

MEDICAMENTOS Y FUNCIÓN RENAL

Emma Zardain Tamargo.

CIM

MEDICION DE LA FUNCION RENAL¹⁻⁷

La valoración del filtrado glomerular (FG) es el mejor índice para evaluar la función renal. Se han utilizado distintas sustancias, exógenas y endógenas, para conocer el FG. La *concentración sérica de creatinina* es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal; sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, interferencias analíticas y problemas de estandarización. Por ejemplo, en adultos la función renal disminuye con la edad y sin embargo esto no se refleja en la concentración sérica de creatinina, que se mantiene o aumenta ligeramente, de modo que un anciano de 80 años tiene aproximadamente la mitad de la función renal de un joven de 20 años, aunque ambos tengan igual concentración de creatinina.

Actualmente se recomienda que la evaluación de la función renal no se base sólo en los resultados de la concentración sérica de creatinina. La concentración sérica de creatinina es el resultado de su producción endógena muscular y su excreción renal. A partir de ella se puede estimar el aclaramiento renal en ml/minuto o ml/seg. El *aclaramiento de creatinina*, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas, es el método mayoritariamente empleado como medida de FG. Sin embargo, tiene limitaciones importantes y sobrestima el verdadero valor del FG.

Se han desarrollado *ecuaciones para estimar el FG* a partir de la concentración de creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas, evitando la recogida de orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina.

La ecuación de Cockcroft-Gault (CG), habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos, calcula el aclaramiento de creatinina a partir de la edad, el peso, el sexo y la creatinina sérica del paciente.

La ecuación desarrollada a partir del estudio "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) se elaboró para mejorar la exactitud de la de CG y estimar el FG, que se obtiene a partir de la creatinina

sérica, la edad y el sexo del paciente. Calcula un FG "ajustado", asumiendo que el paciente tiene un tamaño corporal medio, es decir, una superficie corporal de 1,73 m² y se expresa en mL/min/1,73 m². Hoy día, la MDRD-4, por su fácil incorporación en los informes de laboratorio y sensibilidad en la detección precoz de la enfermedad renal crónica, es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades científicas.

No obstante, ambas ecuaciones tienen limitaciones similares y estimar el FG mediante una ecuación no es adecuado en embarazadas, en individuos con dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina), con alteraciones importantes en la masa muscular, con un índice de masa corporal <19 kg/m² o >35 kg/m², o si hay que ajustar dosis de fármacos muy tóxicos y de eliminación renal, entre otras situaciones clínicas.

ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC)¹

El valor del FG varía con la edad, el sexo y la masa corporal, situándose alrededor de 140 ml/min/1,73 m² en adultos jóvenes sanos. Valores de FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m² conllevan un aumento de la prevalencia de las complicaciones de la ERC y del riesgo cardiovascular asociado.

Según los criterios de la K/DOQI* se entiende por ERC un FG inferior a 60 ml/min/1,73m² durante 3 meses o más, o bien la presencia de lesión renal (alteraciones estructurales o funcionales del riñón comprobadas) con o sin descenso del FG durante 3 meses o más. Combinando ambos criterios diagnósticos se clasifica la ERC en 5 estadios. En los estadios iniciales 1 y 2, el valor del FG no es diagnóstico por sí mismo y requiere la presencia de algún marcador asociado de lesión renal. La clásica *insuficiencia renal crónica* corresponde en esta clasificación, a valores de FG entre 15 y 60 ml/min/1,73m² (estadios 3 y 4) y la insuficiencia renal crónica terminal, a valores de FG inferior a 15 ml/min/1,73m² (estadio 5) que se acompaña, en la mayoría de casos, de los signos y síntomas de uremia y/o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).

* Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

MEDICAMENTOS EN INSUFICIENCIA RENAL²⁻⁷

La afectación de la función renal puede alterar la farmacocinética de los medicamentos. La excreción de un medicamento depende del FG y cuando la función renal se altera, el aclaramiento del fármaco disminuye y la vida media se alarga. Por ello, los pacientes con función renal alterada requerirán ajustes de dosificación de los medicamentos que se excretan mayoritariamente por vía renal, sobre todo si tienen margen terapéutico estrecho o tienen metabolitos tóxicos o activos que se excretan por esta vía. Normalmente, se hace espaciando las dosis habituales, administrando dosis reducidas, o ambas cosas. La administración en dosis única no suele presentar problemas ya que la acumulación es improbable.

Cuando se prescribe un medicamento a un paciente con insuficiencia renal se recomienda:

- Usar medicamentos con una indicación precisa.
- Elegir medicamentos sin nefrotoxicidad o que ésta sea mínima.
- Usar dosis ajustadas a la insuficiencia renal.
- Determinar niveles plasmáticos del medicamento para ajustar la dosis siempre que sea posible.
- Vigilar cuidadosamente al paciente para comprobar la efectividad del medicamento y detectar toxicidad. Síntomas o signos que pueden indicar nefrotoxicidad por fármacos: dermatitis, artralgia, edema, hipotensión postural.

Para establecer la necesidad de ajuste de dosis del medicamento es clave la estimación del FG. El cálculo con la ecuación MDRD puede dar un nivel de gravedad de la insuficiencia renal diferente del obtenido con la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) para el aclaramiento de creatinina. La mayoría de los datos de dosificación de medicamentos se basan en la estimación de CG, por lo que es recomendable seguir usándola para ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal. En general, se requiere ajuste cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 60 ml/min. Pacientes que llevan muchos años a tratamiento pueden necesitar ajustes debido al envejecimiento.

En un *paciente en hemodiálisis*, se calculan las dosis de fármaco considerando un aclaramiento de creatinina <10 ml/min. La diálisis elimina activamente algunos medicamentos y hay que tenerlo en cuenta para establecer posología y dosis. Si el fármaco se eliminará en la diálisis, la administración será posterior a la sesión. Hay otros factores que pueden reducir la eliminación del fármaco en la diálisis, como tamaño molecular grande, alta unión a proteínas, gran volumen de distribución, y liposolubilidad elevada. También influye el tipo de membrana del dializador, el flujo sanguíneo y la velocidad de dialización.

DAÑO RENAL POR MEDICAMENTOS²⁻⁴

La afectación renal por medicamentos puede deberse a lesiones pre-renales, intrarrenales o pos-renales o ser un efecto tóxico directo.

- *Medicamentos que causan daño pre-renal.*
- Medicamentos que producen pérdidas gastro-

intestinales de fluidos (por diarrea o vómito), que pueden precipitar una insuficiencia renal aguda.

-AINE, incluso en tratamientos cortos, que pueden provocar insuficiencia renal aguda por disminución de la perfusión renal.

-IECA pueden deteriorar la función renal, aunque esto sólo es importante en pacientes con perfusión renal afectada, particularmente los que padecen estenosis de la arteria renal.

-IECA y AINE asociados pueden precipitar un deterioro agudo de la función renal.

- *Medicamentos que causan daño intra-renal.*

-Lesión por efecto tóxico directo en los riñones o reacciones de hipersensibilidad.

-Medicamentos que causan glomerulonefritis: penicilamina, oro, captopril, fenitoína, algunos antibióticos (penicilinas, sulfonamidas, rifampicina).

-Medicamentos que causan nefritis intersticial: penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, tiazidas, furosemida, AINE, rifampicina.

-Medicamentos que causan toxicidad tubular directa (necrosis aguda tubular): aminoglucósidos, amfotericina, ciclosporina.

- *Medicamentos que causan daño post-renal (obstrucción urinaria).*

-Sulfonamidas a dosis altas, acetazolamida, metotrexato, pueden causar cristaluria y obstrucción.

-Anticolinérgicos, o medicamentos con efecto anticolinérgico como los antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H1 sedantes, alcohol, pueden causar obstrucción urinaria por retención de orina en la vejiga.

- *Otros medicamentos nefrotóxicos.*

-Cefalosporinas: Algunas cefalosporinas de tercera generación (cefixima) se han citado raramente como causa de nefrotoxicidad.

-Analgésicos: AINE pueden causar también nefropatía analgésica con nefritis intersticial crónica y necrosis papilar. La nefropatía analgésica se ha visto sobre todo con analgésicos combinados que contienen acetilsalicílico y/o paracetamol y es una de las pocas causas prevenibles de insuficiencia renal crónica (interrumpir la administración de los fármacos implicados detiene el daño o mejora la función renal).

-Litio: Mantener niveles de litio por encima del rango terapéutico se ha asociado con diabetes insípida nefrogénica.

-Plantas medicinales del género *Aristolochia*⁸. Se han detectado casos de insuficiencia renal en personas que tomaban un preparado adelgazante con hierbas medicinales chinas. Supuestamente contenían *Stephania tetrandra* y *Magnolia officinalis*, sin toxicidad renal conocida, aunque en algunas muestras apareció *Aristolochia fangchi*, que es nefrotóxica.

MEDICAMENTOS DE USO FRECUENTE QUE NECESITAN AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL^{4-7,9-10}

Esta información está disponible de forma oficial

en las fichas técnicas de los medicamentos¹⁰. Cuando un medicamento puede causar insuficiencia renal o es aconsejable reducir la dosis en la enfermedad renal, se recomienda evaluación clínica del paciente y/o medida de la concentración sérica de creatinina y/o cálculo del FG en las 2 semanas de iniciar el tratamiento, para comparar con los datos basales. También necesitan evaluación los pacientes que desarrollen síntomas o signos compatibles con nefrotoxicidad por medicamentos o los que presenten una reducción inesperada del FG.

-Alopurinol y su principal metabolito se excretan por vía renal. La ficha técnica recomienda iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día aumentando sólo si los uratos séricos y/o urinarios no se controlan. También da pautas para uso en caso de diálisis. Advierte que algunas reacciones adversas graves y raras (trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica) se han producido en pacientes con la función renal y/o hepática alterada, remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo.

-AINE. Los AINE pueden empeorar la función renal en pacientes con ERC. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas altera la perfusión renal y el FG. Los pacientes con estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática son mucho más sensibles a los efectos adversos renales de los AINE, especialmente si están deshidratados. La insuficiencia renal aguda es más frecuente en pacientes con AINE y el riesgo es mayor con dosis altas y con tratamiento simultáneo con diuréticos y/o IECA. Los AINE también contribuyen a la retención de sodio y agua, y a la hipertensión y pueden causar nefritis intersticial. Se recomienda vigilar la función renal y el potasio sérico. Los efectos renales de los inhibidores de la COX2 son similares.

-Analgésicos. *Paracetamol:* con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con disfunción renal grave (en este caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos)¹⁰.

Opiáceos: *Morfina, codeína, petidina,* se pueden acumular en pacientes con ERC grave y necesitar ajuste de dosis.

Tramadol: Según ficha técnica, está contraindicado en insuficiencia renal grave y con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. En insuficiencia moderada, recomienda prolongar el intervalo de dosificación.

- Antidepresivos. *Paroxetina,* precaución en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). *Venlafaxina:* la dosis diaria debe reducirse un 25-50% en pacientes cuyo índice de filtración glomerular esté comprendido entre 10 y 70 ml/min. En pacientes en hemodiálisis, la dosis diaria debe reducirse un 50% y no debe administrarse hasta que la sesión de hemodiálisis haya finalizado. *Citalopram:* No se recomienda en insuficiencia renal

grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), a falta de datos de uso en estos pacientes. *Fluoxetina y Sertralina:* La ficha técnica señala que no es necesario ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

- Antidiabéticos orales. *Metformina:* Tiene eliminación renal y el riesgo de acidosis láctica y otros efectos adversos aumenta al aumentar las dosis o si se reduce la excreción renal. La ficha técnica recomienda determinar la creatinina sérica antes del tratamiento y regularmente durante el mismo (al menos una vez al año en pacientes con función renal normal, de dos a cuatro veces al año en pacientes con creatinina sérica en el límite superior de la normalidad y en pacientes de edad avanzada, en los que la insuficiencia renal es frecuente y asintomática). También recomienda especial cuidado en situaciones en las que se pueda deteriorar la función renal, por ejemplo, al iniciar una terapia con antihipertensivos, diuréticos o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

Sulfonilureas: glibenclamida, glimepirida, tienen efecto prolongado y metabolitos excretados por vía renal. En pacientes con función renal afectada, es más seguro usar una de acción corta, como gliclazida o glipizida, empezando con dosis bajas y ajustando gradualmente.

Insulina: La insulina se excreta por vía renal y diabéticos con insuficiencia renal necesitan menos dosis.

-Antiepilépticos. *Carbamazepina:* la ficha técnica recomienda administrar con precaución y estrecha vigilancia médica en pacientes con trastornos renales.

Gabapentina, pregabalina: las fichas técnicas recomiendan ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada y/o en hemodiálisis e incluyen tablas de dosis según el aclaramiento de creatinina y recomendaciones de dosificación en hemodializados. Pueden necesitar reducción de dosis el *valproico,* y *vigabatrina* (precaución si aclaramiento de creatinina <60 ml/min y en ancianos, ajustar frecuencia de administración o reducir dosis).

Topiramato: La ficha técnica advierte que los pacientes con función renal alterada pueden tardar más tiempo en alcanzar niveles plasmáticos estables. También da pautas para administración en caso de hemodiálisis.

- Antihipertensivos. La hipertensión requiere control clínico riguroso en pacientes con ERC. *Diuréticos:* Con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, evitar ahorradores de potasio (riesgo de hiperkalemia). Las tiazidas tienen una eficacia limitada.

Beta-bloqueantes hidrofílicos de eliminación renal (atenolol, bisoprolol, celiprolol, nadolol, sotalol) pueden necesitar reducir dosis.

IECA y ARA2, necesitan ajuste en insuficiencia renal, y están contraindicados en estenosis bilateral de la arteria renal.

Los calcio-antagonistas *diltiazem* y *lercanidipino* pueden necesitar ajuste en insuficiencia renal.

Lercanidipino está contraindicado en ERC grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)

-Antimicrobianos. Muchos tienen eliminación renal y necesitan ajuste en ERC. *Rifampicina*, contraindicada en ERC grave (aclaramiento de creatinina <25 ml/min) y se recomienda medir la creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y al menos una vez al mes durante el mismo.

Amoxicilina: La ficha técnica recomienda ajuste posológico si el aclaramiento de creatinina <30 ml/min, y da pautas para el caso de hemodiálisis. Ampicilina, aztreonam, bencilpenicilina, amoxicilina-clavulánico, necesitan ajuste de dosis en ERC.

Cefalosporinas (cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona), necesitan ajuste de dosis en ERC.

Quinolonas. Ciprofloxacino: la ficha técnica recomienda ajustes según el aclaramiento de creatinina o la creatinina sérica, en hemodiálisis administrar después de la diálisis una dosis única oral de 500 mg/día. Moxifloxacino no necesita ajuste.

Macrólidos: Eritromicina, azitromicina no necesitan ajuste. La dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Aminoglucósidos (ej. gentamicina, vancomicina). Son nefrotóxicos, si es posible, evitar en ERC. Si se usan, monitorizar cuidadosamente la función renal y las concentraciones de medicamento y ajustar dosis.

Trimetoprim: puede necesitar ajuste en insuficiencia renal. Vigilar posible hiperkalemia. El trimetoprim puede aumentar transitoriamente la creatinina sérica.

Sulfamidas, cotrimoxazol: Mantener hidratación adecuada para evitar la litiasis.

Tetraciclinas, excepto doxiciclina y minociclina, están contraindicadas en ERC (pueden empeorar la uremia).

Nitrofurantoína: Evitar si aclaramiento de creatinina <60 ml/min. Tiene un metabolito tóxico que se puede acumular.

-Antineoplásicos. Algunos están contraindicados en ERC (*idarubicina*). Otros requieren dosis reducidas (*carboplatino, ciclofosfamida, melfalan*). El cisplatino es nefrotóxico, necesita precaución especial en pacientes con función renal normal y está contraindicado en insuficiencia renal. *Metotrexato:* Contraindicado con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. Reducir la dosis al 50% con aclaramiento de creatinina entre 20-50 ml/min.

-Antivirales: *aciclovir, famciclovir, ganciclovir, valganciclovir.* Tienen eliminación renal y si la función

está alterada, pueden acumularse y producir efectos adversos neurológicos, que son dosis-dependientes y reversibles cesando el tratamiento. Las fichas técnicas recomiendan reducir dosis en ancianos con función renal alterada y dan pautas según el aclaramiento de creatinina, con espaciado de dosis.

- Digoxina. Los pacientes con ERC pueden requerir dosis iniciales y de mantenimiento menores. La ficha técnica da normas para ajustar la dosis inicial y de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal, y recomienda controles periódicos de digoxinemia, función renal (concentración de creatinina sérica y electrolitos) y es importante evitar la hipopotasemia.

- Heparinas de bajo peso molecular. Necesitan ajuste de dosis ya que tienen eliminación renal y hay riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia grave. Las fichas técnicas recomiendan monitorizar la coagulación y dan pautas para el ajuste posológico.

- Hipolipemiantes: La *atorvastatina* y *fluvastatina* no necesitan ajuste. Dosis de *simvastatina* superiores a 10 mg/día requieren precaución especial en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Fenofibrato: La ficha técnica recomienda reducir dosis en insuficiencia renal.

- Litio: Si es posible, evitar en insuficiencia renal. Si se usa, controlar cuidadosamente la litemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Documento de Consenso Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y Sociedad Española de Nefrología (SEN). En: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/documento_consenso_seqcsen.pdf?check_idfile=2434. Acceso 11-II-2008.
2. Patient Plus. Drug Prescribing in Renal Impairment. En: <http://www.patient.co.uk/showdoc/40025092/>. Acceso 11-II-2008.
3. Cattell R. South West Medicines Information and Training. What factors need to be considered when dosing patients with renal impairment?. En: <http://www.druginfozone.nhs.uk/Documents/QA167.1%20-%20DosinginRenalFailure.doc?id=576498>. Acceso 11-II-2008.
4. Munar M Y, Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:1487-96. En: <http://www.aafp.org/afp/20070515/1487.pdf>. Acceso 11-II-2008.
5. Ajuste de dosis en insuficiencia renal. Boletín de Información Terapéutica. Complejo Universitario de Santiago. Servicio de Farmacología Clínica. En: http://www.se-fc.org/files/BIT_008Insuficrenal.pdf. Acceso 11-II-2008.
6. The patient, the drug and the kidney. *Drug Ther Bull*. 2006; 44 (12): 89-95.
7. Faull R, Lee L. Prescribing in renal disease. *Aust Prescr*. 2007; 30(1): 17-20.
8. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa: Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp.* *RAM*. 2000; 7(1):6-7.
9. Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider 2008. *Rein et médicaments en bref. Rev Prescr*. 2008; 27(290suppl):207.
10. Fichas técnicas. En: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso 11-II-2008.

Centro de Información de Medicamentos

COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOS DE ASTURIAS C/ Campomanes, 24 - 1º OVIEDO 33008

Telf. 985 21 21 76 - FAX 985 22 76 76 • e mail: cimo@redfarma.org

• Consultas: Lunes a Viernes de 8h. a 14h. y de 16h. a 18h.