

El riñón y la cinética de los fármacos

José Agustín Arguedas Quesada

Resumen

Justificación y objetivo: El riñón cumple un papel determinante sobre las cinética de los fármacos, específicamente sobre su proceso de eliminación. Deben revisarse los conceptos fundamentales de ese proceso para poder comprender los cambios significativos que pueden ocurrir en la cinética de los fármacos cuando, por diversos factores fisiológicos o patológicos, se puede alterar la eliminación renal de las drogas. El profesional en salud debe entonces conocer los factores que pueden alterar la respuesta farmacológica y las estrategias prácticas a seguir en esas circunstancias, para poder usar los fármacos de una forma segura y eficaz en esos pacientes.

Métodos: se realiza una revisión bibliografía sobre el tema.

Resultados: el aclaramiento renal de los fármacos es un proceso complejo, que está determinado por muchos factores y que puede alterarse en múltiples circunstancias, enfermedades renales o incluso como parte del envejecimiento. Cuando esas modificaciones causen una disminución importante de la capacidad renal para eliminar los fármacos, es necesario que el médico cambie los esquemas habituales de dosificación de los medicamentos, con el objetivo de proporcionar cantidades óptimas del fármaco que brinden una adecuada respuesta terapéutica sin aumentar el riesgo de toxicidad por acumulación de la droga o sus metabolitos. A pesar de tener limitaciones los métodos más frecuentemente usados se basan en las determinaciones o en el cálculo del aclaramiento de creatinina, que pueden simplificarse mediante el sistema DREM (dosificación en renopatía por multiplicadores de uso sencillo).

Conclusión: el conocimiento del papel que cumple el riñón sobre la farmacocinética es indispensable para la adecuada prescripción de medicamentos en presencia de disfunción renal y en el paciente geriátrico. (AMC, 1997;39 (2):21-27)

Descriptor: Farmacocinética, Insuficiencia renal, Eliminación renal, Dosificación de fármacos

Introducción

Al igual que el hígado, el riñón es un órgano muy importante en el proceso de eliminación de los fármacos. Sin embargo, existe una separación de funciones en ese sentido: por su ubicación

Depto. de Farmacología y Toxicología Clínica
Escuela de Medicina - Universidad de Costa Rica
San Pedro de Montes de Oca
Teléfono: 207-4492 - Fax: 207-4489

Abreviaturas: TFG, tasa de filtración glomerular; DREM, dosificación en renopatía por multiplicadores de uso sencillo; Acl-creat; aclaramiento de creatinina

anatómica y su capacidad funcional, el hígado es el órgano clave en el metabolismo de los fármacos, mientras que el riñón, que entra en contacto con la droga hasta después de que ésta ha pasado a la circulación general y ha alcanzado su sitio de acción, se encarga predominantemente de excretar la droga original o sus metabolitos hidrosolubles, activos o inactivos, producidos en el hígado, y su participación en el metabolismo es relativamente pequeña.

El objetivo del presente artículo es revisar los conceptos básicos de los mecanismos renales responsables de la eliminación de los fármacos en condiciones normales, las alteraciones de los mismos en presencia de nefropatías y las modificaciones necesarias en los esquemas de dosificación en los pacientes con disfunción renal.

El riñón como órgano excretor de fármacos

La eficiencia de las nefronas para eliminar un fármaco está determinada por 2 procesos que tienden a excretar sustancias, la filtración glomerular y la secreción tubular, en contraposición con un proceso que tiende a retener sustancias, la reabsorción tubular.

1. Filtración glomerular

Bajo condiciones normales, debido a la presencia de poros que tienen un diámetro aproximado de 20 Å solo el agua, los electrolitos y las sustancias con un peso molecular pequeño pueden filtrarse a través del glomérulo, mediante un proceso de difusión pasiva.

La filtración glomerular de un fármaco va a depender entonces de:

- el número y la capacidad funcional de los glomérulos existentes;
- la cantidad del fármaco que llegue a los glomérulos, lo cual a su vez está determinado por el flujo plasmático renal y la concentración sanguínea. Bajo condiciones normales, un 20% del gasto cardíaco llega al riñón, y se filtra en los glomérulos entre 120 y 130 mL/min;
- el grado de unión a las proteínas plasmáticas, pues el fármaco ligado no podrá filtrarse y permanecerá en la sangre.

Si una droga no sufre secreción ni reabsorción tubular, y no está ligada a las proteínas, su aclaramiento será equivalente a la tasa de filtración glomerular (TFG). Si la droga no se secreta ni se reabsorbe pero está ligada a las proteínas, el aclaramiento renal de la droga total será menor que la tasa de filtración glomerular, aunque el aclaramiento de la droga libre sí será similar a la TFG.

2. *Secreción tubular*

La secreción tubular es un proceso activo que ocurre en el túbulo proximal, tanto para sustancias endógenas como para muchos fármacos. A través de la sangre, los fármacos llegan a la membrana basolateral de las células tubulares, donde entran en contacto con proteínas transportadoras que pueden introducirlas al interior de la célula.

El fármaco que se encuentra libre en el plasma puede penetrar libremente a la célula. Para el fármaco que se encuentra unido a las proteínas plasmáticas, su penetración a la célula tubular va a depender de su constante de afinidad por dichas proteínas y por el transportador tubular; cuando sea mayor la afinidad por las proteínas plasmáticas, el fármaco permanecerá ligado en la circulación y no se secretará². Pero cuando ocurra lo contrario, la unión a las proteínas plasmáticas no será un factor limitante para la secreción tubular, pues el complejo droga-proteína podrá disociarse fácilmente y el fármaco podrá transportarse sin problemas hacia el interior de la célula.

Una vez dentro de la célula tubular, esas sustancias podrán ser secretadas siguiendo un gradiente de concentración hacia la luz del túbulo, a través de otros transportadores ubicados en la membrana luminal.

Los transportadores ubicados en las membranas de las células tubulares son selectivos para transportar sustancias con determinada carga: existen transportadores para aniones y para cationes. A pesar de ser selectivos, esos transportadores son poco específicos, de manera que distintos ácidos, endógenos o exógenos, utilizan un mismo transportador; igual situación ocurre con las sustancias básicas.

Siendo la secreción tubular un proceso activo y teniendo los transportadores las características antes mencionadas, puede deducirse que la secreción tubular es un proceso que puede saturarse por la presencia de gran cantidad de sustancias que utilicen el mismo transportador (especialmente el de la membrana basolateral), o puede inhibirse competitivamente. Este es el mecanismo bien conocido por medio del cual el probenecid disminuye la excreción de algunos fármacos ácidos, como la penicilina, prolongando su vida media; existen evidencias de que la cimetidina, por su parte, puede inhibir competitivamente la secreción de drogas básicas, siendo este uno de los mecanismos por los que esta droga tiene tantas interacciones medicamentosas³.

Otro ejemplo bien conocido de competencia por el transportador tubular ocurre con la digoxina, cuya secreción tubular es inhibida por espironolactona, amilorida, verapamil y quinidina. También, en la insuficiencia renal los ácidos endógenos compiten por la secreción tubular de los diuréticos de asa, dificultando su acción.

3. *Reabsorción tubular*

La reabsorción de sustancias en los túbulos renales es un proceso pasivo, que depende de:

- a. el gradiente de concentración, que se va consiguiendo a través de los segmentos de la nefrona por la salida de agua del túbulo;
- b. las características físico-químicas, que incluyen la liposolubilidad y el grado de ionización.

El grado de ionización depende a su vez de la pKa del fármaco y

del pH de la orina: a pH bajo, un ácido débil estará poco ionizado por lo que aumentará su reabsorción y disminuirá su excreción renal, mientras que una base débil estará muy ionizada, será poco reabsorbida y su eliminación aumentará. Lo contrario ocurre cuando aumenta el pH urinario. En este concepto se sustenta la práctica de acidificar la orina en el tratamiento de intoxicaciones con drogas básicas, como las anfetaminas y los antidepresivos tricíclicos, y de alcalinizar la orina en intoxicaciones por drogas ácidas, como los barbitúricos y los salicilatos.

4. *Aclaramiento renal de los fármacos*

El aclaramiento renal de los fármacos será entonces la suma de su filtración glomerular más su secreción tubular, menos su reabsorción tubular. El riñón tiene también algún grado de capacidad metabólica, por ejemplo para acetaminofén, insulina y algunos cumarínicos, entre otros⁴. La magnitud de la influencia que cada uno de esos procesos tiene sobre la excreción de las drogas es muy variable, dependiendo del fármaco y de las características propias del paciente.

En relación con los factores del fármaco deben mencionarse, entre otros, su afinidad por las proteínas plasmáticas, su peso molecular, sus características físico-químicas, su afinidad por los transportadores tubulares, las interacciones con otros fármacos o sustancias endógenas, etc.; todo ello determina que algunos fármacos se filtren libremente por el glomérulo sin sufrir cambios significativos a nivel tubular, como por ejemplo el manitol; otros se secretan en forma predominante por el túbulo con poca filtración glomerular, como las penicilinas y la pravastina⁵; la mayoría de los fármacos se filtra y sufre luego algún grado de secreción y de reabsorción tubular.

Las características del paciente que modifican el aclaramiento renal de los fármacos son múltiples e incluyen la edad, la relación entre masa muscular y tejido adiposo, el flujo sanguíneo renal, el número de nefronas funcionantes, los niveles de albúmina sérica, la capacidad para acidificar la orina, el pH sanguíneo, la presencia de enfermedades concomitantes, la proteinuria, etc.⁶. Todos los factores mencionados anteriormente, que modifican cualquiera de los procesos de aclaramiento renal pueden tener repercusiones, ventajosas o desfavorables, sobre la cinética de los fármacos y sobre su efecto farmacológico.

Modificación de las dosis de los fármacos en los pacientes con disminución de la función renal

Debido a las muchas variaciones que ocurren en la farmacocinética y en la farmacodinamia en los pacientes portadores de nefropatías, la necesidad de ajustar las dosis de las drogas administradas en dichos casos es un concepto bien difundido en la práctica clínica. El fin de dicho ajuste es conseguir las dosis que brinden la respuesta farmacológica deseada sin exponer al paciente al riesgo de efectos secundarios y de toxicidad por niveles sanguíneos y concentración tisular elevados del fármaco.

Cabe recordar que estas consideraciones se aplican para fármacos excretados predominantemente por el riñón, pero también para aquellos con metabolismo hepático cuyos metabolitos activos se excretan por vía renal; en este sentido existen muchos ejemplos con implicaciones prácticas obvias, tales como:

- a. la cinética de la morfina no se afecta significativamente en presencia de fallo renal, pero su uso debe ser cuidadoso porque se ha reportado acumulación de sus metabolitos activos morfina-6-glucurónido y morfina-3-glucurónido^{7,8}
- b. con la codeína ocurre una situación similar y se han reportado casos de narcosis por dosis convencionales de ese fármaco en insuficiencia renal⁹;
- c. las sulfonilureas son metabolizadas en el hígado y sus metabolitos excretados por la orina; cuando sea necesario utilizarlos en presencia de disfunción renal es preferible usar glipizida, gliclazida y tolbutamida porque sus metabolitos tienen mínima o ninguna actividad hipoglicémica, a diferencia de clorpropamida y glibenclamida que con frecuencia causan hipoglicemia significativa y prolongada, por acumulación de sus metabolitos¹⁰;
- d. la teofilina es altamente metabolizada en el hígado, pero se han reportado intoxicaciones por sus metabolitos en insuficiencia renal aguda¹¹.

Cuando el fármaco no se excrete por riñón y sus metabolitos no sean activos, no es necesario modificar los esquemas de dosificación; tal es el caso de los bloqueadores de los canales de calcio del tipo dihidropiridinas¹² y de los inhibidores de la bomba de protones omeprazol y lansoprazole^{13,14}, entre otros. Sin embargo, el hecho de que la cinética de determinados fármacos no se altere en forma importante no implica necesariamente que se puede usar sin problemas, como es el caso de piroxicam y otros antiinflamatorios, cuya cinética no se modifica por nefropatías¹⁵ pero que es conveniente evitar por su potencial nefrotoxicidad.

Dada la complejidad del problema, la dificultad radica en la forma práctica de realizar dichas modificaciones en las dosis, pues el desconocimiento de las distintas maneras en que puede conseguirse esa meta conduce a veces al clínico a no prescribir fármacos en los pacientes con nefropatías; si bien esta conducta es segura desde el punto de vista de evitar toxicidad, inevitablemente priva al paciente de muchos beneficios terapéuticos.

Se ha calculado que el paciente con insuficiencia renal requiere en promedio de más de 7 medicamentos para tratar su enfermedad renal y otras patologías concomitantes o causantes del problema, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, infecciones, aterosclerosis, etc.¹⁶. El problema entonces no es fundamentalmente de concepto, sino de aplicación práctica.

Dado que los volúmenes de distribución generalmente no cambian de manera significativa en los pacientes nefrópatas, las dosis de carga de medicamentos que se administran a estos pacientes suelen ser las mismas que se usan en los pacientes con función renal normal. Las modificaciones predominantemente deben hacerse, cuando estén indicadas, para las dosis de mantenimiento.

Se mencionan a continuación algunos de los métodos usados para ajustar las dosis en esos pacientes.

1. Según el valor de la creatinina sérica

La determinación de la creatinina sérica es un análisis de laboratorio fácil de realizar y ampliamente difundido como

prueba de escrutinio de la función renal. Sin embargo, es bien sabido que en ese sentido tiene limitaciones importantes, tales como el hecho de que sólo se eleva tardíamente, cuando el número de nefronas funcionantes está muy disminuido y que, al estar relacionada con la masa muscular, no sea representativa en los ancianos o en pacientes con escasa cantidad de músculo. Debido a esas limitaciones, los ajustes de dosis que se basan solamente en la creatinina sérica son inadecuados y no deben emplearse en la práctica clínica.

2. Individualización según variables farmacocinéticas

El ajuste de las dosis puede hacerse tomando en consideración las variaciones individuales sobre la farmacocinética. Para ello se requiere conocer el volumen de distribución, la biodisponibilidad y la vida media del fármaco, así como los niveles plasmáticos de pico y de valle deseados. Además deben medirse las concentraciones plasmáticas de la droga en diferentes ocasiones y en el momento apropiado, para luego poder aplicar una serie de ecuaciones que permiten determinar la dosis y el intervalo preciso de administración del fármaco para ese paciente en particular¹⁶.

Con el uso de este método se puede conseguir el mayor beneficio y el menor riesgo de prescripción de fármacos en los nefrópatas; sin embargo, aunque los cálculos matemáticos no son complejos, este método tiene problemas de orden técnico y económico, además de que las mediciones de concentraciones plasmáticas no están disponibles para la mayoría de los fármacos.

Por todas esas razones, esta estrategia se reserva en la práctica sólo para pacientes seleccionados, con drogas de índice terapéutico muy estrecho.

3. Ajuste según nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina

La medición del aclaramiento endógeno de creatinina es una determinación mucho más sensible del funcionamiento renal que la determinación de la creatinina sérica. Sus inconvenientes radican en el costo y en la recolección adecuada de una orina de 24 horas.

Desde el punto de vista práctico es corriente la utilización de fórmulas que permiten calcular, de una forma aproximada pero sencilla, el aclaramiento de creatinina con datos clínicos y de laboratorio que pueden conseguirse fácilmente. Aunque existen varias fórmulas similares, la más utilizada, por tomar en consideración varios factores que pueden estar involucrados en el resultado, es la fórmula de Cockcroft-Gaul¹⁷ expresada por:

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \cdot \text{peso en kilos}}{72 \cdot \text{creatinina sérica}}$$

donde el peso se refiere al peso corporal ideal y el resultado del cálculo anterior debe multiplicarse por 0.85 cuando se trate de una paciente femenina.

La validez de esta ecuación para estimar la función renal en comparación con el aclaramiento de inulina y el aclaramiento de creatinina medido en orina de 24 horas ha sido establecida¹⁸.

Una vez que se ha calculado el aclaramiento de creatinina, el

paso siguiente consiste en simplemente utilizar las extensas tablas y nomogramas que se han publicado para ajustar las dosis de los fármacos según dicho aclaramiento¹⁹.

Estas tablas están diseñadas de manera que la prescripción de los fármacos puede ajustarse de 3 maneras:

- manteniendo la dosis usual del fármaco pero prolongando el intervalo de administración entre las dosis;
- manteniendo el intervalo usual de administración pero disminuyendo la dosis;
- combinando ambos métodos anteriores.

El método recomendado varía según el fármaco en cuestión, su toxicidad y el objetivo terapéutico.

El método de prolongar el intervalo tiene la ventaja de que la administración del fármaco es más sencilla (menos veces al día), con el problema potencial de tener niveles sanguíneos subterapéuticos en las últimas horas antes de la siguiente dosis. Este método se adapta muy bien a las características de algunas sustancias, como los aminoglicósidos, cuya actividad bactericida depende de sus concentraciones pico²⁰, tiene un efecto postantibiótico relativamente largo²¹ y su toxicidad se relaciona con el tiempo de exposición prolongado al fármaco y no con concentraciones altas por períodos breves^{22,23}. Varios estudios han confirmado la utilización de esta forma de administrar los aminoglicósidos^{24,26}. También se recomienda prolongar el intervalo para famciclovir²⁷, zidovudine²⁸ y muchos otros fármacos (Tabla 1).

El método de disminuir la dosis es preferible para aquellos fármacos en los que se desea tener una concentración sanguínea relativamente estable. Este es el caso de los antibióticos betalactámicos, que tienen actividad bactericida dependiente de tiempo, tienen efecto postantibiótico corto y no son nefrotóxicos²⁹⁻³¹. También se recomienda disminuir la dosis de ofloxacina³², famotidina¹⁵ y muchos otros fármacos de uso corriente (Tabla 2).

Los cambios en el esquema de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con el aclaramiento calculado de creatinina, en los siguientes rangos:

- cuando el aclaramiento es mayor de 50 mL/min no es necesario modificar las dosis usuales;
- cuando el aclaramiento se encuentra entre 10 y 50 mL/min debe modificarse moderadamente la administración del fármaco;
- deben hacerse modificaciones substanciales cuando el aclaramiento sea menor de 10 mL/min.

TABLA 1
Algunos ejemplos de fármacos de uso corriente para los cuales se recomienda prolongar el intervalo de administración en presencia de insuficiencia renal (12, 15, 19, 38).

acetaminofén	ác. clavulánico	acyclovir	allopurinol	amicacina
anfotericina B	aspirina	carbenicilina	cefadroxilo	cefotaxime
cefoxitina	ceftazidima	clorpropamida	clortalidona	difenhidramina
espirolactona	etambutol	famciclovir	fenobarbital	fluconazole
gentamicina	hidralazina	isoniacida	lincomicina	metronidazol
primidona	procaïnarnida	quinidina	rifampicina	sulfametoxazol
tetraciclina	tobramicina	trimetoprim	vancomicina	zidovudine

TABLA 2
Algunos ejemplos de fármacos de uso corriente para los cuales se recomienda disminuir la dosis en insuficiencia renal (12, 15, 19, 38).

ácido valproico	allopurinol	amiodarona	amitriptilina	atenolol
bromocriptina	bumetanida	carbamazepina	captopril	cefaclor
ceftriaxone	ciclosporina	cimetidina	ciprofloxacina	clindamicina
clonazepam	cloranfenicol	clorfeniramina	cloroquina	colchicina
codeína	d-tubocurarina	desipramina	diasóxido	diazepam
digoxina	diltiazem	eritromicina	famotidina	fenitoína
fentanyl	flecainide	furosemida	glibenclamida	glipizida
haloperidol	heparina	hidroclorotiazida	ibuprofén	imipenem
imipramina	insulina	Ketoconazol	levodopa	lidocaina
lorazepam	meperidina	metimazol	metolazona	metoprolol
morfina	naproxeno	nifedipina	ofloxacina	pentobarbital
ranitidina	sulindac	triazolam	verapamil	warfarina

Este método es sencillo y se usa en la práctica clínica con buenos resultados, pero tiene el inconveniente de que las tablas y nomogramas no siempre están disponibles en el lugar y en el momento en que se prescriben fármacos a los pacientes con disminución de su función renal. Además, el deterioro en la función renal y en el aclaramiento de creatinina no disminuye necesariamente en la misma proporción que el aclaramiento de los fármacos por el riñón, pues, como se mencionó antes, éste depende de su filtración, su reabsorción, su secreción y en algunos casos de metabolismo.

Por otra parte, se ha visto que cerca del 50% de los pacientes con función renal cambiante reciben dosis excesivas de fármacos cuando éstas se ajustan según el aclaramiento calculado de creatinina³³. Otra limitación es que el aclaramiento de creatinina puede no ser un parámetro fiel de filtración glomerular en los individuos que tengan disminución en la producción de creatinina, tales como pacientes seniles, desnutridos o cirróticos³⁴.

4. Método DREM

El método DREM (Dosing in renopathy by easy-to-use multipliers) es una variante del método anterior³⁵. En este caso se procede a estimar también el aclaramiento de creatinina (Acl. creat.) según la fórmula de Cockcroft-Gault y se redondea el valor obtenido a la cifra de decenas más cercana, por ejemplo a 20, 30, 40, 50 c/min, etc. El paso siguiente consiste en usar este valor redondeado para modificar el esquema usual de dosificación, de la siguiente manera:

a. si se desea disminuir la dosis = Dosis usual x Acl. creat/100

b. si se desea prolongar el intervalo = Intervalo usual (horas) x 100/Acl. creat

Con el uso de este método se han conseguido resultados similares a los convencionales³⁵, con la ventaja de que el cálculo matemático es mucho más simple. Requiere, no obstante, que el clínico sepa si para el fármaco en cuestión es más recomendable disminuir la dosis o prolongar el intervalo (Tablas 1 y 2).

Otros aspectos farmacocinéticos en el paciente con insuficiencia renal

La excreción disminuida del fármaco es cuantitativamente la mayor alteración en la cinética de los fármacos en la insuficiencia renal y por esa razón, como se mencionó antes, los regímenes de modificación de dosis se basan en ese parámetro. Sin embargo, ese no es el único aspecto de la cinética de los fármacos que se altera en presencia de insuficiencia renal, sino que pueden ocurrir alteraciones diversas en los procesos de absorción, distribución y metabolismo³⁶. Estos cambios, que se enumeran en la tabla 3, pueden aumentar o disminuir la biodisponibilidad de algunos fármacos, pero aún no se dispone de suficiente información para evaluar el significado clínico de esas alteraciones.

Cambios cinéticos en presencia de glomerulopatías.

Las glomerulopatías no suelen disminuir la eliminación de fármacos por el riñón, a menos que se asocie a insuficiencia renal. Sin embargo, si puede producir otros cambios significativos en la cinética de algunos fármacos, especialmente de drogas ácidas, que se unen extensamente a la albúmina plasmática; este es el caso del ácido valproico, anfotericina B, cefoxitina, ceftriaxone, clofibrato, cloranfenicol, fenitoína, furosemida, indometacina, naproxeno, penicilina G, salicilatos, sulfametoxazol, teofilina y warfarina, entre otros³⁷.

Por una parte, la proteinuria puede condicionar pérdidas renales aumentadas de los fármacos altamente fijados a la albúmina. Además, la presencia de hipoalbuminemia provocará un aumento transitorio en la fracción del fármaco libre, con el consiguiente aumento inicial en la actividad del fármaco; no obstante, al aumentar el fármaco libre también se facilita la excreción renal y el metabolismo hepático del mismo. El resultado final suele ser que cuando se utilizan esos fármacos en forma prolongada en el paciente con glomerulopatías, se alcanza un nuevo estado estacionario en el cual los niveles totales de droga en sangre están disminuidos, pero los niveles de droga libre, que son los realmente importantes, no se modifican^{37,38}. Este concepto anterior tiene implicaciones prácticas obvias cuando se trate de

interpretar las concentraciones de fármacos en sangre en estos pacientes³⁶.

Consideraciones sobre la excreción renal de fármacos en el paciente geriátrico

Aún cuando no presenten ninguna patología que altere el funcionamiento renal, los pacientes geriátricos pueden tener cambios fisiológicos propios de su edad que modifican de una manera significativa la eliminación renal de los fármacos^{38,39}. Entre esos cambios deben mencionarse:

1. disminución del flujo sanguíneo renal
2. disminución de la tasa de filtración glomerular
3. disminución de la secreción tubular
4. disminución de la capacidad para modificar la acidez tubular.

Por todas esas razones, en los pacientes seniles es importante usar con precaución y tomar en cuenta la necesidad de modificar las dosis de los fármacos eliminados predominantemente por el riñón y con índice terapéutico estrecho, tales como digoxina, aminoglicósidos, litio, procainamida, clorpropamida, etc³⁹. Además, se recomienda evitar las preparaciones de liberación prolongada, porque pueden representar riesgo innecesario en estos pacientes⁴⁰.

Conclusión

La eliminación renal de los fármacos y sus metabolitos activos es un proceso complejo, debido a que una gran cantidad de factores fisiológicos y patológicos pueden modificarlo, ocasionando variaciones importantes en su cinética y, por lo tanto, en la magnitud y en la duración de su acción farmacológica, así como también en su toxicidad y sus efectos secundarios.

Bajo estas circunstancias es obligatorio modificar la administración de muchos fármacos. Para conseguir los objetivos propuestos de usar los medicamentos de manera segura y eficaz en los pacientes portadores de nefropatías, se requiere de la colaboración de los profesionales en medicina, odontología, farmacia, enfermería y del propio paciente. En ese sentido pueden hacerse las siguientes sugerencias prácticas:

1. Es una obligación del prescriptor identificar aquellos pacientes que puedan tener disminución del aclaramiento renal de los fármacos, incluyendo por supuesto a los adultos mayores, con el objetivo de realizar las modificaciones pertinentes en los esquemas de dosificación.
2. Evitar el uso de cualquier medicamento que no sea indispensable.
3. Brindar educación al paciente sobre los riesgos elevados de la automedicación, incluyendo por supuesto a los fármacos de venta libre y de uso corriente, tales como analgésicos, antiácidos, antigripales, etc.
4. Brindar educación al paciente sobre la importancia de no modificar los esquemas de dosificación prescritos.
5. Lo ideal es ajustar las dosis de acuerdo con determinaciones de la cinética en cada individuo en particular, pero este método es costoso y requiere de tecnología que muchas veces no está disponible. Este método está especialmente indicado cuando se trate de fármacos con índice terapéutico estrecho.
6. Cuando se hagan determinaciones de la cinética de los fármacos es indispensable que exista una buena coordinación

TABLA 3

Otros factores que pueden alterar la cinética de los fármacos en el paciente con insuficiencia renal (36)

Parámetro farmacocinético	Alteraciones
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> • Vaciamiento gástrico retardado • Aumento del pH gástrico • Edema de la pared intestinal
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vómitos, diarrea • Aumento del volumen de distribución de drogas hidrosolubles por retención de líquido • Cambio en el ligado a proteínas plasmáticas o tisulares debido a: <ul style="list-style-type: none"> - hipoalbuminemia - acumulación de sustancias endógenas que compiten por las proteínas transportadas - disminución en la afinidad por los sitios de ligado
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del metabolismo hepático por mecanismo no bien precisado, pero que se supone debido a un factor inhibitorio en uremia • Disminución del metabolismo renal

entre los profesionales encargados de suministrar el medicamento, los que toman y procesan la muestra en el momento preciso, y los que interpretan los resultados.

7. Los métodos más usados en la práctica clínica, que consisten en la disminución de las dosis o en la prolongación del intervalo de administración basados en estimaciones del aclaramiento de creatinina, son prácticos, pero tienen limitaciones que el profesional en salud debe conocer, especialmente cuando se trata de pacientes con función renal rápidamente cambiante.

8. El método DREM es una alternativa sencilla para ajustar las dosis en muchos casos, pero debe tenerse cuidado cuando se trate de fármacos con un índice de terapéutico estrecho.

9. Es imposible dominar completamente este tema, debido a la gran cantidad de medicamentos disponibles y al gran volumen de información dispersa que existe al respecto; por consiguiente, es necesario utilizar o implementar recursos que pueden ser de una gran ayuda para conseguir una prescripción adecuada y segura, tales como las revisiones de la bibliografía existente, las bases de datos computarizadas, los centros de información de medicamentos y la colaboración en equipo con los servicios de farmacia o de farmacología clínica.

Abstract

Justification and objective: The kidney plays a very important role in pharmacokinetics, specifically on the elimination of drugs. We review the basis of that process in order to understand the fundamental changes that can occur when the renal elimination is altered by multiple pathological or physiological factors. Under those situations, the health professional must know the events that can modify the pharmacological effect and the practical ways to use the drugs safely and efficaciously in those patients.

Methods: this is a bibliographic review.

Results: the renal clearance of drugs is a complex process, which is determined and can be modified by multiple factors, including renal disease and aging. When those factors cause a significant change in the kidney's capacity to eliminate drugs, the physician must adjust the dose or the dosage intervals for drugs which are largely renally excreted; the purpose is to prescribe the adequate amount of drug to achieve the desired pharmacological effect without increasing the risk of toxicity caused by the accumulation of the drug or its metabolites. The most commonly used methods are based on the measured or estimated creatinine clearance, even though it has some limitations; this approach can be simplified by the DREM system (dosing in renopathy by easy to use multipliers).

Conclusion: it is essential to understand the kidney role on pharmacokinetics, in order to achieve a safe and correct prescription of drugs in the renal and geriatric patients.

Referencias

1. Bekersky I. Renal excretion. *J Clin Pharmacol* 1987;27:447-449.
2. Stoeckel K. Pharmacokinetics of Rocephin, a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life. *Chemotherapy* 1981;27 (suppl 1):42-46.
3. Du Souich P. Farmacocinética clínica: eliminación de fármacos. En: Naranjo C, du Souich P, Busto U (Eds). Métodos en farmacología clínica, pp. 191. Organización Panamericana de la Salud, 1992.

4. Anders MW. Metabolism of drugs by the kidney. *Kidney Int* 1980;18:636-647.
5. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA Reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-425.
6. Zini R, Riant P, Barre J, Tillement JP. Disease-induced variations in plasma protein levels: Implications for drug dosage regimens. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:147-159,218-229.
7. Davies G, Kingswood Ch, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:410-422.
8. Osborne R, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal insufficiency: the role of morphine-6-glucuronide. *BMJ* 1986;292:1548-1549.
9. Matzke GR, Chan GL, Abraham PA. Codeine dosage in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1986;5:15-16.
10. Harrover ADB. Pharmacokinetics of oral antihyperglycemic agents with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:111-119.
11. Leakey TEB, Elías-Jones AC, Coates PE, Smith KJ. Pharmacokinetics of theophylline and its metabolites during acute renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:400-408.
12. Singlas E, Fillastre JP. Pharmacokinetics of newer drugs in patients with renal impairment (part II). *Clin Pharmacokinet* 1991;20:389-410.
13. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.
14. Delhotal-Landes B, Flouvat B, Duchier J. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:367-371.
15. Fillastre JP, Singlas E. Pharmacokinetics of newer drugs in patients with renal impairment (part I). *Clin Pharmacokinet* 1991;20:293-310.
16. Talbert R. Drug dosing in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1994;34:99-110.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
18. Luke DR, Halstenson CE, Opsahl JA, Matzke GR. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:503-508.
19. Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:326-354.
20. Moore RD, Leitman P, Smith CP. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimum inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-97.
21. Zhanel GG, Hoban DJ, Jarding JK. The postantibiotic effect: A review of in-vitro and in-vivo data. *Ann Pharmacother* 1994; 25:153-163.
22. Wood CA, Norton DR, Kohlhepp SJ, et al. The influence of tobramycin dosage regimens on nephrotoxicity, ototoxicity and antibacterial efficacy in a rat model of subcutaneous abscess. *J Infect Dis* 1988;158:13-22.
23. Powell SH, Thompson WL, Luth MA, et al. Once-daily versus continuous aminoglycoside dosing: Efficacy and toxicity in animals and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin. *J Infect Dis* 1983; 147: 918-932.
24. Gilbert DW. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:399-405.
25. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus three daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;34:335-339.
26. Levison ME. New dosing regimens for aminoglycoside antibiotics. *Ann Intern Med* 1992;117:693-694.
27. Gill KS, Wood MJ. The clinical pharmacokinetics of famciclovir. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:1-8.
28. Acosta EP, Page LM, Fletcher CV. Clinical pharmacokinetics of zidovudine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:251-262.
29. Klepser ME, Marangos MN, Patell KB, Nicolau DP, Quintillani R, Nightingale CH. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:361-384.
30. Brook I, Craig WA, Drusano GI, et al. Continuous vs. intermittent infusion of beta-lactam antibiotics: A potential advance. *Infect Med* 1992;2B:6-32.
31. Maderazo EG. Antibiotic dosing in renal failure. *Med Clin N Am* 1995;79:919-931.
32. Lameire N, Rosenkranz B, Malerczyk V, Lehr K-H, Veys N, Ringoir S. Ofloxacin pharmacokinetics in chronic renal failure and dialysis. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:357-371.
33. Cantu TG, Ellerbeck ED, Yun SW, Castine SD, Kornhauser DM. Drug prescribing for patients with changing renal function. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2944-2948.
34. DeSanto NG, Anastasio P, Loguerco C, Spital L, DelVecchio Blanco C, Corvinelli M, et al. Creatinine clearance: an inadequate marker of renal filtration in patients with early posthepatic cirrhosis without fluid retention and muscle wasting. *Nephron* 1995;70:421-424.
35. Maderazo EG, Sun H, Jay GT. Simplification of antibiotic dose adjustment in renal insufficiency: the DREM system. *Lancet* 1992;340:767-770.

36. Lam YWF, Banerfi S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:30-57.
37. Flórez J. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: *Farmacología humana*, pp. 123-130, Masson S.A., 1992.
38. Du Souich P. Farmacocinética clínica: Eliminación de fármacos. En Naranjo C, Du Souich P, Busto U (Eds). *Métodos en farmacología clínica*, pp. 157-197. Organización Panamericana de la Salud, 1992.
39. Montamat SC, Cusack BJ, Vestai RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Eng J Med* 1989;321:303-309.
40. Piraino AJ. Managing medication in the elderly. *Hosp. Practice* 1995;30(6):59-64.