

UTILIZACION DE FARMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

FUNCION RENAL Y FÁRMACOS REACCIONES ADVERSAS DE FÁRMACOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

M.Valsecia - L.Malgor

Es conocida la existencia de una incidencia superior de reacciones adversas en enfermos afectados por nefropatías, en las que hay una disminución de la capacidad de eliminación renal. En estos casos, dosis habituales, bien toleradas en presencia de riñones normales, tienen el peligro de originar manifestaciones tóxicas, temibles porque se confunden a veces con el cuadro multisintomático con que cursa la hiperazoemia.

Los problemas que plantea la acumulación de fármacos no sólo afecta a los enfermos renales declarados que están llegando al estadio terminal de su afección: la insuficiencia renal. Puede ocurrir en los pacientes que están sometidos a tratamientos prolongados y que sufran alteraciones renales seniles o vasculares, prácticamente subclínicas, en las que la excreción de medicamentos con límites terapéuticos estrecho (cardiotónicos, etc.), está también disminuida.

En los enfermos renales no sólo debemos tener en cuenta la disminución de la filtración glomerular, sino también el resto de las modificaciones que aparecen, lo que condiciona:

-El incremento de la sensibilidad a ciertos fármacos, aunque su eliminación sea correcta.

-Que algunos fármacos sean menos eficaces en los enfermos con insuficiencia renal.

-Mala tolerancia a los efectos adversos

Como veremos más adelante, la vida media de los fármacos que se eliminan predominantemente por el riñón, es inversamente proporcional a la filtración glomerular. Por ello, todo enfermo renal sometido a este tipo de fármacos, lo primero que hay que hacer es valorar su función renal. El método más exacto para medir la ca-

pacidad de filtración del glomérulo, es determinar:

a) Creatinina plasmática o creatinemia (normal = 0.8 mg/mL).

b) Aclaramiento de creatinina (normal = 120-170 mL/minuto). Por debajo de esas cifras nos encontraremos ante una insuficiencia renal; así

-El aclaramiento de creatinina ≤ 70 mL/minuto = insuficiencia renal ligera.

-El aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/minuto = insuficiencia renal moderada.

-El aclaramiento de creatinina ≤ 15 mL/minuto = insuficiencia renal grave.

Cockcroft y Gault han desarrollado una fórmula para calcular la tasa de filtración glomerular (aclaramiento de creatinina) a partir de la creatinina plasmática, teniendo la gran ventaja de que no es necesario recoger la orina de 24 horas (lo que es difícil en ocasiones). La fórmula se basa en que el aclaramiento de creatinina es proporcional al peso (P) e inversamente proporcional a la edad del paciente (E):

a) Varones

Tasa de filtración glomerular (mL/minuto)

$$\frac{(140-E) * (P)}{72 * \text{creatinina en mg/100 mL}}$$

b) Mujeres

En la mujer el valor obtenido debe ser reducido en un 10 ó 15%.

Esta fórmula no es válida en: obesidad o adelgazamiento extremo, embarazo, ascitis y edemas importantes, recomendándose en estas situaciones determinar el aclaramiento de creatinina por el método clásico, pero recogiendo la orina de 48

horas y obteniéndose una sola muestra de sangre.

El aclaramiento de creatinina se puede calcular también mediante el nomograma de Siersbaek-Nielsen.

Existe, asimismo, otro nomograma ideado por Bjornsson que correlaciona estos parámetros y nos indica, además, el tanto por ciento de función renal teórico.

FARMACOCINETICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

En la práctica, el principal parámetro farmacocinético a tener en cuenta es la alteración en la excreción renal de fármacos. El resto de ellos (absorción, distribución, etc.), sólo tienen una importancia teórica.

La excreción renal es la vía más importante de eliminación de la mayoría de los fármacos y sus metabolitos. La depuración urinaria de un fármaco desciende en función directa de la reducción del filtrado glomerular; si la filtración glomerular está muy disminuida, la repetición de las dosis originará en el organismo la acumulación de cantidades a veces considerables de medicamentos, con los consiguientes efectos deletéreos que ello conlleva. Las alteraciones en la eliminación son las que en la práctica tienen una mayor trascendencia clínica, debiéndose tener en cuenta siempre que la tasa de filtración glomerular sea de menos de 50 mL /minuto.

La mayoría de los autores ha tratado de poner a punto sistemas simples, mediante los cuales se puede predecir el comportamiento de un fármaco en los pacientes con insuficiencia renal, sea cual sea el grado de ésta, ya que:

1. En la insuficiencia renal hay concentraciones plasmáticas más elevadas de fármacos que en los sujetos normales a dosis similares, siendo particularmente importante en aquellas sustancias con una relación directa concentración-efectos adversos.
2. Se prolonga la vida media de muchos fármacos.
3. Ante la posibilidad de acumulación: ajustar la dosis y monitorizar los niveles plasmáticos.

CARACTERISTICAS FARMACODINAMICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Independientemente de los cambios farmacocinéticos, en la insuficiencia renal existe una exageración de la sensibilidad a algunos medicamentos:

- a) Aumento del riesgo de úlceras gástricas por medicamentos potencialmente ulcerógenos.
- b) Los opiáceos y sedantes provocan en estos enfermos un sueño más profundo y prolongado (los barbitúricos y las benzodiazepinas).
- c) Los antihipertensivos producen mayores efectos posturales (hipotensión ortostática), probablemente consecuencia de los cambios en el balance de sodio o de una disfunción del sistema nervioso autónomo.
- d) Los hipoglucemiantes orales pueden provocar graves accidentes hipoglucémicos.
- e) Reducción de la eficacia de los diuréticos tiazídicos.
- f) Riesgo elevado de neuropatía por ejemplo de nitrofurantoína.
- g) Aumento del riesgo de hiperpotasemia (con los diuréticos ahorradores de potasio: amiloride, espironolactona, etc.).
- h) Aumento del riesgo de acidosis láctica con la fenformina.
- y) Anulación de la acción uricosúrica del probenecid y la sulfipirazona.

Las causas de esta hipersensibilidad o de la reducción de la eficacia son complejas y aún no están bien establecidas. Es posible que sea consecuencia de: el incremento en la permeabilidad de las meninges, la acidosis, la elevación de los niveles de urea, la perturbación de los electrolitos séricos y tisulares, la disminución del consumo de oxígeno cerebral, etc., que aparecen en la insuficiencia renal.

PRESCRIPCION Y DOSIFICACION EN LOS ENFERMOS RENALES

Prescripción

Ante todo enfermo renal se deben seguir las siguientes reglas generales:

1. Solamente se usarán fármacos en pacientes con insuficiencia renal cuando haya una indicación precisa y correcta.

2. Se deberán usar solamente aquellas pautas de tratamiento que están estudiadas, procurando usar fármacos cuya dosificación y efectos secundarios se conozcan.

3. Se valorará, al seleccionar entre varios fármacos, aquellos que no tienen eliminación renal.

4. En casos de usar fármacos que se eliminen por el riñón se ajustará la dosis en función de la tasa de filtración glomerular.

5. Se revisarán periódicamente las dosis (si es posible en virtud de los niveles plasmáticos), sobre todo cuando haya hipoalbuminemia y anemias graves.

6. Toda administración de fármacos en pacientes con insuficiencia renal exige un cuidadoso control clínico de: los efectos secundarios, la hipersensibilidad y la respuesta del paciente. Estas precauciones se deben extremar en niños y ancianos.

7. Se debe intentar prescindir, en la medida de lo posible, de los medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos.

8. En la insuficiencia renal avanzada es preferible utilizar la vía parenteral a la oral, pues la absorción intestinal en situaciones de azoemia puede verse modificada.

9. Evitar en todos los casos los preparados de acción prolongada.

10. Suspender la administración del medicamento en cuanto se consiga el efecto terapéutico buscado, por ejemplo, la finalización de un proceso infeccioso.

11. Controlar la función hepática, pues su alteración obligará a reducir aún más la dosis.

12. Tener especial cuidado con la asociación de medicamentos, pues muchos de

ellos pueden reforzar el efecto tóxico de otros.

13. Evitar en lo posible los fármacos directamente nefrotóxicos.

14. Evitar aquellos que causen retención de líquidos en el organismo (carbenoxolona, indometacina, etc.), y los que incrementen el grado de uremia (las tetraciclinas en general, con excepción de la doxiciclina)

REGLAS PARA AJUSTAR LAS DOSIS

Se considera necesario reducir la dosis de algunos medicamentos cuando el aclaramiento de creatinina sea menor de 40-50 mL/minuto. Se han propuesto varios métodos para adaptar la posología en los enfermos renales, teniendo todos ellos en cuenta dos parámetros: a) la función renal; b) si el fármaco se elimina fundamentalmente por vía renal. Los métodos principales son:

1. Aumentar los intervalos entre las tomas sin modificar las dosis.

2. Reducir las dosis sin modificar el ritmo de administración.

3. Dosificación mediante nomogramas.

Estos métodos se pueden emplear tanto en los tratamientos por vía oral como aquellos que se administren por vía parenteral (siendo más precisos en este último caso).

1. Aumento del intervalo de dosificación. Este método es el más útil cuando se perciben fármacos de semivida larga. En los enfermos normales el intervalo de dosis suele ser igual o menor a la vida media del fármaco empleado. Sin embargo, el intervalo de administración de fármacos que se eliminan completamente por el riñón, en los enfermos que tengan insuficiencia renal se calcula mediante la siguiente forma:

$$\text{Intervalo dosis en I.R.} = \frac{\text{intervalo normal} \times \text{CL}_{\text{cr}} \text{ fisiológico}}{\text{CL}_{\text{cr}} \text{ del paciente}}$$

Cl_{cr} = aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina fisiológico se considera en todos los casos de 120 mL/minuto.

Si la sustancia en cuestión se elimina en parte activa también por otra vía (hecho bastante normal) hay que introducir un factor de corrección en el que se tiene en cuenta la fracción que se elimina por el riñón, quedando la fórmula de la siguiente forma:

Intervalo dosis en I.R. = intervalo normal

$$x \frac{1}{f \left(\frac{Cl_{cr} \text{ paciente}}{Cl_{cr} \text{ fisiológico}} - 1 \right) + 1}$$

f = fracción de fármaco que se es eliminada normalmente en forma activa por el riñón (el máximo es 1 y si un fármaco se elimina en un 60% por el riñón, su f será de 0.6).

veamos un ejemplo: supongamos una sustancia que se excreta normalmente en un 60% por el riñón y se sule administrar cada 6 horas, para un paciente con un aclaramiento de creatinina de 10 mL/minuto se hará el siguiente cálculo:

Intervalo en I.R. = x

$$x \frac{1}{0.6 \times \left(\frac{10}{120} - 1 \right) + 1} = 13.33 \text{ horas}$$

2. Reducción de las dosis. Se aconseja su empleo en aquellos pacientes en los que deseemos mantener concentraciones plasmáticas relativamente constantes de fármaco y tienen una semivida corta, como, por ejemplo, algunos antibióticos tipo gentamicina, antiarrítmicos, etc. Tiene el inconveniente de que la función de que si la función renal empeora sin que nos demos cuenta, aumenta el riesgo de toxicidad. La fórmula general para fármacos que se eliminan inalterados totalmente por riñón es:

Dosis en I.R. = dosis habitual x

$$\frac{Cl_{cr} \text{ del paciente}}{Cl_{cr} \text{ fisiológico}}$$

Como en el caso anterior, si parte de la sustancia se elimina en forma activa por otra vía, introduciremos el mismo factor de corrección.

EFFECTOS ADVERSOS DE DROGAS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

Las drogas pueden afectar adversamente la función renal por numerosas vías. Muchos de estos efectos adversos semejan enfermedad renal, así cuando un paciente se presenta con algún trastorno renal debería hacerse el diagnóstico diferencial (buscar la "patología farmacológica"). Los tipos de efectos adversos de drogas sobre función renal pueden observarse en la tabla 1.

Tabla 1: TIPOS DE EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y SUS PROTOTIPOS

Artificial: (glucocorticoides, tetraciclinas, cimetidina)
Hemodinámicos: (IECA, AINEs, ciclosporina)
Glomerular:
<i>"Tóxica"</i> : (AINEs, oro, penicilamina)
<i>Inmunológica</i> (vasculitis sulfamídica, lupus inducido por drogas, solventes orgánicos)
Intersticial:
<i>"Tóxica"</i> (AINEs, ciclosporina, metales pesados)
<i>Inmunológica</i> : (penicilina, sulfoderivados)
Sistema colector: (sulfas, triamterene, incrementada excreción de ácido úrico)
Tubular renal

Incremento artificial de creatinina

El incremento artificial de uremia y creatinina puede ocurrir y llevar a un diagnóstico erróneo de efectos adversos sobre el riñón. Por ejemplo los efectos catabólicos de los glucocorticoides y el efecto antianabólico de las tetraciclinas pueden elevar la concentración de la uremia. Otras drogas como la cimetidina pueden bloquear la secreción de creatinina, causando su aumento de concentración en plasma sobre todo en pacientes con disfunción renal. La secreción de creatinina ocupa aproximadamente el 15% de los mecanismos secretorios en sujetos con excre-

ción renal normal. Así la competición por mecanismos secretorios es poco importante en personas normales y los efectos de cimetidina sobre los mismos carecen de importancia clínica en estos sujetos. Sin embargo cuando declina la función renal la inhibición de los mecanismos secretorios puede producir incremento de creatinina clínicamente importante.

Disminución de la perfusión renal (efectos hemodinámicos)

La perfusión renal puede ser dificultada por numerosas drogas. Algunas drogas pueden producir hipotensión o disminuir el llenado cardíaco disminuyendo la perfusión renal. Estos efectos pueden producir una azoemia prerrenal y en algunos casos extremos insuficiencia renal aguda. Ejemplos comunes de este tipo de reacciones adversas son observadas con los IECA (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina), AINEs (analgésicos no esteroides) y la ciclosporina.

Durante estados de severo compromiso del flujo sanguíneo renal, el mantenimiento del flujo sanguíneo renal depende de la generación intrarrenal de angiotensina II (A-II) que contrae la arteriola eferente renal. La inhibición de formación de AII por IECAs puede producir rápida disminución de la tasa de filtración glomerular que se manifiesta como oliguria aguda. Este efecto colateral ocurre principalmente en pacientes con severa estenosis bilateral de la arteria renal, en aquellos con severa estenosis de un solo riñón funcionando o en pacientes con profundamente bajo volumen minuto cardíaco. Es por ello que en ausencia de una severa enfermedad cardíaca si se produce insuficiencia renal con IECAs debería hacerse una pronta evaluación del paciente de estenosis de la arteria renal.

Uno de los severos efectos de los AINEs es la insuficiencia renal isquémica. En condiciones hemodinámicas de disminución del volumen circulante efectivo la perfusión renal depende de la síntesis local de prostaglandinas vasodilatadoras. La producción intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras PGE₂ y PGI₂ incrementa el flujo sanguíneo renal impide la reabsorción tubular de sodio y cloro y producen natriuresis y diuresis. La síntesis intrarrenal de estos autacoides se estimula por diferentes mecanismos: por acción de vasoconstrictores como noradrenalina o angiotensina, por estimulación simpática, constricción de arteria renal, etc. La inhibición de Pgs por AINEs produce un efecto opuesto vasoconstrictor por las acatecolaminas circulan-

tes y la AII. La constricción puede causar aguda y profunda disminución de la perfusión renal. Los pacientes susceptibles a estos efectos son aquellos deplecionados de volumen por enfermedades o por diuréticos y aquellos con insuficiencia renal (incluyendo síndrome nefrótico) o cirrosis. Cuando alguno de estos pacientes recibe un AINE su función renal puede verse dificultada luego de varios días de iniciada la terapia y se puede detectar el efecto adverso cuando aún es reversible.

La ciclosporina es un agente extensamente utilizado en trasplantes y actualmente en enfermedades inmunológicas. Tiene múltiples efectos sobre los riñones, uno de los cuales es la vasoconstricción. El mecanismo de este efecto es desconocido pero puede ser el causante de hipertensión que frecuentemente se asocia a ciclosporina, esta hipertensión responde a antagonistas cálcicos y a IECA. Si este efecto vasoconstrictor de la ciclosporina es el responsable de la declinación de la función renal que ocurre con el uso crónico de este agente no está aclarado.

Injuria glomerular

Las drogas pueden afectar los glomérulos ya sea por efectos "tóxicos" (el mecanismo íntimo no se conoce) o por causar glomerulonefritis. El efecto tóxico incluye no solamente disminuciones en la tasa de filtración glomerular mediadas hemodinámicamente sino también el síndrome nefrótico inducido por drogas que no parece tener una base inmunológica. El uso crónico (meses o años) de analgésicos no esteroides (AINEs) puede producir síndrome nefrótico que histológicamente es inusual ya que aparece en glomérulo en vez de una marcada nefritis intersticial. Así este síndrome parece una paradoja de una enfermedad intersticial primaria que se inicia clínicamente como una glomerulopatía secundaria.

Las sales de oro y la penicilamina generalmente producen proteinuria, el mecanismo es desconocido. Los pacientes que reciben estas drogas necesitan monitoreos de proteínas urinarias para detectar tempranamente este efecto adverso que puede revertirse con la discontinuación de la droga.

Otras drogas pueden causar glomerulonefritis. La vasculitis que raramente puede ocurrir con sulfas puede incluir un componente glomerular. Varias drogas incluyendo procainamida, hidralazina, isoniazida y fenitoína pueden causar lupus eritematoso sistémico. Posiblemente por des-

rollo de anticuerpos a estas drogas. A diferencia del lupus espontáneo, el síndrome lúpico inducido por drogas generalmente no manifiesta glomerulonefritis. No se conocen las razones de esta diferencia.

Los solventes orgánicos como gasolina causan injuria tubular renal. Se asocian a anticuerpos contra la membrana basal que producen glomerulonefritis.

Injuria intersticial

La nefritis intersticial puede producirse por varias drogas. Los AINEs pueden producir un infiltrado intersticial inflamatorio. La ciclosporina también puede producir una reacción intersticial que puede ser la causa en usos prolongados de declinación de la función renal.

La entidad *nefropatía por analgésicos* es diferente de la nefritis intersticial que mencionamos más arriba. La *nefropatía por analgésicos* tiene un componente intersticial pero es secundario. La principal lesión en *nefropatía por analgésicos* es la necrosis papilar. El mecanismo de la progresión hacia la insuficiencia renal es desconocido. El desarrollo de *nefropatía por analgésicos* requiere años de persistente ingestión de AINEs y generalmente ocurre cuando el uso de estos agentes se realiza en forma indiscriminada, abusiva y sin prescripción médica.

Originalmente se pensó que la fenacetina era la mayor causante de *nefropatía por analgésicos*. La retirada del mercado de la fenacetina de los países con mayor índice de *nefropatía por analgésicos* no disminuyó su frecuencia.

Muchos investigadores han demostrado que la asociación de dos AINEs tiene efectos aditivos o sinérgicos sobre la injuria renal y no potencia los efectos analgésicos o antiinflamatorios.

Los metales pesados particularmente el plomo pueden causar nefropatía intersticial. La exposición casi siempre es ocupacional y ha sido implicada en gota e hipertensión por saturnismo.

La nefritis intersticial inmunológica se describe con penicilinas y otras drogas. En algunos casos la droga induce anticuerpos contra la membrana basal de la tubuladura renal. Histológicamente esta lesión revela un infiltrado inflamatorio con muchos eosinófilos, con eosinofilia sistémica y eosinofilia que pueden servir para el dia-

gnóstico. El hallazgo de eosinófilos en orina es altamente específico para este desorden pero no es sensible, ya que pueden ocurrir falsos negativos. Este síndrome se manifiesta después de días, semanas o en terapias prolongadas. La función renal declina en ausencia de otras causas. La retirada de la medicación generalmente revierte el cuadro. Se deben administrar drogas con diferente estructura química. Por ejemplo los pacientes que padecen nefritis intersticial por furosemida pueden continuar su tratamiento con ácido etacrínico. Sin embargo si se usa bumetanida que es estructuralmente similar pueden empeorar la lesión.

Daños del sistema colector

Los minerales pueden precipitar en el sistema colector urinario, algunas drogas también pueden cristalizar y sirven como nidos para formar cálculos. El riesgo de este efecto es grande cuando el flujo urinario es bajo y cuando la droga tiene alta concentración en orina. Los sulfonamídicos son el clásico ejemplo.

El oxipurinol, metabolito activo del alopurinol, y el triamtereno se ha comunicado que pueden producir cristales. Si un paciente que no tiene historia de nefrolitiasis desarrolla cólico renal podría sospecharse que fue producido por una droga.

Las drogas pueden incrementar la excreción de ácido úrico por varios mecanismos, en forma suficiente como para causar uropatías por uratos. Por ejemplo el suprofen un AINE con propiedades uricosúricas causó suficientes uropatías agudas, que fue retirado del mercado. Por otro rápido la necrosis rápida de neoplasias malignas, particularmente hematológicas, puede causar un súbito incremento en la producción y excreción de ácido úrico pudiendo llevar a una insuficiencia renal aguda. El pretratamiento de tales pacientes con allopurinol inhibe la formación de ácido úrico y previene el síndrome.

Efectos en los túbulos renales

Los efectos de las drogas sobre la función tubular renal pueden llevar a desequilibrios hidroelectrolíticos, como se muestra en la tabla 2 algunos de estos trastornos hidroelectrolíticos pueden ser causados por drogas. Cuando se encuentra un desequilibrio hidroelectrolítico debería evaluarse si fue producido por alguna droga.

Tabla 2: Trastornos hidroelectrolíticos causados por drogas

TRASTORNO	DROGA	MECANISMO
Hipernatremia	Catárticos osmóticos Iodo povidona Litio	Pérdida intestinal de agua Pérdida cutánea de agua Disminución de respuesta ADH
Hiponatremia	Tiazídicos Amilorida Clorpropamida Ciclofosfamida Ciplastino Antidepresivos	Disminución función segmento diluyente Incremento respuesta ADH desconocido
Hiperkalemia	Digitalicos Succinilcolina Sales de potasio Bloqueadores β adrenérgicos Teofilina Laxantes Inhibidores de la a. carbónica Diuréticos del asa, osmóticos y tiazidas Carbenoxolona Penicilinas	Cambio de depósitos celulares Incrementada ingesta Hiporenina o hipoaldosterona disminuída reabsorción tubular Incrementada acción mineralocorticoide Incrementada de aniones no reabsorbibles Acidosis láctica
Acidosis metabólica:	Biguanidas	
a) Anión GAP aumentado	Etanol Papaverina Acido nalidíxico Nitroprusiato Hierro Salicilatos Metanol Etilenglicol Tolueno	
b) Anión GAP disminuído	Laxantes Colestiramina Inhibidores de la a.carbónica Tolueno Anfotericina B Litio AINEs Diuréticos que retienen K Cloruro de amonio	Pérdida de HCO_3 G-I Pérdida renal de HCO_3 Disminuída secreción de H^+ Ácido exógeno Arginina Lisina Histidina
Alcalosis metabólica	Diuréticos perdedores de K^+ Tolazolina Drogas eméticas	Pérdida renal de K^+ Pérdida G-I de H^+
Hipercalcemia	Leche más álcali soluble Vitamina D Vitamina A Tamoxifen	Incrementada absorción G-I de Ca^{++}
Hipocalcemia	Tiazidas Anticonvulsivantes Calcitonina	Disminuida excreción renal de Ca Incrementada degradación de vitamina D endógena.

Hipermagnesemia	EDTA	Quelatos
Hipomagnesemia	Fosfatos	Complejos fisicoquímicos
	Sales de Mg	Incrementada ingesta
	Laxantes	Disminuye absorción G-I
	Diuréticos perdedores de K	Incrementada pérdida renal
	Aminoglucósidos	
	Cisplatino	
	Anfotericina B	
Hiperfosfatemia	Drogas que inducen rabdomiolisis	Libera fosfatos tisulares
Hipofosfatemia	Glucosa	Distribución intracelular
	Insulina	
	Antiácidos con Al y Mg	Disminuye absorción G-I

CICLOSPORINA

La Ciclosporina es un endecapéptido, derivado del hongo *Tolypocladium inflatum gams*

FARMACOCINETICA

Tras su administración oral, se absorbe en la porción superior del intestino delgado, con una gran variabilidad interindividual, su T_{max} es de 3-4 hs. Este proceso se altera por los cambios en la motilidad intestinal, esteatorrea y disminución de secreción biliar y pancreática, y aumenta cuando se administra junto con la comida y en tratamientos prolongados. La biodisponibilidad es de 20-50% .

La droga se distribuye por los tejidos, acumulándose en particular en eritrocitos, hígado, páncreas, grasa, pulmones y riñones. En la sangre, la mayor parte está unida a células sanguíneas (67%); del resto presente en plasma, el 80% se encuentra unido a lipoproteínas **HDL**, **LDL**, y **VLDL**. La fracción libre no tiene buena correlación con la aparición de toxicidad (Lindholm, y cds., 1988).

Se metaboliza a través del citocromo P-450, dando lugar a metabolitos, algunos de los cuales tienen actividad, lo que dificulta la interpretación de los niveles séricos. La vida media varía entre 6.4-8.7 hs, siendo más lenta en ancianos, en pacientes con alteraciones hepáticas y en los que tiene bajas cifras de LDL-colesterol, triglicéridos y colesterol. Sólo un 6% de la dosis aparece en la orina, por lo que los cambios en la función renal no afectan apenas a la eliminación de ciclosporina.

Por la complicada farmacocinética e interacciones de ciclosporina, es de importancia la monitorización de su concentración sérica. Existen técnicas, como RIA, que detectan ciclosporina y metabolitos (sobre los que no está clara su importancia en inmunosupresión), y otras más específicas para ciclosporina (HPLC). Puede también determinarse por FPIA (Fluorescence Polarization immunoassay). El rango terapéutico para el valle, en determinaciones por RIA es de 250-1,000 ng/mL en sangre total, y 50-200 ng/mL en plasma. Parece preferible la determinación en sangre total por presentar menos variabilidad.

MECANISMO DE ACCIÓN

La teoría más admitida en la actualidad es que ciclosporina se une a una proteína de la membrana del linfocito T, y así penetra en el citoplasma, en donde se une a una proteína llamada **Ciclofilina**. La ciclofilina pertenece a una familia de proteínas (inmunofilinas), con actividad peptidil-prolil-isomerasa, responsables del plegamiento de los péptidos que contienen prolina (que ocurre por conversión cis-a trans-) (Schreiber, 1991). La unión de ciclosporina a ciclofilina impide su acción isomerasa, y así la transcripción de genes para la síntesis de IL-2.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

Las más importantes son las derivadas de su acción sobre los linfocitos T. Disminuye la síntesis de IL-2 por linfocitos T cooperadores in vitro e in vivo, impidiendo así la activación de la respuesta de células T y B; disminuye también la síntesis

de IFN-gamma, por lo que impide la amplificación de señal por activación de macrófagos y monocitos.

Ciclosporina no tiene efecto sobre los procesos que ocurren después de la activación del gen. No inhibe la estabilidad del RNA mensajero en el citoplasma, ni la salida de las proteínas resultantes tampoco la acción de las linfoquinas ya formadas ni los procesos citolíticos en sí. No afecta a la generación de linfocitos T supresores.

Así pues, ciclosporina es capaz de prevenir el desencadenamiento del rechazo de trasplante mediado por células T. Aunque no afecta a la reacción ya iniciada, es capaz de inhibirla en tanto que evita la producción de nuevas linfoquinas. Su efecto será máximo cuando se comienza a administrar previamente a la exposición al antígeno.

En cuanto a la respuesta humoral, inhibe la respuesta de células B a algunos antígenos independientes de células T.

Además, ciclosporina disminuye la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II en superficie, y disminuye la síntesis de PGE₂.

No afecta a la actividad fagocítica ni quimiotáctica de macrófagos.

REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES

La más importante es la **nefrotoxicidad**, que es dependiente de la dosis. En la primera semana se aprecia una disminución de la filtración glomerular. Al cabo de un mes se eleva la creatinina, la tensión arterial y el peso. Inicialmente el trastorno es funcional, producido probablemente por aumento de tromboxano A₂ o disminución de factores vasodilatadores, lo que provoca vasoconstricción y obstrucciones arteriales en el riñón. Además, se produce toxicidad sobre el túbulo renal.

La nefrotoxicidad aumenta con la administración de catecolaminas, AINEs, anfotericina B, cotrimoxazol y medios de contraste; puede aparecer de forma aguda, subaguda (que puede confundirse con rechazo de trasplante), o crónica.

Sobre el hígado, ciclosporina puede producir colestasis, con aumento de la bilirrubina y de las transaminasas. La histo-

logía en experimentos en ratas ha demostrado degeneración grasa centrolobulillar con necrosis de hepatocito. A largo plazo aumenta la aparición de colelitiasis.

Otros efectos adversos son: temblor, parestesias, cefalea, depresión, confusión, somnolencia, hipertricosis, hiperplasia gingival, anorexia, vómitos (éstos mejoran si la administración se hace en cápsulas de gelatina), hiperglucemia, ginecomastia, disminución de la espermatogénesis. Ciclosporina no aumenta mucho la incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas, pero sí las virales.

En cuanto a las interacciones, los niveles de ciclosporina aumentan con la administración simultánea de: diltiazem, dimetidina, ketoconazol, metilprednisolona, melfalán, hormonas sexuales, eritromicina y carbamacepina. La administración oral junto con la comida aumenta la absorción. Pueden disminuir los niveles de ciclosporina: difenilhidantoína, fenobarbital, cotrimoxazol. La insuficiencia renal apenas produce cambios en los niveles de ciclosporina.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ciclosporina muestra su máxima utilidad en la prevención del rechazo de órganos transplantados. Se ha demostrado que reduce estos episodios, la mortalidad (Thomas y Gordon, 1986), el período de hospitalización, y la incidencia de infección respecto a otros tratamientos inmunosupresores. Se ha utilizado en el trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, piel y médula ósea. Habitualmente se utiliza en combinación con corticosteroides, generalmente prednisona, lo que permite utilizar dosis bajas de ambos fármacos y reducir la toxicidad.

Se ha utilizado en la diabetes mellitus tipo I de reciente diagnóstico, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, uveítis, psoriasis, anemia aplásica, enfermedad de Crohn, miastenia gravis y algunas enfermedades autoinmunes, si bien son necesarios ensayos clínicos que esclarezcan su papel en estos casos.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

En administración oral, la dosis habitual inicial es de 14-18 mg/kg/d, desde 4-121 hs antes del trasplante hasta 1-2 semanas después; posteriormente debe reducirse gradualmente hasta la dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg/d.

La administración intravenosa se hace lentamente, en 2-4 hs, con un tercio de la dosis oral. Es conveniente la utilización oral siempre que sea posible.

PREPARADOS

Existen preparados de ciclosporina en mezcla de alcohol y aceite vegetal para administración intravenosa, en ampollas de concentración 50 mg/mL; así como solución oral 100 mg/mL y cápsula de 25 y 100 mg.