

Nefrotoxicidad por aminoglucósidos

Dr. Francis Gabbai Laval*
Dr. Jaime Herrera Acosta*

La nefropatía asociada a drogas es una forma de nefropatía tóxica que involucra cambios funcionales o estructurales, secundarios a la administración de agentes terapéuticos.

Existe una serie de características fisiológicas del riñón que explican la alta incidencia de nefropatía asociada a drogas,^{1,2} entre éstas podemos enumerar las siguientes:

1. El riñón recibe un enorme flujo sanguíneo por gramo de tejido, lo cuál implica aportes a éste órgano mucho más altos que a cualquier otro.
2. El riñón desarrolla una actividad metabólica muy importante, de ahí la posibilidad de múltiples sistemas enzimáticos susceptibles de ser bloqueados. Tomando en cuenta los diferentes aparatos de transporte transcelular, éstos sistemas enzimáticos se encuentran en contacto aún más estrecho con los agentes tóxicos.
3. Debido a los mecanismos de concentración por contracorriente, las drogas pueden alcanzar en la médula renal, concentraciones mucho más elevadas que en sangre.

Una de las nefropatías asociada a drogas más frecuentes hoy en día en la nefropatía por aminoglucósidos. Su frecuencia varía en las diferentes series informadas pero el consenso de la mayoría de los autores es que ésta alteración se presenta en aproximadamente el 10 por ciento de los casos.^{3,4,5,6}

Existe una serie de factores que predisponen a los pacientes a éste tipo de lesión^{7,8}

entre los cuáles podemos mencionar los siguientes:

1. **Edad:** Mientras mayor es la edad del paciente, más altas son las probabilidades de daño renal. Por ejemplo, si la incidencia de nefrotoxicidad es del 7 por ciento en sujetos entre 16-30 años, ésta se eleva a 20 por ciento en pacientes mayores de 75 años. Este hecho puede explicarse en base a que los enfermos de edad avanzada tienen filtraciones glomerulares menores que las de los sujetos jóvenes.

2. **Presencia de daño renal previo:** En sujetos con cifras de creatinina sérica mayor de 2 mg por ciento, la incidencia de nefrotoxicidad por drogas alcanza cifras hasta del 20 por ciento.

3. **Depleción de volumen y/o presencia de acidosis metabólica:** Ambos factores han mostrado aumentar la susceptibilidad renal al daño tanto en humanos como en animales de experimentación.

4. **Hipertensión arterial y/o diabetes mellitus:** Ambas entidades se asocian a mayor frecuencia de daño renal.

5. **Administración concomitante de nefrotóxicos:** Dentro de las nefrotóxicos reconocidos se encuentran ciertos agentes anestésicos, los medios de contraste radiológicos y el uso de cefalosporinas su asociación con aminoglucósidos es particularmente importante, ya que frecuentemente se utiliza en la Clínica, sin embargo, no se ha dilucidado completamente la mayor toxicidad de la asociación, pues si bien existen informes en la literatura de que la asociación de cefalosporinas con aminoglucósidos puede elevar la incidencia de daño renal esto resulta aún controvertido.⁹ Estudios en animales de laboratorio sugieren un efecto protector de las cefalosporinas. Tomando en cuenta estos datos, probablemente la mejor actitud por

*Depto. de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

asumir sea una conducta cautelosa, valorando los riesgos y beneficios de ésta asociación. Una situación muy similar a los cefalosporinas se presenta con la administración de diuréticos de asa (furosemide). Finalmente es importante señalar que el antecedente de exposición reciente a aminoglucósidos, es capaz de elevar la frecuencia de daño renal hasta un 22 por ciento, aún cuando los niveles séricos se mantengan en el rango adecuado. Este efecto es secundario a la acumulación de éstos antibióticos en la corteza renal (*vide infra*).

Mecanismos del daño por aminoglucósidos

La mayor parte de los autores están de acuerdo que éstos antibióticos alcanzan la célula tubular a través de filtración glomerular, penetrando a su vez al interior de la célula por pinocitosis a nivel de la membrana luminal.

Con la administración de gentamicina radioactiva se ha podido demostrar que la mayor parte de ésta sustancia se localiza a nivel del túbulo proximal.¹⁰ Estos estudios van de acuerdo con los hallazgos de grandes concentraciones de éstos antibióticos a nivel de la corteza renal, sitio donde se localizan principalmente éstas estructuras. Diferentes estudios farmacodinámicos han mostrado que posterior a la administración de una dosis única de gentamicina, los niveles séricos han desaparecido en seis horas, mientras que a nivel de la corteza renal existen concentraciones tisulares 20 veces mayores que al pico sérico.¹² Estos niveles tisulares se mantienen durante un periodo muy prolongado, ya que 28 días después, éstos niveles son aún detectables. En los casos en que se aplica la droga durante periodos más prolongados, los niveles tisulares alcanzan a ser 50 veces

mayores que los niveles pico en suero. Estructuralmente se ha visto que la capacidad que tienen éstos antibióticos de alcanzar altas concentraciones tisulares, depende del número de grupos amino que tienen en su molécula. Es así como la estreptomycin que tiene 3 grupos amino, prácticamente no produce daño renal, mientras que la neomicina que tiene 6 grupos, es altamente nefrotóxica.

Una vez en el interior de la célula, éstos medicamentos inducen cambios a nivel de varios organelos, especialmente a nivel de los lisosomas. En éstas estructuras, bloquean la actividad de varias enzimas (esfingomielinasas) induciendo cambios que son capaces de producir muerte celular. El sustrato anatomopatológico de éstos cambios en la presencia de cuerpos mielínicos, los cuáles son estructuras (probablemente restos celulares no degradados) que se localizan en el interior de los lisosomas.¹²

Otra característica importante de la lesión por aminoglucósidos es que, salvo en presencia de dosis masivas, no hay destrucción total de las células del túbulo proximal. Generalmente se pueden identificar áreas de necrosis que alternan con zonas de regeneración celular siendo de especial interés el hecho de que las células jóvenes son aparentemente menos sensibles al daño que las células más "viejas".¹³

Características de la nefropatía por aminoglucósidos

La nefropatía por aminoglucósidos se caracteriza por las siguientes alteraciones:

1. Disminución de la capacidad para concentrar la orina.
2. Excreción urinaria de enzimas.
3. Proteinuria.
4. Alteraciones de los mecanismos de transporte celular a nivel del túbulo proximal.

5. Caída de la filtración glomerular.

1. Se ha podido demostrar que tanto en humanos como en animales de experimentación, la administración de aminoglucósidos se asocia a una disminución de la capacidad de concentrar la orina. Los estudios de laboratorio demuestran que ésta alteración se presenta a partir del 4° día de administración de la droga, antes de que se haga aparente la retención azoada, y que ésta alteración se mantiene durante el tiempo que se administra el antibiótico.¹⁴

Se han postulado dos teorías para explicar éstos cambios:

a) **Bloqueo de la acción de la hormona antidiurética:** Esta alteración explicaría en forma adecuada el descenso de la osmolaridad pero es difícil de sustentar en ausencia de alteraciones histopatológicas en los túbulos distales y colectores.

b) **Diuresis osmótica en nefronas intactas:** El descenso en el número de nefronas funcionantes secundario al uso de aminoglucósidos se asocia a un aumento compensador de la filtración glomerular a nivel de las nefronas intactas. En éstas, el aumento en la carga filtrada de solutos aumenta el flujo tubular y tiende a diluir el intersticio medular limitando así la capacidad de concentrar la orina.

2. Asociado a la aplicación de aminoglucósidos, se ha podido determinar la presencia de enzimas tanto del borde en cepillo de la célula tubular como intracelulares en la orina tanto en animales¹⁵ como de humanos.^{16,17} Esta alteración depende de la dosis, el tiempo de administración y de la existencia de disminución de la masa renal. Si bien el hallazgo de éstas enzimas en orina traduce la existencia de daño renal, éste no es específico para aminoglucósidos y no existe una correlación entre los niveles urinarios y la extensión de la lesión.

3. La proteinuria es otra de las manifestaciones tempranas de la lesión renal, es leve y aparece antes de la caída en la filtración glomerular.^{14,18} Debido a las características de su patrón electroforético, se ha podido demostrar que es de origen tubular.

4. Los aminoglucósidos producen alteración en los distintos mecanismos de transporte tubular, el más estudiado es el del para-aminohipurato.¹⁴⁻¹⁹ Característicamente, durante los primeros días (hasta el 6°), existen aumento en la secreción tubular de ácido, para-aminohipurato lo cuál es aparentemente secundario a un aumento de la proteína transportadora intracelular y a una disminución en la difusión retrograda que ocurre pasivamente a nivel de la membrana antiluminal. En etapas más tardías, hay disminución del transporte de éstos ácidos orgánicos.

5. La principal alteración funcional es la caída de la filtración, la cuál ocurre paralelamente a la severidad del daño tubular proximal, ésta es semejante a la que ocurre en la necrosis tubular aguda, sin embargo, el mecanismo responsable no se ha aclarado aún.

Recientemente, un grupo de estudios de micropunción en ratas a las que es produjo lesión por aminoglucósidos han demostrado caída importante en la permeabilidad del capilar glomerular (KF).²⁰ Si bien existen algunas evidencias de que ésta lesión es de tipo orgánico,²¹ los resultados experimentales hablan más a favor de una alteración funcional mediada por activación local del sistema renina-angiotensina, pues la administración concomitante de inhibidores de dicho sistema previene el cambio en la permeabilidad glomerular.²² Estos hallazgos abren un nuevo panorama en la búsqueda de métodos para prevenir la aparición de daño renal asociado al uso de éstos antibióticos tan útiles.

Cuadro clínico

Clínicamente, la nefrotoxicidad por aminoglucósidos se caracteriza por insuficiencia renal no oligúrica,²³ la cuál aparece generalmente 5-7 días después de iniciado el tratamiento. El aumento en el volumen urinario es secundario al defecto para concentrar la orina inducido por el medicamento, y precede la elevación de los elementos azoados. Al mismo tiempo que aparece la poliuria,

hay discreta proteinuria y aparición de cilindros granulosos.

El deterioro de la función renal puede continuar a menos que se interrumpa la administración de la droga, con lo que generalmente revierte la lesión, aunque ésto puede tardar hasta varias semanas en casos muy severos. La diálisis puede ser necesaria en casos de insuficiencia renal oligúrica.

Prevención de la lesión renal

La prevención y detección temprana de la lesión renal por aminoglucósidos representan pasos trascendentales para evitar el deterioro del enfermo.

Dentro de los puntos más importantes para prevenir el daño, se encuentran:

1. Mantener expandido el volumen extracelular, generalmente a base de soluciones parenterales.
2. Ajustar la dosis según los niveles de filtración glomerular, tanto al inicio como durante el tratamiento.
3. Evitar hasta donde es posible el uso de otros nefrotóxicos.
4. Determinar cuando sea posible, los niveles séricos de la droga 1 hora después de su aplicación y antes de una nueva aplicación para tratar de lograr niveles terapéuticos con la menor dosis posible.

Para llevar a cabo el ajuste de las dosis según los niveles de filtración glomerular, se han propuesto muchos esquemas, la mayoría de los cuáles se basan en las cifras de la creatinina sérica.

Uno de los esquemas más usados es el de calcular el porciento de la dosis a administrar según la ecuación.²⁴

$$\frac{140 - \text{edad}}{\text{Creatinina Sérica}} = \% \text{ dosis, multiplicado por } 0.9 \text{ en las mujeres}$$

Esta ecuación da el porciento de la dosis total calculada en base al peso que debe ser administrada en 24 hrs. con el intervalo adecuado al medicamento que se está usando (por ejemplo, cada 8 horas en el caso de la gentamicina).

Durante el tratamiento es muy importante realizar determinaciones de los niveles de creatinina sérica cada 3 ó 4 días para detectar la aparición temprana de la nefropatía y realizar los ajustes necesarios en la dosis para evitar mayor lesión.

En resumen, los aminoglucósidos son antibióticos potencialmente nefrotóxicos, que se acumulan a nivel de la corteza renal, principalmente en los lisosomas produciendo alteraciones capaces de llegar a la necrosis celular. Si bien, la disminución de la filtración glomerular es la alteración funcional más importante, los aminoglucósidos inducen en forma inicial alteraciones tubulares que incluyen disminución de la osmolaridad urinaria, enzimuria y proteinuria, alteraciones que revierten al suspender el tratamiento. □

Bibliografía

1. Schreiner, G.E.: Durg related nephropathy: Control Nephrol. 10: 30-41, 1978.
2. Maher, J.F.: Nephrotoxicity due to drugs. Seminars in Nephrology 1: 27-35, 1981.
3. Appel, G.B., Neu, H.C.: Gentamicin in 1978. Ann. Intern. Med. 89: 528-538, 1978.
4. Dahlgren, J.G.; Anderson, E.T.; Hewitt, W.L.: Gentamicin blood levels: A guide to nephrotoxicity Antimicrob. Agents Chemother 8: 58-62, 1975.
5. Smith, C.R.; Maxwell, R.R.; Edwards, C.Q.; Rogers, J.F.; Lietman, P.S.: Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin. John Hopkins Med. J. 142: 85-90, 1978.
6. Lane, A.Z.; Wright, G.E.; Blair, D.C.: Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin. An. J. Med.: 62: 911-918, 1977.
7. Cronin, R.E.: Aminoglycoside nephrotoxicity: Pathogenesis and prevnetion. Clin. Nephrol 11: 251-265, 1979.
8. Coca, A.; Blade, J.; Martínez, A.; Segura, F.; Soriano, E.; Ribas-Mundo, M.: Tobramycin nephrotoxicity. A prospective clinical study. Postgraduate Med. J. 55: 791-796, 1979.
9. Bennet, W.M.: Antibiotic induced acute renal failure. Seminars in Nephrology 1: 43-50, 1981.
10. Morin, J.P.; Viotte, G.; Vandewalle, A.; Van Hooff, Tulkens, P.; Fillastre, J.P.: Gentamicin induced nephrotoxicity: A cell biology approach. Kidney Int. 48: 583-590, 1980.
11. Fabre, J.; Fillastre, J.P.; Morin, J.P.; Rudhandt, M.: Nephrotoxicity of gentamicin. Contr Nephrol 10: 53-62, 1978.
12. Kaloyanides, G.J.; Pastoriza Muñoz, E.: Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int. 18: 571-582, 1980.
13. Gilbert, D.N.; Houghton, D.C.; Bennett, W.M.; Plamp, C.E.; Reger, K.; Porter, G.A.: Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats:

- Recovery during continuous drug administration. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160: 90-103, 1979.
14. Cohen, L.; Lapkin, R.; Kaloyanides, G.J.: Effect of gentamicin on renal function in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 193: 264-273, 1975.
 15. Wellwood, J.M.; Lowell, D.; Thompson, A.E.; Tighe J.R.: Renal damage caused by gentamicin: A study of the effects on renal morphology and urinary enzyme excretion. J. Path. 118: 171-182, 1976.
 16. Beck, P.R.; Thomson, R.B.; Chandhuri, A.K. R.: Aminoglycoside antibiotics and renal function: Changes in urinary γ glutamyltransferase excretion. J. Clin. Path. 30: 432-437, 1977.
 17. Wellwood, J.M.; Simpson, P.M.; Tighe, J.R.; Thompson, A.E.: Evidence of gentamicin nephrotoxicity in patients with renal allografts. Br. Med. J. 3: 278-281, 1975.
 18. Schentag, J.J.; Sutfun, T.A.; Plant, M.E.; Jusko, W.J.: Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary beta-2-microglobulin J. Med. 9: 201-210, 1978.
 19. Lapkin, R.; Bowman, R.; Kaloyanides, G.J.: Effect of gentamicin on p-aminohippurate metabolism and transport in rat Kidney slices. J. Pharmacol. Exp. Ther. 201: 233-242, 1977.
 20. Baylis, C.; Rennke, H.R.; Brenner, B.M.: Mechanism of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. Kidney Int. 12: 344-353, 1977.
 21. Avasthi, P.S.; Huser, J.; Evan, A.P.: Glomerular endothelial cells in gentamicin-induced acute renal failure in rats. Abst. Am. Soc. Nephrol. 12: 1A, 1979.
 22. Schor, N.; Ichikawa, I.; Rennke, H.G.; Troy, J.L. Brenner, B.M.: Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. Kidney Int. 19: 288-296, 1981.
 23. Anderson, R.J.; Linas, S.L.; Bern, A.S.; y col, Nonoliguric acute renal failure. N. Engl. J. Med. 296: 1138-11, 1977.
 24. Van Scoy, R.E.; Wilson, W.R.: Antimicrobials agents in patients with renal insufficiency. Mayo Clin, Proc. 52: 704-706, 1977.