadenan IRA en el mieloma múltiple. Otros autores atribuyen el daño a un efecto uricosúrico del medio de contraste y su posterior obstrucción intratubular; hay también medios de contraste productores de oxaluria, cuya contribución en el mecanismo desencadenante de la IRA aún no está aclarado.

Sulfametoxazol-trimetoprin

La literatura referente a su nefrotoxicidad es escasa. Kalowski (6), recomienda su empleo cuidadoso en pacientes con S_{CR} mayor de 2.0 mg^o/o. Berglund (6,19) plantea que el trimetoprin y la creatinina puedan competir por los sitios de secreción tubular, lo que provocaría una elevación de S_{CR} , sin una reducción paralela de la filtración glomerular. Shouval (6) estudiando a 6 pacientes que recibieron la droga por 6 - 8 días, encontró una reducción significativa del C_{CR} (de un 29%) y un aumento de la natriuresis de un 22%. Otros autores no han demostrado reducción de la función renal cuando este medicamento se usa de acuerdo a las dosis recomendadas.

Discusión de los casos clínicos.

En estos pacientes, como en la mayoría de los descritos en la literatura, existieron junto al nefrotóxico varios otros factores agravantes. En primer lugar la edad, que osciló entre 65 y 72 años.

El primer paciente, ya había tenido un posible deterioro de función renal en el post operatorio de una coledocotomía y su IRA posterior se asoció a una sepsis a E. Coli y al uso de gentamicina. La S_{CR} , a pesar de suspender el antibiótico, continuó en ascenso, lo que probablemente se debió a la larga permanencia de éste en las células de la corteza renal. La dosis de gentamicina fue además exagerada: recordemos que la paciente había sido dada de alta con 53 ml/min de C_{CR} . El C_{CR} normal para la edad y peso de la enferma, puede también calcularse empleando la siguiente

fórmula:

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{S_{Cr} \times 72} \quad (\times 0.8 \text{ en mujeres})$$

Midiendo el C_{Cr} o determinándolo por la fórmula, se procede a calcular la dosis diaria a emplear según esta otra fórmula:

$$\text{Dosis (mg/día)} = \text{dosis normal (mg/Kg/día)} \times \frac{C_{Cr} \text{ paciente (ml/min)}}{C_{Cr} \text{ normal (ml/min)}}$$

Los múltiples factores agravantes en este caso aumentaron la gravedad de la IRA que fue no oligúrica y requirió de hemodiálisis de apoyo.

En el segundo caso hay que destacar la edad, el bajo débito cardíaco y el uso de gentamicina previa, que sumados llevaron a una IRA no oligúrica (S_{Cr} 3.0 mg^o/o). Luego se agregó el medio de contraste, en dosis alta, lo que le provocó una IRA que fue fatal. En el último enfermo, nos encontramos con una IRA no oligúrica, probablemente también multifactorial: no hay S_{Cr} previa, pero se sumaron un bajo débito cardíaco y dos drogas capaces de dañar el riñón, sea por enfermedad tubular aguda o nefritis intersticial. La mejoría hemodinámica y la suspensión de los medicamentos se asoció a una corrección de la nefropatía.

La complejidad de los estados patológicos en que se emplean estos medios de diagnóstico o estos medicamentos no permiten con frecuencia atribuir con seguridad a uno u otro mecanismo la insuficiencia renal. Esto obliga al médico a revisar cuidadosamente en cada paciente los factores de riesgo que pueden desencadenar la falla renal. Su evaluación cuidadosa ayudará a prevenir el desarrollo de estos cuadros. Así p. ej. debería evitarse el uso de medios de contraste radiológicos concentrados en pacientes de edad avanzada, deshidratados y diabéticos; debiera también omitirse la restricción previa de líquidos para obtener mejores imágenes de la vía excretora; si se puede en estos casos, preferir el estudio ecográfico. Cuando se planea usar aminoglicósidos, ojalá pueda evaluarse previamente la función renal para poder así dosificarlos apropiadamente o elegir otro antibiótico menos nefrotóxico. Por último, cuando se emplean estas drogas, la función renal debe evaluarse periódicamente a fin de diagnosticar precozmente el daño y contribuir a su tratamiento oportuno. Recuérdese que muchas veces una diuresis normal puede esconder una insuficiencia renal que sólo se pesquisaría determinando los niveles sanguíneos de los cuerpos nitrogenados.

REFERENCIAS

1. Robert J. Anderson, Stuart L. Linas, Nonoliguric acute renal failure. *New England Journal of Medicine*, 296: 1134, 1977.
2. Rodney A. Appell, Bernard Lytton, Reversible renal failure following intravascular contrast radiography. *JAMA* 238: 1947, 1977.
3. Robert E. Cronin, Acute renal failure in the experimental animal. *Seminars in Nephrology*, 1: 5, 1981.
4. Celia Levitz, Eli Friedman, Failure of protective measures to prevent contrast media induced renal failure. *Arch. Intern. Med.* 142: 642, 1982.
5. Jhoong S. Cheigh, Toxic Nephropathy. Current approach in renal disease, Rogosin Kidney Center. Cornell University Medical Center. New York Hospital. Chapter V., 80, 1977.
6. William M. Bennett, Antibiotic induced acute renal failure. *Seminars in Nephrology*, 1: 43, 1981.
7. Larry Weinrauch, W. Scott Robertson, John A. D'Elia, Contrast media - induced acute renal failure. Use of creatinine clearance to determine risk in elderly diabetic patients. *JAMA*, 239: (19) 2018, 1978.
8. Robert E. Cronin, Acute renal failure with radiographic contrast media. *Seminars in Nephrology* 1:51, 1981.
9. Jimmy Light, Maj Gary S., Hill, Acute tubular necrosis in a renal transplant recipient. Complication from drip-infusión excretory urography. *JAMA*, 232: (12) 1267, 1975.
10. Alejandro Carvallo, Thomas A. Rakowski, Acute renal failure following drip infusion pyelography. *American Journal of Medicine*. 65: 38, 1978.
11. J.A. Delia, R.E. Gleason, Nephrotoxicity from angiographic contrast media. *American Journal of Medicine*, 72: 719, 1982.
12. Richard D. Alexander, Stephen L. Brakes, Contrast media induced oliguric renal failure. *Arch Intern Med.*, 138: 381, 1978.
13. José A. Díaz-Buxo, Richard D. Wagoner, Acute renal failure after excretory urography in diabetic patients. *Annals of Internal Medicine* 83: 155, 1975.
14. John F. Maher, Nephrotoxicity due to drugs. *Seminars in Nephrology*, 1:27, 1981.
15. John F. Maher, Toxic and radiation nephropaties. *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, Third Edition, 1431, 1980.
16. Scott Harkonen, Carl Kjellstrand, Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography. *American Journal of Medicine* 62: 939, 1977.
17. George A. Porter, William M. Bennett, Toxic Nephropaties. *The Kidney*, Brenner and Rector. Chapter 39: 2045, 1981.
18. Bruce E. Van Zee, Wendy E. Hoy, Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Annals of Internal Medicine* 89: 51, 1978.
19. Cecil H. Coggins, William M. Bennet, Irwin Singer Drugs and the kidney. *Pathophysiology of Renal Disease*. Burton David Rose, 711, 1981.

