

PROGRAMAS ESPECIALES

**MANUAL DE
TERAPEUTICA
MANEJO DE LA HIPERTENSION
ARTERIAL, LA DIABETES
MELLITUS Y LA ENFERMEDAD
RENAL CRONICA**



Layla María Tamer David
Medica Internista – Nefróloga
Directora Científica Nueva EPS

Elizabeth Guarín Aguilar
Enfermera especialista en Epidemiología
Coordinadora Nacional Programas Especiales Nueva EPS

Bogotá 2008 Nueva E.P.S.

MANUAL DE TERAPEUTICA
MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LA DIABETES MELLITUS Y LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

1.	<u>Hipertensión Arterial</u>	5
1.1.	Procedimientos diagnósticos ante el paciente hipertenso.....	5
1.2.	Conducta inicial.....	5
1.3.	Clasificación de la hipertensión arterial.....	6
1.4.	Clasificación del riesgo en el paciente con hipertensión arterial.....	6
1.5.	Causas de la hipertensión arterial secundaria.....	7
1.6.	Evaluación del riesgo cardiovascular.....	8
1.7.	Tratamiento de la hipertensión arterial.....	8
2.	<u>Diabetes Mellitus</u>	11
2.1.	Criterios Clínicos para el diagnóstico de la diabetes mellitus.....	11
2.2.	Interpretación de la prueba de tolerancia a la glucosa.....	11
2.3.	Manejo del paciente diabético.....	11
2.3.1.	Manejo en diabetes mellitus tipo 2.....	14
2.3.1.1.	Medicamentos.....	14
2.3.1.2.	Esquemas terapéuticos.....	17
2.3.1.3.	Terapia combinada oral más insulina en diabetes mellitus tipo II.....	18
2.3.2.	Terapia con insulina.....	18
2.3.2.1.	Tipos de insulina.....	18
2.3.2.2.	Indicaciones para el uso de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo II.....	19
2.3.3.	Control Metabólico en el paciente diabético.....	19
2.3.4.	Metas terapéuticas.....	20
2.3.5.	Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes.....	20
2.3.5.1.	Retinopatía diabética.....	20
2.3.5.2.	Pie Diabético.....	21
2.3.5.3.	Nefropatía diabética.....	22
3.	<u>Enfermedad Renal Crónica</u>	26

3.1.	Evaluación de la enfermedad renal crónica.....	27
3.2.	Tratamiento de la Enfermedad renal crónica.....	27
3.3.	Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica.....	28
3.4.	Evaluación de marcadores de daño renal.....	28
3.5.	Medicamentos nefrotoxicos.....	30
3.5.1.	Antiboticos y otros agentes anti-infecciosos.....	30
3.5.2.	Aminoglucósidos.....	31
3.5.3.	Rifampicina.....	32
3.5.4.	Vancomicina.....	33
3.5.5.	Sulfamidas.....	33
3.5.6.	Anfotericina.....	33
3.5.7.	Pentamidina.....	34
3.5.8.	Antivirales.....	34
3.5.9.	Anti-inflamatorios no esteroides (AINEs).....	35
3.5.10.	Contrastes radiológicos.....	37
3.5.11.	Inmunosupresores.....	38
3.5.12.	Antineoplásicos.....	39
3.5.13.	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).....	39
3.5.14.	Diuréticos.....	40
3.5.15.	Metales pesados.....	40
<u>Bibliografía</u>		41

MANUAL DE TERAPEUTICA

MANEJO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL, LA DIABETES MELLITUS Y LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

1. HIPERTENSION ARTERIAL.

1.1. Procedimientos diagnosticos ante el paciente hipertenso

En un paciente con sospecha de hipertensión para establecer el diagnóstico, mínimo se deben realizar dos tomas en la primera visita médica con resultados anormales (mayor de 140/90mmhg), y confirmar dicho resultado en la siguientes dos visitas al médico con intervalos de 1 semana, con dos o tres tomas de tensión arterial mayores de 140/90mmhg, en cada visita.

Si en la primera visita se evidencian cifras de tensión arterial elevadas en un paciente que previamente no se conocía hipertenso, se debe descartar inicialmente la "HIPERTENSION DE BATA BLANCA", realizar varias tomas de tensión arterial, y solicitar al paciente tomar la tensión arterial en varias ocasiones en casa, y registrarlas para tomar decisiones en consulta posterior (intervalo no mayor de 1 semana). Todo paciente con antecedente de EMERGENCIA HIPERTENSIVA; COMPROMISO DE ORGANO BLANCO, ENCEFALOPATIA ANGINA INESTABLE, EVENTO CORONARIO AGUDO, debe ser manejado como HIPERTENSO al momento del ingreso a la consulta.

1.2. Conducta inicial

Ante un paciente con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial se debe hacer lo siguiente:

- a. Establecer los niveles de presión arterial para clasificar el riesgo.
- b. Identificar posibles causas de hipertensión secundaria.
- c. Evaluación de riesgo cardiovascular.
- d. Evaluar daño de órgano blanco y enfermedades concomitantes.

1.3. Clasificación de la Hipertensión Arterial

La clasificación a utilizar será la propuesta por sociedad europea de Hipertension descrita en la tabla No 1.

Tabla No 1. Clasificación de la tensión arterial en adultos

CATEGORIA	PAS mm Hg	PAD mm Hg
Optima	< 120	<80
Normal	<130	<85
Normal –Alta	130-139	85-89
HIPERTENSION		
Estadio 1	140 - 159	90 - 99
Estadio 2	160 - 179	100 - 109
Estadio 3	180 - 209	110 - 119

Fuente: British Hipertension Society (BHS), European Society Hipertensión (ESH), European Society Cardiology (ESC), Sociedad Española de Hipertensión (SEH).

1.4. Clasificación del riesgo en el paciente con hipertensión arterial

Para la clasificación de Riesgo el médico general tendrá en cuenta tres aspectos fundamentales y básicos:

- Niveles de presión Arterial.
- Factores de Riesgo.
- Si existe compromiso de órgano blanco teniendo en cuenta los hallazgos al examen físico y los datos que indican compromiso subclínico:

Hipertrofia ventricular izquierda (índice de Sokolow-Lyon >38mm).
Ligero aumento de cifras de creatinina: Hombres > 1.3mg/dl a 1.5mg/dl. Mujeres: 1.3 a 1.4mg/dl
Microalbuminuria: 30 a 300mg/24 horas.
Tasa de filtración glomerular: < o igual a 60 ml/min/1.73m ² S.C.
Glucosa en ayunas mayor de 110 mg/dl

La clasificación de riesgo se hará de acuerdo a las guías Europeas de Hipertensión aceptadas por el Ministerio de la Protección Social.

Tabla No 2. Clasificación del riesgo según las cifras de tensión arterial y factores de riesgo

Otros factores de Riesgo o Historia de Enfermedad	Normal	Normal Alta	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	PAS 120-129 ó PAD 80 -84	PAS 130-139 ó PAD 85 -89	PAS 140-159 ó PAD 90-99	PAS 160-179 ó PAD 100-109	PAS + 180 ó PAD + 110
Sin otros factores de Riesgo	Riesgo promedio No intervención	Riesgo Promedio	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
1 a 2 factores de Riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Moderado	Riesgo muy Alto
3 o más FR, ó LOB o Diabetes	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo muy Alto
Condiciones clínicas asociadas	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy Alto

Fuente: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial Hypertension

1.5. Causas de la hipertensión arterial secundaria

Se define como Hipertensión arterial secundaria, aquella en la cual existe UNA CAUSA IDENTIFICABLE, (defecto genético o alteración orgánica), si se hace diagnóstico temprano en la gran mayoría de los casos es curable. Se presenta en un 5% de los casos de hipertensión arterial, generalmente en etapas extremas de la vida, menores de 20 años o mayores de 55 años. **Debe sospecharse en casos refractarios a la terapia farmacológica.**

Las causas más comunes de hipertensión secundaria son:

- Hipertensión renovascular.
- Enfermedad renal parenquimatoso.
- Hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.
- Feocromocitoma.
- Hipertiroidismo.
- Fármacos: Aines, Corticoides, estrógenos.

1.6. Evaluación del riesgo cardiovascular

Para la evaluación de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta lo siguiente:
Determinar la existencia de factores de riesgo, evaluar lesión de órgano blanco, y presencia de enfermedades asociadas (Anexo 1).

Tabla No 3. Evaluación del Riesgo Cardiovascular

DETERMINANTE	CARACTERISTICAS
Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular	-Niveles de presión arterial. -Edad: mayor de 65 años en hombres, mayor de 55 años en mujeres. -Tabaquismo. -Dislipidemia: Colesterol total >250mg/dl LDL >155mg/dl HDL <40mg/dl en hombres, <48mg/dl en mujeres -Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura: < de 55 años en hombres, < 65 años en mujeres. -Obesidad abdominal: perímetro abdominal >102 cm en hombres > 88 cm en mujeres. Proteína C reactiva > 1 mg/dl
Lesión de órgano blanco	-Hipertrofia ventricular izquierda: índice de Sokolow-Lyon >38mm. Ecocardiograma: índice de masa ventricular izquierda: hombres >125g/m ² . Mujeres: >110g/m ² . -Signos ecocardiográficos de engrosamiento arterial. -Ligero aumento de la creatinina plasmática: Hombres: >1.3 a 1.5mg/dl Mujeres: > 1.2 a 1.4mg/dl. -Microalbuminuria: 30-300mg/24 horas. -Relación albúmina/creatinina: Hombres: >22 Mujeres: >31
Diabetes	Glicemia en ayunas mayor de 120mg/dl Glicemia post prandial > 198mg/dl
Enfermedades asociadas	-Enfermedad cerebrovascular: Enfermedad isquémica transitoria, Hemorragia cerebral. -Cardiopatía: infarto de miocardio, angina de pecho, revacularización miocárdica, insuficiencia cardiaca congestiva. -Nefropatía: nefropatía diabética, deterioro de la función renal, TFG <60ml/min,Creatinina mayor de 1.5mg/dl en hombres, > 1.4mg/dl en mujeres. -Arteriopatía periférica. -Retinopatía.

1.7. Tratamiento de la hipertensión arterial.

El tratamiento de la hipertensión arterial, una vez evaluado el riesgo, clasificado el paciente de acuerdo al mismo y con el diagnóstico de enfermedades asociadas, se establecerán las metas terapéuticas.

Tabla No 4. Condiciones que favorecen el uso de antihipertensivos

MEDICAMENTO	CONDICION
Diureticos aldosterona	Falla cardiaca Infarto de miocardio
Diureticos de asa	Enfermedad renal Terminal Falla cardiaca
Inhibidores de la E.C.A.	Falla cardiaca Disfunción ventricular izquierda Post infarto agudo de miocardio Nefropatía diabética y no diabética Hipertrofia ventricular izquierda Arteroesclerosis
ARA II	Falla cardiaca Infarto agudo de miocardio Nefropatía diabetica Proteinuria-microalbuminuria Hipertrofia ventricular izquierda Fibrilación auricular Síndrome metabólico
Diureticos tiazídicos	Paciente anciano Hipertensión sistólica Falla cardiaca Raza negra
Betabloqueadores	Angina de pecho, postinfarto de miocardio Falla cardiaca Taquiarritmias
Antagonistas de canales de calcio(dihidropiridinas)	Disección aórtica
Antagonistas de canales de calcio: verapamilo, Diltiazem	Angina de pecho Taquicardia supraventricular

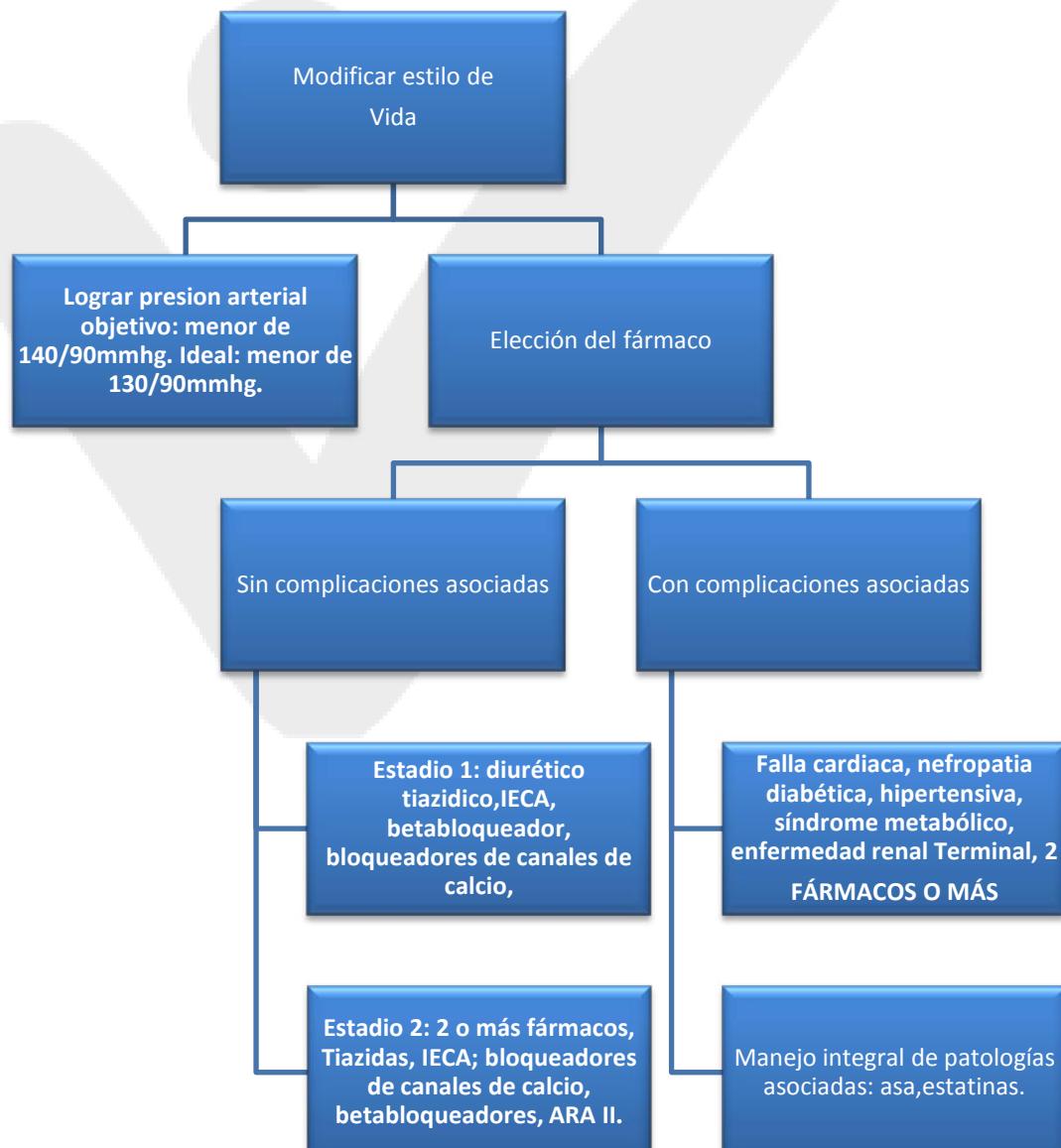
Tabla No 5. Contraindicaciones para uso de medicamentos antihipertensivo

Medicamento	Absolutas	Relativas
Diurético: tiazidas	Gota	Síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, embarazo
Betabloqueadores	Asma bronquial, bloqueo auriculoventricular 2 y tercer grado.	Enfermedad arterial periférica, síndrome metabólico,intolerancia a la glucosa, EPOC, atletas, alto rendimiento físico
Calcioantagonistas dihidropiridinas		Falla cardiaca, taquiarritmias
Calcioantagonistas. Verapamilo, diltiazem	Bloqueo AV segundo grado, falla cardiaca	
I.E.C.A.	Embarazo, hiperkalemia, hipertensión renovascular	
ARA II	Embarazo, hiperkalemia, hipertensión renovascular	
Aldosterona	Falla renal, hiperkalemia	

Tabla No 6. Esquema de tratamiento en Hipertensión y Enfermedad Renal Crónica (E.R.C.)

Población	T.A. mm Hg	Terapia no farmacológica	Terapia farmacológica
E.R.C.: estadio 1 a 4, sin proteinuria	< o igual a 135/85 mm Hg	Disminuir el consumo de sal y hacer ejercicio	IECA, ARA II y/o diuréticos y/o bloqueadores de los canales de calcio
E.R.C.: estadio 1 a 4 con proteinuria mayor de 1 gr o diabetes	< o igual a 125/75 mm Hg	Disminuir consumo de sal y hacer ejercicio	IECA, ARA II y/o diurético y/o bloqueadores de canales de calcio
E.R.C.: estadio 5	< o igual a 135/85 mm Hg	Disminuir consumo de sal y hacer ejercicio	Cualquier fármaco a excepción de los diuréticos
Población general	Menor o igual a 140/90 mmHg	Disminuir consumo de sal y hacer ejercicio	Betabloqueadores y diuréticos

Grafico No 1. Esquema de tratamiento en Hipertensión y Enfermedad Renal



2. DIABETES MELLITUS

2.1. Criterios clínicos para el diagnóstico de la diabetes mellitus

- a. Glicemia plasmática en ayunas > o igual a 126mg/dl en dos ocasiones.
Período de ayuno: periodo sin ingesta calórica mínimo de 8 horas, máximo de 12 horas.
- b. Glicemia dos horas postprandiales mayor o igual a 200mg/dl, durante una prueba de tolerancia a la glucosa. Prueba de tolerancia a la glucosa: carga de glucosa mayor de 75 gr.
- c. Glicemia mayor o igual a 200 mg/dl a cualquier hora del día, con síntomas clínicos de enfermedad, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso.

2.2. Interpretación de la prueba de tolerancia a la glucosa

Glucosa en ayunas(basal)	Glucosa en plasma a las 2 horas(post carga 75 gr)
Normal: < 100mg/dl	Normal: <140mg/dl
Glicemia alterada en ayunas: 100 a 125 mg/dl	Intolerancia a la glucosa: 140 a 199 mg/dl
Diabetes: > o igual a 126mg/dl	Diabetes: > o igual a 200 mg/dl

2.3. Manejo del paciente diabético

La hiperglicemia, característica fundamental de la Diabetes, es la causa del daño microvascular que produce ésta enfermedad en muchos órganos y el principal predictor del desarrollo de microalbuminuria, y daño renal por lo tanto el objetivo fundamental del tratamiento es el control de las cifras de glicemia, para lo cual se usa como principal parámetro la HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1).

Se debe mantener como meta terapéutica HbA1 menor de 7.0%.

El inicio de la terapia farmacológica y la elección del fármaco, se fundamentan en las características clínicas del paciente, grado de sobrepeso, nivel de glicemia, estabilidad clínica.

Varios procesos patogénicos están implicados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde una destrucción autoinmune de las células b del páncreas, con

la consiguiente deficiencia de insulina, hasta anomalías que ocasionan una resistencia a la insulina. La acción deficiente de la insulina en los tejidos es la responsable del metabolismo anómalo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas en la diabetes. La acción deficiente de la insulina ocasiona unas respuestas deficientes o inadecuadas en uno o más puntos de la compleja trama metabólica en la que esta hormona tiene acciones. Frecuentemente coexisten en el mismo paciente una deficiente secreción de insulina con defectos de la acción de ésta, sin saberse si una de estas anomalías es la consecuencia o la causa de la otra. En cualquier caso, el resultado es la hiperglicemia. Los síntomas de una marcada hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso a menudo asociada a polifagia y visión borrosa.

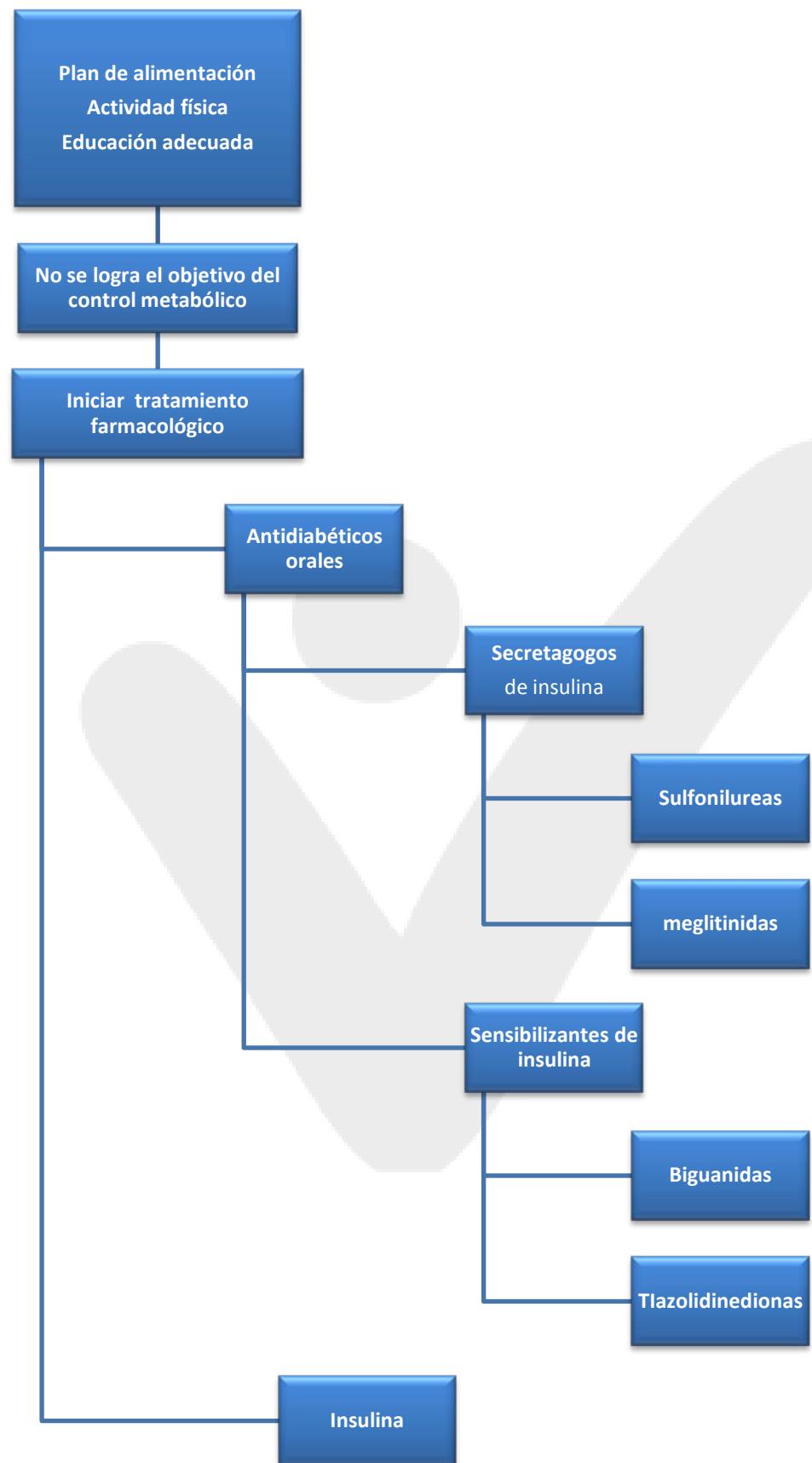
Consecuencias a corto plazo de la diabetes que pueden ser mortales son la hiperglucemia aguda con cetoácidos o el síndrome hiperosmolar-cetósico.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen la retinopatía con pérdida potencial de visión; la nefropatía que puede conducir a un fallo renal; la neuropatía periférica con el riesgo de ulceraciones, amputaciones y articulaciones de Charcot; y la neuropatía autonómica que puede occasionar trastornos gástricos, genitourinarios cardiovasculares, así como disfunción sexual.

La glicosilación de las proteínas tisulares y otras macromoléculas y la excesiva producción de polioles a partir de la glucosa son dos de los mecanismos que se han propuesto para explicar el daño tisular resultante de la hiperglucemia crónica.

Los pacientes con diabetes padecen una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, arterioscleróticas, vasculares periféricas y vasculares cerebrales.

Grafico No 2. Esquema de tratamiento diabetes



2.3.1. Manejo en diabetes mellitus tipo 2

2.3.1.1. Medicamentos

1. Sulfonilureas

Las sulfonilureas de primera generación clorpropamida, tolbutamida **no deben ser usadas en la actualidad.**

Tabla No 7. Sulfonilureas disponibles

Compuesto	Nombre comercial	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)
Clorpropamida*	Diabinese	125	500	24-42
Tolbutamida^{2, 3}	Rastinon	1000	3000	4 – 8
Glibenclamida¹	Euglucon 5	2.5 - 5	15	10 - 16
		2.5 - 5	15	10 - 16
		2.5 - 5	15	10 - 16
		2.5 - 5	15	10 – 16
Gliclacida²	Diamicron	80	320	12
Glipizida^{2, 3}	Minodiab	2.5 - 5	30	3 - 6
	Glibenese	2.5 - 5	30	3 – 6
Gliquidona⁴	Glurenor	15 - 30	120	4
Glipentida	Staticum	2.5 - 5	20	4
Glimepirida	Amaryl	1	8	24

*: No recomendables por sus importantes efectos secundarios.

1: Es la más potente, pero también la de vida media más larga

2: Recomendable en ancianos (> 65 años)

3: Recomendable en insuficiencia hepática leve

4: Recomendable en insuficiencia renal leve

Los efectos secundarios por el uso de las sulfonilurias se enumeran a continuación

- Hipoglicemia
- Alteraciones hematológicas: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia
- Hipoglucemia.
- Alteraciones hematológicas
- Alteraciones cutáneas: rash, purpura, prurito.
- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, colestasis.
- Alteraciones tiroideas.
- Hiponatremia (clorpropamida).
- Efecto antabus (clorpropamida).
- Reacciones pulmonares difusas.

A continuación se relacionan algunos fármacos de acuerdo a la forma como estos interactúan con las sulfonilureas

- Farmacos que potencian:
 - Sulfonamidas
 - Sulfinpirazona
 - Salicilatos
 - Esteroides anabolizantes
 - Clofibrato
 - Guanetidina
 - IMAO
 - Fenilbutazona
 - Metrotexate
 - Alcohol
 - Dicumarínicos
 - Alopurinol
- Farmacos que inhiben:
 - Tiazidas
 - Cloranfenicol
 - Propanolol
 - Diazóxido
 - Furosemida
 - Corticoides
 - Contraceptivos
 - Barbitúricos
 - Rifampicina

2. Biguanidas

Tabla No 7. Fármacos pertenecientes a las biguanidas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/dia)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)
Buformina *	Silubin retard	100 (30 y 100 grag)	200	400	12
Metformina	Metformina 850 genéricos	850 (50 cmp)	850	2550	12

Los efectos secundarios por el uso de las Biguanidas son:

- Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos).
- Alteraciones gustativas.
- Acidosis láctica (*).
- Efecto anorexígeno.

Las contraindicaciones para el uso de las biguanidas se pueden ser absolutas o relativas como se describen en la tabla No 8.

Tabla No 8. Contraindicaciones para el uso de las Biguanidas

Absolutas	Tratamiento de la DM1
	Insuficiencia renal
	Insuficiencia hepática
	Insuficiencia respiratoria
	Embarazo- lactancia
	Alcoholismo
Relativas*	Sepsis
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Preparación quirúrgica
	Uso de contrastes yodados

* Contraindicadas sólo temporalmente, mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste yodado.

3. Tiazolidinedionas

Tabla No 9. Farmacos pertenecientes a las tiazolidinedionas (glitazonas)

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Tomar
Rosiglitazona	Avandia	2	4	8	1 o 2 veces /día
		4			
		8			
Pioglitazona	Actos	15 30	15	30	1 vez día

4. Inhibidores de la alfa-glucosidasa. (Acarbosa)

Tabla No 10. Farmacos Inhibidores de la alfa-glucosidasa. (Acarbosa)

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp (nº comp)	Dosis inicial	Máximo
Acarbosa	Glucobay	50 (30 y 100 comp) 100 (30 y 100 comp)	150	600

Los efectos secundarios por el uso de los fármacos inhibidores de la alfa-glucosidasa se relacionan con:

- Dosis: los efectos secundarios aumentan al incrementarse la dosis (Dosis-dependiente)
- Tiempo: los efectos secundarios disminuyen con el tiempo (tiempo-dependiente)
- Dieta: los efectos secundarios aumentan con el consumo de hidratos decarbono (dietet-dependiente)

Los principales efectos secundarios de los inhibidores de la alfa-glucosidasa son las alteraciones gastrointestinales (Flatulencia-meteorismo, Dolor abdominal, Diarreas)

Dentro de los medicamentos cuyas interacciones farmacológicas con la acarbosa reducen el efecto de la misma están:

- Antiácidos
- Resincolestiramina
- Enzimas digestivas

2.3.1.2. Esquemas Terapéuticos

- a. Paciente con Diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad: Iniciar programa de dieta y ejercicio, si no logra control, adicionar metformina, si no logra control, adicional sulfonilurea.
- b. Los inhibidores de las glucosidasas son útiles en la corrección de hiperglicemias postprandiales cuando las glicemias preprandiales son normales. También para la corrección de la glicemia postprandial son de utilidad las meglitinidas (repaglinida), tal vez con una mayor repercusión en la glicemia basal y preprandiales, a través de la corrección de la fase postprandial.
- c. Metformina y Sulfonilurea: es útil cuando falla la monoterapia a dosis máxima, y en ausencia de contraindicaciones para ambos fármacos. Más conveniente es utilizar combinaciones a dosis submáximas para

evitar efectos secundarios de cada uno de los fármacos, siendo el efecto prácticamente el mismo.

2.3.1.3. Terapia combinada oral más insulina en Diabetes tipo II

a. La asociación insulina+sulfonilureas:

En pacientes no obesos, con inadecuada respuesta a la combinación sulfonilureas + metformina se suspende la metformina y se añade insulina a la sulfonilurea.

En pacientes con inadecuada respuesta a la combinación sulfoniluras + inhibidor de las alfa-glucosidasas, se retira el inhibidor de las alfa-glucosidasas y se agrega insulina a la sulfonilurea.

b. La asociación insulina+metformina:

En pacientes obesos con inadecuada respuesta a la combinación metformina+sulfonilurea, suspendemos la sulfonilurea y añadimos insulina a la metformina.

2.3.2. Terapia con Insulina

2.3.2.1. Tipos de insulina

En la tabla No 11 se describen las principales características de las Insulinas disponibles

Tabla No 11. Características de los diferentes tipos de Insulinas

Tipo de insulina	Inicio en horas	Acción máxima en horas	Acción efectiva en horas	Duración máxima en horas
Ultra-rápida LISPRO	<0.25	0.5 a 1.5	3 a 4	4 a 6
Rápida soluble cristalina	0.5 a 1	2 a 3	3 a 6	6 a 8
Intermedia NPH	2 a 4	6 a 10	10 a 16	14 a 18
Lenta	2 a 4	6 a 12	12 a 18	16 a 20
Prolongada ultralenta	6 a 10	10 a 16	18 a 20	20 a 24
Glargina	2 a 4	No tiene	24 horas	24 horas
Mixta 70/30 70%NPH 30%rápida	0.5 a 1	dual	10 a 16	14 a 18
Mixta 75/25 75 NPH 25LISPRO	2 a 4 <0.25	6 a 10 0.5 a 1.5	10 a 16 3 a 4	14 a 16 4 a 6

El tratamiento con insulina es fundamental en la diabetes tipo 1, y en la diabetes tipo 2 en algún momento en la historia de la enfermedad. La insulinización óptima es el tratamiento indicado en diabetes tipo 1, y consiste en realizar el reemplazo insulínico imitando la secreción pancreática por lo cual se debe administrar dosis basales y preprandiales.

Dosis de 0.7uds/kg/día, repartidas aporx en un 50% a 65% dosis basal, y el 50 a 35% restantes en dosis preprandiales.

2.3.2.2. Indicaciones para el uso de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Las indicaciones médicas para el uso de la insulina son:

- a. Hiperglicemia severa.
- b. Pérdida de peso.
- c. Hiperglicemia persistente a pesar de tratamiento oral combinado.
- d. Descompensación por cetoacidosis o estado hiperosmolar.
- e. Situaciones intercurrentes como infecciones con hiperglicemia.
- f. Embarazo.
- g. Terapia con glucocorticoides.

2.3.3. Control metabólico en el paciente diabético

En el paciente diabético, no solo es importante el control de la glicemia, sino mantener al paciente con un control metabólico estricto en cuanto a perfil de lípidos, presión arterial, y manejo de las complicaciones crónicas.

Tabla No 12. Control metabólico del paciente diabetico

PARAMETRO	META
Control glicemico	Glicemia basal: 70 a 100mg/dl Postprandial: 100 a 180mg/dl
Hemoglobina glicosilada	6.5% a 7.0%
Lipidos	LDL menor de 100mg/dl LDL con evento cardiovascular: menor de 70mg/dl HDL mayor de 40mg/dl en hombres HDL mayor de 50mg/dl en mujeres Triglicéridos menor de 150mg/dl
Presión arterial	<130/80 mmhg sin microalbuminuria <125/80mmhg con microalbuminuria
Microalbuminuria	<30mg/gr
Indice de masa corporal	Pérdida gradual y sostenida de 5 a 10% de peso en 1 año.
Perímetro de cintura	Hombres. <90 cm Mujeres. <80 cm

2.3.4. Metas terapéuticas

Dentro del control de la curva de glicemia los valores ideales son:

Hemoglobina glicosilada(HbA1)	<7.0% Ideal 6.5%
Glicemia preprandial	90 a 130 mg/dl
Glicemia 2 horas post ingesta	<180mg/dl

2.3.5. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes

2.3.5.1 Retinopatia diabetica.

El médico general, debe realizar evaluación de fondo de ojo, en cada consulta del programa y anotar los hallazgos determinados. Adicionalmente solicitar valoraciones por oftalmología 1 VEZ AL AÑO.

Tabla No 13. Clasificación de la retinopatía diabética.

CLASIFICACION	CARACTERISTICAS
Retinopatía subclínica	Alteraciones funcionales
Clínica leve a moderada	No proliferativa: microaneurismas, microexudados, microhemorragias.
Clínica Severa	Preproliferativa, proliferativa, edema

	macular
Terminal	Proliferativa con pérdida severa de la agudeza visual.

La única prevención eficaz de la retinopatía diabética es el control óptimo de la glicemia.

2.3.5.2 Pie diabetico

Se define como PIE DIABETICO, la manifestación combinada de la enfermedad vascular periférica, la neuropatía periférica, las deformidades ortopédicas, y con frecuencia un componente traumático o infeccioso sobreagregado. El pie diabético es la primera causa de **amputación no traumática**.

Todo paciente diabético en consulta de medicina general y medicina interna, debe ser evaluado y analizado en cada consulta bajo la clasificación de riesgo de amputación y las características del examen de los pies, estas evaluaciones deben ser registradas en la historia clínica.

Tabla No 14. Clasificación de Wagner para ulceras de pie

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Sin úlceras pero con callosidades, deformidades de cabeza de metatarsianos, dedos en garra, y anormalidades óseas
1	Úlcera superficial sin infección crónica
2	Úlcera profunda con frecuencia infectada, celulitis leve a moderada, puede llegar a tendón o ligamento pero sin compromiso óseo. Úlcera profunda con compromiso de tendón, hueso, ligamento, articulación.
3	Úlcera profunda con formación de absceso, osteomielitis, infección localizada, artritis o fascitis
4	Gangrena localizada.
5	Gangrena extensa

Los criterios que aumentan el riesgo de amputación

- Neuropatía periférica con perdida de la sensibilidad protectora
- Alteración de la biomecánica
- Evidencia de incremento de la presión de puntos de apoyo (hemorragia, eritema, callosidad).

- Deformidades óseas
- Enfermedad vascular periférica
- Historia de úlcera o amputación
- Patologías severas de la uñas

Todo paciente con criterios de riesgo para enfermedad vascular, riesgo de amputación, debe ser evaluado por ESPECIALISTA (ortopedia, cirugía vascular), de acuerdo al criterio de medicina interna, mínimo 1 vez al año.

2.3.5.3 Nefropatia Diabetica

Una de las complicaciones microvasculares de la diabetes es la nefropatía diabética definida como un síndrome caracterizado por microalbuminuria, detectada por lo menos en dos ocasiones, con intervalos de tres meses, normalmente se acompaña de hipertensión, elevación progresiva de proteinuria, deterioro de la función renal.

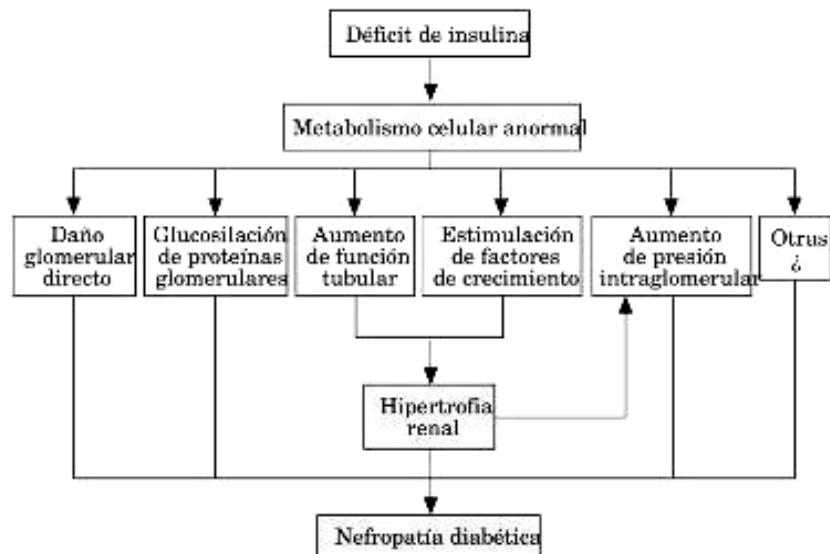


Tabla No 15. Definición de anormalidades en la excreción de albúmina

Categoría	Muestra parcial(mg/gr de creatinina)	Recolección de orina de 24 horas(mg/24 horas)
Normoalbuminuria	<30	<30
microalbuminuria	30-300	30-300
macroalbuminuria	>300	>300

La nefropatía diabética ocurre en aproximadamente 20% a 40 % de la población de diabéticos, y es la principal causa de enfermedad renal terminal.

Para reducir el riesgo de nefropatía hay que tener un control óptimo de cifras de glicemia y presión arterial.

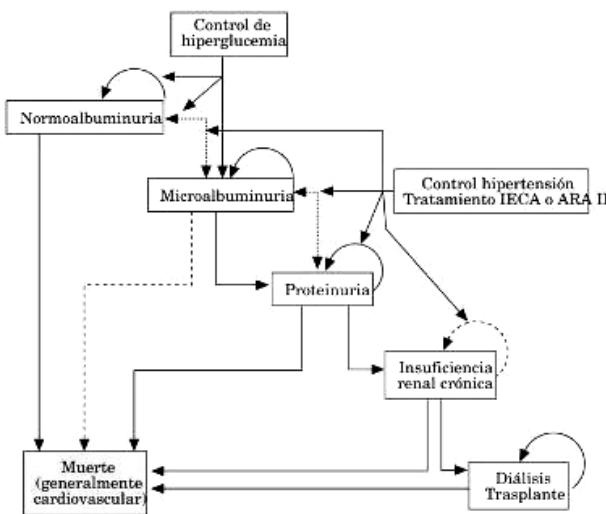
Una vez documentada la presencia de microalbuminuria, como marcador de daño renal en nefropatía diabética, se debe calcular la tasa de filtración glomerular para evaluar el grado de daño renal. Se calcula a través de la fórmula de Cockcroft and Gault.

Formula Cockcroft and Gault para descartar Enfermedad Renal.

$$\text{TFG (ml/minuto)} = \frac{(140-\text{edad}) \times \text{peso corporal magro (Kg)}}{\text{Creatinina plasmática (mg/dl)} \times 72}$$

Este valor se multiplica por 0,85 en mujeres (menor comportamiento muscular)

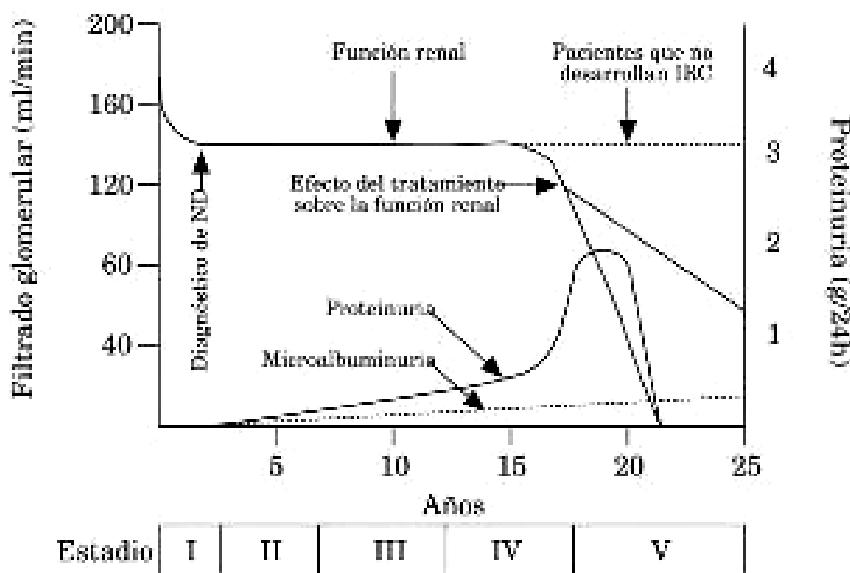
Grafico No. 3. Progresión de la nefropatía diabética.



La clasificación de la nefropatía diabética en estadios sirve bien para valoración del grado de afectación renal, pronóstico de los pacientes e indicación de las intervenciones terapéuticas. Los signos fundamentales que marcan estos estadios son la aparición de hiperfiltración, microalbuminuria persistente, proteinuria clínica y la aparición de insuficiencia renal progresiva

- Clasificación de la nefropatía diabética

Grafico No. 4. Evolución de la nefropatía diabética (ND) en la diabetes tipo 1, según Mogensen CE⁶. IRC: insuficiencia renal crónica.



- **Estadio 1.** Hipertrofia renal e hiperfiltración: Esta fase se inicia inmediatamente después del diagnóstico de DM. Los riñones aumentan rápidamente de tamaño, se eleva el filtrado glomerular, aumenta el flujo plasmático y la presión hidráulica glomerular.
- **Estadio 2.** Lesión renal sin signos clínicos: En los dos o tres años siguientes al desarrollo de DM la membrana basal glomerular va aumentando su espesor en todos los pacientes. La excreción urinaria de albúmina permanece generalmente en límites normales, pudiendo aparecer en algunos pacientes microalbuminuria con el ejercicio. Las lesiones anatómicas descritas en esta fase incluyen además del engrosamiento de la membrana basal glomerular la acumulación de material hialino en la zona mesangial. De forma importante los datos de Mogensen⁶ y de otros estudios más recientes sugieren que un

adecuado control metabólico puede revertir algunos de estos cambios, en especial los que se refieren a los relacionados a fenómenos hemodinámicos.

- **Estadio 3.** Nefropatía diabética incipiente o de microalbuminuria persistente: Esta fase se caracteriza por la eliminación constante de albúmina en la orina en cantidad superior a 30 mg/día. Mogensen y Cristiansen, Viberti y Parving han demostrado que la presencia de microalbuminuria persistente tiene un importante valor predictivo en la progresión de la nefropatía diabética. En la diabetes tipo 1 la microalbuminuria se desarrolla raramente en los primeros cinco años de diagnosticada la diabetes. Clínicamente es frecuente su asociación a un incremento en la presión arterial de grado leve o medio y caída de la filtración glomerular. Aunque los resultados anatomo-patológicos son muy variables, todos parecen coincidir en que en un 5% a 10% de los glomérulos pueden presentar esclerosis focal y segmentaria, acentuación del engrosamiento de la membrana basal glomerular hasta formar los nódulos característicos de la ND.
- **Estadio 4.** Nefropatía diabética establecida: Esta fase generalmente comienza entre los 10 y 15 años después del diagnóstico de DM. Se caracteriza por un aumento de la proteinuria en cifras superiores a 300 mg/día, se asocia a un progresivo descenso del filtrado glomerular y con el desarrollo de hipertensión arterial, que a su vez agrava la progresión del daño renal.
- **Estadio 5.** Insuficiencia renal terminal: Puede empezar tan pronto como a los diez años después del diagnóstico de DM, o tan tarde como a los 20 años. En esta etapa la IRC llega a ser tan severa que el paciente debe ser incluido en programa de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) y trasplante. Una vez incluidos en programas de diálisis, su pronóstico suele ser muy malo, siendo en EE.UU. la mortalidad a los dos años entre 60% y 75% de los casos. En Europa la supervivencia es mejor, pero igualmente desalentadora (49% en comparación con 18% de los no diabéticos).

- Diabetes tipo 2

Si bien gran parte de la evolución y lesiones renales encontradas en los pacientes con diabetes tipo 1 pueden ser aplicables a los diabéticos tipo 2, la historia natural de la nefropatía en los diabéticos tipo 2 presenta características diferenciadas. Casi la mitad de los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener una modesta proteinuria e hipertensión en el momento del diagnóstico. A pesar de esta alta prevalencia inicial de proteinuria, sólo el 15%-25% de estos pacientes desarrolla insuficiencia renal terminal, esto es debido sobre todo en los enfermos de raza caucásica, a que la mayoría de los pacientes tienen avanzada edad en el momento del diagnóstico. La edad y elevada mortalidad de estos pacientes impide que la incidencia acumulativa sea igual que la de los diabéticos tipo 1. A pesar de todo, el 85% de los pacientes que comienzan diálisis tienen diabetes tipo 2, debido a que el 90% de los pacientes diabéticos pertenecen a este grupo. Los pacientes con diabetes tipo 2 son los responsables del incremento con características de epidemia de la prevalencia de diabetes en los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal.

La progresión del deterioro renal hacia la insuficiencia renal desde el inicio de la proteinuria ocurre más lentamente en los pacientes diabéticos tipo 2.

Existen tres aspectos en el tratamiento de la nefropatía diabética:

- ✓ Control metabólico y de la glucemia,
- ✓ Control de la PA y
- ✓ Control del SRAA.

Aún cuando la intervención independiente sobre cada uno pueda tener efecto beneficioso, se alcanza la mayor efectividad cuando se abarcan en forma combinada

3. ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Se define como Enfermedad renal crónica el daño renal por más de tres meses, consistente en la alteración funcional o estructural del riñón con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), manifestada por marcadores de daño renal (anomalías en la composición de la sangre o la orina, o de exámenes de imágenes

diagnósticas. La enfermedad renal crónica se ha clasificado en 5 estadios de acuerdo a la definición de la siguiente manera: Estadio 1: daño renal con TFG normal o alta. TFG > o igual a 90 ml/min /1.73m²), Estadio 2: daño renal con leve baja de TFG. 60 a 89 ml/min/1.73 m² Estadio 3: disminución moderada de la TFG 30-59ml/min/1.73 m². Estadio 4: disminución severa de la TFG: 15 a 29 ml/min/1.73m². Estadio5: Falla renal TFG menor de 15 ml/min/1.73 m²

Tabla No 16. Estadios de la Enfermedad Renal

Estadio	Descripción	TFG(ml/min/ 1.73 m ²)
1	Daño renal con TFG normal o aumentada	Mayor o igual a 90
2	Daño renal con disminución leve de la TFG	60-89
3	Disminución moderada de la TFG	30-59
4	Disminución severa de la TFG	15-29
5	FALLA RENAL	Menor o igual a 15- DIALISIS

Fuente: 2005. Ministerio de la Protección Social. Guías para la prevención, manejo y control de la Enfermedad Renal.

3.1. Evaluacion de la enfermedad renal cronica

La evaluación y tratamiento de la enfermedad renal crónica requiere la valoración puntual de los siguientes aspectos:

- a. Enfermedades comorbidas.
- b. Severidad de la enfermedad.
- c. Complicaciones de la enfermedad.
- d. Riesgo de pérdida de función renal.
- e. Riesgo de enfermedad cardiovascular.

3.2. Tratamiento de la Enfermedad Renal Cronica

El tratamiento de la enfermedad renal debe considerar los siguientes aspectos

- a. Terapia específica basada en el diagnóstico.
- b. Evaluación y manejo de enfermedades comorbidas.
- c. Retardar la progresión de la pérdida de la función renal.

- d. Prevención y tratamiento de enfermedad cardiovascular.
- e. Preparación del paciente para la terapia de reemplazo renal.
- f. Ingreso a terapia de soporte renal: diálisis o trasplante.
- g. Revisión de medicamentos formulados al paciente en cada consulta.
- h. Ajustar la dosis de medicamentos a falla renal.
- i. Detección de efectos adversos de los medicamentos en la función renal.
- j. Intervención de un equipo multidisciplinario para implementar hábitos de vida saludables.

3.3. Factores de Riesgo para la Enfermedad Renal

Los factores que favorecen el desarrollo de la Enfermedad Renal son de origen multicausal y están presentes antes y después de la aparición de la patología.(Tabla N 17)

Tabla No 17. Factores de riesgo para enfermedad renal

FACTORES	EFFECTO SOBRE EL PACIENTE	DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES
Factores de susceptibilidad	Aumenta susceptibilidad de enfermedad renal	Edad avanzada, historia familiar.
Factores iniciadores	Inician directamente el daño renal	Diabetes, presión arterial elevada, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones del tracto urinario, litiasis renal, patología obstructiva del tracto urinario, medicamentos nefrotóxicos.
Factores de progresión	Causan empeoramiento del daño renal, y rápida declinación de la tasa de filtración glomerular	Proteinuria elevada, hipertensión arterial no controlada, pobre control de glicemia en los pacientes diabéticos.

3.4. Evaluación de marcadores de daño renal

Los marcadores de daño renal a evaluar son (Tabla No 18):

- a. Niveles de proteínas en orina: detección de microalbuminuria, proteinuria.
- b. Anormalidades en el parcial de orina, diferentes a proteínas, hamaturia, leucocituria, cilindros.
- c. La excreción anormal de albúmina y proteínas en la orina, es un indicador de DAÑO GLOMERULAR.

Los aspectos sugestivos de daño renal y a evaluar en los resultados de paraclínicos e imágenes diagnósticas se describen en la tabla No. 18 y 19

Tabla No. 18. Resultados de paraclínicos que sugieren daño renal

hematíes	Cilindros hemáticos	Glóbulos blancos	Cilindros leucocitarios	Cilindros granulosos	Cuerpos ovales	Células tubulares	Relación proteínas/ creatinina	Enfermedad es asociadas.
+	+							GLomerulonefritis proliferativa, nefritis hereditarias
+				+		+		Vasculitis, nefritis hereditarias
+								Enfermedad poliquística, neoplasias del tracto urinario, lesiones del tracto urinario diferentes a enfermedad glomerular.
+		+	+				200-1000 mg/gr	Nefritis tubulointersticiales
		+					<200m g/gr	Lesiones del tracto urinario diferentes a riñón
	+			+		+		Enfermedad renal avanzada, necrosis tubular aguda.
					+		>1000 mg/gr	Nefropatía diabética, enfermedad glomerular avanzada.

Tabla No 19. Anormalidades en los estudios de imágenes diagnósticas

ECOGRAFIA RENAL	HALLAZGOS
Imagenes quísticas o sólidas	Quistes, masas, nefrocalcinosis, litiasis.
Riñones de tamaño disminuidos con hiperecogenicidad	Enfermedad renal crónica
Riñones aumentados de tamaño	Síndrome nefrótico, enfermedades infiltrativas, tumores

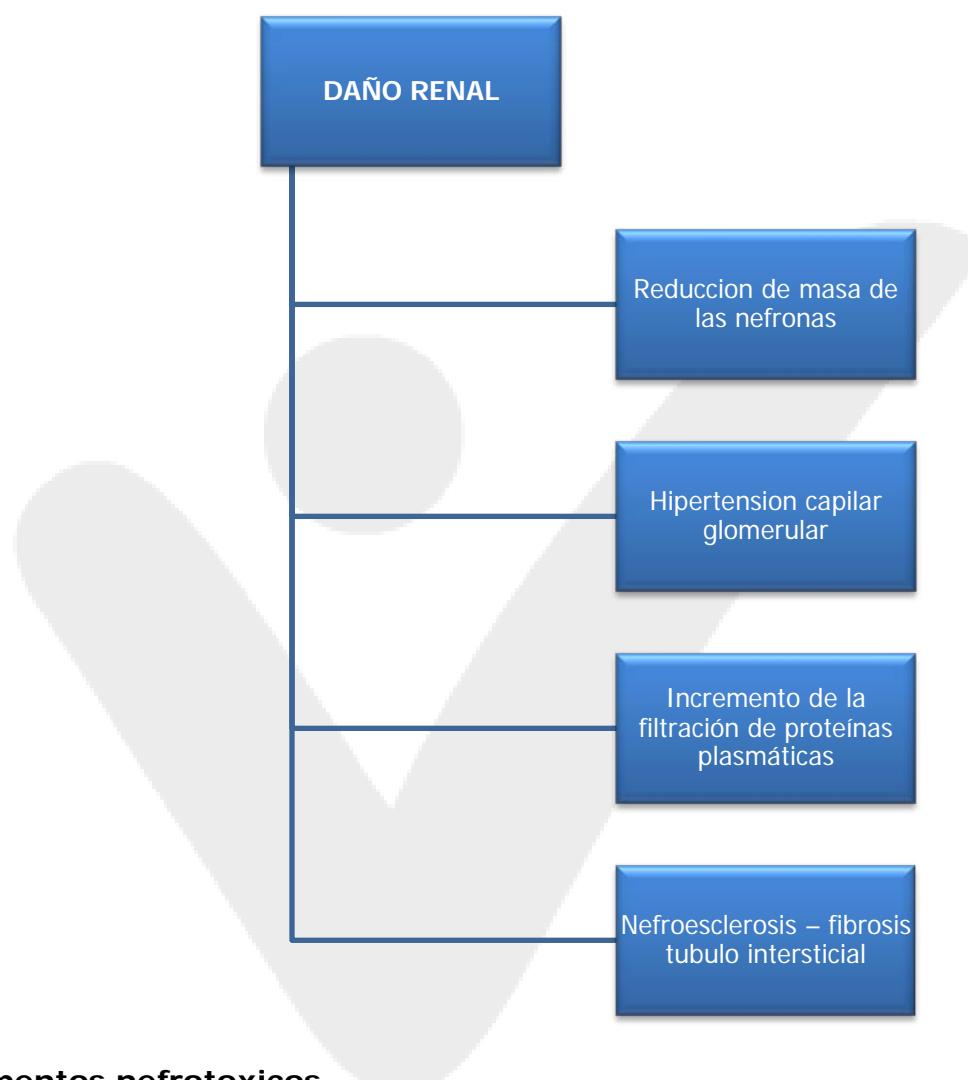
Ante la presencia de marcadores de daño renal, el paciente debe ser remitido a nefrología, para diagnóstico temprano y definir biopsia renal si el paciente lo amerita e instaurar tratamiento según patología diagnosticada.

En la práctica clínica la mayoría de las nefropatías progresan lentamente hacia la pérdida definitiva de la función renal. La progresión de la enfermedad renal

se define como la pérdida progresiva de la tasa de filtración glomerular a una velocidad mayor que la fisiológica que es de 1 ml/min por año, en adultos mayores de 40 años.

La pérdida de nefronas independientemente de su etiología provoca respuestas adaptativas en las nefronas remanentes que llevan a hipertensión e hiperfiltración glomerular, paso de proteínas hacia el espacio urinario, activación del sistema renina-angiotensina - aldosterona, compromiso tubulo intersticial, finalmente fibrosis del parénquima renal con pérdida de la función.

Grafico No. 5. Fisiopatología de la Enfermedad Renal



3.5. Medicamentos nefrotóxicos

3.5.1. Antibióticos y Otros Agentes Anti-infecciosos

3.5.1.1. Beta-Lactámicos

Clásicamente éste es el grupo de fármacos que representa la causa

más frecuente de nefritis túbulo-intersticial aguda (NTIA) por hipersensibilidad. Entre los agentes responsables destaca la meticilina, que produce insuficiencia renal hasta en un 17 % de los casos que reciben tratamiento. Se han descritos casos de NTIA con la mayoría de las penicilinas y las cefalosporinas, aunque su frecuencia es sensiblemente menor que con la meticilina.

Aparece más frecuentemente en adultos jóvenes afectando más a hombres que a mujeres, con una relación 2-3:1. La mayoría de los casos mejoran al suspender el antibiótico, aunque en algunas ocasiones puede quedar como secuela una lesión renal permanente. Los contactos posteriores con éstos fármacos pueden producir un empeoramiento o incluso recidivas del proceso. La utilidad de los cortico-esteroides es dudosa.

3.5.2. Aminoglucósidos

La incidencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos ha aumentado de forma progresiva desde su introducción en 1969, en que se estableció en un 2-3 % de los casos, hasta la actualidad, cifrándose en 1993 hasta en un 20 %.

Los aminoglucósidos se acumulan a nivel de la corteza renal, concretamente en las células tubulares proximales, eliminándose lentamente durante un período de unos 10-20 días. Penetran en el interior celular, activando a las fosfolipasas lisosomiales, produciendo acúmulo intracelular de fosfolípidos llamados cuerpos mieloides. La vacuolización citoplasmática y el edema mitocondrial preceden a la muerte celular. Otros mecanismos de lesión renal se han descrito con la gentamicina, que induce una disminución del GFR y un aumento de las resistencias vasculares sin muchas alteraciones histopatológicas.

Se han descrito una serie de factores que favorecen o predisponen a la nefrotoxicidad por aminoglucósidos entre los que podemos destacar: la hipovolemia, la sepsis, una edad avanzada, una insuficiencia renal previa, la duración del tratamiento y un determinado método de administración. Numerosos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la administración de los aminoglucósidos en una sola dosis diaria, debido a que la captación a nivel cortical es saturable, por lo que la acumulación renal total es menor. Otro factor de riesgo

frecuente es la administración conjunta con otros agentes nefrotóxicos. La combinación con penicilinas y cefalosporinas no parece aumentar la nefrotoxicidad. La vancomicina aislada es asociada con mínimos efectos nefrotóxicos, pero en combinación con aminoglucósidos aumenta la incidencia hasta un 35 % de pacientes.

Como hallazgos clínicos de nefrotoxicidad por aminoglucósidos podemos encontrar discreta elevación de creatinina sérica (1-3 mgr/dl) a los 5-10 días de iniciar el tratamiento, una FALLA RENAL AGUDA no oligúrica, la aparición en orina de proteínas de bajo peso molecular y las pérdidas renales de Mg ++ y K+. Generalmente la recuperación se produce a los pocos días de retirar el fármaco.

Para la prevención de su nefrotoxicidad es importante recalcar que ésta está directamente relacionada con la dosis y la duración del tratamiento; por tanto, se debe evitar en lo posible la utilización prolongada de estos agentes. Si su administración es necesaria, se debe mantener una adecuada hidratación del paciente, evitar la administración conjunta con otros agentes nefrotóxicos, vigilar los niveles de creatinina sérica y, si es posible, medir las concentraciones máximas y mínimas de estos antibióticos en sangre, ajustando su dosis.

3.5.3. Rifampicina

La rifampicina produce un cuadro de **nefritis tubulointersticial aguda** (NTIA) que fue descrito inicialmente con su uso para la tuberculosis. Aunque ha sido relacionado con su uso intermitente en el tratamiento , también ha sido descrito en tratamientos continuos

Las manifestaciones clínicas que aparecen, difieren según el modo de administración; así en los tratamientos discontinuos la clínica suele ser florida con escalofríos, fiebre, mialgias, coluria, cefaleas y erupción cutánea. En la administración continua aparecen alteraciones tubulares como la diabetes insípida y otras. En los casos de clínica florida la oliguria es frecuente y casi dos terceras partes de los pacientes requieren diálisis. La recuperación de la función renal tras la retirada de la droga, suele ser lo habitual.

En los pacientes que reciben tratamiento con éste antibiótico, se deben evitar por tanto, las interrupciones de su administración y realizar

controles periódicos de creatinina sérica, sobre todo en los tres primeros meses de tratamiento que es cuando más frecuentemente se producen las alteraciones.

3.5.4. Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico muy efectivo para el tratamiento de las infecciones por gérmenes gram-positivos, fundamentalmente para las producidas por estafilococos meticilino -resistentes, estafilococos coagulasa negativos y las enterocolitis por *Clostridium difficile*.

El mecanismo de lesión no es bien conocido, pero pudiera deberse a que la vancomicina alterara el transporte de cationes orgánicos a través de la membrana basolateral renal.

Cuando es administrada como único fármaco, se han descrito efectos nefrotóxicos hasta en un 5 % de casos. Cuando se asocia a otros agentes nefrotóxicos se eleva la incidencia de nefotoxicidad, llegando hasta un 35 %, cuando se administra junto a los aminoglucósidos.

3.5.5. Sulfamidas

En los últimos años, el uso de altas dosis de este grupo de antibióticos para el tratamiento de infecciones oportunistas relacionadas con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y el SIDA (VIH / SIDA), ha producido un aumento en la frecuencia de aparición de efectos tóxicos renales.

El mecanismo principal de nefotoxicidad es la NTIA(Nefritis tubulointersticial aguda) , aunque cuando la orina es ácida (pH < 5.5), muchos de estos agentes pueden precipitar produciendo nefropatía por obstrucción intratubular. Para prevenirlo, debemos hidratar adecuadamente al paciente y alcalinizar su orina.

3.5.6. Anfotericina

La anfotericina B (A-B) es un antibiótico poliéncico muy eficaz para el tratamiento de las micosis. En los últimos años se ha producido un aumento importante en las infecciones causadas por hongos en los pacientes con VIH / SIDA, transplantados y en aquellos que han recibido tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro.

La nefotoxicidad de la A-B se produce por un incremento de la permeabilidad celular a nivel de la membrana plasmática y por una hipoperfusión asociada a una vasoconstricción renal. Las

manifestaciones clínicas iniciales se producen a nivel del túbulo distal con alteración de la capacidad de concentración de la orina, una acidosis tubular distal y la pérdida de Mg++ y K+. En estudios experimentales, se ha comprobado que la administración prolongada de A-B produce lesión a nivel medular renal que parece estar relacionada con un estado de hipoxia. Habitualmente, en casi todos los pacientes que reciben este fármaco, se observa una elevación de los niveles de creatinina sérica, que se suele normalizar al disminuir la dosis o al suprimir el fármaco.

El principal factor predisponente a su nefotoxicidad es la hipovolemia, por lo que se precisa una correcta hidratación del paciente durante su administración.

3.5.7. Pentamidina

La pentamidina es un agente activo frente al *Pneumocystis carinii*. Habitualmente este medicamento requiere administración intravenosa para el tratamiento de la neumonía producida por este gérmen, produciendo efectos nefrotóxicos en un 25 - 65 % de los casos. Cuando se administra en forma de nebulizador la nefotoxicidad se da pocas veces.

Al igual que los aminoglucósidos, la pentamidina se acumula a nivel renal tras varias dosis. Aunque el mecanismo de toxicidad no es totalmente conocido, sí se ha comprobado su efecto tóxico a nivel tubular. Produce elevación de los niveles de creatinina y pérdidas renales de Ca++, K+ y Mg++.

El uso simultáneo con anfotericina potencia sus efectos nefrotóxicos.

3.5.8. Antivirales

3.5.8.1. Aciclovir

Agente antiviral utilizado en el tratamiento de las infecciones por Herpesviridae. Se excreta por la filtración glomerular y la secreción tubular. Debido a su escasa solubilidad en orina, puede producir precipitados intraluminales que obstruyen el flujo urinario. Se han observado áreas de inflamación intersticial adyacentes a las zonas de obstrucción.

Generalmente produce Falla renal aguda no oligúrica acompañada de náuseas, dolor lumbar y hematuria. Tras la retirada del fármaco, suele

normalizarse la función renal. La hipovolemia es un importante factor predisponente.

3.5.8.2. Foscarnet

Es un fármaco inhibidor de las enzimas DNA-polimerasa, RNA-polimerasa y transcriptasa inversa, se utiliza para el tratamiento de las infecciones causadas por citomegalovirus. Se han descrito efectos nefrotóxicos hasta en un 66 % de pacientes.

El mecanismo de lesión a nivel renal no está claro, pero parece estar relacionado con necrosis a nivel del túbulo proximal. Produce elevación de hormona paratiroidea, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Se ha comprobado que la administración de suero salino (2.5 L / 24 h) antes y durante la administración del fármaco disminuye los efectos nefrotóxicos.

3.5.9. Anti-inflamatorios no Esteroides (AINEs)

Como grupo farmacológico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son probablemente los medicamentos más ampliamente utilizados. Actualmente se conocen más de 20 clases. Todos ejercen su efecto antiinflamatorio principalmente reduciendo la producción de prostaglandinas, tras inhibir la ciclooxygenasa. Las prostaglandinas actúan en la regulación del filtrado glomerular y en la reabsorción de sal en la rama ascendente del asa de Henle. Los AINEs pueden producir efectos nefrotóxicos a través de varios mecanismos, relacionándose la mayoría de ellos con una hipoperfusión motivada por una vasoconstricción renal y mediada por la inhibición de las prostaglandinas. Podemos agrupar estos mecanismos lesivos en 5 grupos:

3.5.9.1. Funcionales

Se produce por una reducción del flujo sanguíneo renal y una activación de los mecanismos de compensación como son la secreción de la hormona antidiurética, la retención de agua y Cl⁻ y la hipertotassemia debido a un hipoaldosteronismo hiporeninémico.

3.5.9.2. Necrosis tubular aguda isquémica

En individuos sanos, los AINEs no producen alteraciones hemodinámicas renales significativas, pero sí pueden agravar la situación en determinados estados patológicos que producen

hipoperfusión renal como son la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis con ascitis, la deshidratación, la sepsis o la anestesia general.

3.5.9.3. Nefritis tubulo-intersticial aguda

Este mecanismo es mucho menos frecuente que los producidos por una hipoperfusión renal. Los dos fármacos que desencadenan con mayor frecuencia este proceso son el fenoprofeno y el meclofenamato. En muchas ocasiones se asocia a un síndrome nefrótico.

3.5.9.4. Síndrome Nefrótico

Generalmente aparece relacionado con la administración de dos grupos de fármacos: el ácido propiónico y el ácido indolacético, a los cuales pertenecen: ibuprofeno, naproxeno e indometacina. Se asocia frecuentemente a NTIA,(necrosis tubulointersticial aguda) aunque se han descrito casos de síndrome nefrótico aislado con sulindac, e ibuprofeno.

3.5.9.5. Insuficiencia renal crónica

Se produce generalmente por un uso prolongado de estos fármacos e implica la existencia de una necrosis papilar.

Como factores predisponentes a la nefrotoxicidad, encontramos situaciones similares a las descritas para otros agentes.

El tipo de AINE utilizado tiene escasa importancia porque, como hemos visto, se han descrito efectos nefrotóxicos con prácticamente todos los grupos.

Teóricamente, el efecto renal debería estar en función de la potencia del fármaco y su capacidad de inhibición de las prostaglandinas. En este sentido, los salicilatos son los menos potentes.

El pronóstico de la toxicidad renal por estos agentes suele ser favorable, requiriendo en escasas ocasiones depuración extrarrenal y recuperándose la función renal tras la retirada del fármaco. Para la prevención de los efectos nefrotóxicos con el uso de AINEs podemos establecer los siguientes puntos):

- a. Cuando un paciente de moderado o alto riesgo requiere analgesia, se debe iniciar el tratamiento con paracetamol u opioides en un lugar controlado.
- b. Si el tratamiento con AINEs es necesario en situaciones de hipoperfusión renal, se debe empezar con bajas dosis de fármacos

- de vida media corta que producen menos inhibición de las prostaglandinas como los salicilatos: ácido acetil-salicílico.
- c. Independientemente del AINE utilizado, se debe realizar un estudio basal de creatinina sérica e iones y, en pacientes de riesgo, vigilar estos parámetros durante, al menos, los primeros 5-7 días.
 - d. Se debe evitar la administración conjunta con otros agentes con efectos sobre la perfusión renal como los diuréticos o inhibidores de la angiotensina II.
 - e. Interrumpir el tratamiento si se detectan signos de FRA y corregir, si hay hipovolemia o trastornos metabólicos.

3.5.10. Contrastes Radiológicos

Aunque desde que se inició su uso se han descrito efectos tóxicos renales con estos agentes, debido a lo variado en cuanto a definición, población y tratamiento realizado, no se pueden precisar datos concretos en cuanto a la frecuencia real. Lo que sí está ampliamente demostrado, es que en pacientes sanos, estas sustancias no producen o tienen mínimos efectos tóxicos sobre el riñón, mientras que la incidencia de nefrotoxicidad aumenta de forma proporcional al número de factores de riesgo predisponentes. En pacientes que tienen uno o más factores de riesgo, se producen alteraciones renales en un 2-20 % de casos

En cuanto a la dosis de contraste total utilizada, hay estudios que recomiendan administrar dosis bajas, menores que 5 ml / kg de peso dividido por la creatinina sérica en mg / dl.

Recientemente, se ha propuesto la utilización de agentes no iónicos o de baja osmolalidad, pero en estudios posteriores se ha demostrado que no existen claros beneficios con estos productos.

Varios mecanismos lesivos parecen estar implicados en la acción de estas nefrotoxinas, pero ninguno está claramente establecido. Una teoría indica que estos agentes determinan una vasoconstricción renal prolongada, mediada por factores locales, las endotoxinas. Otros mecanismos descritos establecen un efecto tóxico directo sobre las células tubulares, algunos mecanismos inmunológicos o la acción de precipitados de proteínas intraluminales.

El curso clínico es muy variable, la mayoría presenta una discreta

elevación de la creatinina sérica aproximadamente al 4º día, sin determinar oliguria, y normalizándose estas cifras, en los días siguientes. En los pacientes con nefropatía severa subyacente, el curso evolutivo suele ser desfavorable, apareciendo FRA oligúrica que llega a requerir diálisis.

Aunque ningún estudio ha demostrado medidas de prevención eficaces, se deben tomar una serie de medidas para disminuir la toxicidad renal.

Estudios recientes han demostrado la ineficacia e incluso perjuicio con el uso de manitol en pacientes de alto riesgo.

3.5.11. Inmunosupresores

3.5.11.1. Ciclosporina

Es un fármaco inmunosupresor que se utiliza principalmente para prevenir el rechazo inmunitario en los trasplantes de órganos. Tiene efectos tóxicos sobre los riñones, mediante dos mecanismos: una alteración de la perfusión renal, o por una acción tóxica directa sobre túbulos y glomérulos. Produce, por tanto, unas alteraciones funcionales y estructurales que pueden ser o reversibles o bien irreversibles.

La ciclosporina tiene una acción vasoconstrictora a nivel de la arteriola aferente y eferente, tras activar la secreción de endotelina e inhibir las prostaglandinas vasodilatadoras, produciendo una reducción del GFR. Algunos estudios atribuyen a los antagonistas del calcio un efecto protector frente a la nefrotoxicidad de la ciclosporina; pero en otros estudios no se demuestran estos efectos. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E, se ha utilizado en numerosos estudios para contrarrestar la vasoconstricción renal inducida por la ciclosporina, con resultados contradictorios.

El otro mecanismo de lesión renal, es por toxicidad celular directa, produciendo una elevación del K+ sérico, hiperfosfaturia, alterando la capacidad de concentración de la orina e induciendo una acidosis metabólica. El uso prolongado puede producir arteriopatía obliterativa con nefritis intersticial progresiva e irreversible, aunque actualmente se piensa que esta complicación es extremadamente rara.

Podemos tomar diversas medidas para intentar amortiguar los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina, como son: el no administrarla en

situaciones de necrosis tubular, el intentar sustituir la droga después de 3-6 meses (cuando la mayoría de las lesiones renales suelen ser reversibles), o bien el usar dosis más bajas.

3.5.11.2. Tacrolimus (FK506)

Es un potente agente inmunosupresor (antibiótico macrólido que inhibe la acción de la interleucina-2) utilizado inicialmente en los receptores de trasplante hepático, aunque también se está usando en trasplantes renales y cardíacos. Ya desde el inicio de su utilización, se observaron importantes efectos nefrotóxicos, llegando en algunos estudios a producir una disminución del GFR, más importante que con la ciclosporina. Al igual que con la ciclosporina, el uso prolongado de este fármaco produce fibrosis intersticial en la corteza renal, lo que sugiere que los mecanismos lesionales son similares en ambos agentes.

3.5.12. Antineoplásicos (Interleucina-2)

Agente antineoplásico muy eficaz en el tratamiento del melanoma y del cáncer renal, produciendo una regresión de los tumores y de las metástasis. Su uso está limitado por sus importantes efectos indeseables, fundamentalmente el aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de proteínas y líquido al espacio intersticial con disminución del volumen intravascular. Esto, se produce por un efecto directo sobre el endotelio vascular, y por la liberación de citocinas tras la activación inflamatoria de los linfocitos. La reducción del volumen intravascular induce una activación de los mecanismos compensadores renales -sistema renina-angiotensina, retención de agua y sal, vasoconstricción renal- y un desarrollo de una FRA. En estudios recientes se ha comprobado que la administración continua de dopamina a bajas dosis (2-2.5 mcgr/kg/m) puede disminuir la toxicidad renal.

3.5.13. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs).

Desde que se inició el uso de estos agentes, se observaron casos de FRA reversible, sobre todo en estados de hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca congestiva. El efecto tóxico renal se relaciona con el papel de la Angiotensina de mantener la circulación renal en situaciones que cursen con una escasa volemia o una reducida presión arterial. Cuando disminuye la perfusión renal, se produce una

vasodilatación de las arteriolas aferentes y una vasoconstricción de las arteriolas eferentes para mantener un adecuado GFR. El aumento de las resistencias de las arteriolas eferentes se debe en gran medida a la acción de la angiotensina II. Con el uso de IECAs se inhibe este efecto induciéndose una vasodilatación selectiva de las arteriolas eferentes y reduciéndose el GFR.

Cuando observamos un deterioro de la función renal tras el tratamiento con IECAs en el seno de una insuficiencia cardiaca congestiva, la reducción en las dosis administradas, la restricción de la sal en la dieta y la disminución del tratamiento con diuréticos.

Otros mecanismos de toxicidad renal descritos con el uso de IECAs, pero mucho menos frecuentes son: nefropatía membranosa, nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda.

3.5.14. Diuréticos

A pesar de su frecuente uso, son pocos los casos de nefropatía por diuréticos. El tipo de lesión que producen es la NTIA, habiendo sido descrita principalmente con las tiacidas y la furosemida. El cuadro clínico es similar a otras NTIA, normalizándose la función renal al suprimir el fármaco. Cuando se produce esta lesión renal, asociada al tratamiento con estos diuréticos, se ha recomendado como alternativa la bumetanida.

3.5.15. Metales Pesados

Se han descrito diferentes cuadros de afectación renal motivada por la acción de los metales pesados, destacando los producidos por el plomo. Este agente puede causar diferentes procesos según la intoxicación sea aguda o crónica:

- a. Aguda: produce una lesión renal que puede variar desde un síndrome de Fanconi hasta una Falla renal aguda con necrosis tubular.
- b. Crónica: se produce por una disminución en el GFR, observándose alteraciones histopatológicas sugestivas de nefritis túbulo-intersticial crónica con fibrosis y atrofia tubular.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de la Protección Social. Guías de promoción y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía de atención de la hipertensión arterial. Bogotá mayo 2007; pág. 151- 218. Bogotá. Colombia.
2. Ministerio de la protección Social. Norma técnica para la prevención de la enfermedad crónica y mantenimiento de la salud en el individuo sano mano mayor de 45 años. Bogotá 2005; pág. 38 – 41. Bogotá. Colombia.
3. European Society of Hypertension _ European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial Hypertension. 2003
4. K/DOQI clinical practice Guideline for chronic kidney disease. American Journal of kidney disease suppl. February 2002
5. Ministerio de la Protección Social. Guías de promoción y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía de diagnostico y manejo de diabetes mellitus tipo 1. Bogotá mayo 2007; pág. 336 - 359. Bogotá. Colombia.
6. Ministerio de la Protección Social. Guías de promoción y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía de diagnostico y manejo de diabetes mellitus tipo 2. Bogotá mayo 2007; pág. 360 - 440. Bogotá. Colombia.
7. Ministerio de la Protección Social. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica. Bogotá 2005; pág. 1 – 158. Bogotá. Colombia.
8. Clinical practice guidelines of hypertension and anti hypertensive agents in chronic kidney disease. Americal Journal of kidney disease supplementl may 2004.
9. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. Journal of American society of nephrology. 2005 No 16; Pag 48-52.