

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

22

NEFROPATÍA POR MEDIOS DE CONTRASTE Y AMINOGLUCOSIDOS

Capítulo

22

NEFROPATÍA POR MEDIOS DE CONTRASTE Y AMINOGLUCOSIDOS

NEFROPATÍA POR MEDIOS DE CONTRASTE Y AMINOGLUCOSIDOS

Marcelo Aguirre Caicedo, MD

Internista Universidad de Caldas

Nefrólogo Universidad Pontificia Bolivariana

Epidemiólogo Fundación Universitaria

del Area Andina

*Internista - Nefrólogo Hospital San Francisco de Asís
Quibdó - Chocó*

INTRODUCCION

Muchas son las características que convierten a los riñones en estructuras particularmente vulnerables a la acción de fármacos y toxinas. Propiedades tales como el pH urinario, la función de filtrado que exponen al parénquima renal a un contacto estrecho con estas sustancias y el alto flujo sanguíneo del que son tributario (es el órgano que recibe mayor irrigación por gramo de tejido), además, de ser la principal vía de eliminación de fármacos y de sus metabolitos, explican de manera convincente dicha susceptibilidad a la injuria.

La injuria renal secundaria a la exposición de medios de contraste y a aminoglucósidos son ejemplos representativos de nefrotoxicidad, convirtiéndose en condiciones clínicas frecuente a nivel intrahospitalario. En el presente texto haremos un análisis sobre algunos aspectos fisiopatológicos, factores de riesgo, curso clínico y estrategias preventivas relacionadas con estas dos entidades clinicopatológicas.

NEFROPATÍA POR MEDIOS DE CONTRASTE

DEFINICION

Se trata de un desorden iatrogénico consistente en un aumento absoluto (>0.5 mg) o relativo ($>25\%$) de la creatinina sérica comparado con el basal, que ocurre dentro de las 24 – 48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de Injuria Renal aguda.

EPIDEMIOLOGIA

La nefropatía por medio de contraste ocupa el tercer puesto como causa de injuria renal aguda en pacientes hospitalizados. La prevalencia en el grupo de pacientes con factores de riesgo oscila alrededor del 12% y el 26% en tanto los pacientes sin factores de riesgo es solo del 3.3%.

Aproximadamente el 0.44 al 0.8% de los pacientes expuestos a un medio de contraste requerirán de terapia de reemplazo renal con diálisis, mientras que entre un 5 al 10% de los que ya tienen una nefropatía previamente instaurada a la exposición del medio yodado, requerirán diálisis de manera transitoria y menos del 1% de forma definitiva.

MEDIOS DE CONTRASTE

Los medios de contraste se clasifican como hipo, iso o hiperosmolares, según posean una osmolaridad menor, igual o mayor respectivamente en relación con la del plasma. De igual forma pueden clasificarse como

iónico o no iónicos con base en su potencial de disociación. Dentro del grupo de los medios de contraste iónicos o de alta osmolaridad (1500 - 800 mosmol/kg) se encuentra el meglumine (diatrizoato, gadopentate, iodipamide, y el iothalamato), Diatrizoato y el iothalamato sódico. Los no iónicos o de baja osmolaridad (600-850 mosmol/Lt) incluyen el Gadoteridol, iohexol, ioversol, metrizamide y el iopamidol; en tanto que dentro del grupo de los isoosmolares (290 mosmol/kg) se incluye el iodixanol.

FISIOPATOLOGIA

Tres son los eventos fisiopatológicos claves que explican la nefropatía por medios de contraste: primero un efecto nefrotóxico directo, segundo isquemia medular y tercero estrés oxidativo. Las diferencias marcadas en la oxigenación entre la corteza y la medula hacen más propensa a esta última a sufrir los efectos de la isquemia. La inyección de medios de contraste puede reducir el flujo sanguíneo medular, disminuyendo así el contenido tisular de oxígeno e incrementando la agregabilidad de los eritrocitos. El imbalance entre sustancias biológicamente activas, vasoconstrictoras y vasodilatadoras, puede explicar el predominio de la vasoconstricción, sobre todo a nivel medular. Algunas sustancias vasoconstrictoras implicadas son la vasopresina, angiotensina II, dopamina, adenosina y la endotelina 1, en tanto que las vasodilatadoras, incluye el óxido nítrico y la prostaciclina. Una posible explicación a la generación de especies reactivas de oxígeno es la capacidad intrínseca que tienen la molécula de yodo y el ácido benzoico, constituyentes de los medios de contraste, para inducir su producción, subsecuentemente, estas moléculas pueden tener un efecto nefrotóxico directo sobre la membrana basal y el mesangio, e indirecto mediante la estimulación de la quimiotaxis.

FACTORES DE RIESGO

El mayor predictor de riesgo del deterioro de la tasa de filtración glomerular antes de la administración de un medio de contraste, es la función renal de base. La diabetes se presenta como el segundo factor en orden de importancia.

Otras condiciones clínicas como la falla cardíaca, se constituyen como un factor de riesgo independiente e incrementa ostensiblemente el riesgo en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica de base. De igual forma, edad avanzada, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio dentro de las 24 horas después de aplicado el contraste, inestabilidad hemodinámica y el uso de balón de contrapulsación aórtica durante el procedimiento percutáneo, son factores de riesgo importantes. Medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Iecas) y los anti-inflamatorios no esteroideos (Aines) podrían tener algunos efectos sobre la hemodinamia renal e incrementarían el riesgo de nefrotoxicidad.

Algunas características inherentes al medio de contraste e independientes del paciente son importantes

como factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. El uso de medios hipo o isoosmolar se ha asociado a una reducción de la incidencia de nefropatía en pacientes de alto riesgo, especialmente diabéticos. Tienen poca o nula ventaja cuando se les compara con los medios iónicos en pacientes con función renal normal (grupo de bajo riesgo). Sin embargo, muchos centros radiológicos eliminaron los medios de contraste hiperosmolares basados en la menor tolerabilidad y mayor hipersensibilidad hacia estos últimos. Otro aspecto importante como factor de riesgo, inherente al propio medio de contraste es el volumen infundido. Las dosis menores de 2 ml /kg son seguras. Dosis superiores se han asociado con un incremento en el riesgo de diálisis y de la Mortalidad intrahospitalaria; de igual forma, Independiente del volumen, la infusión del medio por segunda vez dentro de las 72 horas después de la primera aplicación, también se constituye como factor de riesgo

FACTORES PREDICTORES

La potencialidad de un individuo para desarrollar una nefropatía por medios de contraste, puede ser inferida con base en los factores de riesgo presentes antes de ser sometido al procedimiento en cuestión. Con base en esta apreciación Mehran et al, idearon el siguiente sistema de puntuación que permite predecir el riesgo de reducción de la tasa de filtración glomerular después de ser expuesto al medio.

Predicción del riesgo de reducción de la filtración glomerular después de un procedimiento percutáneo coronario.	
Factor de riesgo	Puntaje
Presión sistólica <80 mm Hg por mas de 1 hora	5
Soporte inotropico	
Uso de balón de contrapulsación	5
Falla cardíaca (NYHA III O IV), Historia de edema pulmonar o ambos.	5
Edad ≥75 años	4
Anemia (Hto <39% para hombres o <36% para mujeres)	3
Diabetes	3
Volumen de medio de contraste	1 por cada 100 ml

Creatinina sérica mayor de 1.5 ○ Tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m2 SC	2, 40 to <60 ml/min/1.73 m2 4, 20 to 39 ml/min/1.73 m2 6, <20 ml/min/1.73 m2	
PUNTUACION		
Puntaje total	Riesgo de incremento de creatinina sérica mayor de 0.5 o del 25%	Riesgo de diálisis
≤5	7.5	0.04
6 to 10	14.0	0.12
11 to 15	26.1	1.09
≥16	57.3	12.6

CURSO CLINICO

La nefropatía por medios de contrastes generalmente se manifiesta como una injuria renal aguda no oligúrica. En la mayoría de los casos la alteración en la función renal es leve y transitoria; y se desarrolla usualmente dentro de las 24 a 48 horas después de la realización del estudio contrastado e inusualmente puede acompañarse de oliguria. En el 80% de los casos la elevación de azoados inicia en las primeras 24 horas. Típicamente el pico de elevación ocurre entre el segundo y tercer día y el retorno a los valores basales se presenta dentro de las 2 primeras semanas después de la exposición al medio.

ESTRATEGIAS DE PREVENCION

Existe una extensa lista de estrategias farmacológicas que se han utilizado con el objetivo de prevenir la nefropatía en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos radiológicos. Algunas de estas han procurado la inhibición de la vasoconstricción renal como la Teofilina, nifedipina, captopril, bajas dosis de dopamina, fenoldopan (agonista dopaminérgico receptor D1), antagonistas del receptor de endotelina, péptido natriurético auricular, MESNA (2-mercaptoetanesulfonato de sodio), Nebivolol y terlipresina. Otros con propiedades antioxidantes como el ácido ascórbico. Por otra parte, se han evaluado medidas basadas en técnicas de depuración extracorpóreas como la Hemofiltración profiláctica 8 horas previas y 24 horas post-aplicación del medio de contraste y la hemodiálisis profiláctica post uso del me-

dio para removerlo. Muchas de estas estrategias no han tenido el impacto esperado en la reducción de la incidencia de la nefropatía.

Los pacientes con función renal normal y sin factores de riesgo establecidos para nefropatía por medios de contraste en general no requieren intervenciones profilácticas antes del procedimiento. Si la tasa de filtración glomerular es <50 ml/min/1.73 m2, principalmente en combinación con otros factores de riesgo, se debe considerar la realización de otro tipo de imagen diagnóstica, o usar maniobras profilácticas.

La hidratación ha sido la estrategia profiláctica más utilizada en la prevención de la nefropatía por contraste. Muchos estudios han evidenciado una menor elevación de la creatinina, en paciente que recibieron protocolos de hidratación antes y después del procedimiento. Se compararon diferentes vías de administración (oral vs venosa), modalidades de aplicación (bolos vs infusión continua) y diferentes tipos de soluciones (salina al 0.45% vs salina normal al 0.9%). Estos datos realzan la importancia de la ruta de hidratación (endovenosa preferiblemente), el modo de administración (infusión continua) y el tipo de líquido a utilizar (solución salina normal al 0.9%). La evidencia actual soporta con la mayor significancia estadística el uso de la infusión IV de solución salina al 0.9% a 1cc/kg/hora, 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del medio de contraste, haciendo una vigilancia estricta del balance hídrico.

La hidratación con bicarbonato de sodio, antes y después del procedimiento, ha demostrado resultados contradictorios en diferentes estudios. No ha sido superior a la solución salina isotónica, pero tiene la ventaja de su rápida aplicación tan solo 1 hora antes del procedimiento en pacientes que lo requieren de urgencia.

Según datos derivados de modelos animales, la furosemida y el manitol, reducirían la severidad del daño en la falla renal aguda, gracias a su capacidad de mantener la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, además, de reducir el consumo de oxígeno y el transporte activo a nivel tubular. Sin embargo, los estudios clínicos han revelado efectos deletéreos sobre la función renal en pacientes con algún tipo de injuria renal aguda. Muchos ensayos clínicos encontraron una mayor incidencia de nefropatía en aquellos pacientes que recibieron manitol y furosemida con respecto a los que recibieron hidratación sola. El metaanálisis de Kellum et al. concluyó que hay un pobre poder estadístico que excluye cualquier efecto de la dopamina sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda o de necesidad de diálisis. Estos hallazgos nos indican que el uso rutinario del manitol, la furosemida y la dopamina en la prevención de la nefropatía por medios de contrastes debe ser eliminado.

Dado que las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres han sido implicados dentro de la fisiopatología de la nefropatía por contrastes, los agentes antioxidantes con capacidad de neutralizar estas moléculas, se han vislumbrado como una opción preventiva. La N-acetilcisteína, es quizá una de la molécula con la que más estudios clínicos se ha realizado. A la luz de la evidencia

con que contamos actualmente podríamos afirmar que los datos obtenidos de los diversos estudios, sobre la incidencia de nefropatía por contraste con esta medida profiláctica son insuficientes para establecer conclusiones sobre su eficacia y emitir recomendaciones, sin embargo, dado su bajo costo, disponibilidad y la relativa ausencia de efectos secundarios, su uso rutinario puede ser considerado, especialmente a dosis altas y en pacientes de alto riesgo.

Las técnicas de depuración extracorpórea como la hemodiálisis y la hamofiltración también han sido evaluadas. Estas técnicas han mostrado algún grado de beneficio. El diseño metodológico para la evaluación de esta estrategia preventiva ha evaluado la reducción de los valores de creatinina sérica como marcador de reducción de la nefropatía, lo que es un sesgo metodológico importante, ya que el procedimiento en si puede reducir esta sustancia, sin que se relacione de manera directa con la incidencia de nefropatía. Es claro que se requieren de más estudios, con mejores diseños metodológicos para obtener conclusiones al respecto.

La resonancia magnética nuclear se ha utilizado en los pacientes de alto riesgo, bajo la concepción del menor grado de nefrotoxicidad de los medios de contraste utilizados para la realización de la misma. Tradicionalmente el gadolinio a las dosis convencionales no ha sido implicado en la génesis de nefrotoxicidad. En general, en pacientes de alto riesgo que requieren imágenes vasculares, es preferible usar la resonancia magnética nuclear con gadolinio en lugar de la tomografía axial computarizada o angiografía con contraste, de igual forma, debe tenerse en cuenta que altas dosis (>0.3 mmol/Kg.), como la usadas en angiografía con sustracción digital pueden asociarse a nefrotoxicidad. Es importante además resaltar que la aplicación de gadolinio esta contraindicada en pacientes con tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/minuto, puesto que al prolongarse su vida media se deposita tisularmente generando fibrosis sistémica nefrogénica.

PRONOSTICO

La severidad de la nefropatía por medios de contraste puede variar de rango, desde una injuria renal aguda no oligúrica subclínica, hasta una falla renal que requiere diálisis transitoria o terapia de reemplazo renal permanente. Se ha reportado algún grado de daño residual en la función renal hasta en el 30% de los pacientes. La elevación de la creatinina se relaciona de manera directa con la mortalidad, siendo del 3.8% para pacientes con elevaciones entre 0.5–0.9 mg/dl, y del 68% cuando la elevación es >3.0 mg/dl. Comparado con los pacientes quienes no hacen nefropatía, los pacientes diabéticos presentan una mortalidad elevada (35.7% vs. 1.1%; $p < 0.05$). A un año la mortalidad se ha reportado en el 45.2% de los pacientes que requirieron diálisis y de 35.4% para quienes no la requirieron. A los 5 años la mortalidad es de 44.6% para aquellos que presentaron falla renal, en tanto que en quienes no la presentaron es del 14.5%.

CONCLUSIONES

La nefropatía por medios de contraste es una causa importante de injuria renal aguda en el ámbito intrahospitalario, constituyéndose en una carga importante de morbilidad y mortalidad, además de generar costos para los sistemas de salud. La detección temprana de los factores de riesgo, la identificación de los pacientes de alto riesgo y la instauración de medidas farmacológicas preventivas se consolida como estrategias de gran impacto en la reducción de la incidencia de la injuria renal secundaria a la exposición a medios de contraste.

Se han evaluado muchas estrategias farmacológicas para la prevención de la nefropatía por medios de contraste, sin embargo, se debe ser muy cuidadoso en la interpretación de estos datos y procurar utilizar solo aquellas medidas que han demostrado un impacto realmente significativo en la prevención de esta patología.

A la luz de la evidencia actual, las estrategias clínicas a considerar para la prevención de la nefropatía por medios de contrastes son las siguientes:

IDENTIFICAR LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO

1. Valoración previa al procedimiento de los niveles de creatinina, medicación (Aines, IECAS, Metformina) y comorbilidades (edad avanzada, disfunción ventricular izquierda, Diabetes Mellitus).
2. Identificar pacientes con tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1.73m² o creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dl.
3. Evitar en lo posible el uso de medios de contraste en pacientes de alto riesgo.
4. Si se presenta elevación reciente de la creatinina, esperar nivelación.
5. Posponer estudios no urgentes:
 - 24 horas post Infarto del miocardio.
 - 48 horas si hubo exposición previa a medios de contraste.
 - 72 horas hay exposición en pacientes con DM o ERC.

HIDRATACION Y TERAPIA FARMACOLOGICA

Hidratación intravenosa con solución salina al 0.9% a razón de 1 ml/kg /hora, iniciando 12 horas antes del procedimiento. Continuar hasta por lo menos 12 horas después de la administración del medio de contraste (se debe tener precaución en pacientes con falla cardíaca, injuria renal oligúrica y sobrecarga de volumen).

N-acetilcisteína 1200 mg vía oral cada 8 horas por 3 dosis 24 horas antes del procedimiento, continuar por lo menos 24 horas después del mismo. Usar medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad o Isoosmola-

res en lo posible. Si el procedimiento se requiere con urgencia optar por bicarbonato IV asociado a N-acetilcisteína IV. No se recomienda el uso de manitol, dopamina, furosemida como medida profiláctica, tampoco la utilización de hemodiálisis o hemofiltración con este mismo fin. Evitar la deshidratación, depleción de volumen y agresiva administración de diuréticos. Limitar en lo máximo posible el volumen de medio administrado (principalmente en pacientes de alto riesgo) y estudios repetitivos antes de 48 horas.

NEFROPATÍA POR AMINOGLUCOSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos bactericidas y de espectro reducido, con actividad frente a bacilos aerobios gramnegativos, y permanecen como una clase de antimicrobianos de uso habitual y eficaz en la práctica clínica. Su estructura química se corresponde a aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol), por lo tanto, desde el punto de vista de su estructura química su nombre deberían designarse como aminoglucósidos aminociclitoles. En lo que respecta a su eliminación todos los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular sin alteración metabólica previa. Más del 90% de la dosis administrada se recupera sin modificar en la orina durante las primeras 24 h, el resto es lentamente reciclado en la luz tubular y puede ser detectado en la orina durante un tiempo superior a 20 días. Gentamicina, tobramicina y netilmicina alcanzan concentraciones urinarias de 100 y 300 mcg/ml tras dosis intramuscular de 1 mg/kg e intravenosa de 2 mg/kg, respectivamente. Tras una dosis de 7,5 mg/kg de amikacina, por vía intramuscular o intravenosa, la concentración urinaria llega hasta 700-800 mcg/ml.

DEFINICIÓN

La nefropatía por aminoglucósidos consiste en una lesión renal aguda debida de manera predominante a necrosis tubular aguda secundaria al uso de estos compuestos. Estudio recientes evidencian compromiso vascular y mesangial dentro de la fisiopatología de esta entidad clinicopatológica.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefrotoxicidad por estos agentes terapéuticos tiene una incidencia alta en pacientes hospitalizados y dependiendo de su definición, oscila entre 7 y 36% de los pacientes quienes los reciben. Está incidencia aumenta con la duración del tratamiento hasta 50% cuando es mayor a 14 días.

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos está íntimamente relacionada con la extensión de

la acumulación del antibiótico en la corteza. El número de grupos amino catiónicos por cada molécula es importante en la nefrotoxicidad, siendo directamente proporcional al número de estos, puesto que son los que permiten la interacción con los receptores de carga negativa en las membranas. Es así como la Neomicina (6 grupos amino catiónicos) produce la mayor lesión renal y la Estreptomycin (3) produce la menor; la Gentamicina, tobramicina (5) y amikacina (4) tienen una toxicidad intermedia. Los fosfolípidos constituyentes de la membrana celular del epitelio renal, han sido considerados como el sitio de unión de los aminoglucósidos.

La injuria tubular clásicamente se ha implicado en la génesis de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, nueva evidencia implica la activación del reflejo túbuloglomerular, vasoconstricción renal y la contracción mesangial como participantes en su fisiopatología. Factores con propiedades constrictoras para la vasculatura y el mesangio son producidos por las celulas tubulares y el mesangio vascular. Estos incluyen especies reactivas de oxígeno, factor activador de plaquetas, angiotensina II y la endotelina 1.

Se ha identificado la megalina (un receptor endocítico gigante), molécula que abunda en la porción apical de las células del túbulo proximal renal como una molécula implicada en la fisiopatología de la nefropatía por aminoglucósidos. La megalina constituye una importante vía para el aclaramiento de moléculas de proteínas de bajo peso molecular plasmáticas del filtrado glomerular a través de endocitosis. Utilizando un bloqueador del receptor de megalina se logra atenuar hasta en un 20% la reducción de la filtración glomerular inducida por aminoglucósidos. Ratones con deficiencia genética de esta proteína son menos susceptibles a sufrir nefropatía por aminoglucósidos.

Los lisosomas sirven de lugar de almacenamiento para diversas sustancias. Así, los aminoglucósidos se unen a la membrana apical de las células del túbulo proximal por interacciones de carga y se transportan a través de ella por pinocitosis concentrándose en los lisosomas. Los aminoglucósidos, modifican sus propiedades biofísicas alterando la permeabilidad de su membrana y estimulando la agregación de membranas. Esto ocasiona la liberación de las enzimas lisosomales (inhibe la síntesis de proteínas y activa enzimas proteolíticas como la Cathepsina B y L), produciéndose fosfolipidosis, destrucción del lisosoma y subsecuentemente necrosis celular. De igual forma, la gentamicina induce incrementos en los niveles intracelulares de calcio en las células de los túbulos renales proximales aislados, previo al desarrollo de deterioro funcional, sugiriendo que el calcio puede desempeñar un papel similar al que tiene en la injuria isquémica.

Estudios en humanos han mostrado que la administración de la dosis requerida para 24 horas del aminoglucósido en una sola dosis intravenosa y diluida en 100 cc de solución salina para pasar en una hora (dosis de consolidación), tiene un buen efecto antimicrobiano durante 24 horas (efecto postantibiótico), y es menos nefrotóxica que si se administra en dosis fraccionadas. La disminución en la nefrotoxicidad en una sola dosis se

debe a que el mecanismo de reabsorción a nivel tubular es saturable, por lo que se disminuye la recaptación a nivel celular del fármaco. El almacenamiento del aminoglicósido puede durar hasta 28 días después de la administración de una sola dosis.

FACTORES DE RIESGO.

Los factores determinantes de riesgo de nefrotoxicidad están relacionados con aspectos del individuo y del propio fármaco, los más importantes son

1. Duración del tratamiento e isquemia renal concomitante: El desarrollo de injuria renal requiere de al menos 7 días de tratamiento. En presencia de isquemia se puede presentar entre 1-2 días de tratamiento.
2. Dosis: El riesgo es mayor en pacientes que reciben dosis divididas y que tienen niveles plasmático pico >10ug/dl. La concentración mínima efectiva terapéutica es 5ug/dl en dosis dividida (estrecho rango terapéutico).
3. Sepsis y Endotoxinas (aumentan la cantidad del fármaco en los túbulos).
4. Uso concomitante de otras nefrotóxicas.
5. Depleción de volumen (isquemia).
6. Enfermedad hepática: En cirrosis avanzada hay disminución de la perfusión renal, además, la Ictericia obstructiva aumenta el riesgo de toxicidad por aminoglicósidos.

Factores de riesgo para nefrotoxicidad por aminoglicósidos
Tratamiento prolongado (>10 días)
Depleción de volumen
Dosis total alta
Terapia con aminoglicósidos reciente
Sepsis
Enfermedad renal preexistente
Hipocaliemia
Acidosis metabólica
Paciente anciano
Combinación con cefalosporinas (Cefalotina principalmente)
Gentamicina>amikacina>tobramicina

CURSO CLÍNICO

La nefrotoxicidad por aminoglicósidos se expresa clínicamente en forma de una injuria renal no oligúrica, con un aumento gradual de la creatinina sérica y disminución paulatina de la osmolaridad urinaria. Muchos pacientes con necrosis tubular aguda secundaria a aminoglicósidos no son oligúricos, lo que refleja una alteración en la capacidad de concentración en la orina, posiblemente por un efecto antagónico del amino glucósido

sobre la hormona antidiurética. El sedimento urinario puede tener Cilindros epiteliales, y el FENa>1%. Por regla general el compromiso se hace evidente clínicamente (elevación de los niveles de creatinina) entre el séptimo y el décimo día una vez iniciado el tratamiento. La lesión tubular es reversible y en algunos pacientes se produce recuperación de la función renal a pesar de continuar la administración del aminoglicósido, siendo muy rara la necesidad de diálisis.

TRATAMIENTO

La primera conducta a tomar es la suspensión del aminoglicósido, a la vez que se debe optimizar el manejo de líquidos y de electrolitos. La creatinina sérica generalmente retorna a su nivel basal dentro de los 21 días después de la suspensión del aminoglicósidos, esta resolución puede retrasarse en pacientes con hipovolemia, sepsis y estado hipercatabólico. El compromiso tubulointerstitial es poco común en la nefrotoxicidad por aminoglicósido, pero puede ocurrir por una reacción de hipersensibilidad y con la aplicación de las primeras dosis.

PREVENCIÓN

Entre las diversas sustancias investigadas para reducir la nefrotoxicidad mediada por aminoglicósidos, la mayoría ha quedado en un nivel especulativo. La estrategia terapéutica que ha mostrado mejores resultados en la reducción de la incidencia de nefropatía asociada al uso de aminoglicósidos, ha sido su administración en una sola dosis diaria en lugar de dosis múltiples. Por otra parte, la nefrotoxicidad aparece más frecuentemente cuando los aminoglicósidos se administran durante las horas de reposo nocturno, quizás en relación con la menor ingesta alimentaría.

Algunas estrategias que propenden por la reducción o prevención de la acumulación del antibiótico en el parénquima renal incluyen: compuestos polianiónicos como el dextran sulfato y el hexasulfato de inositol, compuestos ácidos como la Piperacilina, latamoxef-moxalactam, fosfomicina y el Piridoxal fosfato. Otros compuestos han demostrado una reducción en la afinidad del aminoglicósido por la membrana tubular como el bicarbonato de sodio, calcio (o la vitamina D para inducir hipercalcemia), lisina y la fleroxacina. Otras estrategias incluyen sustancias que previenen o disminuyen la inhibición de la fosfolipasa lisosomal como el ácido Poliaspartico, la daptomicina y el torbafilline. Antioxidantes como la deferoxamina, Metimazol, vitamina E mas selenio, vitamina C, ácido lipoi-co y la tetrametilpirazina también han sido evaluados. La deoxicortisona más solución salina, los calcioantagonistas y los antagonistas de la activación plaquetaria se han utilizado con base en sus propiedades para revertir los cambios glomerulares asociados a los aminoglicósidos. Finalmente por sus propiedades regenerativas el ulinastatin, el factor 2 de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento epidérmico similar a la heparina han sido incluidos en algunos estudios.

REFERENCIAS

- AGUIRRE M.;** *Nefropatía por medios de contraste.* *Acta Med Colomb* 2007; 32: 68-79.
- GOLDENBERG I, MATETZKY S.;** *Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies.* *CMAJ* 2005;172(11):1461-71.
- BARRETT BJ, PARFREY PS.;** *Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium.* *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
- MEHRAN R, AYMONG ED, NIKOLSKY E, ET AL.;** *A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation.* *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
- MCCULLOUGH PA, SS SANDEEP.;** *Contrast-Induced Nephropathy.* *Crit Care Clin* 21 (2005) 261– 280.
- ASPELIN P, AUBRY P, FRANSSON SG, ET AL.;** *Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography.* *N Engl J Med* 2003, 348:491–499.
- MARENZI G, ASSANELLI E, MARANA I.;** *N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty.* *N Engl J Med* 2006;354:2773-82.
- MEIER P, T KO D, TAMURA A.;** *Tamhane U and Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis.* *BMC Medicine* 2009, 7:23.
- ZOUNGAS S, NINOMIYA T, HUXLEY R AND CASS A.;** *Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy.* *Ann Intern Med.* 2009 Nov 3;151(9):631-8.
- PERAZELLA MA, REILLY RF.;** *Imaging patients with kidney disease: how do we approach contrast-related toxicity?* *Am J Med Sci.* 2011 Mar;341(3):215-21.
- SCHMITZ C, HILPERT J, JACOBSEN C.;** *Megalín Deficiency Offers Protection from Renal Aminoglycoside Accumulation*.* *The Jour of biolog chem* 277, No. 1, Issue of January 4, pp. 618–622, 2002.
- ROUGIER F, CLAUDE D, MAURIN M, MAIRE P.;** *Aminoglycoside Nephrotoxicity.* *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, Volume 4, Number 2, June 2004, pp. 153-162(10).
- WILAND P, SZECHCINSKI J.;** *Proximal tubule damage in patients treated with gentamicin or amikacin.* *Pol J pHarmacol.* 2003 Jul-Aug;55(4):631-7
- LOPEZ-NOVOA JM, QUIROS Y, VICENTE L;** *Morales AL, Lopez-Hernandez FJ. New Insights into the Mechanism of Aminoglycoside Nephrotoxicity* *Kidney Int.* 2011;79 (1):33-45.