

# MANUAL DE FÁRMACO-NEFROLOGÍA

Autores: Dr. C. Carlos Gutiérrez<sup>1</sup>, Dra Inés Castro González<sup>2</sup>, Lic. Katia Arocha<sup>3</sup>, Dra. Thalia Gómez<sup>1</sup>, Dr. Giannis Velázquez<sup>1</sup>, Dr. Eduardo Prieto<sup>1</sup>, Dra. Janete Treto<sup>1</sup>, Dra. Daymiris Méndez<sup>1</sup>, Dra. SaylÍ Álvarez<sup>1</sup>, Dra. Sandra Arencibia<sup>1</sup>, Dr. C. Julio Valdivia<sup>1</sup>, Dr. Ernesto Delgado<sup>1</sup>.

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ

<sup>1</sup> Especialistas y residentes de Nefrología, CIMEQ.

<sup>2</sup> Doctora en Medicina. Especialidad Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología UCM Victoria de Girón.

<sup>3</sup> Licenciada en Farmacología. CIMEQ.

## ÍNDICE

<b>ANTIMICROBIANOS</b> .....	<b>2</b>
<b>RESPUESTAS ANTIMICROBIANOS</b> .....	<b>3</b>
<b>ANESTESIA Y ALIVIO DEL DOLOR</b> .....	<b>8</b>
<b>RESPUESTAS ANESTESIA Y ALIVIO DEL DOLOR</b> .....	<b>8</b>
<b>SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. (SNA)</b> .....	<b>10</b>
<b>RESPUESTAS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO</b> .....	<b>10</b>
<b>ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES</b> .....	<b>14</b>
<b>RESPUESTAS DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES</b> .....	<b>15</b>
<b>DIURÉTICOS</b> .....	<b>16</b>
<b>RESPUESTAS DE DIURÉTICOS</b> .....	<b>16</b>
<b>MEDICAMENTOS HIPOTENSORES</b> .....	<b>19</b>
<b>RESPUESTAS A MEDICAMENTOS HIPOTENSORES</b> .....	<b>19</b>
<b>DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>23</b>
<b>RESPUESTAS SOBRE LA DIABETES MELLITUS</b> .....	<b>23</b>
<b>FARMACOCINÉTICA E INMUNOSUPRESORES</b> .....	<b>25</b>
<b>RESPUESTAS FARMACOCINÉTICA</b> .....	<b>26</b>
<b>FITOTERAPIA Y APARATO GENITONUIRARIO. LO BUENO Y LO MALO</b> .....	<b>39</b>
<b>ENSAYOS CLINICOS</b> .....	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>46</b>

Este manual tiene el objetivo de agrupar de una forma rápidamente asequible, una serie de conocimientos sobre las particularidades de la farmacología en el paciente con una afección renal.

Cada temática irá encabezada por una interrogante; le sugerimos que antes de leer las respuestas que aparecen a continuación, medite lo que usted conoce de esos temas. De esa forma se realizará una autoevaluación, la que le permitirá identificar sus necesidades de aprendizaje en un tema tan importante y decisivo como es la farmacología, que, en el caso de los tratamientos de los pacientes nefrópatas, necesita conocimientos profundos porque resulta muy fácil hacer daño debido a la interacción decisiva del sistema renal en el metabolismo de los fármacos. Por ejemplo, entre los muchos que se pueden citar, pueden producirse iatrogenias muy graves, tanto por exceso y por combinaciones inadecuadas, como por defecto, al prescribirse dosis insuficientes por temor a la situación renal.

Si este manual le resulta de alguna ayuda y lo estimula a seguir su estudio de una forma más profunda, nos sentiremos recompensados por el esfuerzo invertido en su confección.

### **ANTIMICROBIANOS**

El éxito terapéutico en las enfermedades infecciosas depende de la valoración acertada de los diferentes factores relacionados con el agente causal, el medicamento y las características individuales del paciente. Sobre los fármacos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades, responda las siguientes preguntas.

1.1 Identifique el medicamento al cual corresponden las siguientes características farmacológicas y terapéuticas.

- a) \_\_\_\_\_: Betalactámico de amplio espectro, utilizado por vía parenteral en infecciones graves del tracto urinario, causadas por gérmenes nosocomiales principalmente.
- b) \_\_\_\_\_: Combinación medicamentosa a dosis fija, bactericida, interfiere con la síntesis de ADN, se puede utilizar en las infecciones urinarias por vía oral o parenteral, actualmente la *Escherichia coli* muestra altas tasas de resistencia. Su empleo en niños prematuros puede causar kernicterus.
- c) \_\_\_\_\_: Antimicrobiano bactericida de amplio espectro, actúa bloqueando la acción de la enzima topoisomerasa II. No debe prescribirse rutinariamente en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario no complicadas para evitar o minimizar la resistencia bacteriana, se puede utilizar por vía oral y parenteral.
- d) \_\_\_\_\_: Antiséptico urinario, bacteriostático, útil en la profilaxis y tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo y en la prevención de las recurrencias. Dentro de sus efectos indeseables más frecuentes destacan las alteraciones gastrointestinales y la coloración marrón de la orina.
- e) \_\_\_\_\_: Fármaco bactericida, hidrosoluble, eficaz contra gérmenes gramnegativos fundamentalmente. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas por interacción con la subunidad ribosomal 30s. Su prescripción en las sepsis urinarias se ve limitada por su estrecho perfil de seguridad. Tiene efecto sinérgico con los antibióticos betalactámicos.

1.2 Mencione las reacciones adversas que pueden causar los medicamentos pertenecientes al grupo farmacológico del medicamento que seleccionó en el inciso e de la pregunta anterior.

1.3. Señale las asociaciones de medicamentos que resultan sinérgicas y las que resultan antagónicas o no recomendables.

## RESPUESTAS ANTIMICROBIANOS

1.1 Identifique el medicamento al cual corresponden las siguientes características farmacológicas y terapéuticas.

- a) Piperacilina/Tazobactam: Betalactámico de amplio espectro, utilizado por vía parenteral en infecciones graves del tracto urinario, causadas por gérmenes nosocomiales principalmente.
- b) Cotrimoxazol: Combinación medicamentosa a dosis fija, bactericida, interfiere con la síntesis de ADN, se puede utilizar en las infecciones urinarias por vía oral o parenteral, actualmente la *Escherichia coli* muestra altas tasas de resistencia. Su empleo en niños prematuros puede causar kernicterus.
- c) Ciprofloxacino: Antimicrobiano bactericida de amplio espectro, actúa bloqueando la acción de la enzima topoisomerasa II. No debe prescribirse rutinariamente en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario no complicadas para evitar o minimizar la resistencia bacteriana, se puede utilizar por vía oral y parenteral.
- d) Nitrofurantoína: Antiséptico urinario, bacteriostático, útil en la profilaxis y tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo y en la prevención de las recurrencias. Dentro de sus efectos indeseables más frecuentes destacan las alteraciones gastrointestinales y la coloración marrón de la orina.
- e) Gentamicina: Fármaco bactericida, hidrosoluble, eficaz contra gérmenes gramnegativos fundamentalmente. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas por interacción con la subunidad ribosomal 30s. Su prescripción en las sepsis urinarias se ve limitada por su estrecho perfil de seguridad. Tiene efecto sinérgico con betalactámicos.

1.2 Mencione las reacciones adversas que pueden causar los medicamentos pertenecientes al grupo farmacológico del medicamento que seleccionó en el inciso e de la pregunta anterior.

Ototoxicidad vestibular y coclear:

- Surge con concentraciones elevadas del fármaco.
- Puede ser reversible o irreversible (en dependencia de la cantidad de neuronas sensitivas destruidas y de la degeneración retrógrada del nervio auditivo).
- Los ciclos repetidos de tratamiento incrementan el riesgo.
- La estreptomina y la gentamicina presentan “preferencia” por la función vestibular (nistagmo y desequilibrio postural).
- Amikacina y kanamicina “prefieren” dañar la función coclear (pérdida de la audición).

Nefrotoxicidad:

- Entre 8-26% de los pacientes que reciben un aminoglucósido por varios días presentaran trastornos leves reversibles de la función renal).
- Es resultado de la acumulación del fármaco en las células tubulares proximales (la capacidad de concentración se afecta, aparece proteinuria leve y presencia en la orina de cilindros hialinos y granulados).
- La creatinina plasmática aumentada es el dato más frecuente e importante.
- El más nefrotóxico es la neomicina y el menos la estreptomina.

Otros efectos adversos:

- Bloqueo neuromuscular agudo y apnea (casi siempre luego de instilación intrapleural o intraperitoneal o junto a la administración de anestésicos y en pacientes con miastenia grave). Se trata con una sal de calcio IV.
- La estreptomina puede provocar parestesias peribucales o en las manos
- Las reacciones de anafilaxia son infrecuentes.
- Pueden ocurrir reacciones dermatológicas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, estomatitis.

1.3. Señale las asociaciones de medicamentos que resultan sinérgicas y las que resultan antagónicas o no recomendables.

Sinergismos:

- $\beta$ -lactámicos + Aminoglucósidos.
- Trimetropim+ Sulfametoxazol.
- Amoxicilina + Acido clavulánico.
- Amoxicilina + Sulbactam.
- Piperacilina + Tazobactam.
- Imipenem + Cilastina.
- Clindamicina + Ceftazidima.
- Clindamicina + Cefepime.
- Clindamicina + Aminoglucósidos.
- Metronidazol + Aminoglucósidos.
- Clindamicina + Betalactámico.
- Cefalosporina de 3ra generación (cefotaxima o ceftriaxona) + Macrólidos (claritromicina o azitromicina)
- Polimixina B + Rifampicina.
- Polimixina B + Imipenem + Rifampicina.
- Rifampicina + Azitromicina.
- Ampicilina-Sulbactam + Rifampicina.
- Ampicilina + Gentamicina.

Antagonismos:

- Cloranfenicol - penicilinas.
- Penicilinas - tetraciclinas.
- Gentamicina - tetraciclina.
- Gentamicina - carbenicilina.
- Penicilina - eritromicina.
- Sulfonamidas – estreptomina – tetraciclinas.
- Clindamicina – gentamicina.
- Clindamicina – ampicilina – gentamicina.

Interacciones:

Aminoglucósidos: Amikacina, gentamicina, tobramicina y estreptomina (Las interacciones de los aminoglucósidos se asocian al riesgo sinérgico o aditivo de sus efectos adversos: nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular).

- Anfotericina B, colistina, pentamidina, cidofovir, foscarnet, ciclosporina: Nefrotoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de aminoglucósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.
- Cisplatino: Nefrotoxicidad y ototoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de aminoglucósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.

- Furosemda: Ototoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de aminoglucósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.
- AINES: Nefrotoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de aminoglucósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.
- Contrastes yodados: Nefrotoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de aminoglucósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.
- Vancomicina: Nefrotoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de aminoglucósidos o establecer alternativa en pacientes de riesgo.
- Bloqueadores neuromusculares: Apnea (son especialmente susceptibles los pacientes con miastenia, hipocalcemia o hipomagnesemia).

Carbapenémicos: Imipenem, meropenem y ertapenem

- Ácido valproico: Disminución de los niveles ácido valproico. Establecer alternativa antimicrobiana. Si no es posible monitorizar ácido valproico.
- Probenecid: Reduce la excreción de los carbapenémicos. Establecer alternativa.

Cefalosporinas: Ceftriaxona

- Administración intravenosa en Y con soluciones con calcio: Precipitación. No administrar en Y. Contraindicado.

Glucopéptidos: Vancomicina

- Aminoglucósidos: Nefrotoxicidad. Monitorizar función renal y niveles de vancomicina. Evitar factores desencadenantes o de riesgo (hipotensión, medios de contraste, otros nefrotóxicos).

Macrólidos: Eritromicina, claritromicina, azitromicina [Se asocian con muchas interacciones (inhibidores CYP450 y PGP). La azitromicina tiene el potencial de interacción más bajo de este grupo].

- Ciclosporina: Modifican los niveles de ciclosporina. Monitorizar sus niveles y ajustar las dosis.
- Digoxina: Modifican los niveles de digoxina. Monitorizar los niveles y ajustar las dosis.
- Pimozida: Modifica el intervalo QT. Evitar asociación.
- Eritromicina y claritromicina
- Quinidina, sotalol, amiodarona, amitriptilina, haloperidol, risperidona y quetiapina: Modifica el intervalo QT. Evitar asociación.
- Carbamazepina: Modifica los niveles de carbamazepina. Monitorizar niveles y ajuste de dosis.
- Alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina): Modifica los niveles de alcaloides. Establecer alternativa.
- Lovastatina/simvastatina: Modifica los niveles de estatinas. Establecer alternativa.
- Fenitoína: Modifica los niveles de fenitoína. Monitorizar sus niveles y ajustar las dosis.
- Tacrolimus: Modifica los niveles de tacrolimus. Monitorizar sus niveles y ajustar la dosis.
- Teofilina: Modifica los niveles de teofilina. Monitorizar sus niveles y ajustar la dosis.
- Ácido valproico: Modifica los niveles de ácido valproico. Monitorizar sus niveles y ajustar la dosis.

- Anticoagulantes orales: Modifica el tiempo de protrombina. Monitorizar la coagulación.

#### Eritromicina:

- Clozapina: Modifica los niveles de clozapina. Monitorizar toxicidad
- Midazolam: Modifica los niveles de midazolam. Monitorizar toxicidad

#### Claritromicina:

- Colchicina: Modifica los niveles de colchicina (casos de exitus). Evitar asociación.
- Efavirenz: Modifica los niveles de claritromicina. Establecer alternativa
- Zidovudina: Modifica los niveles de zidovudina. Establecer alternativa

#### Penicilinas: Ampicilina, amoxicilina

- Alopurinol: Rash cutáneo. Monitorizar toxicidad.

#### Quinolonas: Ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

- Se ha descrito la prolongación del segmento QT (arritmias severas, torsade de pointes y parada cardíaca), deben evitarse los medicamentos que aumenten este riesgo.
- Insulina, hipoglucemiantes orales: Hipoglucemias. Monitorizar glucemias.
- Sales de Al, Ca, Fe, Mg y Zn, citratos o ácido cítrico, didanosina, sucralfato: Absorción quinolonas. Administrar quinolona al menos 2 h antes del fármaco.
- Anticoagulantes orales: Modifica el tiempo de protrombina. Monitorizar coagulación.

#### Ciprofloxacino:

- Cimetidina: Modifica los niveles de ciprofloxacino. Monitorizar toxicidad.
- Ciclosporina: Modifica los niveles de ciclosporina. Monitorizar niveles.
- Metadona: Modifica los niveles de metadona. Evitar asociación.
- Fenitoína: Modifica los niveles de fenitoína. Monitorizar niveles.
- Probenecid: Modifica el aclaramiento del ciprofloxacino. Monitorizar toxicidad.
- Teofilina: Modifica los niveles de teofilina. Monitorizar niveles.

#### Levofloxacino:

- Procainamida y amiodarona: Modifican el intervalo QT. Evitar asociación.

#### Moxifloxacino:

- Procainamida y amiodarona: Modifica el intervalo QT. Evitar asociación.
- Rifampicina: Modifica los niveles de moxifloxacino. Establecer alternativa

#### Rifamicinas: Rifampicina/rifabutina.

- Debido a que son potentes inductores enzimáticos se recomienda revisar el tratamiento completo cuando incluya alguna rifamicina. La rifabutina posee menos interacciones farmacológicas. Consultar cada caso.
- Praziquantel, inhibidores de la proteasa, artemeter, voriconazol, dabigatran, sirolimus, imatinib, quinina, efavirenz, nevirapina, itraconazol, quetiapina, posaconazol, micofenolato de mofetilo, everolimus, tacrolimus, tolvactam, amiodarona, atovacuona, ciclosporina, fenitoína: Niveles del fármaco. Valorar alternativa terapéutica en las asociaciones contraindicadas. Si no es posible consultar ajuste de dosis en cada fármaco y realizar seguimiento de la eficacia.

## Tetraciclinas:

### Doxiciclina:

- Sales de Al, Fe, Mg. Sucralfato: Modifica la absorción de doxiciclina. Separar la administración al menos 2 horas antes o 6 horas después.
- Digoxina: Aumenta la toxicidad de la digoxina. Monitorizar niveles.
- Barbitúricos, fenitoína y carbamazepina: Modifica la vida media de doxiciclina. Monitorizar eficacia.
- Anticoagulantes orales: Modifica el tiempo de protrombina. Monitorizar coagulación.

### Clindamicina: Tiene ligero efecto bloqueante neuromuscular:

- Relajantes musculares: Modifica la frecuencia y duración de parálisis respiratoria. Los agentes usados para revertir el efecto no siempre son eficaces.

## Cotrimoxazol:

- Las interacciones son debidas a que son inhibidores selectivos de CYP2C8 y CYP2C9, de la secreción tubular renal, de los canales del sodio y por el efecto aditivo de la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa.
- Fenitoína, repaglinida, rosiglitazona dapsona, digoxina, lamivudina, metotrexato, zidovudina: Modifica los niveles de plasmáticos de cada fármaco. Monitorizar niveles o toxicidad.
- IECA, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio: Aumento de los niveles de potasio. Monitorizar su concentración sanguínea.
- Antidiabéticos orales: Hipoglucemia. Monitorizar glucemias.
- Azatioprina, metotrexato, pirimetamina: Mielosupresión. Evitar su asociación.

## Daptomicina:

- Estatinas: Riesgo de rabiomiólisis. Evitar su asociación.

## Linezolid:

- El perfil de interacciones del linezolid está relacionado con la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que ocasiona un aumento de la serotonina y la aparición del síndrome serotoninérgico.
- MAO: Moclobemida, Fenelzina, Nialamida, Tranilcipromina; IRSS: citalopram, escitalopram, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina: Riesgo síndrome serotoninérgico. Evitar la asociación, y separar la administración al menos 2 semanas si es posible.

## Tigeciclina:

- Anticoagulantes orales: Modifica el tiempo de protrombina: Monitorizar la coagulación.

## Metronidazol:

- Ciclosporina: Modifica los niveles de ciclosporina. Monitorizar niveles
- Disulfiram: El metronidazol tiene una estructura similar, puede producir reacciones adversas psicóticas, por lo que esta asociación está contraindicada.
- Alcohol: Reacción de disulfiram. Su asociación está contraindicada.
- Litio: Modifica los niveles de litio. Monitorizar sus niveles, así como los de electrolitos y de la creatinina
- Anticoagulantes orales: Efecto anticoagulante. Monitorizar la coagulación.

## **ANESTESIA Y ALIVIO DEL DOLOR**

Sobre los medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor de diferentes etiologías e intensidad, responda:

2.1. Explique el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos y mencione ejemplos de medicamentos pertenecientes a este grupo farmacológico.

Efectos adversos.

2.2. Mencione los efectos adversos que pueden aparecer con la utilización de los analgésicos opioides y las particularidades en el paciente con una enfermedad renal.

2.3. Cite la escalera analgésica y tres fármacos que puedan emplearse como coadyuvantes en esta escalera para el tratamiento del dolor.

2.4. Precauciones con el uso de anestésicos en el paciente con una enfermedad renal.

## **RESPUESTAS ANESTESIA Y ALIVIO DEL DOLOR**

2.1. Explique el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos y mencione ejemplos de medicamentos pertenecientes a este grupo farmacológico.

Efectos adversos.

El mecanismo de acción analgésico de los AINEs se explica por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico, lo que impide la activación y/o sensibilización de los nociceptores. También se ha descrito un efecto analgésico central de los AINEs, por inhibición de la COX neuronal con inhibición de la síntesis de prostaglandinas, fundamentalmente PGE<sub>2</sub> que interactúa con receptores EP (para eicosanoides) que se encuentran pre sinápticamente y estimulan la liberación de neurotransmisores excitatorios (sustancia P y glutamato) involucrados en la conducción nociceptiva.

Los AINEs pueden dividirse en:

- AINEs ácidos: Aspirina. Indometacina. Diclofenaco. Ibuprofeno. Naproxeno. Mefenámico. Piroxicam. Metamizol.
- AINEs bases: Paracetamol. Nimesulida. Celecoxib

Efectos adversos:

- Tracto gastrointestinal (más frecuentes): Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales. Pueden producir úlcera péptica y sangramiento gastrointestinal.
- Riñón: Al inhibir las prostaglandinas pueden producir retención de sodio y agua, hiperpotasemia e HTA. También pueden producir nefritis, síndrome nefrótico y necrosis papilar

2.2. Mencione los efectos adversos que pueden aparecer con la utilización de los analgésicos opioides y las particularidades en el paciente con una enfermedad renal.

- La constipación y la sedación son las reacciones adversas más frecuentes con su uso crónico.
- Náuseas, vómitos, cólico biliar.
- Depresión respiratoria.
- Su administración durante el parto puede suprimir las contracciones uterinas y provocar depresión respiratoria en el neonato.



- Puede producir dependencia física y síndrome de retirada (si este se retira de manera brusca) tras el uso continuado del medicamento.
- Los analgésicos opioides se eliminan por el riñón fundamentalmente, muy poca cantidad se eliminan por las heces, en caso de pacientes con enfermedad renal, la vida media de estos medicamentos pudiera estar aumentada, por lo que se requieren ajustes de dosis.

2.3. Cite la escalera analgésica y tres fármacos que puedan emplearse como coadyuvantes en esta escalera para el tratamiento del dolor.

Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4
<b>Analgésicos no opioides</b>	Opioides débiles	Opioides potentes	Métodos invasivos
<b>+ Coanalgésicos</b>	+ Coanalgésicos	+ Coanalgésicos	+ coanalgésicos
	+ Escalón 1	+ Escalón 1	
<b>Paracetamol</b>	Codeína	Morfina	
<b>AINEs</b>	Tramadol	Oxicodina	
<b>Metamizol</b>		Fentanilo	
		Metadona	
		Buprenorfina	

\*Coanalgésicos:

- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, Imipramina, nortriptilina)
- Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (venlafaxina, duloxetina)
- Anticomociales (gabapentina, pregabalina, topiramato)
- Corticoides sistémicos (prednisona)
- Otros (parches de lidocaína, capsaicina en crema, cannabinoides)

2.4. Precauciones con el uso de anestésicos en el paciente con una enfermedad renal. Los barbitúricos de acción prolongada deben ser evitados, por eliminarse en forma inalterada por la orina; los de acción corta como el tiopental, el pentobarbital y el secobarbital resultan más satisfactorios, porque estos son inactivados por el metabolismo hepático o dependen del fenómeno de redistribución para la terminación de su acción.

Los alcaloides de la belladona son excretados en forma inalterada por el riñón, por lo que la dosis debe ser modificada. Resulta preferible la escopolamina por ser casi toda metabolizada antes de su excreción. El óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) puede ser utilizado, pero a una concentración no mayor a 50%, tomando en cuenta que se está ante pacientes que muchas veces sufren de anemia. Los agentes fentanil y droperidol son metabolizados antes de su excreción, por lo que constituyen una buena elección.

Los fármacos que son altamente ionizados a un pH fisiológico, tienden a eliminarse en forma no modificada por el riñón y la duración de su acción puede estar prolongada en

la disfunción renal. El pancuronio es principalmente eliminado por el riñón y la duración del bloqueo puede incrementarse en estos pacientes.

Los agentes vasoactivos como las catecolaminas tienen efecto alfa adrenérgico (norepinefrina, adrenalina, efedrina) y la vasoconstricción vascular reduce el flujo sanguíneo renal. La dopamina a bajas dosis (0.5-3 mg/kg/min), estimula los receptores dopaminérgicos y puede incrementar el flujo sanguíneo renal; sin embargo, en las dosis  $\geq 10$  mg/kg/min predomina el efecto alfa adrenérgico.

### **SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. (SNA)**

3. Sobre el sistema nervioso autónomo diga:

3.1. ¿Cómo se divide?

3.2. Receptores de ambos.

3.3. Drogas que actúan sobre estos receptores y las particularidades de las drogas en los riñones, el corazón, los pulmones y el sistema digestivo.

### **RESPUESTAS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

3. Sobre el sistema nervioso autónomo diga:

3.1. ¿Cómo se divide?

- Sistema nervioso simpático.
- Sistema nervioso parasimpático

3.2. Receptores de ambos.

- Receptores adrenérgicos: alfas, betas.
- Receptores colinérgicos: nicotínicos y muscarínicos.

3.3. Drogas que actúan sobre estos receptores y las particularidades de las drogas en los riñones, el corazón, los pulmones y el sistema digestivo.

- Fármacos catecolaminérgicos (simpaticomiméticos)
  - Catecolaminas:
    - Adrenalina: estimulante muy potente alfa y beta.
    - Noradrenalina: no tiene actividad beta2, mantiene la actividad beta1 cardíaca, potente activador alfa.
    - Isoproterenol: escasa acción alfa, actividad beta1 y beta2.
    - Dopamina: precursora de la noradrenalina. Es un neurotransmisor central. Tiene importantes propiedades farmacológicas intrínsecas.
  - Otros estimulantes de receptores alfa
  - Acción preferente alfa1 (producen vasoconstricción intensa):
    - Fenilefrina.
    - Metoxamina.
  - Acción preferente alfa2:
    - Clonidina.
    - Guanfacina.
    - Guanabenz.
    - Nafazolina.
  - Estimulantes de receptores beta

La selectividad beta1 o beta2 es relativa, ya que a dosis altas activan ambos tipos de receptores:

- Acción preferente beta 1. Estimulan la actividad cardíaca:
  - Dobutamina.
  - Prenalterol.
  - Doxaminol.
- Acción preferente beta 2. Muchos de ellos se pueden administrar por vía inhalatoria, con lo que incrementa la selección de la acción broncodilatadora). A dosis altas o vía parenteral se pueden producir palpitaciones y taquicardia:
  - Orciprenalina
  - Isoetarina
  - Rimiterol
  - Hexoprenalina
  - Salbutamol
  - Fenoterol
  - Terbutalina
  - Procaterol
  - Carbuterol
  - Ritodrina (relajante uterino)
- Acción mixta y central:
  - Efedrina: activa receptores alfa y beta. Atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).
  - Anfetaminas y derivados (metanfetamina, metilfenidato, fenfluramina): efectos principales a nivel del sistema nervioso central (SNC). Facilitan liberación tanto de noradrenalina como de dopamina e inhiben su recaptación (estimulantes indirectos). Además, estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos.
- Fármacos bloqueantes adrenérgicos (simpaticolíticos):
  - Bloqueantes alfa-adrenérgicos
    - Antagonistas  $\alpha_1$ :
      - Bloqueo irreversible:
        - Fenoxibenzamina
        - Dibenamina
      - Bloqueo reversible:
        - Prazosín, trimazosín, doxazosín, fentolamina, tolazolina, ergotamina, ergotoxina, bromocriptina, fenotiazinas, tioxantenos, imipramínicos.
    - Antagonistas  $\alpha_2$ :
      - Idazoxán, yohimbina, rauwolscina.
    - Antagonistas  $\alpha$  y  $\beta$ :
      - Labetalol, prizidolol, medroxazol.

- Bloqueantes beta-adrenérgicos
  - Antagonistas  $\beta_1$ : cardio selectivos (selectividad relativa, a dosis elevadas inhiben todos los receptores beta-adrenérgicos).
    - Acebutolol, atenolol, metoprolol. Tolamolol. practolol.
  - Antagonistas  $\beta_2$ :
    - Butoxamina.
  - Antagonistas  $\beta_1$  y  $\beta_2$ :
    - Alprenolol (actividad agonista parcial: tiene actividad intrínseca simpaticomimética).
    - Carteolol, nadolol, oxprenolol, pindolol (actividad agonista parcial).
    - Propanolol, sotalol, timolol.
- Fármacos agonistas colinérgicos
  - De acción directa
    - Esteres de la colina:
      - Acetilcolina.
      - Metacolina.
      - Carbacol.
      - Betanecol (se usa como estimulante del músculo liso del tracto gastrointestinal y vejiga).
      - Alcaloides naturales y análogos sintéticos:
    - Con efectos muscarínicos:
      - Muscarina.
      - Pilocarpina (útil en glaucoma).
      - Arecolina.
      - Oxotremorina.
    - Con efectos nicotínicos:
      - Nicotina.
      - Lobelina.
  - De acción indirecta: Inhibidores de la acetilcolinesterasa
    - Reversibles:
      - Fisostigmina: Atraviesa la BHE, útil en intoxicaciones por atropina y antimuscarínicos afines como fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos.
      - Neostigmina (no atraviesa la BHE, útil en miastenia gravis).
      - Piridostigmina (útil en miastenia gravis). Ambenonio (útil en miastenia gravis).
      - Edofronio (no atraviesa la BHE, útil en ciertas taquicardias auriculares).
      - Tetrahidroaminoacridina -THA, tacrina - (atraviesa BHE, facilita liberación de ACh en la terminación nerviosa, útil en enfermedad. de Alzheimer).
    - Irreversibles: Organofosforados (atraviesan la BHE):

- Ecotiofato e isoflurofato (útiles en aplicación tópico-conjuntival).
  - Parathión y paraoxón (empleados como insecticidas).
- Fármacos antagonistas muscarínicos (antagonizan acciones muscarínicas de la acetilcolina)
  - -Naturales (estructura terciaria)
    - Atropina. Escopolamina. Alcaloides afines a la Belladona.
  - -Derivados semisintéticos
    - Derivados de amonio terciario:
      - Homatropina (aplicación ocular tópica).
    - Derivados de amonio cuaternario:
      - Bromuro de metescopolamina.
      - Butilbromuro de escopolamina.
      - Bromuro de ipratropio.
  - Derivados sintéticos
    - Derivados de amonio terciario:
      - Tropicamida (aplicación ocular tópica).
      - Pirenzepina.
      - Ciclopentolato (aplicación ocular tópica).
    - Derivados de amonio cuaternario:
      - Oxifenonio.
      - Propantelina.

Fármacos que actúan en la transmisión ganglionar.

La manipulación farmacológica de la transmisión ganglionar tiene escasa utilidad terapéutica, debido a que su acción es poco específica, afectando simultáneamente a los ganglios simpáticos y parasimpáticos. El efecto dependerá de la fracción del SNA (simpático o parasimpático) que predomine en cada órgano.

- Estimulantes ganglionares
  - Nicotínicos: Nicotina, lobelina, tetrametilamonio, dimetilfenilpiperazinio.
  - Muscarínicos: Muscarina, metacolina, pilocarpina.
- Bloqueantes ganglionares
  - Hexametonio.
  - Tetraetilamonio.
  - Decametonio.
  - Pentolinio.
  - Trimetafán.
  - Mecamilamina.
  - Pempidina.

Órgano	Efecto de estimulación Simpática	Efecto de estimulación parasimpática
<b>Corazón</b>	Aumento de la frecuencia.	Disminución de la frecuencia.
<b>Musculo Coronarias</b>	Aumento de la fuerza de contracción.	Disminución de la fuerza de contracción (especialmente en las aurículas)
	Dilatación Beta2; Contracción Alfa.	Dilatación.
<b>Pulmones</b>	Dilatación.	Contracción.
<b>Bronquios</b>		¿Dilatación?
<b>Vasos sanguíneos</b>	Leve contracción.	
<b>Tubo digestivo</b>		
<b>Luz</b>	Disminución del peristaltismo y el tono.	Aumento del peristaltismo y el tono.
<b>Esfínteres</b>	Aumento del tono (la mayoría de las veces)	Relajación (la mayoría de las veces)
<b>Riñón</b>	Disminución de la diuresis y secreción de renina.	Ninguno.

## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares son uno de los principales problemas de salud de la sociedad contemporánea. Responda las siguientes cuestiones sobre los fármacos empleados en estas afecciones.

4.1. Mencione una combinación farmacológica racional para el tratamiento de un paciente con angina estable crónica.

4.2. Identifique el fármaco o grupo farmacológico al cual corresponden las siguientes propiedades:

a) Es útil para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con hiperplasia prostática y dislipidemia asociadas, pero su uso se ha relacionado con un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca \_\_\_\_\_.

b) Poseen entre otras propiedades, las de prevenir o disminuir la proteinuria en los pacientes diabéticos \_\_\_\_\_.

c) Inotrópicos que, debido a su margen de seguridad estrecho, reacciones adversas potencialmente graves y la carencia de efectos favorables sobre la supervivencia, han sido desplazados como fármacos de primera elección en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca \_\_\_\_\_.

d) La inhibición de los efectos deletéreos de la sobreestimulación simpática constituye el fundamento de su uso en la insuficiencia cardíaca \_\_\_\_\_.

e) Se incluyen entre los cuatro grupos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial ya sea en monoterapia o asociados a otros fármacos, pero en la

insuficiencia cardiaca se consideran una alternativa cuando no se toleran los IECA

f) Resulta útil en el tratamiento de la HTA en situaciones especiales, producen su acción a partir de la formación de un falso neurotransmisor alfa-metilnoradrenalina, al competir con los sustratos habituales para la síntesis de catecolaminas

g) Contraindicado en bloqueos AV, bradicardia severa, taquicardia ventricular con QRS amplio; la constipación es su principal efecto adverso

## RESPUESTAS DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

4.1. Mencione una combinación farmacológica racional para el tratamiento de un paciente con angina estable crónica.

- Nitrato de acción prolongada: Dinitrato de isosorbide
- Beta-bloqueador: Atenolol (su empleo está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión arterial, inestabilidad hemodinámica, bloqueo aurículo-ventricular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), de estar contraindicado este y en ausencia de disfunción ventricular, se puede utilizar un anticálcico no dihidropiridínico, por ejemplo, el diltiazem.
- IECA: Enalapril.
- Estatina: Atorvastatina.

4.2. Identifique el fármaco o grupo farmacológico al cual corresponden las siguientes propiedades:

a) Es útil para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con hiperplasia prostática y dislipidemia asociadas, pero su uso se ha relacionado con un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca: Terazosina.

b) Poseen, entre otras propiedades, un efecto antiproteinúrico beneficioso en los pacientes diabéticos: IECA.

c) Inotrópicos que, debido a su margen de seguridad estrecho, reacciones adversas potencialmente graves y la carencia de efectos favorables sobre la supervivencia, han sido desplazados como fármacos de primera elección en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: Digitálicos.

d) La inhibición de los efectos deletéreos de la sobreestimulación simpática constituye el fundamento de su uso en la insuficiencia cardiaca: Carvedilol.

e) Se incluyen entre los cuatro grupos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial ya sea en monoterapia o asociados a otros fármacos, pero en la insuficiencia cardiaca se consideran una alternativa cuando no se toleran los IECA: ARA-2.

f) Resulta útil en el tratamiento de la HTA en situaciones especiales, producen su acción a partir de la formación de un falso neurotransmisor alfa-metilnoradrenalina, al competir con los sustratos habituales para la síntesis de catecolaminas: Alfa metildopa.

g) Contraindicado en bloqueos AV, bradicardia severa, taquicardia ventricular con QRS amplio; la constipación es su principal efecto adverso: Verapamilo.

## DIURÉTICOS

Los diuréticos son medicamentos ampliamente utilizados en diversas enfermedades.

5.1. Señale en qué lugar de la nefrona actúan cada grupo de ellos, cuál es su mecanismo de acción y cómo los relaciona con la volemia.

5.2. Caracterice los diuréticos tiazídicos y los del asa en cuanto a mecanismo de acción, potencia natriurética y kaliurética, efecto sobre el metabolismo del calcio, sobre el equilibrio ácido-base y los medicamentos más representativos de cada grupo.

5.3. Mencione los fármacos correspondientes a los diuréticos ahorradores de potasio y sus principales indicaciones y efectos adversos. Acciones sobre el equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico.

## RESPUESTAS DE DIURÉTICOS

5.1 Señale en qué lugar de la nefrona actúan cada grupo de diuréticos, cuál es su mecanismo de acción y cómo los relaciona con la volemia.

Diurético	Lugar de acción	Mecanismo de acción	Relación con la volemia	Indicaciones
De asa	Rama ascendente gruesa del asa de Henle	Inhiben al NKCC <sub>2</sub> , el transportador luminal de Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> en la rama ascendente gruesa del asa de Henle por lo que inhiben de manera selectiva la resorción de cloruro de sodio	Aumentan la excreción de agua por incremento cualitativo de los solutos que llegan a la porción distal de la nefrona interrumpe el sistema multiplicador contracorriente al disminuir la absorción de iones desde el asa de Henle hacia el intersticio medular, por lo que disminuye la osmolaridad del líquido intersticial medular	-Insuficiencia cardiaca -Hipercalcemia -Hiperpotasemia -HTA -Edema agudo del pulmón -Pacientes con sobrecarga de sodio y agua -Cirrosis hepática complicada con ascitis o anasarca. - Tratamiento del síndrome nefrótico -Enfermedad renal con FG<60 ml/min.
Tiazídicos	Túbulo contorneado o distal (porción inicial)	Inhiben la resorción de cloruro de sodio desde el lado luminal de las células epiteliales en el túbulo contorneado distal, al bloquear el transportador de sodio/cloro	Producen una hiperosmolaridad urinaria acentuada (Na <sup>+</sup> y Cl <sup>-</sup> ) que no se da en los otros diuréticos, por actuar en el segmento diluyente lo que impide una orina diluida.	-HTA -Insuficiencia cardiaca ligera-moderada -Edemas recientes -Prevención de litiasis recurrente en la hipercalciuria idiopática.
Ahorradores de potasio	Túbulo colector cortical	Amiloride y el triantereno: bloquean los canales de sodio de las células principales de los túbulos colectores.	Espironolactona y esprenone: como la concentración de sodio aumenta a nivel del túbulo colector tienen cierta acción como diurético osmótico causa incremento en la excreción de agua y sodio.	Prevenir pérdidas de potasio. Espironolactona: Aldosteronismo primario y secundario Hipertensión arterial



		Espironolactona y la espirenona: son inhibidores competitivos de la aldosterona, tienen capacidad para bloquear mediante un mecanismo competitivo los receptores citoplasmáticos aldosterónicos de las células del túbulo contorneado distal		Tratamiento de la proteinuria sobre todo en diabéticos.
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Túbulo proximal	Inhibe la enzima anhidrasa carbónica luminal como consecuencia de la inhibición del cotransportador de Na/H y Cl/HCO <sub>3</sub> del túbulo proximal.	Disminuyen la reabsorción pasiva de agua lo que aumenta la presión osmótica del líquido tubular aumentando el volumen de líquido por marcada disminución en la reabsorción del agua en el túbulo contorneado proximal	Glaucoma de ángulo abierto Síndrome de las alturas Tratamiento de la hipertensión craneal Ciertos tipos de epilepsias Tratamiento de la alcalosis metabólica.

5.2 Caracterice los diuréticos tiazídicos y los de asa en cuanto al mecanismo de acción, la potencia natriurética y kaliurética, el efecto sobre el metabolismo del calcio, sobre el equilibrio ácido-base y los medicamentos más representativos de cada grupo.

- Diuréticos de asa:

Los diuréticos de esta categoría inhiben de manera selectiva la resorción de cloruro de sodio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, dada la gran capacidad de absorción de dicha sustancia por el segmento mencionado y el hecho de que la acción diurética de estos fármacos no se anula con la aparición de acidosis, son los más eficaces entre todos los fármacos de esta categoría.

Los diuréticos con acción en el asa de Henle inhiben al NKCC<sub>2</sub>, el transportador luminal de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Al inhibir a dicho transportador, los diuréticos de esa categoría reducen la resorción de cloruro de sodio y también reducen el potencial positivo en la luz que proviene del reciclado de potasio.

En condiciones normales, este potencial “impulsa” la resorción de cationes divalentes en la rama ascendente gruesa y al disminuir el potencial, los diuréticos de esa clase hacen que aumente la excreción de magnesio y calcio así como el agua, por incremento cualitativo de los solutos que llegan a la porción distal de la nefrona, que actúa como un agente osmótico para prevenir la reabsorción de agua y que interrumpe el sistema multiplicador contracorriente, al disminuir la absorción de iones desde el asa de Henle hacia el intersticio medular, por lo que disminuye la osmolaridad del líquido

intersticial medular. De esta manera se altera la capacidad de concentración dilución renal.

La efectividad de los diuréticos de asa es limitada en los estados edematosos, caracterizados por bajos volúmenes circulatorios efectivos como es en la insuficiencia cardíaca, debido a la respuesta adaptativa renal a la reducción del volumen circulatorio efectivo inducida por su administración, esta respuesta es mediada por la estimulación de la generación de angiotensina II así como por la estimulación  $\alpha$ -adrenérgica, las que incrementan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y en el túbulo colector. El uso prolongado de estos fármacos puede ocasionar hipomagnesemia notable en algunos sujetos.

La absorción intestinal del calcio, inducida por vitamina D, también puede aumentar y este ion se resorbe de forma activa en el túbulo contorneado distal; por esa razón, los diuréticos con acción en el asa de Henle casi nunca causan hipocalcemia. Sin embargo, en trastornos que originan hipercalcemia, se puede intensificar en forma provechosa la excreción de calcio, al administrar diuréticos con acción en el asa de Henle, en combinación con la administración de soluciones salinas en goteo intravenoso.

La concentración aumentada distal del sodio que llega a las células tubulares, tiene como resultado un incremento de la pérdida de hidrógeno y potasio, por lo que se puede provocar una alcalosis metabólica. El diurético de asa más empleado en nuestro país es la furosemida, aunque existen otros productos en el mercado internacional, como la bumetamida, el ácido etacrínico, la torasemida y la piretamida.

- Diuréticos tiazídicos:

Las tiazidas inhiben la reabsorción de cloruro de sodio desde el lado luminal de las células epiteliales en el túbulo contorneado distal, al bloquear el transportador de sodio/cloro. Las tiazidas intensifican la reabsorción de calcio. Tal intensificación, según algunos expertos, es consecuencia de efectos en los túbulos contorneados proximal y distal. En el túbulo proximal, la disminución volumétrica inducida por una tiazida causa incremento del sodio y resorción pasiva del calcio. En el túbulo contorneado distal, la disminución del sodio intracelular por el bloqueo de la penetración de dicho ion, inducido por la tiazida, intensifica el intercambio de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en la membrana basolateral e incrementa la reabsorción global de calcio. Tienen menor potencia que los diuréticos de asa, pero las pérdidas de potasio son significativas, también disminuyen la excreción de ácido úrico en contraste con el magnesio que aumenta.

Dentro de este grupo se encuentran la hidroclorotiazida, la clortalidona, la bendroflurazida, la clorotiazida y la ciclopentiazida.

En sentido general, los diuréticos tiazídicos son los que más hiponatremia e hipopotasemia provocan en la práctica médica.

5.3. Mencione los fármacos correspondientes a los diuréticos ahorradores de potasio y sus principales indicaciones y efectos adversos. Acciones sobre el equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico.

Los diuréticos ahorradores de potasio evitan la secreción de potasio al antagonizar los efectos de la aldosterona en los túbulos colectores. La inhibición puede aparecer por antagonismo farmacológico directo de los receptores mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona) o por inhibición de la penetración de sodio, a través de

los conductos de dicho ion en la membrana luminal (amilorida, triamtereno); son muy útiles en estados de exceso de mineralocorticoides o en el hiperaldosteronismo (también llamado aldosteronismo), causado por hipersecreción primaria (de la propia glándula suprarrenal o una producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica) o de hiperaldosteronismo secundario (desencadenado por la insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico u otros trastornos que se acompañan de disminución del volumen intravascular efectivo), en la hipertensión arterial y en el tratamiento de la proteinuria sobre todo en pacientes diabéticos.

Dentro de sus principales efectos adversos se encuentran:

- Hiperpotasemia.
- Náuseas y vómitos,
- Aceleración del tránsito intestinal.
- Diarreas.
- La amilorida disminuye la excreción de calcio, provocando una tendencia a la hipercalcemia, o hipocalciuria, como los tiazídicos.
- Por el contrario, a las tiazidas, la amilorida y el triamtereno, aumentan la eliminación de ácido úrico.
- Reducen la absorción de sodio en los túbulos y los conductos colectores y se observan efectos similares en relación con la biotransformación del ion hidrógeno por parte de las células intercalares del túbulo colector, ello explica en parte la acidosis metabólica observada con los antagonistas de aldosterona.

## **MEDICAMENTOS HIPOTENSORES**

6. Clasificación de los medicamentos hipotensores. Haga una tabla, donde relacione el nombre del grupo, los fármacos más comunes que lo integran, la efectividad sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, las reacciones adversas y su uso en nefrópatas.

6.1. Teniendo en cuenta la fórmula  $TA = GC \times RVP$ , analice cómo emplearía los grupos de medicamentos en el caso de la HTA y otros medicamentos en el caso de la hipotensión arterial. (TA: tensión arterial, GC: gasto cardíaco, RVP: resistencia vascular periférica)

## **RESPUESTAS A MEDICAMENTOS HIPOTENSORES**

6. Clasificación de los medicamentos hipotensores. Haga una tabla, donde relacione el nombre del grupo, los fármacos más comunes que lo integran, la efectividad sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, las reacciones adversas y su uso en nefrópatas.

<b>Grupo fármaco lógico</b>	<b>Fármacos más comunes que lo integran</b>	<b>Efectividad sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Uso en nefrópatas</b>
Bloqueadores	Atenolol Propranolol Labetalol	Mejoran la supervivencia después del IMA. Disminuyen riesgo de AVE y de IMA en pacientes hipertensos.	Disfunción sexual Exantema Broncoespasmo Fenómeno de rebote Síndrome de Raynaud	Los de eliminación renal como acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, nadolol, nebivolol y sotalol, en general no requieren ajuste de dosis en ER leve a moderada. en ER grave: Atenolol: dosis de 50 mg/día o 100 mg en días alternos. Bisoprolol: no sobrepasar la dosis diaria de 10 mg. Nebivolol: no se recomienda su uso.
Bloqueadores de los canales de calcio	Nifedipina Amlodipino Verapamilo Diltiazem	Disminuyen el riesgo de AVE en pacientes hipertensos	Edema Cefalea Constipación Bradycardia	En general no requieren ajuste de dosis en ningún estadio de la ER. No obstante, el barnidipino, lercanidipino y manidipino están contraindicados en ER grave. Los dihidropiridínicos pueden incrementar la proteinuria por su mayor efecto en la arteriola aferente que en la arteriola eferente.
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril	Disminución de AVE y de IMA en pacientes hipertensos. Modificación en enfermedad renal diabética. Mejoran supervivencia después del IMA. Mejora supervivencia en IC.	Tos Angioedema Leucopenia Rash cutáneo Hipercalcemia Hipertotasemia	Han demostrado en múltiples estudios, tanto en nefropatías con proteinuria, diabéticas y no-diabéticas, beneficios en retardar la progresión de la ERC más allá del efecto producido por el descenso de la presión arterial. Es necesario un ajuste de la dosis según la función renal.
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	Candesartan Ibesartan Losartan Valsartan Telmisartan	Su efecto sobre la morbilidad y mortalidad en hipertensos permanece sin	Angioedema Hipercalcemia Tos	Han demostrado en múltiples estudios, tanto en nefropatías con proteinuria, diabéticas y no-diabéticas, beneficios en retardar la progresión de la ERC más

		establecerse aún.		allá del efecto producido por el descenso de la presión arterial.
Bloqueadores Alfa	Prazosín Terazosín Doxazosín	Empeora pronóstico en los pacientes hipertensos con AVE y IMA. Disminuyen la supervivencia en la IC.	Hipotensión postural Cefalea Palpitaciones	Pudiesen utilizarse como drogas de 3 <sup>a</sup> línea, particularmente en aquellos con uropatía obstructiva baja. Pero debe recordarse, que estas drogas tienden a producir retención de sodio por su bloqueo alfa adrenérgico a nivel renal, por lo tanto, tienen el riesgo de ocasionar IC. En consecuencia, no debiesen utilizarse no asociados a diuréticos
Bloqueadores Alfa y Beta	Labetalol Carvedilol		Disfunción sexual Aumento de los triglicéridos	Pueden ser considerados drogas coadyuvantes en presencia de IC o como droga de 2a línea por sus propiedades antihipertensivas: bloqueo beta y alfa adrenérgico, y vasodilatador periférico.
Simpaticolíticos centrales	Clonidina Metildopa		Hipotensión postural Somnolencia Fenómeno de Rebote Hepatotoxicidad Disfunción sexual Pseudo lupus eritematoso	pudiesen utilizarse como drogas de 4 <sup>a</sup> línea, ya que la activación simpática central constituye uno de los mecanismos hipertensógenos en la ERC, pero tienden a producir retención de sodio y sequedad bucal, lo que puede disminuir su efecto antihipertensivo.
Antagonistas Adrenérgicos	Reserpina		Pesadilla Congestión nasal Disfunción sexual Depresión	Se debe evitar el uso de reserpina en pacientes con ER avanzada debido a su potencial para los efectos antihipertensivos de larga duración y los posibles efectos adversos de la hipotensión sobre el riñón.
Vasodiladores directos	Hidralazina Minoxidil		Cefalea Taquicardia refleja Pseudo lupus Rash Vómitos Diarreas Hipotensión ortostática Vasoespasma coronario Hirsutismo Retención de líquidos Hipertricosis	Se debe administrar la dosis normal a intervalos más prolongados, en pacientes con aclaramientos de creatinina entre 10-50 ml/min, se recomienda que el intervalo entre la dosis sea cada 8h.

IMA: Infarto miocárdico agudo. AVE: Accidente vascular encefálico. ER: Enfermedad renal. ERC: Enfermedad renal crónica. IC: Insuficiencia cardiaca. BBC: Bloqueadores de los canales de calcio.

6.1 Teniendo en cuenta la fórmula  $TA = GC \times RVP$ , analice cómo emplearía los grupos de medicamentos en el caso de la HTA, así como otros medicamentos en el caso de la hipotensión arterial.

Si se parte de la fórmula  $TA = GC \times RVP$ , donde el gasto cardiaco depende de la frecuencia cardiaca y del volumen sistólico, debe precisarse cuál es el factor influyente en el desarrollo de la TA, si la HTA está relacionado con el gasto cardíaco, se deben prescribir los fármacos antihipertensivos que actúen sobre este, por ejemplo, los bloqueadores beta como el atenolol y propanolol. En el caso de que se considere que el principal factor es el volumen sistólico, entonces serían útiles los diuréticos.

Si el factor responsable en el desarrollo de la HTA es la resistencia periférica, se pueden emplear los IECA, los mismos disminuyen la RVP sin incremento reflejo del GC, FC y contractilidad miocárdica.

Otra opción terapéutica lo constituyen los bloqueadores de los canales de calcio, estos disminuyen la RVP al impedir la entrada de calcio al interior de la célula durante la fase de despolarización y causan una vasodilatación secundaria a la disminución de la disponibilidad del calcio para la contracción del músculo liso vascular. Pueden usarse también con este fin, los bloqueadores alfa adrenérgicos, como es el caso de la prazosina, doxazosina y la terazosina, estos disminuyen la RVP secundaria a la relajación del músculo liso arterial y venoso, con un incremento reflejo muy pequeño de la FC y del GC.

Los inhibidores de la actividad simpática central, como es el caso de la metildopa, la reserpina y la clonidina, disminuyen la TA por reducción de la RVP y de la FC, tanto el GC como el flujo sanguíneo renal se mantienen sin alteración, la reserpina disminuye la RVP sobre todo la arteriolar y el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo renal puede disminuir en el inicio del tratamiento, pero posteriormente se recupera.

Los vasodilatadores directos (hidralazina, nitroprusiato de sodio, sulfato de magnesio, minoxidil y diaxócido), tienen tendencia a producir taquicardia refleja, aumento del GC y retención de sodio y agua, lo que produce la aparición de tolerancia, por lo que se sugiere que sean administrados con un hipotensor bloqueador beta o un inhibidor de la actividad central y un diurético. La hidralazina disminuye la RVP arterial y arteriolar, por lo que puede producir hipotensión postural. El nitroprusiato de sodio es el antihipertensivo más potente como vasodilatador y se recomienda en el tratamiento de la emergencia hipertensiva y en la encefalopatía hipertensiva, también comparte las acciones de la hidralazina, excepto que cuando se administra por vía intravenosa produce una rápida disminución de la TA por vasodilatación arterial y venosa.

En el caso de la hipotensión arterial, se recomienda evitar lugares calurosos e ingerir abundantes líquidos, se debe acostar en decúbito supino y elevar los miembros inferiores a  $45^\circ$  por unos minutos con el objetivo de garantizar el retorno venoso y la oxigenación del cerebro, se recomienda ingerir agua, café, o una bebida con azúcar (cola), un dulce, todo esto si está consciente, en caso de que no resuelva o requiera apoyo se le pueden administrar las aminas, fundamentalmente la norepinefrina, también se le pueden administrar soluciones electrolíticas y expansores del plasma

como las gelatinas. No debe olvidarse suspender los hipotensores si los tenía prescritos.

## DIABETES MELLITUS

7. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, sus complicaciones tienen importantes repercusiones sobre la morbilidad y la mortalidad de la población. Sobre los fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad, responda las siguientes preguntas:

7.1 Mencione el nombre de un medicamento y la vía de administración que selecciona, en cada una de las siguientes situaciones clínicas:

a) Paciente con cetoacidosis diabética: \_\_\_\_\_, vía \_\_\_\_\_.

b) Paciente obeso con diabetes tipo II: \_\_\_\_\_, vía \_\_\_\_\_.

c) Paciente con diabetes secundaria a cáncer pancreático: \_\_\_\_\_, vía \_\_\_\_\_.

7.2 Explique el mecanismo de acción y las reacciones adversas que puedan ocurrir con la utilización del fármaco que seleccionó en el inciso a).

7.3 Complete los espacios en blanco.

a. Dentro de los grupos farmacológicos conocidos como hipoglucemiantes orales se encuentran: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_.

b. De acuerdo a su mecanismo de acción los medicamentos como la tolbutamida y \_\_\_\_\_, entre otros, pertenecientes a las \_\_\_\_\_ incrementan la liberación de insulina endógena al provocar cierre del canal de potasio ATP dependiente y promover la despolarización celular.

c. Los fármacos considerados anti hiperglucemiantes como la \_\_\_\_\_ perteneciente al grupo farmacológico \_\_\_\_\_ mejora la sensibilidad periférica a la insulina, inhibe la absorción gastrointestinal de carbohidratos y disminuye la producción hepática de glucosa.

d. En los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes pueden ocurrir interacciones farmacológicas cuando se asocian medicamentos con efecto hiperglucemiante tales como \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ o con fármacos con efectos hipoglucemiantes como por ejemplo \_\_\_\_\_.

## RESPUESTAS SOBRE LA DIABETES MELLITUS

7. 1. Mencione el nombre de un medicamento y la vía de administración que selecciona, en cada una de las siguientes situaciones clínicas:

a) Paciente con cetoacidosis diabética: insulina, vía subcutánea.

b) Paciente obeso con diabetes tipo II: metformina, vía oral.

c) Paciente con diabetes secundaria a cáncer pancreático: insulina, vía subcutánea.

7.2. Explique el mecanismo de acción y las reacciones adversas que puedan ocurrir con la utilización del fármaco que seleccionó en el inciso a).

La acción de la insulina se inicia cuando esta se une a un receptor específico que se encuentra en la superficie de la membrana celular del hígado, de los músculos o del

tejido adiposo. Estos receptores son glucoproteínas de membrana, formados por dos subunidades, la alfa, mayor, que se encuentra fuera de la célula y que se encarga de unirse a la hormona, la beta, más pequeña, contiene una enzima tirosinasa que se activa después de la unión de la insulina, provocando su autofosforilación. A nivel de la membrana encontramos un tipo de glucotransportador llamado GLUT4. Cuando la insulina se une con su receptor induce un fenómeno llamado fosforilación, en la cual el GLUT4 permite la entrada de glucosa dentro de la célula y, más tarde, se activa el PPAR-gamma, un miembro de la familia de los receptores nucleares que se encuentra en el núcleo de la célula que es responsable del metabolismo, almacenamiento y utilización de la glucosa.

Las reacciones a la insulina incluyen:

**Hipoglucemia:** Es la complicación más frecuente del tratamiento con insulina. Puede originarse por retraso en la toma de un alimento, ejercicio físico inusual o dosis de insulina demasiado grande para las necesidades inmediatas del paciente.

**Lipodistrofia:** Consiste en una depresión en la piel debido a la pérdida del tejido celular subcutáneo en el sitio de la inyección de la insulina, sobre todo en niños y adolescentes. Quizá se deba a una reacción inmunológica. Además, mejora con el cambio a otra forma de insulina más purificada.

**Lipohipertrofia:** Es la acumulación de tejido graso en el sitio de inyección. Esto es fácil de evitar, cambiando el sitio de inyección cada semana o como máximo cada 15 días, dejando 3.5 cm entre cada punción y no reutilizar el material de inyección (agujas y jeringas).

**Reacciones locales:** Constituyen, por mucho, las más frecuentes de las reacciones adversas a la insulina, ocurren entre 5 a 15% de los pacientes tratados con esta droga. Aparecen de 1 a 4 semanas de la iniciación del tratamiento. Consisten en eritema, induración y prurito en el sitio de la inyección. Quizá aparezcan de forma inmediata (en cuestión de unos minutos) o de forma tardía (después de cuatro horas o más). En general, las reacciones son leves y casi siempre desaparecen en 3 a 4 semanas, a pesar de continuar con el tratamiento.

**Reacciones sistémicas:** Las reacciones sistémicas son relativamente raras; muy por debajo de 0.1% de los pacientes que reciben insulina. En general se trata de aquellos que habían suspendido el tratamiento con insulina hacía algún tiempo, los que, al reiniciar el tratamiento, comienzan a presentar reacciones locales, que en lugar de ir disminuyendo de intensidad con las siguientes dosis, se tornan cada vez más severas para, por último, acompañarse de una reacción sistémica (urticaria, angioedema, edema laríngeo, sibilancias y choque).

**Resistencia:** Se habla de resistencia a la insulina cuando el enfermo presenta una respuesta metabólica a la insulina menor de la esperada. Desde el punto de vista clínico, el paciente debe requerir más de 200 unidades al día de insulina. Las causas de resistencia pueden ser no inmunológicas (obesidad, estrés, infección, embarazo) o inmunológicas (por anticuerpos antiinsulina de alta afinidad, anticuerpos antirreceptores de insulina). La mayoría de los pacientes tratados con insulina desarrollan un título menor de anticuerpos IgG circulantes antiinsulina, los que neutralizan la acción de la insulina en un menor grado.

**Alergia:** Esta alteración, de hipersensibilidad inmediata, es rara e incluye urticaria local o sistémica por la liberación de histamina de las células cebadas de tejidos,



sensibilizadas por anticuerpos de tipo IgE contra insulina. En casos graves sobreviene la anafilaxia. La sensibilidad suele orientarse a las proteínas no insulínicas contaminantes, razón por lo cual, el uso de insulina humana y análogos de insulina, ha reducido en grado extraordinario la incidencia de la alergia a la hormona, en particular las reacciones locales.

7.3 Complete los espacios en blanco.

a. Dentro de los grupos farmacológicos conocidos como hipoglucemiantes orales se encuentran: las biguanidas, las sulfonilureas, las meglitinidas y las tiazolidinedionas.

b. De acuerdo a su mecanismo de acción los medicamentos como la tolbutamida y glibeprida, entre otros, pertenecientes a las sulfonilureas, incrementan la liberación de insulina endógena, al provocar el cierre del canal de potasio ATP dependiente y promover la despolarización celular.

c. Los fármacos considerados antihiperoglucemiantes como la metformina, perteneciente al grupo farmacológico de las biguanidas, mejoran la sensibilidad periférica a la insulina, inhiben la absorción gastrointestinal de carbohidratos y disminuyen la producción hepática de glucosa.

d. En los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes pueden ocurrir interacciones farmacológicas cuando se asocian medicamentos con efecto hiperoglucemiante tales como los glucocorticoides y el tacrolimus, o con fármacos con efectos hipoglucemiantes, como, por ejemplo, las sulfonamidas.

## **FARMACOCINÉTICA E INMUNOSUPRESORES**

Basándose en sus conocimientos de farmacocinética, responda.

8.1. Seleccione adecuadamente lo escrito entre paréntesis para que la oración sea cierta, delimite claramente su selección.

a. El hecho de que una droga se una en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (aumenta, disminuye, no modifica) el volumen de distribución.

b. Cuando una droga, que sufre un marcado efecto del primer paso, se administra por la vía oral, su dosis debe ser (mayor, menor, igual), que la dosis calculada para la administración parenteral.

c. El tiempo de vida media de un fármaco es (directamente proporcional, inversamente proporcional, independiente) del volumen de distribución.

d. Las drogas liposolubles (atravesan más rápidamente, atraviesan más lentamente, no atraviesan) las membranas celulares.

e. El fenómeno de inducción enzimática a nivel hepático (acelera, reduce, no modifica) el metabolismo de las drogas.

8.2. ¿Cómo se afectaría el tiempo de vida media de eliminación de los medicamentos en los pacientes que sufren una enfermedad renal crónica?

8.3 Relaciones entre los medicamentos utilizados con frecuencia en pacientes con enfermedad renal (incluyendo a los trasplantados) y el complejo enzimático citocromo p450.

8.4. Señale las asociaciones medicamentosas que no deben realizarse en el nefrópata y la causa en cada una de ellas.

8.5. Haga una relación de las drogas nefrotóxicas que usted conozca y las medidas para prevenir la nefrotoxicidad.

8.6. Haga un listado de los medicamentos que tienen excreción renal y diga, de una forma general, como usted adecua la dosis a esta característica.

8.7. Haga un esquema de la respuesta inmune cuando un paciente es trasplantado y señale los sitios de acción de los diferentes inmunosupresores. Exprese las principales características de los más utilizados.

## RESPUESTAS FARMACOCINÉTICA

8.1. Seleccione adecuadamente lo escrito entre paréntesis para que la oración sea cierta, delimite claramente su selección.

a. El hecho de que una droga se una en alta proporción a las proteínas plasmáticas, (aumenta, disminuye, no modifica) el volumen de distribución.

b. Cuando una droga que sufre un marcado efecto del primer paso se administra por la vía oral su dosis debe ser (mayor, menor, igual) que la dosis calculada para la administración parenteral.

c. El tiempo de vida media de un fármaco es (directamente proporcional, inversamente proporcional, independiente) al volumen de distribución.

d. Las drogas liposolubles (atravesan más rápidamente, atraviesan más lentamente, no atraviesan) las membranas celulares.

e. El fenómeno de inducción enzimática a nivel hepático (acelera, reduce, no modifica) el metabolismo de las drogas.

8.2. ¿Cómo se afectaría el tiempo de vida media de eliminación de los medicamentos que se eliminan principalmente a nivel renal, en los pacientes que sufren una ERC?

El tiempo de vida media es inversamente proporcional al aclaramiento, es decir si aumenta el aclaramiento, disminuye y viceversa. Por lo tanto, en un paciente con una ERC su aclaramiento está disminuido y por lo tanto su vida media es mayor, debido al daño de las nefronas, por lo que tarda más en ser eliminado.

8.3 Relaciones entre los medicamentos utilizados con frecuencia en pacientes con enfermedad renal (incluyendo a los trasplantados) y el complejo enzimático citocromo p450.

Dentro de las funciones más importantes de este complejo, destaca el metabolismo de fármacos, el cual modifica la estructura química de los medicamentos para hacerlos más solubles. Este sistema puede causar interacciones cuando, dos o más fármacos administrados a un mismo paciente, han de ser metabolizados por las mismas enzimas. Existen varios factores que pueden afectar la actividad del citocromo p450, dentro de los que figuran:

- Interacciones con alimentos.
- Polimorfismo genético.
- Fármacos.
- Químicos (tabaco, drogas).
- Ambiente (exposición solar, agentes infecciosos)
- Género.

Dentro de los fármacos que son metabolizados por este complejo y que son utilizados con frecuencia en nuestro medio se destacan:

- Inmunosupresores.
  - Corticoides.

- Ciclosporina.
- Tacrolimus.
- Dapsona.
- Antagonistas del calcio:
  - Amlodipino.
  - Diltiazem.
  - Nifedipino.
- Antibacterianos:
  - Eritromicina
  - Rifampicina
- Varios:
  - Paracetamol
  - Enalapril
  - Losartan
  - Ácido retinoico
  - Atorvastatina
  - Loratadina
  - Amiodarona
  - Digoxina
- Los antagonistas de los receptores de vasopresina (acuáréticos), también son metabolizados por este sistema y pueden presentar interacciones con otros medicamentos que son metabolizados por él, dentro de estos medicamentos tenemos:
  - Conivaptan.
  - Tolvaptan.
  - Lixivaptan.

8.4. Señale las asociaciones medicamentosas que no deben realizarse en el nefrópata y la causa en cada una de ellas.

Interacciones medicamentosas que potencian el efecto nefrotóxico o aumentan la concentración en plasma de sustancias nefrotóxicas.

- Aminoglucósidos con: Cefaloridina, cefalotina, polimixina, ciclosporina, anfotericina B y citotóxicos. Aumento de la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos.
- Ciclosporina A con: AINE, eritromicina, cotrimoxazol y trimetoprima. Aumento de la concentración plasmática de ciclosporina A.
- Probenecid: Modifica la eliminación renal de algunos fármacos que, si pueden ser nefrotóxicos, tendrían un aumento de su vida media
- Triple asociación IECA/ARA II + diuréticos + AINE: Es una asociación a evitar porque pueden provocar un fallo renal.
- Furosemida + ranitidina: Aumenta el riesgo de nefritis intersticial.

8.5. Haga una relación de las drogas nefrotóxicas que usted conozca y las medidas para prevenir la nefrotoxicidad.

Tipo de reacción	Medicamentos	Comentario
ERC*, nefropatía por analgésicos	AINE, paracetamol, ácido acetilsalicílico	*dependiente de la dosis, secundaria a necrosis papilar
Nefritis intersticial	Alopurinol, AINE, $\beta$ -lactámicos, carboplatino, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatino, arabinosido de citosina, eritromicina, estreptomina, furosemida, inhibidores de COX-2, rifampicina, sulfonamidas, tiazidas	Suspender el fármaco que ocasiona nefritis, en casos graves iniciar con prednisona 1mg/kg/día por 2 semanas
Necrosis tubular aguda	Adefovir, aminoglucósidos, anfotericim B, cidofovir, sulfas, cisplatino, medios de contraste, metales pesados, tenofovir,	Lograr una volemia normal antes de la administración del fármaco
Daño renal agudo prerrenal	AINE, ciclosporina, IECA, inhibidores de COX-2, medios de contraste	Evitar su empleo en pacientes con ERC, disminuyen la perfusión renal
Nefrosis osmótica	Inmunoglobulina IV, almidón hidroxietílico*	Usar almidones de bajo peso molecular a dosis de < 33 ml/kg/día
Síndrome nefrótico	AINE*, IECA*, heroína, sales de oro, penicilamina	*Glomerulopatía por cambios mínimos y membranosa que desaparece al suspender el fármaco
Hiponatremia	AINE, tiazidas, vincristina, litio, demeclociclina	Disminuyen la excreción de agua libre
Hipercalcemia	AINE*, $\beta$ -bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, ciclosporina, espironolactona*, IECA*, triamtereno	*Limitar su empleo en pacientes con ERC

En la prevención de estos eventos deben considerarse las siguientes recomendaciones:

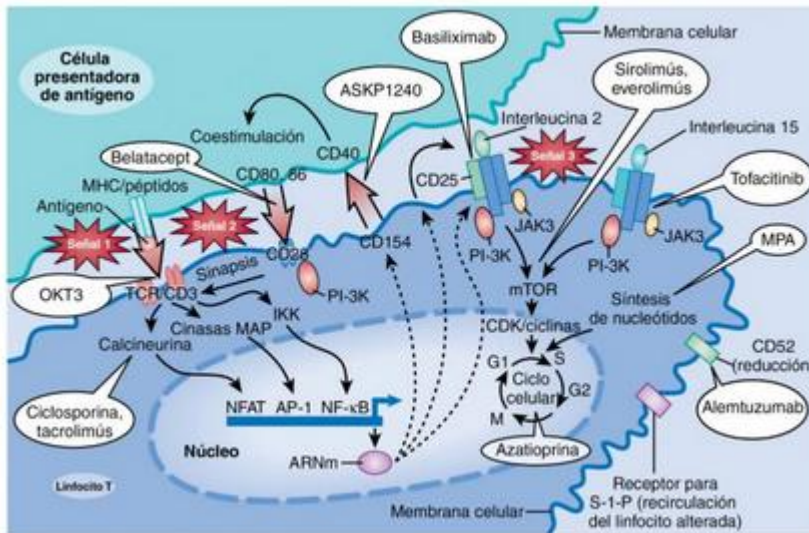
- Establecer la función renal anticipadamente, calculando el aclaramiento de creatinina con las fórmulas establecidas.
- Conocer los algoritmos de cada droga en relación con la función renal.
- Considerar la concomitancia con otras drogas nefrotóxicas.
- Hidratar al paciente por vía endovenosa en aquellos casos de tóxicos que se potencian con la deshidratación: utilizar solución salina fisiológica o bicarbonato de sodio antes y después de la administración del fármaco.
- En algunos casos administrar N-acetilcisteína, antes y después del procedimiento o tratamiento.
- Vigilar la función renal hasta 72 horas post administración del medicamento de riesgo.
- Evaluar otros sistemas que se afectan junto con la función renal: nervioso central, hígado, tubo digestivo, pulmón.
- En los pacientes de riesgo usar las dosis mínimas recomendadas para cada droga nefrotóxica, en especial en los casos que se administre un medio de contraste.

8.6. Haga un listado de los medicamentos que tienen excreción renal y diga de una forma general como usted adecua la dosis a esta característica.

Fármaco	>50 ml/min	10-50 ml/min	<10 ml/min
Amikacina	15mg/kg/24h	9-12mg/kg/24h	2-4mg/kg/24h
Gentamicina	3-5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24-48h
Tobramicina	3-5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24-48h
Cloxacilina	0.5-1g/6-8h	0.5-1g/12h	0.5-1g/12-24h
Ampicilina	0.5-2g/6-8h	0.5-2g/12h	0.5-2g/12-24h
Ampicilina/sulbactam	1-2g/6-12h	1.5-3g/12h	1.5-3g/24h
Amoxicilina	1-2g/8h	1-2g/12h	1-2g/24h
Amoxicilina-clavulánico	1-2g/6-8h	0.5-1g/12-18h	0.5-1g/24h
Piperacilina	2-4g/4-6h	1.5-3g/6-8h	3-4g/12h
Piperacilina/tazobactam	2-4g/4-6h	1.5-3g/6-8h	3-4g/12h
Cefalotina	0.5-2g/4-6h	0.5-2g/8h	2g/24h
Cefazolina	0.5-2g/6-8h	0.5-1g/8-12h	0.25-0.5g/24h
Cefepima	0.5-2g/12h	0.5-1g/24h	0.5g/24h
Cefuroxima	0.75-1.5g/8h	0.75g/12h	0.75g/24h
Cefotixina	1-2g/6-8h	1-2g/12-24h	0.5-1g/24h
Cefotaxima	1-2g/4-8h	1-2g/6-12h	1-2g/12-24h
Ceftazidima	1-2g/8h	1-2g/12h	1g/12-24h
Aztreonam	1-2g/6-8h	1-2g/12-18h	1-2g/24h
Imipenem	0.5-1g/6h	0.5-1g/8-12h	0.25-0.5g/12h
Meropenem	1g/8h	0.5g/12h	0.5g/24h
Amikacina	15mg/kg/24h	9-12mg/kg/24h	2-4mg/kg/24h
Gentamicina	3-5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24-48h
Tobramicina	3-5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24h	1.5mg/kg/24-48h
Doxiciclina	0.1g/12-24h	0.1g/24h	0.1g/24h
Metronidazol	0.5g/8h	Sin cambios	Sin cambios

Vancomicina	15mg/kg/12h	1g/3-10d	1g/5-10d
Sulfadiazina	0.5-1g/6h	0.5-1g/8h	0.5-1g/12-24h
Levofloxacino	0.5g/12-24h	0.25-0.5g/24h	0.25-0.5g/48h
Ciprofloxacino	0.4g/12h	0.4g/18h	0.4g/24h
Trimetoprim-sulfametoxazol	0.16/0.8g/12h	0.08/0.4g/12h	0.08/0.4g/24h
Etambutol	15mg/kg/24h	Sin cambios	15mg/kg/24h
Fluconazol	3-12mg/kg/24h	0.1-0.4g/48h	0.1-0.4g/48h
Flucitosina	37.5-50mg/kg/6h	37.5-50mg/kg/12-24h	Sin cambios
Aciclovir	5mg/kg/12h	5mg/kg/12h	Sin cambios
Ganciclovir	2.5-5mg/kg/12h	2.55mg/kg/24h	Sin cambios
Atenolol	50-100mg/día	25-50mg/día	12.5-25mg/día
Captopril	25-50mg/8h	18.7-37.5mg/12h	12.5-25mg/24h
Lisinopril	5-10mg/día	2.5-5mg/día	1.25-2.5mg/día
Cimetidina	400mg/12h	200mg/12h	100mg/12h
Cisplatino	20-120mg/m <sup>2</sup>	15-90mg/m <sup>2</sup>	10-60mg/m <sup>2</sup>
Metoclopramida	10-15mg/6h	7.5-11.2mg/6h	5-7.5mg/6h
Ranitidina	150-300 mg/día	75-150mg/día	37.5-75mg/día

8.7. Haga un esquema de los sitios de acción de los diferentes inmunosupresores prescritos en el trasplante renal. Exprese las principales características de los más utilizados.



**Tabla 72.1 Fármacos usados para el mantenimiento de la inmunosupresión**

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Corticoides	Bloquean la síntesis de varias citocinas como la IL-2; múltiples efectos antiinflamatorios	Intolerancia a la glucosa, hipertensión, hiperlipidemia, osteoporosis, osteonecrosis, miopatía, defectos estéticos; disminución del crecimiento en los niños
Ciclosporina	Inhibe la síntesis inducida por calcineurina de IL-2 y otras moléculas cruciales para la activación del linfocito T	Nefrotoxicidad (aguda y crónica), hiperlipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, defectos estéticos
Tacrolímús	Similar a la ciclosporina, aunque se une a una proteína citoplasmática diferente (FKBP)	En general similar a la ciclosporina; la diabetes mellitus es más frecuente; hipertensión, hiperlipidemia y defectos estéticos menos frecuentes
Azatioprina	Inhibe la biosíntesis de purinas, inhibe la replicación del linfocito	Depresión de la médula ósea; raramente, pancreatitis, hepatitis
MMF	Inhibe la biosíntesis de novo de purinas, inhibe la replicación del linfocito	Depresión de la médula ósea, trastornos digestivos; enfermedad invasiva por CMV más frecuente que con azatioprina
Sirolímús	El complejo sirolímús-FKBP inhibe el bloqueo por mTOR de la respuesta proliferativa del linfocito	Depresión de la médula ósea, hiperlipidemia, neumonitis intersticial; aumenta la nefrotoxicidad de ciclosporina-tacrolímús
Belatacept	Bloquea la coestimulación del linfocito T	TLPT en pacientes seronegativos respecto a VEB, LMP (inusual), reactivación de TB

CMV, citomegalovirus; FKBP, proteína ligadora de FK; IL-2, interleucina 2; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; MMF, micofenolato de mofetilo; TB, tuberculosis; TLPT, trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante; TOR, diana de la rapamicina; VEB, virus de Epstein-Barr.

### Azatioprina:

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas, y por tanto la proliferación de linfocitos T; al actuar en la fase de proliferación temprana, inhibe tanto la respuesta celular como la humoral. La administración por vía endovenosa produce un pico de concentración a los 15 min, que cae rápidamente a los 60-90 min, la vida media es de 10-20 min. Se metaboliza en el hígado (no se reduce la dosis en caso de insuficiencia renal). La dosis inicial es de 1,5-2 mg/kg cada 24 horas, en una o dos tomas, por vía oral. Puede administrarse también por vía intramuscular. Tras las primeras semanas se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5 mg/Kg/día. Dentro de los principales efectos adversos están:

- Toxicidad medular: La leucopenia es dependiente de la dosis, generalmente surge con dosis de 2mg/kg o mayores, cuando aparece se debe suspender el fármaco por periodos de tiempo variables
- Anemia normocrómica normocítica: Es más rara su aparición, también se ha descrito anemia megaloblástica y trombocitopenia.
- Hepatopatía: Se han descrito en algunos enfermos en los primeros meses postrasplante, cuadros de hepatitis o de colestasis, que se presentan como elevaciones reversibles de las transaminasas y de la bilirrubina.
- La alopecia es frecuente.
- El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar neoplasias.
- La interacción más conocida de la azatioprina y de la 6-mercaptopurina es con el alopurinol, este fármaco multiplica por 4 la acción inmunosupresora y por dos la toxicidad medular, esta acción es selectiva y solamente se produce con la administración de azatioprina por vía oral, por esta razón los dos fármacos no deben utilizarse juntos, de no ser absolutamente necesario, en cuyo caso la dosis de azatioprina debe reducirse a la mitad y vigilar estrechamente el recuento leucocitario; la azatioprina aumenta los requerimientos de algunos anticoagulantes como la warfarina y asociada al captopril aumenta la susceptibilidad al desarrollo de leucopenia.

### Ciclosporina A:

La ciclosporina A se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas (IL-2, IFN-gamma, IL-4 y TNF- $\beta$ ). Así, inhibe la proliferación de células T evitando la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

La solución clásica tenía escasa solubilidad en agua y requería la presencia de bilis para su absorción en el tubo digestivo. La formulación actual en una micro emulsión, facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, con lo que mejora la absorción, independientemente de la presencia de bilis y/o alimentos. Se absorbe en el intestino delgado, observándose un aumento de la biodisponibilidad a lo largo del tiempo postrasplante.

En la sangre se distribuye rápidamente entre las células sanguíneas, con una notable afinidad por los hematíes y el plasma, en este, solo 2% está en forma libre y 98% está unido a las proteínas, fundamentalmente a las lipoproteínas. El fármaco se distribuye rápidamente por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450 III-A. La vida media de eliminación es de 16h en el postrasplante inmediato y de 25h en la etapa de mantenimiento, se excreta en gran parte por la vía biliar, pero solo 1% de forma activa; por la orina se elimina 6% de la dosis, se excreta en la leche por lo que está contraindicada en la lactancia materna.

Las dosis iniciales varían según el criterio de cada centro, el tipo de trasplante, las características de los pacientes y el protocolo adoptado. Se inicia la administración oral 4-12 h antes del trasplante con una dosis de 10-15mg/kg y esta dosis diaria se mantiene repartida en dos tomas, durante 1-2 semanas, si el trasplante se encuentra estabilizado se disminuye la dosis de forma gradual en función de los niveles sanguíneos hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6mg/kg/día administrada en dos dosis; si hay problemas gastrointestinales puede pasarse a la vía endovenosa con una dosis correspondiente a la tercera parte de la oral.

Es necesario monitorizar los niveles sanguíneos para lograr una correcta dosis inmunosupresora. Los niveles valle o pre dosis deben determinarse en la sangre total con un anticuerpo monoclonal específico. La frecuencia de monitorización recomendada es cada 24-48 horas en la etapa de inducción. Las concentraciones a las 2 horas se correlacionan bien con el área bajo la curva, por lo que la monitorización en este periodo pueda ser útil para establecer la mejor dosis inmunosupresora. En general, los niveles valle de ciclosporina en sangre recomendados varían según el tiempo de evolución desde el trasplante.

Dentro de las principales reacciones adversas se encuentran:

- Nefrotoxicidad aguda (se asocia con niveles de ciclosporina en sangre elevados y es frecuente durante las primeras semanas del trasplante, se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular. Se manifiesta por oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada, y revierte al disminuir la dosis



- Nefrotoxicidad crónica; Es más importante y se debe a la exposición continuada de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal.
- Microangiopatía trombótica: Es bastante infrecuente, aparece en las primeras semanas de evolución postrasplante y se manifiesta en forma de síndrome hemolítico urémico.
- Hepatotoxicidad aguda.
- Hipertensión arterial.
- Hipertricosis.
- Hiperplasia gingival.
- Hiperpotasemia.
- Disminución en la secreción de insulina con aumento de la glucemia e hiperlipemia
- Sensación de quemazón en manos y pies.
- Efectos adversos en el sistema nervioso central: Temblor, ataxia, confusión, agitación, depresión mental, rubor, cefalea, alteraciones el sueño, letargia, convulsiones.

Niveles recomendados de ciclosporina según el tiempo de evolución del trasplante:

<b>Intervalo desde el trasplante</b>	<b>Nivel valle (ng/ml)</b>	<b>Nivel a las 2h (ng/ml)</b>
1ra y 2da semana	250-300	800-1200
3ra y 4ta semanas	200-250	600-800
2-6 meses	150-250	450-700
6-12 meses	100-200	300-600

Tacrolimus:

El tacrolimus es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP), capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina e inhibir así la transcripción de diferentes genes (IL-2 y otros). Inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5.

Su biodisponibilidad es de aproximadamente 20%, el tacrolimus se absorbe en el tracto digestivo alto, independientemente del flujo biliar. La concentración máxima se alcanza en 1,5-2 horas. Los alimentos interfieren con la absorción, por lo cual debe tomarse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2-3 horas después de las comidas.

Existe una buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle pre dosis, por lo que la determinación de estos parece un buen método para monitorizar las concentraciones del fármaco.

Se acumula en los eritrocitos y se une a la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida y a la albúmina. Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P450 IIIA, y se elimina por la bilis. De forma similar a lo que ocurre con la ciclosporina A, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de la inhibición o inducción enzimática del citocromo P450 IIIA.

Existen tres formulaciones: la clásica, que requiere su administración cada 12 horas por su liberación inmediata (Prograf®), y otras dos que se administran una vez al día por su

liberación prolongada (Advagraf® y Envarsus®). Cuando se emplee Advagraf® la dosis total diaria es la misma que con Prograf®, aunque algunos pacientes podrían requerir una dosis inicial mayor de Advagraf® si se plantea obtener los mismos niveles objetivo que con Prograf®. En el caso de utilizar Envarsus® se requiere solamente un 70% de la dosis utilizada con otras formulaciones (Prograf® o Advagraf®).

El tacrolimus se utiliza para prevenir el rechazo agudo del injerto. Se administra en asociación con esteroides y derivados del ácido micofenólico o inhibidores de mTOR.

La dosis inicial recomendada es de 0,1-0,2 mg/Kg. En días sucesivos, la dosis deberá ajustarse en función de las concentraciones sanguíneas. Actualmente se recomienda mantener niveles sanguíneos pre dosis entre 8 y 12 ng/ml en el periodo de inducción y posteriormente entre 4 y 8 ng/ml. Si se utilizan anticuerpos de inducción, puede mantenerse niveles entre 4 y 8 ng/ml desde el principio.

Los efectos adversos con mayor significado clínico son:

- Nefrotoxicidad: Similar a la que produce la ciclosporina A
- Intolerancia hidrocarbonada: La incidencia de hiperglicemia y de diabetes mellitus es más elevada que en los pacientes tratados con ciclosporina A.
- Alteraciones neurológicas: Temblor, cefalea, mareo, o cuadros neurológicos más severos (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis)
- Mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones y neoplasias.

Mofetil micofenolato (cellcept®) o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (myfortic®):

El ácido micofenólico (AMF) inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Mofetil micofenolato es el éster 2-morfolinoetílico del AMF y por su parte el ácido micofenólico con recubrimiento entérico es una sal sódica.

Tras su administración oral, el mofetil micofenolato se absorbe rápida y completamente y se hidroliza a AMF a su paso por el ambiente ácido del estómago. Por el contrario, el ácido micofenólico con recubrimiento entérico sobrepasa el estómago e inicia su liberación y disolución en el intestino delgado. En plasma, el ácido micofenólico se une a las proteínas. A su paso por el hígado se metaboliza a glucuronato de AMF, que es un metabolito inactivo y se excreta por la bilis, para posteriormente ser desglucuronizado por la acción de las bacterias intestinales y de nuevo es reabsorbido, dando lugar al ciclo enterohepático.

A diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus no bloquea el ciclo enterohepático, por lo que la biodisponibilidad es mayor. El 90% del ácido micofenólico se elimina por orina, preferentemente por excreción tubular.

Suele emplearse con ciclosporina A o tacrolimus para prevenir el rechazo agudo del injerto. La dosis habitual de mofetil micofenolato es de 0,5-1 g/12 h y la de ácido micofenólico con recubrimiento entérico de 360-720 mg/12 h. Debe ingerirse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en los niños.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- Las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas diarias, o bien disminuyéndola.

- Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia o trombocitopenia) que no suelen ser graves
- Incremento del riesgo de infecciones víricas, sobre todo por citomegalovirus.
- Presenta efectos teratogénicos en el feto por lo que está contraindicado su uso durante el embarazo. A pesar del riesgo teórico de malformaciones congénitas cuando es el varón quien recibe el tratamiento, estas no se han descrito y en la práctica habitual no se suele aconsejar su sustitución o retirada.

#### Corticosteroides:

La acción principal de los corticosteroides es la inhibición de la síntesis de la interleucina 1 (IL-1) (activa las células T cooperadoras), de la IL-6 (activa los linfocitos B), del factor de necrosis tumoral (TNF) y del interferón gamma, interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral. La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficacia inmunosupresora.

Los corticosteroides están indicados en la prevención (inmunosupresión primaria) y en el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado.

En la prevención del rechazo agudo se utilizan siempre en combinación con otros fármacos en regímenes de doble o triple terapia. También acompañan el tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales. En general, la dosis inicial es entre 0,5-1 mg/Kg/día, complementadas con una dosis de choque intraoperatoria o postoperatoria más elevada (125-500 mg). En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar los niveles de mantenimientos establecidos por cada equipo (5-10 mg/día) a los 2-3 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible no utilizarlos, administrarlos sólo unos días como inducción o suprimirlos totalmente entre los 3-12 meses.

Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis de 250-1000 mg/día, durante 3-6 días. No es prudente superar una dosis total de 3 g.

Las reacciones adversas son frecuentes y potencialmente graves, las más destacadas son:

- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones.
- Obesidad.
- Osteonecrosis aséptica.
- Hiperglicemia.
- HTA.
- Dislipidemia.
- Úlcera péptica.
- Hirsutismo.
- Facies de Cushing.
- A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia cutánea.

#### Sirolimus (rapamune®) y Everolimus (certican®):

Los inhibidores de mTOR son macrólidos que actúan en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citocinas.

Para actuar, los inhibidores de mTOR precisan formar un complejo con una inmunofilina. Al igual que tacrolimus, se unen a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhiben la calcineurina.

Los inhibidores de mTOR presentan, además de su efecto inmunodepresor, propiedades antivirales bien demostradas en pacientes trasplantados en cuanto a la prevención y/o tratamiento de infecciones por citomegalovirus o virus BK.

En inmunosupresión primaria se debe utilizar asociado a ciclosporina A o a tacrolimus. En el caso del everolimus, un derivado del sirolimus con una semivida de eliminación más corta y mayor biodisponibilidad oral, la dosis inicial recomendada es de 0,75 mg cada 12 horas o 1,5 mg cada 12 horas, cuando se combina con ciclosporina o con tacrolimus, respectivamente. La asociación de tacrolimus-inhibidor de mTOR es al menos tan eficaz como la asociación tacrolimus-micofenólico.

En pacientes que van a ser sometidos a reducción/retirada del inhibidor de la calcineurina, la introducción de un inhibidor de mTOR se ha demostrado eficaz cuando la función renal previa a la conversión está suficientemente preservada (filtrado glomerular estimado por encima de 40-50 ml/min) y proteinuria por debajo de 500 mg/24 horas.

Los inhibidores de mTOR no son nefrotóxicos, pero si se administran en combinación con un inhibidor de la calcineurina, pueden potenciar la nefrotoxicidad de estos. Por otra parte, se ha descrito proteinuria relevante, especialmente tras su introducción tardía en injertos con función deteriorada.

Los efectos adversos se previenen y se corrigen eficazmente con un cuidadoso ajuste de los niveles sanguíneos. Los más frecuentes son:

- Hipercolesterolemia.
- Hipertrigliceridemia.
- Mielotoxicidad.
- Retraso en la curación de las heridas quirúrgicas
- Edemas.
- En pacientes muy obesos se recomienda retrasar su introducción para evitar complicaciones quirúrgicas.
- La neumonía organizada criptogénica es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente grave, que debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de las complicaciones pulmonares en pacientes que reciben inhibidores de mTOR, especialmente con el uso de sirolimus.

Otros inmunosupresores xenobióticos:

**Bortezomib (Velcade®):** Fármaco aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple, su mecanismo de acción se basa en la inhibición del proteosoma, de preferencia en las células plasmáticas, por lo cual se ha utilizado en tratamientos de rescate del rechazo mediado por anticuerpos refractario al tratamiento convencional.

**Leflunomida (Arava®):** Es un inmunosupresor que disminuye la proliferación de linfocitos mediante la inhibición de la síntesis de pirimidina. Su uso está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. Tiene propiedades antivirales además de las inmunosupresoras, lo que hace que sea un fármaco de cierta utilidad en el tratamiento de la infección por virus BK en pacientes trasplantados.

**Agentes biológicos:**

Son productos biológicos dirigidos contra las proteínas de superficie de la membrana linfocitaria o de otras células. Se distinguen dos tipos:

- Las globulinas anti linfocitarias policlonales o anticuerpos policlonales, que reaccionan de manera simultánea con diversas proteínas de la membrana del linfocito.
- Los anticuerpos monoclonales, dirigidos contra dianas específicas de la propia membrana linfocitaria o contra otras dianas terapéuticas.

Se emplean como pauta de inducción en la prevención del rechazo del injerto, o bien en el tratamiento del rechazo agudo grave, incluidos los resistentes a corticosteroides o recidivantes.

Los anticuerpos policlonales están indicados en la prevención del rechazo agudo (tratamiento de inducción) en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico, por ejemplo, con una elevada sensibilización HLA frente al panel, en los pacientes de retrasplante, o los que reciben órganos de donantes límites y de edad avanzada, con un alto riesgo de presentar una función retardada del injerto. Se emplean en combinación con los esteroides, el micofenolato y los anticalcineurínicos o, con menor frecuencia, inhibidores de mTOR (sirolimus o everolimus). Permiten administrar dosis iniciales reducidas de los anticalcineurínicos o demorar su introducción (terapia secuencial); es el tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III de Banff o que no responde a los bolos de esteroides.

Entre las globulinas policlonales disponibles, las obtenidas por sensibilización del conejo, Timoglobulina® y Grafalon®, han mostrado mayor eficacia que las obtenidas del caballo, ATGAM®, Linfoglobulina®, y son las utilizadas habitualmente. Las dosis varían entre 1,5 y 5 mg/kg/día y para su ajuste se aconseja cuantificar el número de células T absolutas, recomendándose evitar los niveles inferiores a 50 células/ $\mu$ l. Cuando se administran a pacientes con alto riesgo inmunológico (hiper inmunizados o retrasplantes), suelen requerirse entre 7 y 10 dosis. La administración de un único bolo de 9 mg/kg de Grafalon® o de un número reducido de dosis (dos o tres) de 1,5 mg/kg de Timoglobulina® en el trasplante de riñones de donantes límite, reduce la incidencia de episodios de rechazo, aunque no está demostrado beneficio a medio y largo plazo sobre la supervivencia. Estos fármacos facilitan las estrategias dirigidas a la retirada rápida de esteroides y podrían ser imprescindibles en los protocolos de inmunosupresión sin esteroides.

Anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión:

Muromonab-CD3 (OKT3): Fue el primer anticuerpo monoclonal (frente a células CD3) utilizado con éxito. Su perfil de efectos adversos hace que se utilice poco en la actualidad.

Basiliximab (Simulect®): Este anticuerpo quimérico de origen murino está formado por IgG1 dirigida contra la cadena del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes y es bien tolerado. Previene la expansión clonal del linfocito T y es menos eficaz en la prevención de dicha respuesta en las células memoria. En consecuencia, su uso estaría indicado en pacientes con riesgo inmunológico estándar o bajo, sin sensibilización HLA o con baja tasa de anticuerpos. Se administran dos dosis de 20 mg por vía intravenosa los días 0 y 4 después del trasplante, lo que permite saturar el receptor de la IL-2 durante 30-45 días. Aunque su potencia de prevención de rechazo agudo es menor que la obtenida con anticuerpos policlonales, se asocian a menos efectos secundarios y similar supervivencia del injerto o del paciente.

Rituximab (Mabthera®): Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 del linfocito B, que inhibe la proliferación celular e induce apoptosis. Aprobado para el tratamiento de los linfomas de células B, se ha utilizado en la preparación del trasplante renal en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento del rechazo agudo humoral. No existe consenso respecto a la pauta de administración. Esta puede consistir en la administración de una sola dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, que provoca una depleción de linfocitos B que se mantiene durante semanas o meses, o bien de una o dosis de entre 200 y 400 mg al inicio y al final del ciclo de tratamiento de desensibilización. Puede administrarse en vena periférica y, aunque infrecuente, puede provocar reacciones anafilácticas, lo que aconseja su administración bajo una estrecha monitorización.

Alemtuzumab (Campath-1H): Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno CD52 presente en los linfocitos T y B, en las células agresoras naturales y, en menor medida, en monocitos y macrófagos. Actualmente su uso está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Lemtrada®) y se ha retirado la aprobación para el tratamiento de la leucemia linfática crónica. En el trasplante renal, su intensa y prolongada acción lítica frente a linfocitos B y T, su facilidad de administración y su bajo costo, mantienen el interés de este fármaco, no aprobado para esta indicación por la FDA. Los efectos secundarios incluyen reacciones de primeras dosis, menos graves que las debidas a OKT3, así como anemia, leucopenia y pancitopenia.

Belatacept (Nulojix®): Es una proteína recombinante producto de la fusión entre el dominio extracelular de CTLA-4 humano y un fragmento modificado del dominio Fc de IgG1 humano. La diana terapéutica de belatacept es el bloqueo del enlace CD28:CD80/CD86, señal de coestimulación requerida para la activación de células T. Está indicado como profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal y se utiliza en combinación con el ácido micofenólico y los corticosteroides e inducción con basiliximab, sin inhibidores de calcineurina. Se administra por vía intravenosa, en dosis iniciales de 10 mg/kg los días 1 y 5, semanas 2 y 4 y meses 2 y 3 postrasplante, para continuar con 5mg/kg cada mes. A pesar de una más alta tasa de rechazo agudo, los pacientes tratados con belatacept, en comparación con ciclosporina A, presentan una mejor función renal, menor tasa de anticuerpos antilinfocitarios y mejor sobrevida del injerto a largo plazo. Está contraindicado en receptores con serología negativa pretrasplante al virus de Epstein-Barr, por el riesgo incrementado de presentar enfermedad linfoproliferativa.

Eculizumab (Soliris®): Anticuerpo IgG2/4 monoclonal humanizado dirigido contra la fracción C5 terminal del sistema del complemento. Está aprobado su uso clínico para hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). En trasplante renal se viene usando para la prevención y/o tratamiento del SHUa postrasplante. Fuera de ficha técnica, se viene explorando su utilidad en la prevención y/o tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y también para la microangiopatía trombótica de diferentes etiologías. Los pacientes que van a recibir eculizumab deben estar previamente vacunados frente a Neisseria meningitidis.

## **FITOTERAPIA Y APARATO GENITOURINARIO. LO BUENO Y LO MALO**

9. ¿Influyen el jugo de toronja y otros alimentos, en la salud renal y en las asociaciones con medicamentos que se utilizan con frecuencia en los nefrópatas y cardiópatas?

El uso de suplementos herbarios en pacientes con enfermedad renal no es seguro, ya que algunos productos herbales pueden causar daño a los riñones e incluso hacer que su enfermedad renal empeore, además en muchas ocasiones los riñones no pueden depurar o aclarar los productos de desecho que se pueden acumular en su cuerpo. Muchos de estos suplementos contienen minerales que estos pacientes no deben ingerir o hacerlo de una forma restringida, por ejemplo, el potasio y el fósforo.

Dentro de los suplementos herbarios que contienen potasio se encuentran:

- Alfalfa.
- Melón amargo.
- Mostaza negra.
- Diente de león
- Cilantro.
- Cardo bendito.
- Ajo
- Centella asiática
- Artemisa

Suplementos que contienen fósforo:

- Melón amargo
- Cilantro
- Rábano picante
- Semilla de lino
- Cebolla
- Matricaria
- Verdolaga
- Girasol
- Dormilona de seda

Medicamentos herbarios que todo paciente con ERC que estén bajo tratamiento sustitutivo de la función renal o trasplante renal deben de evitar:

- Astrágalo
- Uña de gato
- Apio nabo
- Creatina
- Vara de oro
- Cola de caballo
- Té de java
- Raíz de regaliz
- Raíz de perejil

- Raíz de uva
- Ruda
- Poleo

Algunos suplementos herbarios que actúan como diuréticos pueden causar daño renal, como es el caso de las hojas de buchú y bayas de enebro y el perejil.

Además, debemos conocer que estos suplementos herbarios pueden interferir con otros medicamentos, como es el caso de la hierba de San Juan, la equinácea, el ajo y el jengibre. Los pacientes que tienen un trasplante renal, están en mayor riesgo de sufrir estas interacciones medicamentosas y poner en riesgo su riñón.

A todo lo anterior se le suma que, por lo general estos pacientes tienen otras enfermedades asociadas, que incrementan el riesgo de reacciones adversas. Sobre todo los pacientes afectados de trastornos de la coagulación, las mujeres embarazadas que lactan y los niños, tienen un alto riesgo de reacciones adversas con los suplementos herbarios.

El fruto carambolo, llamado popularmente carambola, ciruela china o fruto de la Estrella, en los pacientes con daño renal crónico puede producir una neurotoxicidad severa y la muerte y en sentido general, de una forma más solapada, puede contribuir a la formación de litiasis renales de oxalato de calcio.

En pacientes con función renal normal, existen varias plantas medicinales con propiedades farmacológicas reconocidas, dentro de las que se encuentran:

<b>Nombres</b>	<b>Parte útil</b>	<b>Usos</b>	<b>Advertencias</b>
Eucalipto	Las hojas	Respiratorio: antiséptico, antiinflamatoria, antifúngica. Piel y mucosas: antibacteriana. Otras: antiséptico en vías urinarias, hipoglucemiante.	Puede provocar dificultad respiratoria y hematuria.
Cebolla	Los bulbos	Cardio-circulatorio: protector de pequeños vasos. Genitourinario: diurético Hematopoyético: antitrombótico. Anti hipercolesterolemia	Desconocidas
Coco	El agua o jugo	Diurético	Un litro= 70 mmol de potasio.
Mastuerzo	Toda la planta	Diurético Otras: hipotensora	Desconocidas
Yerba de la niña	Toda la planta	Diurético, tratamiento de los cálculos renales	Posee toxicidad



## Otras plantas medicinales

<b>Nombres</b>	<b>Usos</b>
Cola de caballo	Diurético Antiséptico urinario Previene los cálculos renales al eliminar la arenilla. Antioxidante
Perejil	Antiséptico urinario. Contiene vitaminas (A, B, C) y minerales (potasio, sodio)
Aloe Vera	Antiséptico urinario
Raíz seca de Hortensia	Diurética Cistitis Cálculos renales Prostatitis
Raíz de piedra	Cálculos renales
Té de raíz de malvavisco	Ayuda a expulsar los cálculos renales. Diurético Antibacteriano Antiinflamatorio
El diente de león	Diurético Evita la formación de cálculos renales. Muy útil en la protección de órganos como los riñones, hígado y estómago. Antioxidante
Vara de oro	Tonifica el tracto urinario y desintoxica los riñones.
Llantén	Diurético
Rabo gato	Diurético
Caña Mexicana	Diurético Litotrítico
Salvia	Litotrítico
Maíz	Litotrítico
Chanca Piedra	Para combatir los cálculos renales
Tamarindo	Genito-urinario: antiséptico, diurético, antilitiásico. Digestivo: Laxante

## PERSONAS MAYORES Y NEFROFARMACOLOGÍA

10. Algunas particularidades de la farmacología en las personas mayores.

Ante cualquier droga que se indique debemos tener en cuenta varios aspectos característicos de las personas mayores (PM):

- Reacciones adversas, algunas inesperadas.
- Respuesta atípica a una droga: elevación o disminución de su efecto.
- Incumplimiento por parte del paciente o el error en las dosis.
- Interacciones (sinergia o antagonismo) medicamentosas al usarse múltiples drogas.
- Alteración y retardo de la absorción a nivel del tubo digestivo.
- Dificultades para ajustar la dosis exacta: imprecisiones en el volumen de distribución, deshidratación o hiperhidratación, obesidad, desnutrición.
- Existencia de una o más enfermedades que pueden predisponer a la nefrotoxicidad, por ejemplo, la diabetes mellitus

- Disminución global de las funciones orgánicas corporales (principalmente las funciones renales y hepáticas), que alteran el metabolismo y la eliminación de las drogas y provocan un exceso de sustancias tóxicas.
- Se puede cerrar un círculo de retroalimentación negativa: administración excesiva de la droga-órgano insuficiente-acumulación de la droga-mayor insuficiencia del órgano.

El uso de medicamentos, principalmente antibióticos nefrotóxicos o que se acumulan al disminuir las funciones renales, constituye un reto para cualquier facultativo, lo ideal sería poder determinar sus niveles sanguíneos con periodicidad, algo muy difícil en la práctica diaria. Se debe tratar siempre de identificar al germen y su patrón de sensibilidad y resistencia, seleccionando siempre el menos nefrotóxico o el que dependa menos de la excreción renal.

Por ejemplo, algo que ilustra lo anterior son los aminoglucósidos, lo que constituyen un grupo ya antiguo, pero todavía muy valiosos por su efectividad, desafortunadamente con un potencial nefrotóxico y ototóxico muy grande, tan es así que se recomienda que solo deberían ser utilizados en las PM si no pueden ser sustituidos por otros antibióticos, en estos casos se debe:

- Mantener al paciente bien hidratado, lo que resulta muy importante y en ocasiones difícil.
- No utilizarlos por más de siete o diez días.
- No repetir los ciclos de ninguno de ellos (el hecho de sustituirlos dentro del mismo grupo no disminuye la toxicidad), hasta que no hayan pasado varios meses.

Resulta muy útil el cálculo del FG mediante diferentes fórmulas, por ejemplo, la CKD-EPI, la de Cockcroft Gault o MDRD y hacer los ajustes que recomienda el fabricante, pero deben monitorizarse las cifras de creatinina y conocer que las fórmulas pueden sobrestimar esta función. Por supuesto, se debe estar muy atentos a la evolución del enfermo, no vaya a suceder que sobrestimemos el riesgo de toxicidad, mientras que empeore y subestimemos o no diagnostiquemos la progresión de la enfermedad infecciosa que motivó el uso de ese antibiótico.

Utilizar estos medicamentos, principalmente en los pacientes que ya tienen una disminución de la función renal, obliga a vigilar el empeoramiento de esta, así como el posible daño al VIII craneal, el que puede manifestarse de diferentes formas (vértigos y náuseas) y puede demorar el diagnóstico, al hacerse evidente la hipoacusia o la sordera de una forma más tardía, cuando ya el daño es mayor y posiblemente irreversible.

Otras drogas en las PM:

El déficit de la secreción de aldosterona que con frecuencia tienen las PM, puede facilitar el desarrollo de una hiperpotasemia, potencialmente grave, si se utilizan diuréticos ahorradores de potasio, IECA, ARA II, beta bloqueadores o AINE, solos o combinados como sucede no excepcionalmente.

Las drogas hipotensoras pueden influir negativamente en la estabilidad hemodinámica, más grave incluso si es un paciente que recibe hemodiálisis, debido a que pueden provocar una hipotensión arterial durante el proceder dialítico, con diversos síntomas y signos que pueden producir la muerte, un accidente isquémico (encefálico o

miocárdico), intolerancia al tratamiento dialítico, incrementar el daño miocárdico por aturdimiento y acelerar la pérdida de la función renal residual. Además, pueden acentuar o desencadenar una disfunción sexual.

Los medios diagnósticos también pueden afectar las funciones renales, por ejemplo, el estado de deshidratación que provocan diferentes preparaciones que emplean ayuno y enemas, con la hipoperfusión renal que produce la hipovolemia, lo que a su vez empeora la FG y además puede producir una disminución del flujo urinario con una precipitación intra tubular de ácido úrico o de cadenas ligeras, en el caso de la hiperuricemia o de la discrasia de células plasmáticas respectivamente.

El uso de contrastes radiológicos (CR) también puede provocar daño. Con las nuevas técnicas de imágenes, se realizan más investigaciones utilizando CR en pacientes cada vez mayores y más graves, con resultados diagnósticos, incluso terapéuticos, sorprendentes e insospechados años atrás.

Los CR de alto peso molecular son los más dañinos, han surgido nuevos, más costosos, pero no totalmente exentos de provocar o agravar un daño renal.

Los principales factores de riesgo para la nefropatía por CR son:

- Deshidratación (ayuno, vómitos al inyectar el contraste).
- Existencia de daño renal previo.
- Insuficiencia cardíaca.
- Usos repetidos, volumen y mayor osmolaridad del CR.
- Diabetes mellitus
- Edad avanzada.
- Hipoalbuminemia.
- Hiponatremia.
- Hipertensión arterial.
- Ictericia.
- Uso de IECA y AINE.
- Mieloma múltiple.
- Reacciones de hipersensibilidad.

Debe destacarse que la fisiopatología de esta complicación aún no se conoce totalmente, lo que produce limitaciones terapéuticas y del control de las complicaciones. El principal mecanismo parece ser la apoptosis de las células tubulares renales.

Medidas preventivas para evitar la nefropatía por contraste:

- Control de los factores de riesgo.
- Hidratación bien adecuada y suficiente, oral o endovenosa, con soluciones electrolíticas.
- Administración de estatinas.
- También se ha recomendado (pero necesita nuevas y más profundas investigaciones) la suspensión antes de la prueba de la furosemida, los IECA, los ARAII, los AINE y la metformina (no existen evidencias de cuánto antes sea lo mejor).
- Si el paciente con un mieloma múltiple tiene hipercalcemia, esta debe ser corregida antes de la administración del contraste.

- Los antioxidantes y los anti apoptóticos podrían ser útiles.
- Se ha utilizado la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol).
- No puede olvidarse continuar la hidratación adecuada y determinar las cifras de creatinina 72 horas después de la administración del contraste y posteriormente cuantas veces fuera necesaria, si existieran evidencias de una nefropatía por CR.

## **ENSAYOS CLINICOS**

11. Teniendo en cuenta las bases científicas para el desarrollo y la utilización de los medicamentos, explique brevemente los estudios en forma de cuatro fases, que se le deben realizar a un fármaco nuevo antes de ser introducido en la práctica clínica habitual.

El desarrollo clínico de un producto, generalmente son precedido por estudios preclínicos, consta de 4 fases, que y son consecutivas (aunque en ocasiones, debido a estrategias específicas del producto, pueden ser simultáneas).

Fase I: Se caracteriza por ser la primera administración de un medicamento al ser humano, en la que generalmente se utilizan voluntarios sanos, aunque en determinadas ocasiones se utilicen enfermos directamente, por ejemplo, los quimioterápicos antineoplásicos. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria, aunque a veces también se pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Fase II: Representa el segundo estadio en la evaluación de un medicamento en el ser humano, la cual se realiza de manera general en sujetos con la enfermedad o una entidad clínica de interés. Tiene como objetivo principal comenzar a evaluar la eficacia. Algunos autores dividen esta fase en dos fases: la II-a en la que se evalúa el efecto farmacológico y la fase II-b en la que se evalúa la eficacia.

Fase III: Constituye la última fase de la evaluación de un medicamento antes de su comercialización. El objetivo principal es establecer una relación beneficio-riesgo. Esta fase permite definir la eficacia e identificar y cuantificar las reacciones adversas, otros efectos indeseables, interacciones de los medicamentos y factores externos que pueden alterar el efecto farmacológico.

Fase IV: Son los estudios clínicos que se realizan con el medicamento después del registro y la obtención de una licencia para su comercialización. Estos estudios permiten conocer mejor el perfil de seguridad del fármaco durante su empleo generalizado y prolongado, en nuevas posibles indicaciones, dosificaciones, interacciones o la eficacia en las nuevas condiciones de uso, lo que constituye la efectividad del medicamento. En esta fase se realizan estudios de farmacovigilancia.

A continuación, se presenta una tabla resumen.

<b>Fases</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Sujetos</b>	<b>Diseño de los ensayos</b>	<b>Duración</b>
<b>I</b>	Seguridad, farmacocinética y farmacodinamia en humanos	Voluntarios sanos: 30-100.	Abiertos, simple o a doble ciegas.	8-9 meses.
<b>II-a</b>	Evaluación del efecto terapéutico. Continuar estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos.	Pacientes: 100-300.	Doble ciegas, controlados con placebo. Criterios de inclusión/exclusión estrictos	1-2 años
<b>II-b</b>	Exploración de la eficacia. Indicaciones, búsqueda de dosis, mecanismo de acción seguridad y farmacocinética de dosis múltiple.	Pacientes: 100-400. Aleatorizados	Doble ciegas, controlados con placebo. Criterios de inclusión/exclusión estrictos	1-3 años
<b>III</b>	Confirmación de la eficacia. Indicaciones, dosis y pauta de tratamiento, seguridad a largo plazo. Interacciones, farmacocinética clínica y biodisponibilidad. Formulación definitiva.	Pacientes: 1000-3000	Aleatorizados, doble ciegas controladas con placebo y/o fármaco de referencia. Criterios de inclusión/exclusión menos estrictos	2-4 años
<b>IV</b>	Nuevas indicaciones, nuevas formulaciones o vías de administración. Efectividad y seguridad en grupos especiales y en condiciones reales de la práctica clínica.	Pacientes: Más de 5000	Aleatorizados, doble ciegas, controlados con fármaco de referencia. Estudios observacionales .	El tiempo en que el producto está en el mercado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso Guerra JP et al (2016) Nefrología. Capítulo 5, página 64. Diuréticos
2. Bacallao Méndez RA; Mañalich Comas R. Trastornos del equilibrio hidromineral y ácido-base. Visión fisiopatológica.
3. Brenner y Rector. El riñón. 10ma edición.
4. Cecil y Goldman (2015). Tratado de Medicina Interna. 25 Edición.
5. Dávila Cabo de Villa, Evangelina. (2014). Anestesiología Clínica.
6. Dosificación de medicamentos en la Enfermedad renal crónica. INFAC. VOLUMEN 22 • N° 1/2 • 2014
7. Formulario Nacional de Medicamentos. Versión 17.09.17.
8. Gea E. medicamentos e insuficiencia renal, Formación continuada para farmacéuticos de hospital III, Hospital de Nuestra Señora de Meritxell, Principado de Andorra
9. González Sánchez JC. Fármacos del sistema urinario. Conferencia de Farmacología y Terapéutica. Universidad Católica de Oriente.2016. [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net).
10. Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana.2017
11. Gullías Herrero A, Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias, Sección XIV, C: medicamentos nefrotóxicos, 7ma edición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, 2013
12. Guyton y Hall. (2016). Tratado de Fisiología Médica. Decimotercera Edición.
13. Jiménez Jarillo JM, Universidad La Laguna, Mecanismo de acción de los diuréticos,2017
14. Katzung.2019. Farmacología Básica y Clínica. 14 Edición
15. L.A Malgor; M.E Valsecia (2019) Farmacología médica
16. L Hernando Avendaño. Nefrología clínica, 3ra edición, Manejo de medicamentos en los enfermos renales, capítulo 18.5, página 831, editorial panamericana
17. Magrans Buch Ch, Barranco Hernández E, Ibars Bolaños EV, et al; Hemodiálisis y enfermedad renal crónica, Uso de antibióticos en hemodiálisis, página 400, ECIMED 2016, Cuba
18. Morales J. Drogas nefrotóxicas, Revista Médica Clínica Las Condes-2010; 21(4)623-628
19. Oppenheimer Salinas F; Pascual Santos J; Pallardó Mateu L. Inmunosupresión en el trasplante renal. Revista Nefrología al día.2020
20. Plantas medicinales para los riñones. <https://www.ecured.cu>
21. Silva.F; Amo JA; Molina M; Angullo E. Ajuste de fármacos en la Enfermedad renal crónica.
22. Suplementos herbarios y Enfermedad Renal. <https://www.Kidney.org/es/atoz/content/herbalsupp>.
23. Tagle R. Terapia antihipertensiva en enfermedad renal crónica. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2010; 21(4) 541-552]
24. Toronja, beneficios y contraindicaciones. SuMédico.lasillarota.com
25. Valdivia Arencibia J y colaboradores. Prevención de enfermedades renales en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategias de renoprotección.
26. Villapol L. Cocina y vino. Hierbas y plantas ideales para limpiar los riñones.