



Nefrotoxicidad en el adulto mayor: recomendaciones para su prevención.

Dra. Yordanka Peña Pompa ¹

Dra. Amarilis Platero Días ²

Dra. Alina Pérez Falcón ³

¹ Hospital Salvador Allende. La Habana. Cuba. yorpompa@infomed.sld.cu

² Hospital Salvador Allende. La Habana. Cuba. jlivan@infomed.sld.cu

³ Hospital Salvador Allende. La Habana. Cuba. aperezfalcon@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: Uno de los cambios asociados al proceso de envejecimiento más documentados y predecibles es la disminución de la función renal. El ajuste de la dosis en la ERC es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico y de los de eliminación renal. **Objetivo:** Ofrecer una visión resumida y actualizada de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la nefrotoxicidad, así como brindar las herramientas necesarias para el ajuste de dosis de los fármacos según la función renal del paciente mayor. **Métodos:** Revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos MedLine y Pubmed, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés. Se incluyó literatura gris mediante búsqueda manual. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los *abstracts* y en los casos necesarios los artículos completos, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían nefrotoxicidad en el anciano y eliminando el resto. **Resultados:** Se seleccionaron 14 artículos. La mayoría de las recomendaciones realizadas por las sociedades fueron a través de guías de práctica clínica o artículos de opinión. **Conclusiones:** El diseño de un régimen farmacológico adecuado en pacientes mayores es difícil porque hay poca información sobre los cambios relacionados con el envejecimiento en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de muchas drogas, especialmente de aquellas que tienen un margen terapéutico estrecho. Agrava el problema el cumplimiento deficiente del régimen del tratamiento.

Palabras clave: Nefrotoxicidad. Enfermedad Renal Crónica. Anciano

I. INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano muy sensible a las sustancias tóxicas dada su gran vascularización y su propia función como depurador de sustancias. Ambos riñones reciben, aproximadamente, del 20% al 25% del gasto cardíaco, lo que representa un importante volumen de flujo plasmático renal.

Existen diferentes mecanismos por los cuales las sustancias tóxicas pueden causar lesiones en la función renal. Hay sustancias que afectan directamente a la célula (citotoxicidad) (1) alterando su permeabilidad, inhibiendo procesos enzimáticos, o interfiriendo en la síntesis proteica. También puede verse alterada la actividad de las bombas de transporte. Otras sustancias tributarias de nefrotoxicidad interfieren

en la perfusión renal disminuyendo o el flujo plasmático renal originando una lesión por isquemia. Existen lesiones renales de componente obstructivo que aumentan la presión intratubular y disminuyen el filtrado glomerular Tubulopatía causada por hipermioglobulinemia, rabdomiolisis o síndrome de aplastamiento, y/o hiperglobulinemia que son pigmentos tubulotóxicos. Algunos fármacos y agentes químicos están relacionados con nefropatías mediadas inmunológicamente con depósitos inmunoforéticos y respuesta de macrófagos. Son poco frecuentes y requieren de una predisposición del sujeto (hipersensibilidad)

La mayor parte de los medicamentos de uso clínico son metabolizados y eliminados a nivel hepático o renal. La presencia de enfermedad renal crónica (ERC) puede afectar los procesos de absorción, metabolización y eliminación de diversos fármacos o de sus metabolitos, cambiando potencialmente su eficacia y aumentando la probabilidad de acumulación y de efectos adversos, incluida la toxicidad renal por lo que es necesario conocer las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos prescritos en estas circunstancias. (1)

No solo los aminoglucósidos pueden causar deterioro de la función renal, muchos otros fármacos pueden interferir en la función renal normal de los individuos, cuando se utilizan de forma indiscriminada;(2) ya sea por automedicación, como es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), u otros bajo prescripción facultativa pero sin una previa valoración de la función renal del paciente, como los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs), así como el uso de medios de contrastes radiológicos yodados, máxime cuando se trata de pacientes con factores de riesgo importantes para desarrollar insuficiencia renal aguda o provocar el empeoramiento de una enfermedad renal crónica previamente establecida como consecuencia de la diabetes mellitus u otra patología de base. (3)

Para preservar la función renal, tanto normal como patológica, es necesario tener en cuenta qué medicamentos nefrotóxicos pueden ser especialmente peligrosos en personas de edad avanzada, diabéticas o con insuficiencia cardíaca, especialmente en situaciones de deshidratación o hipovolemia. Además de mantener la ingesta de líquidos y dar los fármacos estrictamente necesarios con dosis, intervalos y tiempo adecuados, si el filtrado glomerular está alterado será necesario un ajuste de dosis y controles que detecten un deterioro de la función renal o la hiperpotasemia asociada a fármacos. (4,5)

La incidencia de la insuficiencia renal por tóxicos ya sea en la comunidad o intrahospitalaria alcanza hasta un 20 %, llegando a ser hasta 60 % en los adultos mayores. (3) En unidades de cuidado crítico alcanza entre el 20-30 %, y de estos, el 6 % amerita terapia de sustitución renal. (5) El empleo adecuado de medicamentos supone un reto para los profesionales, y también para los pacientes y sus cuidadores, e implica un costo añadido muy importante en la factura sanitaria. A continuación, presentamos algunos artículos cuya variada temática pone de manifiesto la complejidad del problema.

II. MÉTODO

I DISEÑO: Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la nefrología, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos.

II ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en *Google Scholar* de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en Cuba como en el contexto internacional sobre nefrotoxicidad en el anciano. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la Biblioteca Cochrane Plus, sin límite de fecha, e inclu-

yendo artículos tanto en inglés como en español. Para la búsqueda de estudios originales se consultó las bases de datos Medline y Pubmed.

III CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN: En la búsqueda de literatura gris se incluyó todo tipo de documentos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales que hacían recomendaciones sobre nefrotoxicidad en el anciano. Respecto a las revisiones sistemáticas y los estudios científicos se aplicó como criterio de inclusión que los estudios realizados incorporaran conclusiones sobre recomendaciones la detección de nefrotoxicidad en el anciano. El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información sobre este tema.

IV EXTRACCIÓN DE DATOS. Tras la búsqueda inicial Finalmente se seleccionaron 4 revisiones sistemáticas, 3 estudios originales y 6 artículos, en los cuales aparecían recomendaciones de diversas sociedades profesionales. Para proceder a la selección se revisaron los *abstracts* y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

III. RESULTADOS

Clasificación de la nefrotoxicidad por fármacos

La nefrotoxicidad por fármacos (NF) representa la principal causa de iatrogenia renal en los países avanzados. Se puede considerar la NF según su forma de manifestación clínica en: aguda o crónica, (por su sustrato histológico), necrosis tubular aguda (NTA), nefritis intersticial aguda (NIA) o crónica (NIC) o cualquier tipo de nefropatía glomerular (NG), y en función de su etiología, mientras otros consideran más práctico, en función del grupo farmacológico implicado. (6) También se considera útil su clasificación en función del sitio afectado y la etiología: Nefrotoxicidad idiosincrática: es independiente de la dosis e impredecible. Genera nefritistúbulo intersticial (NTI). Nefrotoxicidad hemodinámica: generada por los IECAs, ARA II, diuréticos, AINEs y laxantes. Nefrotoxicidad tubular directa: presentada con los aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B, cisplatino, inhibidores de la calcineurina y medios de contraste radiológicos yodados. Uropatía obstructiva por cristalización tubular, generada por aciclovir, estatinas, al inducir rabiomiolisis y los antidepresivos tricíclicos.

Mecanismos básicos de nefrotoxicidad

Los fármacos con efectos tóxicos sobre el riñón pueden inducir lesión por distintos mecanismos. Más comúnmente, aquellos que tienen excreción renal, porque inducen lesión tóxica tubular directa, causando inflamación celular, manifestada como nefritis intersticial aguda y eventualmente llevan a la necrosis tubular aguda y a la muerte celular. (7)

Nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos: bactericida contra microorganismos gramnegativos, representando en muchos casos, la única alternativa terapéutica contra gérmenes resistentes a otros antibióticos. (8) El uso de estos antimicrobianos se ve limitada por la nefrotoxicidad que producen. Se sabe que 8-26 % de individuos que reciben un AMG durante varios días muestran trastorno de la función renal, siendo el daño renal proporcional a la duración del tratamiento, pudiendo incrementarse hasta en un 50 % en el caso de terapias prolongadas. (9)

Sobre la base a los estudios realizados en relación con los posibles mecanismos de acción implicados en la nefrotoxicidad por AMG, se han desarrollado estrategias clínicas y experimentales con el fin de disminuir la toxicidad y aumentar la seguridad de estos compuestos (tabla 1)

Tabla 1. Estrategias para la prevención de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos

-
- Administrar dosis ajustadas a la función renal del paciente.
 - Evaluar la duración del tratamiento según respuesta clínica.
 - Mantener una expansión de volumen adecuada.
 - Garantizar una perfusión renal óptima.
 - Evitar la administración concomitante de nefrotóxicos potenciales (diuréticos, AINEs, contrastes yodados).
 - Monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco.
 - Monitorizar la función renal.
-

Nefrotoxicidad producida por antiinflamatorios no esteroideos: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos ampliamente utilizados y con diversos grados de actividad analgésica, antipirética, antiagregante y antiinflamatoria. (10)

Los AINE producen con frecuencia afectación de la función renal y de otros órganos y sistemas, como el gastrointestinal, el hematológico y el cardiovascular; particularmente en la población anciana, donde la presencia de otras patologías como la diabetes, la enfermedad renal crónica, la arterioesclerosis y el consumo simultáneo de otros fármacos, especialmente aquellos que afecten a la función y vascularización renal (antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], IECA, diuréticos, etc.), potencian el efecto deletéreo de los AINE. Por tanto, estos fármacos no son inocuos y deben prescribirse con cautela en enfermos de alto riesgo. (11)

Factores de riesgo para toxicidad renal por AINEs relacionado con el paciente

- Pacientes > 60 años de edad
 - Diabetes Mellitus
 - Enfermedad vascular aterosclerótica
 - Enfermedad Renal Crónica
 - Cirrosis Hepática
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Deshidratación
 - Consumo concomitante de otras drogas: IECAs/ARA-II, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio.
-

Nefropatía producida por medios de contrastes radiológicos yodados: La nefropatía inducida por medios de contraste radiológico yodados (NIACR) se define como una disminución de la función renal total, que ocurre de dos a siete días después de la exposición del paciente a medios de contraste radiológico yodados, sin ninguna otra causa identificable de falla renal aguda.(12, 13)

Factores de riesgo para desarrollar nefropatía inducida por medios de contraste radiológicos yodados

Del paciente

- Diabetes Mellitus
 - Cirrosis Hepática
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Enfermedad Renal Crónica
 - Deshidratación
-

-
- Choque Carcinogénico al ingreso
 - Edad por encima de los 7 años
 - Hipertensión arterial
 - Hipotensión arterial
-

Del medio de contraste

-
- Alta osmolaridad
 - Alta ionicidad
 - Alta viscosidad
 - Alto volumen administrado
-

Fracaso renal agudo e hiperpotasemia inducidos por el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona:

La introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, delapril, fosinopril y de una nueva clase de bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRAII): losartán, irbesartán, telmisartán, candesartán, valsartán, eprosartán, así como los más recientes inhibidores directos de la renina (aliskiren), han reunido considerable evidencia a favor de la participación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en la hipertensión arterial, constituye un factor de riesgo de primera línea en la aparición de diferentes entidades en el aparato cardiovascular humano. (14)

Por lo anteriormente expuesto, tenemos que tener en cuenta los factores de riesgo de nefrotoxicidad en el anciano:

Edad avanzada

- DM
- Insuficiencia cardiaca
- Estenosis de la arterial renal
- Depleción de volumen

- Deshidratación e hipovolemia
- Secuestro de líquidos (ascitis, edemas)
- Inadecuada ingesta de líquidos
- Uso concomitante de nefrotóxicos (aminoglucósidos, AINE,...)
- Obstrucción tracto urinario

Derivándose que el ajuste de fármacos en estas condiciones debe seguir una serie de recomendaciones:

1. Estimar la función renal
2. ¿Precisa ajuste de dosis?
3. Determinar dosis de inicio y de mantenimiento según FG
4. Según fármaco, monitorizar la función renal durante o al finalizar el tratamiento.

En los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal crónica, la velocidad de eliminación de algunos fármacos disminuye; en esos casos debe hacerse ajuste de dosis, para ello, primero es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (Cl_s), ya sea por fórmulas o normogramas. El Cl_s es el volumen de plasma que es aclarado, en este caso de la creatinina (Cs) por unidad de tiempo y es un indicador confiable de la eficiencia del funcionamiento renal. Para estimar el Cl_s se recomienda el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault. (6) u otras fórmulas predictivas.

5. Asumir a todo anciano como un paciente con ERC leve-moderada.

6. Tener en cuenta los factores de riesgo de nefrotoxicidad.
7. Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos (IECA, ARAII, AINE, inhibidores directos de renina, espironolactona,...). La monitorización frecuente del potasio sérico es obligada.
8. Dar únicamente fármacos estrictamente necesarios, a las dosis e intervalos adecuados, durante el tiempo necesario.

IV. CONCLUSIONES

El empleo adecuado de medicamentos supone un reto para los profesionales. La proporción de personas mayores dentro de la población general va en continuo aumento, por lo que representan el grupo demográfico que más desproporcionadamente consume medicamentos dentro de la colectividad. Esto, aunado a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento y destacando las modificaciones relevantes en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, conduce a las personas mayores a un elevado riesgo de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas.

En este grupo poblacional, el uso de medicamentos debe restringirse a aquellos productos que son absolutamente necesarios, por indicaciones muy bien definidas y en las dosis eficaces más pequeñas posibles. La atención médica y la salud de la población envejecida mejorarán marcadamente si se fijan puntos finales bien definidos, si se usan apropiadamente las mediciones seriadas de fármacos con fines terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Arias Rodríguez, M. Nefrología Clínica. Madrid. Editorial Panamericana; 2014.
2. OMS El Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica con Dosis Diarias Definidas (ATC/DDD). OMS El Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química con Dosis Diarias Definidas (ATC/DDD). Disponible en: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/> Consultado el 6 de marzo de 2018.
3. Álvarez de Lara, MA; García Montemayor, Victoria. Ajuste de Fármacos en la Insuficiencia Renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día.
4. Dolores Andreu Periz, José Antonio Sarria Guerrero. Farmacoterapia en la Enfermedad Renal. *Enferm Nefrol* 2017; julio-septiembre; 20 (3) 267/270.
5. Wang Y, Wang J, Su T, et al. Lesión renal aguda adquirida en la comunidad: una encuesta nacional en China. *Soy J Enfermedad renal*. 2017; **69** (5):647–657. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.
6. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008; 36 Suppl 4: SS16-23.
7. Baumelou A. Insuficiencia renal crónica. *EMC - Tratado de Medicina*. 2004; 87 (1): 1-8.
8. Perazella M. Toxic nephropathies: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis*. 2018; 55 (2): 399-409
9. Morales AI, Arévalo M, Pérez F. Mecanismos implicados en la nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos. *Nefrología*. 2000; 20 (5): 1-15.
10. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, Chung LS, Gross CA, Roback JA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy?. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 4 (1): 81-90.

11. López de Abechuco IP, Gálvez MA, Rodríguez D, Del Rey JM, Prieto E, Cuchi M, et al. Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria. *Nefrología*. 2012; 32 (6): 777-81.
12. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28 (1 Suppl 1): S56-62.
13. Balparda JK, Gaviria ME. Nefropatía inducida por medios de contraste radiológico yodados. *IATREIA*. 2017; 21 (2): 1-15.
14. Górriz JL, Beltrán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64 (12): 1182-92.