

## 25 CAPÍTULO

# **INTERACCIONES MEDICAMENTO- NUTRIENTE EN NUTRICIÓN PARENTERAL**

*V.G. Casabó Alós  
J.P. Ordovás Baines  
N.V. Jiménez Torres*

---

Las consecuencias de las interacciones medicamento-nutriente, en el contexto de la nutrición enteral, se desarrollan fundamentalmente en el proceso de absorción y en el denominado "efecto de primer paso". Sin embargo, las interacciones medicamento-nutriente, en el ámbito de la **nutrición parenteral total (NPT)**, se circunscriben a los procesos de distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos, ya que, debido a las características de la vía de administración, lógicamente, la fase de absorción no participa de estas interacciones.

Estos tipos de interacciones, sólo tendrán **consecuencias** clínicas importantes cuando, como consecuencia de las mismas, se **modifiquen** de forma significativa, respecto a su valor poblacional, los parámetros cinéticos **primarios** del fármaco; es decir, aclaramiento y/o volumen de distribución. Estas **modificaciones**, a su vez provocarán cambios en la concentración plasmática y, en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, que pueden generar respuestas farmacológicas no deseadas.

El nivel de conocimientos, con aplicación directa en clínica, sobre las interrelaciones entre desnutrición calórico-proteica, nutrición parenteral y procesos cinéticos de fármacos, una vez disponibles por el organismo, es actualmente escaso y muy específico; por tanto, no siempre extrapolables a situaciones habituales en la práctica.

## I. EFECTO DE LOS NUTRIENTES EN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Las características de la distribución de los fármacos en el organismo depende de la rapidez con que se alcance el equilibrio en su distribución y del volumen aparente ocupado por el mismo. El primer aspecto condiciona el modelo farmacocinético que se debe aplicar, para el tratamiento matemático de los datos de concentración plasmática-tiempo. Así, cuando los procesos de distribución son muy rápidos, el equilibrio tarda poco tiempo en alcanzarse, incluso en algunos supuestos se considera que se alcanza de forma instantánea, como cuando sucede cuando se aplica el modelo farmacocinético monocompartmental. Cuando el equilibrio en la distribución no es instantáneo, se recurre al tratamiento de los datos según el modelo bicompartimental e incluso, en ocasiones, el tricompartmental.

El segundo aspecto hace referencia al volumen aparente de distribución del fármaco (Vd), y se refiere al valor del factor de conversión entre concentración plasmática y cantidad de fármaco en organismo. Este valor indica sí, para una dosis dada de fármaco, la concentración en plasma es grande o pequeña. Desde un punto de vista fisiológico, los factores que condicionan el valor del Vd de un fármaco son, el flujo sanguíneo de órganos y tejidos, el grado de unión a proteínas plasmáticas y elementos formes de la sangre, el grado de unión a elementos no acuosos de los tejidos, y las propiedades fisicoquímicas del fármaco como estructura química, lipofilia y pKa, que condicionan la facilidad para atravesar las membranas lipídicas biológicas por difusión pasiva e incluso por transporte activo.

En la medida en que la NPT y los nutrientes administrados alteren, en mayor o menor grado, las magnitudes anteriores, se producirá una interacción farmacocinética medicamento-nutriente (IMN), de mayor o menor repercusión clínica. Los nutrientes utilizados en NPT pueden influir en el proceso de distribución de los fármacos, si bien los datos existentes sobre este efecto y sus mecanismos son limitados. Algunos estudios han demostrado que una ingesta diaria elevada de proteínas reduce de forma significativa la respuesta clínica a **L-dopa**.<sup>1</sup> El mecanismo propuesto para explicar este hecho ha

sido la competencia, entre los aminoácidos neutros de cadena larga (AANL) (fenilalanina, leucina e isoleucina) procedentes de la digestión de las proteínas y la L-dopa, para utilizar los transportadores de la barrera hematoencefálica. Debe señalarse que la cantidad de L-dopa afectada, que no accede al agua cerebral es poco importante, si se compara con la que existe en el organismo; de hecho, la concentración plasmática de L-dopa puede no verse modificada. Sin embargo, si se compara con la existente en biofase, la reducción es significativa. En este sentido se acepta que cuando la NPT aporta más de 0,8 mg/kg/día de proteínas, puede afectar la respuesta farmacodinámica a L-dopa sin modificar sus concentraciones plasmáticas. Por otra parte, se ha sugerido que la competencia entre L-dopa y AANL, por los transportadores de la membrana hematoencefálica, puede ser el responsable de los fenómenos de “*on-off*”, frecuentemente observados en pacientes con enfermedad de Parkinson y en tratamiento con L-dopa.<sup>2</sup> Así, a los pacientes con fluctuaciones de la respuesta farmacológica, y sin mejoría tras la individualización posológica, se les puede recomendar una disminución en el aporte proteico para aumentar los efectos de la L-dopa.

Este mismo tipo de IMN se ha utilizado para incrementar la actividad del **melfalan**, sin aumentar la dosis administrada. En efecto, el melfalan utiliza el mismo sistema transportador que los AANL para atravesar la barrera hematoencefálica y acceder a las células tumorales del cerebro. Groothuis y col.<sup>3</sup> han demostrado que las dietas con escaso contenido de proteínas reducen los niveles plasmáticos de aminoácidos y la competencia entre melfalan y AANL. En definitiva, el incremento de melfalan que accede a las células del tumor cerebral, sugiere la utilización terapéutica de dietas con escaso contenido de proteínas para potenciar la respuesta al tratamiento.

El efecto de los nutrientes sobre la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas puede ser otro de los factores por los que se modifican los parámetros farmacocinéticos. Así, tras el aporte de emulsiones de **lípidos** en NPT, se produce un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres. El valor poblacional de la relación entre concentraciones molares de ácidos grasos libres y albúmina, en el plasma, oscila entre 0,4 y 2,0; cuando esta relación supera el valor de 2,0, existe un fuerte desplazamiento de las uniones a proteínas plasmáticas de muchos fármacos.<sup>4</sup> El mismo efecto puede ocurrir, en el caso de un ayuno prolongado, al producirse la degradación de los triglicéridos almacenados y el correspondiente aumento de los ácidos grasos libres en plasma. No obstante, en el ámbito normal de concentraciones plasmáticas

de ácidos grasos, el desplazamiento de los fármacos es de escasa importancia (siempre inferior al 30%).

La **unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas**, en presencia de una sustancia desplazante, se rige por la ecuación 1.

$$\frac{[M_u]}{[P_T]} = \frac{N \cdot K_A \cdot [M_l]}{1 + K_A \cdot [M_l] + K_{AD} \cdot [D_l]} \quad (\text{Ec.1})$$

donde,  $[M_u]$  representa la concentración molar de fármaco unido a las proteínas,  $[M_l]$  representa la concentración molar de fármaco libre en plasma,  $[D_l]$  la concentración molar de sustancia desplazante,  $[P_T]$  la concentración molar de proteínas totales en plasma,  $N$  el número de puntos de unión que presenta la molécula de proteína,  $K_A$  la constante de asociación del complejo fármaco-proteína y  $K_{AD}$  la constante de asociación del complejo desplazante-proteína. Como se puede observar, el valor de concentración de fármaco unido está afectado tanto por las constantes de asociación o afinidad ( $K_A$ ), como por las concentraciones molares a las que fármacos y desplazante están presentes.

Las consecuencias farmacocinéticas del desplazamiento de un fármaco de su unión a las proteínas plasmáticas, se derivan del aumento que se produce en la fracción de fármaco libre en el plasma. En efecto, el  $Vd$  de un fármaco se relaciona con su fracción libre en plasma ( $f_l$ ), su fracción libre tisular ( $f_{lT}$ ), el volumen plasmático ( $V$ ) y el volumen tisular ( $V_T$ ) de acuerdo con la ecuación 2.

$$Vd_{ss} = V + \frac{f_l}{f_{lT}} \cdot V_T \quad (\text{Ec.2})$$

A su vez, el **aclaramiento plasmático** de un fármaco ( $Cl_p$ ), se relaciona con el flujo sanguíneo del órgano eliminador ( $\phi$ ), el aclaramiento intrínseco del fármaco libre ( $Cl_i$ ) y con la fracción libre del fármaco en plasma de acuerdo con la ecuación 3.

$$Cl_p = \frac{\phi \cdot Cl_i \cdot f_l}{\phi + Cl_i \cdot f_l} \quad (\text{Ec.3})$$

Como se desprende de las ecuaciones 2 y 3, el incremento de fracción libre ocasiona un aumento del volumen de distribución aparente en estado estacionario ( $V_{d,ss}$ ), así como del aclaramiento plasmático del fármaco. Ambos efectos provocan una reducción de la semivida biológica del fármaco y, por consiguiente, de sus concentraciones plasmáticas, en estado estacionario, siempre que el aclaramiento sea restrictivo; en caso contrario, al no afectar al fármaco libre, los cambios en la unión a proteínas plasmáticas no siempre deben determinar cambios en la posología. En suma, los efectos mencionados solo resultan significativos cuando los fármacos presentan un elevado porcentaje (mayor del 90%) de unión a las proteínas plasmáticas.

Las consecuencias clínicas de esta IMN son inciertas, pero pueden traducirse en un incremento de la actividad farmacológica e incluso toxicológica, aunque suelen ser de escasa magnitud y difieren considerablemente de unos fármacos a otros.<sup>4</sup> Así, se ha evidenciado que las emulsiones de lípidos utilizadas en NPT provocan cambios en el grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas en fármacos que presentan elevada unión como clofibrato, **ácido valproico**, ácido salicílico y **fenitoína**. Otra causa que disminuye el grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas, es la modificación de la concentración plasmática de albúmina. La NPT puede, en algunas ocasiones, producir una disfunción hepática y biliar progresiva y, consiguientemente, disminuir la síntesis de albúmina y su concentración plasmática.

Otro factor que debe tenerse en cuenta, durante la administración de la NPT, es la alteración que se provoca en los volúmenes acuosos del organismo; esto es, pueden cambiar las características de los compartimentos cinéticos corporales y alterar la distribución de los fármacos.<sup>5</sup>

## II. EFECTO DEL ESTADO NUTRITIVO EN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La desnutrición está asociada a cambios en el Vd de muchos fármacos. La consecuencia primaria de estos cambios es la necesidad de alterar la dosis de choque y de mantenimiento y, posiblemente, el intervalo posológico cuando esté afectada la semivida biológica del fármaco, durante el tratamiento. Esta situación genera incertidumbre respecto a si los regímenes de dosificación, basados en los parámetros farmacocinéticos poblacionales, obtenidos en estudios con pacientes normonutridos, son apropiados para los pacientes desnutridos.

El hecho reconocido de que un alto porcentaje de pacientes presentan desnutrición grave en los hospitales,<sup>6</sup> y la potencial interacción entre esta situación y la farmacocinética, de numerosos fármacos habitualmente administrados a estos pacientes, es cada vez más relevante. La composición corporal se altera considerablemente en la depleción nutritiva y en el ayuno. Así, durante los primeros días de ayuno se produce la mayor parte de la pérdida de peso debido a un balance negativo de agua extracelular. Este déficit, muy marcado en los primeros 4-5 días, disminuye rápidamente, de modo que la pérdida de agua permanece constante tras 10 días de ayuno.<sup>7</sup> El resultado es una disminución del volumen plasmático del 14 al 20%.

Por el contrario, en el ayuno prolongado hay una hiperhidratación corporal, con un incremento en el agua corporal total y en el volumen plasmático con relación al peso corporal. Esta expansión del compartimento extracelular origina edemas, y ha sido asociada con un incremento de la dehiscencia de las heridas quirúrgicas, rotura de anastomosis, e infección de las heridas.<sup>5</sup> Por otra parte, la expansión del volumen plasmático no siempre implica un aumento del Vd para los fármacos. De hecho, los pacientes con edema nutricional poseen un Vd de las **tetraciclinas** inferior al normal, con un incremento significativo de la constante de velocidad de retorno del fármaco del compartimento periférico al central, que indica una escasa unión del fármaco a los depósitos tisulares.<sup>8</sup>

En caso de **desnutrición leve** o moderada, la concentración plasmática de albúmina se encuentra reducida y la fracción libre de los fármacos puede incrementarse de forma significativa en la sangre.<sup>9,10</sup> Pero la **hipoalbuminemia** si presente en la mayoría de los pacientes desnutridos, alcanza significado clínico dependiendo de la duración y gravedad del estado de desnutrición. La **albúmina** es la proteína a la que más se unen la mayoría de los fármacos de tipo ácido débil. Así, los cambios en la concentración plasmática de albúmina alterarán el grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas (ecuación 1) y, por tanto, causarán cambios en parámetros farmacocinéticos primarios (ecuaciones 2 y 3). Adicionalmente, la albúmina está presente en el líquido intersticial, aunque en mucha menor concentración, existiendo un equilibrio dinámico entre ambos fluidos. La albúmina aumenta su salida del plasma a fluido intersticial después de un prolongado tiempo de encamamiento, grandes quemados y durante la lactancia. Los cambios en la distribución de la albúmina son frecuentes en pacientes desnutridos y críticos, en pacientes con insuficiencia renal, pacientes que

reciben NPT y pacientes con insuficiencia hepática, entre otros. De hecho, el Vd de **midazolam**, benzodiazepina que en los individuos sanos se une a las proteínas plasmáticas en un 97%, está inversamente relacionado con la albuminemia en pacientes críticos.<sup>11</sup>

Un factor que puede influir en la distribución de los fármacos en pacientes desnutridos es la administración de NPT. Los pacientes con desnutrición tienen aumentada el agua extracelular (AEC).<sup>12</sup> Este incremento del AEC causa hipoalbuminemia por aumentar el espacio de distribución de la albúmina. Por otro lado, la hipoalbuminemia puede conducir a un aumento del AEC por disminución de la presión oncótica del plasma. Probablemente ambos mecanismos actúan sinérgicamente. Starker y col.<sup>5</sup> y Sitges-Serra y col.<sup>12</sup> han demostrado que la administración de NPT a pacientes y animales con depleción nutritiva puede ser una importante causa adicional de expansión del AEC. El aporte de glucosa durante la NPT, induce la expansión del AEC y un ligero aumento de peso, probablemente debido a un balance positivo de sodio y agua;<sup>13</sup> debido al efecto sinérgico de la glucosa con el sodio.<sup>7</sup> Este incremento del AEC, en pacientes con insuficiencia cardíaca, puede provoca un fallo cardíaco manifiesto.<sup>14</sup>

Los antibióticos **aminoglucósidos** (AMG) poseen un Vd similar al volumen plasmático.<sup>15,16</sup> Diversos autores han demostrado que los pacientes con indicadores de desnutrición presentan un Vd de AMG significativamente incrementado. Este aumento ha sido evidenciado en pacientes con cáncer<sup>17-19</sup> y SIDA.<sup>20,21</sup> Los grupos de pacientes enfermos de SIDA estudiados presentan indicadores de desnutrición, y los pacientes con cáncer de estos mismos estudios estaban, probablemente, desnutridos, ya que cerca de un 40% de los pacientes desnutridos ingresados en un hospital presentan algún tipo de tumor.<sup>22</sup> También se ha demostrado que los pacientes críticos tienen un Vd mayor que otros pacientes o sujetos normales.<sup>23,24</sup> Así, recientemente, se ha publicado que los pacientes críticos que reciben NPT presentaban para la **gentamicina**, un Vd mayor que los pacientes críticos que reciben fluidoterapia ( $0,43 \pm 0,12$  vs  $0,34 \pm 0,08$  L/kg respectivamente,  $p < 0,001$ ).<sup>25</sup> El mismo efecto se ha observado con la **amikacina**.<sup>26</sup> Sin embargo, si este incremento del Vd es provocado por la administración de NPT o por el estado de desnutrición que presentan los pacientes, que requiere nutrición artificial, no está establecido. Así, los pacientes críticos, que reciben NPT y probablemente debido a su estado nutritivo, necesitan dosis más altas de AMG. La **hipoalbuminemia** y, la resultante disminución de la presión oncótica del plasma, puede causar un movimiento del

agua corporal total desde el espacio intravascular al extravascular o intersticial. Como los AMG se distribuyen dentro del AEC, un cambio en este sentido podría tener importantes efectos sobre el Vd y, por tanto, sobre las concentraciones plasmáticas.<sup>27</sup> Al igual que los AMG parece ser que la distribución corporal de otros fármacos hidrófilos y de escasa unión a proteínas plasmáticas puede estar influenciada por la administración concomitante de NPT.

Los cambios fisiológicos asociados con la **obesidad** pueden condicionar el Vd de muchos fármacos. Estos cambios fisiológicos, incluyen un aumento del volumen sanguíneo, gasto cardíaco, peso corporal ideal, tamaño de los órganos y masa grasa.<sup>28</sup> Además, las alteraciones de distintos componentes sanguíneos, como el incremento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, triglicéridos colesterol o alfa-lipoproteína ácida (AGA) pueden influir en la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y consecuentemente en su distribución. En este grupo de población los cambios en el Vd se correlacionan directamente con la lipofilia del fármaco. En efecto, los fármacos lipófilos como la digoxina, poseen un mayor Vd aparente en pacientes obesos que en adultos normales.

Aunque la albúmina y las proteínas plasmáticas permanecen inalteradas en los pacientes obesos, la AGA presenta un valor dos veces superior al normal en esta población. Sin embargo, en la actualidad continua sin saberse el mecanismo causante de tal alteración.<sup>29</sup> Consecuentemente, la administración de fármacos que se unen extensamente a la AGA, en pacientes obesos, produce una menor respuesta farmacológica para una determinada concentración plasmática.<sup>30</sup>

### III. EFECTO DE LOS NUTRIENTES EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

El proceso farmacocinético de metabolismo en el ser humano presenta una amplia variabilidad. Existe un gran número de factores que pueden contribuir a explicar las diferencias interindividuales e intraindividuales. Sin embargo, no se ha establecido por el momento la relevancia clínica de los efectos de la dieta y nutrientes sobre el comportamiento de los medicamentos, desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico. Es importante puntualizar que existe documentado un 600 por ciento de variabilidad interindividual en el aclaramiento de **antipirina** en un número de sujetos representativos.<sup>31</sup> El diseño de estos estudios es esencial, no solo por las conclusiones estadísticamente significativas que de ellos se pueden derivar, sino también por valorar

la relevancia clínica de los datos obtenidos. El diseño experimental necesita cuantificar la variabilidad intraindividual en cada sujeto; esto es, los valores de los parámetros farmacocinéticos deberían ser medidos en cada sujeto varias veces antes de modificar el factor dieta.

Aunque muchos medicamentos pueden excretarse directamente inalterados por la orina, muchos otros requieren procesos metabólicos antes de ser eliminados del organismo. La mayor parte del efecto de los nutrientes sobre el metabolismo de los medicamentos afecta a las reacciones de oxidación de la fase I o reacciones químicas de preparación.

Los principales factores derivados de la nutrición parenteral que pueden afectar a la transformación metabólica de los medicamentos son la alteración del flujo sanguíneo hepático, la modificación de la capacidad metabólica intrínseca por inducción o inhibición y la alteración del grado de unión de fármaco a las proteínas plasmáticas.

La composición de la NPT puede afectar significativamente el metabolismo de los medicamentos. Varios estudios cuidadosamente controlados con **teofilina**<sup>32,33</sup> en voluntarios sanos adultos no fumadores, demostraron que dietas ricas en carbohidratos incrementaban significativamente la semivida biológica de la teofilina, mientras que dietas isocalóricas, ricas en proteínas, disminuían significativamente este parámetro cinético. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos con antipirina, lo que sugiere que el contenido proteico de la dieta puede tener un efecto generalizado, y no específico de sustrato, sobre el citocromo P450. Asimismo, la intensidad de la interacción es comparable con la interacción observada entre teofilina y cimetidina, el aclaramiento de la teofilina disminuye un 30% ( $\pm 10\%$ ) al cambiar desde una dieta rica en proteínas a otra isocalórica rica en carbohidratos. En los estudios referidos, se descarta la modificación de la unión de la teofilina a las proteínas plasmáticas y de su Vd, por lo que se concluye una reducción del metabolismo hepático del fármaco. Los mismos efectos observados con teofilina, fármaco que presenta una baja unión a proteínas plasmáticas, se han observado con **propranolol** que presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, la influencia de los nutrientes suele ser mayor en los medicamentos de alto aclaramiento hepático (propranolol) que sobre los medicamentos de bajo aclaramiento hepático (teofilina).

En general, el aporte de proteínas se ha asociado con metabolismo oxidativo acelerado en el ser humano, mientras que dietas ricas en carbohidratos, habitualmente hipo-

proteicas, parecen tener el efecto opuesto. Sin embargo, y tal como han demostrado Pantuck y col.,<sup>34</sup> la dosis de carbohidrato no influye en la cinética de la antipirina. Estos autores establecieron posteriormente en voluntarios sanos que el cambio de la composición de la nutrición parenteral de glucosa a aminoácidos produce un incremento significativo en el aclaramiento metabólico de la antipirina (fármaco modelo de oxidación metabólica) que ocurría en unas pocas horas, pero no altera el aclaramiento metabólico de paracetamol (fármaco modelo de conjugación).<sup>35</sup> De forma similar, Burgess y col.<sup>36</sup> encontraron que en pacientes tratados con NPT, la típica alteración hepática relacionada con este tratamiento se reducía cuando el 25 por ciento de las calorías no proteicas se administraban en forma de lípidos. Asimismo, observaron una reducción en el aclaramiento de antipirina en pacientes tratados con NPT, basada en glucosa, en comparación con los pacientes que recibían lípidos, en los que el aclaramiento de antipirina no difería del grupo control de pacientes. Estos resultados pueden explicarse por la capacidad, ya citada, de los carbohidratos de la dieta para inhibir la actividad enzimática del sistema P450 hepático. Se ha sugerido también que un incremento en aminoácidos, en el contenido de la dieta, aumenta la oxidación microsómica de la **fenitoína** durante la administración de NPT, acelerando de este modo su metabolismo.<sup>37</sup>

Existen algunas diferencias entre la respuesta corporal a la nutrición parenteral total y a la nutrición enteral total (NET). Ésta última estimula la liberación continua de secretina y colecistocinina en la circulación portal, y la secreción de enzimas pancreáticas en el lumen intestinal, mientras que la NPT origina una disminución de la liberación de productos de secreción pancreáticos e intestinales en la circulación portal y en el intestino. Es posible que, las hormonas pancreáticas e intestinales afecten, también al metabolismo hepático de un buen número de medicamentos.<sup>38</sup> Se ha demostrado, en ratas, que la NPT libre de lípidos deprime el metabolismo conjugativo de los medicamentos, como se ha observado en el caso de paracetamol.<sup>39</sup>

La NPT ocasiona cambios anatómicos y funcionales, especialmente sobre el hígado, tanto en animales como en el hombre, lo que se pone fácilmente de manifiesto por ciertos signos como elevaciones en las aminotransferasas séricas, bilirrubina y sales biliares, así como por diversos síntomas clínicos como hepatitis colestática y fibrosis portal. Se han sugerido numerosas posibles etiologías de estas alteraciones funcionales (exceso de glucosa, de calorías o de lípidos, deficiencia en ácidos grasos esenciales, desbalances

aminoacídicos, productos metabólicos tóxicos del triptófano, déficits de colina, carnitina o glutamina, sobrecrecimiento o traslocación bacteriana, falta de ingesta oral, etc.), pero todavía permanece desconocido el mecanismo último y principal.<sup>40</sup> Obviamente, estas alteraciones en la función hepática pueden producir cambios en su capacidad de eliminar diversos fármacos que sufren metabolismo hepático. Se ha demostrado, en modelos animales, que la actividad enzimática del sistema oxidasa de función mixta (SOFM) disminuye significativamente en animales que reciben una solución hipertónica intravenosa de proteínas y glucosa en comparación con los animales que reciben la misma solución por vía oral.<sup>41</sup> Así, el pentobarbital muestra una marcada reducción en su aclaramiento plasmático en ratas hiperalimentadas por vía parenteral en comparación con los animales que reciben la misma alimentación enteralmente. De hecho, los microsomas hepáticos obtenidos de ratas alimentadas por vía enteral muestran niveles significativamente mayores de citocromo P450 y de actividad metabólica para la desmetilación de la **meperidina** y para la hidroxilación del pentobarbital que en los controles alimentados mediante NPT.<sup>41</sup> Otro estudio similar ha demostrado que hay reducciones en el metabolismo de la benzfetamina, la etilmorfina y la eritromicina en animales alimentados mediante NPT en comparación con animales alimentados mediante NET.<sup>42</sup>

Estos hallazgos sugieren un papel relevante de **la vía de administración de la nutrición** como un factor regulador de la síntesis o degradación proteica microsómica a nivel hepático, al haberse demostrado una marcada disminución del metabolismo hepático de muchos fármacos en respuesta a la NPT en comparación con grupos control que reciben hiperalimentación enteral.<sup>41</sup> Aunque los mecanismos responsables de estos cambios selectivos en la síntesis y función del citocromo P450 permanecen sin esclarecerse, se ha planteado como una posible hipótesis una transcripción genética alterada debido a diferencias en la composición de la sangre portal derivada de NPT o de NET.<sup>42</sup> Pese a que estos estudios en modelos animales no deben ser extrapolados sin más a situaciones clínicas en el hombre, existe un acumulo de evidencias que indican que la composición de la dieta, ya sea administrada por vía parenteral u oral, puede influir de forma significativa el metabolismo de los medicamentos.<sup>43</sup>

#### IV. EFECTO DEL ESTADO NUTRITIVO EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Los efectos del estado nutritivo sobre el metabolismo de los fármacos continua siendo desconocido para una amplia mayoría de los mismos. Esta situación adquiere especial importancia en pacientes diagnosticados de cáncer. La desnutrición calórico proteica (DCP), de alta prevalencia en estos pacientes, incrementa la toxicidad de los fármacos citostáticos. El aumento de la toxicidad de **metotrexato** (MTX) y **5-fluoruracilo** (5-FU) observado en DCP esta asociado a una reducción de su aclaramiento plasmático, debido a la inhibición de la actividad enzimática responsable de la metabolización de ambos fármacos.<sup>44-46</sup> En el caso del 5-FU, los animales de experimentación con desnutrición grave presentan un 85% de mortalidad frente al 12% de mortalidad presentada por el grupo control. En el caso del MTX, este efecto no se relaciona con cambios en la unión a proteínas plasmáticas ni con la formación de su metabolito activo 7-hidroxi metotrexato. Estudios similares han puesto de manifiesto una disminución de la capacidad metabólica de adriamicina en conejos desnutridos. Si esta alteración en el comportamiento farmacocinético de las antraciclinas se produce en pacientes con cáncer, bien podría explicar la mayor probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad secundaria a la administración de este grupo de fármacos.<sup>47</sup>

Jung y col.,<sup>48</sup> han demostrado la existencia de una disminución del aclaramiento plasmático de pentobarbital en ratas con desnutrición proteica. Resultados similares se han obtenido en ratas con desnutrición proteica crónica cuando se administra **lidocaína**. Este fármaco posee una tasa de extracción hepática elevada y su principal vía de metabolización es el citocromo P450. La disminución del aclaramiento de lidocaína se atribuye a una disminución del flujo sanguíneo hepático.<sup>49</sup> Además, en voluntarios sanos no ocurren estos cambios y por tanto, el perfil farmacocinético de lidocaína y su metabolito, (MEGX), no se encuentra alterado después de la administración intravenosa de aminoácidos.<sup>50</sup>

Desde el punto de vista farmacocinético, la consecuencia potencial más importante de la desnutrición es, en general, la alteración de los mecanismos de metabolización de los medicamentos. Existen datos en animales de laboratorio que revelan que el déficit de macronutrientes influye en la actividad del sistema enzimático microsómico hepático. Por el contrario, cabe señalar que estas observaciones no son tan evidentes en los seres humanos, debido a la influencia de numerosas variables difíciles de evaluar y controlar.

No obstante, se admite que los pacientes desnutridos, de forma leve o moderada, poseen un metabolismo oxidativo de los fármacos normal o aumentado y, los pacientes con desnutrición grave, tienen disminuida la capacidad metabólica de los fármacos.

La DCP provoca deficiencias en proteínas corporales, aminoácidos esenciales, ácido ascórbico, tocoferol, retinol, ácidos grasos esenciales y alteraciones hidroelectrolíticas; éstas contribuyen a la alteración del sistema enzimático de metabolización de los diferentes tejidos y órganos. Por ello, en la mayoría de estados de desnutrición se produce un descenso de la capacidad de metabolización, debido a una disminución de la actividad de los enzimas responsables de las reacciones de fase I implicadas en el procesos de detoxificación del organismo. Además, la deficiencia de nutrientes en general reduce la disponibilidad de sustratos (aminoácidos, péptidos, azúcares, etc) para las reacciones de fase II (conjugación). Esto conduce, en definitiva, a una disminución de los procesos de biotransformación de los fármacos, con la consiguiente potenciación de sus efectos farmacológicos y la potencial facilitación de efectos tóxicos.<sup>51</sup> En este sentido, un análisis farmacocinético poblacional realizado por Moore y col.,<sup>52</sup> demuestra una reducción del 12% en el aclaramiento plasmático de **teofilina** en neonatos y pacientes pediátricos de corta edad que reciben nutrición parenteral frente a los pacientes de las mismas características pero sin nutrición parenteral. Esta misma situación se ha evidenciado en pacientes adultos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con desnutrición grave y, en pacientes ingresados en Medicina Interna con un estado nutritivo normal.<sup>53</sup>

En la bibliografía referente a estos aspectos y aquí citada, se describen una gran variedad de efectos en los pacientes con desnutrición; sin embargo, las diferencias registradas estas no permiten extraer consecuencias claras de la desnutrición por cuanto que de unos estudios a otros se modifica el grado y tipo de desnutrición de los pacientes, no se controla la presencia de múltiples agentes ambientales o externos ni tampoco la administración concomitante de otros fármacos.

En pacientes con desnutrición grave, tras una semana de nutrición parenteral con aminoácidos y glucosa, el aclaramiento metabólico de la antipirina aumenta un 87%.<sup>54</sup> Alteraciones de esta magnitud, no cabe duda que pueden modificar el perfil de eficacia y toxicidad de fármacos que se administran concomitantemente con la nutrición parenteral. No obstante, parece obvio que los factores que alteran el metabolismo de la antipirina no tienen necesariamente el mismo efecto sobre el metabolismo oxidativo de otros fármacos.

En **pacientes obesos**, los fármacos metabolizados mediante reacciones de fase II, requieren la administración de dosis más altas para alcanzar concentraciones terapéuticas, debido al aumento de la capacidad metabólica del hígado en estos pacientes.<sup>28</sup> Aunque existe controversia respecto a este hecho, para valorar la suspensión del tratamiento por ineficacia clínica, es necesario plantearse previamente un incremento de la dosis en estos pacientes.<sup>55</sup> Debe tenerse en cuenta que en este grupo de población el Vd es mucho mayor que en la población normal.

## V. EFECTO DE LOS NUTRIENTES EN LA EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

Un aspecto ampliamente debatido, en el campo de las IMN, es la influencia del aporte de aminoácidos, o el aporte proteico, sobre la función renal. Se ha documentado que las proteínas de la dieta y el aporte de aminoácidos de forma parenteral incrementan el flujo plasmático renal (FPR) y la velocidad de filtración glomerular (VFG) en humanos y animales. Por el contrario, este incremento no se observa con carbohidratos, lípidos y urea.<sup>56,57</sup>

En pacientes con NPT de larga duración y administración cíclica cada 12 horas, la VFG es un 50 por ciento más alta durante las 12 horas de perfusión de NPT con un aporte de 150 g de proteínas que durante las siguientes 12 horas cuando no se administra NPT.<sup>58</sup> Semejantes modificaciones se han encontrado en un estudio, realizado con cinco pacientes, donde el aclaramiento de creatinina se incrementó el 73 por ciento durante la administración parenteral de aminoácidos con respecto a la administración parenteral de NaCl 0,9%.<sup>59</sup> Del mismo modo, se ha demostrado un aumento del 50 por ciento en el aclaramiento de creatinina e inulina, a las 2-3 horas después de la administración por vía oral de dosis de 80 gramos de proteínas, en pacientes insuficientes renales.<sup>60</sup> Así mismo, se ha demostrado una disminución significativa en la semivida biológica de gentamicina administrada en individuos sanos, tras la ingesta de una comida con contenido proteico.<sup>61</sup>

El glucagón, liberado por el páncreas tras la administración de aminoácidos por vía parenteral, ha sido propuesto por diversos autores como el posible responsable de estos cambios ya que incrementa el flujo renal y la VFG.<sup>57</sup> Esta respuesta hemodinámica encontrada en adultos tras la ingesta proteica, ha sido asociada a un mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular independiente de la actividad del sistema renina-aldosterona, pero posiblemente asociado con el temprano incremento en la concentración de glucagón plasmático.<sup>62</sup> Se han observado incrementos significativos en VFG

(22-35%) y en FPR (19-27%) en individuos sanos que reciben aminoácidos por vía parenteral; sin embargo, estos cambios no se producen cuando los aminoácidos son administrados a pacientes con insuficiencia hepática grave y función renal normal o en pacientes con trasplante renal.<sup>63,64</sup> Posiblemente, el hígado juega un papel mediador en el incremento de VFG inducida por los aminoácidos. En este sentido se ha propuesto la existencia de una hormona hepática que regularía la VFG tras la ingestión de proteínas o la administración parenteral de aminoácidos.<sup>64</sup> Además, estos estudios confirman que la "capacidad de reserva renal funcional" representa el potencial del riñón para incrementar la VFG basal hasta el nivel máximo, y puede ser correlacionada con el número y nivel de funcionamiento de las nefronas intactas y la masa renal residual. Desde hace más de 15 años, los nefrólogos conocen la influencia de la dieta sobre la progresión de la insuficiencia renal crónica debido al enlentecimiento de la progresiva pérdida de función renal que ésta puede ocasionar.<sup>65</sup> Se ha postulado que el mecanismo de hiperfiltración glomerular inducido dietéticamente es el mismo mecanismo por el que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen un efecto protector sobre el fallo renal humano.<sup>66,67</sup> En definitiva, lo que parece evidente es la liberación del glucagón tras la ingesta de proteínas y sus efectos renales indirectos debidos a la estimulación del metabolismo hepático vía citocromo P-450.<sup>68,69</sup> Cualquiera que sea el mecanismo implicado (glucagón, insulina, hormona del crecimiento, renina, aldosterona, kininas, concentración plasmática de aminoácidos, óxido nítrico, etc.) parece claro que la ingesta o la administración de aminoácidos y proteínas puede tener graves repercusiones en la función renal. En cualquier caso, la existencia de este mecanismo y su potencial implicación en las IMN necesita de una mayor investigación clínica.

## VI. EFECTO DEL ESTADO NUTRITIVO EN LA EXCRECIÓN RENAL DE LOS FÁRMACOS

La desnutrición grave en niños enlentece la eliminación de fármacos **beta-lactámicos** (cefalotina, penicilina) y **aminoglucósidos** (gentamicina, tobramicina) que se normaliza después de la rehabilitación nutritiva. Por otro lado, una ingesta baja en proteínas, más que una deficiencia de calorías per se, es la responsable de la reducción de la VFG que sufren la ratas en estado de desnutrición crónica<sup>70</sup> y en individuos con función renal inalterada.<sup>71</sup> Así, las ratas que reciben una dieta exenta de proteínas durante 5 días, presentan una disminución en el aclaramiento de metotrexato y elevación

de sus niveles plasmáticos, respecto al grupo control ocasionando un aumento de la respuesta tumoral y de la toxicidad.<sup>72</sup>

La restricción calórico-proteica provoca una reducción del aclaramiento renal tanto de los ácidos débiles (oxipurinol y ácido úrico).<sup>73-75</sup> como de las bases débiles (procaïn-amida).<sup>76</sup> Se ha propuesto como mecanismo que la restricción calórico proteica puede resultar en un incremento del transportador renal de ácidos y bases débiles.<sup>71</sup> Los cambios hemodinámicos (disminución de la VFG y FPR) son fruto de la disminución del aporte proteico de la dieta y la disminución del aclaramiento de creatinina e inulina<sup>77, 75</sup> que secundariamente puede provocar la elevación de la angiotensina II a nivel renal.<sup>78</sup>

Los fármacos cuya eliminación depende de la VFG, como aminoglucósidos y **vancomicina**, presentan un aclaramiento mayor en individuos **obesos** comparados con la población normal ya que la población obesa presenta una función renal "supranormal".<sup>28</sup> Consecuentemente, es necesario administrar una mayor dosis diaria para alcanzar concentraciones plasmáticas dentro del ámbito terapéutico. Esta mayor VFG se correlaciona directamente con el agua corporal total y la superficie corporal.<sup>30</sup> Así, la eliminación de procainamida y cimetidina depende de la VFG y de la secreción tubular activa, y en pacientes obesos su aclaramiento es mayor que en paciente que no lo son. Además, la relación entre el aclaramiento del fármaco y el **aclaramiento de creatinina** es significativamente más alta en pacientes obesos y sugiere un incremento desproporcionado de la función tubular respecto de la función glomerular.<sup>79, 80</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Robertson DRC, Higginson I, Macklin BS, Renwick AG, Waller DG, George CF. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31: 413-7.
2. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* (Capt. 14). 4<sup>th</sup> ed. En: *Pharmacokinetic variability. Drug interactions*. Pennsylvania: Lea & Febiger. Malvern, 1991:305-43.
3. Groothuis DR, Lippitz BE, Fekete I, Schlageter KE, Molnar P, Colvin OM, Roe CR, Bigner DD, Friedman HS. The effect of an amino acid-lowering diet on the rate of melphalan entry into brain and xenotransplanted glioma. *Cancer Res* 1992;52:5590-6.
4. Hathcock JN. Metabolic mechanisms of nutrient-drug interactions. *Federation Proc* 1985;44:124-9.
5. Starker P, Lasala PA, Akanazi J y col. The response to TPN. A form of nutritional assessment. *Ann Surg* 1983;198:720-4
6. Bristian BR, Blackburn GL, Vitale GL y col. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JA-*

MA 1976;235:1567

7. Albina JE, Melnik G. Fluids, electrolytes, and body composition (Chap 6). En: Rombeau JL and Caldwell MD, ed. Parenteral Nutrition. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986:135-53.
8. Raghuram TC, Krishnaswamy K. Pharmacokinetics of tetracycline in nutritional edema. *Chemotherapy* 1982;28:428-33
9. Ashton JM, Bolme P, Zerihun G. Protein binding of salicylic and salicylic acid in serum from malnourished children: the influence of albumin, competitive binding and non-esterified fatty acids. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:474-80.
10. Polasa K, Murthy KJR, Krishnaswamy K. Rifampicin kinetics in undernutrition. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:481-4.
11. Shimoda M, Kokue E, Hayama T, Vree TB. Effect of albumin distribution. A simulation analysis of the effect of altered albumin distribution on the apparent volume of distribution and apparent elimination rate constant of drugs. *Pharm Weekbl Sci* 1989;11(3): 87-91.
12. Sitges-Serra A, Arcas G, Guirao X, Garcia-Dominho M, Gil MJ. Extracellular fluid expansion during parenteral refeeding. *Clin Nutrition* 1992;11:63-8.
13. Franch G, Guirao X, Garcia-Domingo M y col. The influence of calorie source on water and sodium balances during intravenous refeeding of malnourished rabbits. *Clin Nutrition* 1992;11:59-61.
14. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD, Gibbs DM, Felner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J* 1978;95:584-8.
15. Zarowitz BJ, Pilla AM, Popovich J. Expanded gentamicin volume of distribution in patients with indicators of malnutrition. *Clin Pharm* 1990;9:40-4.
16. Kale P, Lawson LA, Gibson GA. Aminoglycoside pharmacokinetics in the undernourished. ASHP Midyear Clinical Meeting, 1989:248.
17. Manny RP, Hutson PR. Aminoglycoside volume of distribution in haematology-oncology patients. *Clin Pharm* 1986;5:631-2.
18. Higa GM, Murray WE. Alterations in aminoglycoside pharmacokinetics in patients with cancer. *Clin Pharm* 1987;6:963-6.
19. Davis RL, Lehmann D, Stidley CA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:944-7.
20. Longley JM, Pittman DG, Newby FD. Altered aminoglycoside volume of distribution in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharm* 1991;10:784-6.
21. Katz RN, Lawson LA, Johnson NE. Aminoglycoside pharmacokinetics in patients with AIDS. *J Pharm Technol* 1993;9:14-7.
22. Wright RA, Heymsfield S, eds. Nutritional assessment of the hospitalized patient: a practical approach. En: Nutritional assessment. Boston: Blackwell Scientific Pub., 1984:183-205.
23. Dasta JF, Armstrong DK. More on variability in aminoglycoside volume of distribution. *Clin Pharm* 1987; 6:193.
24. Mann HJ, Fuhs DW, Awang R y col. Altered aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharm* 1987;6:148-53.
25. Ronchera CL, Tormo C, Ordovás JP, Abad FJ, Jiménez NV. Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill patients receiving total parenteral nutrition. *J Clin Pharm Ther* 1995;20:253-8.

26. Tormo C, Abad FJ, Ronchera Oms CL, Parra V Jiménez NV. Critically-ill patients receiving total parenteral nutrition show altered amikacin pharmacokinetics. *Clin. Nutrition.* 1995;14:254-9.
27. Oparaoji E, Cornwell EE, Hekmat E, Cheong RL, Adir JS, Sfram S. Aminoglycoside volume of distribution in postoperative patients with septic shock. *Clin Phar* 1993;12:131-4.
28. Blouin RA, Kolpek J, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm* 1987;6:706-14.
29. Bendek IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha<sub>1</sub>-acid glycoprotein in moderately obese male patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:941-6.
30. Blouin RA, Chandler MHH. Special pharmacokinetic considerations in the obese. En: Evans EW, Schentag JJ Jusko WJ. *Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring.* Vancouver: Applied Therapeutics, Inc, 1992.
31. Alvan G. Individual differences in the disposition of drugs metabolised in the body. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:155-75.
32. Anderson KE, McCleery RB, Vesell ES, Vickers FF, Kappas A. Diet and cimetidine induce comparable changes in theophylline metabolism in normal subjects. *Hepatology* 1991;13:941-6
33. Juan D, Worwag EM, Schoeller AD, Kotate AN, Hughes RL, Frederiksen MC. Effects of dietary protein on theophylline pharmacokinetics and caffeine and aminopyrine breath tests. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40: 187-94.
34. Pantuck EJ, Weissman C, Pantuck CB y col. Antipyrine metabolism not influenced by level of carbohydrate intake. *Drug Nutr Interact* 1987;5:153-56.
35. Pantuck EJ, Weissman C, Pantuck CB y col. Effects of parenteral amino acid nutritional regimens on oxidative and conjugative drug metabolism. *Anesth Analg* 1989;69:727-31.
36. Burgess P, Hall RI, Bateman DN, Johnston IDA. The effect of total parenteral nutrition on hepatic drug oxidation. *JPEN* 1987;11:540-3.
37. Messahel FM, Solis GL, Nze-Aguwa C. Does total parenteral nutrition lower serum phenytoin levels? A case report. *Curr Ther Res Clin Exp* 1990;47:1017-20.
38. Knodell RG, Spector MH, Brooks DA, Keller FX, Kyner WT. Alterations in pentobarbital pharmacokinetics in response to parenteral and enteral alimentation in the rat. *Gastroenterology* 1980;79:1211-6.
39. Raftogianis RB, Franklin MR, Galinsky RE. The depression of hepatic drug conjugation reactions in rats after lipid-free total parenteral nutrition administered via the portal vein. *JPEN* 1995;19:303-9.
40. Leaseburge LA, Winn NJ, Schloerb PR. Liver test alterations with total parenteral nutrition and nutritional status. *JPEN* 1992;16:348-52.
41. Knodell RG, Steele NM, Cerra FB, Gross JB, Solomon TE. Effects of parenteral hyperalimentation on hepatic drug metabolism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;229:589-97.
42. Knodell RG, Wood DG, Guengerich FP. Selective alteration of constitutive hepatic cytochrome P-450 enzymes in the rat during parenteral hyperalimentation. *Biochem Pharmacol* 1989;38:3341-5.
43. Knodell RG. Effects of formula composition on hepatic and intestinal drug metabolism during enteral nutrition. *JPEN* 1990;14:34-8.
44. Mihanian MH, Wang YM, Daly JM. Effects of nutritional depletion and repletion on plasma methotrexate pharmacokinetics. *Cancer* 1984;54:2268-71.
45. Charland SL, Bartlett D, Torosian MH. Effect of protein-calorie malnutrition on methotrexate pharmacokinetics. *JPEN* 1994;18:45-9.

46. Davis LE, Lenkinski RE, Shinkwin MA, Kressel HY, Daly JM. The effect of dietary depletion on hepatic 5-fluoruracil metabolism. *Cancer* 1993;72:3715-22.
47. Cusack BJ, Young SP, Loseke VL, Hurty MR, Beals L, Olson RD. Effect of a low-protein diet on doxorubicin pharmacokinetics in the rabbit. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:145-8.
48. Jung D, Prasad PP. Influence of nutritional status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentobarbital. *Drug Metab Dispos* 1989;17:365-8.
49. Petit J, Moore N, Hecketsweiler B, Kaeffer N, Lerebours E, Oksenhendler G, Colin R. Effects of chronic protein malnutrition and nutritional repletion on lidocaine pharmacokinetics in rats. *Clin Nutr* 1992;11 (supp): 113.
50. Ke J, Tam YK, Koo WWK, Coutts RT, Finegan BA. Lack of acute effect on lidocaine pharmacokinetics from parenteral nutrition. *Ther Drug Monitor* 1990;12:157-62.
51. Hathcock JN. Metabolic mechanisms of nutrient-drug interactions. *Federation Proc* 1985;44:124-9.
52. Moore ES, Faix RG, Banagale RC y col. The population pharmacokinetics of theophylline in neonates and young infants. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1989;17:47-66.
53. Sangrador G, Sanchez A, Ubeda R y col. Theophylline plasma clearance in critically ill geriatric patients receiving total parenteral nutrition and in control patients. *J Clin Pharm Ther* 1990;15:273-8.
54. Pantuck EJ, Weissman C, Pantuck CB y col. Antipyrine metabolism not influenced by level of carbohydrate intake. *Drug Nutr Interact* 1987;5:153-6.
55. Christoff PB, Conti DR, Naylor C y col. Procainamide disposition in obesity. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:516-22.
56. Reyes AA, Purkerson ML, Karl I, Klhar S. Dietary supplementation with L-arginine ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 1992;20:168-76.
57. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in ageing, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9.
58. Klein GL, Ament ME, Norma AW, Coburn JW. Urinary mineral excretion in patients on parenteral nutrition: effects of varying glucose concentration. *Clin Res* 1980;28:397A.
59. Graf H, Stummvoll HK, Luger A, Prager R. Effect of amino acid infusion on glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 1983;308:159-60.
60. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 1984;77:873-9.
61. Dickson CJ, Schwartzman MS, Bertino JS. Factors affecting aminoglycoside disposition: effects of circadian rhythm and dietary protein intake on gentamicin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:325-8.
62. DeSanto NG, Capasso G, Anastasio P, Coppola S, DeTommaso G, Coscarella G, Bellini L, Spagnuolo G, Barba G, Lombardi A, Alfieri R, Iacone R, Strazullo P. Renal handling of sodium after an oral protein load in adult humans. *Renal Physiol Biochem* 1992;15:41-52.
63. Cairns HS, Raval U, Neild GH. Failure of Cyclosporine-treated renal allograft recipients to increase glomerular filtration rate following an aminoacid infusion. *Transplantation* 1988;46:79-82.
64. Eisenhauer T, Talartschik J, Hartmann H, Quentin E, Scheler F. Verlust der renalen funktionsreserve nach

- nierentransplantation und bei patienten fortgeschrittenen leverfunktionsstorungen. *Klin Wochenschr* 1988;66:946-52.
65. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA y col. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1773.
  66. Bohler J, Woitas R, Keller E, Reetze-Bonorden P, Schollmeyer PJ. Effect of nifedipine and captopril on glomerular hyperfiltration in normotensive man. *Am J Kidney Dis* 1992;20:132-9.
  67. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 1992;5:423-30.
  68. Reyes AA, Klahr S. Cytochrome P-450 pathway in renal function of normal rats and rats with bilateral ureteral obstruction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;201:278-83.
  69. Ahloulay M, Bouby N, Machet F, Kubrusly M, Coutaud C, Bankir L. Effects of glucagon on glomerular filtration rate and urea and water excretion. *Am J Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1992;263:24-36.
  70. Ichikawa I, Purkerson ML, Klahr S, Troy JL, Martinez-Maldonado M, Brenner BM. Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 1980;65:982-8.
  71. Gerserna LM, Park GD, Kitt TM, Spector R. The effect of dietary protein-calorie restriction on the renal elimination of cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:471-5.
  72. Dunki-Jacobs PB, Ruevekamp M, Varossiau FJ y col. Alterations in serum levels, anti-tumour activity and toxicity of methotrexate in rats after a short period of nutritional depletion. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:415-22.
  73. Berlinger WG, Park GD, Spector R. The effect of dietary protein on the clearance of allopurinol and oxypurinol. *N Engl J Med* 1985;313:771-6.
  74. Kitt TM, Park GD, Spector R, Tsalikian E. Reduced renal clearance of oxypurinol during a 400 calorie protein free diet. *J Clin Pharmacol* 1989;29:65-71.
  75. Park GD, Berlinger WG, Spector R, Kitt TM, Tsalikian E. Sustained reductions in oxipurinol renal clearance during a restricted diet. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:616-21.
  76. Jung D, Nanavaty M, Prasad P. Disposition of procainamide and N-acetyl-procainamide in protein-calorie malnutrition. *Drug Metab Disp* 1985;13:359-63.
  77. Kitt TM, Park GD, Spector R, Lawton W, Tsalikian E. Renal clearances of oxypurinol and inulin on an isocaloric, low-protein diet. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:681-7.
  78. Fernandez E, Opava S, Martinez M. Renal hemodynamics and urinary concentrating capacity in protein deprivation: role of antidiuretic hormone. *Am J Med Sci* 1992;303:301-7.
  79. Christoff PB, Conti DR, Naylor C y col. Procainamide disposition in obesity. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:516-22.
  80. Bauer LA, Wareing-Tran C, Edwards WA y col. Cimetidine clearance in the obese. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:425-530.

