

Artículo Original

Toxicidad Renal por drogas

¹Martínez Carolina Verónica, ²Ponte Marcelo Luis, ¹Di Tullio Daniel

⁽¹⁾ Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich"

⁽²⁾ Comité de Farmacovigilancia. Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich"
Coordinador Red Hospitalaria de Farmacovigilancia. CABA

RESUMEN

Introducción. Entre 2% y 5% de los pacientes hospitalizados presentan insuficiencia renal por fármacos y hasta el 30% de los episodios de insuficiencia renal se deben a drogas o químicos. El objetivo de este trabajo es determinar la incidencia aproximada de nefrotoxicidad por drogas en pacientes hospitalizados.

Material y métodos.

Se realizó el estudio en el período de junio 2008 – junio 2010 en el hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich". Fueron evaluadas todas las salas de internación del hospital a excepción del servicio de emergencia. Se aplicó el Score de Naranjo para determinar la causalidad del evento adverso por drogas. Se incluyeron los casos ciertos y probables.

Resultados.

El número de nefrotoxicidad por drogas fue de 209 casos. 137 casos fueron en hombres (65,55% +/- 6,46%) y 72 (34,44% +/- 6,44%) en mujeres. La edad promedio en estos pacientes fue de 64,60 (IC 95%: 62,49 – 66,70 años). En 8 ocasiones generaron la internación. Los grupos de drogas más frecuentemente asociados a toxicidad renal fueron: cardiovascular 49,28% (IC 95%: +/- 6,77%), antibióticos 33,01% (IC 95% +/- 6,37%), Aines 6,69% (IC 95% +/- 3,38%), sustancias de diagnóstico 5,74% (IC 95% +/- 3,15%), inmunosupresores 2,39% (IC 95% +/- 2,07%).

Conclusión.

Resaltamos la importancia de maximizar los cuidados para disminuir la probabilidad de nefrotoxicidad, considerando la morbimortalidad para los pacientes y los altos costos que esto genera.

ABSTRACT

Background. Between 2% and 5% of hospitalized patients have drug induced renal failure and up to 30% of all renal failure are due to drugs. The aim of this study was to determine the approximate incidence of drug induced nephrotoxicity in hospitalized patients in a tertiary care hospital.

Material and methods.

The study was performed between June 2008 and June 2010 at Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich". All rooms were included excepting the Emergency Room. The Naranjo Score was applied to assess the causality of drugs in adverse events. All "certain" and "probables" were included.

Results.

We detected 209 cases of drug induced nephrotoxicity. 137 were in males (65.55% +/- 6.46%) and 72 (34.44% +/- 6.44%) in females. The average age in patients was 64.60 (CI 95%: 62.49 – 66.70 years). There were 8 hospital admissions due to nephrotoxicity. The group of drugs most frequently involved were cardiovascular drugs 49.28% (CI 95%: +/- 6.77%), antibiotics 33.01% (CI 95% +/- 6.37%), NSAIDs 6.69% (CI 95% +/- 3.38%), diagnostics substances 5.74% (CI 95% +/- 3.15%), immunosuppressants 2.39% (CI 95% +/- 2.07%).

Conclusion.

Drug induced renal failure is a common Adverse Drug Reaction in hospitalized patients. This toxicity increases morbidity and also economic costs. Physicians should maximize controls to prevent and decrease severity of drug induced nephrotoxicity.

INTRODUCCIÓN

El deterioro de la función renal por causa farmacológica es un evento frecuente en pacientes hospitalizados. Se estima que hasta un 30% de todos los episodios de insuficiencia renal aguda se deben a medicamentos y productos químicos y entre un 2% y 5% de los pacientes hospitalizados sufren algún grado de insuficiencia renal por medicamentos ^(1,2).

Los riñones son desproporcionadamente vulnerables a la toxicidad por drogas por diferentes situaciones ⁽³⁾: I. alto flujo sanguíneo, muy elevado comparado al volumen tisular de los mismos; II. al concentrar la orina, también se concentran drogas que en esta situación de alta concentración se vuelven tóxicas y; III. al tener múltiples sistemas de transporte activo para secretar y reabsorber, muchas drogas son captadas y, como paso intermedio hacia la reabsorción o secreción tubular, se acumulan en las células epiteliales tubulares, generando toxicidad por provocar disfunción enzimática o formación de radicales libres de oxígeno.

La polimedicación, el uso concomitante de drogas nefrotóxicas, la edad avanzada, deshidratación, deterioro renal basal y sepsis son los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de nefrotoxicidad por drogas en pacientes hospitalizados ^(1,4).

El objetivo de este trabajo fue el de realizar una aproximación a la incidencia de nefrotoxicidad por drogas en pacientes hospitalizados en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Material y Métodos

Este trabajo se ha realizado por integrantes del servicio de Nefrología y Trasplante y del Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich" en el período comprendido entre los meses de junio 2008 y junio de 2010.

Se ha considerado falla renal a la caída en el Clearance de Creatinina mayor al 30% con respecto al valor basal, el aumento de la Creatinina plasmática más del 50% del valor basal o por sobre 1,5 mg/dl. El mecanismo fisiopatológico por el que produjeron la insuficiencia renal se clasificó en cuatro grupos ^(5,6,7):

o Hemodinámico: causado por disminución del flujo de filtración glomerular. Principalmente generado por diuréticos que generan deshidratación y por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que, por modificaciones de los tonos arteriales, disminuyen la presión de filtración glomerular. Las drogas que inducen lesión glomerular por reacciones inmunológicas, toxicidad en podocitos (bifos-

fonatos) y microangiopatía trombótica (ticlopidina, clopidogrel y everolimus) también se incluyen en este grupo debido a que generan primariamente una caída en la filtración glomerular.

o Toxicidad tubulointersticial: aquí se incluyen diferentes subtipos de toxicidades, principalmente:

o Toxicidad tubular por acumulación en células epiteliales con disfunción enzimática o apoptosis de las mismas; esta toxicidad es característica de las polimixinas, cisplatino, aminoglucósidos, nuevos antivirales como adefovir, entecavir, tenofovir y cidofovir.

o Toxicidad intersticial o tubulointersticial pero por desencadenar mecanismos inmunológicos que ocasionan la infiltración parenquimatosa; es el caso de la nefritis intersticial por beta lactámicos, alopurinol y macrólidos.

o Toxicidad postrenal: generado por aquellas drogas que facilitan la formación de litiasis renal como indinavir, metotrexato, aciclovir y sulfadiazina.

o Nefrosis osmótica: es la producida por sustancias de alta osmolaridad que, al ingresar a los túbulos renales, generan vacuolización y lisis de las células epiteliales de los túbulos renales. La inmunoglobulina endovenosa o las poligelinas son ejemplos clásicos de este grupo.

Muchas de las drogas tienen mecanismos mixtos de toxicidad.

Para la determinación de causalidad de las drogas en el deterioro de la función renal se ha aplicado el Score de Naranjo ⁽⁸⁾ (tabla 1), el mismo que se utiliza en el comité de farmacovigilancia para determinar la causalidad de las drogas en cualquier tipo de supuesta toxicidad por las mismas.

Tabla 1

	Si	No	No sabe
Hay evidencia de este RAM por este fármaco	+1	-1	0
Apareció luego de la droga	+2	-1	0
Desapareció al suspender la droga	+1	0	0
Hay causas alternativas	-1	+2	0
Reapareció al readministrar la droga	+2	-1	0
Reapareció con placebo	-1	+1	0
Estaba la droga en concentraciones tóxicas	+1	0	0
Se incrementó el RAM al subir la dosis o viceversa	+1	0	0
Tuvo este RAM en anteriores exposiciones	+1	0	0
Se confirmó el RAM por algún medio objetivo	+1	0	0

- Probabilidad:
 - 9 altamente probable
 - 5 - 8 probable
 - 1 - 4 posible
 - 0 dudoso

Tabla 1. Algoritmo de Naranjo. Es el algoritmo más utilizado para determinar la causalidad de una droga en un evento adverso médico. Si bien es el más complejo de los algoritmos, es el más completo y el que tiene mayor sensibilidad y especificidad. RAM: reacción adversa medicamentosa.

Se consideraron serios aquellos efectos adversos que provocaron muerte, la comprometieron seriamente (entendiendo al deterioro de la funcionalidad de cualquier órgano o sistema que pueda provocar la muerte inminentemente), generaron discapacidad permanente, generaron internación o la prolongaron.

Todos los Efectos adversos que cumplían causalidad de probables o muy probables se informaron al departamento de farmacovigilancia de ANMAT.

Se comparó también la edad, sexo y número de drogas prescritas entre los pacientes que sufrieron nefrotoxicidad por drogas con aquellos que sufrieron otro tipo de reacción adversa medicamentosa. Para la variable cualitativa (sexo) se aplicó el test chi cuadrado y para las variables cuantitativas (edad y número de drogas prescritas) se aplicó el test t de Student. Para ambos test estadísticos se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

En este período se han detectado un total de 1754 Efectos Adversos. El número de nefrotoxicidad por drogas fue de 209 casos. 137 casos fueron en hombres (65,55% +/- 6,46%) y 72 (34,44% +/- 6,44%) en mujeres. La edad promedio en estos pacientes fue de 64,60 (IC 95%: 62,49 – 66,70 años), y el número de drogas prescritas en estos pacientes fue de 4,91 (IC 95: 4,62 – 5,21 drogas). 37 de las toxicidades fueron serias: 8 internaciones y 29 casos de prolongación de internación.

Los grupos de drogas más frecuentemente asociados a toxicidad renal fueron: cardiovascular 49,28% (IC 95%: +/- 6,77%), antibióticos 33,01% (IC 95% +/- 6,37%), Aines 6,69% (IC 95% +/- 3,38%), sustancias de diagnóstico 5,74% (IC 95% +/- 3,15%), inmunosupresores 2,39% (IC 95% +/- 2,07%). Las drogas más frecuentemente involucradas fueron enalapril 52 episodios, vancomicina 14, contraste endovenoso 12, losartan 12 y diclofenac 7.

De los casos serios, 9 fueron producidos por sustancia de contraste endovenoso, 8 por enalapril y 10 más por combinaciones de drogas.

Comparando los pacientes que sufrieron toxicidad renal por drogas con otros pacientes que sufrieron efectos adversos diferentes de nefrotoxicidad, aquellos tuvieron una edad significativamente mayor: 64,60 (IC

95%: +/- 2,08 años) vs 57,49 (IC 95%: +/- 0,94 años) respectivamente ($p < 0.00001$). No hubo diferencias en el número de drogas prescritas en estos grupos ni tampoco en la proporción de hombres y mujeres.

Con respecto a la fisiopatología del daño renal, los patrones más frecuentes fueron (Gráfico 1): alteración hemodinámica 88 casos, principalmente justificados por diuréticos e inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (estos últimos generan isquemia renal no hipotensiva); patrón tubular 45 casos, principalmente ocasionado por colistin, aminoglucósidos y vancomicina; patrón intersticial 12 casos, generados por inmunosupresores como tacrolimus y ciclosporina y rifampicina. Otro gran número de casos⁽⁶⁴⁾ fueron por patrones mixtos como la nefrotoxicidad por aines y contraste.

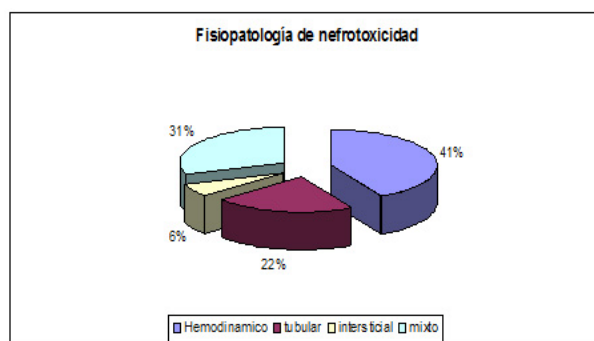


Gráfico 1. Forma de presentación de nefrotoxicidad por drogas según la fisiopatología

DISCUSIÓN

En el tiempo englobado para este estudio hemos detectado un alto número de casos de nefrotoxicidad por drogas, incluyendo 8 casos de hospitalización y 29 casos de prolongación de la internación.

La nefrotoxicidad por drogas representó poco más del 10% del total de las toxicidades por drogas. Comparando este dato con las últimas publicaciones de revisión del tema^(9,10) se puede apreciar que el porcentaje hallado en nuestro nosocomio es superior que el indicado en estos trabajos. En la revisión de Patel y col⁽¹⁰⁾ se evidencia que el porcentaje relativo de nefrotoxicidad en comparación con el total de reacciones adversas medicamentosas esta claramente en aumento en cada año (llegando hasta 5% del total) pero continúa siendo menor que el porcentaje hallado en nuestro trabajo.

Los grupos de drogas y las drogas individuales asociadas a toxicidad fueron coincidentes con lo reportado en la bibliografía internacional⁽¹⁻⁷⁾ con pequeñas diferencias. En el grupo de antibióticos, el colistin representó un porcentaje relativo muy superior al reportado en los trabajos señalados. Esto se debe posiblemente a ser el nuestro un centro de alta complejidad con una alto consumo de colistin debido a la resistencia bacteriana a otros antibióticos. No existen grandes trabajos regionales en pacientes hospitalizados para realizar comparación con el nuestro.

Al igual que lo mencionado en trabajos de referencia en el tema⁽⁹⁻¹¹⁾, más del 50% de los casos de nefrotoxicidad por drogas detectados pueden ser considerados prevenibles. Entendemos como prevenibles aquellos casos que pueden evitarse o disminuirse la severidad intensificando el monitoreo de la función renal o ajustando adecuadamente la dosis de la droga a alguna de las siguientes situaciones: edad, peso, superficie corporal, función renal o hepática o presencia de interacción medicamentosa.

Resaltamos la importancia de maximizar los cuidados para disminuir las chances de nefrotoxicidad, considerando la morbimortalidad y altos costos que esto genera.

Bibliografía

1. Lee A. Reacciones Adversas a los medicamentos. Pharma Editores. Barcelona 2007.
2. Ashley C. Renal Failure, how drugs can damage the kidney. Hospital Pharmacist. 2004; 11: 48-53.
3. Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed – Drug-induced Renal injury (3): Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. The Journal of Toxicol Sci. 2009;34:259-265.
4. Naughton C. Drug-Induced Nephrotoxicity. AAFP. 2008; 78(6): 743 – 750.
5. Loh AHL, Cohen AH. Drug-induced Kidney Disease – Pathology and Current Concepts. Annals Acad Med. 2009;38:240-50.
6. Perazella MA. Drug-Induced Renal Failure: Update on New Medications and Unique Mechanisms of Nephrotoxicity. Am J Med Sci. 2003; 325(6):349-62.
7. Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Clev Clin J Med. 2002;69(4).
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. (1981). "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". Clin. Pharmacol. Ther. 30 (2): 239–45.
9. Davies E, Green C, Taylor S et al. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patients-Episodes. Plos One 4(2):e4439. doi:10.1371/journal.pone.0004439.
10. Patel H, Bell D, Molokhia M et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. BMC Clinical Pharmacology.2007;7:9. doi:10.1186/1472-6904-7-9.
11. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA. 1998;279(15): 1200-1205.
12. Pietruszka M. Drug-Induced Kidney Disease. JPSW. 2007; 26-32.
13. Shah SM, Graeber CW. Acute Renal Failure Following Intravenous Immunoglobulin Therapy. Hosp Phy. 2005; 29-32.
14. Salih SB, Kharal M, Qahtani M, Dahneem L, Nohari S. Acute Interstitial Nephritis induced by Intermittent Use of Rifampicin in Patient with Brucellosis. Saudi J Kidney Dis and Transpl. 2008; 19(3):450-452.

Recibido en forma original: 10 de enero de 2011

En su forma corregida: 26 de enero de 2011

Aceptación Final: 15 de febrero de 2011

Dra. Carolina Verónica Martínez

Servicio de Nefrología. Trasplante Renal.

Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"

Avda. Almirante Brown 240 –C1155ADP –

Ciudad Autónoma de Bs. As. -Argentina

e-mail: Martinez_carito@hotmail.com