



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal

Xavier Bonafont^{a,*} y Jordi Bonal^b

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bServicio de Nefrología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2008

Aceptado el 1 de diciembre de 2008

Palabras clave:

Ajuste de la dosis

Enfermedad renal crónica

Insuficiencia renal

Keywords:

Dose adjustment

Chronic renal disease

Renal insufficiency

RESUMEN

En este artículo de revisión se exponen una serie de recomendaciones para efectuar el ajuste de la dosis de los medicamentos más utilizados en la clínica, haciendo una mención especial a los que se usan en reumatología. Se comentan también las limitaciones de las fórmulas más empleadas para estimar el funcionalismo renal.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Dose adjustment in renal insufficiency

ABSTRACT

The present article reviews a series of recommendations on dose adjustment of the drugs most widely used in clinical practice, especially those used in rheumatology. The limitations of the equations most frequently employed to estimate renal function are also discussed.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El ajuste de la dosis de ciertos medicamentos en la insuficiencia renal es fundamental para garantizar su eficacia y/o evitar la toxicidad. En el ámbito hospitalario se ha descrito que el 70% de las prescripciones que incluyen medicamentos que se excretan fundamentalmente por vía renal y/o que son nefrotóxicos resultan inapropiadas, en relación con la dosis o su frecuencia de administración^{1,2}. Además, una revisión de trabajos sobre el cumplimiento de los protocolos de dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal indica que el índice de incumplimiento es elevado, del orden del 19-67% en ámbito hospitalario, del 34% en tratamientos crónicos y del 69% en pacientes no hospitalizados³. En cuanto a medicamentos concretos, un estudio señala que el 32% de pacientes afectados de toxicidad por digoxina presentaba insuficiencia renal y en la mayoría de los casos no se había ajustado convenientemente la dosis⁴.

Por otro lado, las fuentes de información disponibles no ayudan a tomar decisiones clínicas. Es frecuente encontrar indicaciones poco concretas como "utilizar con precaución en insuficiencia renal"⁵. Además, cuando se consultan distintas fuentes no hay uniformidad de criterios para valorar la función renal. Por ejemplo, algunos citan el valor del filtrado glomerular, y otros clasifican la insuficiencia renal en leve, moderada y grave. Las recomendaciones también pueden variar según las fuentes consultadas. Por ejemplo, Vidal et al⁶ al comparar la información del British National Formulary, Martindale, AHFS Drug Information 2004 y el Drug Prescribing in Renal Failure encuentran notables diferencias y, en ocasiones, información contradictoria. Inclu-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xbonafont.germanstrias@gencat.cat (X. Bonafont).

so en 3 de ellas no se citan las fuentes en que basan sus recomendaciones.

Finalmente, los resultados del cálculo de la función renal por los métodos de Cockcroft-Gault y la tasa de filtración glomerular renal (TFGR) estimada por la *modification of diet in renal disease* (MDRD) introducido recientemente como parámetro habitual en los resultados de laboratorio de pruebas de bioquímica, si no se interpretan convenientemente, pueden dar lugar a una falta de respuesta terapéutica o a la aparición de efectos secundarios.

Este trabajo revisa los distintos métodos para calcular la función renal, sus limitaciones, los medicamentos afectados por la insuficiencia renal crónica y las bases para realizar un ajuste de la dosis de los medicamentos utilizados, haciendo especial hincapié en los medicamentos más utilizados en reumatología.

Medida de la función renal

Aunque en la insuficiencia renal pueden estar alteradas algunas propiedades farmacocinéticas de los medicamentos, como la absorción, la unión a proteínas plasmáticas y el metabolismo, sin duda, el factor más importante es la afectación de la excreción renal⁷.

La concentración sérica de creatinina se ha utilizado tradicionalmente como marcador de la función renal. Es sabido que este parámetro no depende exclusivamente de la excreción de creatinina por parte del riñón, sino que también depende de su producción, relacionada con la dieta y la masa muscular. Así, la creatinina sérica solo empieza a elevarse cuando ya se ha perdido más del 50% de la función renal. Puede tener un valor por encima de la normalidad en adultos con funcionamiento renal normal pero que tienen una musculación importante (p. ej., varones jóvenes de raza negra). Y, a la inversa, la creatinina puede ser normal en personas con enfermedad renal crónica (ERC) y poca masa muscular (p. ej., en mujeres de edad avanzada y raza blanca).

El cálculo del aclaramiento de creatinina en orina de 24 h es el método más utilizado históricamente, pero la gran variabilidad en la excreción renal de creatinina, y la dificultad técnica en la recogida de orina durante 24 h, han llevado a desestimar este cálculo y preferir la determinación de la TFGR con el uso de fórmulas matemáticas⁸.

Las ecuaciones más conocidas para determinar la función renal son la de Cockcroft-Gault publicada en 1976 y la de MDRD desarrollada en 1999 a partir de un estudio epidemiológico, que ajusta la TFGR a una superficie corporal de 1,73 m² (tabla 1).

Estas ecuaciones que se han validado para calcular la función renal tienen en cuenta la edad, el sexo, el origen racial y el peso.

La fórmula de Cockcroft-Gault que utiliza las variables de edad, peso, sexo y creatinina sérica, ha sido la más utilizada hasta ahora, siendo menos exacta que la MDRD en pacientes añosos seniles, obesos y con grados más avanzados de insuficiencia renal crónica. La fórmula MDRD que utiliza las variables de edad, sexo, raza, nitrógeno ureico, albúmina sérica y creatinina sérica, es más exacta y fácil de calcular en un laboratorio, y ha sido adoptada por diferentes sociedades científicas como la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). La ecuación de MDRD está validada en población americana, blanca y negra, pero no lo está en pacientes ancianos de más de 70 años, niños, pacientes con función renal normal, fracaso renal agudo, embarazo, pacientes con edemas, amputados y desnutridos^{9,10}.

La principal limitación de estas fórmulas es su aplicación a grupos poblacionales en los que no se han validado, y si bien son de gran interés en estudios epidemiológicos son de utilidad más limitada al estimar la función renal en personas individuales.

Las variaciones en la TFGR estimada en un mismo paciente tienen más valor que las determinaciones aisladas.

Esta previsto que en fecha próxima se adopte una nueva fórmula la CKD-EPI que será más exacta que la MDRD especialmente en niveles más elevados de función renal.

Sin lugar a dudas, la mejor forma de medir la función renal es a partir de la TFGR real, medida a partir del aclaramiento urinario o

Tabla 1

Fórmulas de Cockcroft-Gault y de MDRD-4 para estimar la función renal¹¹

Fórmula de Cockcroft-Gault

Aclaramiento de creatinina (ml/min) = (140 - edad) × peso corporal magro (kg) (× 0,85 en mujeres)/creatinina sérica (mg/dl) × 72

Fórmula MDRD-4 IDMS

Filtración glomerular (ml/min/1,73 m²) = 175 × creatinina sérica^{-1,154} × edad^{-0,203} × 0,742 (si es mujer) o × 1,212 (si es de raza negra)

Tabla 2

Clasificación de la enfermedad renal crónica según la filtración glomerular estimada¹²

Estadio	Descripción	Filtración glomerular (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal con filtrado glomerular normal o aumentado	≥ 90
2	Lesión renal con disminución leve del filtrado glomerular	60-89
3	Disminución moderada del filtrado glomerular	30-59
4	Disminución grave del filtrado glomerular	15-29
5	Fracaso renal o diálisis	< 15

plasmático de un marcador exógeno, pero esta técnica es difícil, cara y es impracticable a escala poblacional¹¹.

Definición de la enfermedad renal crónica

En el año 2002, la American National Kidney Foundation a través de la Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), propuso una clasificación de ERC basada en la TFGR estimada a partir de la fórmula MDRD, tal como puede observarse en la tabla 2.

Cuando la TFGR estimada es superior a 60 ml/min/1,73 m², por sí misma no implica ERC. Un paciente para ser diagnosticado de ERC en estadio 1-2, ha de presentar, lesión renal tipo microalbuminuria, proteinuria, hematuria, glomerulonefritis en biopsia o cambios crónicos en una imagen radiológica por un tiempo superior a 3 meses. En los estadios 3-5, una reducción de la TFGR estimada de 3 o más meses de duración es suficiente para el diagnóstico. Por tanto, el diagnóstico de ERC no se ha de basar en una sola determinación de TFGR estimado.

Los pacientes más propensos a desarrollar ERC en estadio 3-5 son los pacientes de edad avanzada, con diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedad renal primaria como glomerulonefritis. También puede verse en pacientes con obstrucción del flujo urinario como hipertrofia prostática, anomalías estructurales del tracto urinario, refluo vesical, vejiga neurógena y nefrotoxicidad inducida por medicamentos.

Ajuste de dosis en la enfermedad renal crónica

Para ajustar la dosis de un medicamento, en general se recomienda utilizar la TFGR estimada del paciente calculada por las ecuaciones de MDRD o en su defecto de Cockcroft-Gault. En la mayoría de países occidentales se determina la TFGR estimada por MDRD de forma sistemática en la analítica del paciente, y hay que recordar que esta estimación no está validada en pacientes seniles mayores de 70 años, embarazadas, niños, pacientes de bajo peso, etc.

Para ajustar la dosis de medicamentos con una elevada toxicidad y un estrecho margen terapéutico, no se recomienda utilizar la estimación de la TFGR por la fórmula de MDRD, porque relaciona el resultado a 1,73 m² de superficie corporal, lo que podría dar lugar a una sobredosisificación en pacientes con poca superficie corporal y a una dosificación insuficiente en pacientes de gran peso y talla.

En estas situaciones especiales lo ideal sería medir la función renal con métodos isotópicos y monitorizar las concentraciones plasmáticas del medicamento. En su defecto podemos calcular la función renal con un aclaramiento de creatinina en orina de 24 h, utilizar la fórmula de Cockcroft-Gault que tiene en cuenta el peso del paciente o bien adaptar la fórmula MDRD a la superficie corporal real del paciente¹³.

Normalmente, el ajuste de dosis es necesario cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/min. Estos ajustes se pueden realizar reduciendo la dosis de mantenimiento, prolongando el intervalo de dosificación, o ambos. En general no es necesario reducir la dosis de carga. La reducción de la dosis manteniendo el intervalo de dosificación habitual permite mantener los valores plasmáticos más constantes, pero esta estrategia se asocia a un riesgo más elevado de toxicidad. La prolongación del intervalo de dosificación, en cambio, se asocia a un riesgo menor de toxicidad, pero más elevado de que se produzcan valores subterapéuticos¹⁴.

Medicamentos que requieren un control especial en la insuficiencia renal

Anticoagulantes

Los anticoagulantes deben utilizarse con precaución en los pacientes renales debido a las alteraciones plaquetarias que presentan. Si se utiliza heparina no fraccionada o los anticoagulantes orales no hace falta aplicar ninguna medida complementaria¹⁵. En cambio, por su excreción renal, si se emplean heparinas de bajo peso molecular (HBPM), las dosis deben reducirse para evitar hemorragias¹⁶. Se recomienda reducir la dosis a la mitad y monitorizar al paciente si la TFGR es ≤ 30 ml/min. Algunos autores han indicado que tinzaparina se acumula menos que otras HBPM en la insuficiencia renal grave^{15,17}. El uso de fondaparinux está contraindicado en TFGR inferior a 20 ml/min y entre 20 y 50 ml/min se reducirá la dosis a 1,5 mg cada 24 h¹⁵⁻¹⁷. Otros anticoagulantes, como la lepirudina y la bivalirudina, no se recomienda en TFGR inferiores a 15 ml/min y se ajustarán las dosis según la función renal¹⁸.

Antiagregantes plaquetarios

El ácido acetilsalicílico puede emplearse a dosis convencionales aunque está contraindicado en TFGR inferior a 10 ml/min. El clopidogrel puede emplearse sin ajuste de dosis¹⁹.

Antihipertensivos

El control de la hipertensión es muy importante en el paciente con insuficiencia renal. Se deben controlar la TFGR y las concentraciones séricas de potasio antes de empezar el tratamiento antihipertensivo y después de cada incremento de dosis⁵.

La mayoría de los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) se eliminan por la orina y por consiguiente necesitan un ajuste de dosis en la disfunción renal. En general, con TFGR ≤ 50 ml/min se reducirá la dosis un 50-75%. El fosinopril es una excepción debido a su eliminación hepatobiliar. Durante el tratamiento se recomienda monitorizar la función renal y el ionograma, vigilando la asociación de medicamentos nefrotóxicos o hipercaliemiantes^{5,17}.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) presentan metabolización hepática y no precisan ajuste de dosis, aunque se recomiendan las mismas precauciones que con los IECA^{5,17}.

Los diuréticos ahoradores de potasio pueden dar lugar a hipertotasemia, especialmente en pacientes de edad avanzada, diabetes e insuficiencia renal grave. Los diuréticos tiazídicos pueden utilizarse a dosis convencionales en TFGR superiores a 30 ml/min, mientras que por debajo de esta cifra son menos eficaces. Con los diuréticos del asa pueden necesitarse dosis superiores para conseguir el mismo

efecto y deben vigilarse las asociaciones de medicamentos ototóxicos^{5,17}.

Algunos bloqueadores beta como el atenolol, el bisoprolol, el nevibolol y el sotalol requieren reducción de la dosis. En la insuficiencia renal grave, propranolol se une más a las proteínas plasmáticas y por consiguiente puede ser menos eficaz^{5,17}. También los agentes bloqueantes alfaadrenérgicos (metildopa, doxazosina, prazosina, reserpina) requieren ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal por acumular metabolitos activos^{5,17}.

Los bloqueadores de los canales del calcio no se eliminan por vía renal y, por tanto, no precisan ajuste de la dosis^{5,17}.

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos no precisan reducción de dosis⁷. Algunos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina como la paroxetina, la sertralina y la venlafaxina requieren ajuste de dosis, mientras que otros como la fluoxetina y el citalopram pueden utilizarse a las dosis habituales⁵.

Antipsicóticos

El haloperidol puede utilizarse a las dosis usuales. Entre los antipsicóticos atípicos, olanzapina y quetiapina no requieren ajuste de dosis¹⁹, mientras que risperidona puede acumularse en presencia de insuficiencia renal, y no se recomiendan dosis superiores a 2-3 mg al día²⁰.

Anticonvulsivantes

El clonazepam y el fenobarbital pueden utilizarse a las dosis habituales. La fenitoína puede utilizarse a la dosis usual pero dada la disminución de la unión a proteínas plasmáticas en la insuficiencia renal, deberá tenerse en cuenta este hecho en la monitorización. En cambio, con la gabapentina (reducir la dosis al 50%), el valproato sódico, la pregabalina (dosis máxima, 300 mg al día) y la vigabatrina, se han de ajustar las dosis. No se aconseja utilizar carbamazepina y, si debe utilizarse, se monitorizarán los valores plasmáticos^{5,17}.

Analgésicos narcóticos

Los analgésicos narcóticos deben utilizarse con precaución en la insuficiencia renal por la posibilidad de acumulación de metabolitos tóxicos o activos. Por ejemplo, meperidina (petidina) puede acumular normeperidina, metabolito que puede dar lugar a convulsiones y, por consiguiente, no se recomienda su uso. La morfina puede acumular metabolitos glucurónidos que pueden prolongar la sedación y la depresión respiratoria. La morfina, el fentanilo y el tramadol deberán reducir la dosis entre el 50 y el 75%¹⁷.

Antibióticos

En presencia de insuficiencia renal, los aminoglucósidos reducen la eficacia y aumentan los efectos adversos (otoxicidad y nefrotoxicidad) y se recomienda no emplearlos si se dispone de alternativas. En caso contrario se ajustará la dosis a la función renal y se monitorizarán los valores plasmáticos^{5,17}.

En general, los betalactámicos se eliminan por vía renal y, por consiguiente, deben ajustarse las dosis. Una excepción es la ceftriaxona que, en presencia de insuficiencia renal, incrementa la excreción biliar. Si se han de utilizar carbapénemes se preferirá el meropenem, ya que la acumulación del imipenem puede dar lugar a convulsiones^{5,17}.

Todas las fluoroquinolonas, excepto el moxifloxacino, requieren reducción de la dosis. Los antibióticos glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) necesitan también un ajuste de la dosis. A excepción de doxiciclina y minociclina, las tetraciclinas están contraindicadas en

Tabla 3

Medicamentos	Porcentaje de la dosis usual en función de la TFGR		
	> 50 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min
Analgésicos opioides			
Meperidina	No dar	No dar	No dar
Morfina	100	75	50
Antihipertensivos			
Captopril	100	75	50
Enalapril	100	75-100	50
Fosinopril	100	100	75-100
Lisinopril	100	50-75	25-50
Ramipril	100	50-75	25-50
Atenolol	100	50	25
Bisoprolol	100	75	50
Antifúngicos			
Fluconazol	100	50	50
Itraconazol	100	50	50*
Antibióticos			
Amikacina	60-90 c/12 h	30-70 c/12-18 h	20-30 c/24-48 h
Gentamicina	60-90 c/8-12 h	30-70 c/12 h	20-30 c/24-48 h
Imipenem	100	50	25
Meropenem	100	50 c/12 h	50 c/24 h
Ceftriaxona	100	100	100
Cefepima	100	50-100	25-50
Cefixima	100	75	50
Clarithromicina	100	50-100	50
Penicilina G	100	75	20-50
Amoxicilina	c/8 h	c/8-12 h	c/12 h
Ciprofloxacino	100	50-75	50
Levofloxacino	100	50	50 c/48 h
Nitrofurantoína	100	No dar	No dar
Hipolipemiantes			
Atorvastatina	100	100	100
Simvastatina	100	100	50
Otros medicamentos			
Alopurinol	75	50	25
Ranitidina	75	50	25
Omeprazol	100	100	100
Metoclopramida	100	75	50

*No se debe utilizar la vía intravenosa.

la insuficiencia renal. No se aconseja el uso de nitrofurantoína y si debe utilizarse el cotrimoxazol se recomienda hidratar al paciente para evitar la aparición de nefrolitiasis^{5,17}.

El metronidazol y la clindamicina pueden utilizarse a las dosis usuales. Entre los macrólidos, la eritromicina y la azitromicina no precisan ajuste de dosis y, en cambio, debe reducirse la dosis de claritromicina^{5,17,21}.

Antifúngicos

El ketoconazol, el itraconazol y la caspofungina pueden utilizarse a las dosis usuales. En el caso de fluconazol al tener una eliminación predominantemente renal se aconseja reducir la dosis de mantenimiento a la mitad²². En el caso de utilizar el voriconazol se recomienda la vía oral, dado que la administración intravenosa puede dar lugar a la acumulación del excipiente sulfobutiléter-R-ciclodextrina sódica¹⁹. No se han de ajustar las dosis de anfotericina B, aunque debe considerarse nefrotóxica²¹.

Antivirales

La mayoría de antirretrovirales pueden utilizarse a las dosis usuales. Sin embargo, con tenofovir, lamivudina, emtricitabina, estavudina y zidovudina se deben ajustar las dosis. En ciertos casos, la administración de maraviroc en la insuficiencia renal puede estar contraindicada¹⁹. Las dosis de otros antivirales, como el aciclovir, el valganciclovir y el ganciclovir, deben reducirse^{5,19}.

Antineoplásicos

La mayoría de los oantineoplásicos pueden utilizarse a las dosis usuales. Son excepciones el carboplatino, la ciclofosfamida y el mel-falán, que requieren dosis reducidas. El cisplatino, el metrotexato y la idarrubicia pueden estar contraindicados en la insuficiencia renal^{5,17}.

Digoxina

La intoxicación digitalítica es más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, el volumen de distribución de digoxina disminuye a la mitad y deben de ajustarse las dosis según los valores plasmáticos^{5,17}.

Hipoglucemiantes

Todas las preparaciones de insulina requieren reducción de dosis. Las sulfonilureas no se aconsejan dado que pueden dar lugar hipoglucemia prolongada y, a veces, de gran intensidad. En la insuficiencia renal se prefiere la glicazida, porque su eliminación no depende de la función renal. La metformina está contraindicada por el riesgo de acidosis láctica^{5,17}. Las tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona) y los medicamentos que estimulan la liberación de insulina (repaglinida) no precisan ajustar las dosis⁵.

Hipolipemiantes

Debe reducirse la dosis de las estatinas, en general (fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina), en TFGR por debajo de 30 ml/min. La atorvastina, por su excreción biliar, no necesita ningún ajuste¹⁴.

En la tabla 3 se muestran las dosis recomendadas de algunos medicamentos según la TFGR^{14,21,23}.

Medicamentos más utilizados en reumatología

Antigotosos

El alopurinol en presencia de insuficiencia renal puede dar lugar a la acumulación de su metabolito activo, oxipurinol, causante de reacciones adversas dermatológicas graves como la necrólisis epidérmica tóxica. Se recomienda mucha precaución, y reducir la dosis a 200 mg/día cuando el TFGR es de 60 ml/min, y a 100 mg/día con TFGR ≤ 30 ml/min²⁴.

Un 20% de la dosis de colquicina se elimina inalterada por la orina y en la insuficiencia renal grave su semivida puede verse aumentada hasta 2 o 3 veces. Esta alteración en la excreción del fármaco se ha relacionado con la aparición de miopatías²⁵.

Antiinflamatorios no esteroideos

Aunque la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no se acumulan en la insuficiencia renal, sus efectos renales, como hipertotasemia, hiponatremia y fallo renal agudo, son más frecuentes en pacientes con enfermedad renal crónica que toman AINE habitualmente y de forma continuada. Tampoco se aconsejan los inhibidores de la ciclooxygenasa (COX) 2. Como alternativa se podría utilizar paracetamol^{5,17}.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Azatioprina. La excreción renal de azatioprina inalterada es menor del 2% y, por consiguiente, en presencia de insuficiencia renal de leve a moderada, no es necesario ajustar la dosis. Pero, dado que su metabolito activo, 6-mercaptopurina, se elimina parcialmente por la

orina, algunos autores han sugerido una reducción de la dosis a partir de una TFGR de 50 ml/min²⁴. En cualquier caso, en estos pacientes se utilizará la dosis más baja posible y se monitorizará la toxicidad hemática.

Ciclofosfamida. La mayoría de los autores no recomienda reducir la dosis de ciclofosfamida en la insuficiencia renal de leve a moderada. Cuando la TFGR sea inferior a 10 ml/min se utilizará una dosis correspondiente al 75% de la dosis usual²⁶.

Ciclosporina. Aunque la ciclosporina se metaboliza casi completamente por el citocromo P450 y se elimina por la bilis, por su nefrotoxicidad, está contraindicada formalmente en la insuficiencia renal¹⁹.

Cloroquina e hidroxicloroquina. Alrededor del 40% de la dosis se elimina por vía renal de forma inalterada; en consecuencia, se recomienda reducir la dosis en presencia de insuficiencia renal grave. Además de la administración de dosis elevadas y la duración del tratamiento, entre otras, la disfunción renal es un factor de riesgo de toxicidad retiniana. No se dispone de información clínica, aunque una reducción del 50% de la dosis parece adecuada si la TFGR es inferior a 10 ml/min²⁴.

Metotrexato. Se elimina principalmente por el riñón (alrededor del 80%) y, en presencia de insuficiencia renal, la incidencia de toxicidad hematológica y gastrointestinal está aumentada. En TFGR entre 20 y 50 ml/min se recomienda reducir la dosis al 50%; no es necesario ajustar la dosis en TFGR superiores a 50 ml/min, y por debajo de 20 ml/min está contraindicado su uso. Además, el metotrexato puede empeorar la función renal en pacientes ancianos²⁷. En consecuencia, es necesario monitorizar la función renal durante el tratamiento con metotrexato.

Leflunomida. No es necesario el ajuste de la dosis de leflunomida en la insuficiencia renal leve. No se dispone de suficiente información sobre el uso de este fármaco en la insuficiencia renal moderada y grave, aunque debido a que la excreción renal desempeña un papel importante en la eliminación de su metabolito activo, algunos protocolos, como los de las Royal Berkshire Guidelines 2008²⁸ contraindican su uso.

Micofenolato de mofetilo. Se transforma en el metabolito activo, ácido micofénólico, que a su vez sufre glucuronización hepática dando el correspondiente glucorónido (no activo) que se elimina por la orina. En la insuficiencia renal no precisa ajuste de dosis; sin embargo, cuando la filtración glomerular es inferior a 25 ml/min no se recomienda superar la dosis de 1 g 2 veces al día. Este hecho se debe a que no se disponen datos sobre la seguridad a largo plazo de valores elevados del glucuronato del ácido micofénólico y, además, el estado urémico puede alterar la unión a proteínas del ácido micofénólico libre. En este caso se recomienda monitorizar al paciente la posible aparición de efectos adversos^{19,24}.

Minociclina. Debido a su excreción gastrointestinal predominante no se acumula en la insuficiencia renal. No obstante, el efecto de las tetraciclinas sobre el catabolismo proteico aumenta la producción de urea y puede agravar la uremia. En la insuficiencia renal no debe sobrepasar la dosis diaria de 200 mg y se monitorizará la función renal²⁹.

D-penicilamina. No se debe utilizar en la insuficiencia renal, por su nefrotoxicidad. Si la TFGR fuera superior a 50 ml/min y no hubiera ninguna alternativa, se podría utilizar con extrema precaución²⁴.

Sales de oro. Por vía parenteral no se deben utilizar por su nefrotoxicidad. Si la TFGR fuera superior a 50 ml/min y no hubiera ninguna alternativa, se podría utilizar con extrema precaución a mitad de dosis²⁴.

Sulfasalazina. En la insuficiencia renal, sólo se recomienda administrar la sulfasalazina con suma precaución. Si la filtración glomerular fuese entre 10 y 30 ml/min se recomienda prolongar el intervalo de dosificación a cada 12 h y a cada 24 h si el filtrado glomerular fuera inferior a 10 ml/min^{19,24}.

Agentes biológicos

No se ha estudiado su comportamiento en la población con función renal alterada y, por consiguiente, no se dispone de datos sobre el posible ajuste de la dosis de los agentes biológicos utilizados en la artritis reumatoide (abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab), en presencia de insuficiencia renal. La anakinra no debe utilizarse en la insuficiencia renal grave y cuando la TFGR sea de 30 a 50 ml/min se administrará con precaución¹⁹.

Bibliografía

- Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001;286:2839-44.
- Salomon L, Deray G, Jaoud MC, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int Soc Qual Health Care*. 2003;15:331-5.
- Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2004;38:853-8.
- Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am J Med*. 1998;105:110-5.
- Anònim. The patient, the drug and the kidney. *Drug Ther Bull*. 2006;44:89-95.
- Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ*. 2005;331:263-6.
- Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ*. 2002;166:473-7.
- Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:920-9.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Gracia S, Montenes R, Bover J, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrologia*. 2006;26:658-65.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-83.
- Anònim. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
- Faulk R, Lee L. Prescribing in renal disease. *Aust Prescr*. 2007;30:17-20.
- Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:1487-96.
- Niksic L, Saudan P, Boehlen F. Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. *Rev Med Suisse*. 2006;2:586-92.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144:673-84.
- Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2005;89:649-87.
- Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:291-305.
- Micromedex 2002-2007 [citada Jun 2007]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, Levy NB. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics*. 2004;45:34-48.
- Lauzurica R, Alcázar R, Martín G. Fármacos e insuficiencia renal. En: Sociedad Española de Nefrología, editor. *Normas de actuación clínica en nefrología NAC*. Barcelona: Hartcourt Brace; 1998. p. 173-85.
- Cousin L, Le Berre M, Launay V, Izzedine H, Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2227-31.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GE, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 36th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2006. p. 134-8.
- Swarup A, Sachdeva N, Schumacher HR. Dosing of antirheumatic drugs in renal disease and dialysis. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:190-204.
- Montseny JJ, Meyrier A, Gherardi RK. Cobicicine toxicity in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2055-8.
- BC Cancer Agency 2008 [citada Ago 2008]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/r/Cyclophosphamide.htm>
- Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22 Suppl 35:S83-94.
- Royal Berkshire Guidelines 2008 [citada Ago 2008]. Disponible en: http://www.royalberkshire.nhs.uk/wards_departments/r/rheumatology_department/rheumatology_for_gps_and_ref.aspx?theme=patient
- Carney S, Butcher RA, Dawborn JK, Pattison G. Minocycline excretion and distribution in relation to renal function in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1974;1:299-308.