

CAPITULO 3

AJUSTE DE DOSIS DE FARMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

María Cristina Arias Peláez 0000-0003-0206-7375 

Docente, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
maria.arias@ucacue.edu.ec

Gina Heredia Cabrera 0000-0002-3712-7668 

Docente, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
gcherediac@ucacue.edu.ec

María José Vélez 0000-0002-1431-1462 

Docente Titular, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.
mjvelezv@ucacue.edu.ec

I. INTRODUCCIÓN

Combatir las enfermedades usando drogas o sustancias ajenas a nuestro organismo podrían en lugar de contribuir a una solución, causar daño. Los fármacos son administrados en dosis que no dañan el cuerpo, pero si la dosis o cantidad excede un límite tolerado, podría considerarse un veneno como bien indicó Paracelso con su famosa frase: “sólo la dosis hace que algo no sea un veneno”. (1)

Medir las concentraciones de los fármacos lleva a mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos de manera individual tomando en cuenta las variaciones interindividuales de la farmacocinética. Esto implica una correlación mayor entre la concentración del fármaco y la respuesta en el organismo, que entre la dosis-respuesta.(2) Esta medición de la concentración de los fármacos en líquidos biológicos generalmente la sangre, no se realiza para todos los fármacos sino aquellos que presentan un estrecho margen de seguridad y en aquellos pacientes en los que está alterada la excreción del fármaco debido a patologías que conllevan a un mal funcionamiento renal. (2)

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública según el estudio sobre la epidemiología de la enfermedad renal crónica en España (EPIRCE) la prevalencia en adultos mayores de 30 años es 7,25%. La prevalencia aumenta según la edad y la condición de salud, así es del 10% para adultos mayores y en mayores de 60 años, es más del 20%. Tomando en cuenta que patologías como la hipertensión, diabetes aumentan el porcentaje entre 35-40%. (2) Por lo anteriormente citado la ERC se considera el resultado de una serie de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible.

Es especialmente este grupo de pacientes afectados en los que la monitorización de fármacos está muy justificada. (3)

En la presente revisión se abordará de manera general la morfo fisiología renal, para comprender los mecanismos de eliminación de fármacos y las alternativas para llevar a cabo un ajuste adecuado de dosis en pacientes con enfermedad renal.

II. ESTRUCTURA RENAL

Los riñones desde el punto de vista macroscópico son dos órganos ovalados con una medida promedio de 11 ancho x 7 largo x 3 cm de espesor, acompañado con un peso de alrededor de 150 g, esta se localiza en la zona posterior del abdomen a ambos lados de la columna vertebral. (4)

En cada riñón en su cara medial se identifica una muesca, denominada hilio, pasando por esta la vena renal, la arteria renal, así como también el uréter y los vasos linfáticos. Puede observarse la corteza externa y regiones internas de la medula en un corte sagital del riñón.(4)

Las pirámides renales son en forma de cono y representa de 8-10 masas de tejido de la medula, tienen una forma de cono llamadas pirámides renales y va desde el borde entre la corteza hasta terminar en la papila, estas se dividen en cálices mayores y cálices menores, que recogen la orina de los túbulos de cada papila.(4)(5) (figura 1)

La unidad funcional del riñón a nivel microscópico se denomina nefrona. Conteniendo alrededor de 800.000 a 1.000.000 nefronas cada riñón y esta es capaz de formar orina.

Cada nefrona está constituida por el glomérulo cuya función es filtrar el líquido convirtiéndole en orina y está cubierto por la cápsula de Bowman y los capilares glomerulares se ramifican y anastomosan.

Desde los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman circula el líquido filtrado que después discurre hacia el asa de Henle; El asa de Henle está constituida por una rama descendente que son muy fina denominándose segmento fino del asa de Henle y una rama ascendente que se llama segmento grueso en su zona final se localiza la macula densa que es una placa de células epiteliales especializadas. (4)(6)

Las características anatómo-funcionales del riñón se debe destacar la vasculatura, en donde la arteria renal ramifica en arterias interlobulares, las arterias arciformes, las arterias interlobulillares y las arteriolas aferentes. Los capilares glomerulares en los extremos

distales de coalescen para formar la arteriola eferente formando los capilares peritubulares, que rodean a los túbulos renales. (5)(7)

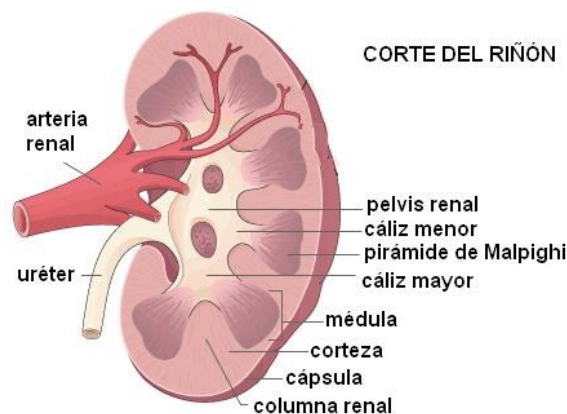


Figura 1 Corte sagital del riñón

Fuente Carracedo J, Ramírez R. Fisiología Renal. Soc Española Nefrol. 2020. Consultado el 02 / 08/ 2020 Disponible en : <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>

III. FISIOLOGIA DEL RIÑÓN

Los riñones son órganos que actúan como filtro de eliminación de ciertos productos metabólicos, eliminan toxinas de la sangre, con una gran importancia en el equilibrio electrolítico, control del líquido extracelular, y del equilibrio ácido-básico, cumplen una función importante en la producción de hormonas como el calcitriol o la eritropoyetina, y en ellos se activan metabolitos como la enzima renina.

La fisiología renal está destinada para mantener un flujo unidireccional de la orina, que inicia su formación en los riñones, luego por los uréteres a la vejiga urinaria para su almacenamiento, y posteriormente pueda ser eliminada a través de la uretra, esto se lleva a cabo por la vascularización de los riñones que reciben el 20 % del gasto cardíaco y la innervación por fibras simpáticas que regulan la liberación de renina, el flujo sanguíneo renal o la reabsorción de Na^+ en las células tubulares.(8)(9)

IV. FILTRADO GLOMERULAR

Los riñones excretan varios productos del catabolismo de las proteínas como la urea, a partir de los ácidos nucleicos excretan el ácido úrico, y derivada de la actividad muscular la creatinina, así como también productos de la degradación de la hemoglobina.

Proceso renal básico: Formación de la orina

La reabsorción tubular y la secreción tubular son procesos que modifican el ultrafiltrado del plasma a nivel del glomérulo y origina la orina.

- La reabsorción tiene como fin el transporte desde la luz tubular de sustancias tales como el agua y solutos hacia los capilares sanguíneos peritubulares.

La secreción tubular transporta sustancias desde los capilares peritubulares hasta los túbulos renales. (6)(10) (Figura 2)

Los riñones procesan una gran cantidad de sangre cada día alrededor de 1200 ml de sangre por minuto, de esta cantidad 650 ml corresponden a plasma sanguíneo y una quinta parte es el filtrado glomerular. Lo que significa que los riñones filtran más de 60 veces el contenido total del plasma sanguíneo cada 24 horas. Diuresis es la cantidad de orina excretada diariamente siendo normal aproximadamente 1,5 litros.

La formación de orina es completada con el proceso de reabsorción y filtración tubular, de esta manera la orina tenga finalmente menos del 1% de la parte líquida filtrada, sin eliminar sustancias que puedan ser útiles como sales, iones y otros metabolitos; y así se evitar una pérdida de líquidos y elementos esenciales derivados del proceso de depuración renal. (9)(11)

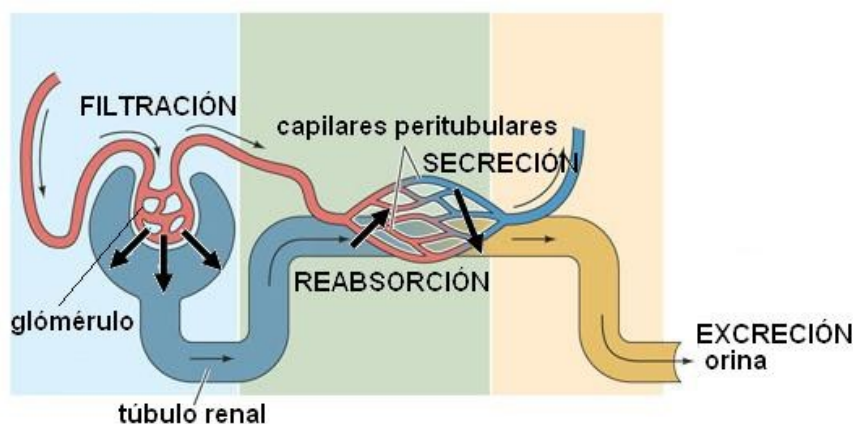


Figura 2. Secreción y Reabsorción Renal

Fuente Carracedo J, Ramírez R. Fisiología Renal. Soc Española Nefrol. 2020. Consultado el 02 / 08/ 2020 Disponible en : <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>

La formación de la orina inicia en la cavidad glomerular, en la que se encuentran las capas: parietal externa de epitelio escamoso simple, y una capa visceral, en la que la red capilar vascular y las estructuras glomerulares forman una unidad funcional gracias a la actividad de células epiteliales ramificadas llamadas podocitos. (11)

El proceso pasivo sin gasto de energía es lo que se caracteriza la filtración glomerular, la presión hidrostática de la arteria aferente lleva a la sangre hacia la membrana de filtración glomerular que actúa como una barrera evitando el paso al túbulo renal generando un “ultra filtrado” cuya composición es agua y pequeños elementos que circulan

en la sangre. Para esto la membrana de filtración tiene poros capilares que por su tamaño impide el paso de células o de proteínas.

La Membrana basal que se encuentra constituida por colágeno de tipo IV y V, glicoproteínas, y proteoglicanos, esto hace que se carguen de manera electro-negativa, y así repele pequeñas proteínas y otros elementos cargados negativamente que atravesaron los poros capilares. (11)(12)(13)

La Membrana podocitaria consta de podocitos que son células polarizadas tienen un citoplasma aplanado, que emite prolongaciones con forma de “pies interdigitados” que rodea la lámina basal del endotelio, estos pies se unen con otros “pies” de podocitos vecinos por medio de complejos moleculares formando lo que se denomina diafragmas de ranura, por donde atraviesan moléculas de menor tamaño y ciertos elementos líquidos que atraviesan la estructura glomerular hacia el túbulo.

Las moléculas de menos de 3nm resultantes del proceso de filtración glomerular, como desechos nitrogenados, agua, aminoácidos, glucosa, atraviesan este filtro; mientras que proteínas y oligoelementos que son moléculas cargadas eléctricamente permanecerán en la sangre.(11)

Tasa de filtración glomerular

La tasa de filtración glomerular es la cantidad de filtrado que se forma en los corpúsculos renales de cada una de los riñones por unidad de tiempo (minuto) que va de 125 ml/min, en hombres, y alrededor de 105 ml/min, en mujeres.

La Tasa de filtración glomerular depende de tres condicionantes básicamente:

- La presión hidrostática sanguínea en los capilares glomerulares (55 mm Hg)
- La presión hidrostática capsular ejercida contra la membrana de filtración por el líquido que ha penetrado en el espacio capsular (15 mm Hg)
- La presión osmótica coloidal de la sangre (10 mm Hg), mantener esta presión estable garantiza que sea continuo y eficaz el filtrado glomerular. (6)(12)

V. SECRECION Y REABSORCION

El plasma sanguíneo es filtrado en su totalidad aproximadamente cada 22 min, lo que indica que 180 L/ día de plasma es filtrado por los riñones. A pesar de eso el volumen de orina en 24 horas es menor a 1,5 litros de los cuales el 95 % es agua y el 5% son sustancias de desecho.

El ultra filtrado glomerular es modificado para que el agua y ciertos oligoelementos filtrados puedan ser reabsorbidos y reutilizados cuando son transportados a los capilares peritubulares.

Los productos reabsorbidos y productos secretados, tienen dos caminos: La vía transcelular y la vía paracelular por medio de transporte pasivo como difusión facilitada, osmosis y difusión simple, y utilizan también transporte activo tanto primario como secundario que utilizan la energía metabólica, en contra del gradiente electroquímico o por medio de un transportador específico.

Es así que los nutrientes orgánicos mantienen las concentraciones plasmáticas dentro del rango referencial como en el caso de la glucosa. el 90 % de agua y cloruro de sodio son reabsorbidos en el túbulo, y también el 70% del potasio y el 80% del bicarbonato.

Por mecanismos de ajuste en las regiones terminales del túbulo existe la reabsorción de Na^+ y agua que permiten regular la cantidad de elementos reabsorbidos según las necesidades hídricas de cada organismo; y en la región proximal el 65% de Na^+ es reabsorbido y conjuntamente con aminoácidos, agua y glucosa. El proceso de reabsorción y secreción de sustancias se da por medio de tres mecanismos.

1. Reabsorción y Secreción Túbulo Contorneado Proximal

En el túbulo contorneado proximal tiene la finalidad de reabsorben el 70 % del agua, sodio, cloruro, glucosa en casi su totalidad, aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y otros solutos filtrados.

La reabsorción se da por la presencia de la bomba de Na^+/K^+ en la superficie basolateral del epitelio, y el agua se reabsorbe por un gradiente osmótico. Las células del túbulo contorneado proximal también secretan aniones y cationes orgánicos, como la adrenalina, ácido úrico y oxalatos (endógenos) y morfina penicilina y atropina (exógenos).(11)(12)(11)(14)

2. Reabsorción y Secreción Asa de Henle

Cerca de un 15% del agua filtrada se reabsorbe en la rama ascendente gruesa, también la presencia de la bomba de Na^+/K^+ que genera un gradiente de sodio permitiendo la reabsorción del sodio que va acoplada con el transporte de cloruro y potasio.

Por un proceso de difusión es reabsorbido el cloruro y el potasio regresa a favor de gradiente de concentración, por otro lado, la acumulación de iones positivos genera una diferencia de potencial que impulsa la reabsorción de calcio, calcio y magnesio (11)(6)(15)

3. Reabsorción y Secreción Túbulo Contorneado Distal y Túbulo Colector

En el nefrón distal consta de dos clases de células: las células principales y las células intercalares. En las células intercalares es en donde regulan el equilibrio ácido-base, cuando el medio interno se torna ácido secreta protones, o si es alcalina secreta bien bicarbonato.

En las células principales se reabsorben sodio por la superficie apical por medio de canales epiteliales de sodio y secretan potasio siguiendo la gradiente de concentración y dirigido por cargas negativas. (11)(10)(15)

VI. ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

La mayoría de los fármacos se eliminan principalmente por vía renal, sin embargo, existen otras vías de excreción como el sudor, heces, leche materna, así como compuestos volátiles que pueden ser eliminados por los pulmones a través del aire espirado y en ciertos casos la excreción también se puede efectuar de manera antinatural, como en la diálisis peritoneal y la hemodiálisis.

Ciertos fármacos se eliminan sin modificaciones en sus moléculas y otros como metabolitos producto de la biotransformación que estos pueden sufrir; teniendo en cuenta que los fármacos de naturaleza polar se excretarán con mayor facilidad por estas vías en comparación con los fármacos no polares (liposolubles), para lo cual estos últimos deben metabolizarse o convertirse en moléculas polares para facilitar su eliminación. (16,17)

En esta revisión nos centraremos en la eliminación renal o aclaramiento renal.

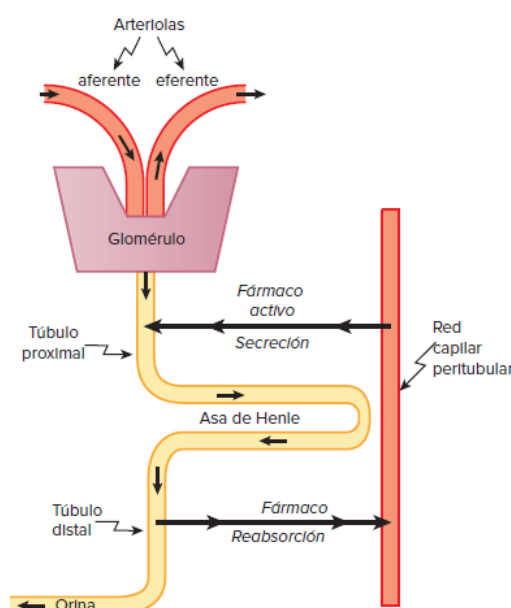


Figura 3 Manejo Renal de los Fármacos

Los fármacos de la sangre se pueden filtrar en el glomérulo renal, secretarse en el túbulo

proximal, reabsorberse del líquido tubular distal y regresar a la circulación sistémica y colectarse en la orina.

Fuente: (18)

La función renal tiene como objetivo la producción y excreción de orina, en la que se eliminan del organismo sustancias, entre ellas fármacos y sus metabolitos, principalmente de naturaleza polar, es decir hidrosolubles; esto se da mediante tres mecanismos distintos: filtración glomerular, secreción y reabsorción tubular como muestra la Figura 5.

La cantidad de fármaco que ingresa la luz tubular depende de la tasa de filtración glomerular, así como del grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas; sólo se filtra el fármaco no unido; aunque en la secreción tubular activa mediada por transportador puede favorecer la secreción de fármaco; este también puede reabsorberse y regresar a la circulación sistémica, dicha reabsorción pasiva depende del pH especialmente la excreción de fármacos ácidos y básicos. (4) Es así que la elevación del pH de la orina por la administración de NaHCO_3 incrementa el grado de ionización de fármacos ácidos como los barbitúricos y aspirina de tal forma que se incrementa su excreción. Este mecanismo se utiliza normalmente en el tratamiento de intoxicación farmacológica, en donde la excreción de algunos medicamentos puede acelerarse mediante una adecuada alcalinización o acidificación de la orina. (3,4)

La mayoría de fármacos empleados en terapéutica se movilizan entre los distintos compartimentos obedeciendo a una cinética de primer orden que depende de la dosis del mismo, por tanto, a mayor dosis del fármaco, mayor concentración plasmática y por ende la tasa de eliminación también será mayor.

En el caso de drogas que son administradas por vía intravascular (corriente circulatoria) obedecen a cinética de orden cero, es decir cuando la velocidad del proceso es constante, independiente de la concentración del fármaco administrado (dosis) como por ejemplo: fenitoína, ácido acetilsalicílico, teofilina, aciclovir, gabapentina, rifampicina, propranolol, ácido valproico, carbamazepina y verapamilo.

Es importante además considerar ciertas condiciones fisiopatológicas que pueden afectar los procesos farmacocinéticos y por lo tanto a la eliminación como: embarazo, quemaduras graves, hipotermia y acidosis metabólica, entre otros.

Otros factores que dan lugar a una cinética no lineal en los procesos farmacocinéticos son:

- Saturación de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas (cambios en

la fracción libre filtrada en los glomérulos)

- Saturación de la secreción tubular activa
- Saturación de reabsorción tubular activa
- Variación del pH urinario
- Variación de la diuresis
- Variación del flujo sanguíneo renal
- Saturación de la excreción biliar
- Nefrotoxicidad (19)

Es así como durante el tratamiento farmacológico en pacientes con patologías que cursan con afectación de la función renal, al ser esta la principal vía de eliminación; las concentraciones plasmáticas de los fármacos pueden incrementarse llegando a niveles tóxicos por lo que es importante evaluar el funcionamiento renal con la finalidad de realizar un ajuste de dosis efectivo que garantice concentraciones terapéuticas del mismo. Hay que tener en cuenta además que en los recién nacidos y prematuros, la filtración glomerular y el flujo de plasma renal es menor (30% – 40%) comparado con el adulto en el cual hay un deterioro de la función renal de aproximadamente 1% por año, es así como en la ancianidad la excreción renal de fármacos también se ve modificada por reducción del número de nefronas funcionales y el flujo sanguíneo renal. (18,19)

VII. PRUEBAS PARA EVALUAR LA FUNCIÓN RENAL

El funcionamiento renal puede ser evaluado mediante pruebas de laboratorio, si es necesario un ajuste de dosis este se hará basándose en el grado o nivel de deterioro del funcionamiento renal sobre todo de la filtración glomerular.

Las pruebas que permite evaluar de manera general la función renal son:

- Urea sérica
- Creatinina sérica y Depuración de creatinina
- Proteinuria
- Examen General de Orina

De estas pruebas la urea y sobre todo creatinina evalúan la filtración glomerular, mientras que un examen de orina valora el funcionamiento tubular. (20)

Urea Sérica.

La urea es el producto final del catabolismo de las proteínas y se elimina principalmente por vía renal y es reabsorbida en gran porcentaje a nivel de los túbulos. Su valor referencial plasmático es de 10 a 40 mg/dl, se puede expresar además como BUN

(nitrógeno ureico) cuyo valor referencial es de 8 a 25 mg/dl. Si bien las concentraciones plasmáticas se elevan en insuficiencia renal, también puede verse alterada por otras causas renales dependientes del flujo urinario y extra renales como el incremento de las proteínas en la dieta; es por esto que para una correcta evaluación de la función glomerular debe valorarse conjuntamente con los niveles de creatinina. (20,21)

Creatinina Sérica.

Este metabolito es producto del catabolismo de la creatina muscular, se elimina casi exclusivamente por secreción glomerular (90%), y a diferencia de la urea no se reabsorbe, por lo tanto, su aclaramiento renal es una medida de la velocidad de la filtración glomerular. Las concentraciones plasmáticas oscilan entre 0,5 y 1,3 mg/dl en el varón y entre 0,3 y 1,1 mg/dl en la mujer. Incrementos séricos se deben a: insuficiencia renal pre renal (con aumento menos intenso que la urea), en la insuficiencia renal parenquimatosa y post renal, (aumento paralelo al de la urea). Entre las causas no renales están condiciones que generen grandes cantidades de creatinfosfocinasa (CPK): traumatismos masivos, enfermedades musculares degenerativas y rhabdomiolisis.(19,21)

Si bien la Creatinina es un buen marcador de la función glomerular, al existir causas extra renales y al elevarse cuando ya se ha perdido más del 50% de la función renal, se recomienda determinar la velocidad de depuración de creatinina como parámetro más específico.

Depuración de creatinina (clearance) y Filtrado Glomerular

La Depuración o clearance es la velocidad con la que el riñón filtra la creatinina plasmática, para calcularlo se requiere determinar: concentración sérica de creatinina, concentración urinaria de creatinina y el volumen de orina de 24 horas y aplicar la siguiente ecuación:

$$\text{Clearance de Cr} = \frac{C \text{ Cr suero} \times \text{volumen urinario minuto}}{C \text{ Cr orina}}$$

El aclaramiento normal es 100 - 120 ml/min. (21)

La mayor parte de la creatinina se elimina por filtración glomerular (90%), pero también es secretada por los túbulos renales (10%); si la concentración de creatinina en plasma se incrementa, la secreción tubular también lo hará, por lo que, en una insuficiencia renal avanzada, el CCr será superior al filtrado glomerular. Por esta razón así como por la dificultad de obtener una muestra adecuada de orina de 24 horas, se recomienda calcular el

Filtrado glomerular, el mismo que se detalla a continuación (22).

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) es el mejor indicador de la capacidad de filtración del glomérulo y de manera general para evaluar el funcionamiento renal, complementado con la determinación de creatinina, por lo que las guías de práctica médica recomiendan su valoración. El cálculo de la TFG se realiza a través de ecuaciones basadas en la creatinina sérica y otras variables como edad, sexo y masa corporal entre otras (23).

Las ecuaciones que permiten valorar el FG son las siguientes:

- **MRDF – 4 (Modification of Diet in Renal Disease)**

$$FG \text{ estimado} = 186 \\ * (Cr_s)^{-1.154} \times (edad)^{0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \\ \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

Ecuación que considera cuatro variables (MDRD-4) para estimar la TFG, creatinina sérica, edad, sexo y raza; los resultados se expresan en mililitros por minuto por 1,73 m2, por lo que se requiere calcular el área corporal para obtener TFG. (20,24)

Sin embargo, factores como la población origen con la que fue generada la ecuación y los problemas de falta de estandarización de la medida de creatinina sérica generan limitaciones en su aplicabilidad. (25)

- **CG (Crockcroft – Gault)**

$$Aclaramiento \text{ de } Cr \text{ estimada} = \frac{(140 - edad) \times peso}{72 \times Cr \text{ suero}} \times (0,85 \text{ si mujer})$$

Esta fórmula estima el aclaramiento de Creatinina, es usada ampliamente sin embargo tiene limitaciones por la falta de estandarización para la determinación de creatinina. (13,20)

- **CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)**

Esta nueva ecuación publicada en el 2010 para estimar el filtrado glomerular considerando variables como: creatinina sérica, edad, sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. Figura 2.

El estudio realizado por R. Montañés Bermúdez (2010), demostró que la ecuación de CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD en especial para valores de FG superior a 60 ml/min/1,73 m2 en un grupo de 3.896 individuos.(25)

Tabla 1. Fórmulas para cálculo de FG por CKD – EPI

Etnia Negra
Mujeres:
▪ Si creatinina ≤ 62 : FG estimado = $166 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-0,329}] \times 0,993^{edad}$
▪ Si creatinina > 62 : FG estimado = $166 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$
Hombres:
▪ Si creatinina ≤ 80 : FG estimado = $163 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-0,411}] \times 0,993^{edad}$
▪ Si creatinina > 80 : FG estimado = $163 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$
Etnia blanca y otras
Mujeres:
▪ Si creatinina ≤ 62 : FG estimado = $144 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-0,329}] \times 0,993^{edad}$
▪ Si creatinina > 62 : FG estimado = $144 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$
Hombres:
▪ Si creatinina ≤ 80 : FG estimado = $141 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-0,411}] \times 0,993^{edad}$
▪ Si creatinina > 80 : FG estimado = $141 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$

Fuente: (25)

VIII. FACTORES FISIOPATOLOGICOS QUE MODIFICAN LA EXCRESIÓN RENAL

Algunos factores fisiopatológicos que alteran la función renal inciden de manera notoria en la terapéutica del paciente ya que la alteración de la farmacocinética de un principio activo puede llevar así mismo a cambios en la concentración plasmática y tisular. Todo este proceso de falla renal lleva a la justificación de realizar una monitorización del fármaco para realizar un ajuste en su posología.(1)

Dentro de los factores fisiopatológicos que modifican la excreción renal están condiciones no modificables como la edad, el sexo, raza, bajo peso al nacer. Patologías que de forma directa o indirecta pueden provocar daño renal como la diabetes, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, hiperuricemia, hipoalbuminemia, enfermedad cardiovascular. (26)

La insuficiencia renal implica la acumulación de líquidos, electrolitos y deshechos entre ellos los que provienen del metabolismo de los fármacos, en el cuerpo. El evaluar la función renal por medio de la cuantificación de la tasa de filtración glomerular a través del aclaramiento de la creatinina, nos permite conocer el grado de insuficiencia renal. (1)

El Documento de Consenso sobre Enfermedad Renal define la Enfermedad Renal Crónica (ERC) como un conjunto de patologías heterogéneas relacionadas que afectan a la estructura y la función renal. Además, considera ERC como la presencia de, durante al menos 3 meses, un filtrado glomerular (FG) menor de 60ml/min/1,73m² o la presencia de lesión renal (alteraciones histológicas en la biopsia renal), entendiendo como lesión renal a las alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo- intersticial) o la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario,

alteraciones hidroelectrolíticas. (27)

El manejo de este tipo de pacientes con insuficiencia renal en cuanto a la terapia, consiste en evitar principalmente la nefrotoxicidad a través del ajuste de dosis de fármacos de acuerdo al grado de fallo renal. (26)

IX. MONITORIZACION DE FARMACOS

El controlar la cantidad efectiva o la dosis adecuada es una actividad que está realizada a través de la monitorización de fármacos. Este procedimiento lleva por objeto el optimizar la terapia farmacológica y maximizar los resultados clínicos. Esta monitorización con mayor frecuencia se ha venido realizando con fármacos cuyo estrecho índice de efectividad o seguridad pone en riesgo la vida de las personas ya sea por la ineficacia o por la posible toxicidad. En cuanto a antibióticos que generalmente tienen un amplio margen de seguridad hay que tomar en cuenta aspectos importantes del paciente como lo es la obesidad, edad, patologías como la insuficiencia renal, etc.

Además, la resistencia bacteriana incluye en la práctica médica la utilización de fármacos que posiblemente puedan afectar al paciente. La población de adultos mayores (65 años) representa un grupo en el que la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos cambia debido a la edad, estado nutricional y aclaramiento renal reducido. (3) No obstante, considerando los factores inherentes al paciente con enfermedad renal crónica (ERC), los antimicrobianos tienen menor posibilidad de ser prescritos de manera errónea, dado que en estos pacientes es necesario el ajuste de dosis según índice de filtración glomerular. (28)

La monitorización de fármacos orienta a una individualización terapéutica ya que las posibilidades o aplicaciones de la farmacocinética clínica dependen de cada paciente, sin embargo, se consideran importantes tres que son: los regímenes de dosificación, la información y la consulta ante problemas terapéuticos. (2)

X. CONTROL TERAPEUTICO DE FARMACOS Y AJUSTE DE DOSIS

Los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos PK/PD del fármaco son predictores de eficacia clínica y junto con las características fisiológicas o clínicas del paciente, la indicación terapéutica y el uso simultáneo de otros medicamentos, permiten realizar un diseño inicial de la posología en pacientes concretos. Sin embargo, existen factores que influyen en la individualización farmacológica ya que se considera un individuo prototipo de la población y debido a eso se requiere un reajuste del régimen propuesto a

través del seguimiento de la respuesta en el paciente o a través de la determinación de la concentración plasmática en el mismo.

A través de las curvas dosis-respuesta y dosis-toxicidad en fármacos con amplio índice terapéutico en donde estas curvas están separadas y se identifican claramente las zonas con las dosis óptimas sin riesgos que pueden ser utilizadas en la mayoría de los pacientes, en algunos fármacos la situación es diferente ya que estas curvas se aproximan y varían de un individuo a otro por lo que se hace evidente un ajuste de dosis o una individualización de la posología.

Las diferentes respuestas que se presentan en pacientes luego de la administración de un mismo medicamento, en la misma forma farmacéutica permite a través de la cuantificación de los fármacos en muestras biológicas entender la variación interindividual así como que hay una estrecha relación entre la respuesta y la concentración del fármaco antes que con las dosis administradas.

El objetivo final de la monitorización de fármacos consiste en hallar un equilibrio entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad a través del ajuste o individualización de dosis dirigido por los análisis de concentración plasmática y todo ello de acuerdo a las necesidades del paciente individual junto al perfil PK/PD.

El ajuste de dosis es necesario para evitar el riesgo de incremento de toxicidad, para lo cual debe cumplirse el postulado farmacológico que indica que el nivel alcanzado de una droga en un paciente con enfermedad renal, deber ser el mismo que el de un paciente con una función renal normal. Solo el 5% de los fármacos disponibles en el entorno hospitalario, están sujetos a monitorización. (1)

El ajuste de dosis especialmente con los antimicrobianos debe realizarse en base al deterioro del filtrado glomerular, y según eso no se deben elegir sustancias nefrotóxicas como los los aminoglucósidos. (26)

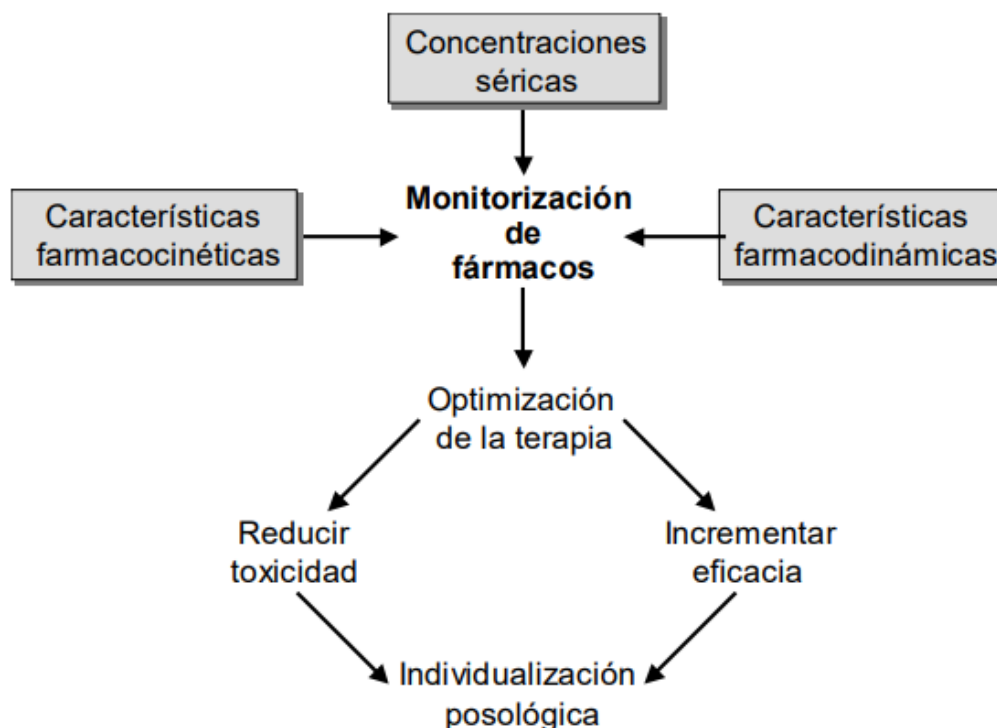


Figura 4 Representación Esquemática del concepto de monitorización

Fuente: (2)

XI. FARMACOS SOMETIDOS A CONTROL TERAPEUTICO

Para monitorizar un fármaco, éste debe tener algunas características como son una alta variabilidad interindividual como en el caso de los antirretrovirales y la fenitoína; una estrecha distancia terapéutica como la digoxina; una correlación entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico como los anticonvulsivantes.

Sin embargo, hay otras características a tomar en cuenta para el momento de monitorizar un fármaco como por ejemplo factores genéticos, dificultad de evaluar el efecto farmacológico con inmunosupresores, la toxicidad del fármaco como la ciclosporina y aminoglucósidos. La condición del paciente tanto fisiológica como patológica como en la insuficiencia renal debe obligatoriamente llevar de la mano el seguimiento del tratamiento a través de la monitorización de los fármacos.

Según lo mencionado anteriormente la monitorización de fármacos no se justifica para todos ellos ni para todos los pacientes ni circunstancias. Un alto margen de seguridad farmacológica permite incrementar paulatinamente las dosis para obtener máxima eficacia y con un mínimo riesgo de toxicidad. Medidas de observación clínica como la eficacia terapéutica en el alivio del dolor, o el control de la presión arterial, no necesitan del uso de la monitorización o determinación plasmática del medicamento pues son fácilmente

medibles. En cuanto a concentraciones de fármacos que no muestran una relación previsible y continua con la intensidad y duración de los efectos farmacológicos tampoco son justificables para ser medidos. (2)

La Vancomicina y los aminoglucósidos son los fármacos que más frecuentemente se encuentran en la clínica. Sin embargo, los betalactámicos, macrólidos, quinolonas y carbapenémicos que representan el desarrollo que han tenido los antimicrobianos y a pesar de presentar notables perfiles de eficacia y seguridad, hace que la monitorización terapéutica en pacientes con enfermedad renal por ejemplo, sea necesaria. (27)

Hay que considerar que en determinadas circunstancias la monitorización de fármacos no habitualmente monitorizados se justifica por ejemplo en intoxicación con paracetamol, salicilatos utilizados en dosis altas o cafeína en el tratamiento de la apnea neonatal.(2)

Tabla 2 Indicaciones generales de la monitorización

Indicaciones generales de la monitorización
1. Necesidad de individualización posológica
2. Sospecha de falta de adherencia al tratamiento
3. Ausencia o insuficiente respuesta
4. Necesidad de garantizar seguridad o eficacia
5. Presencia de efectos adversos
6. Sospecha de sobredosificación
7. Presencia, sospecha o riesgo de interacciones
8. Factores fisiopatológicos relevantes que afectan al comportamiento PK/PD
9. Genotipos que influyen significativamente en el perfil PK
10. Prevención de recaídas o tratamientos profilácticos

Fuente: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica; Servicio de Farmacia. Hospital de Salamanca (2)

Tabla 3 Requisitos de información necesarios en monitorización

Requisitos de información necesarios en monitorización
Características del paciente ▪ Datos demográficos: edad, sexo, peso, talla ▪ Datos clínicos y/o analíticos: patologías subyacentes, funcionalismo, etc. ▪ Otras características: procedencia, servicio, hábitos, nutrición, embarazo
Características de su enfermedad ▪ Enfermedad de base ▪ Motivo concreto por el que se administra el fármaco ▪ Estado clínico del paciente ▪ Respuesta al tratamiento
Características del tratamiento ▪ Fármaco a monitorizar, preparado comercial, vía de administración ▪ Historia de dosificación actual y previa: fechas, dosis, intervalos ▪ Medicación concomitante
Condiciones de muestreo ▪ Tipos de muestra: sangre, suero, plasma, orina, etc. ▪ Tiempos de muestreo: fecha(s), hora(s)

▪ Lugar y modo de obtención
Objetivo de la monitorización ▪ Individualización posológica ▪ Sospecha de toxicidad ▪ Fracaso terapéutico ▪ Sospecha de incumplimiento ▪ Control periódico
Factores que pueden alterar la interpretación ▪ Fármacos y/o patologías asociadas ▪ Otros: presencia de metabolitos, interacciones, interferencias analíticas

Fuente: (2)

XII. AJUSTE DE DOSIS EN PATOLOGÍAS RENALES

Según un estudio realizado en España uno de cada 3 pacientes mayores de 65 años poli medicados, presentaban unos valores de Filtrado Glomerular estimado (FG) < 60 ml/min/1,73 m² y en esos pacientes se observó que uno o dos de sus medicamentos necesitaban ajuste de dosis o intervención. (29)

Por esta razón el grupo de docencia e investigación en Farmacia Práctica de la Universidad de Barcelona junto con la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) firmaron un convenio con el objetivo de desarrollar una herramienta práctica para impulsar el uso seguro de los medicamentos en función del FG de cada paciente.

Esta herramienta se consolidó en una «Guía de consenso para el uso de medicamentos en insuficiencia renal» a la cual se puede acceder realizando primero un registro para activar la cuenta. Luego esta herramienta permite introducir los datos en lo que se refiere al fármaco a utilizar y el valor del Filtrado glomerular estimado. Según estos valores introducidos los resultados indicarán si el fármaco es seguro, debe ser usado con precaución o si está contraindicado, señalado esto con un código de colores verde, amarillo y rojo respectivamente. Así mismo esta guía permite a través de una calculadora obtener los datos del filtrado glomerular. SE puede acceder a esta guía a través del link siguiente <http://www.ub.edu/medicamentoseninsuficienciarenal/>

Los autores consideran que esta herramienta puede ser una pieza de gran utilidad para los médicos de atención primaria en el momento de la prescripción de medicamentos a pacientes con insuficiencia renal además que constantemente esta guía se está actualizando, es interactiva y está disponible en español.

XIII. AJUSTE DE DOSIS DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON FALLA RENAL

Las siguientes tablas nos indican los fármacos que necesitan un ajuste de dosis en pacientes con falla renal.

Tabla 4 Ajuste de antimicrobianos en falla renal

Antimicrobiano	Ajuste de dosis de según clearance de creatinina
Aciclovir	10-50 ml/min: 5-10 mg/kg c/12-24h. <10 ml/min: 2,5-6,25 mg/kg/día.
Ampicilina	30-50 ml/min: 1-2 g c/ 6-8h. 10-30 ml/min: 1-2 g c/ 8-12h. <10 ml/min: 1-2 g c/ 12h.
Ampicilina/Sulbactam	10-50 ml/min: 2g (Ampicilina) c/8-12h. <10 ml/min: 2g (Ampicilina) c/24h.
Amikacina ^{*/-/-}	<50 m/min: 15ml/kg c/ 48-72 h (verificar nivel predosis sea < 1-2)
Cefazolina	10-50 m/min: 1-2 g c/12 h. <10 m/min: 1-2 g c/24 h.
Cefepime	30-60 ml/min: 2 g c/12 h. 10-29 ml/min: 2 g c/24 h. <10 ml/min: 1 g c/24 h.
Cetotaxima	10-50 ml/min: 2 g c/12-24 h. <10 ml/min: 2 g c/24 h.
Ceftazidina	10-50 ml/min: 2 g c/12-24 h. <10 ml/min: 2 g c/24-48 h.
Ceftazidina-Abibactam	30-50 ml/min: 1 g (ceftazidima) c/8h. 16-30 ml/min: 1 g (ceftazidima) c/12h. 6-15 ml/min: 1 g (ceftazidima) c/24h. <5 ml/min: 1 g (ceftazidima) c/48h.
Ciprofloxacino	30-50 ml/min: 400 mg c/12h. <30 ml/min: 400 mg c/24h.
Colistin ^{*/-/-}	30-50 ml/min: Carga 9 MUI, seguido de 2 MUI c/8h. 10-30 ml/min: Carga 6 MUI, seguido de 2 MUI c/12h. <10 ml/min: Carga 6 MUI, seguido de 1,5 MUI c/24-36h.
Cotrimoxazol	10-30 ml/min: 5-10 mg/kg/día (fraccionado cada 12h). <10 ml/min: 5-10 mg/kg/día (fraccionado cada 24h).
Daptomicina	<30 ml/min: 8-12 mg/kg c/48h.
Ertapenem	<30 ml/min: 500 mg c/24h.
Fluconazol	<50 ml/min: Reducir un 50% de la dosis diaria.
Gancilovir	50-70 ml/min: Inducción 2,5 mg/kg c/12h; mantención: 2,5 – 5 mg/kg 25-50 ml/min: Inducción 2,5 mg/kg c/24h; mantención: 0,625-1,25 10-24 ml/min: Inducción 1,25 mg/kg c/12h; mantención: 0,625-1,2
Gentamicina*	10-50 ml/min: 7mg/kg c/14-48h. Guiar con valle menor a 2 ug/ml <10 ml/min: 7mg/kg c/48-72h. Guiar con valle menor a 2 ug/ml
Imipenem	30-60 ml/min: 500 mg c/8h. <30 ml/min: 500 mg c/12h.
Levofloxacino	20-50 ml/min: 750 mg c/48h. <20 ml/min: 750 mg primera dosis y luego 500 mg c/48h.
Meropenem	25-50 ml/min: 1-2 g c/12h. 10-25 ml/min: 500-1000 mg c/12h. <10 ml/min: 500-1000 mg c/24h.
Piperacilina/Tazobactam	20-40 ml/min: 2 g (piperacilina) c/6h. <20 ml/min: 2 g (piperacilina) c/8h.
Vancomicina ^{*/-/-}	20-50 ml/min: 15-20 mg/kg c/12-24h. <20 ml/min: 15-20 mg/kg c/24-48h.

Fuente: (30)

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berrozpe JD, Lanao M. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética [Internet]. J Chem Inf Model. 2013;Vol. 1:167–175 p.
2. Hurlé A, García M. Introduccion a la monitorización y nuevas perspectivas.
3. Molnar AO, Bota S, Jeyakumar N, McArthur E, Battistella M, Garg AX, et al. Potentially inappropriate prescribing in older adults with advanced chronic kidney disease. PLoS One. 2020;15(8 August):1–16.
4. Verduzco J. Sistema urinario anatomía y fisiología . Univ Politec del Bicenten. 2020;1(3).
5. Eaton DC, Pooler JP. Funciones, procesos básicos y anatomía renales. In: Fisiología médica Un enfoque por aparatos y sistemas. 2015.
6. Douglas C. Eaton, John P. Pooler. Fisiologia renal de varner . Sexta edic. México: 2006; 2006.
7. John Hall. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13 Edición. Elsevier ; 2016.
8. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. Función renal y micción. In: Ganong Fisiología médica, 26a. 2020.
9. Boubred F. Funciones renales y homeostasis. EMC - Pediatría. 2012;47(1).
10. G RH, MB D. Renal Pathophysiology, the essentials; ; 2010;Tercera Ed:1–378.
11. Carracedo J, Ramírez R. Fisiología Renal. Soc Española Nefrol. 2020;
12. Cavilla MV. Procesos renales en la formación de orina: Reabsorción y Secreción tubular. Nefrología. 2010;5(1).
13. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, Esteve-Pastor MA, Quintana-Giner M, Véliz-Martínez A, et al. Disparities in the estimation of glomerular filtration rate according to cockcroft-gault, modification of diet in renal disease-4, and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations and relation with outcomes in patients with acute coronary s. J Am Heart Assoc. 2018;7(9).
14. Itziar Castaño Bilbaoa M. FSRG-FN. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. NefroPlus . 2009;Vol. 2.:1–62.
15. Bautista-Florez N, Vega-González KM, Figueroa-Cabrera AN, Ramos-Castaneda JA. Asociación entre obesidad y tasa de filtración glomerular en población con

- hipertensión arterial. *Enfermería Nefrológica*. 2021;24(1).
16. Dorce VAC, DeLucía R, Oliveira Fihlo RM. *Farmacología integrada* [Internet]. 2da ed. Rio de Janeiro; 2004. 67–80 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=6K9xDwAAQBAJ&pg=PA96&hl=es&source=gbs_toc_r#v=onepage&q&f=false
 17. Scientists P. *Essential Pharmacokinetics*. Essential Pharmacokinetics. 2015.
 18. Brunton, Laurence; Hilal Dandan, Randa; Knollman B. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica* [Internet]. 13th ed. McGraw-Hill, editor. Goodman & Gilman *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 2019. 882–905 p. Disponible en: file:///C:/Users/HP/Downloads/Las_bases_farmacologicas_de_La_TeraPEUTi.pdf
 19. Storpirtis S, Nella Gai M, Rossi de Campos D, Goncalvez JE. *Farmacocinética Básica e Aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. 241 p.
 20. Ruiz Reyes G, Ruiz Arguelles A. *Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio* [Internet]. 2017. p. XXVI, 369 pàgines. Disponible en: http://cataleg.ub.edu/record=b2213679~S1*cat
 21. Prieto Valtueña JM. *La Clínica y el Laboratorio*, Alfonso Balcells. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2006. 904 p.
 22. Con LOSE, Renal I. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2007;
 23. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Heal Pharm*. 2009;66(7):642–8.
 24. Borrego Utiel FJ, Ramírez Navarro AM, de la Rosa RE, Bravo Soto JA. Comparison of MDRD equations and the old equations CKD-EPI against new equations CKD-EPI in patients with kidney transplantation when used ⁵¹Cr-EDTA to measure glomerular filtration. *Nefrologia* [Internet]. 2020;40(1):53–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.02.001>
 25. Bermúdez RM, Sanjuán JB, Samper AO, Castán JAB, García SG. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrologia*. 2012;32(2):273–4.
 26. Espinosa M. *Enfermedad renal*. *Gac Med Mex* [Internet]. 2016;1:152.
 27. García M, Carratala Munuera C. Errores de medicación en pacientes con insuficiencia renal. *Máster Univ Investig en Aten*. 2018;
 28. Lancis IF, Eidi N, Castelnau S. El fracaso terapéutico de los antimicrobianos en la

- Hemodiálisis Therapeutic Failure of Antimicrobials in Hemodialysis. 2020;2–5.
29. March Pujol MA, Vía Sosa MÀ, Travé Mercadé P, Martínez-Castelao A. Desarrollo de la «Guía de consenso para el uso de medicamentos en insuficiencia renal». Aten Primaria. 2017;49(9):558–60.
 30. Interna. SCM. Division de farmacia clinica scdmi. ajuste de dosis de medicamentos en poblaciones especiales. 2017;3–10.