

FÁRMACOS en INSUFICIENCIA RENAL

1. Insuficiencia Renal Crónica: Consideraciones Generales

El riñón es el responsable del equilibrio hidrosalino normal, la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de sustancias endógenas y exógenas, entre ellas los fármacos.

La insuficiencia renal (IR) crónica (IRC) consiste en el deterioro progresivo e irreversible de la función renal, es decir se caracteriza por una pérdida gradual y progresiva de la tasa de filtrado glomerular (FG) a lo largo de un tiempo variable, cosa que impide una correcta función depurativa y excretora de residuos. Cuando el filtrado glomerular (filtrado de la sangre en el riñón) cae por debajo del 25 al 35% empiezan a aumentar la urea y la creatinina. Cuando el filtrado glomerular cae por debajo del 15% aproximadamente empiezan a aparecer los signos del síndrome urémico.

Por este motivo, los pacientes con insuficiencia renal presentan cambios en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos:

- **ABSORCIÓN:** La uremia presente en la IR puede ser causante del aumento del pH estomacal, dando como resultado una absorción incompleta y lenta de fármacos que necesitan de un medio ácido para su correcta absorción; como así también, síntomas tales como deshidratación e hipopotasemia, alteran la perfusión tisular y la motilidad intestinal, dificultando la absorción de numerosos fármacos.
- **DISTRIBUCIÓN:** La IR produce alteraciones en:
 - El volumen de distribución del fármaco
 - Las concentraciones de electrolitos y ácido úrico, por tanto, pH sanguíneo
 - La unión a proteínas plasmáticas. Este fenómeno normalmente reduce la unión del fármaco a la albúmina, el contenido corporal del fármaco a cualquier nivel plasmático y el volumen de distribución para fármacos ácidos, y lo aumenta en el caso de fármacos básicos.
- **METABOLISMO:** Generalmente se asume que la IR solo afecta el metabolismo de fármacos que se eliminan por vía renal, aun así, hay evidencia que demuestra cierta influencia de la IR en el aclaramiento de fármacos que se eliminan por metabolismo hepático. Los fármacos se metabolizan fundamentalmente por oxidación seguido de conjugación, siendo la primera norma o un poco más rápida en el caso de IR, mientras que la conjugación glucurónica no se ve alterada. Si se observa una disminución en procesos de acetilación o hidrólisis.
- **ELIMINACIÓN:** El riñón es el responsable, en parte o en su totalidad, de la eliminación de los fármacos, también de aquellos metabolizados por el hígado. Este proceso comprende tres pasos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. Ante un cuadro de IR, todos ellos se ven modificados en forma proporcional a la severidad de la misma. Habitualmente el tiempo de vida media (t_{1/2}) aumenta conforme disminuye el aclaramiento de la creatinina hasta 30 ml/min.

2. Síntomas asociados a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

- Alteraciones Electrolíticas: Se producen anomalías en los niveles de diferentes electrolitos como el potasio y el bicarbonato.
- Manifestaciones Cardiovasculares: Hipertensión arterial, que se encuentra hasta en el 80% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.
- Alteraciones Gastrointestinales: Anorexia, náuseas y vómitos. Un signo característico es el fétor urémico, olor amoniacal producido por los metabolitos nitrogenados en la saliva.
- Alteraciones Hematológicas: Un signo precoz en la evolución de una insuficiencia renal crónica es la anemia.
- Alteraciones Neurológicas: Es típica la aparición de la encefalopatía urémica, que se manifiesta como una alteración cognitiva que va desde una dificultad para concentrarse hasta el coma profundo. También puede aparecer una polineuropatía que al principio es sensitiva pero que, si avanza, se hace también motora.
- Alteraciones Osteomusculares: Se manifiesta por dolores óseos, deformidades (reabsorción de falanges distales en dedos), fracturas y retraso del crecimiento en niños.
- Alteraciones Dermatológicas: El signo característico es el color pajizo de la piel, producido por la anemia y por el acúmulo de urocromos. El prurito (picor) es también muy frecuente y muy molesto.
- Alteraciones hormonales: En el hombre provoca fundamentalmente impotencia y oligospermia (disminución en la producción de espermatozoides). En la mujer provoca alteraciones en el ciclo menstrual y frecuentemente amenorrea.

3. Ajuste de dosis en IR

El deterioro de la función renal puede afectar a la seguridad y a la eficacia de los medicamentos dado los cambios producidos en la farmacocinética y farmacodinámica, hecho que provoca una modificación de la intensidad y la duración del efecto terapéutico y un aumento de los efectos adversos. El ajuste de la dosis en la IR es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico y de los de eliminación renal.

Factores de Riesgo para la NEFROTOXICIDAD:

- Edad avanzada
- Diabetes Mellitus (DM)
- Insuficiencia cardiaca
- Estenosis de la arterial renal
- Depleción de volumen

- Deshidratación e hipovolemia
- Secuestro de líquidos (ascitis, edemas)
- Inadecuada ingesta de líquidos
- Uso concomitante de nefrotóxicos (aminoglucósidos, AINES, ...)
- Obstrucción tracto urinario
- Entre otras

El principal parámetro farmacocinético a tener en cuenta es la alteración en la excreción renal de fármacos. La mayoría de fármacos excretados por vía renal presentan una relación lineal entre su aclaramiento renal y la aclaramiento de creatinina (ClCr), hasta valores de 30 ml/min.

> Como regla general, **es conveniente realizar un ajuste cuando:**

- El margen terapéutico del fármaco es estrecho
- La afección del riñón es importante (CrCl<50 ml/min) y el fármaco se elimina fundamentalmente por vía renal (>50%)

La dosis inicial depende del volumen de distribución y no del ClCr. Por tanto, la dosis inicial administrada a un paciente con IR es la misma que la de un paciente con función renal normal, a menos que existan factores hemodinámicos de depleción de volumen, en cuyo caso se disminuye la dosis de carga al 75%.

La estimación del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. Normalmente, se mide a través de la aclaramiento de creatinina y corresponde al volumen de plasma utilizado por el riñón para eliminar totalmente esta sustancia por unidad de tiempo. El valor normal de la creatinina en suero para cada sujeto depende de múltiples factores como edad, sexo, proporción de masa muscular, etc. El inconveniente de la medición del ClCr radica en que se requiere de una recogida estricta de orina de 24 horas, motivo por el cual existen fórmulas simplificadas de entre las cuales las más utilizadas han sido el MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease) y la de Cockcroft-Gault.

- Fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72 \times \text{Cr (creatinina sérica) (mg/100 ml)}}$$

*0,85 para mujeres

- Fórmula de MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease)

$$\text{FG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{creatinina}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203}$$

*multiplicar por 0,742 para mujeres

[Limitaciones de las fórmulas: edades extremas, fracaso renal agudo, embarazo, edema, amputados y malnutridos]

La disminución de la depuración urinaria es directamente proporcional a la reducción del FG. Una disminución de los valores de FG comporta que, si se administra un fármaco de forma continuada, este se puede acumular en el organismo en cantidades tóxicas, produciendo un efecto deletéreo. Las alteraciones en la eliminación son las que en la práctica tienen una mayor trascendencia clínica, sobre todo con tasas de filtración glomerular menores de 50 mL/minuto.

En base a los valores de FG, la enfermedad renal crónica se puede clasificar en los siguientes estadios:

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

Los métodos más utilizados de ajuste de dosis de mantenimiento en IR, son los siguientes:

- Aumentar los intervalos entre tomas sin modificar la dosis
- Reducir las dosis sin modificar el ritmo de administración

En la práctica asistencial, es recomendable realizar la combinación de ambas.

4. Fármacos con mayor incidencia en IR

AINES, IECA, ARA II, DIURÉTICOS, AMINOGLUCÓSIDOS, INMUNOSUPRESORES, CONTRASTES RADIOLÓGICOS: fármaco de uso habitual que independientemente de requerir o no ajuste de dosis pueden afectar a la función renal o causas nefrotoxicidad.

*Evitar la combinación de fármacos nefrotóxicos, ya que aumenta el riesgo de fallo renal, principalmente la asociación de IECA (o ARA II) con diuréticos y AINE (incluidos los inhibidores de la COX2), también conocida como «triple whammy»

ANTICOAGULANTES

- **Warfarina y Acenocumarol:** NO requieren ajuste de dosis
- **Anticoagulantes Orales Directos** (Dabigatrán, Rivaroxabán, etc.) SI requieren ajustes de dosis o están contraindicados con FG <30 ml/min
- **Anticoagulantes Parenterales:**
 - Heparinas no fraccionadas: NO requieren ajuste de dosis

- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): SI requieren ajustes de dosis, para evitar el riesgo de acumulación y hemorragias

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- **Ácido Acetilsalicílico:** Contraindicado en FG < 10 ml/min
- **Clopidogrel, Prasugrel y Ticagrelor:** NO requieren ajuste de dosis

ANTIBIÓTICOS

- **Aminoglucósidos:**
 - Se reduce la eficacia y aumentan los efectos adversos (ototoxicidad y nefrotoxicidad), se recomienda NO utilizarlos si se dispone de alternativas
 - En caso de utilizarlos, AJUSTE DE DOSIS y MONITORIZACIÓN DE LOS VALORES PLASMÁTICOS
- **Betalactámicos:**
 - Se eliminan por vía renal, SI requieren ajustes de dosis
 - Ceftriaxona: En presencia de insuficiencia renal, incrementa la excreción biliar
- **Fluoroquinolonas:** Excepto la moxifloxacina, SI requieren ajuste de dosis
- **Glucopéptidos** (Vancomicina, Teicoplanina): SI requieren ajuste de dosis
- **Tetraciclinas:** Excepto doxiciclina y minociclina, están contraindicadas en IR
- **Metronidazol y Clindamicina:** Se pueden utilizar en las dosis usuales
- **Macrólidos:**
 - Eritromicina y Azitromicina: NO requieren ajuste de dosis
 - Claritromicina: SI requieren ajuste de dosis

DIGOXINA

- En IR el volumen de distribución de digoxina disminuye a la mitad, SI requiere ajuste de dosis según los valores plasmáticos

HIPOGLUCEMIANTES

- **Metformina:**
 - Contraindicada cuando los valores del FG son <30 mL/min/1,73 m²
 - Monitorizar en situaciones clínicas que predisponen a la acidosis láctica y situaciones agudas que impliquen una reducción repentina de la función renal
- **Sulfonilureas:** Utilizar con precaución para evitar las hipoglucemias
- **Pioglitazona y Repaglinida:** NO requieren ajuste de dosis
- **Agonistas del péptido similar al Glucagón Tipo 1 (GLP1):** No se recomiendan en IR grave
- **Insulinas:** Todas las especialidades requieren ajustes de dosis cuando la función renal está alterada

5. Consideraciones Prácticas para el Ajuste de Dosis en IR

- ✓ Medir la función renal para medicamentos nefrotóxicos o que requieran ajuste de dosis.
- ✓ Asumir al menos un deterioro leve de la función renal a la hora de prescribir/administrar medicamentos a personas de edad avanzada.
- ✓ Tener en cuenta, además de la edad avanzada, otros factores de riesgo como la diabetes, la insuficiencia cardiaca, la estenosis de la arteria renal, la deshidratación e hipovolemia, así como la importancia de mantener una adecuada ingesta de líquidos.
- ✓ Considerar a toda persona de edad avanzada como un paciente con ERC leve-moderada.
- ✓ Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos. Hay que tener especial precaución con la asociación de un diurético ahorrador de potasio con otro fármaco que retenga potasio (IECA, ARA II, inhibidores directos de renina, AINE). En estos casos la monitorización frecuente del potasio sérico es de obligado cumplimiento.
- ✓ Si hace falta un inicio rápido del efecto del medicamento (antibióticos, antifúngicos, antivirales), hay que utilizar la dosis inicial o dosis de carga habitual para conseguir un nivel adecuado. Las dosis de mantenimiento se ajustan según el fármaco y el estadio de la enfermedad renal crónica.
- ✓ Precaución al utilizar fármacos en IR en edades extremas y en situaciones de hipoalbuminemia y anemia. Evitar también fármacos de acción prolongada y estrecho margen terapéutico.
- ✓ No valorar función renal únicamente por el ClCr, pacientes con creatinina sérica normal pueden tener factores de riesgo asociados para nefrotoxicidad: ancianos, hepatopatas, nefropatías con función renal normal, deshidratación, etc. Resultan prácticos los métodos de dosificación asumiendo ClCr del 50% o inferiores.
- ✓ Si el fármaco presenta metabolización extrarrenal y o la disminución del FG no es muy grave (> 50 ml/min) no es necesario el ajuste de dosis. A excepción de fármacos muy nefrotóxicos (aminoglucósidos) y con metabolización renal pura.
- ✓ Conocer la acción de la IR sobre los fármacos a utilizar y si el fármaco será efectivo ya que puede depender de otra modificación metabólica alterada en IR y ello condiciona su acción.
- ✓ Valorar las concentraciones de fármacos a utilizar en plasma.
- ✓ Vigilar la aparición de efectos adversos no fácilmente vinculables a la medicación administrada, que puedan conllevar a patologías coadyuvantes en la IR.
- ✓ Vigilar interacciones entre medicamentos y toxicidad o sobrecarga por algún excipiente o componente del medicamento.

6. Conclusión

Hoy día, la enfermedad renal crónica se ha convertido en un problema de salud pública mundial, relacionado con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y muerte.

En IR a la hora de utilizar medicamentos, es necesario individualizar la posología para evitar su acumulación, la aparición de nefrotoxicidad o reacciones adversas y evitar posibles errores de medicación. Los errores de medicación producidos en pacientes tratados con medicamentos de uso habitual se pueden producir en cualquier punto de la cadena terapéutica, principalmente en el momento de la prescripción, validación de la prescripción, administración y seguimiento.

Resulta imperiosa la intervención farmacéutica al momento de detectar y evitar aquellas situaciones de riesgo que se presentan durante la práctica asistencial, como así también la de educar a los pacientes.

Bibliografía

-Boletín Farmacoterapéutico Castilla- La Mancha Vol. XXI, N°1, 2011- Servicio de Salud Castilla- La Mancha (SESCAM).

-Boletín Prevención de Errores de Medicación de Cataluña Vol 20, N°1, 2022- Departamento de Salud Cataluña.

-Sellarés V., Desireé L.R. Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Española de Nefrología (SEN). 2022.

-Ortiz Sánchez Y., García Tasé M., Rosales Arias K., Figueredo Arias K. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. Rev. Cubana Farm Vol.41 N°2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2007.

-Morales B.J. Drogas nefrotóxicas. Revista Médica Clínica Las Condes. Vol 21 N°4. 2010.

-Montemayora V., Sanchez-Agosta Martinez M., Álvarez de Lara M.A. Ajuste de Fármacos en la Enfermedad Renal Crónica. Nefrología al Día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-ajuste-farmacos-enfermedad-renal-cronica-325>