

## FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA

Sola Morena MD, Pagán Núñez FT, García Martínez EM. Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

*El objetivo de todo tratamiento farmacológico es alcanzar un nivel terapéutico sin efectos adversos. En la insuficiencia renal y hepática, las alteraciones en la farmacocinética aumentan la frecuencia de la aparición de estos efectos indeseados. Se producen cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos que modifican las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis normales. Es necesario, por tanto, conocer los cambios en la farmacocinética y en la sensibilidad a los fármacos para individualizar la terapia de estos pacientes.*

### INTRODUCCIÓN

El riñón es el responsable del mantenimiento del equilibrio hidrosalino normal, la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de sustancias endógenas y exógenas, entre ellas los fármacos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son eliminados por el riñón, el deterioro de la función renal determina cambios importantes en la farmacocinética y farmacodinamia de numerosos fármacos.

El diseño de un régimen terapéutico en pacientes con insuficiencia renal (IR) requiere la integración de las características del fármaco (tipo y grado de alteración cinética) con el grado de IR<sup>1</sup>.

A su vez, el hígado es el principal órgano metabolizador, por lo que determina la biodisponibilidad de un gran número de fármacos. La enfermedad hepática va a afectar por tanto la farmacocinética, fundamentalmente el metabolismo, pero también puede afectar de manera sustancial la dinámica de algunos fármacos<sup>2</sup>.

### INSUFICIENCIA RENAL

#### Farmacocinética en la insuficiencia renal

##### **Absorción**

La insuficiencia renal altera la absorción de algunos fármacos, reduciendo la biodisponibilidad de furosemida

y pindolol y aumentando la de propranolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno.

La uremia presente en la IR altera la absorción de determinados fármacos. Así, la acidez del estómago en pacientes urémicos puede estar aumentada. La disolución de muchos fármacos necesita un medio ácido y, por consiguiente, su absorción puede ser incompleta y más lenta cuando aumenta el pH del estómago. Además, situaciones como la deshidratación o la hipopotasemia que pueden darse en la insuficiencia renal, alteran la perfusión tisular y la motilidad intestinal y por tanto la absorción de determinados fármacos.

Por otra parte, el riñón interviene en la síntesis de vitamina D. Por este motivo en estos pacientes la absorción de calcio se ve disminuida<sup>3</sup>.

##### **Distribución**

Los fármacos se distribuyen por el organismo de una manera heterogénea; aquéllos que se unen fuertemente a proteínas o que son hidrosolubles tienden a permanecer en el líquido extracelular y, en consecuencia, su volumen de distribución es bajo. En cambio, los fármacos liposolubles penetran bien en los tejidos y los volúmenes de distribución son elevados.

La IR altera con frecuencia:

- el volumen de distribución del fármaco.
- las concentraciones de electrolitos y ácido úrico y por tanto el pH sanguíneo (una dosis estándar pro-

voca un mayor nivel plasmático y mayor intensidad de efecto en un paciente urémico en comparación con una persona sin insuficiencia renal).

- la unión a proteínas plasmáticas (que puede ser debida a una disminución en la concentración de albúmina o a un cambio de la afinidad de la albúmina por el fármaco, por competencia de otros metabolitos no eliminados por los lugares de unión). Este fenómeno normalmente reduce la unión del fármaco a la albúmina, el contenido corporal de fármaco a cualquier nivel plasmático y el volumen de distribución para fármacos ácidos (ej: cefoxitina, fenitoína y ácido valproico) y lo aumenta en el caso de fármacos básicos.

Por ello, en estos pacientes es necesario un especial control al emplear fármacos que presenten carácter ácido o elevada unión a proteínas plasmáticas (superior al 80%).

### Metabolismo

En líneas generales, el metabolismo hepático de los fármacos no se ve muy alterado en los pacientes urémicos. Generalmente, se asume que la insuficiencia renal solo afecta al aclaramiento de fármacos que se eliminan por vía renal. Sin embargo, existen datos que demuestran cierta influencia de la insuficiencia renal en el aclaramiento de fármacos que se eliminan preferentemente por metabolismo hepático. Esto se ha achacado a la reducción de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas y a la disminución de la actividad enzimática hepática total, que ha sido observada en animales con insuficiencia renal.

Los fármacos se metabolizan fundamentalmente por oxidación seguida de conjugación, siendo la primera normal o algo 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 de hidrólisis.

Además, el riñón participa en el metabolismo de numerosos fármacos, aunque todavía no está bien definida su contribución cuantitativa. En el túbulo proximal existen oxidasas y concentraciones altas de glucuroniltransferasa y sulfotransferasa. El riñón es capaz de metabolizar algunos péptidos, particularmente insulina, hasta el punto de que en condiciones normales puede ser responsable de la biotransformación del 50% o más de la insulina, lo que obliga a disminuir la dosis de insulina en la medida en que se deteriora la función renal.

### Eliminación

El riñón elimina (en parte o en su totalidad) la mayoría de los medicamentos, incluyendo los metabolizados por el hígado. La excreción renal de un fármaco (o sus metabolitos) es una función que incluye tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.

Todos ellos se modifican en la IR de manera proporcional a su gravedad. Habitualmente, la  $t_{1/2}$  (vida media: tiempo en que la concentración en sangre del fármaco se reduce a la mitad una vez finalizada la absorción)

del fármaco aumenta lentamente conforme disminuye el aclaramiento de creatinina hasta 30 ml/min. Disminuciones sucesivas en el aclaramiento producen aumentos no lineales de la  $t_{1/2}$ .

### Ajuste de dosis en la insuficiencia renal

Como norma general es necesario realizar un ajuste cuando:

- el margen terapéutico del fármaco es estrecho (diferencias pequeñas entre concentraciones plasmáticas terapéuticas y tóxicas)
- la afectación del riñón es importante (ClCr < 50 ml/min) y el fármaco se elimina fundamentalmente por vía renal (> 50%).

El ajuste posológico se puede realizar de varias formas pero, en general, en fármacos con un estrecho margen terapéutico se aconseja el ajuste posológico basado directamente en los niveles plasmáticos. La monitorización de niveles plasmáticos es el método más eficaz y es el empleado en fármacos como digoxina, aminoglucósidos, fenitoína o vancomicina.

En el segundo supuesto para realizar el ajuste posológico es necesario conocer la filtración glomerular. Ésta se estima mediante el aclaramiento de creatinina (ClCr) que se toma como indicador de la función renal.

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%.

El ajuste de la dosis de mantenimiento se realiza en función del ClCr. El valor normal de 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 una recogida estricta de orina de 24 horas. Para obviar este hecho, existen varias fórmulas más simplificadas:

- Fórmula de **Cockcroft y Gault**, que únicamente requiere el valor de creatinina en suero (Cr):

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

\*Multiplicar por 0,85 para mujeres

- Fórmula **MDRD** (derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease). Esta ecuación tiene la ventaja de no precisar del peso del paciente y es otro método de cálculo del filtrado glomerular (FG) recomendado por la Sociedad Española de Nefrología. Pero, por otro lado, hay que tener en cuenta que algunos estudios han mostrado que la elección de la fórmula MDRD dejaría fuera del diagnóstico de enfermedad renal crónica a un grupo de población, constituido

mayoritariamente por varones (75%), de edades avanzadas (69 años) y un alto riesgo cardiovascular.

La ecuación propuesta para su cálculo es la **MDRD-4** (Modification of Diet in Renal Disease) con la modificación introducida en el año 2005:

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

\*Multiplicar por 0,742 para mujeres

La elección del cálculo del FG mediante el índice de Cockcroft-Gault o la ecuación MDRD-4 dependerá de las características de la población.

Estas fórmulas son menos útiles en: obesidad o adelgazamiento extremo, embarazo, ascitis y edemas importantes.

Con el fin de evitar errores en el cálculo de los anteriores parámetros, a través del siguiente enlace <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>, lo podemos realizar de una manera segura y sencilla.

En base a los valores de FG, y según las guía K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation, la enfermedad renal crónica se clasifica en los siguientes estadios.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
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 principales<sup>5,6</sup> para ajustar la dosis de mantenimiento en pacientes con IR son:

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

En la práctica, sin embargo, es muy común y recomendable utilizar una combinación de ambos métodos.

### Aumento del intervalo de dosificación

Este método es más útil cuando se trata de fármacos de vida media larga. En los enfermos normales, el intervalo de dosis suele ser igual o menor a la vida media del fármaco empleado. Sin embargo, el intervalo de administración de fármacos que se eliminan completamente por el riñón, en insuficiencia renal se calcularía mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Intervalo}_{\text{IR}} = \text{Intervalo}_{\text{habitual}} \times \text{ClCr}_{\text{normal}} / \text{ClCr}_{\text{paciente}}$$

Si la sustancia en cuestión se elimina también por otra vía hay que introducir un factor de corrección en el que se tiene en cuenta la fracción que se elimina por el riñón, quedando la fórmula de la siguiente manera:

$$\text{Intervalo}_{\text{IR}} = \frac{\text{Intervalo}_{\text{habitual}}}{fx \left[ \left( \frac{\text{ClCr}_{\text{paciente}}}{\text{ClCr}_{\text{normal}}} \right) - 1 \right] + 1}$$

fx= fracción de fármaco que se es eliminada por el riñón.

Ejemplo: supongamos una sustancia que se excreta en un 60% por el riñón (fx=0,6) cuyo intervalo posológico normal es cada 6 horas. Para un paciente con un aclaramiento de 10 ml/minuto y considerando un aclaramiento normal de 120 ml/minuto, se obtendría un intervalo posológico de cada 13,3 horas.

### Reducción de las dosis

Se aconseja su empleo en aquellos pacientes en los que deseamos mantener concentraciones plasmáticas relativamente constantes de fármacos que tienen una vida media corta, como, por ejemplo, algunos antibióticos, antiarrítmicos, etc. Tiene el inconveniente de que si la función renal empeora sin que nos demos cuenta, aumenta el riesgo de toxicidad.

La fórmula general para fármacos que se eliminan inalterados totalmente por riñón es:

$$\text{Dosis}_{\text{IR}} = \text{Dosis}_{\text{habitual}} \times \text{ClCr}_{\text{paciente}} / \text{ClCr}_{\text{normal}}$$

Como en el caso anterior, si parte de la sustancia se elimina en forma activa por otra vía, introduciremos el mismo factor de corrección (fx).

En la **tabla 1**<sup>7,8</sup> se muestran algunos ejemplos de recomendaciones para fármacos que presentan una vía de eliminación principalmente renal (≥50%).

### Efecto de la diálisis en la cinética de los fármacos

En pacientes con IR avanzada (ClCr < 15 ml/min), se tiene que recurrir a diálisis para eliminar productos finales del metabolismo, fármacos y/o toxinas<sup>9</sup>.

La hemodiálisis (por difusión pasiva y/o ultrafiltración) contribuye al aclaramiento de un fármaco y depende de:

- flujo de sangre a través de la membrana
- área de superficie de la membrana
- flujo del líquido de diálisis
- capacidad de saturación

**Tabla 1. Ejemplos de recomendaciones para el ajuste posológico de fármacos en insuficiencia renal.**

Fármaco	Pauta posológica habitual	Ajuste posológico (% dosis)				HD
		ClCr>50 ml/min	ClCr: 30-50 ml/min	ClCr: 10-30 ml/min	ClCr<10 ml/min	
Aciclovir	VO 500-800 mg 5 veces día IV 5-12 mg/kg /8h	100%	VO 200-800 mg/6h IV 5-12 mg/kg/12h	VO 200-800 mg/8h IV 5-12 mg/kg/24h	VO 200-800 mg/12h IV 2,5-6 mg/kg/24h	D, E
Alopurinol*	100-300 mg/24h	100%	50%	50%	10-25%	MD
Amoxicilina-clavulánico (dosis de amoxicilina)	VO 250-1000 mg/6-8h IV 1-2 g/ 6-8h	100%	100%	VO 500 mg/12h IV 500mg/12h	VO 500 mg/24h IV 500 mg/24h	D, E
Ampicilina	1-2 g/ 4-6 h	100%	1-2 g/6h	1-2 g/8h	1g/12h	MD, E
Atenolol	50-100 mg/24h	100%	100%	50%	25-50%	MD
Captopril	6,25-50 mg/8-12h	≤ 150 mg/24h	≤ 100 mg/24h	≤ 75 mg/24h	≤ 37,5 mg/24h	MD
Cefazolina	1-2 g/8h	100%	0,5-1 g/8-12h	0,5-1 g/8-12h	0.5-1.5 g/24h	MD, E
Cefotaxima	1-2 g/6-8h	100%	1-2 g/8h	1-2 g/8h	1-2 g/12h	MD,E
Cefuroxima	VO 250-500 mg/8-12h IV 750-1500 mg/8h	100%	100%	VO 100% IV 750 mg/12h	VO 500 mg/24h IV 750 mg/24h	MD, E
Ciprofloxacino	VO 500-750 mg/12h IV 400 mg/8-12h	100%	VO 500 mg/12h IV 400 mg/12h	VO 500 mg/24h IV 200 mg/12h	VO 500 mg/24h IV 200 mg/12h	LD
Enalapril	5-20 mg/12h	100%	75-100%	75%	50%	MD
Fluconazol	100-800 mg/24h	100%	50%	50%	25%	MD, E
Imipenem**	0,5-1 g/6-8h	250-500 mg/6-8h	250 mg/6-12h	250 mg/ 8-12h	125-250 mg/ 12 h	D,E
Levofloxacino	500-750 mg/ 24h	100%	250-500 mg/24h	250 mg/24h	250 mg/48h	ND, NE
Piperacilina/Tazobactam	4/0,5 g/6-8h	100%	2/0,25 g/6h	2/0,25 g/8h	2/0,25 g/8h	MD, E
Ranitidina	150 mg/12h	100%	75%	75%	50%	LD
Sulfametoxazol/Trimetoprim	800/160 mg/8-12h	100%	100%	800/160 mg/24h	Evitar	Evitar

HD (Hemodiálisis): LD (ligeramente dializable), MD (moderadamente dializable), D (dializable), ND (no dializable), E (requiere administrar dosis extra tras la diálisis), NE (no requiere administrar dosis extra tras la diálisis)

\* Alopurinol: como alternativa ajustar niveles según metabolito oxipurinol (<15,5 µg/ml) en vez de ClCr.

\*\* Imipenem: en los pacientes <70 kg se debe realizar una reducción adicional proporcional a la reducción de peso.

A efectos prácticos se puede considerar que sólo se extraen mediante diálisis las moléculas libres del fármaco en plasma, lo cual supone que los fármacos unidos a proteínas plasmáticas en elevada proporción van a ser difícilmente dializables. Lo mismo ocurre con fármacos que tienen un gran volumen de distribución, debido a que en plasma existe una cantidad muy pequeña del fármaco del total presente en el organismo.

Para que un fármaco sea dializable, se requiere:

- Peso molecular pequeño (<500 Daltons): cuanto menor es el peso molecular del fármaco, mayor es su aclaramiento.
- Hidrosolubilidad: aquellos fármacos con una alta solubilidad en agua tienen una menor resistencia a ser transportado al líquido de diálisis, independientemente del tamaño de la molécula.
- Unión a proteínas plasmáticas baja: cuanto mayor sea la unión a proteínas, menor es el aclaramiento del fármaco por hemodiálisis.
- Volumen de distribución pequeño: cuanto mayor es el volumen de distribución, menor es el impacto de la diálisis en el aclaramiento del fármaco.

Las diferentes técnicas de diálisis conllevan diferente capacidad de aclaramiento de fármacos, por lo que es importante considerar los datos individuales que cada fármaco presenta con cada sistema de diálisis, para realizar un ajuste adecuado de la dosis tras los períodos de diálisis.

En lo que se refiere a la diálisis peritoneal continua, la eficacia para aclarar fármacos es baja y por este sistema se eliminan de forma significativa muy pocos fármacos. En la diálisis peritoneal se debe tener también en cuenta otros dos aspectos: por un lado la absorción de algunos fármacos (antibióticos) que se administran por vía intraperitoneal, y, por otro lado, el efecto de la peritonitis en el aclaramiento de los fármacos. En la mayor parte de los antibióticos estudiados en estos pacientes la absorción y el aclaramiento se incrementa cuando existe un cuadro de peritonitis.

En la hemodiálisis, además de lo citado anteriormente, es necesario tener en cuenta las características de la membrana, factor que añade variabilidad a la eliminación de fármacos:

- tipo de membrana y material
- área de superficie y grosor
- capacidad de saturación.

Para aquellos fármacos cuya cinética se adapta más a modelos bi y tri compartimentales, se ha de tener en cuenta el fenómeno de “rebote” posthemodiálisis. Este fenómeno de “rebote” en las concentraciones plasmáticas, se produce cuando la velocidad de eliminación del fármaco por la hemodiálisis excede la velocidad de transporte del fármaco del compartimento periférico al central. En estos casos, el utilizar un nivel pre y otro post hemodiálisis sobrestima el aclaramiento de la hemodiálisis. Este efecto rebote lo presentan sustancias endógenas como la urea y el potasio, y fármacos como la vancomicina.

Como norma general se considera necesario administrar una dosis adicional al finalizar la sesión de diálisis cuando ésta elimina un 30% o más del fármaco que hay en el organismo<sup>10</sup>.

### **Normas prácticas para la dosificación de fármacos en la insuficiencia renal<sup>11</sup>**

- En pacientes con IR se deben aumentar las precauciones al utilizar fármacos en las edades extremas de la vida y en situaciones de hipoalbuminemia y anemia. De igual modo debemos evitar administrar fármacos de acción prolongada, asociaciones de fármacos y aquellos que tengan un margen terapéutico estrecho.
- La función renal no debe valorarse únicamente en función del ClCr. Pacientes con creatinina sérica normal pueden tener factores de riesgo asociados para padecer nefrotoxicidad: pacientes ancianos, hepatópatas, nefropatías con función renal normal, situaciones de deshidratación subclínica (p. ej., pacientes tratados con diuréticos), desnutrición. En estos casos, y a pesar de que los valores de la creatinina sérica sean normales, resulta práctico utilizar los métodos de dosificación asumiendo ClCr del 50% o inferiores.
- Determinar la necesidad de modificar la dosis de un fármaco. Si presenta metabolización extrarrenal o la disminución del filtrado glomerular no es muy grande (>50 ml/min), no es necesaria. Excepciones: fármacos muy nefrotóxicos (aminoglucósidos) y con metabolización renal pura<sup>12</sup>.
- Descartar la utilización de fármacos que no puedan tener acceso al lugar de acción (antisépticos urinarios) y que actúan consiguiendo concentraciones efectivas en orina, por no ser factible en IR.
- Conocer la acción de la IR sobre el efecto de los fármacos a utilizar. Ej: diuréticos osmóticos y tiazídicos son poco efectivos en IR y no se recomienda su uso.
- Conocer si el fármaco va a ser efectivo, ya que puede depender de otra transformación metabólica alterada en la IR y por ello, que condicione su acción (ej: hidroxilación de  $\alpha$ -1-colecalciferol)
- Valorar de modo correcto las concentraciones de fármaco a utilizar en plasma, teniendo siempre presente la evolución clínica del paciente.
- Vigilar la aparición de efectos adversos no fácilmente vinculables a la medicación administrada, que puedan conllevar a patologías coadyuvantes en la IR.
- Vigilar las interacciones entre medicamentos, bien por potenciación o disminución de sus efectos terapéuticos e indeseables (eritromicina, ciclosporina, etc.).
- Toxicidad o sobrecarga por algún excipiente o componente del medicamento (ej: aporte de sodio de la penicilina sódica, formas efervescentes, etc.).

## **INSUFICIENCIA HEPÁTICA**

Los tipos de enfermedad hepática son diferentes en su fisiopatología y en cómo afectan al metabolismo de los fármacos. Además, este efecto va a depender de la gravedad de la enfermedad, y probablemente de manera no muy lineal dada la gran reserva funcional del hígado. Por ello, la influencia de las enfermedades hepáticas sobre la farmacocinética es compleja. La extensión de la afectación del hígado varía con el tipo de patología y de unos pacientes a otros y puede afectar a la masa hepática, a las funciones biosintéticas y biotransformadoras, al flujo sanguíneo hepático y a las concentraciones de albúmina y bilirrubina, factores todos ellos que influyen en la farmacocinética de los fármacos metabolizados.

En cuanto a la biotransformación, en general, se modifican más los procesos de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) que los de fase II (conjugación). La función hepática fluctúa considerablemente con el tiempo, y en las hepatopatías crónicas confluyen otros factores, tales como la desnutrición, la ingesta alcohólica, o las interacciones con otros fármacos. Estas alteraciones pueden llevar a modificaciones en la biodisponibilidad, metabolismo hepático y eliminación de los fármacos<sup>13</sup>.

### **Farmacocinética en la enfermedad hepática**

#### **Absorción**

El hígado constituye una primera barrera detoxificante en el paso de fármacos a la circulación sistémica, ejerciendo lo que conocemos como efecto de primer paso para un número importante de fármacos, especialmente aquéllos con una alta extracción. Por ello, en casos de insuficiencia hepática crónica, cuando la capacidad funcional del sistema P450 está disminuida, se producirá un incremento de la biodisponibilidad. Ésta se puede ver incrementada de manera notable, por la presencia de derivaciones portosistémicas que evitan el paso del flujo portal por el hígado. Algunos fármacos que presentan un aumento muy importante de la biodisponibilidad son lidocaína, meperidina, propranolol, labetalol o verapamilo.

#### **Distribución**

Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar importante hipoalbuminemia y/o ascitis. El volumen de distribución en estos casos, especialmente de los fármacos muy unidos a proteínas (>90%) puede aumentar de manera importante, lo que conllevará un incremento de la vida media del fármaco, el tiempo para alcanzar el equilibrio estacionario y, por tanto, la posible acumulación del fármaco.

Igualmente, en casos de hiperbilirrubinemia puede existir desplazamiento de la unión a proteínas, pudiendo tener especial relevancia clínica en fármacos con alta unión a proteínas y cuando la capacidad metabólica es baja, lo cual es frecuente en pacientes con hiperbilirrubinemia y enfermedad hepática crónica.

## **Metabolismo hepático**

Los fármacos que se eliminan previo metabolismo hepático se pueden clasificar en dos grupos: fármacos con alta y baja tasa de extracción hepática. El aclaramiento de fármacos con alta tasa de extracción hepática (mayor de 0,5-0,7) se verá más afectado por cambios en el flujo hepático que por los otros determinantes de la eliminación hepática (capacidad biotransformadora y fracción del fármaco ligado a proteínas plasmáticas). Por tanto, en las hepatopatías crónicas al disminuir el flujo hepático, el aclaramiento suele reducirse.

Además, al disminuir el efecto de primer paso, la biodisponibilidad por vía oral puede aumentar significativamente.

Las variaciones que producen las modificaciones de la función hepática sobre los fármacos con baja tasa de extracción hepática son menos predecibles. Dependen menos de las alteraciones en el flujo hepático y más de la fracción del fármaco unido a proteínas plasmáticas (cuando esta fracción es alta) y de los procesos metabólicos.

### **Eliminación renal**

La alteración de la eliminación renal, en el marco de la enfermedad hepática crónica, se manifiesta más claramente cuando se presenta el síndrome hepatorenal, caracterizado por una disminución del flujo renal y la filtración glomerular.

En esta situación, la eliminación de fármacos se ve disminuida y si el fármaco utiliza ambas vías (hepática y renal), la disminución del aclaramiento puede estar doblemente comprometida en relación a la situación normal o de compromiso de sólo una de las vías de eliminación.

### **Excreción biliar**

Algunos fármacos se excretan de forma activa por vía biliar o bien sufren fenómenos de recirculación enterohepática. En aquellos casos en los que en la enfermedad hepática existe una colestasis de origen hepático, la eliminación puede verse comprometida, dependiendo de la proporción del fármaco que se excreta por bilis. En este caso, se encontrarían fármacos que se excretan de manera muy importante por bilis como rifampicina, ácido fusídico, doxorubicina o vincristina, en los que es preciso un ajuste de dosis. En los casos en que el fármaco se elimina también por vía renal, es poco probable que se precise ajuste de dosis excepto que la función renal esté comprometida<sup>14</sup>.

### **Cambios farmacodinámicos en la enfermedad hepática**

Las hepatopatías pueden producir modificaciones importantes a nivel farmacodinámico. Por ejemplo, se ha observado un aumento en la sensibilidad del SNC a diversos fármacos, como son los opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, antidepresivos e inhibidores de la MAO. También existe una sensibilidad aumentada a los anti-coagulantes orales por disminución de la síntesis de los

factores de coagulación y/o alteración en la absorción de vitamina K.

Otros fármacos pueden producir más fácilmente eventos adversos y complicaciones de la enfermedad:

- fallo hepatorenal en el caso de AINEs e IECA.
- hepatotoxicidad por paracetamol a dosis relativamente bajas<sup>15</sup>.

### Ajuste de dosis en la enfermedad hepática

Para la valoración de alteraciones de función hepática no hay un método cuantitativo específico, equivalente al

aclaramiento de creatinina utilizado para evaluar la función renal, y que permita el ajuste de dosis en pacientes hepatópatas.

Por ello, las recomendaciones serán necesariamente poco precisas (**tabla 2**). Indudablemente la mejor guía para el ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía proviene de estudios clínicos y cinéticos que evalúan el impacto de la enfermedad y su gravedad (leve, moderada, grave) sobre un fármaco concreto. Es también importante hacer una cuidadosa evaluación del tipo de cambios fisiopatológicos existentes: fallo hepático, reducción del flujo o existencia de derivación portosistémica<sup>16</sup>.

Fármaco	Ajuste	Fármaco	Ajuste	Fármaco	Ajuste	Fármaco	Ajuste
AAS	ECS	Clorpromacina	E	Isoniacida	RDCS	Petidina	RD
Acenocumarol	RD, MT	Clorpropamida	RD	Labetalol	RD	Primidona	RD, MN
Acetazolamida	ECS	Clortalidona	ECS	Lidocaína	RD	Procainamida	RDCS
Alfametildopa	E en cirrosis activa	Colchicina	ECS	Metadona	ECS	Propranolol	RD
Amiloride	RD	Diazepam	RD-50%	Metoprolol	RD	Quinidina	RDCS
Amiodarona	RD	Difenilhidantoína	MN	Metronidazol	RD	Rifampicina	RD
Amitriptilina	MN	Digitoxina	RDCS	Mexiletina	RD	Sotalol	RD
Carbamacepina	MN	Doxorrubicina	RD-(25-50%)	Mitomicina	RD-50% si Bil>3 mg%	Teofilina	RD, MN
Cefoperazona	RDCS	Fenilbutazona	ECS	Morfina	ECS	Tetraciclina	RD
Cefotaxima	RDCS	Fenobarbital	RD, MN	Naproxeno	RD	Timolol	RD
Ciclofosfamida	RDCS-25%, E si Bil>5	Flecainida	RD	Nifedipino	RDCS	Tolbutamida	RD
Ciclosporina	RD, MN	Flurazepam	ECS	Nitrazepam	RD	Triamterene	CDB
Cimetidina	RDCS	Fluoxetina	RD	Nitroprusiato sódico	RDCS	Triazolam	No >0,125 mg
Clometiazol	RD-50%	Glibenclamida	ECS	Oxacepam	ADI	Valproico, ácido	RD, MN
Cloranfenicol	E	Heparina	MT	Pancuronio	A veces RD	Vancomicina	RD, MN
Clordiazepóxido	E	Ibuprofeno	ECS	Pentazocina	RD o E	Verapamilo	ADI

ADI: Ajuste de dosis individualizado, Bil: Bilirubina, CDB: Comenzar con dosis bajas, E: Evitar, ECS: Evitar en casos severos, MN: Monitorizar niveles, MT: Monitorizar tiempos, PI: Prolongar el intervalo, RD: Reducir dosis, RDCS: Reducir dosis en casos severos.

Como norma general, se puede utilizar la clasificación de Child-Pugh, basada en el grado de disfunción hepática para estimar las dosis iniciales de los fármacos con una elevada extracción hepática (**tabla 3**)<sup>17</sup>.

Según esta clasificación la disfunción hepática se divide en tres grupos:

- A: enfermedad bien compensada
- B: compromiso funcional significativo

- C: enfermedad descompensada

Grado Child-Pugh	Primera dosis
A	Normal
B	Reducir 10-40%
C	Reducir 50%

## **Normas prácticas de dosificación de fármacos en pacientes con Insuficiencia Hepática:**

- Los fármacos con fenómeno de primer paso importante (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática) y los fármacos muy unidos a proteínas van a ser aquellos en los que existe más riesgo de alteración farmacocinética y en los que es muy probable la necesidad de modificar la dosis.
- Se recomienda ser cauto en la administración de fármacos metabolizados por el hígado; iniciar el tratamiento a dosis bajas y ajustar después según la respuesta del paciente o utilizar la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos en los casos en que sea posible, vigilando siempre la posible aparición de eventos adversos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Armijo JA. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez, J. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2005. p. 141-148.
2. Armijo JA. Influencia de la patología hepática y digestiva sobre las acciones de los fármacos. En: Espulgues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo*. Pamplona: Eunsa, 1996; 449-468.
3. Brater DC. Renal disorders and the influence of renal function on drug disposition. En: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, eds. *Melmon and Morrell's clinical pharmacology*, 4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2000; 363-400.
4. Atkinson AJ. Effects of renal disease on pharmacokinetics. En: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, eds. *Principles of clinical pharmacology*. San Diego: Academic Press, 2001; 43-49.
5. 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.
6. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME et al. *Drug prescribing in renal failure: Dosing guidelines for adults*, 4ª ed. Filadelfia: American College of Physicians, 1999.
7. Mensa Pardo J, Gatell Artigas JM, García Sánchez JE, Letang Jiménez de Anta E, López Suñé E. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. 20ª ed. Barcelona: Masson. 2010.
8. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 40th ed. Madrid: Glaxo Smithkline. 2010.
9. Atkinson AJ, Susla GM. Pharmacokinetics in patients requiring renal replacement therapy. En: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, eds. *Principles of clinical pharmacology*. San Diego: Academic Press, 2001; 51-62.
10. Lee CC, Marbury TC. Drug therapy in patients undergoing haemodialysis: Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1984; 9: 42-66.
11. Pérez-García R. Manejo de medicamentos en los enfermos renales. En: Hernando Avendaño L, Aljama García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Eguido de los Ríos J, Lamas Peláez S. Ed. *Nefrología Clínica*, 1.ª ed. Ed. Médica Panamericana SA. Madrid. 1998; 593-602.
12. García Criado EI, Aljama García P. Utilización de fármacos en insuficiencia renal. En: López Abuin JM, Duque Valencia A, Olivares Martín J, coordinadores. *Guía de Nefrología para Atención Primaria*. SEMERGEN, SEMFYC, SEN. 2001, p 63-66.
13. Ladero JM, Vargas E. Utilización de medicamentos en las enfermedades hepáticas. En: Rodés J, Guardia J, Arroyo V, eds. *Manual de Medicina*. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; 1956-1962.
14. Susla GM, Atkinson GM. Effects of liver disease on pharmacokinetics. En: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP, eds. *Principles of clinical pharmacology*. San Diego: Academic Press, 2001; 63-74.
15. Morgan DJ, Mclean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 370-391.
16. Hebert MF. Guide to drug dosage in hepatic disease. En: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment: A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management*, 4.ª ed. Auckland: ADIS International, 1997; 1761-1792.
17. Huet PM, Villeneuve JP, Fenyves D. Drug elimination in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1997; 26: (Suppl. 2): 63-72.

### **Comité de Redacción:**

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

### **Consejo Editorial:**

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



**Edita SESCAM** - Área de Farmacia.

**Dirección de correo:** Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

**I.S.S.N.:** 1576-2408

**D.L.:** GU-141-2000