

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 9

## Capítulo 9: Nefrotoxicidad por fármacos

### Chapter 9: Drug nephrotoxicity

Marina Papaginovic<sup>1</sup>, Guillermo Rosa Diez<sup>2</sup>, Sonia Butto<sup>3</sup>, Claudio González<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médico especialista en Nefrología y Medio Interno, Magíster en Efectividad Clínica (UBA), Doctor en Ciencias de la Salud (Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires), Director del Curso de especialista en Nefrología (UBA, sede Hospital Italiano de Buenos Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Profesor Titular de Farmacología, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Director de la Maestría en Diabetes, Universidad Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Marina Papaginovic

E-mail: mmplderodriguez@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (54-62)

La nefrotoxicidad inducida por fármacos, también denominada enfermedad renal inducida por fármacos (ERIF), afecta entre el 14% y el 26% de los pacientes adultos y al 16% de los pacientes pediátricos. Sin embargo, la incidencia de ERIF puede llegar al 66%. Entre los adultos mayores la incidencia es mayor, puesto que estos se caracterizan por presentar múltiples enfermedades, la polifarmacia y, por lo tanto, están sujetos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos que pueden dañar los riñones. La disfunción renal suele ser reversible al suspender el fármaco causante; sin embargo, puede producir daño estructural irreversible. La nefrotoxicidad se manifiesta en un amplio espectro, reflejando daño en diferentes segmentos de la nefrona, incluidos los segmentos glomerulares y tubulares<sup>1</sup>.

#### Definición de nefrotoxicidad inducida por fármacos

La ERIF se define como cualquier daño renal causado directa o indirectamente por medicamentos que altera su función. Se clasifica según el mecanismo causante o el tiempo de evolución.

La ERIF aguda se reconoce como un aumento de 0,5 mg/dl o del 50% el valor de la creatinina sé-

rica, durante un período de 24 a 72 h, después de un mínimo de exposición al fármaco de 24 a 48 h<sup>2</sup>.

Según el curso temporal y la duración de la disfunción renal, Mehta et al. propusieron clasificar clínicamente la nefrotoxicidad relacionada con los fármacos en aguda (1 a 7 días), subaguda (8 a 90 días) y crónica (persistencia más de 90 días con desarrollo de ERC)<sup>3</sup>.

Estas categorías se adaptaron de los modelos conceptuales propuestos por la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) para la enfermedad renal aguda (ERA). La lesión del riñón más allá de los 7 días, pero menos de 90 días, refleja una lesión subaguda similar conceptualmente a la ERA propuesta por KDIGO<sup>4</sup>.

#### Características de la nefrotoxicidad

Se distinguen varios mecanismos de nefrotoxicidad relacionada con los fármacos: 1) inflamatorios e inmunitarios, que conducen a glomerulonefritis o nefritis intersticial aguda o crónica; 2) hemodinámico intraglomerular que desencadena una lesión renal aguda; 3) toxicidad de las células tubulares con riesgo de necrosis tubular aguda; 4) nefropatía por cristales; 5) por rabdomiólisis 6) microangiopatía trombótica (Tabla)<sup>5</sup>.

Nefrotoxicidad	Clase de droga	Ejemplos de drogas
Lesión renal aguda	Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Analgésicos no opioides	Acetaminofeno, aspirina
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Benazepril, enalapril, lisinopril
	Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II (bloqueadores; BRA)	Losartán, valsartán
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
Necrosis tubular aguda (toxicidad tubular)	Analgésicos no opioides	Paracetamol
	Antimicrobianos	Aminoglucósidos, anfotericina B, tetraciclina
	Antirretrovirales	Adefovir, cidofovir, tenofovir
	Bifosfonatos	Pamidronato, ibandronato, alendronato
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
	Contraste	Gadolinio, iohexol
	Misceláneas	Acetazolamida, cisplatino, pentamidina
Glomerulonefritis	Misceláneas	Interferón alfa, hidralazina, litio, penicilina G, propiltiouracilo
Nefritis intersticial aguda	Drogas biológicas	Bevacizumab, inhibidores de la tirosina quinasa (sorafenib, sunitanib)
	Antimicrobianos	Betalactámicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, rifampicina, vancomicina, sulfonamidas
	Medicamentos antiepilépticos	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina
	Antivirales	Aciclovir, indinavir
	Diuréticos	Furosemida, tiazidas
	Antagonistas de histamina-2	Ranitidina, famotidina
	AINE	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol
	Misceláneas	Alopurinol
Nefritis intersticial crónica	Analgésicos no opioides	Acetaminofén, aspirina
	AINE	Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
	Hierbas chinas	Ácido aristocólico
	Misceláneas	Litio
Nefropatía por cristales	Antimicrobianos	Ampicilina, ciprofloxacina, sulfonamidas, triamtereno
	Antivirales	Aciclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir
	Misceláneas	Metotrexato, fosfatos
Rabdomiólisis	Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina, doxepina
	Antihistamínicos	Difenhidramina, clorfenamina, prometazina
	Antipsicóticos	Fenotiazinas: clorpromazina, flufenazina, butirofenonas y haloperidol
	Corticoides	Dexametasona, triamcinolona
	Diuréticos	Furosemida, tiazidas
	Anestésicos inhalatorios y relajantes musculares	Fluranos, succinilcolina
	Agentes psicoactivos	Cocaína, metanfetamina, cafeína, morfina
	Sedantes y antiepilépticos	Benzodiazepinas, barbitúricos, fenitoína
	Estatinas	Lovastatina, simvastatina, pravastatina
	Misceláneas	Litio, simpaticomiméticos
Microangiopatía trombótica	Antiplaquetarios	Clopidogrel, ticlopidina
	Misceláneas	Amitriptilina, ciclosporina, mitomicina C, quinina

Adaptada de referencia 5.

**Tabla:** Mecanismos de nefrotoxicidad.

## Contrastes yodados

La lesión renal aguda atribuida a la administración de contraste yodado se denomina nefropatía inducida por contraste (NIC). Los pacientes de "riesgo" son los que presentan:

- TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con proteinuria significativa (definida como albuminuria >300 mg/día, que corresponde a proteinuria >500 mg/día).

- TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y comorbilidades como DM, IC, insuficiencia hepática o mieloma múltiple.

- TFGe <45 ml/min/1,73/m<sup>2</sup> incluso en ausencia de proteinuria o cualquier otra comorbilidad.

Los pacientes de "alto riesgo" son los que presentan:

- TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con proteinuria y DM u otras comorbilidades o todos los pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas de la NIC incluyen: aumento de la creatinina sérica dentro de las 24 a 48 h posteriores a la exposición del contraste yodado, y que suele ser leve y sin oliguria. Pueden desarrollar oliguria pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA) grave y aquellos con ERC de moderada a grave al inicio del estudio.

El diagnóstico diferencial incluye: la enfermedad renal ateroembólica, necrosis tubular aguda (NTA) isquémica, nefritis intersticial aguda y cambios prerrenales causados por la adición o ajustes de dosis de diuréticos e IECA o BRA en el período poscontraste<sup>6</sup>.

La prevención incluye las siguientes medidas:

- Considerar la necesidad del uso del contraste yodado (riesgo/beneficio).

- Uso de iodixanol o agentes no iónicos de baja osmolalidad, como iopamidol o ioversol, en lugar de iohexol (Grado 1B), usando la dosis más baja de contraste y evitar estudios frecuentes (no menos de 48 h de diferencia).

- Evitar la depleción de volumen y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- Para los pacientes de mayor riesgo, expansión de volumen con líquidos intravenosos antes y durante varias horas después de la administración del contraste (Grado 1B).

- Para los pacientes en riesgo, en ausencia de contraindicaciones para la expansión de volumen, líquidos intravenosos antes y durante varias horas después de la administración del contraste (Grado 2C).

Se recomienda la expansión con solución salina isotónica en lugar de bicarbonato para prevenir la asociación de contraste a ERA (Grado 1B). El bicarbo-

nato no proporciona beneficio adicional a la solución salina, es necesario combinarlo y es más costoso.

- Ambulatorios, 3 ml/kg durante 1 hora antes del procedimiento y de 1 a 1,5 ml/kg/hora durante y de 4 a 6 h después del procedimiento, con la administración de al menos 6 ml/kg después del procedimiento, independientemente del tipo de líquido.

- Hospitalizados, 1 ml/kg/h durante 6 a 12 h antes, en el transcurso y después del procedimiento.

Suspender iSLGT2 y metformina 24 h antes y hasta 24 h después del procedimiento de contraste<sup>4,6,7</sup>.

## Lesión renal aguda por cristales inducida por fosfato

La preparación intestinal para la realización de estudios endoscópicos se realiza con drogas catárticas con fosfato de sodio (FSO) o polietilenglicol (PEG).

Se ha descrito la nefropatía por fosfatos que genera IRA por depósitos de cristales y la posibilidad de evolucionar a la ERC.

La incidencia de IRA después de la preparación con FSO es de 1 a 4% en la población general.

El FSO induce un aumento transitorio en los niveles séricos de fósforo, sodio y cloro, mientras que disminuye las concentraciones séricas de calcio y potasio. La hiperfosfatemia puede deberse a dosis excesivas y/o repetidas, aumento de la absorción intestinal o alteración de la excreción renal. La absorción intestinal se ve facilitada por una alteración del peristaltismo intestinal que prolonga la retención de estas sustancias en la luz intestinal<sup>7,8</sup>.

Una dosis única de 45 ml de FSO contiene 5,8 g de fósforo elemental, generalmente se administran 1 a 2 dosis separadas por 10 a 12 h antes de la colonoscopia. La excreción se produce mediante filtración glomerular y reabsorción tubular, principalmente en el túbulo proximal. En el caso de una gran carga de fosfato, la rápida regulación negativa de la reabsorción proximal conduce a un aumento del suministro de fosfato a la nefrona distal.

Esta respuesta fisiopatológica normal, en combinación con una pérdida de volumen por la diarrea inducida por FSO, conduce a un aumento del fosfato de calcio en el túbulo distal, produciendo cristales de fosfato de calcio<sup>10,11</sup>.

Cuando la orina está sobresaturada y los factores amortiguadores como el pH, el citrato y el pirofosfato se ven superados, la excreción renal de fósforo se ve comprometida y se produce la cristalización. El daño tubular producido por la liberación de especies reactivas de oxígeno cuando los

cristales de fosfato de calcio se unen a las células epiteliales tubulares, es la vía principal que conduce a una excreción renal alterada.

Los factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda por fosfatos incluyen: edad avanzada, sexo femenino, ERC, deshidratación, tratamiento con diuréticos, diarrea y, en menor medida, DM y el uso de fármacos como AINE, IECA y BRA<sup>12,13</sup>.

Diversos estudios examinaron la incidencia de IRA o ERC después del uso de FSO. El mayor fue un análisis de cohorte observacional de 9.799 pacientes. La IRA (estimada como el aumento del 50% en la creatinina sérica dentro del año posterior a la colonoscopia) se produjo en el 1,29% de los 6.432 pacientes que recibieron FSO, y en el 0,92% de los 3.367 pacientes que recibieron PEG. Este y otros estudios establecieron que los factores de riesgo para nefropatía por fosfatos son similares a los factores de riesgo de IRA de otras causas<sup>14,15,16</sup>.

### Manejo de la nefropatía aguda por fosfato

Se basa en el tratamiento agudo y la prevención. Corregir la hiperfosfatemia y la hipercalcemia es la clave. En aquellos que presentan un curso insidioso y síntomas inespecíficos, la biopsia renal es importante para el diagnóstico. Recomendamos evitar el FSO en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, comorbilidades, ingesta concomitante de IECA, AINE, inhibidores de SGLT-2 (iSGLT2) y diuréticos.

### Recomendaciones

- Minimizar la dosis de FSO oral.
- Aumentar el intervalo entre dosis orales de FSO.
- Administrar líquidos antes del FSO oral (para evitar la depleción de volumen).
- Minimizar los riesgos renales del FSO oral.
- Hidratación intravenosa con solución salina isotónica durante y después del procedimiento.
- Realizar exámenes de laboratorio pre y pos procedimiento de los parámetros básicos de funcionalidad renal.
- De ser posible, utilizar otro tipo de catárticos como PEG o combinarlos con el fin de reducir la dosis de FSO a valor igual o menor de 45 ml.

Es importante considerar que en la actualidad no hay evidencia documentada de la interacción entre el FSO y los nuevos fármacos utilizados para el tratamiento de la DM como los iSGLT-2 o agonistas del receptor de *glucagon like peptide 1* (AR-GLP1), sin embargo su uso abarca poblaciones que tienen riesgo aumentado de presentar lesión aguda por

fosfatos por padecer un mayor número de factores de riesgo predisponente a la misma<sup>17</sup>.

### Insuficiencia renal asociada a inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden ser un factor de riesgo de ERC, potencialmente mediada por una IRA recurrente<sup>18</sup>, así como nefritis intersticial aguda (NIA); también esta descrita insuficiencia renal crónica en diferente porcentaje según la población estudiada<sup>19</sup>.

Se estima que es la tercera causa de IRA en pacientes hospitalizados. En el Registro Español de Glomerulonefritis, el porcentaje de biopsias que cumple este diagnóstico aumentó del 3,6% al 10,5% en la última década, con un incremento más pronunciado en la población anciana (del 1,6% al 12,3%). Al parecer, ese aumento está relacionado con el uso generalizado de antibióticos, IBP y AINE<sup>20</sup>.

Existen varios estudios que informan sobre el aumento del NIA y su relación con distintas drogas. Valluri et al. informaron que los antibióticos y los IBP fueron las causas más frecuentes de NIA-ID en su cohorte (35%), seguido por los AINE (20%)<sup>21</sup>.

Recientemente Fernández-Juárez et al. informaron que los fármacos más frecuentemente asociados a NIA fueron los AINE (27%), seguidos de los antibióticos (22%) y los IBP (4%)<sup>22</sup>.

La hipomagnesemia causada por IBP también se considera uno de los posibles predictores de la disminución de la función renal e IRA.

El intervalo entre el consumo del fármaco y la aparición de la NIA oscila entre 1 semana y 9 meses.

La gravedad de la IRA en la NIA inducida por IBP puede ser menor en comparación con otros fármacos como los antibióticos, pero la probabilidad de recuperación también es menor<sup>21</sup>. Esto podría explicarse por la mayor duración del tratamiento y la consiguiente mayor exposición al fármaco. Estas características dibujan una lesión renal que resulta difícil en su diagnóstico y cuya expresión clínica sería más compatible con ERC que con episodios de fracaso renal agudo. Estudios recientes se han centrado en analizar el efecto de los IBP sobre la función renal a largo plazo y los resultados sugirieron que el omeprazol podría estar asociado con un mayor riesgo de ERC<sup>23</sup>.

Los síntomas relacionados con la NIA pueden ser inespecíficos e incluyen malestar, náuseas y vómitos, sin embargo, en muchos pacientes se presentan en forma asintomática. La tríada clásica, compuesta por fiebre, erupción cutánea y eo-

sinofilia, está presente en el 10% de los casos<sup>24</sup>. Debemos considerar que existen otras alteraciones de la función renal entre las que se encuentra la proteinuria tubular y el síndrome nefrótico, además de jerarquizar que en la actualidad los tres principales medicamentos (antibióticos, AINE e IBP) representaron entre el 80% y el 90% de los casos notificados nefritis intersticial<sup>25</sup>.

### Tratamiento

La suspensión del fármaco es la base del tratamiento. Cuando no hay evidencia de recuperación de la función renal después de 5 a 7 días desde su interrupción, muchos estudios apoyan el tratamiento con esteroides; el fundamento es que su uso temprano reduciría los infiltrados inflamatorios del intersticio renal, previniendo el riesgo de fibrosis posterior.

Clarkson et al. publicaron un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes diagnosticados con NIA (92% NIA-ID), aunque los datos de seguimiento clínico solo estuvieron disponibles en 42 pacientes. No encontraron diferencias en la función renal a los 6 y 12 meses de seguimiento entre los pacientes tratados con esteroides (60%) y aquellos que recibieron tratamiento de apoyo (40%)<sup>26</sup>.

El Grupo de Nefritis Intersticial de Madrid estudió a 61 pacientes con NIA-ID mediante biopsia renal. La mayoría de los pacientes recibió corticosteroides (85%). Después de un seguimiento medio de 19 meses, la función renal mostró una mayor mejoría en los tratados con corticosteroides (creatinina sérica final 2,1 mg/dl, rango 0,7-12,7) en comparación con los no tratados (creatinina sérica final 3,7 mg/dl, rango 0,7-12,7;  $p < 0,05$ ), y el número de pacientes que requirió terapia de reemplazo renal fue significativamente menor (3,8% frente a 44,4%;  $p < 0,001$ ). Curiosamente, en este estudio hubo una correlación significativa entre el retraso en el inicio del tratamiento con esteroides después de la retirada del fármaco y la función renal final ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,005$ )<sup>27</sup>. Específicamente, el beneficio fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento temprano con esteroides, en particular durante la primera semana después de la suspensión del fármaco tóxico.

### Toxicidad por AINE

Aunque los AINE se han estudiado ampliamente, el alcance real de sus efectos adversos sigue siendo poco claro, resultando las principales limitaciones de su uso las alteraciones renales y gastrointestinales,

generando diversas anomalías de relevancia clínica. La seguridad cardiovascular del uso crónico de AINE (a dosis antiinflamatorias o analgésicas) es también motivo de controversia y preocupación.

Los AINE ejercen sus efectos clínicos (incluyendo los adversos), principalmente a través de la inhibición de ciclooxigenasas (COX), con la consecuente reducción en la síntesis de las prostaglandinas. Aunque existen algunas discusiones al respecto, los AINE inhibidores no selectivos de la COX parecen ejercer efectos nefrotóxicos de manera similar a lo que lo hacen los inhibidores selectivos de la COX-2 (que presentan, en cambio, menos efectos ulcero génicos a nivel gástrico), de modo que la sustitución de un inhibidor no selectivo por uno COX-2 selectivo ("coxib") no reduciría el riesgo de daño renal. Otros mecanismos pueden también asociarse al desarrollo de daño renal, incluyendo los inmunomediados.

Los efectos nefrotóxicos asociados al empleo de AINE pueden desarrollarse de manera aguda, o bien dar lugar a nefropatías crónicas; en ambas circunstancias, la presencia de DM opera como un factor de riesgo relevante junto con la edad, la presencia de enfermedades CV (incluyendo HTA), los antecedentes de deterioro de la función renal, el empleo conjunto de otros fármacos nefrotóxicos, la depleción de volumen, factores epigenéticos diversos, etc.<sup>28</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el daño renal inducido por AINE puede responder a efectos vasoconstrictores, efectos intrarrenales (daño tubular y/o alteración hemodinámica) o, más raramente, a mecanismos obstructivos tubulares, o una combinación de cualquiera de estos factores. Desde el punto de vista estrictamente patológico, se ha informado asociación entre el empleo de AINES con: a) glomerulopatías: cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, glomerulonefritis; b) nefritis intersticial: en sus formas aguda y crónica; c) daño tubular: en especial, cuando se combina con otros nefrotóxicos potentes o cuando se asocia a rabdomiólisis inducida por otros fármacos (estatinas, drogas de abuso, antidepresivos, neurolépticos, etc.)<sup>29</sup>.

Una forma común de nefrotoxicidad corresponde a la IRA, causada por la inhibición de la dilatación mediada por prostaglandinas de las arteriolas aferentes, como fuera mencionado, especialmente frente a pacientes con factores de riesgo aumentado como la edad, diabetes, enfermedad cardiovascular, disminución función renal, diurético, depleción volumen o su uso prolongado AINE<sup>30</sup>.

Una causa común de IRA es la presencia de NIA, cuya frecuencia varía según los diferentes estudios (algunos sugieren una frecuencia de entre un 10 y un 15% de los casos). A diferencia de lo que sucede con los antibióticos, la nefritis relacionada con los AINE a menudo se manifiesta en semanas o meses después del inicio del tratamiento y no se presenta con las manifestaciones alérgicas típicas (triada clásica fiebre, *rash*, y eosinofilia), lo que dificulta el diagnóstico clínico y aumenta la necesidad de una biopsia renal. Se observan alteraciones de la regulación agua y sodio generando edema e HTA, así como hiponatremia o hiperkalemia. El término “nefropatía por analgésicos” por lo general describe una nefritis tubulointersticial crónica causada por el consumo acumulado de cantidades elevadas de AINE a lo largo de los años. Suele presentarse deterioro de la función renal y proteinuria en rango no nefrótico. El sedimento no suele mostrar cambios relevantes. Los pacientes suelen presentar HTA y anemia. La nefrotoxicidad por “analgésico” es provocada a través de varios mecanismos indirectos que resultan de la alteración hemodinámica intraglomerular o los directos que más comúnmente se presentan como NIA, pero puede incluir en algunas ocasiones cambios mínimos, glomerulopatía o necrosis papilar<sup>31</sup> que puede resultar en una disminución progresiva de la TFGe. Otras drogas habitualmente consumidas por pacientes bajo tratamiento con AINE incrementan el riesgo de nefritis intersticial, como los bloqueadores de la bomba de protones (“prazoles”) que se emplean como antisecretores gástricos, aunque por mecanismos diferentes.

La NIA puede causar daño renal permanente debido a la inflamación tubulointersticial continua y la formación de fibrosis. Los estudios estiman que aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolla ERC después de NIA. De hecho, un estudio muestra que los pacientes con NIA perdieron una mediana de unos 10 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de TFGe desde el inicio hasta 6 meses después de la biopsia. Una mayor fibrosis intersticial se asocia con una menor recuperación de la función renal, mientras que una mayor inflamación intersticial se asocia con una mejor recuperación de la función renal y una mayor interrupción de la diálisis.

Los pacientes con DM, cánceres avanzados e infecciones graves pueden no ser candidatos para recibir corticosteroides debido a sus efectos adversos. Sin embargo, dado que la recuperación renal ocurre principalmente dentro del primer mes

después del diagnóstico, en aquellos pacientes que pueden recibirlos, pueden indicarse corticosteroides orales durante aproximadamente 4 a 6 semanas, con una disminución rápida si no se observa respuesta, o se observan efectos adversos relevantes. Además de estos fármacos, se han empleado agentes inmunosupresores como azatioprina y micofenolato de mofetilo, pero con resultados limitados<sup>32,33</sup>. En pacientes en los que fallaron los corticosteroides, se observó una recuperación parcial de la función renal en 8 de 10 pacientes con NIA tratados con infliximab<sup>34</sup>.

En otro estudio en ERC avanzada que no requirió terapia de reemplazo renal (TRR), se reveló que la exposición acumulativa a paracetamol y aspirina se asoció con un riesgo de ERC; lo mismo se pudo observar en estudios con pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de la COX-2<sup>35,36,37,38,39</sup>.

Existe evidencia de fuerza de elevada a moderada que sugiere que el empleo ocasional de AINE en pacientes que se encuentren en estadios 1 o 2 de ERC, a dosis adecuadas y por períodos menores o iguales a 5 días, puede ser aceptable en buena parte de los pacientes. En estos estadios, el desarrollo de IRA, hiperkalemia, hiponatremia, hipervolemia o progresión de la ERC no parece sustancialmente incrementado. Existe un riesgo ligeramente más alto que el verificado en la población general respecto del empeoramiento de la HTA, con cierta mayor dificultad para su control. Sin embargo, en pacientes que reciben fármacos inhibidores del SRAA o diuréticos, o se hallan expuestos a los factores de riesgo de nefrotoxicidad mencionados, debe ponderarse y monitorearse cuidadosamente su empleo. Esta cautela debe extenderse de manera creciente a lo largo de los estadios más avanzados de la ERC. De aquí en adelante, la evidencia disponible es de menor calidad. En pacientes en estadio 3 de ERC, se ha verificado un incremento del riesgo de IRA en pacientes de mayor edad, así como un aumento del riesgo de hiponatremia en pacientes con DM. En los estadios 4 y 5, los riesgos de IRA, hiperkalemia, hiponatremia, hipervolemia, empeoramiento en el control de la HTA o progresión de la ERC se elevan sustancialmente y de manera más profunda según avanza el deterioro de la función renal. El empleo de AINE por períodos mayores a los 5 días solo debe considerarse de manera muy cuidadosa y sobre bases individuales en pacientes con ERC. El conjunto de factores de riesgo que presente el paciente debe ponderarse de manera muy juiciosa

en los casos a seleccionar, y el monitoreo de la función renal debe ser la regla<sup>40</sup>.

La prevención de la nefrotoxicidad inducida por AINE debe tener en cuenta:

- Los factores de riesgo presentes en el paciente (teniendo en cuenta su proyección cuando la intención sea extender el tratamiento por más de 5 días).
- Ajuste de la dosis del AINE cuando sea necesario, incluyendo su discontinuación.
- Evitar combinaciones nefrotóxicas (cuando sea posible).
- Corregir factores que predisponen a la nefrotoxicidad antes del inicio de la administración del o los fármacos.
- Asegurar la hidratación adecuada antes y durante la exposición.
- Evitar la combinación de distintos AINE (p. ej., aspirina más paracetamol).
- Considerar el empleo de drogas no nefrotóxicas igualmente eficaces siempre que sea posible<sup>41</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78:743-750.
2. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2017; 18:124. doi: 10.1186/s12882-017-0536-3.
3. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88:226-234.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8-138.
5. Dobrek LA. Synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023 Jan 24;13(2):325.
6. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 2019 May 30; 380(22):2146-2155.
7. Chaudhari H, Mahendrakar S, Baskin SE, Reddi AS. Contrast-induced acute kidney injury: evidence in support of its existence and a review of its pathogenesis and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2022 Oct 11; 15:253-266.
8. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium. Precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):549-561.
9. Hsu HJ, Wu MS. Extreme hyperphosphatemia and hypocalcemic coma associated with phosphate enema. *Intern Med* 2008;47(7):643-646.
10. Schaefer M, Littrell E, Khan A, et al. Estimated GFR decline following sodium phosphate enemas versus polyethylene glycol for screening colonoscopy: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:609-616.
11. Markowitz GS, Bombardieri AS, Perazella MA. Phosphate enemas and GFR decline: it's premature to sound the alarm. *Kidney International* 2016;90:13-15.
12. Lochy S, Jacobs R, Honoré PM, et al. *Int J Nephrol and Renovasc Dis* 2013;16:6: 61-64
13. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, et al. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163(7):803-808
14. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76:1027-1034.
15. Hurst FP, Bohem EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3192-3198.
16. Steven M, Brunelli MD. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: A systematic review and metaanalysis. *Am J of Kidney Disease* 20095(3):448-456.
17. Alexander K Rocuts, Sushrut S Waikar, Mariam P Alexander, et al. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009;75:987-991.
18. Hart E, Dunn T, Feuerstein S, Jacobs D. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy* 2019;39(4): 443-453.
19. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm* 2023 Apr 8; 80(8):487-494.
20. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015 Feb;87(2):458-64.
21. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM* 2015 Jul;108(7):527-32.
22. Fernández-Juárez G, Pérez JV, Caravaca-Fontán F, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 Dec;13(12):1851-8.
23. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017 Mar;24(2):72-9.
24. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci* 1990 Jun; 299(6):392-410.
25. Sánchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernández-Jarez G. Facing the challenge of drug-induced acute interstitial nephritis. *Nephron* 2023;147(2):78-90.
26. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Nov;19(11):2778-83.
27. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008 Apr;73(8):940-946.
28. Teixeira Montezuma Sales G, Demarchi Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(1):S:82-S90.
29. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, et al. A Review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020 Nov;9(8):896-909.
30. Lim CC, Tan NC, Teo EPS, Kadir HBA, Kwek JL, Bee YM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults. A retrospective cohort study and external validation of a clinical risk model. *Drugs Aging* 2022 Jan;39(1):75-82.
31. Bakhriansyah M, Sovereign PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1355-1362.
32. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(8):1220-1233.
33. Fernández-Juárez G, Pérez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1851-1858.
34. Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, Tchakarova A, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. *Oncol Immunology* 2021;10:1877415.
35. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003;42(2):234-44.

36. Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989;9(5):403-12.
37. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(25):1675-9.
38. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345(25):1801-8.
39. Wang K, Li X. Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis. *Ann Transl Med* 2022 Dec;10(24):1388
40. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe? *Am J Kidney Dis* 2020 Oct;76(4):546-557.
41. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78(6):743-750.

---

## CONCLUSIONES FINALES DE LAS RECOMENDACIONES

Hemos redactado estas Recomendaciones luego de realizar una “Jornada de Nefropatía por Diabetes” en la que se dio gran relevancia al intercambio transdisciplinario entre diferentes especialidades (diabetólogos, nefrólogos, cardiólogos, endocrinólogos, nutricionistas, clínicos y bioquímicos) a fin de lograr plasmar el cambio de paradigma actual que nos llama a salir de la mirada “glucocéntrica” a una integración del paciente “cardio-reno-metabólica”, orientada a disminuir el riesgo de complicaciones y tratarlas en forma temprana.

Este cambio de mirada nos invita a conocer las indicaciones de los diferentes grupos de fármacos que debemos elegir para personas con DM y ERC (la inhibición del SRAA, los i-SGLT2 y los AR-GLP1), considerando el elevado riesgo cardiovascular de esta población para decidir el tratamiento adecuado de manera individualizada, centrados en el paciente, es decir, según sus características personales (obesidad, IC, enfermedad aterosclerótica cardiovascular, enfermedad renal, fragilidad, etc.).

Sin dudas el camino para el tratamiento de las patologías complejas y prevalentes es nutrirnos de colegas de diferentes especialidades e incorporar distintas asociaciones de tratamientos que han demostrado no solo enlentecer la progresión de la enfermedad, sino también sus complicaciones.

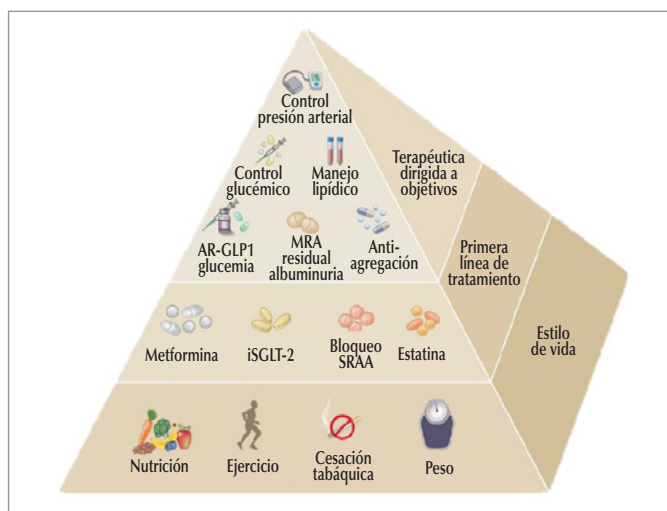
A través de la asociación entre diferentes grupos

farmacológicos, nuestro objetivo principal es alcanzar las metas consensuadas con el paciente para mejorar su calidad de vida y evitar interurrencias.

Las guías actuales (Figura) recomiendan que el tratamiento para una persona con DM y ERC debe incluir las medidas no farmacológicas que demostraron enlentecer la progresión. Dentro de las indicaciones farmacológicas de primera línea se deberá evaluar la posibilidad de indicar la inhibición del SRAA a la dosis máxima tolerada por el paciente, junto con un i-SGLT2 y metformina. Si no se alcanza el objetivo glucémico, la primera elección debería ser incorporar un AR-GLP1. Y si persiste la albuminuria, se podría agregar un antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo (finerenona), evaluando periódicamente si se alcanzaron los objetivos individualizados.

A pesar de no haber abordado en este suplemento las drogas clásicas como la metformina, la pioglitazona, los i-DPP4, las sulfonilureas o la insulina por cuestiones de extensión, debemos reflexionar y considerarlos como herramientas útiles para lograr un adecuado control metabólico y no olvidar que esta meta es de suma importancia para enlentecer la progresión de la ER. Por eso es clave tener en cuenta los ajustes a la función renal y las contraindicaciones de los mismos (Tabla).





Adaptada de: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022;102(5S): S1-S127.*

**Figura:** Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica por diabetes.

	Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )								
	>60	60-50	50-45	45-30	30-25	25-20	20-15	<15	
<b>Metformina<sup>1</sup></b>		Iniciar dosis baja y titular		No iniciar Bajar dosis (máx. 1g/día)	Contraindicada				
Glibenclamida <sup>1</sup>		Riesgo de hipoglucemia							
Glimepirida <sup>1</sup>		Riesgo de hipoglucemia							
Gliclazida <sup>1</sup>						Precaución por el riesgo de hipoglucemia			
Pioglitazona <sup>2</sup>		Precaución con manejo de volumen							
Vildagliptina <sup>1</sup>	100 mg/día	50 mg/día							
Sitagliptina <sup>1</sup>	100 mg/día			50 mg/día	25 mg/día				
Saxagliptina <sup>1</sup>	5 mg/día	2,5 mg/día.		Precaución por aumento de la tasa de insuficiencia cardíaca					
Teneligliptina <sup>1</sup>	20 mg/día								
Linagliptina <sup>1</sup>	5 mg/día								
Evogliptina <sup>3</sup>	5 mg/día								
Dapagliflozina <sup>4</sup>	10 mg/día. iSGLT-2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de FG						Continuar hasta diálisis		
Empagliflozina <sup>4</sup>	10 mg/día. iSGLT-2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de FG						Continuar hasta diálisis		
Canagliflozina <sup>4</sup>	100 mg/día. iSGLT-2 se puede iniciar hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de FG						Continuar hasta diálisis		
Liraglutida <sup>4</sup>									
Semaglutida <sup>4</sup>									
Dulaglutida <sup>4</sup>									
Lixisenatida <sup>4</sup>									
Insulinas <sup>1</sup>	Ajustar la dosis según control glucémico. Atención a las hipoglucemias a medida que cae el FG								

<sup>1</sup> Adaptada de: Albert A. *Diabetes mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario. 1° edición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal, 2022.*

<sup>2</sup> FDA. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021073s049bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021073s049bl.pdf).

<sup>3</sup> EUROFARMA. Disponible en: <https://www.eurofarma.com.ar/productos/prospecto/patient/es/bula-suganon.pdf> (último ingreso 29 de agosto de 2023)

<sup>4</sup> *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022;102(5S):S1-S127.*

En pacientes en diálisis se recomienda continuar tratamiento con insulinas. Se pueden utilizar inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP4) ajustando la dosis.

Referencia de los colores: blanco: sin restricciones por FG; verde: precaución; naranja: contraindicación.

FG: filtrado glomerular.

**Tabla:** Ajuste de fármacos para diabetes en enfermedad renal crónica.