



SUMARIO

Ajuste de dosis en insuficiencia renal 29

AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL

La utilización de fármacos en pacientes con insuficiencia renal es complicada porque coinciden varias situaciones que modifican la relación dosis-efecto farmacológico, por lo que hay mayor riesgo de toxicidad. Teóricamente ocurre con un elevado número de fármacos, pero en la práctica sólo es importante con fármacos con un estrecho rango terapéutico o cuando el fármaco es nefrotóxico. Por ello, cuando se administran estos fármacos, es imperativo ajustar la dosis en función del grado de insuficiencia renal y vigilar la aparición de efectos tóxicos. En este número del BIT se describen estas modificaciones y se ofrecen datos y una metodología para el ajuste de dosis en pacientes con fallo renal.

Factores que alteran la respuesta a los fármacos en la insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la velocidad de excreción de fármacos que se excretan inalterados por la orina y sus metabolitos, disminuye y por tanto aumenta la duración y la intensidad de sus efectos. Además, las anormalidades bioquímicas del fallo renal pueden alterar la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos y sus metabolitos por lo que, aunque no sean eliminados por el riñón, se producen variaciones en la relación entre la dosis y sus efectos. La presencia también de variaciones farmacodinámicas (sensibilidad de receptores) y en la fracción libre, explica porqué la determinación de niveles plasmáticos no es suficiente para predecir la intensidad del efecto. Por último determinados medicamentos pueden alterar la función glomerular y tubular del riñón.

Modificaciones en la cinética

Las principales modificaciones farmacocinéticas se refieren a la distribución y a la eliminación de los fármacos.

1.- Distribución. Se producen por alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de competidores por la unión a proteínas e hipoalbuminemia.

La insuficiencia renal modifica la relación dosis-efecto de muchos fármacos por lo que hay riesgo de mayor toxicidad.

Se debe realizar un ajuste de dosis con fármacos de elevada eliminación renal y rango terapéutico estrecho.

Se incluyen una tabla con datos para realizar este ajuste y un nomograma para casos individualizados.

En la acidosis renal se produce una alteración conformacional, por carbamilación, de la albúmina lo que determina una menor afinidad de ésta por los fármacos y ligandos endógenos, y un consiguiente aumento de su forma no unida (libre) que es la responsable del efecto farmacológico, que puede alcanzar significación clínica con determinados fármacos. Estas alteraciones afectan a los fármacos que se unen al sitio I de la albúmina; los competidores (metabolitos y ácidos grasos) reducen la unión de los fármacos al sitio II. El aumento de la concentración libre es, generalmente, transitorio y vuelve de nuevo a su valor inicial. Cuando se administran dosis únicas de fármacos que actúan con rapidez (tiopental, diazóxido, diazepam) puede producirse un aumento de los efectos. Cuando su administración es crónica, si bien aumenta la concentración libre, ésta retorna rápidamente a la normalidad si la eliminación sigue un proceso de orden 1 (la más común), pero si se trata de un proceso de eliminación de orden cero (velocidad constante), como sucede con la fenitoína, el incremento de la fracción libre permanecerá elevada y aunque al monitorizar encontremos un nivel plasmático dentro del rango terapéutico, pueden aparecer efectos adversos de sobredosificación por este aumento de la fracción libre. La diálisis elimi-

na competidores endógenos y aumenta la albúmina corrigiendo esta situación.

2.- Metabolismo: El metabolismo no suele estar muy afectado pero se ha descrito una disminución del aclaramiento no renal de hasta el 50% con verapamil, aciclovir, procainamida, cimetidina, moxalactam, metoclopramida e imipenem, lo que obliga a ajustar la dosis. Además es importante tener en cuenta que está disminuida la eliminación de metabolitos activos que pueden producir toxicidad aunque el nivel plasmático del fármaco original no esté alterado (ver tabla 1).

3.- Excreción: El grado en que la insuficiencia renal afecta a la eliminación de los fármacos depende de la fracción de extracción renal del fármaco (que es alta para algunos fármacos como los aminoglucósidos -0,95-, considerable para fármacos como la digoxina -0,7- y despreciable para fármacos como la fenitoína <0,05-). La influencia es particularmente intensa cuando el fármaco es nefrotóxico (véase tabla 2), ya que al reducir aún más la función renal, multiplica la acumulación y toxicidad del fármaco. La eficacia de algunos diuréticos ácidos como las tiacidas disminuye en la insuficiencia renal por disminución de su filtración y porque el aumento de ácidos orgánicos endógenos compite con su entrada en la célula tubular.

Modificaciones farmacodinámicas

En los enfermos renales está aumentado el efecto de los anticoagulantes y, al menos en teoría, hay mayor riesgo de gastrolesividad y hemorragia gastrointestinal por aines. Aumenta la hiperpotasemia por ahorradores de potasio, la hipoglucemia por sulfonilureas y la acidosis por fenformina. También hay mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos de la clorpromacina y a los efectos depresores de sedantes del SNC y opiáceos, de hipotensión de los antihipertensivos, de retención de líquidos con aines, y de nefrotoxicidad por fármacos nefrotóxicos.

Ajuste de dosis

Las consecuencias más importantes de la enfermedad renal son la disminución del aclaramiento renal y el alargamiento de la semivida. Esto adquiere trascendencia cuando se trata de fármacos con un porcentaje de eliminación renal alto y un rango te-

rapéutico estrecho. También depende de si es administración única o crónica.

Cuando se administra una **dosis única** de un fármaco con excreción renal a un paciente con insuficiencia renal, las concentraciones máximas que se alcanzan, son similares y por tanto también la intensidad del efecto. Sin embargo, el descenso de las concentraciones es más lento y, como consecuencia, aumenta la duración del efecto. Cuando se administran **dosis múltiples**, la cantidad eliminada en un intervalo de administración es menor y por tanto la acumulación en los siguientes es mayor. Como consecuencia los niveles estables serán más altos y se tardará más tiempo en alcanzarlos. La acumulación del fármaco será tanto mayor cuanto mayor sea el porcentaje de fármaco que se elimina por riñón. P. ej. en un paciente anéfrico la semivida de la gentamicina (cuya fracción de extracción renal es del 0,95) se alarga 15 veces (de 2,5 a 40 horas) mientras que la de la digoxina (cuya fracción de extracción renal 0,7) se alarga 4 veces (pasa de 36 a 120 horas).

Cuando el **rango terapéutico** es amplio es posible que la acumulación no llegue a alcanzar niveles tóxicos y, por tanto, no sea necesario reducir la dosis, como sucede con penicilinas y cefalosporinas. Cuando el rango terapéutico es estrecho (aminoglucósidos, digoxina, vancomicina, anfotericina, etc.) debe realizarse un ajuste de dosis previa determinación de niveles plasmáticos cuando sea posible.

Este ajuste de dosis puede referirse a la dosis de carga o a la de mantenimiento:

Los niveles plasmáticos alcanzados por la **dosis de carga** dependen del volumen de distribución pero no del aclaramiento. En los fármacos con semivida larga la dosis de carga no se modifica salvo cuando el fallo renal lleve aparejado una disminución del volumen de distribución (p. ej. la dosis de carga de la digoxina es el 50-70%). En aquellos fármacos con semivida corta no suele administrarse una dosis de carga pues hay poca diferencia entre el nivel que se alcanza con dosis única y dosis múltiple. Sin embargo, como en la insuficiencia renal se alarga el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable (que siempre es de 3-5 tiempos de vida media), puede ser necesario dar una dosis de carga.

Tabla 1. Fármacos con metabolitos activos de eliminación preferente renal¹

Fármaco	Metabolito	Riesgo	Fármaco	Metabolito	Riesgo
Acebutolol	Diacetolol	Mayor efecto	Nitrofurantoína	?	Neuritis periférica
Alopurinol	Oxipurinol	Erupción cutánea	Nitroprusiato	Tiocianato	Anorexia, espasmos musculares, desorientación y psicosis
Clofibrato	Ácido clofibrico	Debilidad muscular	Petidina	Norpetidina	Estupor y convulsiones
Clorpropamida	Hidroximetabolitos	Mayor efecto	Procainamida	N-acetilprocainamida	Mayor efecto
Dextropropoxifeno	Dextronpropoxifeno	Cardiotoxicidad	Sulfadiazina	Acetilsulfadiazina	Náuseas, vómitos y erupción cutánea
Fenilbutazona	Oxifenbutazona				
Lidocaína	Glicinexilidida	Neuropatía			
Morfina	Morfina 6 Glucunómido	Mayor efecto depresor			

Para muchos fármacos no es necesario ajustes muy precisos de la **dosis de mantenimiento** y lo que se suele hacer es dar la dosis de carga y luego la mitad de dosis de mantenimiento. Pero si el fármaco es muy tóxico y con un rango terapéutico pequeño se debe ajustar la dosis en función de la función renal. Si la efectividad y la toxicidad están muy relacionadas con el nivel plasmático, éste debe determinarse.

Este ajuste en la pauta de dosificación se puede realizar, bien aumentando el intervalo de tiempo entre administraciones conservando la misma dosis y teniendo en cuenta el tiempo de vida media del fármaco, bien disminuyendo la dosis manteniendo el intervalo o bien realizar ambas cosas. Si es necesario mantener un nivel plasmático con poca fluctuación, es preferible disminuir la dosis del fármaco. Si, por el contrario, interesa mantener diferencias entre los niveles de pico y valle (aminoglucósidos) es preferible variar el intervalo, o ambos.

Para la mayor parte de fármacos que se excretan por riñón hay una relación lineal entre la disminución de su aclaramiento y el **aclaramiento de creatinina**, por lo que suele utilizarse este parámetro para estimar la dosis de un fármaco en un enfermo renal. Es frecuente estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina plasmática, utilizando el peso ideal y corrigiendo en función de la edad (véase punto 1, siguiente apartado). Sin embargo, el valor de la creatinina sérica es poco fiable cuando está reducida su síntesis (corticoterapia, hipertiroidismo, distrofia muscular, dermatomiositis, parálisis muscular y todas las causas de balance nitrogenado negativo), cuando el valor es mayor de 8 mg/dl, y en pacientes con insuficiencia renal aguda, función renal cambiante o hemodiálisis, antes de que se haya alcanzado el nivel estable de creatinina sérica. Es importante recordar que los pacientes ancianos pueden presentar valores "normales" de creatinina sérica en presencia de insuficiencia renal debido a su escasa masa muscular y que la función renal debe valorarse a lo largo de todo el tratamiento pues es una situación sujeta a modificaciones

Una vez conocido, o estimado, el aclaramiento de creatinina, se puede estimar la dosis del fármaco, utilizando las recomendaciones de la literatura existentes para cada fármaco o realizando estimaciones mediante nomogramas. En el primer caso hay tablas que indican las pautas que deben utilizarse en función del aclaramiento de creatinina del paciente ($CICr_p$) y en el segundo el cálculo se realiza obteniendo un factor numérico por el que se multiplica la dosis, a partir del aclaramiento de creatinina y de la fracción de excreción renal de cada fármaco. Ambos métodos son orientativos y son susceptibles de errores de predicción. Para fármacos que se elimina exclusivamente por filtración glomerular (vancomicina) una aproximación útil es $Intervalo_p = Intervalo_n \times CICr_p / CICr_n$ o $Dosis_p = Dosis_n \times CICr_p / CICr_n$

En la tabla nº 4 de este boletín incluimos los fármacos en los que es recomendable realizar un ajuste de dosis en enfermos con insuficiencia renal y algunos

datos necesarios para ello. Recomendamos utilizar los valores de la tabla para ajustar la dosis con la mayoría de los fármacos y realizar estimaciones más individualizadas para fármacos con elevada toxicidad y rango terapéutico estrecho. Para ello también reproducimos y explicamos el nomograma de de Björnsson.

En la tabla 3 recogemos los fármacos en los que es preciso administrar dosis posthemodiálisis.

Nomograma de Björnsson (figura nº 1)

Para calcular la dosis de mantenimiento se procede a lo siguiente:

- 1.- Se calcula el aclaramiento de creatinina

$$CICr = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kg}}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/dl}}$$

En mujeres el resultado se multiplica por 0,85

- 2.- La función renal aparente (FR) del paciente es, este valor dividido por el aclaramiento de creatinina en la población normal (110 ml/min) ($CICr_n$)
 $FR = CICr_p / CICr_n$

- 3.- Se calcula la fracción de extracción renal del fármaco (Fe) que se puede consultar en la tabla nº 4 o se calcula restando de 1 la relación entre la semivida con función renal normal y la semivida en anuria.

- 4.- En el nomograma se lleva el valor de la función renal FR de forma vertical hasta la línea que corresponde a su valor de factor de extracción renal Fe y de allí se lleva de forma horizontal hasta que corte el eje de factor de ajuste de dosis (FAD). La dosis se multiplica por el factor FAD obtenido.

Nomograma de Björnsson

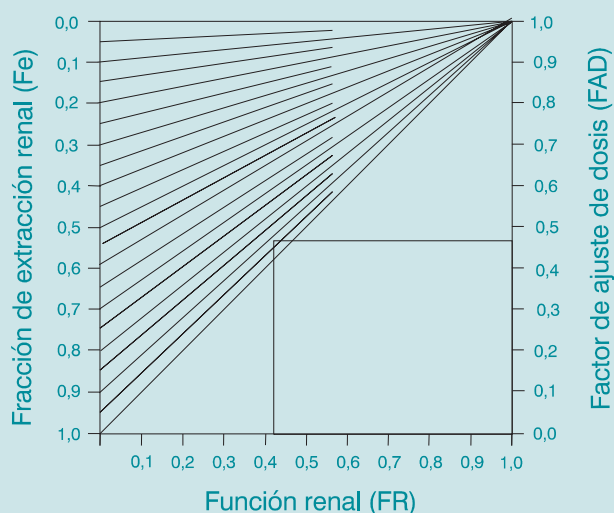


Figura 1.- **Nomograma de Björnsson para ajuste de dosis en la insuficiencia renal.** El ejemplo presentado es gentamicina, cuya fracción de extracción renal (Fe) es 0,93. Hemos supuesto una función renal (FR) de 0,42 y su valor es extrapolado verticalmente a la recta oblicua, que une el valor de la fracción de extracción (0,93) con el valor 1 de FAD. Este punto de intersección es a su vez extrapolado horizontalmente hacia el eje de factor de ajuste de la dosis (FAD), efectuando la correspondiente lectura de su valor.

Tabla 2. Fármacos nefrotóxicos¹

1. <i>Insuficiencia renal aguda</i> : AINE, Dextranos de bajo peso molecular (si hay hipovolemia o shock), Diazóxido, Inhibidores de la ECA (hipovolemia), Opioides (dosis altas)	9. <i>Nefropatía por ácido úrico</i> : Citotóxicos (en linfomas y leucemias), Tiazidas (con bajos pH urinarios)
2. <i>Lesión tubular</i> : Aminoglucósidos, Anfotericina B, Cefaloridina, Cefalotina, Ciclosporina, Cisplatino, Colistina, Contrastes radiológicos, Litio, Paracetamol, Polimixina B	10. <i>Retención de sodio y agua</i> : Carbenoxolona, Corticoides, Diazóxido, Esteroides androgénicos, Estrógenos, Fenilbutazona, Indometazina
3. <i>Lesión glomerular (proteinuria, síndrome nefrótico o glomerulonefritis)</i> : Captopril, Dapsona, Fenoprofeno, Halotano, Heroína, Hidralazina, Indometazina, Litio, Oro, Penicilamina, Piroxicam, Probenecid, Trimetadiona	11. <i>Retención de agua</i> : Carbamazepina, Clorpropamida, Tiazidas
4. <i>Nefritis intersticial y vasculitis</i> : AINE, Alopurinol, Cefalotina, Contrastes, Fenandiona, Meticilina, Metoxiflurano, Rifampicina, Sulfamidas	12. <i>Poliuria</i> : Desmetilclortetraciclina, Dextropropoxifeno, Litio, Vitamina D
5. <i>Necrosis papilar</i> : Analgésicos (abuso crónico a altas dosis)	13. <i>Hiponatremia</i> : Carbamazepina, Ciclofosfamida, Clorpropamida, Morfina, Tolbutamida, Vincristina
6. <i>Alteraciones de la función tubular</i> : Acetazolamida, Anfotericina B, Tetraciclinas caducadas	14. <i>Hipernatremia</i> : Ampicilina (dosis altas), Carbenicilina (dosis altas), Penicilina G sódica (dosis altas)
7. <i>Nefropatía obstructiva</i> : Aciclovir, Ciprofloxacino, Metotrexato, Sulfamidas	15. <i>Hipopotasemia</i> : Anfotericina B, Carbenoxolona, Corticoides, Diuréticos perdedores de potasio
8. <i>Nefrocalcinosis</i> : Acetazolamida (uso crónico), Vitamina D (sobredosis con hipercalcemia)	16. <i>Hiperpotasemia</i> : Diuréticos ahorradores de potasio, Inhibidores de la ECA
	17. <i>Hipermagnesemia</i> : Sales de magnesio (antiácidos y laxantes)
	18. <i>Acidosis</i> : Acetazolamida, Ácido nalidíxico, Fenformina, Isoniazida, Nitrofurantoína

Fármaco	t _{1/2N}	t _{1/2RT}	%inalt	Fármaco	t _{1/2N}	t _{1/2RT}	%inalt
Aciclovir	2-4	20	40-70	Fluorocitosina	3-6	75-200	> 90
Amikacina	2-3	30	95	Gentamicina	2-3	30-50	90-98
Amoxicilina	1-2	5-20	50-70	Isoniazida	1-4	17	5-30
Ampicilina	1-2	7-20	30-90	Kanamicina	2-5	72-96	50-90
Aspirina	2-30	2-30	10	Litio	14-28	Prolongada	100
Atenolol	6-9	15-35	> 90	Meprobamato	6-17	6-17	8-19
Azatioprina	0,2-1	1-2	50	Metildopa	1-2	7-16	20-60
Azlocilina	1-2	5-6	50-60	Metoprolol	3-5	3-5	5
Aztreonam	2-3	6-8	75	Metotrexato	4-60	Prolongada	90
Captopril	2	21-32	50-70	Metronidazol	6-14	8-15	< 10
Carbenicilina	1-2	10-20	80-85	Mezlocilina	1	3-5	60-70
Cefacefrilo	1-2	16	75	Minoxidil	3-4	3-4	15-20
Cefaclor	1	3	90-95	Moxalactam	2	18-23	61-79
Cefadroxilo	2	20-25	70-90	Nadolol	14-24	45	90
Cefalexina	1	20-40	90-96	Netilmicina	2-3	40	90-95
Cefalotina	1	3-18	60-90	Nitrofurantoína	1	1	30-40
Cefamandol	1	11	100	Paracetamol	2	2	< 10
Cefapirina	1	3	50	Penicilina G	1	6-20	60-85
Cefazolina	2	40-70	90-96	Pentazocina	2-3	?	12
Cefonicid	4-5	17-56	90-99	Piperacilina	1-2	16	80-90
Cefoperazona	2	2	20	Primidona	6-12	12	15-60
Cefotaxima	1	3	50-60	Procainamida	3-5	5-6	45-65
Cefoxitina	1	13-20	77-90	Quinidina	3-16	3-16	10-50
Cefradina	1	6-15	100	Quinina	4-16	4-16	20
Cefsulodina	2	13	60	Ranitidina	2-3	6-9	25-70
Ceftazidima	2	13	60	Sisomicina	2-3	35-80	90-95
Cefuroxima	1	17	> 90	Sotalol	5-15	56	60
Ciclofosfamida	5-7	4-12	< 25	Sulfametoxazol	9-11	20-50	60-80
Cicloserina	12-20	Prolongada	60	Sulfisoxazol	3-8	6-12	60-80
Cisplatino	2-72	1-240	25-75	Teofilina	3-12	5-9	7-13
Diazóxido	21-36	20-53	50	Ticarclina	1	16	80-90
Disopiramida	5-8	10-18	50-60	Tobramicina	2-3	56	90-98
Espectinomicina	2	16-29	35-90	Tocainida	11-19	22	40
Estreptomina	2-3	100	30-90	Trimetoprima	9-13	20-49	40-70
Etambutol	4	7-15	75-90	Vidarabina	3-4	5	50
Fenobarbital	60-150	117-160	30				

t_{1/2N}: semivida de eliminación con función renal normal; t_{1/2RT}: semivida de eliminación con insuficiencia renal terminal; %inalt: porcentaje que se excreta por el riñón en forma inalterada.

Referencias bibliográficas

1.- Armijo JA, Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En Farmacología Humana 3ª ed Flórez, Armijo, Mediavilla eds. Barcelona: Masson SA, 1997: 131-154

2.- Thummel KE, Dany D Shen. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. En Goodman&Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics 10th ed. Hardman, Limbird eds. New York: McGraw-Hill, 2001: 1725-1756.

3.- Facts and Comparisons. Drugs Facts and Comparisons 2000. St Louis: Facts and Comparisons, 2000

4.- Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. En Avery's Drug Treatment 4th ed. Speight, Holford eds. Auckland: Adis International, 1997: 1917-2024

5.- Olyaei, De Matos. Bennett. Prescribing drugs in renal disease. En The Kidney. Brenner and Rector. Eds. 6º ed. Saunders, 2000.