

TUBULOPATIAS FRECUENTES EN LA PRÁCTICA DIARIA.

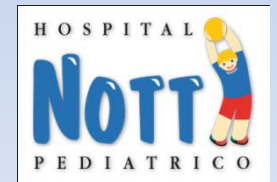
Tubulopatías asociadas a drogas.

Dra Iliana Príncipi

Nefróloga Pediatra

Servicio de Nefrología Pediátrica

Hospital Humberto J.Notti-Mendoza



VII Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica-Buenos Aires-Abril 2018.



- Frecuentes en la práctica diaria en pacientes hospitalizados.
- PRINCIPAL MECANISMO: Clearance renal de las drogas y sus metabolitos.
- EFECTO DIRECTO: Túbulo Contorneado Proximal.

Rama ascendente del asa de Henle.

Células principales e intercalares del Túbulo colector.

DISTURBIOS DEL ACIDO BASE CAUSADOS POR DROGAS

- Acidosis metabólica normoclorémica con anión GAP aumentado
- Acidosis metabólica hiperclorémica con anión GAP normal
- Alcalosis metabólica con depleción de cloro (CDA)
- Alcalosis metabólica sin depleción de cloro

DISTURBIOS DEL ACIDO BASE CAUSADO POR DROGAS.

- ACIDOSIS METABÓLICA NORMOCLOREMICA-Anión Gap aumentado.
 - Linezolid (toxicidad mitocondrial).
 - Drogas EV c/ propilenglicol (acumulación de ácido oxálico y glicólico).
 - Síndrome de infusión de propofol (toxicidad mitocondrial).
 - Biguanidas (toxicidad mitocondrial).
 - Penicilinas (disturbios en el ciclo de la γ -glutamil).

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA-Anión Gap normal.

- Heparina: (ATR 4)
- Espironolactona: (-ENaC)
- Amiloride-Triamtirene: (-ENaC)
- Trimetroprima: (-ENaC)
- Pentamidine: (-ENaC)
- Anfotericina B: (ATR 1)
- Foscarnet: (ATR 1)
- Acido Valproico: (disfunción mitocondrial)
- Acetazolamidas: (- CA IV)
- Tetraciclinas: (Sd. Fanconi)

-IFOSFAMIDA

-CISPLATINO

-ANTIRETROVIRALES

-AMINOGLUCÓSIDOS

IFOSFAMIDA

- Agente alquilante-análogo sintético de la ciclofosfamida.
- Utilizado en el tratamiento de diversos tumores
- Causa cistitis hemorrágica (MESNA).
- Toxicidad tubular:

SINDROME DE FANCONI:

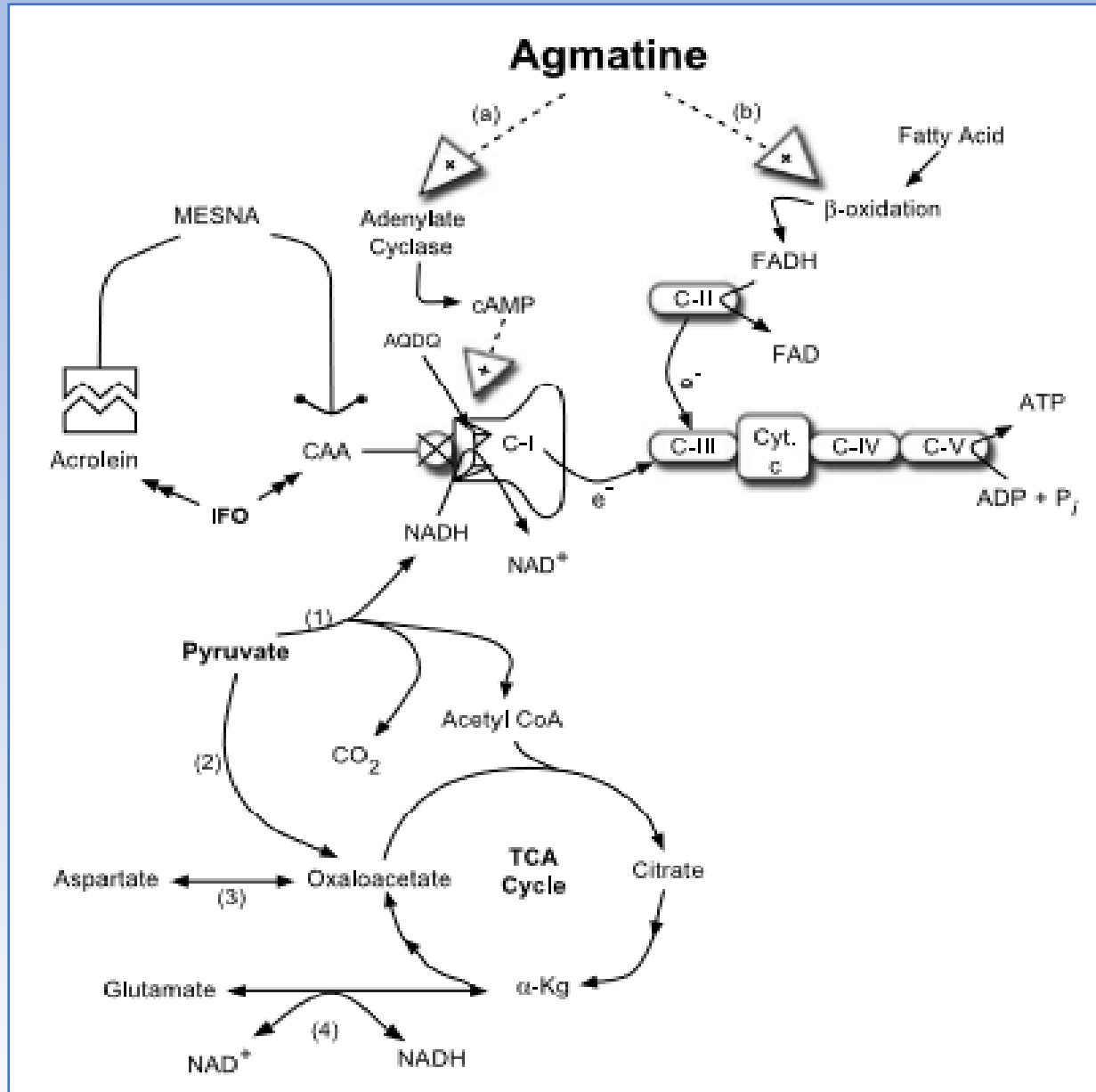
(hiperaminoaciduria-fosfaturia-glucosuria- ↓ bicarbonato sérico)

Incidencia: 1,4-5 %

Tubulopatía subclínica: fcia > 90%

Comienzo tardío después de su discontinuación

MECANISMO



stress oxidativo celular
que conduce al daño
mitocondrial y
depleción de energía

FACTORES DE RIESGO

- Dosis acumulativa: 50 g/m² moderado a severo.
- Previo o concomitante tratamiento con Cisplatino: 6 veces + riesgo.
- Nefrectomía previa: 11 veces + riesgo.
- Menor edad.

TRATAMIENTO

- Discontinuar.
- Suplemento de bicarbonato: 5 -15 meq/ kg.
- Diuréticos tiazídicos: 25-50 mg/día (con monitoreo del K^+).
- Solución de Shohl (citrato de Na^+ y K^+).
- Prevención: limitar la dosis e hiperhidratación.
- **LA TOXICIDAD AGUDA PERSISTE POR AÑOS DESPUES DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO**

CISPLATINO Y OXAPLATIN

- ATR aislada o como parte del Síndrome de Fanconi.
- MAGNESIURIA
- **Factores de riesgo:**
 - > dosis
 - > edad
 - asociación con otras drogas nefrotóxicas
 - variabilidad individual
 - daño preexistente

PATOGENESIS

toxicidad celular directa con vasoconstricción y efectos proinflamatorios

Efecto citotóxico sobre el segmento S3 del TCP.

Reduce la expresión y función del TRANSPORTADOR DE AA.

Reduce la expresión y función del TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DEPENDIENTE DE Na⁺ (SGLT₁).

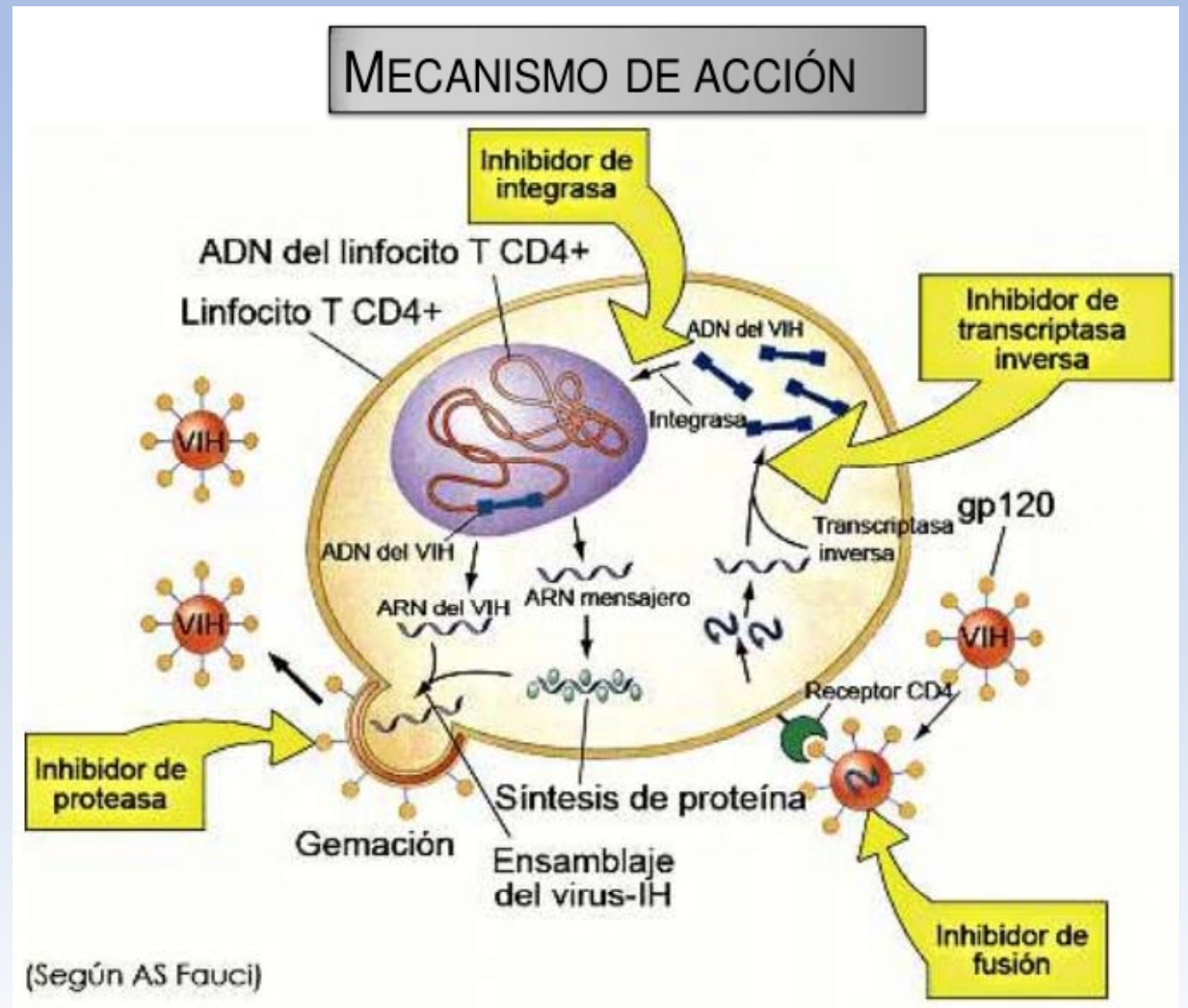
Inhibe el PPAR- α por consecuente la oxidación de ác. grasos resultando en la muerte celular de las células del TCP.

TRATAMIENTO

Soporte con suplemento de magnesio para prevenir tetania-arritmias y convulsiones.

ANTIRETROVIRALES (TAR)

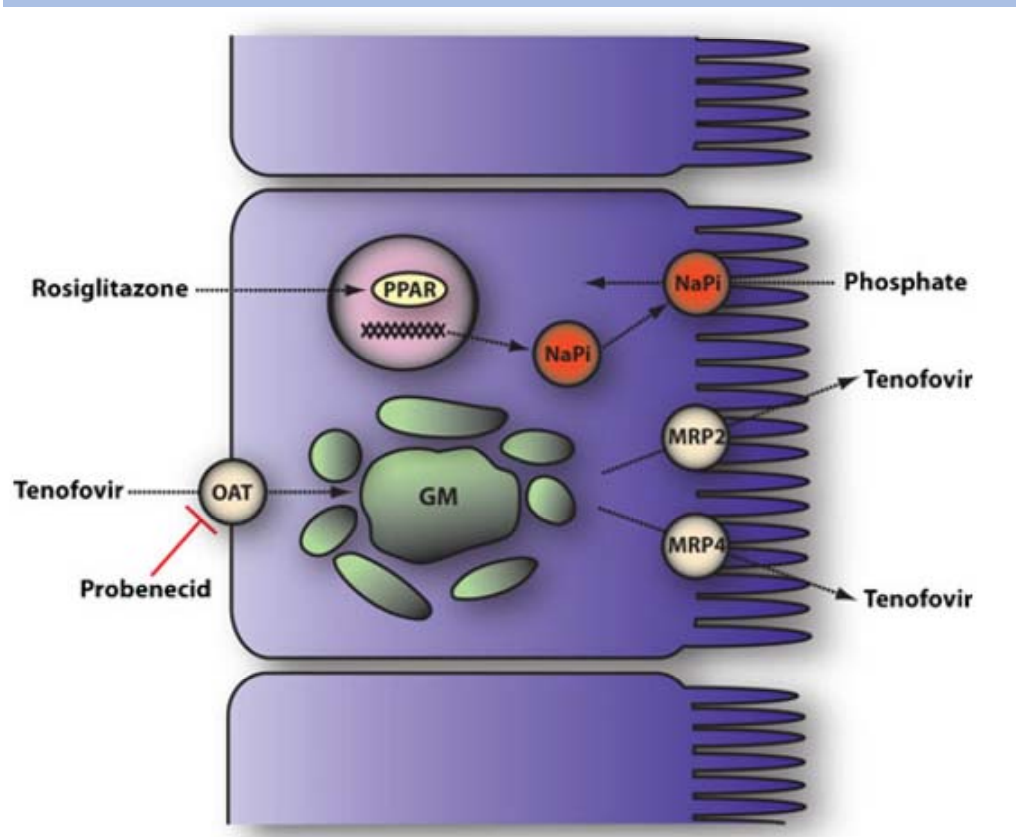
- 3,3 millones de pacientes pediátricos < de 15 años.
- 5 drogas de clase mayor.



TENOFOVIR (TDF)

- Síndrome de Fanconi → toxicidad mitocondrial
- También lo producen:
Adefovir-Lamivudine-Stavudine.
Asociado c/ ritonavir (74%)
Asociado c/ didanosine (43%)

MECANISMOS



Ingresa a la célula a través de OATs y sale utilizando un transportador apical MPP4



daño dismórfico mitocondrial (mitocondrias gigantes)



falta de energía



alterando el transporte de P (cotransportador Na-P subtipo 2 (NaPi-IIa))



> P urinario

- Alteración genética: en las proteínas MPP2 y MPP4 (> predisposición)

TRATAMIENTO

- PROBENECID: inhibe la captación de Tenofovir por el OATs.
- ROSIGLITAZONA: se une al PPAR- γ aumentando la expresión del NaPi-IIa y del NH3 (actuando contra los disturbios electrolíticos y del EAB causados por el TDF).

AMINOGLUCOSIDOS

NEFROTOXICIDAD: grado variable de disfunción tubular e IRA.

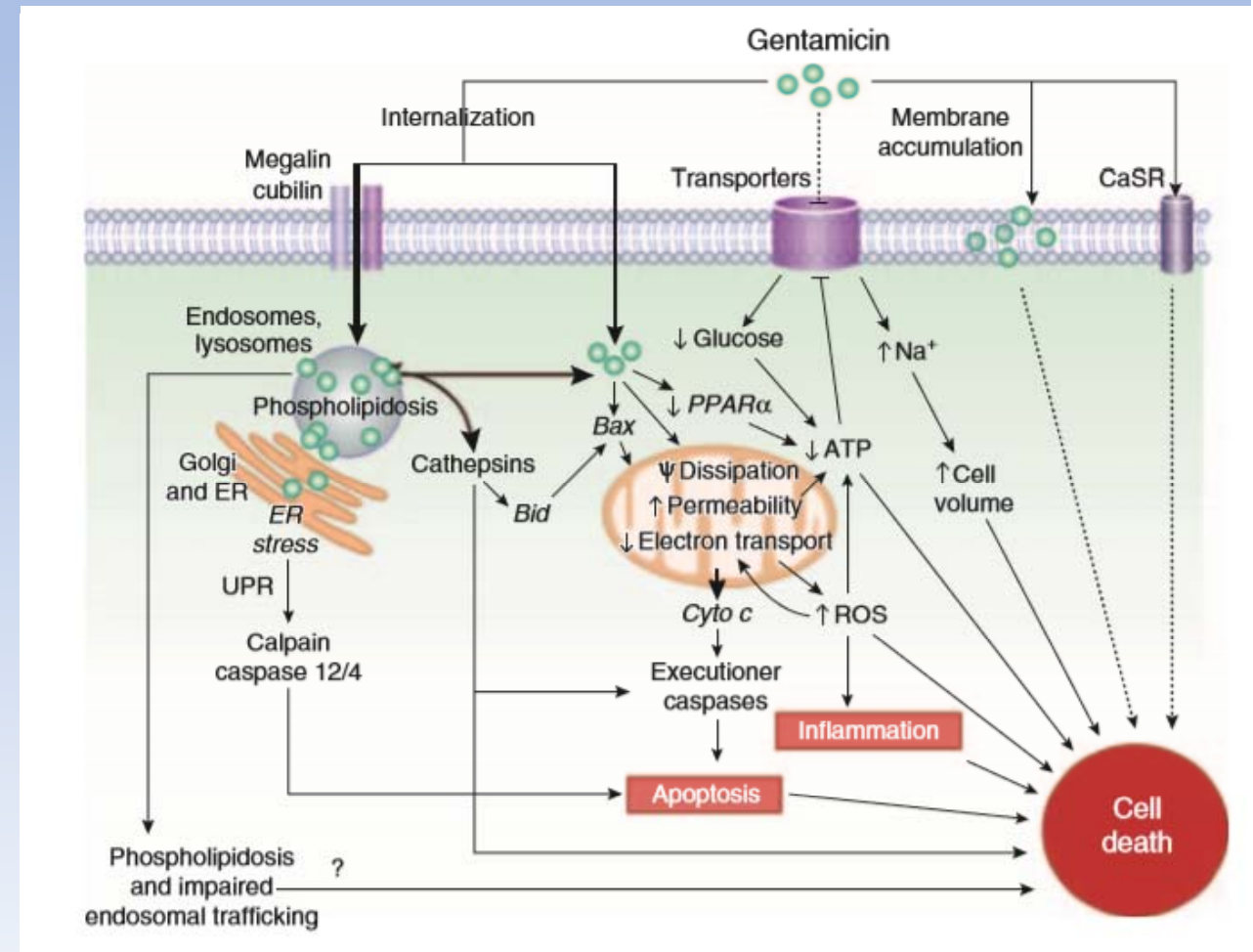
Síndrome de Fanconi.

Alcalosis metabólica por depleción de cloro (CDA)

MECANISMO

- Afecta selectivamente las células del TCP, acumulándose el 5% de la dosis administrada → ENDOCITOSIS → MEGALINA → se acumula en:

- LISOSOMAS: Se une a los fosfolípidos → fosfolipidosis → fuga de estructuras lisosomales en el citoplasma.
- MITOCONDRIA: activando la vía intrínseca de la apoptosis a través de la citocromo C .
- RETÍCULO ENDOPLÁSMICO/GOLGI: inhibe la síntesis proteica (vía caspasa 12).



FACTORES GENÉTICOS

- Mutaciones que resultan en deficiencia de Megalina → Protección.
- Proteínas que intervienen en la vía de endocitosis mediada por:
Megalina → CIC-5 (defecto presente en la Enf. de Dent's)

CFTR (gen afectado en la fibrosis quística)

DISMINUCIÓN DE LA ACUMULACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS

PREVENCION

- Elección del aminoglucósido
- Extender el intervalo de dosis
- Monitoreo de la dosis
- Nebulizaciones
- Monitoreo diario de la creatinina
- Administración diurna
- Intervenciones farmacológicas:
 - nifedipina
 - estatinas

CONCLUSIÓN

- los disturbios EAB inducidos por drogas están frecuentemente presentes en pacientes hospitalizados.
- el análisis debe ser realizado sistemáticamente de manera estandarizada.

“siempre es importante equilibrar los riesgos planteados por la enfermedad subyacente, con las consecuencias potencialmente fatales de un tratamiento inadecuado, contra la posibilidad de toxicidad crónica que cambia la vida”

