

IX ENFOQUE FARMACOLOGICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

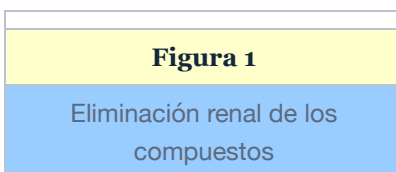
DRA. SUZANNE K. SWAN

El metabolismo y eliminación de muchos agentes farmacológicos depende de la función renal normal, en parte porque estos agentes tienen metabolitos farmacológicamente activos que se excretan a través de este órgano. Además, muchas sustancias que no sufren eliminación renal del organismo pueden causar efectos adversos en los pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se requiere ajustar la dosis de muchos medicamentos en los pacientes con insuficiencia renal para prevenir la toxicidad y asegurar la eficacia. El clínico que prescribe tratamientos para pacientes con alteración de la función renal debe estar familiarizado con los principios farmacológicos básicos porque estos pacientes con frecuencia tienen una ventana terapéutica angosta y debe prevenirse tanto el acúmulo del medicamento como la dosificación subterapéutica.

Esta subsección analiza los parámetros farmacológicos que se alteran por la disfunción renal y presenta un enfoque sistemático y gradual para ajustar las dosis. También se describen la eliminación de medicamentos por diálisis y algunas consideraciones farmacológicas específicas. Las recomendaciones de las dosis aparecen en forma tabulada como un apéndice a esta subsección y representan una guía para administrar tratamiento a los pacientes con insuficiencia renal. Estas recomendaciones de dosis derivan de una base de datos extensa proveniente de la literatura médica que con frecuencia puede ser conflictiva, se aplica a poblaciones de pacientes diversas y rara vez se basa en estudios prospectivos y controlados. Por lo tanto, el clínico no debe basarse solo en estas tablas o nomogramas de dosificación, sino que la información debe constituir el punto de partida del tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal.

Principios farmacológicos alterados en la falla renal

Un determinado compuesto puede viajar a través de varios compartimientos del organismo antes de ser eliminado [ver figura 1]. Las alteraciones en la función renal afectan varios factores farmacocinéticos, incluyendo la biodisponibilidad, el volumen de distribución (V_D), la unión a proteínas y la biotransformación.



BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad de un fármaco se refiere a la fracción, expresada como un porcentaje, de una determinada dosis que alcanza la circulación sistémica. Está determinada principalmente por la velocidad y vía de administración. En general, un medicamento que se administra por vía intravenosa tiene biodisponibilidad de 100 por ciento porque toda la dosis llega a la circulación sistémica; cuando se administra por vía oral, intramuscular o subcutánea, es un porcentaje menor de la dosis la que alcanza los tejidos blanco. Por ejemplo, el furosemide tiene un 100 por ciento de biodisponibilidad cuando se administra por vía intravenosa, pero solo 50 por ciento cuando se administra por vía oral. Por esto es que suele duplicarse la dosis de furosemide cuando se cambia a un paciente de vía intravenosa a oral.

La absorción del medicamento determina la biodisponibilidad y puede alterarse en pacientes con falla renal. Puede disminuir la absorción por vómito inducido por uremia o gastroparesia causada por los cambios neuropáticos asociados con la diabetes mellitus o el envejecimiento. El edema de la pared intestinal que con frecuencia se presenta en los pacientes con cirrosis, nefrosis o insuficiencia cardíaca congestiva puede también alterar la absorción. La administración concomitante de ciertos medicamentos, como los fijadores de fosfato que contienen aluminio o calcio con antibióticos o suplementos de hierro, puede ocasionar la formación de complejos insolubles que limiten la absorción y disminuyan la motilidad intestinal. La absorción también se altera por la administración concomitante de medicamentos que aumentan el pH gástrico, que incluyen fijadores de fosfato y bloqueadores de los receptores H_2 , como ranitidina y cimetidina.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION

El V_D de un agente farmacológico no se refiere a un compartimiento anatómico específico, sino que es un valor que se obtiene de dividir la cantidad total de medicamento en el organismo entre su concentración en sangre. Clínicamente puede usarse para calcular la dosis requerida para alcanzar la concentración sistémica deseada. Como regla, existe una relación inversa entre la concentración sérica y el V_D . Las alteraciones en el volumen de líquido extracelular pueden afectar el V_D : la contracción de volumen corresponde a una reducción del V_D con un aumento correspondiente en la concentración sérica, en especial de los compuestos hidrofílicos como los aminoglucósidos. Por el contrario, el edema y la ascitis tienden a aumentar el V_D de estos agentes, con lo que disminuye la concentración sérica. Tanto la digoxina como la insulina tienen un V_D muy disminuido en los pacientes urémicos, que se manifiesta por aumento en la concentración sérica.

UNION A PROTEINAS

La porción de un agente determinado que se fija a proteínas puede considerarse como el sitio de almacenamiento del fármaco. Aunque los compuestos circulan en sus formas tanto unidas como libres,

solo la unión libre se distribuye y es biológicamente activa. La insuficiencia renal tiende a disminuir la unión a proteínas de la mayoría de los agentes [ver tabla 1] porque los productos de desecho orgánico bloquean los sitios de unión en las proteínas transportadoras y desplazan a los agentes farmacológicos. Como resultado, una mayor proporción del medicamento circula en forma libre activa. Debido a que las mediciones estándar de los medicamentos consideran la concentración total del fármaco (i.e., fracción tanto unida como no unida), puede ser prudente vigilar en forma específica las concentraciones de medicamento libre (v.gr., en el caso de un paciente que recibe fenitoína) cuando el índice terapéutico sea angosto.

Tabla 1 Compuestos con menor unión a proteínas en los pacientes urémicos	
Cefalosporinas Clofibrato Diacepam Diazóxido Furosemide Morfina Penicilinas Fenobarbital	Fenitoína Primidona Salicilato Sulfonamida Teofilina Acido valproico Warfarina

BIOTRANSFORMACION

La biotransformación de un medicamento es la conversión bioquímica de una forma química a otra. La biotransformación suele ocurrir por alguna de las vías metabólicas hepáticas, como oxidación, reducción, acetilación o hidrólisis, y produce un metabolito más polar, menos liposoluble y de más fácil excreción. Pueden formarse metabolitos farmacológicamente activos que dependen de la excreción renal para su eliminación del organismo, como en el caso de la N-acetilprocainamida, el metabolito activo de la procainamida, un antiarrítmico [ver tabla 2]. También pueden formarse metabolitos tóxicos que requieran excreción renal. Por ejemplo, la meperidina, un narcótico que se prescribe con frecuencia, se metaboliza a normeperidina, que sufre excreción renal. Aunque el metabolito tiene poco efecto narcótico, disminuye el umbral convulsivo cuando se acumula en pacientes urémicos.

Tabla 2 Medicamentos con metabolitos activos o tóxicos excretados por el riñón

Acebutolol
Alopurinol
Cefalosporinas
Clorpropamida
Clofibrato
Daunorrubicina
Diacepam
Digoxina
Doxorrubicina
Enalapril
Fluracepam

Imipramina
Meperidina
Metildopa
Nitrofurantoína
Prednisona
Procainamida
Propoxifeno
Rifampicina
Nitroprusiato de sodio
Succinilcolina
Sulfonamida

Enfoque gradual para el ajuste de dosis

Los siguientes cinco pasos constituyen una guía para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal [ver figura 2]. Debe hacerse énfasis en que esta guía solo es el paso inicial a partir del cual debe vigilarse en forma estrecha el ajuste de la dosis, modificando si es necesario en cada paciente.

Figura 2

Ajuste de dosis en insuficiencia renal

PASO 1: HISTORIA CLINICA Y EXAMEN FISICO

La realización de una historia clínica y examen físico son los primeros pasos para determinar la necesidad de ajustar la dosis en cualquier paciente. La disfunción renal debe definirse como aguda y crónica y, si es posible, se establecerá la causa de la disfunción. También debe investigarse si el paciente tiene historia de intolerancia previa a fármacos, alergia o nefrotoxicidad. El médico debe revisar los medicamentos que el paciente recibe, tanto prescritos como no, para identificar posibles nefrotóxicos.

En este momento debe calcularse el peso corporal ideal del paciente (PCI) usando la estatura: para las mujeres el PCI es de 45.5 kg más 2.3 kg por cada 2.5 cm por arriba de 152 cm, y para hombres el PCI es

de 50 kg más 2.3 kg por cada 2.5 cm por arriba de 152 cm. También debe calcularse el estado volumétrico del paciente porque el V_D de un medicamento puede alterarse cuando existen cambios en el volumen de líquido extracelular. Por último, debe estudiarse si el paciente tiene disfunción hepática además de daño renal porque esto requerirá un mayor ajuste de la dosis.

PASO 2: EVALUACION DE LA FUNCION RENAL

Debido a que la eliminación de los medicamentos por el riñón correlaciona con la velocidad de filtración glomerular (VFG), es lógico usar esta medida para guiar el ajuste de la dosis. En forma tradicional se emplea la depuración de creatinina (D_{Cr}) como guía de la VFG porque los valores de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y de creatinina sérica (S_{Cr}) son solo marcadores burdos de la función renal. La fórmula de Cockcroft-Gault¹, que incluye como variables la edad (en años), el PCI (en kilogramos) y la S_{Cr} (en miligramos por decilitro), se usa para calcular la D_{Cr} (en mililitros por minuto):

D_{Cr}	=	$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{PCI}}{72 \times S_{Cr}}$
----------	---	--

En las mujeres el resultado debe multiplicarse por 0.85. Es importante recordar que la C_{Cr} sobrestima la filtración glomerular. Para fines de ajuste de dosis, debe suponerse que los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen una C_{Cr} de menos de 10 ml/min.

El iohexol es un nuevo marcador de la VFG que se emplea en la actualidad tanto en el área de investigación como clínica para cuantificar en forma exacta y eficaz la función renal sin exponer al paciente a material radiomarcado.^{2,3}

PASO 3: DOSIS INICIAL

En pacientes con función renal normal se logra una concentración de equilibrio del fármaco después de alrededor de 3.3 vidas medias. En los pacientes con falla renal, la vida media de un medicamento puede prolongarse mucho, y si no se administra una dosis inicial de carga el estado de equilibrio y la eficacia terapéutica pueden retrasarse mucho. En general, la dosis de carga estándar que se administra a pacientes con función renal normal es adecuada para los pacientes con insuficiencia renal, de modo que puedan alcanzarse niveles terapéuticos con rapidez. La digoxina constituye una excepción importante a esta regla: solo debe administrarse el 50 a 75 por ciento de la dosis de impregnación habitual a los pacientes con falla renal porque el medicamento tiene una reducción muy importante en su V_D en estos

pacientes.

La dosis inicial puede calcularse con la siguiente fórmula, en la que el V_D se expresa en litros por kilogramo, el PCI en kilogramos y $[C_p]$ es la concentración plasmática deseada en miligramos por litro:

Dosis inicial	=	$V_D \times PCI \times [C_p]$
---------------	---	-------------------------------

PASO 4: DOSIS DE MANTENIMIENTO

Pueden usarse dos métodos para ajustar la dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal. Uno incluye prolongar el intervalo de las dosis en función del grado de daño renal según la fórmula:

Intervalo de dosis	=	$D_{Cr} \text{ normal}$	x	intervalo normal
		$D_{Cr} \text{ del paciente}$		

Por lo tanto, si la D_{Cr} del paciente es de alrededor de 50 ml/min y la D_{Cr} normal debe ser de 100 a 120 ml/min, el intervalo de dosificación debe duplicarse.

En forma alternativa, la dosis puede disminuirse en proporción con el grado de daño renal sin cambiar el intervalo de dosificación, como se muestra en la siguiente fórmula:

Dosis	=	$D_{Cr} \text{ del paciente}$	x	dosis normal
		$D_{Cr} \text{ normal}$		

En este caso, suponiendo que el paciente tiene una D_{Cr} de 50 ml/min y la D_{Cr} normal es de 100 ml/min, la dosis estándar debe disminuirse a la mitad, administrándola en el mismo intervalo que en los pacientes con función renal normal.

El primer método, o de variación de intervalo, puede proporcionar concentraciones máximas adecuadas de un medicamento aunque pone al paciente en riesgo de tener periodos de niveles subterapéuticos. El segundo método, de variación de la dosis, proporciona niveles del fármaco más constantes, pero aumenta el riesgo de toxicidad causado por concentraciones mínimas más altas.

PASO 5: VIGILANCIA DE LA CONCENTRACION DEL FARMACO

La variación de la dosis o del intervalo de dosificación para un agente determinado puede no ser suficiente para evitar la toxicidad y garantizar la eficacia terapéutica en pacientes con falla renal. La vigilancia de las concentraciones mejora el tratamiento del paciente, en especial cuando existe daño renal. La interpretación de las concentraciones requiere del conocimiento de la dosis exacta administrada, la vía de administración empleada, el tiempo transcurrido desde que se administró la última dosis y la vida media de eliminación del medicamento.

La vigilancia de los niveles del fármaco debe realizarse después de que se ha administrado una dosis inicial adecuada y tres o cuatro dosis de mantenimiento para asegurar que se ha alcanzado un estado de equilibrio. Las concentraciones máximas reflejan la mayor concentración alcanzada después de una fase de distribución inicial rápida y tienden a correlacionar con la eficacia del medicamento. Los niveles mínimos suelen obtenerse inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis para evaluar la menor concentración del medicamento en el organismo y así la depuración sistémica. Los niveles mínimos suelen usarse como marcadores de toxicidad.

Aunque la vigilancia de los niveles séricos puede ayudar a asegurar eficacia y seguridad terapéuticas, esto es costoso y no siempre disponible. Además, para algunos tipos de medicamentos, como los antibióticos aminoglucósidos, la vigilancia de las concentraciones no ha reducido la incidencia de toxicidad por la poca correlación entre los niveles séricos y la captación del medicamento en ciertos tejidos, como la corteza renal y el oído interno. La interpretación de las concentraciones de medicamentos debe ir aunada a una evaluación clínica continua del paciente porque puede ocurrir toxicidad incluso con concentraciones del fármaco dentro del rango terapéutico. Por ejemplo, puede ocurrir intoxicación digtálica a pesar de concentraciones séricas terapéuticas si el paciente tiene hipocalcemia o alcalosis metabólica. En forma semejante, el aumento en la fracción no unida a proteínas, biológicamente activa, de un agente farmacológico puede no ser evidente al medir la concentración sérica porque en la mayoría de las pruebas se determina la concentración total (i.e., fracciones tanto unida a proteínas como libre).

Depuración de medicamentos con la diálisis

Los pacientes que reciben diálisis requieren atención especial en relación con la administración de medicamentos y pueden requerir dosis suplementarias de los agentes que son eliminados por la diálisis. En general, siempre que sea posible los medicamentos deben administrarse después de terminado el tratamiento dialítico. Si esto no es factible y se sabe que el tratamiento dialítico aumenta la depuración

total del organismo en 30 por ciento o más, pueden estar indicadas dosis suplementarias.

El peso molecular, magnitud de unión a proteínas e hidrosolubilidad de un compuesto son los principales determinantes de la dializabilidad: los medicamentos pequeños (< 500 daltons), hidrofílicos y no unidos se depuran con facilidad. Las otras propiedades de los fármacos que afectan la depuración por diálisis son la carga iónica del medicamento, el V_D , la excreción no renal y la distribución en eritrocitos. Las propiedades del dializado (v.gr., velocidad de flujo, temperatura, composición de la solución, pH y, en pacientes que reciben diálisis peritoneal, volumen) y de la membrana de diálisis (v.gr., velocidad de flujo de la sangre, tamaño de los poros y área de superficie) también afectan la depuración.

Los tratamientos de remplazo renal continuo (TRRC) como la hemofiltración venovenosa continua (HFVVC) y la hemofiltración arteriovenosa continua (HFAVC), se usan cada vez más en las unidades de cuidado intensivo médico y quirúrgico y logran tasas de D_{Cr} hasta de 20 a 30 ml/min. Durante los TRRC se eliminan los solutos y los agentes farmacológicos por transporte convectivo. A menos que estén fijados a proteínas, los solutos y medicamentos disueltos en el plasma cruzan la membrana de diálisis durante la filtración del plasma, y la concentración del medicamento en el ultrafiltrado equivale a concentración plasmática multiplicada por el porcentaje de medicamento no unido. Los agentes farmacológicos también pueden eliminarse del organismo por unión a la membrana. Debido a que existen pocos datos sobre la eliminación del fármaco y el ajuste de la dosis durante el TRRC se requiere vigilancia estrecha del estado clínico del paciente, así como de las concentraciones de los medicamentos.

Consideraciones farmacológicas específicas

Varios agentes farmacológicos pueden dar resultados aberrantes en las pruebas de función renal. Estos resultados pueden ocasionar preocupación innecesaria y orillar a evaluaciones costosas si el clínico no está familiarizado con las causas ficticias de elevación en la S_{Cr} , el BUN o ambos.

Existen varios mecanismos por los que varios compuestos interfieren con los marcadores de laboratorio de la función renal [ver tabla 3]. Los medicamentos que pueden aumentar la S_{Cr} lo hacen al interferir con el estudio cromógeno o al inhibir la secreción tubular de creatinina. Los clínicos pueden suspender estos medicamentos, por lo menos de modo temporal, si se encuentra un aumento inesperado en la S_{Cr} . Varios medicamentos pueden también aumentar el BUN al interferir con los diferentes métodos de medición del mismo.

Tabla 3 Medicamentos que interfieren con las pruebas de función renal

	Medicamento	Prueba y mecanismo de interferencia
<i>Aumento en la concentración de creatinina</i>	Acido ascórbico	Eleva el cromógeno total
	Levodopa Metildopa	Interfiere con el método de autoanálisis
	Aspirina Cimetidina Trimetoprim	Bloquea la secreción tubular de creatinina
	Cefotetan Cefoxitina	Interfiere con la reacción de Jaffé
<i>Aumento en el BUN</i>	Acetaminofén Aminofilina Acido ascórbico Salicilatos	Interfiere con el método no enzimático
	Metildopa	Interfiere con el método de fosfotungstato
	Levodopa	Interfiere con el método de autoanálisis

BUM- nitrógeno de urea en sangre

Muchos pacientes con reducción de la función renal pueden ser capaces de mantener un balance metabólico mientras se eviten ciertos medicamentos, debido a la menor masa de nefronas, los pacientes pueden no ser capaces de satisfacer las demandas de excreción de estos agentes. Algunos medicamentos pueden ocasionar cargas metabólicas de exceso de ácido, álcali, magnesio, potasio o sodio, sobrepasando la capacidad excretora renal. Otros pueden inducir cargas metabólicas al aumentar la producción de creatinina, urea o ambos (v.gr., glucocorticoides y andrógenos) o pueden alterar la capacidad del paciente para excretar agua libre (v.gr., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos).

Por lo tanto, las respuestas al tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia renal son complejas y heterogéneas, y requieren conocer los principios farmacológicos básicos. Además, estos pacientes necesitan vigilancia estrecha, no solo de la concentración de los medicamentos, sino de su estado clínico. Aunque las reducciones en la VFG son el principal factor en la estrategia de ajuste de la dosis, este cálculo es solo un paso inicial y deben considerarse muchos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que influyen en la farmacoterapia de los pacientes con disfunción renal.

Apéndice A Tratamiento farmacológico en la enfermedad renal

[Adaptado en parte de *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*, 3ª edición, por W. M. Bennet, G. R. Aronoff, T. A. Golper, y cols. American College of Physicians, Philadelphia, 1994]

Las diversas categorías farmacológicas aparecen en el orden siguiente:

- Agentes antimicrobianos (Parte 1)
- Agentes antimicrobianos (Parte 2)
- Agentes antimicrobianos (Parte 3)
- Agentes cardiovasculares y antihipertensivos (Parte 1)
- Agentes cardiovasculares y antihipertensivos (Parte 2)
- Agentes diversos

Bibliografía

1. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31, 1976
2. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, et al: Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 6:257, 1995
3. Swan SK, Holstenson CE, Kasiske BL, et al: Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis patients. *Kidney Int* (in press)

Figuras

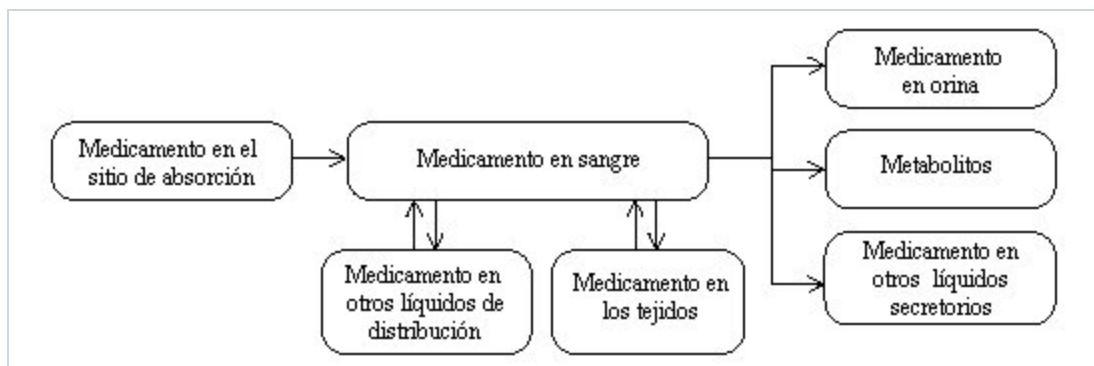


Figura 1 Eliminación renal de los compuestos. Los compuestos pueden atravesar diferentes compartimentos en el organismo antes de ser eliminados. Los cambios en la función renal afectan factores farmacocinéticos, que con frecuencia ameritan ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

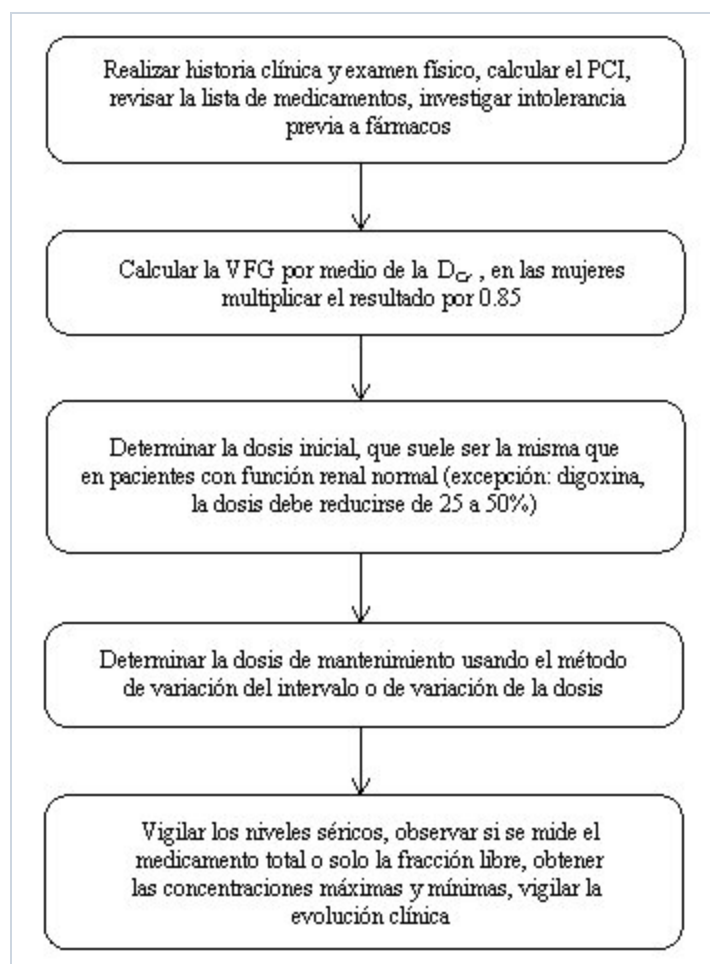


Figura 2 Ajuste de dosis en insuficiencia renal. Enfoque por pasos para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. PCI = peso corporal ideal, VFG = velocidad de filtración glomerular, D Cr = depuración de creatinina.