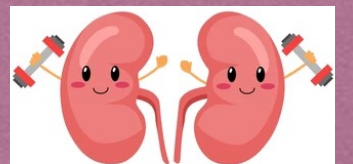


Nefrotoxicidad por fármacos y contrastes radiológicos



María Rodríguez Sarmiento
R1 Nefrología



Índice

1. Introducción

2. Nefrotoxicidad inducida por fármacos:

- Mecanismos etiopatogénicos de nefrotoxicidad

IR por alteración hemodinámica

NTA

Alteraciones inflamatorias: NIA

Nefropatía obstructiva

Factores de riesgo

Evaluación y diagnóstico. Prevención de la nefropatía por fármacos

3. Individualización terapéutica para pacientes con IR

- Parámetros de farmacocinética

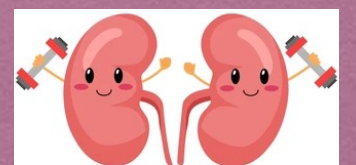
- Dosificación de fármacos en IR

4. Manejo

5. Conclusiones

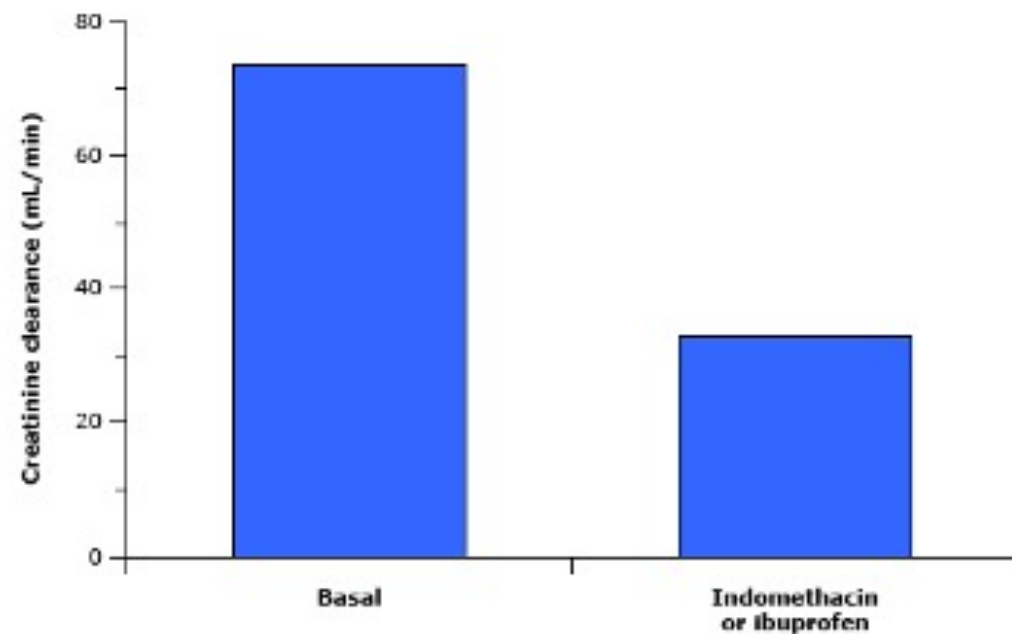
6. Anexo

7. Bibliografía



1. Introducción

Graph showing reduction in creatinine clearance after NSAIDs in patients with hepatic cirrhosis



Reduction in glomerular filtration rate, as estimated from the creatinine clearance, from a mean of 73 mL/min down to 32 mL/min, after the administration of an NSAID (indomethacin or ibuprofen) to 12 patients with stable hepatic cirrhosis and ascites. Urinary prostaglandin E₂ excretion was initially elevated and then fell markedly following therapy.

NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Reproduced with permission from: Zipser RD, Hoefs JC, Speckhart PF, et al. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:895-900. <https://academic.oup.com/jcem>. Copyright © 1979 The Endocrine Society.

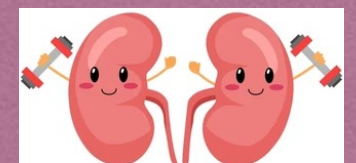
UpToDate®

La relación entre los fármacos y el riñón es estrecha y bidereccional.

Encontramos aquellos fármacos que son **nefrotóxicos**, dañan el funcionamiento del órgano.

Por otra parte tenemos fármacos que son **excretados principalmente por el riñón**.

Deberemos ajustar la dosis, ampliar el intervalo de dosificación o buscar una alternativa más segura por el riesgo de su acumulación y producción de efectos tóxicos en el organismo.



2. Nefrotoxicidad inducida por fármacos:

2.1 Mecanismos etiopatogénicos de nefrotoxicidad:

La manifestación más frecuente la **disminución del FG**, que puede venir acompañado de un aumento de la creatinina y urea séricas junto con una posible disminución del volumen urinario. Importante considerar la relación temporal con la toma del fármaco.

Los fármacos causan aproximadamente el **20%** de las IRA

En el paciente crítico aumenta a un **25%**

Entre la población de mayor edad la nefrotoxicidad por medicamentos puede aumentar hasta el **66%**

IR por alteración hemodinámica:

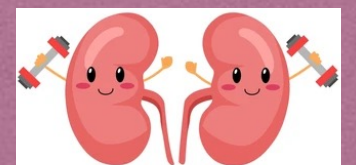
NTA

Alteraciones inflamatorias: NIA

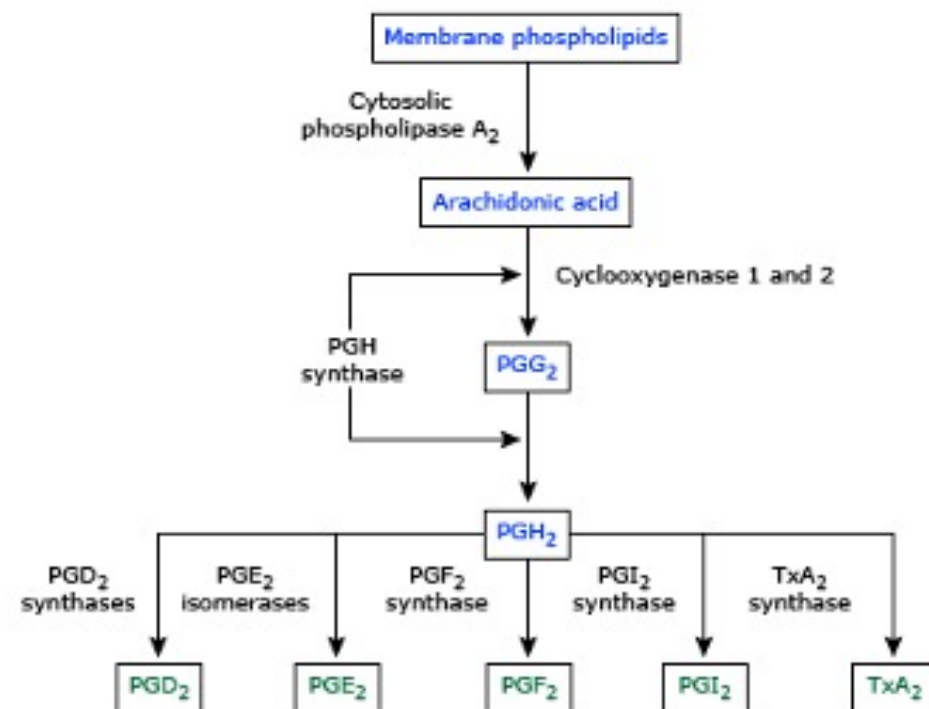
Nefropatía obstructiva

Factores de riesgo

Valoración y diagnóstico. Prevención de la nefropatía por fármacos



Prostaglandin and thromboxane synthesis



Schematic representation of prostaglandin synthesis pathways with enzymes that catalyze specific reactions. Of note, platelets only express cyclooxygenase (COX)-1. Refer to UpToDate topics on nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), antiplatelet drugs, COX inhibitors, and specific disease states for further details.

PG: prostaglandin; Tx: thromboxane.

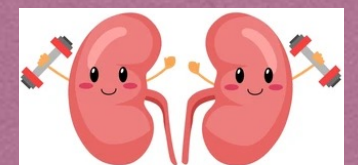
UpToDate®

IR por alteración hemodinámica:

Depleción de volumen, IC, alteración de los sistemas de regulación de fármacos, etc.

Pacientes de mayor riesgo tienen de sufrir nefropatía son aquellos con IR previa o con otras alteraciones con elevada actividad de renina plasmática (hepatopatía con ascitis, ICC, depleción del volumen extravascular o descompensada, LES...)

Los de mayor riesgo: indometacina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno. El de menor riesgo: aspirina.



NTA:

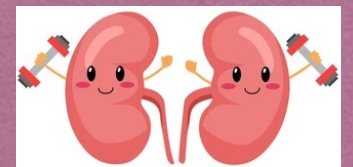
Mecanismos **más común** de nefrotoxicidad por fármacos.

Aminoglucósidos: deshidratación, sepsis, otros nefrotóxicos concomitantes, dosis total acumulada elevada, terapia prolongada, concentración plasmática mínima elevada, terapia previa con aminoglucosidos, insuficiencia hepática y la hipoalbuminemia.

Medios de contraste radiológicos: diuresis osmótica, seguida de proteinuria y enzimuria; entre 2-5 días post-exposición al contraste incrementa la Cr. Tarda en recuperar 4-10 días.

Los pacientes con **mayor riesgo:** IR, depleción de volumen, >60 a, diabetes, IC, exposiciones repetidas.

También pueden producir nefrotoxicidad por NT el *cisplatino*, *anfotericina B*, *antiretrovirales* y *ácido zoledrónico*.



Alteraciones inflamatorias: NIA

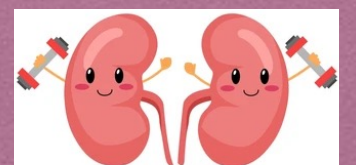
3 al 15% de todos los casos de IRA.

Uso de **antibióticos** y suele presentarse a los **5-7 días**, aunque en algunos casos como con los AINEs, este tipo de reacción puede ocurrir a los **5-6 meses**.

Los **corticoides** mejoran la recuperación (4 semanas 0,5-1 mg/kg/día prednisona).

El **litio** se asocia a distintos tipos de lesiones tubulares nefritis tubulointersticial crónica, DIN, acidosis tubular distal e IRA.

Ciclosporina y tacrolimus a IRC



Nefropatía obstructiva:

Por **precipitación** de fármacos, metabolitos, productos de degradación, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, etc.

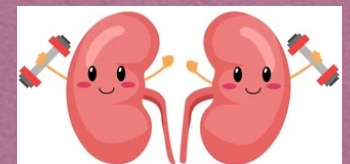
Causa más frecuente es la **nefropatía aguda por ácido úrico** tras la administración de antineoplásicos, dependiente de la hidratación y PH de la orina.

Otros implicados: *sulfamidas, sulfadiazina, metotrexato, acetazolamida, aciclovir, dosis masivas de ácido ascórbico, extraños de bajo peso, triamtereno...*

Factores de riesgo:

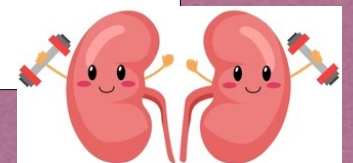
La nefrotoxicidad por medicamentos se produce por varios mecanismos, que incluyen desde hipersensibilidad idiosincrásica hasta la toxicidad directa por acumulación. Abarca todo el espectro de edades.

Los FR mas importantes son: **edad mayor de 60 a, IR previa, diabetes, IC, depleción de volumen, sepsis, exposición prolongada a nefrotóxicos.**



Fármacos	Estrategias de prevención
Alteración hemodinámica intraglomerular	
<u>IECAs, AINEs</u>	- Corregir depleción de volumen - Analgésicos de menor riesgo: paracetamol, aspirina sulindac
<u>Cicloporina, tacrolimus</u>	- Monitorizar niveles plasmáticos y ajustar dosis - Usar mínima dosis efectiva - Evitar interacciones con inhibidores de su metabolismo
Necrosis tubular	
<u>Aminoglucosidos</u>	- Dosis altas a intervalo ampliado - Mantener concentración mínima baja - Limitar duración - Monitorizar niveles plasmáticos y ajustar dosis
<u>Contrastes radiológicos</u>	- Contrastes de baja osmolaridad a la mínima dosis posible - Evitar reexpediciones en 24-48h - Suero fisiológico o con bicarbonato (150mEq/L) antes y después del contraste, o con N-acetilcisteína (600 mg cada 12h), durante 48 horas. desde el día antes de procedimiento
Nefropatía intersticial crónica	
<u>AINEs, paracetamol, aspirina</u>	- Evitar exposición prolongada, especialmente si se asocian varios analgésicos - En dolor crónico utilizar fármacos alternativos
<u>Litio</u>	- Mantener los niveles plasmáticos dentro del margen terapeutico - Evitar la depleción de volumen
Nefropatía obstructiva	
<u>Aciclovir, sulfamidas, triamtereno, metotrexato</u>	- Suspender o reducir dosis - Hidratación adecuada asegurando flujo urinario elevado - Administración por vía oral





Evaluación y diagnóstico

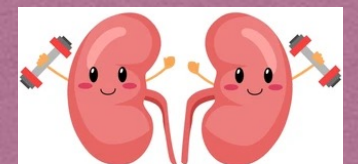
Evaluación inicial del paciente:

- Historia clínica y exploración física (oligoanuria, anuria, vómitos, calambres, etc)
- Diagnóstico diferencial: valorar otras posibles causas de AKI o IRA en ausencia de fármacos o contraste de reciente administración
- Relación temporal entre toma del fármaco y aparición de la IRA
- Análisis de orina (creatinina sérica, filtrado glomerular, alteraciones metabólicas y electrolíticas)
- Cuantificación de proteinuria
- Ecografía renal

Diagnóstico:

- Uso reciente de fármacos
- No proteinuria significativa
- Sedimento de orina con [Na] dentro de LN

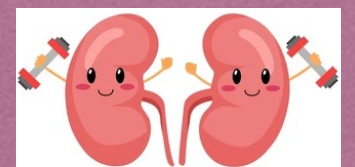
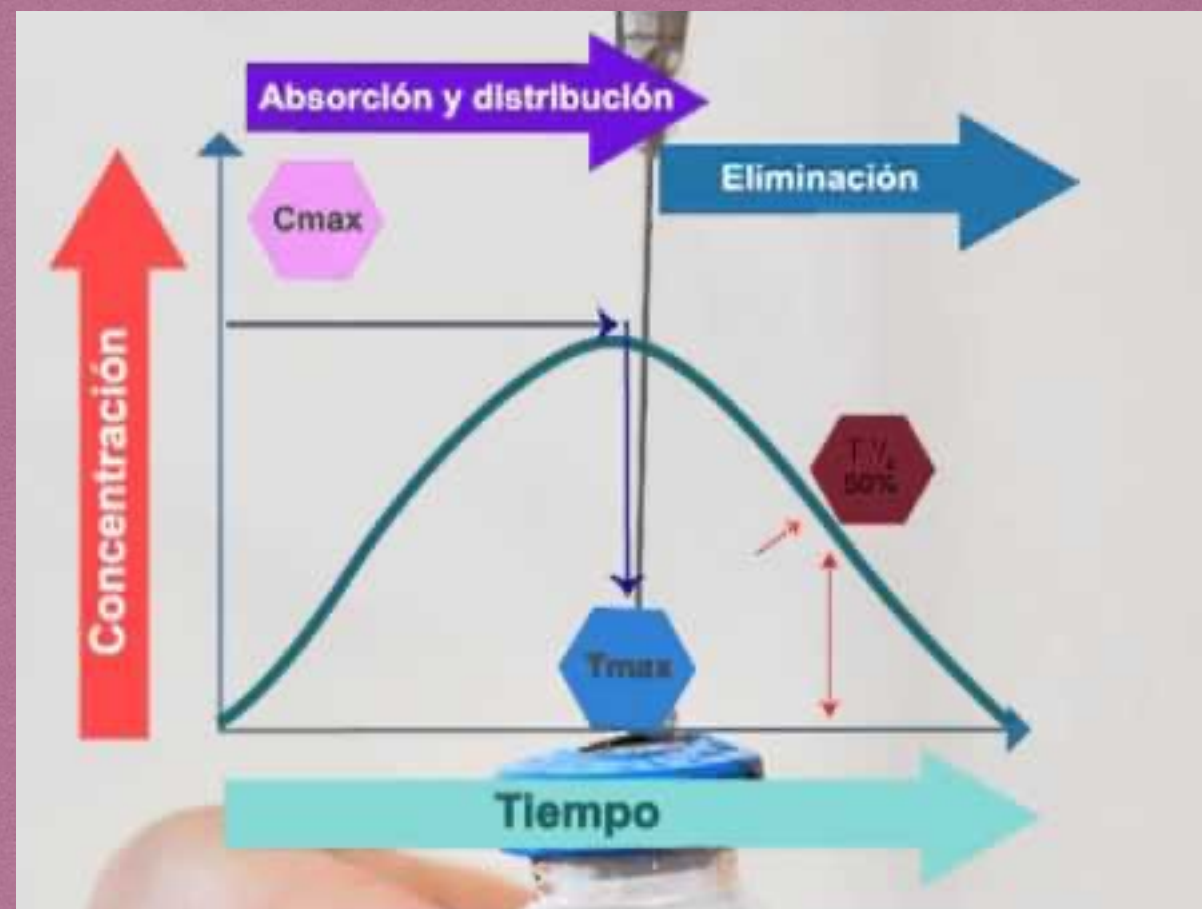
Se confirma con la recuperación de la función renal tras la retirada inmediata del fármaco (24-72h)



3. Individualización terapéutica para pacientes con IR

3.1 Parámetros de farmacocinética

Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción



3.2 Dosificación de fármacos en IR

- **Dosis de carga:** en aquellos casos donde sea necesaria una dosis de carga en pacientes con IR, no debe modificarse. Aquellas personas con edema o ascitis (un aumento de vol de distribución) necesitan una dosis de carga mayor. Excepción: digoxina.
- **Dosis de mantenimiento:** debe ser acorde a la FR del paciente. Cuando existe IR la dosis debe disminuir o bien ampliarse el intervalo de dosificación o ambos a la vez.
- **Recomendaciones generales para individualización de dosis de medicamentos en pacientes con IR:**

HC y analítica relevante del paciente (con función renal)

Estimar el aclaramiento de creatinina

Revisar tratamientos actuales identificando medicamentos que requieran ajuste de dosis

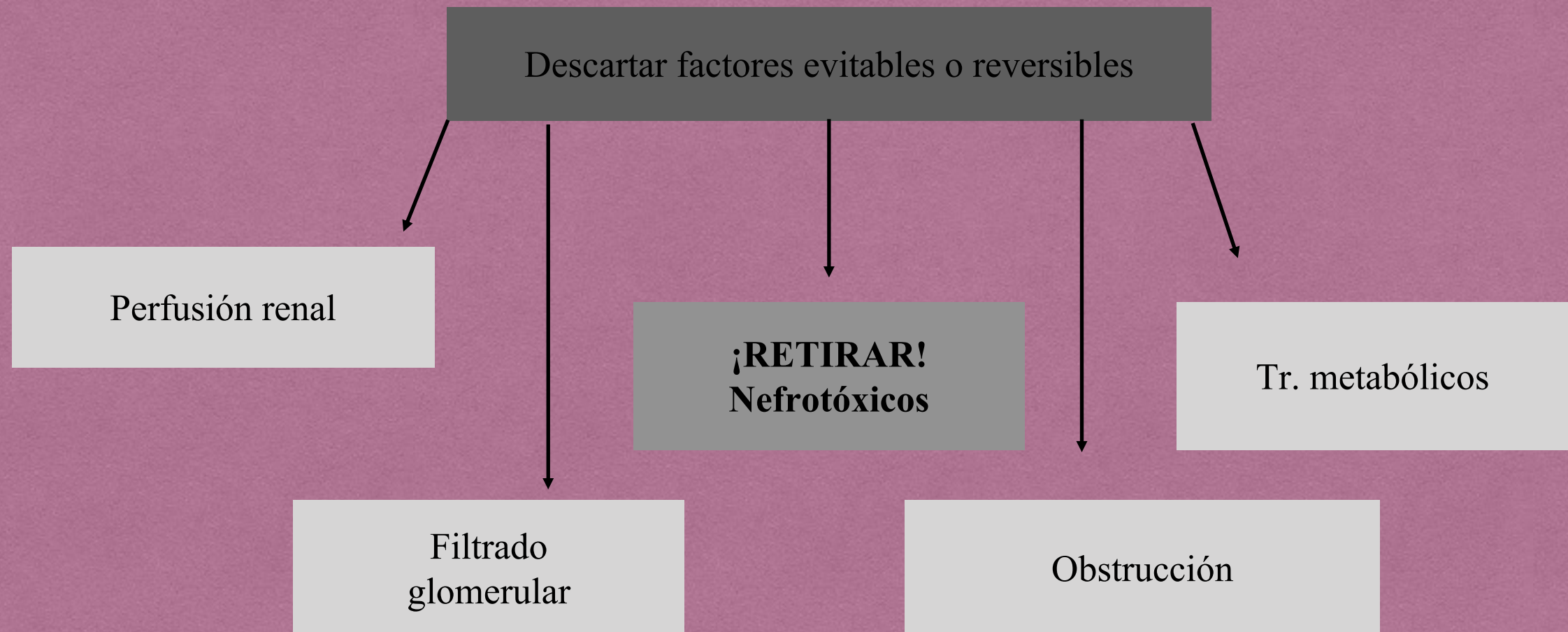
Calcular el regimen de dosificación mas adecuado a la situación clínica del paciente

MONITORIZAR parametros de eficacia y toxicidad y niveles plasmáticos si procede

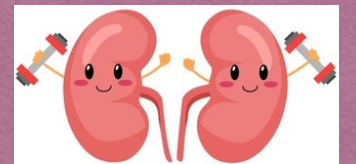
Revisar el regimen y ajustar según respuesta o cambios clínicos del paciente



4. Manejo



Los más implicados: aminoglucosidos, AINEs, contrastes radiológicos, cisplatino, IECAs, y los diuréticos.



5. Conclusiones

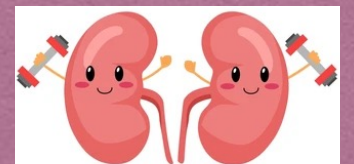
Encontramos diferentes tipos de daño renal relacionado con la nefrotoxicidad por fármacos: IRA, alteraciones del equilibrio ácido-base y de electrolitos, NIA, etc, que pueden venir acompañado por síndrome nefrótico e incluso necrosis.

Los factores de riesgo a destacar implicados en mecanismos hemodinámicos: ERC, depleción de volumen, vómitos, diarrea, IC, síndrome nefrótico, cirrosis, contrastes radiológicos, fármacos, hipercalcemia, edad avanzada etc

Presentación clínica: disminución del FG, aumento de la creatinina sérica y urea, disminución del volumen urinario.

El fármaco sospechoso debe ser retirado inmediatamente. La “resucitación” con volumen puede ser útil en casos de hipovolemia, para restituir la presión arterial, la producción de orina y otros parámetros.

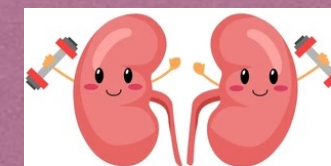
El trasplante renal no suele ser una opción frecuente, sin embargo, en casos de IRA de extrema gravedad con alteraciones severas electrolíticas y del equilibrio ácido-base puede ser considerado.



6. Anexo

	Modificación de dosis (% dosis normal) según filtración glomerular (mL/min/1,73 m²)		
Fármacos	> 50	10-50	< 10
Antihipertensivos			
Captoprilo, enalaprilo	100 %	75 %	50 %
Fosinopril	100 %	100 %	75-100 %
Lisinopril, ramiprilo	100 %	50-75 %	25-50 %
Quinapril	100 %	75-100 %	75 %
Atenolol, nadolol, labetalol	100 %	50 %	25 %
Bisoprolol	100 %	75 %	50 %
Furosemida, torasemida	100 %	100 %	100 %
Espironolactona	Cada 6-12 horas	Cada 12-24 horas	Evitar
Tiazidas, triamtereno	100 %	100 %	Evitar
Antagonistas angiotensina	100 %	100 %	100 %
Analgésicos			
Sulindac	100 %	100 %	50 %
Ibuprofeno, diclofenaco...	100 %	100 %	100 %
Aspirina	100 %	100 %	Evitar
Paracetamol	100 %	100 %	100 %
Codeína, morfina	100 %	(cada 6 horas) 75 %	(cada 8 horas) 50 %
Tramadol	Cada 4-6 horas	Cada 12 horas	Cada 12 horas
Fentanilo parches	100 %	100 %	100 %
Hipolipemiantes (estatinas)			
Atorvastatina	100 %	100 %	100 %
Fluvastatina	100 %	(< 30 mL/min) 50 %	50 %
Simvastatina	100 %	100 %	Dosis inicial 5 mg
Pravastatina	100 %	Dosis inicial 10 mg	
Hipoglicemiantes			
Metformina, glibenclamida	100 %	Evitar	Evitar
Glipicida	100 %	100 %	100 %
Insulina	100 %	75 %	50 %

Fármacos	Modificación de dosis (% dosis normal) según filtración glomerular (mL/min/1,73 m ²)		
	> 50	10-50	< 10
Antimicrobianos			
Amoxicilina, ampicilina	Cada 6-8 horas	Cada 8-12 horas	Cada 12-24 horas
Penicilina G	100 %	75%	25-50 %
Cloxacilina	100 %	100%	100 %
Cefalexina, cefuroxima	Cada 6 horas	Cada 6-12 horas	Cada 12-24 horas
Ceftriaxona	100 %	100%	100 %
Ciprofloxacino	Cada 12 horas	Cada 12-24 horas	Cada 24 horas
Moxifloxacino	100 %	100 %	100 %
Clindamicina	100 %	100 %	100 %
Eritromicina, azitromicina	100 %	100 %	100 %
Claritromicina	100 %	50-100 %	50 %
Cotrimoxazol	Cada 12 horas	Cada 12-18 horas	Cada 24 horas
Aciclovir	100 %	Cada 12-24 horas	50% cada 12-24 horas
Fluconazol	100 %	50 %	25-50 %
Otros			
Ranitidina, alopurinol	75 %	50 %	25 %
Metoclopramida	100 %	75 %	50 %
Digoxina (control niveles)	Cada 24 horas	Cada 36 horas	Cada 48 horas
Fármacos que no requieren modificación de dosis			
Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol...)			
Corticoides			
Acenocumarol			



Renal syndromes associated with NSAID use

Acute kidney injury (hemodynamically mediated or acute tubular necrosis)
Acute interstitial nephritis
Nephrotic syndrome (minimal change disease or membranous nephropathy)
Hyponatremia
Hyperkalemia/type 4 renal tubular acidosis
Hypertension/edema
Acute papillary necrosis
Chronic tubulointerstitial nephritis/analgesic nephropathy
Uroepithelial malignancy

NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug.

Source: Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310:563.

UpToDate®

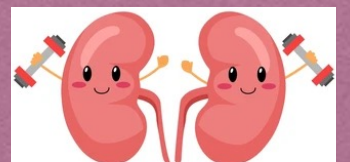
Conditions associated with NSAID-induced acute kidney injury

Volume depletion: Emesis, diarrhea, sepsis, hemorrhage
Medications: Diuretics, ACE inhibitors, ARBs, calcineurin inhibitors
Cirrhosis
Congestive heart failure
Nephrotic syndrome
Hypercalcemia (severe)
Chronic kidney disease
Renal artery stenosis
Older age

ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker.

Courtesy of Randy Luciano, MD, PhD, and Mark A Perazella, MD, FACP.

UpToDate®



7. Bibliografía

Dra. M^a Teresa González Álvarez, Dr. Josep M^a Mallafré i Anduig. Nefrología. Conceptos básicos en atención primaria. 1^a edición. Barcelona: ICG Marge; 2009

Eduardo Miguel Aparicio Minguijón, José María Caso Laviana, Mario Díaz Santiáñez, Ana Fernández Argüeso, Carlos Heredia Mena, Marina Muñoz Hernández, Lorena Salmerón Godoy, Marcos Sánchez Fernández, Miguel Ángel Verdejo Gómez. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 9^a edición. Madrid: MSD; 2022

https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=nefrotoxicidad&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2293007043

https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/contrast-associated-and-contrast-induced-acute-kidney-injury-clinical-features-diagnosis-and-management?search=nefrotoxicidad&topicRef=7172&source=see_link

https://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury?search=nefrotoxicidad&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H2407606

