

# INSUFICIENCIA RENAL

## SUMARIO

- Introducción
- Fisiología renal
  - Filtración glomerular
  - Capacidad concentradora de la orina (control hidroelectrolítico)
- Insuficiencia renal
  - Insuficiencia renal aguda
  - Insuficiencia renal crónica
  - Otras patologías renales
  - Obesidad y enfermedad renal
- Medicamentos e insuficiencia renal
  - Nefrotoxicidad de los medicamentos
  - Efectos de la insuficiencia renal sobre la cinética de los medicamentos
- El papel del farmacéutico
- Bibliografía

## 1. Introducción

Muchos fármacos pueden producir efectos nefrotóxicos. De hecho, los fármacos son responsables hasta de un 25% de las hospitalizaciones por insuficiencia renal aguda en la población general y este porcentaje puede llegar hasta el 66% en la población anciana. Por otro lado, la insuficiencia renal crónica es importante problema de salud que afecta a un importante y creciente sector de personas; de hecho, más del 10% de la población mayor de 20 años tienen algún grado de insuficiencia renal, tasa supera el 25% en los mayores de 65 años. Dado que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, el progresivo envejecimiento de la población hace previsible un incremento sustancial de tal incidencia en las próximas décadas, lo que implica un notable problema de salud pública a escala mundial.

El próximo **9 de marzo** se celebra el **Día Mundial del Riñón** (*World Kidney Day, WKD*). Se trata de una iniciativa conjunta de la *Sociedad Internacional de Nefrología* y la *International Federation of Kidney Foundations (IFKF)*, que se viene organizando anualmente desde el año 2006 con el fin de concienciar sobre la importancia de los riñones para la salud en general y

para reducir en todo el mundo la frecuencia y el impacto de la enfermedad renal, y los graves problemas de salud asociados a ella. Este año de 2017, el Día Mundial del Riñón promueve la educación sobre las consecuencias nocivas de la **obesidad y su asociación con la enfermedad renal**.

## 2. Fisiología renal

Los riñones desempeñan un papel clave en el mantenimiento del medio interno. Mediante los procesos de reabsorción y secreción que se producen en la nefrona y que dan lugar a la formación de la orina (Figura 1), los riñones facilitan la excreción de sustancias de desecho y estabilizan el volumen y las características fisicoquímicas del líquido extracelular (e indirectamente del compartimento intracelular).

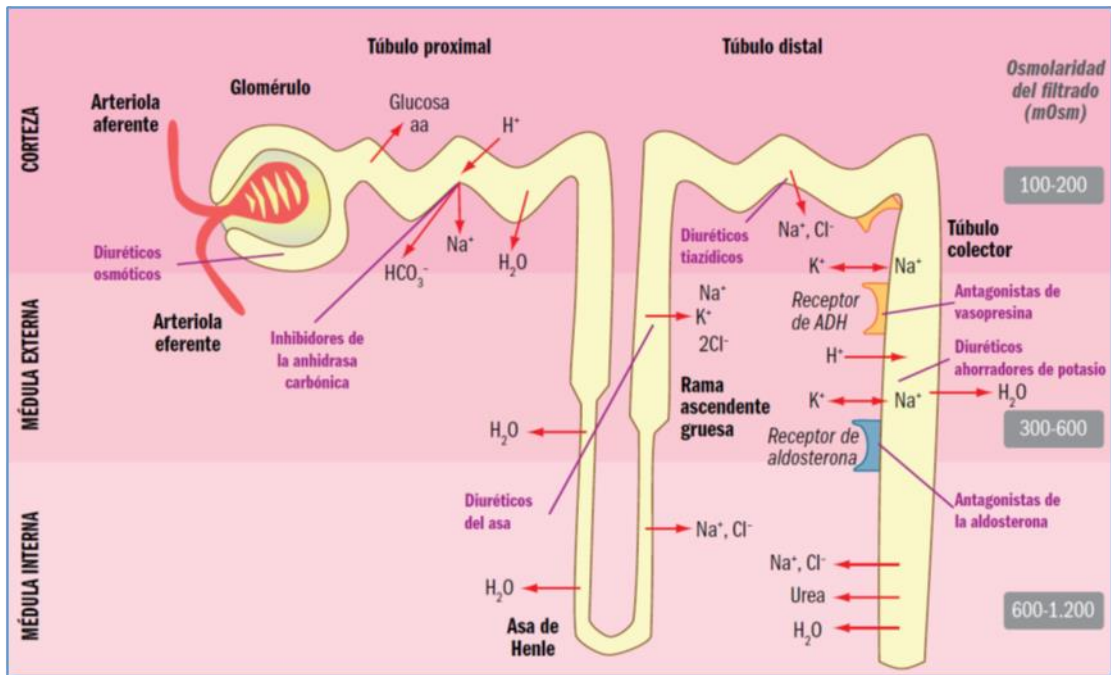
Los riñones están revestidos por una **cápsula fibrosa** que recubre una compleja sucesión de capas estructurales diferentes. La **sustancia cortical** o **corteza**, de color rojo oscuro, se sitúa inmediatamente debajo de la cápsula fibrosa y está por encima, envolviéndola, de la **médula** o **zona medular**, aunque penetra profundamente en ésta, dando lugar a unas estructuras de aspecto radial, conocidas como **pirámides de Ferrein** o **radios medulares de Ludwig**.

Por su parte, **médula** o **sustancia medular** es de color más claro que la corteza y está formada por 8-14 masas piramidales, las **pirámides de Malpighio**, cuyo vértice se abre en cavidades en forma de copa llamadas **cálices renales**, que convergen en los **uréteres** (uno por riñón), los conductos descendentes que conectan los riñones con la **vejiga urinaria**.

Los riñones tienen una enorme irrigación sanguínea, propia de su función depuradora. Por ello, uno de los aspectos característicos del riñón es la existencia de numerosos ovillos microscópicos formados por capilares, denominados **glomérulos**, cada uno de los cuales reciben la sangre de una **arteriola aferente** y la vierten en otra **arteriola eferente**. Estas dos arteriolas están situadas de forma contigua, formando una especie de pedúnculo vascular de sostén. Cada glomérulo está envuelto por una membrana doble, la **cápsula de Bowman** – el conjunto de glomérulo y cápsula de Bowman es lo que se conoce como *corpúsculo de Malpighio* – la cual se repliega en el lugar en donde confluyen las arteriolas aferente y eferente; por su extremo opuesto, la membrana de la cápsula de Bowman se prolonga a través de un delgado tubo de curso tortuoso, el **túbulo renal**.

Todos estos elementos dan lugar a la **nefrona**, que es definida como la unidad estructural y funcional del páncreas renal. En el ser humano cada riñón contiene entre 1 y 1,3 millones de nefronas, cada una de las cuales está constituida por los siguientes elementos, representados esquemáticamente y funcionalmente en la figura 1:

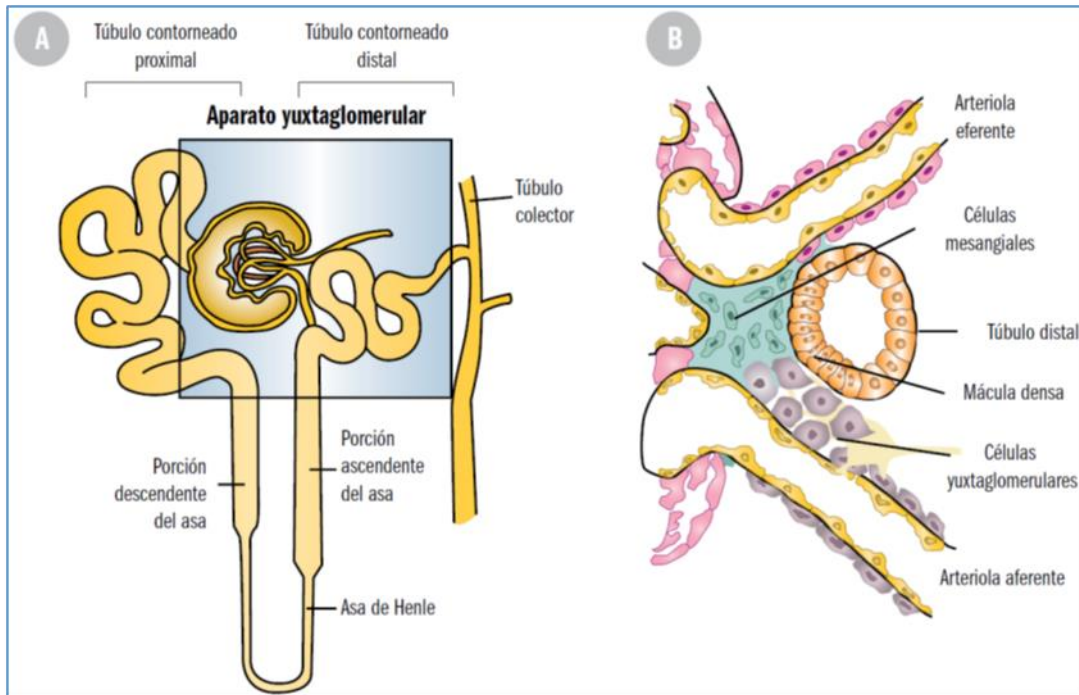
- Glomérulo.
- Aparato yuxtglomerular.
- Túbulo proximal.
- Asa de Henle.
- Túbulo distal.
- Tubo colector.



**Figura 1. Esquema funcional de la nefrona y lugares de acción de los fármacos diuréticos. aa:** aminoácidos; ADH: hormona antidiurética.

El *glomérulo* tiene como misión servir de filtro o tamiz para el plasma sanguíneo, reteniendo las moléculas grandes – como las proteínas – dentro del torrente sanguíneo y filtrando al sistema tubular las pequeñas, aunque en su mayoría volverán a ser reabsorbidas posteriormente. El riñón llega a filtrar entre 130 y 145 L/día, recuperando todas aquellas sustancias que son de utilidad al organismo.

El sistema tubular está tapizado por un epitelio cuyas características histoquímicas condicionan el grado de reabsorción de las distintas zonas de la nefrona. Las células que integran el epitelio tubular se unen entre sí mediante la *zona ocluyente*. Su *membrana luminal*, en contacto con el filtrado, es atravesada por algunas sustancias por difusión pasiva, a favor de gradiente de concentración, mientras que otras precisan emplear transportadores. En la *membrana basolateral*, en contacto con los capilares, otras células o el medio extracelular, se encuentra el motor del sistema de reabsorción, la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Esta ATPasa intercambia iones  $\text{Na}^+$  procedentes del filtrado (que se acompaña de agua), por iones  $\text{K}^+$ , del medio interno. El sodio atraviesa libremente la membrana luminal en el túbulo proximal y precisa de transportadores específicos en el asa de Henle y el túbulo distal.



**Figura 2. Elementos que integran la nefrona (A) y detalle del aparato yuxtaglomerular (B).**

En la Figura 1 se representa a una nefrona “desplegada”, pero en realidad la nefrona presenta una forma “empaquetada”, en la que el túbulo distal se encuentra muy próximo a las arteriolas aferente y eferente (Figura 2). La reunión de estas estructuras constituye una estructura especializada que se denomina **aparato yuxtaglomerular**. El túbulo distal presenta a este nivel unas células denominadas *mácula densa*, capaces de detectar la disminución del flujo de orina o de su composición y, con esta información, regular la síntesis de renina en un grupo de células granulares presentes en la arteriola aferente (*células yuxtaglomerulares*), que activa el *sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*.

El **sistema tubular** que sigue al glomérulo se inicia con el *túbulo proximal*, con un epitelio muy permeable al agua y los iones. Ésta es la región en la que se produce la mayor tasa de reabsorción (70%), ya que aquí se recuperan la mayor parte de los componentes del filtrado (aminoácidos, bicarbonato, glucosa) junto con el  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$ , donde tiene lugar la llamada *secreción tubular activa*, en la que elementos (solutos o fármacos) que no fueron filtrados en el glomérulo pueden ser secretados a la luz tubular e incorporados al filtrado desde los capilares circundantes mediante transportadores activos.

A continuación del túbulo proximal existe un estrechamiento conocido como el *asa de Henle*, cuya porción descendente es muy permeable al agua y muy poco al  $\text{Na}^+$  o la urea. A lo largo de la misma, el agua es reabsorbida para compensar la hipertonicidad peritubular y el filtrado se concentra, aumentando su osmolaridad hasta llegar a la curva. En la porción ascendente, el epitelio se hace permeable al  $\text{Na}^+$  (gracias a la presencia en la membrana luminal de un co-transportador  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ ). En la membrana basolateral, la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  completa la

reabsorción del  $\text{Na}^+$ . Por el contrario, el epitelio es impermeable al agua, con lo que a lo largo de este segmento, al sustraerse solutos pero no agua, el filtrado se va diluyendo.

Finalmente, el *túbulo distal* tiene una primera porción recta, llamada *porción gruesa ascendente del asa de Henle*, y una fracción contorneada que se aproxima al glomérulo y forma la *mácula densa* del aparato yuxttaglomerular. El epitelio del túbulo distal es prácticamente impermeable al agua; sus células presentan en su membrana luminal transportadores de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  epitelial que, actuando de forma conjunta con la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  de la membrana basolateral, mantienen la reabsorción activa de  $\text{Na}^+$  y favorecen una aún mayor dilución del filtrado. La aldosterona favorece la actividad de estos transportadores iónicos, mientras que los diuréticos tiazídicos ejercen su acción al interferir con los transportadores de la membrana luminal.

El túbulo distal de cada nefrona drena en un **túbulo colector** que comparte con otras nefronas. La permeabilidad al agua de este segmento está condicionada por la presencia de *hormona antidiurética (ADH)*, que la aumenta, por lo que esta hormona hipofisaria favorece la conservación del agua en el riñón, concentrando el filtrado que dará lugar a la orina definitiva. En el túbulo distal y el colector, la permeabilidad al  $\text{K}^+$  disminuye, de forma que, contrariamente a lo que ocurre en las primeras porciones de la nefrona, el  $\text{K}^+$  secretado va a ser difícilmente reabsorbido. Los fármacos que actúan a estos niveles son los que tienen una mayor influencia en cuanto a mayor o menor eliminación de  $\text{K}^+$ .

El riñón conserva el agua y las sustancias osmóticamente activas presentes en condiciones normales en el organismo; conserva los electrolitos constituyentes de los fluidos (fundamentalmente, sodio, potasio, cloruro y bicarbonato); elimina el exceso de agua y electrolitos procedentes de la ingesta y los productos metabólicos de desecho (urea, creatinina, hidrogeniones,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) o productos tóxicos que pueden haber penetrado en el organismo.

Aproximadamente circulan por los riñones 1,2 litros de sangre por minuto, lo que supone cerca de 2.500 litros<sup>1</sup> de sangre filtrada diariamente; a pesar de ello, en condiciones normales sólo son producidos entre 1 y 1,5 litros de orina al día. Esto da una idea de la gran capacidad de reabsorción que poseen, que prácticamente iguala a la de filtración. Del volumen de plasma filtrado, el 99% es reabsorbido, pasando de nuevo a la circulación general, mientras que tan sólo el 1% restante formará la orina. Esto supone que cualquier variación, por pequeña que sea, en la capacidad de filtración o reabsorción renal tendrá importantes repercusiones sobre la formación de orina y, en la misma línea, sobre la eliminación de productos de desecho del organismo, incluyendo la mayor parte de los medicamentos (Fernández, 2012).

### 2.1. Filtración glomerular

Aunque tan sólo representan el 0,5% del peso corporal, los riñones reciben el 25% del volumen minuto cardíaco de sangre. La **tasa de filtración glomerular (TFG)** es considerada como el mejor índice de funcionamiento renal, tanto en personas sanas como enfermos, ya que facilita

---

<sup>1</sup> Obviamente, producto de la recirculación de los 4,5-6 litros de sangre total que tiene un ser humano adulto, a razón de una media de 50-90 veces (latidos) por minuto.

una excelente medida de la capacidad de filtración del riñón, lo que en definitiva refleja la masa funcional renal. Se define como el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min) y sus valores fisiológicos (personas sanas) son de **90 ± 14 ml/min/m<sup>2</sup> en varones y de 60 ± 10 ml/min/m<sup>2</sup> en mujeres.**

La reducción del TGF permite detectar cualquier **enfermedad renal progresiva**, que siempre es precedida de un descenso del filtrado glomerular; asimismo, proporciona información sobre la progresión de la enfermedad, siendo un excelente predictor del tiempo hasta el comienzo del fallo renal y de las complicaciones de la enfermedad renal crónica; en concreto, la reducción de la TFG se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales, como la **fibrosis tubulointersticial**, y con la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 10-15 mL/min. Finalmente, facilita también un adecuado ajuste de dosis de fármacos excretados por filtración glomerular y la evaluación de la eficacia de los tratamientos para la enfermedad renal.

Las causas más frecuentes son la nefropatía diabética, la nefropatía hipertensiva y las glomerulopatías de diverso origen. Como consecuencia, los riñones pierden su capacidad para concentrar la orina, mantener el equilibrio hidrosalino y eliminar fármacos y otras sustancias hidrosolubles de desecho. Los fármacos son responsables de hasta un 25% de las hospitalizaciones por IRA en la población general y este porcentaje puede llegar hasta el 66% en la población anciana. Por su parte, la insuficiencia renal crónica es un proceso patológico con múltiples causas, cuya consecuencia es la reducción del número y del funcionamiento de las nefronas, que se manifiesta por una marcada caída de la TFG y que, a menudo, acaba en una insuficiencia renal terminal irreversible.

Una prueba clásica para determinar la TFG consiste en determinar el **aclaramiento de creatinina** mediante la recogida de la orina de 24 horas junto con una muestra de sangre y se comparan ambas cantidades. La concentración de creatinina en plasma es un indicador de la TFG, ya que su aclaramiento se aproxima y su tasa de excreción se mantiene relativamente constante. Sus valores fisiológicos normales son de **117 ± 20 ml/min en varones y de 108 ± 20 ml/min en mujeres.**

La concentración de creatinina en plasma depende principalmente del metabolismo muscular de la creatina y su producción es proporcional a la masa total de cada persona. Sin embargo, aunque la creatinina presente en el plasma sanguíneo es filtrada libremente por el glomérulo, es también secretada activamente en el túbulo contorneado proximal, por lo que el aclaramiento de creatinina sobrestima la filtración glomerular en un porcentaje entre un 10% y un 40% en personas sanas e incluso más en pacientes con insuficiencia renal. Adicionalmente, existe una eliminación extrarrenal de creatinina (debida fundamentalmente a la flora bacteriana del intestino delgado), que está especialmente incrementada en pacientes con **insuficiencia renal crónica**, lo que reduce la excreción renal de creatinina en estos pacientes, llegando a representar la excreción extrarrenal hasta dos tercios de la excreción total de creatinina.

Por otro lado, la determinación del aclaramiento de creatinina puede verse afectada por una serie de factores independientes de la propia filtración glomerular (edad, sexo, índice de masa corporal, fármacos, raza, metodología del laboratorio, etc.). Por ello, se utilizan ciertas ecuaciones que corrigen los errores de la determinación aislada de la creatinina plasmática, a la vez que convierten la relación hiperbólica entre los valores de aclaramiento y las concentraciones plasmáticas de creatinina en una relación lineal.

En general, otros métodos de determinación de la TFG, como los basados en el aclaramiento plasmático y/o urinario de un marcador exógeno, como la inulina o un radiofármaco, no resultan muy accesibles (por coste y por instalaciones) en la práctica clínica cotidiana, por lo que es más habitual echar mano de otros métodos, basados en la determinación de marcadores endógenos, como la creatinina o la cistatina C. Sin embargo, como hemos visto, estos últimos son bastante imprecisos, hasta el punto de que en muchos casos no resultan útiles de cara a realizar determinados procedimientos terapéuticos, como el ajuste de la posología de medicamentos o de agentes de diagnóstico con estrecho margen terapéutico (Cuéllar, 2014).

## 2.2. Capacidad concentradora de la orina (control hidroelectrolítico)

A pesar de la gran variabilidad de la ingesta dietética, de la actividad metabólica y de las condiciones ambientales, el volumen de los líquidos corporales y la concentración de los electrolitos, así como el equilibrio ácido-base son mantenidos dentro de límites muy estrictos mediante mecanismos homeostáticos controlados fundamentalmente por los riñones a través de varios mecanismos interdependientes.

Cerca de dos terceras partes del agua total presente en el organismo se encuentra en el interior de las células (agua intracelular) y del tercio restante correspondiente al agua extracelular, la mayoría (75%) se encuentra en el espacio intersticial y en los tejidos conjuntivos que rodean las células; el 25% restante es intravascular. Es decir, apenas un 8% de toda el agua corporal corre a través de los vasos sanguíneos.

Existen importantes diferencias entre la composición iónica del líquido intracelular y la del extracelular. El principal ión intracelular es el potasio ( $K^+$ ), con una concentración media de 140 mEq/L; por el contrario, su concentración extracelular es muy inferior, entre 3,5 y 5 mEq/L. Por su parte, el principal ión extracelular es el sodio ( $Na^+$ ), con una concentración media de 140 mEq/L, en tanto que la intracelular está en torno a 12 mEq/L. Estas diferencias son mantenidas por la bomba de iones ( $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPasa) localizada en la práctica totalidad de las membranas celulares y que permite ajustar el movimiento del  $Na^+$  hacia fuera de la célula con el movimiento del  $K^+$  hacia el interior.

El movimiento del agua entre los compartimentos intracelular y extracelular está controlado en gran parte por la presión osmótica, expresada como **osmolalidad** existente en cada uno de los compartimentos, porque la mayoría de las membranas celulares son sumamente permeables al agua. En condiciones normales, la osmolalidad del líquido extracelular (290 mOsm/kg) es aproximadamente igual a la del líquido intracelular.

Para mantener dicho equilibrio es preciso controlar los correspondientes volúmenes de agua y las cantidades de solutos. El volumen de agua total está regulado fisiológicamente por la sed, por la secreción de *hormona antidiurética* (ADH, vasopresina) y por los riñones. Los osmorreceptores situados en el hipotálamo anterolateral son estimulados por la elevación de la osmolalidad plasmática y estimulan los centros de la sed adyacentes, provocando la percepción consciente de la sed, lo que induce a beber agua. Los osmorreceptores responden también a las variaciones de la osmolalidad mediante la inducción o la inhibición de la liberación de ADH por la hipófisis posterior, regulando la reabsorción de agua en la nefrona distal mediante la variación de la permeabilidad de este segmento.

Un incremento anormal y persistente de la cantidad de orina miccionada (*poliuria*) y, en especial, cuando ésta está muy diluida (concentración anormalmente baja de solutos) indica un estado patológico cuyo origen puede ser múltiple y, en consecuencia, se requiere un diagnóstico diferencial para establecer el tratamiento corrector adecuado (*Cuéllar, 2014*).

La función endocrina renal es muy notable, aunque pueda quedar ensombrecida por su papel depurador del plasma sanguíneo, de efectos más inmediatos que los hormonales, en caso de insuficiencia.

El **calcitriol** es la forma hormonalmente activa de la vitamina D<sub>3</sub> o colexicaliferol; entre sus funciones destacan la de facilitar la absorción intestinal de calcio y fósforo, incrementar la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal, aumentar la reabsorción ósea en caso de balance de calcio negativo e inhibir la secreción de parathormona (PTH).

Por su parte, la **eritropoyetina (EPO)** o **hemopoyetina** estimula la formación de eritrocitos y es el principal agente estimulador de la eritropoyesis. Entre el 85% y el 90% de toda la eritropoyetina es producida por el riñón, concretamente en las células intersticiales peritubulares y células mesangiales (del 85 al 90 %); el restante 10-15% es producido en hígado y glándulas salivares. Su carencia crónica ocasiona anemia, aunque la eritropoyetina también ejerce otras funciones orgánicas, especialmente como factor protector neuronal en situaciones de isquemia cerebral, evitando la apoptosis de las neuronas del área afectada; también tiene cierto papel en la cicatrización de heridas cutáneas.

La **renina** o **angiotensinogenasa** es un enzima secretada por las células yuxttaglomerulares del riñón, fundamentalmente durante los estados de hipotensión arterial e hipovolemia, aunque también es importante para la secreción de aldosterona, implicada en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico. La renina activa el sistema renina angiotensina aldosterona mediante la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I (ATI), la cual es hidrolizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), dando lugar a la producción de angiotensina II (ATII), un potente vasoconstrictor. La ATII también actúa a nivel de las glándulas suprarrenales aumentando la liberación de aldosterona, la cual estimula las células del túbulo contorneado distal y del túbulo colector provocando que el riñón reabsorba más sodio y agua, a cambio de potasio, lo cual provoca un aumento en la volemia. Además produce el aumento en la secreción de vasopresina, lo cual aumenta la reabsorción de agua a nivel distal de la nefrona.



### 3. Insuficiencia (fallo) renal

La **insuficiencia** o **fallo renal** consiste básicamente es la incapacidad relativa o absoluta de los riñones para filtrar adecuadamente la sangre circulante, eliminando las toxinas y otras sustancias de desecho; este proceso puede ser reversible o no. En unos casos, el deterioro de la función renal se produce de forma brusca o rápidamente progresiva (extirpación traumática o quirúrgica de uno o ambos riñones, hemorragia masiva, cuadros agudos de nefrotoxicidad inducida por tóxicos o fármacos, etc.), dando lugar a la **insuficiencia renal aguda**.

Por su parte, la **insuficiencia renal crónica** consiste en el deterioro progresivo e irreversible de la función renal, generalmente como resultado de la progresión de diversos tipos de patologías, la cual desemboca en la pérdida no solo de la capacidad de depuración del plasma sanguíneo y de su regulación hidro-electrolítica (filtración glomerular y tubular), sino también de la importante función endocrina del riñón, caracterizada por la secreción de hormonas como la eritropoyetina, la renina, prostaglandinas y la forma hormonalmente activa de la vitamina D<sub>3</sub> (*1,25-dihidroxicolecalciferol*; *1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>*). En definitiva, tanto el fracaso depurador (acumulación de líquido y productos de desecho en el organismo) como hormonal conduce a una afectación generalizada de todo el organismo, con manifestaciones particularmente relevantes, como la hipertensión arterial, la anemia y los trastornos de regulación del metabolismo óseo.

En pacientes aquejados de insuficiencia renal crónica puede sobrevenir un proceso de insuficiencia renal agudo, lo que da lugar a la denominada **insuficiencia renal aguda-sobre-crónica**, cuya parte aguda puede ser reversible.

Las causas de la insuficiencia renal son muy diversas, tanto en las formas agudas como en la crónica. En general, se considera que la **diabetes mellitus**<sup>2</sup> es la causa más común (en torno al 40% de los casos) de insuficiencia renal crónica y se estima que la prevalencia insuficiencia renal grave de origen diabético aumentará en la Unión Europea en una media de un 3,2% anualmente hasta 2025 (*Kainz, 2015*). El otro gran agente etiológico de la insuficiencia renal crónica es la **hipertensión arterial**. Además de éstas, existen otras muchas condiciones patológicas que pueden causar insuficiencia renal agudo o crónica, tales como ciertas **enfermedades autoinmunes**, como el *lupus eritematoso sistémico* o la *esclerodermia*, algunas **malformaciones renales congénitas** (*poliquistosis renal*, etc.), determinados **tóxicos** (ciertos medicamentos, metales pesados, etc.), y **otras patologías** (trastornos arteriales renales, nefropatía por reflujo<sup>3</sup>, infecciones, cálculos, etc.).

La insuficiencia renal crónica es importante problema de salud que afecta a un importante y creciente sector de personas; de hecho, en 2010 su prevalencia mundial era del 10,4% en varones y del 11,8% en mujeres, con porcentajes mayores en los países con bajos o medios ingresos que en los países de altos ingresos (*Mills, 2015*). Dado que la incidencia de la

---

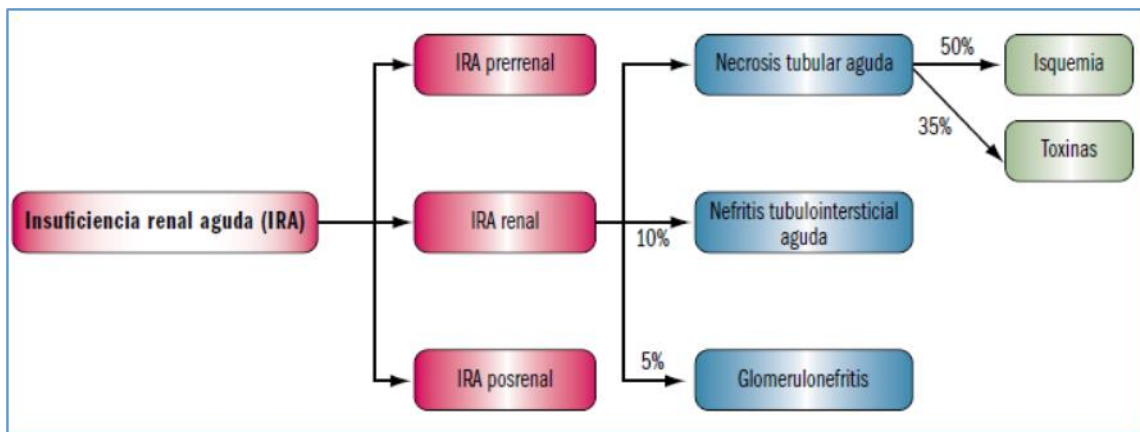
<sup>2</sup> Incluso cuando la diabetes esté adecuadamente controlada con medicamentos y dieta, la enfermedad puede conducir a nefropatía; sin embargo, solo una minoría de los diabéticos adecuadamente controlados llegan a desarrollar una nefropatía lo suficientemente grave como para causar insuficiencia renal crónica.

<sup>3</sup> Flujo retrógrado (retorno) de la orina desde la vejiga a los riñones.

enfermedad aumenta con la edad, el progresivo envejecimiento de la población hace previsible un incremento sustancial de tal incidencia en las próximas décadas.

### 3.1. Insuficiencia renal aguda (IRA)

La IRA implica un deterioro brusco (en horas o días) y sostenido de la tasa de filtración glomerular (TFG) que produce un aumento en los niveles plasmáticos de urea y creatinina, con o sin oliguria (producción de orina <500 mL/día). Se habla de IRA propiamente cuando **la creatinina sérica aumenta  $\geq 0,5$  mg/dL (o más de un 50%) sobre el valor basal o la TFG disminuye en un 50%**. Este cuadro suele ser reversible y su incidencia aumenta en pacientes con oliguria o que requieren diálisis, y en ancianos que presentan una pérdida progresiva de la función renal producida por el envejecimiento, patologías asociadas (insuficiencia cardíaca, renal o hepática, hipertensión arterial) y que reciben con frecuencia fármacos nefrotóxicos. Atendiendo a su localización, se distinguen tres formas de IRA: prerrenal, renal y posrenal (Tamargo, 2012) (Figura 3).



**Figura 3. Tipos de insuficiencia renal aguda.**

#### 3.1.1. Insuficiencia renal aguda prerrenal

Se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular (TFG) sin que exista daño del parénquima renal. Es producida por fármacos que reducen el flujo sanguíneo renal, ya sea por su acción vasoconstrictora renal (noradrenalina, dosis altas de dopamina, anfotericina, ciclosporina, contrastes radiológicos iodados, etc.) o por reducir la volemia (diuréticos), la presión arterial sistólica a menos de 80 mmHg (vasodilatadores), la presión hidrostática intraglomerular o el volumen minuto cardíaco (betabloqueantes). La isquemia renal aumenta la concentración renal de  $Ca^{2+}$ , la producción de radicales libres y de mediadores vasoconstrictores (endotelina 1, angiotensina II, tromboxano  $A_2$ ), a la vez que disminuyen los niveles de mediadores vasodilatadores (eicosanoides, óxido nítrico), dando como resultado es una mayor reducción del flujo sanguíneo renal y de la TFG.

En condiciones normales, los riñones autorregulan la presión intraglomerular modulando el tono de las arteriolas aferente y eferente para preservar la TFG y el flujo urinario. Cuando

disminuye la presión de perfusión renal o en presencia de una depleción de volumen, aumenta la síntesis y liberación de mediadores, en particular prostaglandinas  $E_2$  e  $I_2$  (así como de cininas, óxido nítrico y péptidos natriuréticos auriculares), que dilatan las arteriolas aferentes y aumentan el flujo sanguíneo a través de los glomérulos. A su vez, la presión intraglomerular se regula por la angiotensina II, que produce una vasoconstricción preferencial de la arteriola eferente. Otros mediadores (adenosina, endotelina 1, vasopresina u hormona antidiurética, noradrenalina, tromboxano  $A_2$ , leucotrienos  $D_4$  y  $C_4$ ) actúan como vasoconstrictores renales.

Los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE), o la síntesis/acción de la angiotensina II, como los inhibidores de la angiotensina convertasa (IECA: enalapril, etc.) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II: valsartán, etc.), afectan la hemodinámica renal e interfieren con la capacidad del riñón para regular la presión intraglomerular y disminuyen la TFG, pudiendo producir, en pacientes con una disminución aguda de volemia o estenosis bilateral de las arterias renales, una IRA prerrenal.

La IRA prerrenal cursa con palidez, taquicardia, hipotensión arterial y oliguria. La orina del paciente presenta una alta osmolaridad ( $> 500$  mOsm/kg) y una reducida fracción de excreción de  $Na^+$  ( $< 20$  mM/L); en el sedimento se observan cilindros hialinos. En la mayoría de los pacientes, la función renal se restaura tan pronto como se suspende el tratamiento y la perfusión renal se recupera. Sin embargo, la hipoperfusión renal grave puede conducir a isquemia del parénquima renal y a una IRA renal.

### 3.1.2. Insuficiencia renal aguda renal

En la insuficiencia renal aguda (IRA) renal la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) es consecuencia de alteraciones en el parénquima renal, ya sea a nivel tubular, glomerular, intersticial o vascular. La orina del paciente presenta una baja osmolaridad ( $< 250$  mOsm/kg) y una fracción de excreción de  $Na^+ > 40$  mEq/L. La IRA renal se relaciona en distinta proporción con los diferentes cuadros que pueden inducir los fármacos a los distintos niveles.

#### 3.1.2.1. Necrosis tubular aguda

Supone hasta el 85% de todos los casos de *insuficiencia renal aguda renal* e implica la destrucción de las células tubulares renales a través de un mecanismo de toxicidad directa producida por fármacos que se excretan a nivel renal o es secundaria a isquemia renal. Algunos fármacos que se acumulan a nivel tubular producen una lesión directa a este nivel, que se acompaña de edema celular, pérdida del borde en cepillo de la célula, de la polaridad de la membrana apical y basolateral y de su función de transporte (disminuye o incluso invierte la dirección del transporte unidireccional de  $Na^+$  desde lumen tubular hacia intersticio peritubular), inflamación intersticial y activación de diversas fosfolipasas y proteasas que pueden destruir el epitelio tubular y alterar la permeabilidad de las membranas celular y mitocondrial.

Adicionalmente, muchos fármacos pueden alterar el metabolismo celular por interferir con la función mitocondrial y/o el metabolismo oxidativo o producir alteraciones en los lisosomas y

en la síntesis de proteínas. Además, los radicales libres producidos por los fármacos y/o sus metabolitos activos pueden interactuar con componentes lipídicos de la membrana celular alterando el transporte tubular de diversos iones, o con enzimas, alterando su actividad.

Por último, los fármacos pueden producir una reducción del flujo sanguíneo renal y fenómenos de isquemia-reperusión que también conducen a la necrosis tubular, particularmente en pacientes con hipoperfusión renal (p. ej., estenosis de la arteria renal o situaciones de choque). La isquemia renal aumenta la concentración renal de  $\text{Ca}^{2+}$ , la producción de radicales libres y la liberación de mediadores vasoconstrictores, a la vez que disminuyen los niveles de mediadores vasodilatadores. El resultado es una mayor reducción del flujo sanguíneo renal y de la TFG.

Las células más afectadas por los fármacos son las del *epitelio del túbulo proximal*, nivel al que tiene lugar la mayor reabsorción de agua y los procesos de secreción para ácidos y bases. Los antibióticos aminoglucósidos se acumulan en el túbulo proximal, el litio y la anfotericina en el túbulo distal y los AINE en la medula renal, lo que facilita la necrosis papilar cuando estos últimos se administran a dosis altas de forma crónica. Como consecuencia, todos estos fármacos pueden alcanzar concentraciones tubulares superiores a las plasmáticas y producir una lesión tubular directa y dosis-dependiente. Histológicamente, las células del epitelio del túbulo proximal están anucleadas y presentan un citoplasma eosinófilo intenso. Sin embargo, la membrana basal está intacta, por lo que **en la mayoría de las personas es posible la regeneración del epitelio tubular.**

Inicialmente, la TFG disminuye a causa de la reducción del flujo sanguíneo renal, la obstrucción tubular por cilindros (pigmentados y granulados), células del túbulo renal y eritrocitos, y por escape retrogrado del filtrado glomerular por el epitelio tubular dañado. Cuando la diuresis se reduce al mínimo, aparecen edemas generalizados, náuseas, vómitos y disminución de la conciencia (somnolencia, letargo, confusión). El objetivo del tratamiento se centra en suprimir el agente causal, facilitar la excreción de líquidos y desechos, prevenir el acumulo excesivo de líquidos (la ingesta de líquidos debe restringirse a una cantidad igual al volumen de orina producida), una dieta con bajo contenido en proteínas y potasio ( $\text{K}^+$ ) y en facilitar la recuperación de la función renal. La diálisis temporal puede ser necesaria en ciertos pacientes.

### 3.1.2.2. Glomerulonefritis

Bajo este término son englobadas las enfermedades que afectan a la estructura y función del glomérulo, aunque posteriormente se pueden ver implicadas las demás estructuras de la nefrona. La glomerulonefritis puede tener una base inmunológica, aunque no siempre bien conocida. La inducida por fármacos cursa con oliguria, orina de color oscuro, cilindros eritrocitarios y eritrocitos dimórficos en el sedimento, proteinuria en rango nefrótico, hematuria, retención hidrosalina, edemas e hipertensión arterial. Supone el 5% de los todos casos de insuficiencia renal aguda renal y **en la mayoría de los pacientes, la función renal suele recuperarse espontáneamente.**

### 3.1.2.3. Nefritis tubulointersticial aguda

Esta patología inflamatoria se desarrolla en el intersticio renal y los túbulos renales, sin alteraciones de los glomérulos ni de los vasos. Puede ser el resultado de un efecto tóxico directo del fármaco o representar una reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos, en cuyo caso el fármaco actuaría como un hapteno que, al unirse a los componentes de la membrana basal o de la matriz intersticial, adquiere capacidad inmunogénica y genera una respuesta inflamatoria. Histológicamente, aparece edema e infiltrados celulares (eosinófilos, monocitos, neutrófilos, linfocitos T), especialmente en la corteza subcapsular, la unión corticomedular y alrededor de los glomérulos.

El cuadro no es dosis-dependiente y puede aparecer al cabo de unos días (rifampicina) o de varios meses (AINE). Suele cursar con diuresis conservada o con oliguria, fiebre, eosinofilia, exantemas cutáneos, dolor lumbar, cilindruria, leucocituria, hematuria, eosinofilia, proteinuria leve (raramente excede de 1,5-2 g/día, aunque puede llegar a rango nefrótico con AINE), aumento de los niveles plasmáticos de creatinina, artralgia, hipertensión arterial y concentraciones elevadas de inmunoglobulina E (IgE).

Supone aproximadamente el 10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda renal y es algo más frecuente en ancianos o en pacientes con deshidratación, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca o hepática, hipertensión, hiperuricemia o mieloma múltiple. **Generalmente, la función renal se recupera tras suspender el tratamiento**, aunque en más de un tercio de los pacientes la insuficiencia renal sigue progresando. Puede estar indicado un tratamiento corto con prednisona (1-2 mg/kg/día durante 4-6 semanas) en pacientes que no se han recuperado a los 10 días de haber suspendido el tratamiento. Si los esteroides no recuperan la función renal, se puede utilizar ciclofosfamida.

### 3.1.3. Insuficiencia renal aguda posrenal

Diversos fármacos pueden precipitar en la luz del túbulo renal o de los uréteres, produciendo una obstrucción que impide la salida de la orina y aumenta la presión, efecto que se transmite retrógradamente comprometiendo el filtrado glomerular. En este caso, el sedimento urinario presenta hematíes, leucocitos y cristales. El riesgo aumenta cuando la orina es ácida (pH <5,5), el flujo urinario o la volemia disminuyen o la concentración del fármaco en la orina aumenta. La quimioterapia de procesos linfoproliferativos produce un aumento en la excreción de ácido úrico y  $\text{Ca}^{2+}$ , lo que aumenta el riesgo de precipitación. La obstrucción es reversible y se puede prevenir aumentando el volumen urinario con una correcta hidratación y alcalinizando la orina con bicarbonato sódico.

## 3.2. Insuficiencia renal crónica

Se considera que cualquier persona que presente una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de forma continua durante 3 meses tiene insuficiencia o enfermedad renal crónica, con independencia de que haya o no daño renal. Esto supone la pérdida de la mitad o más de la función renal normal de un adulto y a menudo evoluciona hacia una insuficiencia renal terminal.

Las causas más frecuentes de enfermedad renal (nefropatía) crónica son la nefropatía diabética, la hipertensión arterial y las glomerulopatías. En cualquier caso, los riñones pierden su capacidad para concentrar la orina, mantener el equilibrio hidrosalino y eliminar toxinas y muchos fármacos. Cursa con anorexia, pérdida de peso, náuseas, debilidad, fatiga, hipertensión arterial, poliuria (nicturia) u oliguria, edemas, hematuria, disminución de la lucidez mental, confusión, somnolencia, disminución de la sensibilidad en las manos, los pies u otras áreas, tendencia a formación de equimosis, prurito, cefaleas y aumento de la pigmentación de la piel.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en pacientes con nefropatía crónica en estadio inicial, para quienes el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares es similar al de los pacientes que padecen una arteriopatía coronaria existente. El tratamiento con **estatinas** reduce el colesterol y disminuye el riesgo de muerte y las complicaciones relacionadas con cardiopatías en pacientes con insuficiencia renal; en concreto, en comparación con placebo, el tratamiento con estatinas parece prevenir de forma estadísticamente significativa los eventos cardiovasculares graves (reducción del riesgo en un 28%), la mortalidad por todas las causas (21%), la mortalidad cardiovascular (23%) y el infarto de miocardio (45%); sin embargo, los efectos fueron inciertos sobre el accidente cerebrovascular (*Palmer, 2014*).

La etapa final de la insuficiencia renal crónica (o cuando la insuficiencia aguda es irreversible y masiva) se denomina **enfermedad renal terminal** (*end-stage renal disease, ESRD*), en la que los riñones carecen de la capacidad mínima necesaria para eliminar suficientes desechos metabólicos y regular el equilibrio hidroelectrolítico, además de arrastrar las obvias deficiencias endocrinas asociadas. En ese estado las opciones disponibles son la **diálisis** y el **trasplante renal**.

La ingesta elevada de sal está vinculada a factores de riesgo de cardiopatía y de empeoramiento de la función renal, que incluye hipertensión, proteinuria y sobrehidratación. Se considera que en los pacientes con insuficiencia renal crónica es particularmente importante una ingesta baja de sal, debido a la función de los riñones en el equilibrio de la sal. Sin embargo, por el momento, no se han determinado los efectos directos de la **restricción del sodio** sobre la mortalidad y la progresión a insuficiencia renal terminal, aunque sí está demostrado que la reducción en la ingesta de sal en los pacientes con enfermedad renal crónica experimentan una disminución considerable de la presión arterial y de la proteinuria. Si dichas reducciones pudieran mantenerse a largo plazo, este efecto podría traducirse en reducciones clínicamente significativas en la incidencia de insuficiencia renal terminal y de eventos cardiovasculares, pero esto aún no ha sido debidamente confirmado mediante la realización de estudios a largo plazo con dieta restringida en sodio en los pacientes con insuficiencia renal crónica (*McMahon, 2015*).

La **anemia** es una complicación frecuente en los pacientes con nefropatía crónica, como consecuencia de la deficiencia de eritropoyetina. La anemia se presenta a principios del curso de la enfermedad y alcanza su punto máximo entre los pacientes con insuficiencia renal terminal. Para tratar la anemia en estos pacientes se utilizan formas recombinantes de eritropoyetina (**epoetinas**) o sus biosimilares, que han demostrado producir un significativo

alivio de los síntomas y, al mismo tiempo, evitan las complicaciones asociadas con la transfusión de sangre. Sin embargo, no se han encontrado efectos beneficiosos con respecto a las tasas de mortalidad y los eventos mortales no cardíacos, excepto la calidad de vida. Además, se ha informado una relación entre la administración de epoetinas y un aumento en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en los pacientes con nefropatía crónica en los estudios con anemia completamente corregida, en comparación con la corrección parcial de la anemia. De hecho, hasta 2012 las guías recomendaban comenzar el tratamiento con epoetinas cuando la hemoglobina fuera menor de 11 g/dl, mientras que actualmente la recomendación es comenzar la administración cuando la hemoglobina está entre 9 y 10 g/dl. Sin embargo, no hay datos que corroboren las supuestas ventajas de iniciar el tratamiento cuando los niveles de hemoglobina son mayores de 10 g/dl pero menores de 11 g/dl, especialmente entre los pacientes de edad avanzada cuya esperanza de vida es limitada, pero en los que el tratamiento con epoetinas podría mejorar la calidad de vida (*Coronado, 2015*).

### 3.2.1. Trasplante renal

Es la opción claramente preferida frente a la diálisis, ya que permite al paciente una plena autonomía y un estilo de vida normal. Sin embargo, no todos los pacientes con insuficiencia renal terminal son susceptibles de trasplante renal, ni existe una disponibilidad continua de riñones trasplantables, a pesar de que España lleva siendo el primer país del mundo en donación y trasplantes durante 25 años consecutivos, y que en 2016 mejoró su propio récord, al alcanzar los 43,4 donantes por millón de población, con un total de 2.018 donantes, lo que le ha permitido efectuar 4.818 trasplantes. De hecho, los ciudadanos españoles son los que más posibilidades tienen en el mundo de acceder a un trasplante cuando lo necesitan, gracias especialmente a la *Organización Nacional de Trasplantes (ONT)*, encargada entre otras tareas de coordinar toda la logística necesaria para que el proceso de donación y trasplante en cualquier punto del país se realice de la forma más rápida posible y culmine con éxito (*MSSSI, 2017*).

En concreto, los datos de la ONT del año 2016 registran máximos históricos tanto en el número total de donantes (con un total de 2.018) como en el de trasplantes de órganos sólidos (4.818), incluyendo trasplante renal y pulmonar. En total, se han realizado **2.994 trasplantes renales**, 1.159 hepáticos, 281 cardíacos, 307 pulmonares, 73 de páncreas y 4 intestinales.

Con las actuales técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores se consiguen altas tasas de éxito para el **trasplante renal**. Como ejemplo, cabe destacar la supervivencia media del trasplante renal en la Unión Europea de más del 90% al cabo de un año, siendo a los 5 años del 77% (donantes cadavéricos) y del 86% (donantes vivos); a los 10 años, la supervivencia manteniendo la funcionalidad del injerto es del 63% (*Cuéllar, 2013*). En definitiva, la tasa de pérdida del injerto a partir del año del trasplante se sitúa entre 3-5 % anual y el retorno a diálisis tras el fracaso de un injerto es una de las causas más frecuentes de ingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera.

Sin embargo, queda por mejorar la respuesta ante dos importantes problemas. Por un lado, la significativa morbimortalidad asociada al tratamiento inmunosupresor de por vida para mantener dicho trasplante, manifestada tanto a nivel cardiovascular, como por infecciones

oportunistas y por la aparición de tumores. Y por otro, la aparición de los rechazos agudo y crónico, que en muchos trasplantes conduce a la pérdida del riñón injertado. Todo ello a pesar de la progresiva incorporación de nuevos agentes inmunosupresores, cada vez más eficaces y seguros.

### 3.2.2. Diálisis

Se trata de un proceso de soporte vital que depura los productos metabólicos de desecho del plasma sanguíneo y elimina el exceso de líquidos. Por lo general, los pacientes que reciben diálisis requieren de un tratamiento continuo. Existen dos tipos principales, según el método de depuración:

- **Hemodiálisis:** utiliza membranas especiales localizadas en una máquina (habitualmente localizada en un entorno hospitalario, aunque existen dispositivos para uso domiciliario), a través de la cual se hace circular la sangre del paciente. Requiere la realización periódica de sesiones de 3-4 horas de duración, cada 2-3 días. Es el método más habitual.
- **Diálisis peritoneal:** usa el *peritoneo* (la membrana que recubre internamente el abdomen) del propio paciente para filtrar la sangre.

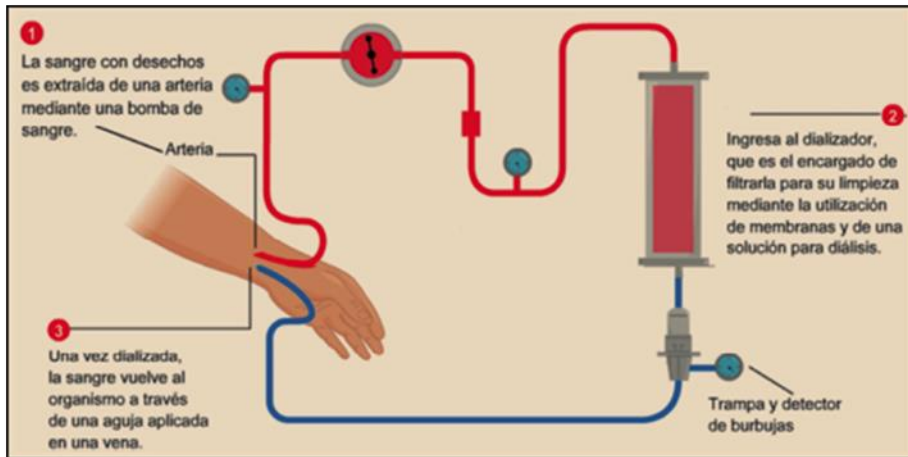
En general, se prefiere la diálisis peritoneal a la hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal terminal menores de 65 años, sin diabetes ni enfermedad cardiovascular, por asociarse con una mayor supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, con el paso de los años la diálisis peritoneal tiende a perder eficacia, por lo que debe ser sustituida por la hemodiálisis; por ello, lo mejor es empezar por diálisis peritoneal y cambiar a hemodiálisis a medida que sea necesario (*Manrique, 2015*).

Las personas tratadas con diálisis con frecuencia experimentan **depresión y ansiedad**. En esta situación la depresión está vinculada a la deficiente calidad de vida y al aumento de la incidencia de complicaciones, tales como la necesidad de ingreso hospitalario o la interrupción del tratamiento de diálisis. Sin embargo, los efectos beneficiosos y perjudiciales relativos del tratamiento con antidepresivos en los pacientes tratados con diálisis se conocen de forma deficiente y se necesitarían nuevos y más amplios estudios de antidepresivos vs. placebo para salir de dudas sobre esta cuestión (*Palmer, 2016*).

#### 3.2.2.1. Hemodiálisis

En el proceso de hemodiálisis se extrae la sangre del organismo a través de un acceso vascular (AV) y se lleva a un dializador, donde según los principios de difusión, los productos metabólicos de desecho pasan a través de una membrana semipermeable con un gradiente de concentración hacia el líquido de diálisis (Figura 4). La velocidad de transporte por difusión depende de la magnitud del gradiente de concentración, superficie de la membrana y coeficiente de transferencia de masa de la membrana, el cual depende de la porosidad y el espesor de la membrana, el tamaño de la molécula de soluto y las condiciones de flujo a ambos lados de la membrana, de tal manera que cuanto mayor sea el tamaño menor será la velocidad de transferencia a través de la membrana (*Martos, 2016*).





**Figura 4. Esquema general de la hemodiálisis.**

En la diálisis existen tres componentes esenciales, dializador, líquido de diálisis y sistema de flujo de sangre. El **dializador** es un dispositivo que perfunde los compartimentos de sangre y de dializado con flujos muy elevados. Están diseñados para reducir al máximo las zonas de espacio muerto o de bajo flujo y evitar en lo posible la coagulación de la sangre o el acúmulo de aire, que puede condicionar un descenso de la eficacia depuradora. En lo que se refiere al tipo de membrana se puede dividir según su composición (celulosa, celulosa sustituida, celulosintéticos y sintéticos) y en relación a sus características y propiedades (biocompatibilidad, permeabilidad, eficacia depuradora, distribución, simétrica o asimétrica según la distribución y el tamaño de los poros, polaridad y propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas). Las membranas sintéticas (polisulfona, polimetilmetacrilato y poliácilonitrilo) son las más biocompatibles y, en la actualidad, se empelan mayoritariamente las membranas de polisulfona. La permeabilidad viene determinada por el coeficiente de ultrafiltración (*kuf*). Actualmente se dispone de dializadores con un gran tamaño de poro y una elevada permeabilidad (*kuf* >60–70 mL/hora/mmHg), denominados *super-flux*, con los que es posible eliminar moléculas de alto peso molecular y moléculas con una elevada unión a proteínas plasmáticas.

El **líquido de diálisis** es el medio líquido que se pone en contacto con la sangre a través de la membrana semipermeable del dializador. Permite el intercambio de sustancias con la sangre de forma bidireccional. Se trata de una solución electrolítica de composición similar a la del plasma.

Finalmente, el **sistema de flujo de sangre** está compuesto por el circuito de sangre en la máquina de diálisis y el acceso a nivel vascular (AV). El AV es el punto anatómico por donde se accede al torrente sanguíneo y se extrae y retorna la sangre una vez ha pasado por el circuito extracorpóreo de depuración extrarrenal. Entre los diferentes tipos de acceso vascular, la *fístula arteriovenosa* es considerada de elección debido a su mayor durabilidad, menor riesgo de infecciones y coágulos asociados y al flujo de sangre excelente que proporciona. Por el contrario, los *catéteres venosos* presentan mayor riesgo de infecciones y trombosis, por lo que son relegados a aquellas situaciones que exijan una diálisis inminente y no se pueda esperar al tiempo de maduración requerido tras la canalización de la fístula.

La elección de la vena a cateterizar depende de las características individuales y situación clínica del paciente, particularmente en lo que se refiere a la frecuencia de trombosis y anormalidades anatómicas. En general, son preferidas las venas de gran calibre como la femoral, la yugular o la subclavia. Se considera de primera elección la *vena yugular interna derecha*; también la *vena femoral* es muy frecuente por ser de fácil acceso y no precisar un control radiológico, por lo que puede ser utilizada inmediatamente.

### 3.2.2.2. Diálisis peritoneal

A diferencia de la hemodiálisis, que utiliza un dispositivo externo, la diálisis peritoneal utiliza una membrana dializante que forma parte del propio organismo: el peritoneo. Se trata de una fina membrana que recubre internamente el abdomen y que están intensamente irrigada, lo que permite un suministro y depuración continua de la sangre.

Durante la diálisis peritoneal, se llena la cavidad peritoneal con un líquido de diálisis similar al empleado en hemodiálisis (en torno a 2 litros). Para tener acceso al peritoneo y poder realizar la diálisis, es preciso colocar un catéter en la parte baja del abdomen, del que solo sobresalen al exterior aproximadamente 10-15 cm. La sangre es filtrada a través del peritoneo, filtrando los materiales de desecho que se recogen en la solución. La solución permanece en el abdomen por un periodo de tiempo variable. Luego, se drena y es reemplazada con líquido de diálisis nuevo.

Existen dos tipos de diálisis peritoneal, ninguna de los cuales requiere la utilización de instalaciones hospitalarias:

- **Diálisis peritoneal ambulatoria continua:** se realiza manualmente en cualquier ubicación de la casa, lugar de trabajo o durante un viaje. Se requiere un promedio de 4-5 intercambios por día. Cada intercambio tarda aproximadamente 30-45 minutos en completarse.
- **Diálisis peritoneal cíclica continua:** proceso controlado por una máquina en el propio domicilio del paciente, que se realiza generalmente por la noche mientras duerme (aproximadamente 9-10 horas). Ocasionalmente algunos pacientes también requieren un intercambio adicional durante el día.

### 3.3. Otras patologías renales

Además de las patologías de origen infeccioso (pielonefritis, etc.) o neoplásico (carcinoma de células renales, etc.), existe una amplia variedad de patologías que afectan de forma relevante al riñón.

El **síndrome nefrótico** es un cuadro de origen diverso caracterizado por un aumento en la permeabilidad de la pared capilar de los glomérulos renales y que cursa con la presencia de niveles elevados de proteínas en orina (proteinuria  $\geq 3,5$  g en 24 horas, cuando los valores fisiológicos son inferiores a 150 mg), hipoalbuminemia, edema, hipercolesterolemia e hipercoagulabilidad sanguínea. La **microangiopatía trombótica** supone una lesión de la pared

de arteriolas y capilares con engrosamiento parietal, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. A nivel renal, se observan trombos hialinos en las arteriolas aferentes y glomerulares y engrosamiento de la pared capilar glomerular debido a la deposición de material fibrilar. Cursa con fiebre, anemia hemolítica, trombocitopenia, síntomas centrales y disfunción renal.

La **diabetes insípida** se caracteriza por la incapacidad del riñón para concentrar la orina, como consecuencia de un mal funcionamiento del hipotálamo, que da como resultado un déficit en la producción/liberación de vasopresina (hormona antidiurética, ADH) en la *diabetes insípida central*, o una falta de respuesta de los túbulos renales a esta hormona en presencia de una función renal normal (forma *nefrogénica*). Los pacientes presentan poliuria hipotónica (4-10 L/día) acompañada de sed, piel reseca, cefaleas, apariencia hundida de los ojos, irritabilidad, pérdida de peso y fatiga. Por su parte, el **síndrome de Fanconi** es una alteración múltiple de los túbulos renales proximales que facilita la eliminación por la orina de cantidades excesivas de glucosa, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, fosfatos, bicarbonato y aminoácidos, y **acidosis tubular renal proximal**; esta última implica que los túbulos proximales no reabsorben apropiadamente el bicarbonato filtrado o una alteración en la secreción de hidrogeniones en la nefrona distal, lo que facilita la aparición de una acidosis metabólica, asociada o no a depleción de K<sup>+</sup> y nefrocalcinosis.

Finalmente, la **rabdomiolisis** se define como un síndrome producido por la necrosis y ruptura de las células musculares esqueléticas y la posterior liberación a la circulación sanguínea de creatina fosfoquinasa y mioglobina, y mioglobinuria. La mioglobina se filtra por el glomérulo y se transforma en diversos derivados; todos ellos pueden producir nefrotoxicidad por varios mecanismos: vasoconstricción renal (asociada a una disminución de la óxido nítrico sintasa); formación de cilindros intratubulares que pueden producir una obstrucción tubular; aumento de la formación de especies reactivas (radicales libres) de oxígeno por el hierro liberado del grupo hemo; y aumento en los niveles de ácido úrico que puede precipitar y obstruir los túbulos. El resultado es una necrosis tubular aguda, que cursa con disminución de la TFG, mialgia, debilidad, fiebre, náuseas, vómitos, confusión, agitación y orinas oscuras.

### 3.4. *Obesidad y enfermedad renal*

El sobrepeso – y en mayor medida, la obesidad – es un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares (principalmente las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares), renales, diabetes, osteoartritis y diversos tipos de cáncer (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon). Por su parte, la obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta; además de estos mayores riesgos futuros, los niños obesos experimentan ya dificultades respiratorias a esa edad, mayor riesgo de fracturas óseas e incluso hipertensión arterial, y presentan marcadores tempranos de enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina y efectos psicológicos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), la obesidad se ha más que duplicado en todo el mundo desde 1980; en concreto, en 2014 más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso (Índice de Masa Corporal, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) y, entre ellos, más de 600 millones eran obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Esto supone que, a escala mundial, el 39% de las personas tiene

sobrepeso y un 13% son obesos; y, lo que es aún más preocupante, 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos en 2014.

Aunque el sobrepeso y la obesidad se consideraban antes un problema exclusivo de los países de ingresos altos, actualmente también aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En África, el número de niños con sobrepeso u obesidad prácticamente se ha duplicado: de 5,4 millones en 1990 a 10,6 millones en 2014. En ese mismo año, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia.

La *Global BMI Mortality Collaboration (2016)* ha estudiado la mortalidad asociada al IMC, a partir de 239 estudios que agrupaban a más de 10,6 millones de personas de Asia, Australia y Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica, durante un periodo medio en torno a 14 años. Los resultados indican una clara relación entre el riesgo de muerte y la desviación del IMC con respecto a los valores considerados como más adecuados (20-25). Considerando este segmento como referencia, el incremento de las tasas de mortalidad correspondiente a los estratos de peso es:

- Infraponderal:
  - o 15 a 18,5: +51%
  - o 18,5 a <20: +13%
- Sobrepeso
  - o 25 a <27,5: +7%
  - o 27,5 a <30: +20%
- Obesidad grado 1 (30 a <35): +45%
- Obesidad grado 2 (35 a <40): +94%
- Obesidad grado 3 (40 a <60): +176%

Para las personas con sobrepeso y obesidad ( $IMC \geq 25$ ), el riesgo de muerte aumentó por cada 5 unidades de IMC en un 39% en Europa, en un 29% en Norteamérica, en un 39% en el este de Asia y en un 31% en Australia y Nueva Zelanda, siendo los mayores porcentajes de personas con sobrepeso entre las personas con 35-49 años vs. personas mayores, y varones vs. mujeres.

La obesidad es un factor de riesgo importante para la hipertensión esencial, la diabetes y otras enfermedades comórbidas que contribuyen al desarrollo de la enfermedad renal crónica. La obesidad eleva la presión arterial aumentando la reabsorción tubular de sodio, deteriorando la natriuresis y causando la expansión del volumen a través de la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como por compresión física de los riñones, especialmente cuando hay aumento de la adiposidad visceral. Otros factores como la inflamación, el estrés oxidativo y la lipotoxicidad también pueden contribuir a la hipertensión, ya la disfunción renal mediada por la obesidad (*Hall, 2014*).

Inicialmente, la obesidad provoca vasodilatación renal e hiperfiltración glomerular, que actúan como mecanismos compensatorios para mantener el equilibrio de sodio a pesar del aumento de la reabsorción tubular. Sin embargo, estas compensaciones, junto con el aumento de la presión arterial y las anomalías metabólicas, pueden conducir en última instancia a la lesión glomerular e iniciar un círculo vicioso de desarrollo lento que exacerba la hipertensión y empeora la lesión renal. Por consiguiente, la reducción del peso corporal, a través de la

restricción calórica y el aumento de la actividad física, es un primer paso importante para el manejo de la obesidad, la hipertensión y la enfermedad renal crónica.

## 4. Medicamentos e insuficiencia renal

### 4.1. Nefrotoxicidad de los medicamentos

Diversos fármacos o sus metabolitos pueden producir efectos nefrotóxicos que, si bien suelen ser reversibles tras discontinuar su administración, resultan muy costosos por su alta morbilidad y las múltiples intervenciones y hospitalizaciones del paciente (*Tamargo, 2012*).

La nefrotoxicidad inducida por fármacos suele ser un proceso dosis-dependiente, que puede evitarse si se conoce el riesgo que conlleva el fármaco administrado, reajustando la dosis en base a la función renal del paciente y se reconocen de forma precoz los síntomas, algo que no siempre es posible, ya que pueden confundirse con los de la nefropatía de base del paciente y, en ocasiones, la nefrotoxicidad puede ser una respuesta de base inmunológica o una reacción adversa acumulativa, algo que debe tenerse presente con el uso crónico de ciertos medicamentos, en particular con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

#### 4.1.1. Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)

Se estima que los AINE causan entre el 2% y el 5% de todas las nefropatías terminales en los Estados Unidos. Por ello, se trata de un grupo de medicamentos muy bien estudiados en cuanto a su potencial toxicológico renal.

Es bien conocido que los AINE reducen la síntesis de prostaglandinas, fundamentalmente al inhibir los enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, impidiendo la síntesis de prostaglandinas renales vasodilatadoras, a la vez que potencian el efecto vasoconstrictor renal inducido por catecolaminas, angiotensina II y endotelina 1. El resultado es una reducción del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular que puede producir una insuficiencia renal aguda prerrenal oligúrica y, acumuladamente, una insuficiencia renal crónica. Adicionalmente a sus mecanismos toxicológicos renales, debe tenerse presente que los AINE se filtran por el glomérulo y se excretan por el túbulo proximal, donde se reabsorben pasivamente, acumulándose a nivel de la medula renal.

Las prostaglandinas renales PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> tienen varias e importantes funciones sobre la función renal, destacando entre ellas:

- Aumento del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular (TFG) en situaciones en las que disminuye el volumen minuto o en pacientes con IR.
- Reducción de la reabsorción de Na<sup>+</sup> en la porción gruesa del asa de Henle, posiblemente por inhibir el cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC2), y la reabsorción de Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y agua inducida por la vasopresina en la porción final de los túbulos distales y colectores renales.
- Aumento de la síntesis de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón y de aldosterona, que aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup> y la excreción renal de K<sup>+</sup> a nivel del túbulo distal y colector.

Los AINE inhiben la secreción de renina produciendo un hipoaldosteronismo, que cursa con hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis tubular renal; normalmente, la hiperpotasemia es asintomática, pero puede ser sintomática si los AINE se asocian con otros fármacos que producen hiperpotasemia (diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes, suplementos de potasio).

La **nefritis tubulointersticial aguda** es una acción tóxica directa que puede aparecer con cualquier AINE, pero que es más frecuente con alguno de los primeros AINE, por ejemplo fenoprofeno y meclofenamato, ya hace tiempo excluidos del mercado farmacéutico. El cuadro cursa con proteinuria ( $> 3$  g/día), fiebre y erupciones exantemáticas; en la biopsia se observa fibrosis e infiltración de linfocitos T y eosinófilos. El cuadro parece representar una respuesta de hipersensibilidad retardada asociada a un aumento de IgA, IgM y componente 3 del sistema del complemento (C3).

En ocasiones, los AINE (en particular, algunos como el ibuprofeno) producen una **proteinuria** de rango nefrótico asociada a una insuficiencia renal que progresa lentamente, en semanas o meses, y cursa con baja fracción de excreción de  $\text{Na}^+$  ( $< 1\%$ ), eosinofilia, edemas, erupciones y fiebre.

En pacientes que ingieren altas dosis de AINE de forma crónica, estos fármacos se acumulan en la medula renal y pueden producir una **nefropatía analgésica** caracterizada por una necrosis papilar asociada a fenómenos isquémicos que reducen la luz vascular y a la inhibición de la síntesis de  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGI}_2$ ) y nefrotóxicos directos, asociados a la destrucción de las células medulares productoras de mediadores vasodilatadores. El cuadro cursa con náuseas y vómitos, fatiga, polaquiuria, disuria, hematuria, piuria, proteinuria discreta, incapacidad para concentrar la ancianos y mujeres, en pacientes con hipovolemia, hipertensión arterial vasculorrenal, diabetes, insuficiencia cardiaca o renal o que reciben AINE de forma crónica o cuando se coadministran con otros fármacos nefrotóxicos (Yaxley, 2016). Aunque la nefrotoxicidad por AINE es generalmente reversible, puede ser necesario administrar un tratamiento de corta duración con corticoides o incluso otro tipo de medidas más drásticas.

#### 4.1.2. Antiinfecciosos

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una mayor incidencia de infecciones, con la particularidad de que algunos antibióticos son nefrotóxicos, pudiendo causar o agravar la insuficiencia renal.

##### 4.1.2.1. Antibióticos aminoglucósidos

Entre un 5% y un 25% de los pacientes tratados con estos fármacos desarrolla algún tipo de nefrotoxicidad no oligúrica, incluso en presencia de niveles plasmáticos terapéuticos. El riesgo aumenta hasta un 50% en pacientes tratados durante dos o más semanas con estos fármacos. Existe una correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ) y la semivida de los aminoglucósidos, que puede aumentar hasta 20-40 veces en pacientes anéfricos. El riesgo de

nefrotoxicidad, que guarda relación con la concentración que el fármaco alcanza en la corteza renal, es (en sentido descendente): gentamicina > tobramicina > amikacina > estreptomomicina - amikacina > estreptomomicina.

Los aminoglucósidos se eliminan sin biotransformar por filtración glomerular. Se reabsorben en el cepillo del túbulo proximal, donde se unen a fosfolípidos aniónicos y son transportados por endocitosis al interior de la célula. El acúmulo del fármaco favorece la salida de iones ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) y proteínas ( $\alpha_2$ - y  $\beta_2$ -microglobulina, alanilaminopeptidasa y N-acetil-glucosamina) al medio extracelular. Los aminoglucósidos se acumulan en vacuolas lisosomales y endosomales, (donde alcanzan concentraciones 10-50 veces superiores a las plasmáticas, así como en el aparato de Golgi, donde inhiben diversas enzimas (fosfolipasas, esfingomielinasa y ATPasas) y producen un acúmulo intracelular de cuerpos mieloides, que pueden eliminarse en la orina. También alteran la función mitocondrial e inhiben la síntesis de diversos mediadores intracelulares, por ejemplo prostaglandinas, lo que ayuda a explicar la relación entre daño tubular y reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG), inositol fosfatos y diacilglicerol.

La **gentamicina** puede producir nefrotoxicidad en pacientes con sepsis por Gram negativos asociada a un aumento en los niveles de Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y de la interleucina 10 (IL-10). Sin embargo, la nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos es mínima en los túbulos distales y los glomérulos.

La insuficiencia renal aguda por necrosis tubular proximal aparece al cabo de 1-2 semanas de tratamiento. Cursa con un aumento de la excreción urinaria de varias enzimas tubulares (alanilaminopeptidasa, N-acetil-D-glucosamina – NAG – y fosfatasa alcalina), leve proteinuria y mantenimiento de la diuresis; no se observa oliguria, lo que se atribuye a que los aminoglucósidos disminuyen la sensibilidad del epitelio del túbulo colector a la vasopresina. La determinación de la NAG en orina se puede utilizar para la detección temprana de los efectos tóxicos; también aparecen modificaciones en el sedimento urinario (leucocituria y cilindruria) y alteraciones tubulares proximales (desde la desaparición del borde en cepillo hasta la necrosis tubular aguda), que pueden asociarse a glucosuria, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. Finalmente, disminuye la TFG y aumentan los niveles plasmáticos de creatinina (*Neugarthen, 2016*).

El riesgo de IRA es dosis-dependiente y aumenta con la dosis y duración del tratamiento, en ancianos, en pacientes con IRA previa, malnutrición, hipovolemia, deshidratación, hipopotasemia, choque séptico o que reciben otros fármacos nefrotóxicos (diuréticos del asa, ciclosporina, cisplatino, anfotericina, vancomicina), por lo que es importante que el paciente esté bien hidratado y vigilar la diuresis. Dado que la captación de los aminoglucósidos a nivel del túbulo proximal es saturable, el riesgo de nefrotoxicidad es menor cuando se administra una dosis alta única que cuando se administran dosis repetidas o se administran en infusión IV continua.

Tras la suspensión del tratamiento, la función renal se recupera de forma lenta (en semanas o meses) y completa en la mayoría de los pacientes; en otros evoluciona hacia una nefritis crónica. La semivida de los aminoglucósidos aumenta en pacientes con insuficiencia renal, lo

que unido a su estrecho margen terapéutico hace recomendable reducir la dosis o prolongar el intervalo interdosis en función del  $Cl_{cr}$  y monitorizar sus niveles plasmáticos y la función renal periódicamente, ya que la nefrotoxicidad es dosis-dependiente. La hemodiálisis puede ser necesaria en algunos pacientes. Dado que la diálisis elimina un 20-50% de la dosis del aminoglucósidos, se debe añadir el antibiótico durante y tras cada sesión para mantener niveles plasmáticos adecuados.

#### 4.1.2.2. Antibióticos betalactámicos

Se eliminan sin biotransformar por filtración glomerular y secreción tubular activa. Aunque la nefrotoxicidad directa es mínima, algunas penicilinas (metecilina, oxacilina o ampicilina) pueden producir nefritis tubulointersticial aguda por hipersensibilidad al cabo de 1-2 semanas de tratamiento, particularmente en varones jóvenes. La nefrotoxicidad (nefritis tubulointersticial aguda, necrosis tubular aguda) descrita inicialmente con cefaloridina y cefalotina ha disminuido con las nuevas cefalosporinas (cefuroxima, cefoxitina) y es mínima con cefoperazona y ceftriaxona, que se eliminan fundamentalmente por vía biliar. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta si se asocian a aminoglucósidos o diuréticos del asa. La nefrotoxicidad producida por los  $\beta$ -lactámicos puede evitarse disminuyendo la dosis y/o aumentando el intervalo interdosis en pacientes que presenten un  $Cl_{cr} < 50$  mL/min y, aunque es reversible, un tratamiento corto con glucocorticoides acelera la recuperación de la función renal.

#### 4.1.2.3. Otros antibióticos

La **vancomicina** se elimina en un 90% por filtración glomerular y en pacientes con insuficiencia renal sus niveles plasmáticos aumentan marcadamente. La nefrotoxicidad producida por la vancomicina parece estar relacionada con una alteración en el transporte de cationes orgánicos a través de la membrana basolateral que afectaría la función mitocondrial y produce nefritis tubulointersticial aguda (*Bamgbola, 2016*). Esta nefrotoxicidad disminuye cuando se ajustan las dosis según sus niveles plasmáticos, pero aumenta en presencia de deshidratación o insuficiencia renal y cuando se combina con otros fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos). La **teicoplanina** también puede producir una nefritis tubulointersticial aguda.

La **colistina** produce efectos nefrotóxicos en casi un 10% de los pacientes, principalmente tubulopatías y deterioro de la función renal no oligúrica. Suele manifestarse por acidosis tubular renal distal con poliuria e hipopotasemia. Las **fluoroquinolonas**, particularmente las que se eliminan por vía renal (levofloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino y norfloxacino) pueden producir una nefritis tubulointersticial aguda, debiendo reajustarse su dosis en pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, las **sulfonamidas** y la combinación **trimetoprim-sulfametoxazol** presentan un bajo riesgo de nefrotoxicidad; sin embargo, pueden producir nefritis tubulointersticial aguda por hipersensibilidad.

Por su parte, la mayoría de las **tetraciclinas** se eliminan por filtración glomerular y su acumulo produce náuseas, vómitos y deshidratación, que agrava la insuficiencia renal; por eso, la doxiciclina y la minociclina, que se eliminan por vía biliar, son las tetraciclinas de elección en pacientes con insuficiencia renal. La utilización accidental o fraudulenta de medicamentos



caducados con tetraciclinas puede producir un síndrome parecido al de Fanconi, ya que la degradación química de las tetraciclinas da lugar a productos nefrotóxicos.

Al igual que los betalactámicos, los antibióticos **macrólidos** pueden producir una nefritis intersticial, aunque esta complicación es muy poco frecuente.

#### 4.1.2.4. Antifúngicos

La **anfotericina** produce insuficiencia renal aguda hasta en un 80% de los pacientes, como consecuencia de una acción vasoconstrictora a nivel de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes que reduce el flujo sanguíneo renal y la TFG, y a una acción tóxica directa tubular distal, que produce diabetes insípida nefrogénica, acidosis tubular, nefrocalcinosis y una mayor excreción renal de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{K}^+$ , y posteriormente necrosis celular. El cuadro es parcialmente reversible tras la retirada del fármaco, pero debido a su prolongada semivida, la nefrotoxicidad puede persistir hasta 2 meses. Por este motivo, la anfotericina actualmente se utiliza exclusivamente en forma liposomal (*Abelcet®*, *Amphocil®*), que presenta un riesgo de nefrotoxicidad considerablemente inferior al del medicamento de formulación IV convencional. La anfotericina no es dializable, ya que se une en un 95% a las proteínas plasmáticas, por lo que debe administrarse solo al final de cada periodo de diálisis (*Hamill, 2013*).

Los pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$  mL/min) no deben ser tratados con **itraconazol** IV, ya que se formula con hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, que se elimina mediante filtración glomerular.

#### 4.1.2.5. Antituberculosos

La **rifampicina** puede producir una nefritis tubulointersticial aguda de base inmunológica, cuya incidencia y gravedad aumentan si el fármaco se administra de forma intermitente o cuando el tratamiento se reanuda tras haber sido suspendido. Cursa con orinas oscuras, oliguria, proteinuria, mialgias, escalofríos, fiebre, cefaleas, erupción exantemática, dolor abdominal, vómitos y diarrea. El cuadro responde al tratamiento con glucocorticoides, pero muchos pacientes requieren diálisis. Por ello, en pacientes tuberculosos tratados con rifampicina se debe evitar las interrupciones del tratamiento y monitorizar periódicamente los niveles plasmáticos de creatinina, sobre todo en los 3 primeros meses, cuando las nefropatías son más frecuentes (*Chiba, 2013*).

En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda prolongar el intervalo interdosis del **etambutol**, por el riesgo de producir neuropatía óptica e hiperuricemia, y reducir la dosis de **isoniazida**.

#### 4.1.2.6. Antiparasitarios

La **pentamidina**, utilizada en la profilaxis y el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con sida, puede producir un aumento en los niveles plasmáticos de

creatinina y urea que puede acabar en una necrosis tubular aguda en las 2 primeras semanas de tratamiento, hasta en un 25% de los pacientes (*Peters, 1994*).

#### 4.1.2.7. Antivirales

La nefrotoxicidad producida por los antivirales se asocia a defectos en los transportadores renales, alteraciones en la función mitocondrial y apoptosis. El **aciclovir**, utilizado en infecciones por el virus del herpes simple de tipo 1 y 2 y de la varicela zóster, se elimina principalmente por vía renal y, por su baja solubilidad, puede precipitar a nivel intratubular obstruyendo el flujo urinario y producir en las primeras 24-48 horas inflamación intersticial, hematuria y necrosis tubular aguda en el 10-30% de los pacientes (*Izzedine, 2005*), particularmente si existe deshidratación, una insuficiencia renal previa o se administra en forma de bolo IV a dosis altas (>500 mg/m<sup>2</sup>). También produce insuficiencia renal no oligúrica reversible, que cursa con náuseas, dolor lumbar y hematuria. Por ello, se recomienda hidratar bien al paciente, acortar el tiempo de infusión IV del fármaco y evitar su asociación con otros agentes nefrotóxicos.

El **foscarnet**, utilizado en infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos, se elimina de forma exclusiva por la orina. Con frecuencia, produce efectos nefrotóxicos, caracterizados por necrosis tubular proximal, nefritis intersticial, oliguria, hipocalcemia e hipofosfatemia. El **ganciclovir**, un fármaco también utilizado en infecciones por citomegalovirus, se elimina en un 90% por vía renal, pudiendo producir casos de insuficiencia crónica por precipitación intratubular, por lo que su administración se debe acompañar de una hidratación adecuada durante el tratamiento.

El **tenofovir** puede producir una tubulopatía proximal con acidosis, glucosuria, aminoaciduria e incluso diabetes nefrogénica. El **adefovir** es un inhibidor de la transcriptasa inversa y la ADN-polimerasa, indicado por vía oral en el tratamiento de la hepatitis B. Aproximadamente, el 45% se elimina inalterado en la orina y su uso se asocia a alteraciones en los transportadores renales y la función mitocondrial, que conducen a disfunción en el túbulo renal proximal e insuficiencia renal aguda. Alteraciones en el transportador humano de aniones orgánicos (*hOAT1*), localizado en la membrana basolateral de las células de los túbulos renales, son responsables de la secreción tubular del adefovir y pueden contribuir a la acumulación del fármaco en los túbulos renales proximales. La nefrotoxicidad se manifiesta por un aumento progresivo de creatinina plasmática e hipofosfatemia (*Viganò, 2011*).

El **indinavir**, un antirretroviral del grupo de los inhibidores de la proteasa utilizado en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), produce cristaluria por precipitación intratubular de cristales, nefrolitiasis e IRA obstructiva; esta reacción adversa es más frecuente en niños que en adultos. También puede producir nefritis tubulointersticial. Este cuadro también puede ser producido por el **atazanavir**, otro antirretroviral inhibidor de la proteasa. Para prevenir esta nefrotoxicidad, se recomienda mantener una adecuada hidratación (2 a 3 L de agua al día) y una evaluación frecuente de la función renal y del sedimento urinario.

El **cidofovir**, indicado en el tratamiento de retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida, que se elimina casi en un 85% por vía renal. Se acumula en el túbulo proximal a través del transportador hOAT1, produciendo una insuficiencia renal aguda, precedida por glucosuria y proteinuria; también se han descrito nefritis tubulointersticial crónica y diabetes insípida. Para prevenir la lesión renal, se recomienda una adecuada hidratación y ajustar la dosis.

#### 4.1.3. Fármacos cardiovasculares

Los **antagonistas del calcio** producen vasodilatación renal e reducen la nefrotoxicidad producida por los radiocontrastes, la ciclosporina, los aminoglucósidos, la anfotericina o los quimioterápicos. A dosis >200 mg/día, la **hidralazina** puede producir una glomerulonefritis reversible. Las **estatinas** y el **gemfibrozilo** pueden producir insuficiencia renal asociada a la presencia de rhabdomiolisis. Además, el **clofibrato** puede producir nefritis tubulointersticial aguda, estando contraindicado en pacientes urémicos, ya que puede producir una lesión irreversible. La **noradrenalina** y la **dopamina** (a dosis altas) producen vasoconstricción, hipoperfusión renal e insuficiencia renal aguda prerrenal.

##### 4.1.3.1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina

Cuando la perfusión renal disminuye, se produce una vasodilatación de las arteriolas aferentes mediada por prostaglandinas y una vasoconstricción de las arteriolas eferentes por acción de la AII, para mantener la perfusión renal y así conservar una tasa de filtración glomerular (TFG) adecuada. En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de un riñón único y en hipertensos con nefroesclerosis bilateral, la administración de un inhibidor de la enzima de conversión (IECA) o de un antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> de la AII (ARA II) vasodilata selectivamente la arteriola eferente y disminuye la presión capilar glomerular y la TFG, pudiendo producir una insuficiencia renal aguda prerrenal reversible, asociada o no a oliguria, más frecuente en ancianos, pacientes con IR previa, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, hiponatremia o tratados con ciclosporina o diuréticos (tiazidas o del asa). En estos pacientes, se debe empezar el tratamiento con dosis bajas de IECA o ARAII, que se aumentaran paulatinamente según la tolerancia renal del paciente.

Muy raramente, los IECA (en particular el captopril) pueden producir nefropatía membranosa (asociada a proteinuria), nefritis tubulointersticial o necrosis tubular. Los inhibidores del SRAA pueden producir hiperpotasemia bien por inhibir la síntesis (IECA o ARAII) o los receptores de la aldosterona (espironolactona, eplerenona). En pacientes con función renal preservada, la hiperpotasemia es un fenómeno autolimitado, pero puede ser sintomática, e incluso mortal, en pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca grave, hipoaldosteronismo hiporreninémico, diabéticos o que reciben dosis altas de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de éste o un AINE.

##### 4.1.3.2. Diuréticos

Con excepción de la espironolactona y la eplerenona, todos deben alcanzar la luz tubular para ejercer su acción. Para ello, deben ser filtrados por el glomérulo y secretados activamente a

nivel proximal utilizando sistemas de transporte para ácidos (tiazidas y del asa) o bases (amilorida, triamtereno). La insuficiencia renal grave disminuye la absorción de los diuréticos tiazídicos y del asa, como consecuencia del edema de la mucosa digestiva, y su filtración por el glomérulo y el aumento de ácidos orgánicos endógenos reduce su secreción tubular. Como consecuencia, disminuyen los niveles tubulares de los diuréticos del asa, lo que exige a veces aumentar hasta 5-10 veces la dosis del diurético o combinar varios diuréticos para conseguir una diuresis efectiva.

Las **tiazidas**, pero no los diuréticos del asa, pierden su efectividad cuando la TFG es <30 mL/min. A dosis altas, los diuréticos tiazídicos y del asa pueden producir una excesiva diuresis y natriuresis, que facilita la aparición de insuficiencia renal aguda prerrenal secundaria a hipoperfusión renal por deshidratación. También producen alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipomagnesemia; además, los diuréticos del asa aumentan, mientras que las tiazidas reducen, la excreción renal de  $\text{Ca}^{2+}$ . El riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuando se asocian a aminoglucósidos.

Los **diuréticos ahorradores de potasio** (amilorida, espironolactona, eplerenona, triamtereno) están contraindicados en presencia de insuficiencia renal grave, por la hiperpotasemia que producen. El triamtereno puede producir litiasis renal por cristales de oxalato cálcico. La acetazolamida puede precipitar y producir cristaluria y uropatía obstructiva.

#### 4.1.3.3. Uricosúricos

El **alopurinol** se biotransforma rápidamente en oxipurinol, un metabolito activo de semivida prolongada (15-30 horas) que se excreta por vía renal. El alopurinol puede producir nefritis tubulointersticial aguda e insuficiencia renal aguda posrenal, por lo que solo se debe utilizar en pacientes con artritis gotosa recurrente o nefrolitiasis por ácido úrico, pero no en aquellos con hiperuricemias asintomáticas.

#### 4.1.4. Psicofármacos

El **litio** se filtra por el glomérulo; el 60% del litio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el 20% en el asa de Henle y en el túbulo colector. En tratamientos crónicos, el litio se acumula en el túbulo distal/colector y puede producir una IR que se acompaña de atrofia tubular, fibrosis intersticial con infiltrado leucocitario, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y diabetes insípida nefrogénica. La biopsia renal muestra vacuolización de las células epiteliales de los túbulos distal y colector que pueden desprenderse a la luz tubular formando cilindros (*Gitlin, 2016*).

Además, el litio puede sustituir al  $\text{Na}^+$  a nivel del intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}_3\text{O}^+$  en el túbulo proximal (NHE3), el intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  en la rama gruesa ascendente del asa de Henle (NKCC2) y el canal epitelial del túbulo colector cortical (ENaC). De hecho, la permeabilidad del ENaC por el litio es 1,5-2 veces mayor que su permeabilidad al  $\text{Na}^+$ . El litio puede producir natriuresis por alterar la regulación de la expresión de los canales ENaC en el túbulo colector cortical y por su capacidad para inhibir la capacidad de la aldosterona para aumentar la expresión del ENaC en la membrana apical de las células principales del túbulo

colector. Por otro lado, el litio filtrado penetra a través de los canales ENaC y se acumula a este nivel ya que, a diferencia del Na<sup>+</sup>, el litio no se transporta fuera de la célula a través de la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-dependiente.

El litio inhibe la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3), una enzima que controla el transporte de agua a través de las *acuaporinas* de tipo 2 y de Na<sup>+</sup> a través de los ENaC. Como resultado de ambos efectos, la célula se vuelve menos sensible a los efectos de la vasopresina (mediados a través de las acuaporinas de tipo 2, lo que causa la diabetes insípida nefrogénica) y de la aldosterona (mediados a través de los canales ENaC) y el riñón pierde su capacidad para concentrar la orina, lo que produce poliuria y polidipsia en los pacientes.

Los pacientes con nefrotoxicidad por litio pueden exhibir signos de hipovolemia, incluyendo hipotensión ortostática, taquicardia y sequedad de boca. Se aprecian también signos de cardiotoxicidad (bloqueo de la conducción cardiaca, disfunción del nodo sinusal, aplanamiento de la onda T) y neurotoxicidad (confusión mental, cefalea, temblor, rigidez, hiperreflexia, hipertonia, disartria, fasciculaciones y convulsiones). En un principio, estos síntomas son reversibles, pero pueden llegar a ser permanentes en tratamientos crónicos.

Dado que presenta una semivida prolongada (12-27 horas), en pacientes con insuficiencia renal se deben reducir las dosis de litio y mantener sus concentraciones plasmáticas entre 0,6 y 1 mEq/L. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta en pacientes con IR, hiponatremia o hipovolemia, ya que en estas condiciones disminuye la excreción renal y aumenta la reabsorción tubular de litio. La nefrotoxicidad puede prevenirse hidratando al paciente y manteniendo los niveles plasmáticos en rango terapéutico.

La **cocaína** puede producir diversas formas de nefropatía, por ejemplo necrosis tubular aguda asociada a rhabdomiólisis o nefritis intersticial alérgica, debido a los aditivos presentes en la formulación del *crack*.

El **sevoflurano**, un anestésico general, puede alterar la capacidad del riñón para concentrar la orina. La nefrotoxicidad aumenta con la dosis o la duración de la anestesia y es atribuible a un incremento en los niveles plasmáticos de flúor inorgánico que lesiona el túbulo contorneado proximal interfiriendo con la reabsorción isosmótica que se produce a este nivel; inhibe la bomba de Na<sup>+</sup> y otros transportadores iónicos en la rama ascendente del asa de Henle, lo que disminuye la hiperosmolaridad medular renal y conduce a una insuficiencia poliúrica; y produce una vasodilatación de los *vasa recta*.

#### 4.1.5. Antineoplásicos

Algunos fármacos antineoplásicos son nefrotóxicos. Por otro lado, la rápida y masiva destrucción de células tumorales puede conducir a una producción excesiva de ácido úrico. Para evitar la precipitación de éste en el túbulo, se recomienda mantener una diuresis  $\geq 3$  L/día y administrar alopurinol antes de iniciar el tratamiento antitumoral.

El **cisplatino** se concentra en la medula renal, donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas y persiste durante 12 días. Produce, en el 25-35% de los pacientes, una

insuficiencia renal aguda renal (necrosis tubular aguda y nefritis tubulointersticial) dosis-dependiente al cabo de 1-2 semanas de tratamiento (pero que puede detectarse incluso tras la primera dosis) que cursa con necrosis tubular proximal, proteinuria, hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia y, en tratamientos crónicos, con fibrosis intersticial. En ocasiones, la nefrotoxicidad es irreversible (*Dugbartey, 2016*). Los mecanismos nefrotóxicos del cisplatino son:

- Toxicidad directa sobre los túbulos renales (visualización, dilatación tubular, picnosis), más marcada en las células tubulares proximales debido a la expresión de la gammaglutamil transferasa (GGT), que las hace más sensibles.
- Reacción inflamatoria mediada por NFKB (factor nuclear kappa B).
- Activación de la producción de especies reactivas de oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrogeno y radicales hidroxilo) en las células epiteliales renales, en cuyas mitocondrias se acumula, tanto por disminuir la actividad de diversas enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasa), como los niveles celulares de glutatión. Las especies reactivas de oxígeno activan p53 y liberan citocromo C desde las mitocondrias al citoplasma, activando diversas caspasas, que conducen a la apoptosis de las células tubulares.

Los efectos nefrotóxicos se moderan administrando el fármaco a dosis <1 mg/kg/hora, hidratando al paciente y evitando su administración con otros fármacos nefrotóxicos. El tratamiento implica mantener la diuresis, administración de metilprednisolona, N-acetilcisteína y antioxidantes.

El **metotrexato** se elimina por filtración y secreción tubular y se biotransforma en 7-hidroxi metotrexato, que es aún más nefrotóxico. Ambos pueden producir una lesión tubular directa e insuficiencia renal aguda posrenal por precipitación intratubular. Estos cuadros mejoran aumentando la ingesta de líquidos y alcalinizando la orina, pero los niveles plasmáticos del fármaco y su metabolito no disminuyen por hemodiálisis.

La **mitomicina C** produce proteinuria, necrosis arteriolar y lesiones glomerulares, y la **ciclofosfamida** acidosis tubular renal. Entre las nitrosoureas, la **carmustina**, pero no la fotemustina, puede producir nefritis tubulointersticial aguda, necrosis tubular aguda, glucosuria, acidosis renal y síndrome nefrótico, que obligan a suspender el tratamiento. La **ciclofosfamida** produce hiponatremia secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). También produce cistitis hemorrágica.

#### 4.1.6. Inmunodepresores

La nefrotoxicidad es la principal reacción adversa de la **ciclosporina** y ello es consecuencia de su capacidad para:

- Producir una marcada vasoconstricción intrarrenal, que disminuye el flujo sanguíneo renal y la TFG y puede producir una IRA prerrenal. Esta vasoconstricción se asocia a un aumento en la síntesis y liberación de renina (que activa el SRAA), tromboxano A<sub>2</sub> y endotelina 1, y a una disminución de óxido nítrico, PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>.
- Estimular la liberación de mediadores de la inflamación (TGFβ1), que inducen la apoptosis de las células renales.

- Aumentar la expresión de *osteopontina* por las células renales, un factor quimiotáctico de macrófagos que, junto al TGF $\beta$ 1, facilita su infiltración en el intersticio y la fibrosis tubulointersticial.
- Inhibir la expresión de las *acuaporinas* 1-4 y los transportadores de urea A2, A3 y B, que participan en la concentración de la orina, lo que conduce a una menor reabsorción de agua y un aumento en la excreción de Na<sup>+</sup>.
- En pacientes **receptores de trasplantes renales**, la ciclosporina aumenta la expresión de *receptores de tipo Toll 2 y 4* – los cuales forman parte del sistema inmunitario innato que reconoce patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos y estimula diversas respuestas inflamatorias – en los túbulos distales y las células mononucleares dentro del intersticio, lo cual conduce a una nefropatía crónica.

La ciclosporina puede producir necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, esclerosis glomerular y fibrosis tubulointersticial que pueden ser irreversibles, así como acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperfosfatemia. En biopsias renales, la tubulopatía tóxica producida por la ciclosporina cursa con visualización tubular, presencia de megamitocondrias e inclusiones hialinas en el citoplasma de las células tubulares y aparición de microcalcificaciones tubulares (Tolou, 2012).

La nefrotoxicidad producida por la ciclosporina es dosis-dependiente (aparece a dosis >1,8 g/kg al cabo de 6 meses) y es más marcada en pacientes con isquemia renal, hipertensión grave o cuando se asocia a otros fármacos nefrotóxicos o que inhiben su metabolismo y aumentan sus niveles plasmáticos (verapamilo, diltiazem, ketoconazol, eritromicina, cimetidina, carbamazepina, etc.). Los **calcioantagonistas** son muy efectivos frente a la nefrotoxicidad por ciclosporina, ya que inhiben la vasoconstricción aferente producida por la endotelina 1 y el tromboxano A2, el acumulo de Ca<sup>2+</sup> intravascular e intrarrenal durante la isquemia y la producción de radicales libres.

La administración crónica de tacrolimús también produce fibrosis intersticial renal. Para prevenir la nefrotoxicidad por ciclosporina y tacrolimús, se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos y utilizar la mínima dosis efectiva.

#### 4.1.7. Contrastes radiográficos

La nefrotoxicidad por contrastes aparece en un 1-20% de los pacientes y se caracteriza por un aumento en los niveles plasmáticos de creatinina  $\geq 0,5$  mg/dL o  $\geq 25\%$  sobre el valor previo en los siguientes 3 días de la inyección del medio de contraste, en ausencia de otra causa que explique el deterioro en la función renal. El riesgo de insuficiencia renal aguda es mayor en pacientes tratados con otros fármacos nefrotóxicos, mayores de 75 años, deshidratados, con mieloma múltiple, hepatopatías, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial o hiperuricemia (Stratta, 2012). Los contrastes se filtran por el glomérulo, pero no se reabsorben por el túbulo y pueden producir:

- Una marcada vasoconstricción que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG) como consecuencia de la liberación de endotelina 1, vasopresina y radicales libres que, además, inducen la apoptosis de las células renales, a la vez que disminuyen los niveles de PGI<sub>2</sub>.

- Obstrucción tubular, algo que se observa en pacientes con mieloma múltiple.
- Cambios osmóticos intrarrenales, apareciendo un aumento en la osmolaridad urinaria asociada a un marcado incremento en la excreción de Na<sup>+</sup> y agua, que aumenta la presión hidrostática intratubular y disminuye la TFG.

Si la disminución de la TFG es importante, la oliguria aparece rápidamente, alcanza su máximo al cabo de 2-5 días, pero la función renal se recupera en unas 2 semanas. Para prevenir la IRA, se recomienda utilizar contrastes hipoosmolares a la dosis más baja posible, hidratar previamente al paciente (soluciones salinas isotónicas o bicarbonato de sodio), monitorizar el Cl<sub>cr</sub> administrar N-acetilcisteína (captador de radicales libres), calcioantagonistas o dopamina, aunque su valor no se ha demostrado de forma convincente. También se recomienda evitar la administración de AINE y diuréticos en las 24 horas que anteceden y siguen a su administración.

El **gadolinio** forma parte de distintos complejos empleados como medios de contraste para la obtención de imágenes por resonancia nuclear magnética (RNM). Se han descrito cuadros de fibrosis sistémica nefrogénica asociados al empleo de estos contrastes, en personas >65 años, pacientes con una reducida TFG (<30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen o cuando se utilizan a dosis altas. Histológicamente, se observa un aumento de las células CD34+, células similares a los fibroblastos, histiocitos dérmicos y de fibras colágenas con depósitos marcados de mucina, principalmente en la dermis papilar en ausencia de infiltrado inflamatorio.

#### 4.1.8. Fármacos que producen hiperpotasemia

Varios fármacos pueden inducir hiperpotasemia, particularmente si se administran en pacientes con depleción de volumen (insuficiencia cardíaca y cirrosis), insuficiencia renal crónica grave (Cl<sub>cr</sub> <30 mL/min), hipoaldosteronismo (ancianos, nefropatía diabética, acidosis tubular renal) o alteraciones en la homeostasis del potasio. Es importante evitar la administración de estos fármacos de forma concomitante a un paciente, ya que puede producir una hiperpotasemia sintomática, potencialmente mortal.

#### 4.1.9. Fármacos para el aparato digestivo

En pacientes con insuficiencia renal, los **antiácidos** que contienen aluminio, calcio o magnesio, aumentan los niveles plasmáticos de estos cationes. El hidróxido de aluminio se utiliza como quelante de fosfato en pacientes con insuficiencia renal e hiperfosfatemia. Se han descrito casos de nefritis tubulointersticial aguda con los **inhibidores de la bomba de protones**, posiblemente porque, tras su unión a la membrana basal tubular, actuarían como un hapteno dentro de la membrana o del intersticio.

### 4.2. Efectos de la insuficiencia renal sobre la cinética de los medicamentos

La disfunción renal afecta de forma importante al perfil cinético de los fármacos. Sin embargo, no existe el mismo grado de evidencia científica relativa a esta influencia en todos los procesos farmacocinéticos.



La existencia de insuficiencia renal perturba la eliminación de los medicamentos que se eliminan fundamentalmente por esta vía, y esto conlleva un riesgo incrementado de la toxicidad asociada a los mismos. Ejemplo de ello son los antifúngicos azólicos: el itraconazol, el posaconazol y el voriconazol son metabolizados en el hígado, por lo que no es preciso reajustar su dosis; sin embargo, el fluconazol se elimina mayoritariamente inalterado por vía renal, por lo que debe prolongarse el intervalo interdosis o ajustar la dosis al grado de insuficiencia renal del paciente.

Los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos fenotiazínicos, fenitoína, valproato, carbamazepina, levodopa y bromocriptina pueden administrarse a las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal, ya que se eliminan biotransformados por vía renal. Las benzodiazepinas también pueden administrarse a las dosis habituales, pero se prefieren las de semivida muy corta (brotizolam, midazolam y triazolam) para facilitar el descanso nocturno.

Respecto a la **absorción de fármacos** que son administrados por vía oral, no está muy estudiado para los pacientes con insuficiencia renal; sí se ha demostrado que, con respecto a la velocidad de absorción, los enfermos con disfunción renal grave presentan unos valores de temporales de la concentración plasmática máxima ( $T_{máx}$ ) superiores, debido a una reducción en el vaciado gástrico o simplemente a una prolongación de la semivida biológica de eliminación del fármaco. Estos cambios que se producen en el *área bajo la curva concentración plasmática/tiempo* (ABC; *Area Under Curve, AUC*) pueden no ser debidos únicamente al proceso de absorción, sino también a la alteración del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución. Los fármacos que experimentan un metabolismo presistémico significativo, tanto a nivel intestinal como hepático, presentan una *biodisponibilidad* oral entre baja y moderada; sin embargo, en el caso de pacientes con disfunción renal, debido a la reducción en la eliminación presistémica, se consigue un incremento en la biodisponibilidad oral (González, 2010).

También hay que tener en cuenta que algunos pacientes pueden estar polimedcados, por lo que alguno de los fármacos puede alterar la absorción de otro administrado simultáneamente. Por ejemplo, la hiperfosfatemia es un importante componente de los pacientes con enfermedad renal crónica. En este sentido, el consumo de medicamentos a base carbonato de lantano o de otros que contengan como excipiente carbonato de calcio puede favorecer la interacción de estas sustancias con las fluoroquinolonas en el tracto gastrointestinal, reduciendo así la absorción de estas últimas.

Una vez absorbido el fármaco, la presencia de una disfunción renal también puede afectar al proceso de distribución. Por ejemplo, la **unión a las proteínas plasmáticas** de muchos fármacos de naturaleza ácida se encuentra disminuida en este tipo de pacientes. Algunos mecanismos que se proponen para explicar este hecho incluyen la hipoalbuminemia, acumulación de sustancias endógenas que desplazarían a los fármacos de sus sitios de unión a la albúmina o un cambio conformacional de los sitios de unión a la molécula de albúmina. Asimismo, los fármacos de naturaleza básica, que en general presentan una mayor afinidad por la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida, a veces también se unen a la albúmina y a lipoproteínas. Por

tanto, aunque la unión a las proteínas plasmáticas de estos fármacos parece no estar afectada en los pacientes con insuficiencia renal crónica, sí puede verse incrementada para algunos fármacos, como disopiramida, debido a que esta glicoproteína se encuentra elevada en determinados pacientes, como los trasplantados renales y los sometidos a hemodiálisis. La repercusión más importante que conllevaría la reducción en la unión a las proteínas plasmáticas sería el incremento en el aclaramiento plasmático total del fármaco, lo cual no debe ser malinterpretado como un incremento en la capacidad del paciente para eliminar el fármaco.

Otro parámetro de distribución que se ve afectado en este tipo de pacientes es el **volumen de distribución** (Vd), que se ve incrementado en pacientes con disfunción renal grave, como consecuencia de una sobrecarga de líquido, disminución en la unión a las proteínas plasmáticas o tisulares. No obstante, hay fármacos que experimentan el fenómeno contrario, mostrando volúmenes de distribución reducidos en comparación con el individuo sano. Tal es el caso de digoxina y el etambutol, probablemente debido a una reducción en la unión tisular.

Hay claras evidencias de que la insuficiencia renal no sólo altera la **eliminación renal**, sino también la disposición no renal de los fármacos que son extensamente metabolizados por el hígado. Respecto a la función renal y dependiendo de la etiología de su disfunción, se afecta de distinta forma la histología normal de los glomerulos y los túbulos renales. Sin embargo, según la hipótesis de la *nefrona intacta*, se asume que todos los segmentos de una nefrona defectuosa se afectan por igual; como consecuencia de ello, se asume también que, independientemente del proceso de excreción (filtración, secreción y reabsorción), la pérdida de la función excretora en un riñón enfermo puede cuantificarse midiendo la función glomerular, mediante el aclaramiento de creatinina. Por otra parte, haciendo referencia a los procesos de eliminación por vías no renales, incluso los fármacos que se eliminan por mecanismos no renales pueden acumularse en los pacientes con disfunción renal si no se establece un ajuste de dosis adecuado. La reducción en la actividad enzimática de metabolización puede ser, en algunos casos, la responsable de la disminución en el aclaramiento, como se ha demostrado ampliamente para el ketoprofeno y el imipenem, entre otros. La acumulación de toxinas urémicas en el caso de fallo renal crónico parece estar implicada en estas alteraciones de la actividad enzimática, donde se ven afectadas, además del sistema del P450, otras enzimas como N-acetiltransferasas y las glucuronidasas.

Los sistemas de transporte también ejercen un impacto significativo en la eliminación de algunos fármacos. Los **sistemas transportadores en el riñón** juegan un papel importante en la excreción de xenobióticos; por tanto, la inhibición competitiva de estos sistemas por la coadministración de fármacos puede causar interacciones medicamentosas importantes, como la existente tras la coadministración de probenecid y cefalosporinas, que eleva los niveles plasmáticos de estas últimas. Con el desarrollo de la disfunción renal, se ha demostrado que existe un descenso en la secreción renal de iones orgánicos, mediados por *transportadores de aniones (OAT)* y *de cationes (OCT)*, lo que puede desembocar en cambios clínicos importantes en la eficacia y toxicidad de los fármacos, como los que se producen tras la administración de atorvastatina. Una consecuencia del fallo renal crónico es la acumulación en el organismo de productos de desecho que normalmente se excretan por vía renal, como urea, hormona paratiroidea y citocinas. Estos productos, conocidos como toxinas urémicas, afectan a los

pacientes manifestándose con diversa sintomatología, como disfunción plaquetaria, hipertensión, fallo cardiaco, neuropatía, irregularidades en la función tiroidea, descenso de la secreción tubular de iones orgánicos e inhibición del metabolismo hepático (*Schwenk, 2016*). Algunos fármacos pueden alcanzar altas concentraciones en la luz del túbulo e incluso precipitar a este nivel produciendo la obstrucción del flujo urinario. El **pH urinario** determina la solubilidad de los fármacos y los cambios del pH urinario facilitan que algunos de ellos se conviertan en sustancias menos solubles, formando un precipitado que puede obstruir el túbulo renal.

Otro fenómeno que ocasiona la existencia de insuficiencia renal es la **acumulación de metabolitos activos**, especialmente conjugados polares como glucuronidos y sulfatos. Así ocurre con la morfina, causando en el paciente efectos tóxicos, como depresión respiratoria e hipotensión. También en este caso están implicados los sistemas de transporte del fármaco con relación a su toxicidad en los pacientes con disfunción renal. La morfina 6-glucuronido, en pacientes con función renal normal, no atraviesa la barrera hematoencefálica; en cambio, en pacientes sometidos a hemodiálisis, los niveles plasmáticos de este metabolito se incrementan considerablemente, así como en el fluido cerebroespinal, modulados por la glicoproteína P y otros transportadores que controlan su entrada a nivel cerebral.

La insuficiencia renal induce **alteraciones metabólicas** que también pueden modificar la cinética de los medicamentos, como es la *acidosis urémica*, causante de que estos pacientes sean más sensibles a los efectos depresores de los barbitúricos (fenobarbital, tiopental), ya que aumenta su forma no ionizada facilitando su paso al sistema nervioso central y la incidencia de reacciones adversas centrales.

Aunque tan solo representan el 0,5% del peso corporal, los riñones reciben el 25% del volumen minuto cardiaco y, debido a la gran densidad capilar que contienen, la superficie de contacto de vasos y nefronas con los fármacos es muy extensa. Algunos fármacos pueden producir efectos hemodinámicos (vasodilatación, vasoconstricción, hipotensión, hipovolemia), que afectan significativamente al flujo sanguíneo renal y a la tasa de filtración glomerular (TFG).

La insuficiencia renal que cursa con hipovolemia aumenta la respuesta a los vasodilatadores (IECA, ARAII, calcioantagonistas, nitroprusiato sodico y  $\alpha$ - y  $\beta$ -bloqueantes), por lo que el tratamiento deberá iniciarse con dosis bajas de estos fármacos para evitar la aparición de hipoperfusión renal y reducción adicional de la TFG. Por otra parte, el nitroprusiato no debe infundirse a dosis superiores a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ni durante más de 48 horas, ya que su metabolito, el tiocianato, se elimina lentamente por vía renal (semivida: 3 días) y puede producir cuadros de intoxicación, con náusea, delirio, confusión y psicosis (*Tamargo, 2012*).

En pacientes con insuficiencia renal disminuyen los requerimientos de insulina (ya que el riñón biotransforma la insulina) y aumenta el riesgo de hipoglucemia producida por insulina o sulfonilureas y de acidosis láctica producida por la metformina. En pacientes con un aclaramiento de creatinina ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ) < 30 mL/min se debe evitar las sulfonilureas con eliminación predominantemente renal, como la glibenclamida o la glimepirida, que dan lugar además a metabolitos activos que también son de eliminación renal. Tampoco deben emplearse la acarbosa o el miglitol, ya que sus concentraciones plasmáticas pueden duplicarse en

insuficiencia renal grave. La nateglinida exige un reajuste de la dosis en estos pacientes si están sometidos a hemodiálisis, ya que los niveles plasmáticos del fármaco se ven reducidos en estos casos. En pacientes con insuficiencia renal son preferibles la gliquidona (se elimina únicamente en un 5% por vía renal), la pioglitazona, la repaglinida y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (sitagliptina, etc.).

## 5. El papel del farmacéutico

La función asistencial del farmacéutico en el ámbito de la insuficiencia renal se dirige fundamentalmente en dos direcciones complementarias: prever y, en su caso, evitar o limitar los efectos potenciales que la insuficiencia renal puede producir sobre la farmacocinética de los medicamentos que pueda estar utilizando o vaya a utilizar el paciente, y reducir o evitar los potenciales efectos nefrotóxicos que tienen determinados medicamentos.

Muchos fármacos pueden producir efectos nefrotóxicos. De hecho, los fármacos son responsables hasta de un 25% de las hospitalizaciones por insuficiencia renal aguda (IRA) en la población general y este porcentaje puede llegar hasta el 66% en la población anciana. La asociación de fármacos nefrotóxicos es una de las causas más frecuentes de nefrotoxicidad iatrogénica.

Puesto que la nefrotoxicidad es en la mayoría de los casos dosis-dependiente, es necesario ajustar las dosis en **pacientes con insuficiencia renal** mediante una reducción de las mismas y/o prolongando el intervalo entre dos dosis, siempre de acuerdo con los valores de la tasa de filtración glomerular (TFG) o del aclaramiento de creatinina ( $Cl_{cr}$ ). En la medida de lo posible (habitualmente en entornos hospitalarios con servicios especializados), es conveniente monitorizar los niveles plasmáticos de aquellos fármacos nefrotóxicos que presentan un estrecho margen terapéutico y se eliminan por vía renal (ciclosporina, antibióticos aminoglucósidos, etc.). En este caso, es necesario conocer en qué momento se toma la muestra, si los valores corresponden al fármaco total o a la fracción libre, no unida a proteínas plasmáticas, y si se incluyen o no sus metabolitos activos que, en ocasiones, pueden ser los responsables de la nefrotoxicidad. No obstante, en algunos pacientes la nefrotoxicidad depende de la idiosincrasia del individuo; en este caso, el riesgo puede reducirse si se reconocen precozmente los signos de nefrotoxicidad.

Son numerosos los fármacos (y sus metabolitos activos) se eliminan, total o parcialmente, por vía renal, alcanzando a este nivel altas concentraciones. La insuficiencia renal disminuye el aclaramiento y prolonga la semivida de dichos fármacos (y metabolitos activos), por lo que en estas circunstancias el riesgo de toxicidad (renal y de otro tipo) aumenta y, en no menor medida la de que se produzcan interacciones clínicamente relevantes. La utilización de estos fármacos exige, por tanto, tomar diversas precauciones para prevenir la aparición o reducir la gravedad de la nefrotoxicidad, que se resumen en la Tabla 1 (*Tamargo, 2012*).

Dado que los **antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)** son los fármacos más consumidos por la población general y uno de los grupos que con mayor frecuencia producen nefrotoxicidad, es necesario identificar en el historial farmacoterapéutico del paciente si su uso corresponde a

una prescripción médica o es el resultado de la automedicación y, en cualquier caso, someterlo a la consideración del médico.

La nefrotoxicidad inducida por AINE puede prevenirse si se utilizan en dosis bajas, corrigiendo la hipovolemia (hidratando al paciente) y las alteraciones electrolíticas si las hubiera, evitando su administración con otros fármacos nefrotóxicos e interrumpiendo el tratamiento si aparecen signos de insuficiencia renal aguda. Sin embargo, la dosificación de un AINE en función de parámetros farmacocinéticos no evita la nefrotoxicidad, ya que se acumulan a nivel de la médula renal. En pacientes con insuficiencia renal, se debe evitar el ácido acetilsalicílico y otros AINE potentes, ya que aumentan el riesgo de hemorragias.

Las precauciones para evitar la aparición de efectos nefrotóxicos fue condensarse en las siguientes:

- a) **Conocer qué fármacos son nefrotóxicos** y el tipo de nefropatía que producen, a fin de poder identificar rápidamente los síntomas característicos
- b) Valorar si existe otro fármaco de similar eficacia, con menor riesgo de nefrotoxicidad
- c) **Identificar y corregir, si es posible, los factores de riesgo** que facilitan la aparición de nefrotoxicidad inducida por fármacos: dosis, edad >65 años, depleción de volumen (hipovolemia, deshidratación), obesidad, exposición a fármacos nefrotóxicos, diabetes, insuficiencia cardíaca, sepsis, insuficiencia renal previa (tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- d) Si es necesario emplear un fármaco con potencial nefrotóxico, **realizar controles periódicos de la función renal** (tasa de filtración glomerular, aclaramiento de creatinina), la diuresis y la eliminación renal de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>
- e) Ajustar las dosis del fármaco según la tasa de filtración glomerular para evitar su acumulación: reducir la dosis o prolongar el intervalo interdosis.



**Tabla 1. Tipos de nefrotoxicidad asociada a los medicamentos**

<b>A. Insuficiencia renal aguda prerrenal</b>				
AINE Diuréticos del asa Tiazidas	Anfotericina B Dopamina Vasodilatadores	ARAI IECA	Ciclosporina Interleucina 2	Contrastes Noradrenalina
<b>B. Insuficiencia renal aguda de origen renal</b>				
<b>- Necrosis tubular aguda</b>				
Acetazolamida Anfotericina B Cocaína Litio Pentamidina	Aciclovir Bacitracina Colistina Metotrexato Polimixina B	AINE Cefalosporinas Contrastes Nitrofurantoína Sales de oro	Aminoglucósidos Ciclosporina A Demeclociclina Nitrosoureas Zoledronato	Antirretrovirales Cisplatino Foscarnet Pamidronato
<b>- Glomerulonefritis</b>				
AINE Heroína Pamidronato Trimetadiona	Captopril Hidralazina Penicilamina	Dapsona Indometacina Propiltiouracilo	Fenoprofeno Interferón alfa Sales de oro	Halotano Litio Sulfamidas
<b>- Nefritis tubulointersticial</b>				
AINE Anfotericina B Carmustina Clofibrato Fenitoína Isoniazida Nitrosoureas Quinolonas Tacrolimús Vancomicina	Aciclovir ARAI Cefalosporinas Cocaína Foscarnet Lansoprazol Omeprazol Ranitidina Teicoplanina	Ácido valproico Atazanavir Ciclosporina Contrastes Furosemida Litio Oxacilina Rifampicina Tenofovir	Alopurinol Azatioprina Cidofovir Cotrimoxazol IECA Meticilina Pantoprazol Sales de oro Tiazidas	Ampicilina Carbenicilina Ciprofloxacino Diuréticos del asa Indinavir Metoxiflurano Penicilamina Sulfonamidas Triamtereno
<b>- Necrosis papilar</b>				
AINE	Contrastes			
<b>- Obstrucción tubular</b>				
Aciclovir Metoxiflurano	Ciprofloxacino Oxipurinol	Ganciclovir Quinolonas	Indinavir Sulfamidas	Metotrexato Triamtereno
<b>C. Insuficiencia renal aguda posrenal</b>				
Aciclovir Indinavir Tiazidas	Alopurinol Metotrexato Triamtereno	Fanciclovir Oxipurinol	Ganciclovir Quinolonas	Glafeína Sulfonamidas
<b>D. Alteraciones de la hemodinámica renal</b>				
AINE	Ciclosporina	Inhibidores del SRAA	Tacrolimús	
<b>E. Microangiopatía trombótica</b>				
Clopidogrel	Mitomicina	Quinina		
<b>F. Síndrome nefrótico</b>				
AINE Penicilamina	IECA Sales de oro	Nitrosoureas Trimetadiona	Pamidronato	Parametadiona
<b>G. Diabetes insípida</b>				
Alcaloides de la vinca Colchicina Tenofovir	Anfotericina B Demeclociclina	Antidepresivos Fenotiazinas	Ciclofosfamida Litio	Cidofovir Metoxiflurano
<b>H. Nefropatía por ácido úrico</b>				
Citotóxicos (en linfomas y leucemia)		Etambutol		
<b>I. Acidosis tubular renal</b>				
Acetazolamida Ciclosporina A Pentamidina	Ácido nalidíxico Isoniazida Polimixinas	AINE Meticilina	Ampicilina Nitrofurantoína	Anfotericina B Nitrosoureas

**Tabla 1 (cont.). Tipos de nefrotoxicidad asociada a los medicamentos**

<b>J. Rabdomiolisis</b>				
Ácido nicotínico	Alcohol	Anfetaminas	Anfotericina B	Barbitúricos
Ciclosporina A	Cocaína	Eritromicina	Estatinas	Heroína
Itraconazol	Fibratos	Metadona	Metilfenetamina	Zidovudina
<b>K. Microangiopatía trombótica</b>				
Bleomicina	Ciclosporina	Clopidogrel	Cocaína	Contraceptivos
Mitomicina C	Quinina	Tacrolímús		
<b>L. Síndrome de Fanconi</b>				
Ácido valproico	Aminoglucósidos	Cisplatino	Ifosfamida	6-mercaptopurina
<b>M. Alteraciones hidroelectrolíticas</b>				
<b>- Hipernatremia</b>				
Ampicilina	Carbenicilina	Litio	Penicilina G sódica	Ticarcilina
<b>- Hiponatremia</b>				
AINE	Anfotericina B	Carbamazepina	Ciclofosfamida	Clorpropamida
Diuréticos	Morfina	Tolbutamida	Vincristina	
<b>- Hipopotasemia</b>				
Aminoglucósidos	Anfotericina B	Carbenoxolona	Cisplatino	Diuréticos del asa
Tiazidas				
<b>- Hiperpotasemia</b>				
AINE	Amilorida	ARAI	Azatioprina	Betabloqueantes
Carbenoxolona	Ciclosporina	Citrato de potasio	Eplerenona	Espironolactona
IECA	Pentamidina	Succinilcolina	Tacrolímús	Teofilina
Triamtereno	Trimetoprim			
<b>- Hipomagnesemia</b>				
Aminoglucósidos	Anfotericina B	Ciclosporina	Cisplatino	Diuréticos del asa
Laxantes	Pentamidina	Tiazidas		
<b>- Hiper magnesemia</b>				
Sales de magnesio				
<b>- Hiper calcemia</b>				
Tamoxifeno	Tiazidas			
<b>- Hipocalcemia</b>				
Aminoglucósidos	Cisplatino	Diuréticos del asa	Foscamet	
<b>- Hipofosfatemia</b>				
Adefovir dipovoxil	Aminoglucósidos	Antiácidos	Foscamet	Insulina
<b>- Hiperfosfaturia</b>				
Ciclosporina A				
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARAII: antagonistas del receptor AT <sub>2</sub> de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona				

Por todo lo anterior, parece evidente que la **estimación de la tasa de filtración glomerular en los informes de los laboratorios clínicos** puede contribuir a evitar el posible efecto iatrogénico derivado de una prescripción inadecuada de fármacos, tanto en atención primaria como hospitalaria.

En este sentido y con el fin de analizar, la prevalencia de insuficiencia renal crónica en pacientes ancianos y su efectos sobre la prescripción farmacéutica en atención primaria, se llevó cabo un estudio retrospectivo observacional (*Peña, 2009*) en cuatro centros de salud de la provincia de Huesca, sobre 4.014 pacientes mayores de 65 años seleccionados aleatoriamente. Tras estimar el filtrado glomerular, se registraron los fármacos potencialmente perjudiciales prescritos de modo agudo o crónico a los pacientes con insuficiencia renal crónica no diagnosticada previamente durante 12 meses. Los resultados mostraron que el 21,2% de los pacientes presentaba insuficiencia renal crónica, y un 10,1% (el

12,8% de las mujeres y el 6,44% de los varones) insuficiencia renal oculta (no diagnosticada anteriormente). En estos últimos, la media de principios activos prescritos por paciente/año fue 11 (varones 10, y mujeres 11). Un número considerable de estos pacientes recibió tratamiento con fármacos potencialmente perjudiciales dada su función renal, en especial los AINE, que representaron el 61% de todos los casos; asimismo, un 73% estuvo expuesto a fármacos que pueden favorecer la hiperpotasemia.

Son muy numerosas las publicaciones relativas a la **atención farmacéutica en pacientes con insuficiencia renal, tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario**. Citaremos algunos ejemplos representativos de ellos, a título de muestra.

Con el fin de valorar los resultados de un programa de ajuste posológico en pacientes hospitalizados con enfermedad renal, describir los medicamentos mayoritariamente implicados y determinar el grado de aceptación de la intervención farmacéutica realizada, se llevó a cabo un estudio prospectivo, de intervención no aleatorizada, de 15 meses de duración en pacientes hospitalizados con función renal alterada (creatinina sérica  $>1,4$  mg/dL) y en tratamiento con medicamentos que precisan ajuste en insuficiencia renal (*Devesa, 2012*).

Se identificaron un total de 384 pacientes de los que 341 presentaban un aclaramiento de creatinina entre 10-50 ml/min, revisándose un total de 2.807 medicamentos prescritos; de éstos, 2.052 no requerían ajuste posológico en insuficiencia renal y otros 508 sí lo requerían pero estaban correctamente ajustados. Por el contrario, 247 prescripciones (8,8%) eran susceptibles de un ajuste posológico que no se hizo, de las cuales 164 (5,8%) era necesario un ajuste posológico concreto. Se realizaron recomendaciones posológicas en 200 ocasiones, aceptándose por el médico un total de 131 de ellas (66%).

En el caso de la prescripción de medicamentos en pacientes ingresados en los **servicios hospitalarios de urgencia**, también hay datos muy reveladores. Así un estudio longitudinal y prospectivo (*Arrabal, 2014*) evaluó las características de las intervenciones farmacoterapéuticas relacionadas con la adecuación de la posología de los medicamentos en los pacientes con insuficiencia renal crónica que ingresaron en un hospital a través de un servicio de urgencias de 10 meses, seleccionándose aquellos que tenían valores menores de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (3,4%) y algún medicamento pautado susceptible de ser ajustado. Se registraron 221 intervenciones en el estudio, siendo la más frecuente la reducción de dosis (65,6%), de las que dos de cada tres fueron aceptadas por el médico, siendo el grupo de antiinfecciosos el que mayor número de intervenciones (57,5%) supuso.



## 6. Bibliografía

- **Arrabal-Durán P, Durán-García ME, Ribed-Sánchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Sáez M.** *Nefrología (Madr.)* 2014; 34: 710-5. Doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12541
- **Bamgbola O.** Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016; 7(3): 136-47. doi: 10.1177/2042018816638223.
- **Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N.** Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *Intern Med.* 2013; 52(21): 2457-60.
- **Coronado Daza J, Martí-Carvajal A, Ariza García A, Rodelo Ceballos J, Yomayusa González N, Páez-Canro C, Loza Munárriz C, Urrútia G.** Eritropoyetina temprana versus tardía para la anemia por insuficiencia renal terminal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 12. Art. No.: CD011122. DOI: 10.1002/14651858.CD011122.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Diagnóstico funcional farmacológico. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Agentes farmacológicos de diagnóstico.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 267-98.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Belatacept (Nulojix), en prevención del rechazo en trasplante renal. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(366): 737-44.
- **Devesa García C, Matoses Chirivella C, Peral Ballester L, Sanz Tamargo G, Murcia López AC, Navarro Ruiz A.** Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. *Farm Hosp.* 2012; 36(6): 483-491. DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.44
- **Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IA.** An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology.* 2016; 371: 58-66. doi: 10.1016/j.tox.2016.10.001.
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Fármacos diuréticos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 73-92.
- **Gitlin M.** Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016; 4(1): 27.
- **Global BMI Mortality Collaboration; Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al.** Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016; 388(10046): 776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- **González Rodríguez ML, Rabasco Alvarez AM.** Factores que afectan a la respuesta de los medicamentos. En: *Fundamentos de la terapéutica medicamentos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010. pp. 87-129.
- **Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE.** Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 75-88. doi: 10.2147/IJNRD.S39739.
- **Hamill RJ.** Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013; 73(9): 919-34. doi: 10.1007/s40265-013-0069-4.

- **Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G.** Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(5): 804-17.
- **Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, et al.** Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 4: iv113-8. doi: 10.1093/ndt/gfv073.
- **Manrique Moreno S.** Hemodiálisis vs. Diálisis peritoneal; estudio de supervivencia comparativa. Facultad de Medicina; Universidad de Navarra, 2015. <https://www.unav.edu/documents/29044/6264855/mp4t7.pdf>
- **Martos Rosa A, Fayet Pérez A, Acosta Robles P.** Productos sanitarios en hemodiálisis: cateterización y acceso vascular. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(393): 515-9.
- **McMahon E, Campbell K, Bauer J, Mudge D.** Ingesta de sal dietética modificada para pacientes con nefropatías crónicas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 2. Art. No.: CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070
- **Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al.** A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015; 88(5): 950-7. doi: 10.1038/ki.2015.230.
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).** España, líder mundial en donación y trasplantes durante 25 años consecutivos, pulveriza su propio récord y alcanza los 43,4 donantes p.m.p. <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4076> ( 11 de enero de 2017)
- **Neugarten J, Golestaneh L.** The effect of gender on aminoglycoside-associated nephrotoxicity . *Clin Nephrol.* 2016; 86(10): 183-9. doi: 10.5414/CN108927.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva, nº 311; junio 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- **Palmer S, Natale P, Ruospo M, Saglimbene V, Rabindranath K, Craig J, Strippoli G.** Antidepresivos para el tratamiento de la depresión en adultos con insuficiencia renal terminal tratados con diálisis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 5. Art. No.: CD004541. DOI: 10.1002/14651858.CD004541
- **Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Johnson D, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli G.** Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) para pacientes con nefropatías crónicas que no que requieren diálisis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 5. Art. No.: CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784
- **Peña Porta JM, Blasco Oliete M, Vicente de Vera Floristan C.** Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en atención primaria. *Atención Primaria.* 2009; 41(11): 600-6. Doi: 10.1016/j.aprim.2008.11.010.
- **Peters BS, Carlin E, Weston RJ, Loveless SJ, Sweeney J, Weber J, Main J.** Adverse effects of drugs used in the management of opportunistic infections associated with HIV infection. *Drug Saf.* 1994; 10(6): 439-54.
- **Schwenk MH, Pai AB.** Drug Transporter Function--Implications in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23(2): 76-81. doi: 10.1053/j.ackd.2016.01.016.
- **Stratta P, Quaglia M, Airoidi A, Aime S.** Structure-function relationships of iodinated contrast media and risk of nephrotoxicity. *Curr Med Chem.* 2012; 19(5): 736-43.
- **Tamargo Menéndez J, Amorós García I, González de la Fuente M.** Fármacos que afectan a la función renal. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales*

y hematológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 93-112.

- **Tolou-Ghamari Z.** Nephro and neurotoxicity of calcineurin inhibitors and mechanisms of rejections: A review on tacrolimus and cyclosporin in organ transplantation. *J Nephropathol.* 2012; 1(1): 23-30. doi: 10.5812/jnp.6.
- **Viganò M, Lampertico P, Colombo M.** Drug safety evaluation of adefovir in HBV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(5): 809-18. doi: 10.1517/14740338.2011.593507.
- **World Kidney Day (WKD).** Kidney Disease and Obesity. Sociedad Internacional de Nefrología; International Federation of Kidney Foundations. <http://www.worldkidneyday.org/es/>
- **Yaxley J.** Common Analgesic Agents and Their Roles in Analgesic Nephropathy: A Commentary on the Evidence. *Korean J Fam Med.* 2016; 37(6): 310-6.