Descargado el: 5-11-2026 ISSN 2221-2434

Artículos de revisión

# Disfunción renal: fármacos, medios de contraste radiológicos y sistema renina angiotensina

# Renal Impairment: Drugs, Radiocontrast Media and Renin-Angiotensin System

José Antonio Chipi Cabrera[1] Julio Alexander Silveira Echavarría[1] Aliuska Naranjo Hernández[1] Darnelys Méndez Lemus[1] Giraldo Hurtado Báez[1]

[1] Hospital General Docente Héroes del Baire, Nueva Gerona, Isla de la Juventud, Cuba, CP: 25000

**Cómo citar este artículo:**
Chipi-Cabrera J, Silveira-Echavarría J, Naranjo--Hernández A, Méndez-Lemus D, Hurtado-Báez G. Disfunción renal: fármacos, medios de contraste radiológicos y sistema renina angiotensina. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2014 [citado 2026 Nov 5]; 4(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/302

## Resumen

El continuo envejecimiento poblacional, unido al incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas no trasmisibles, entre las que se destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, como principales causas de deterioro de la función renal en las personas, ha hecho que con el paso de los años se introduzcan nuevos fármacos, más potentes, para la prevención y tratamiento de dichas entidades, lo que obliga a estar al día en el conocimiento de las características farmacocinéticas de estos medicamentos para evitar posibles efectos tóxicos, esto implica hacer una valoración previa de la función renal antes de introducir cualquier sustancia que pudiera ser potencialmente nefrotóxica. La máxima expresión de esta nefrotoxicidad lo constituye el fracaso renal agudo hospitalario o en la comunidad; en ambos casos, provocados por un error terapéutico, debido al mal empleo de drogas en pacientes ancianos con múltiples factores de riesgo o con un deterioro previo de la función renal. Es el objetivo de esta revisión bibliográfica ofrecer a los profesionales de la salud una visión resumida y actualizada de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la nefrotoxicidad y a su vez, brindar las herramientas necesarias para el ajuste de dosis de los fármacos según la función renal del paciente.

**Palabras clave:** insuficiencia renal, lesión renal aguda, efectos colaterales, reacciones adversas relacionadas con medicamentos

## Abstract

Continuous population aging, coupled with increased prevalence of chronic noncommunicable diseases, particularly diabetes mellitus and hypertension as major causes of impaired renal function, has led to the introduction of new and more powerful drugs for the prevention and treatment of these conditions over the years. This entails an updated knowledge of the pharmacokinetics of these drugs to prevent possible toxic effects, which involves a preliminary assessment of the renal function prior to the introduction of any potentially nephrotoxic substance. The ultimate expression of this nephrotoxicity is hospital-acquired or community-acquired acute renal failure caused by a therapeutic error due to drug misuse in elderly patients with multiple risk factors or pre-existing impaired renal function. The aim of this literature review is to provide health professionals with an abridged and updated vision of the pathophysiological mechanisms related to nephrotoxicity and in turn provide the necessary tools for dose adjustment according to the patient's renal function.

**Key words:** renal insufficiency, acute kidney injuri, drug-related side effects, adverse reactions

**Recibido: 2014-08-25 14:31:39**
**Aprobado: 2014-12-01 14:13:01**

**Correspondencia:** José Antonio Chipi Cabrera. Hospital General Docente Héroes del Baire. Isla de la Juventud. chipi@infomed.sld.cu

## INTRODUCCIÓN

La realización de la presente revisión estuvo motivada por la llegada al Servicio de Nefrología y Métodos Dialíticos del Hospital General Docente Héroes del Baire, en la Isla de la Juventud, de dos pacientes del sexo masculino, con 68 y 83 años de edad respectivamente; el primero aquejado de una enfermedad litiásica, al que fue necesario realizar nefrectomía del riñón izquierdo por litiasis coraliforme y aquejado de infecciones recurrentes del tracto urinario; el segundo paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con buen control metabólico y función renal conservada, que sufría lesión en el pie izquierdo interpretándose como un pie diabético, ambos casos fueron tratados con aminoglucósidos, específicamente con gentamicina, ámpulas de 80 mg cada 8 horas, el primero por siete días y el otro hasta 14 días, ambos casos sufrieron un deterioro agudo de la función renal, manifestado por elevación de las cifras de creatinina sérica, uremia, proteinuria e importante desequilibrio hidroelectrolítico, requiriendo tratamiento sustitutivo de la función renal el primero caso, y el segundo tratamiento conservador para su patología.

No solo los aminoglucósidos pueden causar deterioro de la función renal, muchos otros fármacos pueden interferir en la función renal normal de los individuos, cuando se utilizan de forma indiscriminada; ya sea por automedicación, como es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), u otros bajo prescripción facultativa pero sin una previa valoración de la función renal del paciente, como los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs), así como el uso de medios de contrastes radiológicos yodados, máxime cuando se trata de pacientes con factores de riesgo importantes para desarrollar insuficiencia renal aguda o provocar el empeoramiento de una enfermedad renal crónica previamente establecida como consecuencia de la diabetes mellitus u otra patología de base.

Mención aparte merecen los cambios estructurales y funcionales asociados al envejecimiento y sobre todo al envejecimiento renal, que unido a la presencia de determinadas comorbilidades en el anciano, hacen que este grupo poblacional sea más vulnerable a desarrollar fracaso renal agudo, en el que generalmente múltiples causas suelen estar implicadas en su aparición: depleción de volumen, procesos que alteran la hemodinámica renal, exposición a nefrotóxicos e incluso iatrogenia.[1]

La incidencia de la insuficiencia renal por tóxicos ya sea en la comunidad o intrahospitalaria alcanza hasta un 20 %, llegando a ser hasta 60 % en los adultos mayores.[2] En unidades de cuidado crítico alcanza entre el 20-30 %, y de estos, el 6 % amerita terapia de sustitución renal.[3]

¿Cuál fue el mecanismo fundamental de lesión renal en estos casos? ¿Era evitable? ¿Cómo se puede prevenir? Estas son algunas de las dudas que surgen al enfrentar pacientes que deben ser sometidos a sustancias que son conocidas como nefrotóxicas.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es: ofrecer a los profesionales de la salud una visión resumida y actualizada de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la nefrotoxicidad y a su vez brindar las herramientas necesarias para el ajuste de dosis de los fármacos según la función renal del paciente.

## DESARROLLO

La mayor parte de los medicamentos de uso clínico son metabolizados y eliminados a nivel hepático o renal. La presencia de enfermedad renal crónica (ERC) puede afectar los procesos de absorción, metabolización y eliminación de diversos fármacos o de sus metabolitos, por lo que es necesario conocer las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos prescritos en estas circunstancias.[4,5]

Principios farmacológicos a los que están sometido los fármacos:

- Biodisponibilidad: fracción de una droga que alcanza la circulación sistémica, independientemente de la vía por la que ha sido administrada. Se relaciona con la dosis del fármaco, con la velocidad y vía de administración y de llegada a su lugar de acción, así como con las propiedades fisicoquímicas de la droga.[6]
- Unión del fármaco a proteínas: el transporte se lleva a cabo en forma libre o unida a proteínas (albúmina) y ocasionalmente a algunos compuestos lipídicos. La fracción libre del fármaco es la forma farmacológicamente activa, puede ser eliminada por depuración extrarenal, dependiendo de su tamaño molecular.[6,7]

- Volumen de distribución: es la relación entre la cantidad de fármaco en el organismo y su concentración en plasma y tejidos, una vez alcanzada una situación de equilibrio. Puede verse afectado por diferentes factores como son: anemia, contenido de agua, toxinas urémicas, disfunción tiroidea, hipocalcemia, acidosis, liposolubilidad del fármaco, unión del fármaco a los tejidos y la unión fármaco-proteínas.[6]
- Metabolismo de fármacos: se produce a nivel hepático o renal por oxidación completa a través de los procesos de reducción, hidrólisis o acetilación. La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado, pero sus metabolitos se eliminan por vía renal.[6] En la enfermedad renal crónica (ERC) estos procesos están afectados por la uremia, por lo que requieren ajuste o reducción de sus dosis.
- Eliminación de fármacos: la eliminación de fármacos en el organismo se calcula mediante el aclaramiento (Cl) total o plasmático, que equivale a la suma de los diversos aclaramientos, renal y extrarrenal (en general, hepático). En los pacientes en diálisis, se deberá añadir el aclaramiento obtenido en las diferentes técnicas de depuración extrarrenal:[6]

  Aclaramiento total (Cl total) = Cl renal + Cl extrarrenal + Cl diálisis

Clasificación de la nefrotoxicidad por fármacos

La nefrotoxicidad por fármacos (NF) representa la principal causa de iatrogenia renal en los países avanzados. Se puede considerar la NF según su forma de manifestación clínica en: aguda o crónica, (por su sustrato histológico), necrosis tubular aguda (NTA), nefritis intersticial aguda (NIA) o crónica (NIC) o cualquier tipo de nefropatía glomerular (NG), y en función de su etiología, mientras otros consideran más práctico, en función del grupo farmacológico implicado.[8] Aceptando que cada una es válida porque están interrelacionadas entre sí. Aunque a nuestro criterio consideramos útil su clasificación en función del sitio afectado y la etiología:

- Nefrotoxicidad idiosincrática: es independiente de la dosis e impredecible. Genera nefritis túbulo intersticial (NTI).
- Nefrotoxicidad hemodinámica: generada por los IECAs, ARA II, diuréticos, AINEs y laxantes.
- Nefrotoxicidad tubular directa: presentada con los aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B, cisplatino, inhibidores de la calcineurina y medios de contraste radiológicos yodados.
- Uropatía obstructiva por cristalización tubular: generada por aciclovir, estatinas, al inducir rabdomiolisis y los antidepresivos tricíclicos.

Mecanismos básicos de nefrotoxicidad

Los fármacos con efectos tóxicos sobre el riñón pueden inducir lesión por distintos mecanismos. Más comúnmente, aquellos que tienen excreción renal, porque inducen lesión tóxica tubular directa, causando inflamación celular, manifestada como nefritis intersticial aguda y eventualmente llevan a la necrosis tubular aguda y a la muerte celular.[9]

Consideramos útil expresar los mecanismos básicos de nefrotoxicidad según el efecto causado por el tóxico sobre el órgano diana, ya sea de forma directa o indirecta:

- Forma directa: las sustancias nefrotóxicas pueden interaccionar con los componentes de la membrana plasmática o pueden ser captadas por las células renales, ejerciendo así sus acciones tóxicas a nivel intracelular.
- Forma indirecta: por liberación de mediadores vasoactivos ya sean vasoconstrictores o inhibidores de la vasodilatación, los que producen isquemia y reducen el flujo sanguíneo renal: Ej. factor activador de las plaquetas (PAF), angiotensina II, endotelina, óxido nítrico, etc.

Estos mecanismos directos o indirectos tienen efectos vasculares y glomerulares, así como efectos tubulares. Los efectos glomerulares conducen a una caída del flujo plasmático renal y por consiguiente a disminución del coeficiente de ultrafiltración glomerular. Por otra parte, el daño tubular provoca necrosis de las celulas tubulares, las que conducen a obstrucción del sistema tubular y al escape de líquido desde la luz tubular. Ambos efectos tienen un resultado negativo sobre la presión hidrostática glomerular provocando disminución de la tasa de filtración glomerular (FG).

Nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos

Desde su introducción terapéutica en 1944, los aminoglucósidos (AMG) han constituido una

familia de antibióticos ampliamente utilizados, cuya principal ventaja ha sido su actividad bactericida contra microorganismos gramnegativos, representando en muchos casos, la única alternativa terapéutica contra gérmenes resistentes a otros antibióticos.

Los aminoglucósidos: neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, son antibióticos naturales o semisintéticos de estructura heterocíclica formados por dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol.[10]

Desde el punto de vista farmacocinético, poseen escasa absorción oral, por lo que la administración intravenosa es la más empleada en pacientes con infecciones severas. Debido a su tamaño y carga policatiónica, atraviesan pobremente las membranas biológicas que carecen de mecanismo de transporte, esto explica las bajas concentraciones alcanzadas en casi todos los tejidos humanos.

Las células de los túbulos proximales renales constituyen una excepción, ya que poseen un mecanismo de transporte particular y pueden concentrar AMG hasta niveles superiores a los encontrados en plasma.[11]

Los AMG no son metabolizados por el ser humano y se excretan inalterados por los riñones a través de la filtración glomerular. Una pequeña porción, pero toxicológicamente importante del total filtrado, es reabsorbida por las células de los túbulos proximales, esta reabsorción implica la unión a fosfolípidos con carga negativa, situados en el ribete en cepillo de las membranas de los túbulos renales con posterior internalización por pinocitosis. No existen evidencias de secreción tubular de estos agentes, por lo que la mayor parte del AMG eliminado por la orina se corresponde con lo filtrado.[12-15]

El uso de estos antimicrobianos se ve limitada por la nefrotoxicidad que producen. Se sabe que 8-26 % de individuos que reciben un AMG durante varios días muestran trastorno de la función renal, siendo el daño renal proporcional a la duración del tratamiento, pudiendo incrementarse hasta en un 50 % en el caso de terapias prolongadas.[16]

Los primeros elementos clínicos que hablan a favor de daño renal tras la administración de un aminoglucósido se expresa por un aumento de la excreción urinaria de varias enzimas tubulares (alanina aminopeptidasa, β-D-glucosamina y fosfatasa alcalina), proteinuria e incremento en la excreción de β2-microglobulina.

Posteriormente aparecen modificaciones en el sedimento urinario (leucocituria y cilindruria), para finalmente disminuir la filtración glomerular, provocando un aumento del nitrógeno ureico (BUN) y de la creatinina plasmática.[17]

Sobre la base a los estudios realizados en relación con los posibles mecanismos de acción implicados en la nefrotoxicidad por AMG, se han desarrollado estrategias clínicas y experimentales con el fin de disminuir la toxicidad y aumentar la seguridad de estos compuestos. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estrategias para la prevención de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos

- Administrar dosis ajustadas a la función renal del paciente.
- Evaluar la duración del tratamiento según respuesta clínica.
- Mantener una expansión de volumen adecuada.
- Garantizar una perfusión renal óptima.
- Evitar la administración concomitante de nefrotóxicos potenciales (diuréticos, AINEs, contrastes yodados).
- Monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco.
- Monitorizar la función renal.

Nefrotoxicidad producida por antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos ampliamente utilizados y con diversos grados de actividad analgésica, antipirética, antiagregante y antiinflamatoria.[18] Figuran como el primer escalón analgésico en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se utilizan en el tratamiento de la inflamación, el dolor y edemas, osteoartritis, artritis reumatoides y disturbios musculoesqueléticos. Es de prever que, dado al envejecimiento de la población (18,3 % > 60 años en Cuba, Censo del 2012), la utilización de este grupo de fármacos sea cada vez mayor.

Los AINE producen con frecuencia afectación de la función renal y de otros órganos y sistemas, como el gastrointestinal, el hematológico y el cardiovascular; particularmente en la población anciana, donde la presencia de otras patologías como la diabetes, la enfermedad renal crónica, la arterioesclerosis y el consumo simultáneo de otros fármacos, especialmente aquellos que afecten a la función y vascularización renal (antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], IECA, diuréticos, etc.), potencian el efecto deletéreo de los AINE. Por tanto, estos fármacos no son inocuos y deben prescribirse con cautela en enfermos de alto riesgo.[18-20]

Muchos autores consideran que el empleo creciente de estos medicamentos constituye la segunda causa de fracaso renal agudo nefrotóxico (FRA) después de los aminoglucósidos, además, los AINEs pueden producir otros síndromes clínicos: nefritis intersticial aguda con o sin síndrome nefrótico asociado, retención de agua y sal, resistencia a los diuréticos, hiperpotasemia y reacciones anafilácticas.[21-23]

Este efecto adverso sobre la función renal se atribuye a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con vasoconstricción renal, generalmente en situaciones de hipovolemia con reducción del flujo sanguíneo renal.[22]

Dentro de las medidas generales de prevención de la nefropatía inducida por AINEs debe tenerse presente, identificar a los pacientes de alto riesgo y corregir aquellos factores de riesgo que lo permitan, para ello se debe procurar evaluar la función renal basal antes de iniciar terapias potencialmente nefrotóxicas. Del mismo modo, se debe ajustar la dosis de los medicamentos, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, además se debe evitar la combinación de drogas nefrotóxicas.[24] (Tabla 2).

**Tabla 2.** Factores de riesgo para toxicidad renal por AINEs relacionado con el paciente

- Pacientes > 60 años de edad.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad vascular aterosclerótica.
- Enfermedad renal crónica.
- Cirrosis hepática.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Deshidratación.
- Consumo concomitante de otras drogas: (IECAs/ARA-II, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio).

Nefropatía producida por medios de contrastes radiológicos yodados

La nefropatía inducida por medios de contraste radiológico yodados (NIACR) se define como una disminución de la función renal total, que ocurre de dos a siete días después de la exposición del paciente a medios de contraste radiológico yodados, sin ninguna otra causa identificable de falla renal aguda.[25] Es una forma relativamente común de insuficiencia renal aguda (IRA) generada como complicación del uso de dichos medios de contraste, con fines diagnósticos o terapéuticos. Se trata de una enfermedad relativamente común, que se diagnostica como agente causal del 10-12 % de los casos de IRA en pacientes hospitalizados.[25-29]

El criterio para hablar de disminución de la función renal es un aumento absoluto 0,5 mg/dL (44,2 µmol/l) o relativo (25 %) del nivel de creatinina sérica al comparar los valores obtenidos en las evaluaciones, previa y posterior al procedimiento imagenológico, los valores máximos se obtienen por lo general 3-5 días después de la administración del agente.[30-32]

No se conocen con total certeza los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la NIACR. El factor más frecuentemente imputado es, quizás,

la alteración del flujo sanguíneo renal después de la administración del medio de contraste yodado, donde parecen estar implicados varios mecanismos lesivos, pero los más claros son: la vasoconstricción renal prolongada y el efecto tóxico directo sobre las células tubulares. Se ha encontrado que la respuesta renal frente a la administración de estos compuestos es de naturaleza bifásica, primero se presenta una vasodilatación transitoria, seguida por una vasoconstricción prolongada.[33]

Lo anterior llevaría a tres procesos concomitantes esencialmente nocivos para la integridad celular de las nefronas: primero, un incremento marcado en la resistencia intravascular renal; segundo, una disminución del flujo sanguíneo renal total; y por último, un secuestro o derivación cortical de la poca sangre disponible; el resultado final es la hipoxia de la zona medular que debido a su fisiología basal, es muy sensible a las noxas que produzcan hipoxia.[24,33]

Estos mecanismos a nivel renal parecen estar relacionados con el incremento de los niveles plasmáticos de adenosina que estimulan, tanto receptores A2 (lo que induce vasodilatación inicial) como A1 (lo que lleva a vasoconstricción sostenida), estos efectos antagónicos son los que inician la reacción bifásica inicial del riñón ante la noxa química.[34,35]

La identificación de factores de riesgo que aumentan la incidencia NIACR son de vital importancia para prevenirla, los factores de riesgo más importantes son: la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica (ERC) de base. Hasta ahora los factores de riesgo descritos y comprobados en estudios bien controlados se relacionan a continuación. (Tabla 3).[24]

**Tabla 3.** Factores de riesgo reportados para desarrollar nefropatía inducida por medios de contraste radiológicos yodados

| DEL PACIENTE |
|---|
| • Diabetes mellitus. |
| • Cirrosis hepática. |
| • Insuficiencia cardíaca congestiva. |
| • Choque cardiogénico al ingreso. |
| • Edad por encima de los 70 años. |
| • Hipertensión arterial. |
| • Enfermedad renal crónica. |
| • Deshidratación. |
| • Hipotensión arterial |
| **DEL MEDIO DE CONTRASTE** |
| • Alta osmolaridad. |
| • Alta ionicidad. |
| • Alta viscosidad. |
| • Alto volumen inyectado. |

Para la evaluación inicial del paciente con riesgo de desarrollar una NIACR se recomienda hacer una anamnesis completa, con énfasis en los antecedentes patológicos personales y familiares, y un examen físico minucioso.[36,37] A los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo se les debe medir la creatinina sérica antes del estudio, con el fin de estimar su tasa de filtración glomerular (TFG). Si esta se encuentra por debajo de 60 mL/min (ERC estadio 3 o más) se debe considerar que el paciente tiene un riesgo muy alto de desarrollar algún grado de IRA.[38-40]

Las medidas preventivas de la IRA secundaria a la administración de medios de contraste radiológico yodados se dividen en cuatro grupos principales: hidratación, vasodilatación, administración de antioxidantes y remoción extracorpórea del medio de contraste yodado.[25] Pero estos enfoques terapéuticos son aún incipientes y no se ha demostrado, con ningún medicamento o medida, protección suficiente contra este tipo de daño renal, la única excepción es la hidratación profiláctica con solución salina al 0,9 %.[41-45]

Fracaso renal agudo e hiperpotasemia inducidos por el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona

La introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, delapril, fosinopril y de una nueva clase de bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRAII): losartán, irbesartán, telmisartán, candesartán, valsartán, eprosartán, así como los más recientes inhibidores directos de la renina (aliskiren), han reunido considerable evidencia a favor de la participación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en la hipertensión arterial, constituye un factor de riesgo de primera línea en la aparición de diferentes entidades en el aparato cardiovascular humano.

El bloqueo del SRAA forma parte del esquema de tratamiento en pacientes con ERC (albuminuria o disminución en el filtrado glomerular) y en pacientes con enfermedad cardiaca (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular).[46]

El tratamiento con fármacos que bloquean el SRAA no suele causar generalmente disfunción renal ni hiperpotasemia en pacientes con función renal normal. Estas complicaciones pueden observarse en pacientes con alto riesgo cardiovascular y enfermedad ateromatosa generalizada, ateromatosis renal y/o función renal alterada.

La disfunción renal aguda, la hipotensión y/o la hiperpotasemia se producen debido a disminución en la presión arterial sistémica y la presión intraglomerular al dilatarse la arteriola eferente, con la reducción consecuente del filtrado glomerular.

Teniendo en cuenta estas premisas tendríamos que preguntarnos: ¿Cuándo el bloqueo del SRAA después del uso de fármacos, es beneficioso o peligroso? En la práctica clínica algunos médicos, cuando detectan un deterioro en la función renal como respuesta al inicio de un tratamiento con fármacos que bloquean el SRAA, lo primero que hacen es suspender el fármaco o disminuir la dosis. Al disminuir o retirar el fármaco, la presión arterial y la presión intraglomerular se incrementan, y la creatinina retorna a su concentración original. Este enfoque no es el adecuado para preservar a mediano y largo plazo la función renal ni para compensar los efectos cardiacos de la angiotensina.
Si tras el tratamiento con estos fármacos se presenta un ligero incremento en la cifra de creatinina sérica no mayor de 20-30 % de la cifra basal, en el contexto de un adecuado control de las cifras de presión arterial, se debe considerar que la presión intraglomerular se ha reducido satisfactoriamente, siendo beneficioso en la prevención de la progresión de la enfermedad renal[47-49] (tanto en la reducción de la albuminuria como en la prevención de la disminución del filtrado glomerular), así como en otras situaciones cardiacas.[50,51]

En general, podríamos decir que es peligroso cuando se acompaña de hiperpotasemia (K > 5,5 mEq/l), por sus consecuencias cardiacas, y cuando el deterioro en la función renal es > 30 % sobre la función renal basal, porque puede favorecer IRA más grave y otras complicaciones, que a veces llevan a la necesidad de diálisis.[46-51] En ambos casos se debe suspender el tratamiento y evaluar otras posibilidades terapéuticas, mientras se investiga la presencia de factores favorecedores que pudieran tratarse o no.

Las manifestaciones clínicas más con mayor frecuencia son observadas en pacientes, que tras el bloqueo del SRAA presentan disfunción renal e hiperpotasemia, se caracterizan fundamentalmente por hipotensión postural acompañada de debilidad y mareos, pudiendo llegar al síncope, mientras que en las determinaciones analíticas se observa un incremento de los niveles de creatinina sérica, disminución marcada del filtrado glomerular y elevación de las cifres de potasio sérico. En el estudio ONTARGET [52] este efecto secundario ocurrió en el 1,7 % de los pacientes que recibieron ramipril o telmisartán y en el 4,7 % de los que recibieron la combinación (p< 0,001), mientras que el riesgo de hiperpotasemia fue de 3,3 %, incrementándose a medida que se presentan otros factores de riesgo, así como con la combinación de otros fármacos como los antialdosterónicos y antiinflamatorios no esteroideos.[53] (Tabla 4).

**Tabla 4.** Factores favorecedores de la hiperpotasemia

- Edad avanzada.
- Insuficiencia renal, enfermedad renal oculta.
- Diabetes mellitus con potasio basal elevado.
- Depleción de volumen.
- Potasio basal elevado.
- Uso de sales de potasio como suplemento (sal de régimen).
- Tratamiento previo con:
  - IECA/ARA-II, AINEs, espironolactona, amiloride, bloqueadores beta.
  - Altas dosis de los tratamientos previos.
- Combinación de varios de los tratamientos anteriores.
- Hipoperfusión tisular (ateromatosis generalizada).
- ACV, cardiopatía isquémica, claudicación intermitente, angina intestinal, insuficiencia renal, tabaquismo.

Un objetivo fundamental para el éxito en el uso de estos fármacos sería: ¿Cómo minimizar el riesgo de disfunción renal aguda y/o hiperpotasemia? Para ellos se proponen las siguientes medidas:

- Identificar y corregir los factores asociados.
- Estimar el riesgo de hiperpotasemia.
- Estimar la función renal (a medida que disminuye, el riesgo es mayor).
- Comenzar con dosis bajas de IECA o ARA-II e ir aumentándolas paulatinamente.
- Monitorizar la creatinina sérica y el potasio a los 7-10 días de iniciado el tratamiento.
- Vigilar: altas dosis de diuréticos, vómitos, diarreas, cualquier otra causa de depleción de volumen.

Otros aspectos a tener en cuenta son:

- Prescribir los antialdosterónicos cuidadosamente, teniendo en cuenta la edad y la función renal del paciente, y estableciendo claramente la indicación clínica.
- No administrar suplementos de potasio ni sal de régimen (cloruro potasio) a pacientes con riesgo de hiperpotasemia o con un FG estimado < 30 ml/min/1,73 $m^2$, a pesar de administrar altas dosis de diuréticos de asa.
- El peso corporal es un buen indicador del estado de hidratación del paciente.
- Informar al paciente de la posible interacción de otras medicaciones (evitar AINE).

Y si a pesar de todo presenta hiperpotasemia (K > 5,5 mEq/l) se recominda: restricción del potasio de la dieta, utilizar diuréticos de asa (furosemida o torasemida), si no se habían usado previamente (las tiazidas tienen menor efecto con IR), se deben añadir resinas captoras de potasio (poliestireno sulfonato cálcico) (resincalcio, sorbisterit), corregir la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio.[46]

Manejo de los fármacos en la prevención de la disfunción renal

Para prevenir la disfunción renal por fármacos es necesario conocer el denominado margen de seguridad de los medicamentos, que se define como la diferencia entre la concentración necesaria de una droga en plasma para obtener un beneficio terapéutico y la concentración de dicha droga para producir efectos tóxicos. Las drogas con estrecho margen de seguridad precisan ajustes más exactos y medición de niveles séricos (Ej. digoxina, aminoglucósidos, anticomiciales). Las drogas con amplio margen de seguridad no precisan grandes ajustes en sus dosis, si bien es necesario obtener al menos concentraciones suficientes desde el punto de vista de su eficacia clínica.

Por otra parte se hace imprescindible conocer otros conceptos básicos como, dosis de carga y dosis de mantenimiento.[54,55] En general, la dosis de carga es similar a la administrada a un sujeto sano, salvo en circunstancias de cambios en el volumen de distribución (Ej. digoxina). Respecto a las dosis de mantenimiento, se aceptan dos posibilidades: disminución de la dosis administrada manteniendo fijos los intervalos de tiempo entre dosis sucesivas o bien administrando la dosis habitual del fármaco aumentando el intervalo de tiempo entre dosis

sucesivas, mediante sencillas fórmulas para calcular estos parámetros.[5]

En los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal crónica, la velocidad de eliminación de algunos fármacos disminuye; en esos casos debe hacerse ajuste de dosis, para ello, primero es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (Cls), ya sea por fórmulas o normogramas. El Cls es el volumen de plasma que es aclarado, en este caso de la creatinina (Cs) por unidad de tiempo y es un indicador confiable de la eficiencia del funcionamiento renal. Para estimar el Cls se recomienda el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault.[56,57]

Cls = 140 − Edad (años) x Peso (Kg) / Creatinina sérica (µmol/l) x 0,81= ?

(? x 0,85 si es mujer)

El aclaramiento se expresa en mililitros por minutos y es equivalente al porciento de funcionamiento renal. Este resultado es el porciento de la dosis del medicamento que le correspondería administrar normalmente al paciente, si no tuviera una insuficiencia renal o no fuera un anciano. Para calcular la dosis ajustada a la función renal del paciente se hace por regla de tres, donde se toma la dosis máxima de medicamento a administrar, que sería el 100 % de la dosis y el porciento de función renal o aclaramiento, es el porciento de la dosis que se le administra al paciente.

Ejemplo: Hombre de 60 años con insuficiencia renal crónica y creatinina sérica de 132 µmol/l al que se le va a administrar amikacina (dosis máxima 1 gr= 1000 mg).

Cls = 140 – edad (años) x peso (Kg) / creatinina sérica (µmol/l) x 0,81= ml/min (%)

Cls = 140 – 60 años x 70 Kg / 132 µmol/l x 0,81= 52 ml/min (52 %)

1000 mg/día = 100 % de la dosis

X = 52 % (FGe)

$$\frac{1000 \times 52}{100} = \frac{52000}{100} = 520 \text{ mg/día}$$

Siguiendo el ejemplo anterior, al paciente le correspondería solo el 50 % de la dosis habitual.

Independientemente del ajuste de dosis de medicamentos calculado por el aclaramiento de creatinina sérica o porciento de la función renal, existen tablas diseñadas donde se reflejan el ajuste de dosis y su frecuencia de administración teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de cada medicamento.

Puntos clave en la disfunción renal por fármacos

- Los fármacos son los causantes de aproximadamente el 20 % de los episodios de insuficiencia renal aguda.
- El aumento de la edad de la población, la mayor incidencia de hipertensión y diabetes, así como la frecuente polimedicación, conducen a un riesgo potencial elevado de disfunción renal.
- Un número importante de pacientes con enfermedad renal está sin diagnosticar, por lo que pueden estar sometidos a un riesgo incrementado de iatrogenia renal, sin saberlo.
- Los fármacos pueden producir toxicidad renal por afectación del glomérulo renal, el túbulo, el intersticio, los vasos y otras alteraciones funcionales.
- Las presentaciones clínicas de la nefrotoxicidad pueden ser muy variables en forma de proteinuria, síndrome nefrótico, reducción del filtrado glomerular, alteración de la excreción de electrolitos, minerales o hidrógeno, etc.
- Los fármacos que provocan daño renal con más frecuencia pertenecen a los siguientes grupos farmacológicos: antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, antibióticos, inmunosupresores, antivíricos, antifúngicos,

citostáticos y medios de contrastes yodados,
- Aunque la prevalencia de la nefrotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos es baja (1–5 %), el impacto en la población puede ser importante debido a su elevado uso.
- Diversas plantas medicinales pueden ser nefrotóxicas, y su uso no está exento de riesgos, además, la utilización indiscriminada de plantas con efectos diuréticos también incrementa el peligro.
- El riesgo de daño renal aumenta con los tratamientos a largo plazo y con las combinaciones de fármacos nefrotóxicos o que puedan acumularse.
- La mejor prevención de la nefrotoxicidad por fármacos en Atención Primaria consiste en evitar principalmente la utilización de antiinflamatorios no esteroideos y otros fármacos nefrotóxicos en aquellos pacientes con función renal disminuida.

## CONCLUSIONES

La disfunción renal por fármacos debería ser una de las enfermedades renales más fáciles de prevenir. Esto implica conocer la función renal antes de la introducción de cualquier fármaco potencialmente nefrotóxico, es imprescindible conocer las características farmacocinéticas de los nuevos fármacos y monitorizar sus valores séricos cuando sea posible, o al menos controlar la función renal y/o posibles efectos tóxicos de los pacientes afectados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heras M, Fernández JM, Guerrero MT, Sánchez R, Muñoz A, Rodríguez AM. Factores predictores de fracaso renal agudo en ancianos con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2012;32(6):819-23

2. Naughton C. Drug-induced nephrotoxicity. Am. Fam Phy. 2008;78(6):743-50

3. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. 2008;36 Suppl 4:S16-23

4. Pérez R. Manejo de medicamentos en los enfermos renales. En: Hernando Avendaño L. Nefrología clínica. 2da. ed. Madrid: Panamericana; 2003: p. 760-71

5. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5th. ed. Philadelphia: ACP Press; 2007

6. Bennett WM, Golper TA. Uso de fármacos en la insuficiencia renal. En: Valderrábano L. Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal. 2da. ed. Madrid: Norma; 1997: p. 1327-53

7. Olyaei AJ, De Mattos AM, Bennett WM. Prescribing drugs in renal disease. En: Brenner BM. The kidney. 6th. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: p. 2606-53

8. Baumelou A. Insuficiencia renal crónica. EMC - Tratado de Medicina. 2004;87(1):1-8

9. Perazella M. Toxic nephropathies: core curriculum 2010. Am J Kidney Dis. 2010;55(2):399-409

10. Morales AI, Arévalo M, Pérez F. Mecanismos implicados en la nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos. Nefrología. 2000;20(5):1-15

11. Silverblatt FJ, Kuehn C. Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubule cell. Kidney Int. 1979;15(4):335-45

12. Sastrasinh M, Kanauss TC, Weinberg JM, Humes HD. Identification of the aminoglycoside binding site in rat renal brush border membranes. J Pharmacol Exp Ther. 1982;222(2):350-8

13. Senekjian HO, Knight TF, Weinman EJ. Micropuncture study of the handling of gentamicin by the rat kidney. Kidney Int. 1981;19(3):416-23

14. Pastoriza E, Bowman RL, Kaloyanides GJ. Renal tubular transport of gentamicin in the rat. Kidney Int. 1979;16(4):440-50

15. Frommer JP, Senekjian HO, Babino H, Weinman EJ. Intratubular microinjection study of gentamicin transport in the rat. Miner Electrolyte Metab. 1983;9(2):108-12

16. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, Chung LS, Gross CA, Roback JA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy?. J Am Soc Nephrol. 1993;4(1):81-90

17. Whiting PH, Brown PA. The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamicin nephrotoxicity. Ren

Fail. 1996;18(6):899-909

18. López de Abechuco IP, Gálvez MA, Rodríguez D, Del Rey JM, Prieto E, Cuchi M, et al. Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria. Nefrología. 2012;32(6):777-81

19. Vonkeman HE, Van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):294-312

20. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. Am J Kidney Dis. 1996;28(1 Suppl 1):S56-62

21. Martínez CV, Ponte M, Di Tullio D. Toxicidad renal generada por medicamentos. Salud Cienc. 2011;18(5):454

22. Stillman MT, Schlesinger PA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. Should we be concerned?. Arch Interm Med. 1990;150(2):268-70

23. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1984;310(9):563-72

24. Avellán M. Nefropatías por tóxicos: mecanismos de lesión y manifestaciones clínicas. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. 2012;2(1):1-7

25. Balparda JK, Gaviria ME. Nefropatía inducida por medios de contraste radiológico yodados. IATREIA. 2008;21(2):1-15

26. Bouzas A, Vásquez JM, Calviño R, Peteiro J, Flores X, Marzoa R, et al. Contrast-induced nephropathy and acute renal failure following emergent cardiac catheterization: incidence, risk factors, and prognosis. Rev Esp Cardiol. 2007;60(10):1026-34

27. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. Am Heart J. 2007;154(3):539-44

28. Lawlor DK, Moist L, DeRose G, Harris KA, Lovell MB, Kribs SW, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular surgery patients. Ann Vasc Surg. 2007;21(5):593-7

29. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2(7):364-77

30. Kabalan SN, El-Imad BG, Geara AS. Contrast-induced nephropathy. J Med Liban. 2007;55(1):29-38

31. Solomon R. Contrast media nephropathy: how to diagnose and how to prevent?. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(7):1812-5

32. Walsh SR, Tang T, Gaunt ME, Boyle HR. Contrast-induced nephropathy. J Endovasc Ther. 2007;14(1):92-100

33. Detrenis S, Meschi M, Musini G, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(8):1542-50

34. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. Kidney Int. 1996;49(5):1199-1206

35. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, Yates MS, El Nahas AM, Morcos SK. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. Clin Sci (Lond). 2000;98(3):303-11

36. Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. Nephrol Dial Transplant. 2005;20 Suppl 1:18-22

37. Stacul F. Reducing the risk for contrast-induced nephropathy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2005;28 Suppl 2:S12-8

38. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA, GIFA Investigators. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. Age Ageing. 2006;35(2):121-6

39. Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: the quest for refinements. Kidney Int. 2007;72(10):1183-5

40. Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker BN, et al. CKD stage-to-stage

progression in native and transplant kidney patients. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(2):693-700

41. Barreto R. Prevention of contrast-induced nephropathy: the rational use of sodium bicarbonate. Nephrol Nurs J. 2007;34(4):417-21

42. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Yamaki S, Tsukamoto Y, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. Am J Cardiol. 2007;100(5):781-6

43. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. Am J Roentgenol. 2007;189(3):687-92

44. Van Praet JT, DeVriesse AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16(4):336-47

45. Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioglu M, et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(3):853-9

46. Górriz JL, Beltrán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1182-92

47. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. N Engl J Med. 2002;347(16):1256-61

48. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1993;329(20):1456-62

49. Apperloo AJ, De Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. Kidney Int. 1997;51(3):793-7

50. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91

51. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction results: of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation. 2004;110(17):2618-26

52. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59

53. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. N Engl J Med. 2004;351(6):585-92

54. Maher JF. Pharmacological considerations for renal failure and dialysis. Replacement of renal functions by dialysis. 3rd. ed. The Netherlands: Kluver Academic Publishers; 1989

55. Ortiz Y, García MM, Rosales KK, Figueredo L. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. Rev Cubana Farm. 2007;41(2):1-15

56. National Kidney Foundation. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266

57. Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes anti-microbianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8va. ed. México DF: Ed. Médica Panamericana; 1993: p. 991-1017