



Apreciada/a compañero/a,

La problemática de la polimedicación en los pacientes crónicos se convierte en una situación clínica más compleja cuando la persona tratada sufre insuficiencia renal. Básicamente se modifican los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los principios activos y se requiere que el equipo de salud conozca más a fondo las posibilidades a las que se puede enfrentar tanto en la prescripción y la administración, como en el seguimiento de estos tratamientos farmacológicos.

Entendiendo que los profesionales de la salud, requieren de una información basada en la evidencia científica, concreta, actualizada y reunida en un mismo “lugar” con un enfoque hacia el paciente renal, DICAf ha preparado este curso de Farmacoterapia del paciente con Insuficiencia Renal para médicos, farmacéuticos hospitalarios, farmacéuticos comunitarios y todos los profesionales de salud que requieran de una fuente bibliográfica de referencia para tomar decisiones clínicas.

Los contenidos se presentan en dos grandes partes, la primera aborda todos los aspectos fisiopatológicos y clínicos de los tratamientos farmacológicos de pacientes con enfermedad renal aguda y crónica, y en la segunda parte se profundiza en los principios activos agrupados por grupos farmacológicos para facilitar al profesional la comparación entre alternativas terapéuticas.

Por último, pero no menos importante, resaltar que este curso ha sido escrito por un equipo multidisciplinar conformado por médicos nefrólogos, farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria y farmacéuticos comunitarios dedicados al cuidado de pacientes en su práctica asistencial, lo cual reafirma que proviene de la experiencia clínica contrastada con una idónea revisión de la literatura científica.

Martha Milena Silva Castro. PhD. PharmD. MA.

Doctora en Farmacia.

Máster en Antropología y Etnografía

Máster y experta en Pharmaceutical Care

Profesora del Máster en Atención Farmacéutica y Farmacoterapia.

Universidad San Jorge (Zaragoza).

Teaching and Research Group in Pharmacy Practice.

Universitat de Barcelona. <http://www.ub.edu/farmaciapractica/>

Coordinadora de los programas de formación de DICAf



Farmacoterapia del paciente con Insuficiencia renal. Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria. (3ª Edición).

Acreditado con 12,2 créditos - 70 horas

MÁS INFORMACIÓN

Farmacoterapia del paciente con Insuficiencia Renal

Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria

8 FÁRMACOS Y DIÁLISIS RENAL

Autor: Garín Escrivá N.
Revisor: Sablón-González N.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	3
2. DIÁLISIS.....	4
2.1 PRINCIPIOS BÁSICOS SOBRE DIÁLISIS	4
2.2 TÉCNICAS DE DIÁLISIS	5
2.2.1 Hemodiálisis	5
2.2.2 Hemofiltración.....	6
2.2.3 Hemodiafiltración.....	6
2.2.4 Diálisis peritoneal.....	6
3. ACCESOS VASCULARES	6
3.1 FÍSTULA ARTERIOVENOSA INTERNA (FAVI)	7
3.2 INJERTOS Y CATÉTERES PERMANENTES	7
3.3 CATÉTER VENOSO CENTRAL	7
4. ANTICOAGULACIÓN EN HEMODIÁLISIS.....	7
5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y HEMODIÁLISIS.....	8
5.1 CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA.....	8
5.2 FUENTES DE CONSULTA	9
6. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS FRECUENTES EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS	11
6.1 HIPERTENSIÓN.....	11
6.2 ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN	12
6.3 QUELANTES DEL FOSFATO	13
6.4 VITAMINA D, CALCITRIOL Y ANALOGOS DE LA VITAMINA D.....	14
6.5 ERITROPOYETINA Y HIERRO.....	14
6.6 OTROS FÁRMACOS FRECUENTES	15
7. ASPECTOS MÉDICOS ASOCIADOS.....	16
7.1 DIETA	16
7.2 ESTREÑIMIENTO.....	16
7.3 INFECCIONES	16

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 17

1. INTRODUCCIÓN

El sistema excretor realiza una serie de funciones esenciales para el organismo: regulación del volumen de fluidos, homeostasis, secreción de hormonas, excreción de desechos, regulación de la presión arterial, etc. En este punto y con fines didácticos obviaremos momentáneamente algunas funciones, pudiendo decir que básicamente nos sirve para eliminar productos del metabolismo y sustancias tóxicas (urea, creatinina, etc.) y eliminar líquidos mediante la orina.

En algunas ocasiones los riñones no son capaces de filtrar las toxinas y otras sustancias adecuadamente, situación conocida como insuficiencia renal. Esta situación puede ser de carácter agudo o crónico, y se tendrán que abordar de forma diferenciada.

La enfermedad o insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la pérdida progresiva e irreversible del filtrado glomerular, con un aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y/o daño renal, en ambos casos durante al menos 3 meses. La importancia de la IRC radica en su elevada prevalencia en edades avanzadas y su repercusión en la salud. Hasta un 21,3% de los usuarios de atención primaria padecen IRC según el estudio realizado por De Francisco et al (2007).

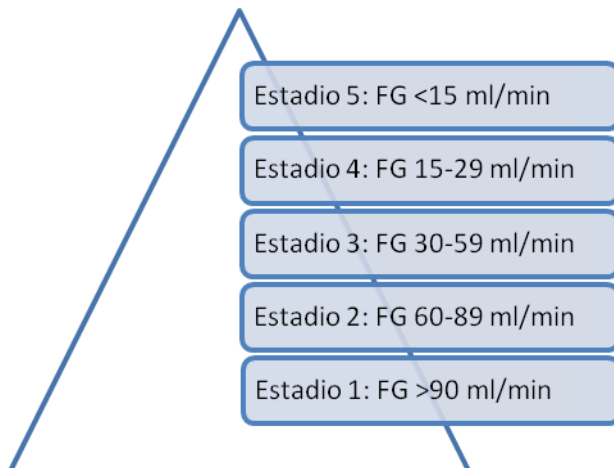
El filtrado glomerular es la herramienta que nos permite clasificar la función renal en normal o deficiente y dentro de esta valorar la gravedad de la misma. El filtrado glomerular es el volumen de sangre depurada de una sustancia al pasar por los riñones en un minuto. A nivel clínico encontramos:

- Fórmulas de estimación. Utilizan parámetros analíticos diversos según la fórmula (albúmina, creatinina plasmática, BUN), sexo de la persona, edad, raza, etc. En muchas ocasiones el laboratorio ya nos proporcionará el valor realizado con este tipo de fórmulas: MDRD-y, MDRD-4, etc. Un caso particular destacable es la fórmula del aclaramiento de creatinina (ClCr) de Cockcroft-Gault, muy utilizada a nivel clínico y sencilla de calcular.

$\text{ClCr (ml/min)} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / (72 \times \text{Cr plasma (mg/dl)})$ corregida $\times 0,85$ para la mujer.

- Aclaramiento de 24 h: En este caso se recoge la orina de 24 h y se utilizan unas fórmulas determinadas: Aclaramiento de Creatinina de 24h, Aclaramiento de Creatinina de 24 h o el Aclaramiento medio.

Según el filtrado podemos encontrarnos diferentes grados de insuficiencia renal (ver figura):



Los estadios 1 y 2 comprenden aquellos fallos renales (hematuria, cilindruria) en los que la filtración glomerular es correcta. Son pacientes normalmente asintomáticos o con síntomas propios de la enfermedad causal (HTA, diabetes, enfermedad cardiovascular, envejecimiento). Llegado el caso de aclaramiento inferior a $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se considera fallo renal y habrá que valorar la indicación del tratamiento renal sustitutivo o trasplante. Habrá síntomas y signos como astenia, anorexia, síndrome anémico, poliuria, nicturia, retención hidrosalina, HTA, acidosis, parestesias, insomnio, prurito, neuropatía periférica, diátesis hemorrágica, pericarditis o encefalopatía urémica (pudiendo llegar al síndrome urémico).

A nivel clínico la IRC se relaciona con incremento de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad. Este riesgo aumenta de forma gradual a medida que se deteriora la función renal. La enfermedad cardiovascular constituye el 45% de las muertes en diálisis y entre el 30-40% de los pacientes renalestrasplantados. Se ha observado una prevalencia aumentada de hipertrofia del ventrículo izquierdo a medida que empeora la función renal, sabiendo que a su vez la hipertrofia del ventrículo izquierdo se asocia a mayor mortalidad. Por otra parte sabemos que el paciente con IRC suele padecer otras comorbilidades que son factor de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, etc.).

La anemia es otra complicación frecuente de los pacientes con aclaramiento inferior a $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. A su vez se relaciona con peor calidad de vida y mayor riesgo de problemas cardiovasculares. Este tipo de anemia suele ser normocítica-normocrómica y es debida al déficit de eritropoyetina (sintetizada principalmente en el riñón). En algunas ocasiones es necesario el uso de factores eritropoyéticos.

La alteración del metabolismo mineral se asocia con problemas esqueléticos, calcificaciones extraesqueléticas y alteraciones bioquímicas. Es típico el desajuste de electrolitos como el calcio, fosfato, etc.

Finalmente cabe destacar el efecto de la IRC en el estado nutricional de etiología multifactorial.

2. DIÁLISIS

2.1 PRINCIPIOS BÁSICOS SOBRE DIÁLISIS

La diálisis es una técnica de depuración extracorpórea que suple la función renal excretora y reguladora de líquidos. Existen diversos tipos de diálisis según la manera de conseguir este efecto. En general podemos decir que tenemos la sangre y otro fluido separados por una membrana, a partir de la cual puede circular agua y pequeños solutos (pero no células, proteínas ni moléculas

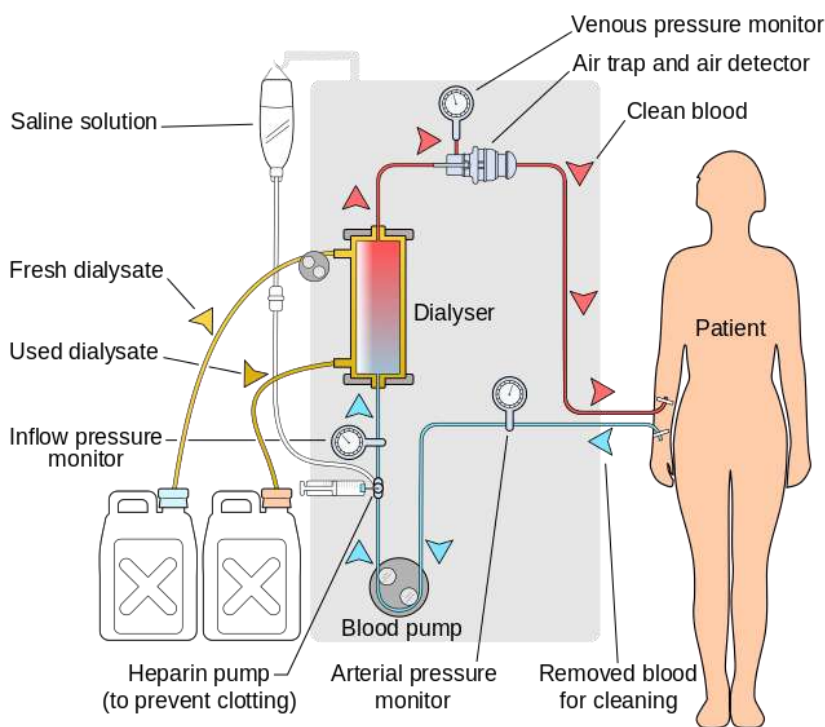
de gran tamaño). Existen cuatro tipos de efectos que se pueden producir a través del contacto con la membrana dependiendo del tipo de diálisis:

- **Difusión:** las moléculas de soluto permeables pasan del líquido con mayor concentración al líquido con menor concentración. La difusión es el mecanismo principal en la hemodiálisis.
- **Convección:** en este caso por gradiente de presión hidrostática (fuerza de presión) se consigue que pasen líquidos y solutos desde la sangre a otro compartimento. Es el caso de la ultrafiltración. Este efecto es secundario en la hemodiálisis.
- **Ósmosis:** En este caso a través de la membrana pasan moléculas de agua, con el fin de igualar concentraciones. Este efecto es importante en la diálisis peritoneal.
- **Adsorción:** Sería la capacidad de que se adhieran moléculas al filtro. Poco importante actualmente.

2.2 TÉCNICAS DE DIÁLISIS

2.2.1 Hemodiálisis

Es la técnica más frecuente con gran diferencia y se basa principalmente en la difusión, es decir, la convección queda reservada a la eliminación del agua retenida en el periodo interdialítico).



En la figura observamos un esquema clásico de hemodiálisis. La sangre sale del organismo y pasa a una bomba (bloodpump) que la conduce al dializador (lugar donde se produce la diálisis). En el dializador la sangre está en contacto con una membrana que de forma externa tiene un líquido de diálisis (dialysate) a través de la cual se produce la difusión y convección. A medida que pasa por este tubo de diálisis la sangre pierde solutos por difusión y finalmente vuelve a la persona "filtrada". El líquido de diálisis tiene que renovarse constantemente para que siga produciéndose la difusión. Por otra parte se utiliza heparina para evitar que la sangre se coagule durante el proceso extracorpóreo.

Actualmente existe un tipo de hemodiálisis con filtros de alta eficiencia que difiere de la clásica en su filtro, por lo que la velocidad del líquido de diálisis puede ser más rápido. La hemodiálisis clásica

es la forma más frecuente de realizar la hemodiálisis y suele ser de 4 horas, usualmente 3-4 días a la semana. En algunas ocasiones se realiza nocturna (8 horas).

2.2.2 Hemofiltración

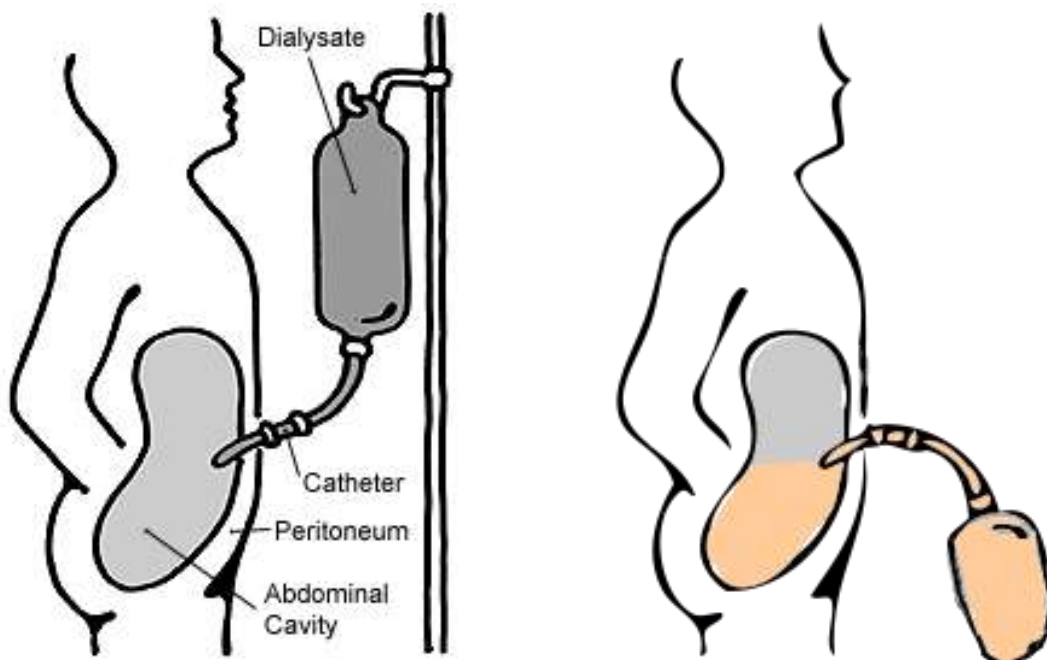
Es una técnica en la que la convección tiene una acción principal. Se suele usar en pacientes agudos hospitalizados en sesiones de 12-24 horas y rara vez en contextos ambulatorios o pacientes estables (HAVC, HVVC).

2.2.3 Hemodiafiltración

Es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración. También queda reservada a pacientes agudos en sesiones continuas de 12-24 horas (HDAVC, HDVVC).

2.2.4 Diálisis peritoneal

Como hemos dicho esta técnica se basa en la osmosis. A nivel de la cavidad peritoneal se introduce un fluido de diálisis estéril, donde la membrana peritoneal actúa de forma semipermeable. El líquido se deja para absorber los líquidos/residuos y posteriormente se desecha.



En la imagen observamos la parte inicial (infusión) y la posterior retirada del líquido típicas de esta técnica.

3. ACCESOS VASCULARES

En los pacientes con hemodiálisis clásica necesitaremos un acceso venoso para poder realizar de forma periódica las sesiones de diálisis.

3.1 FÍSTULA ARTERIOVENOSA INTERNA (FAVI)

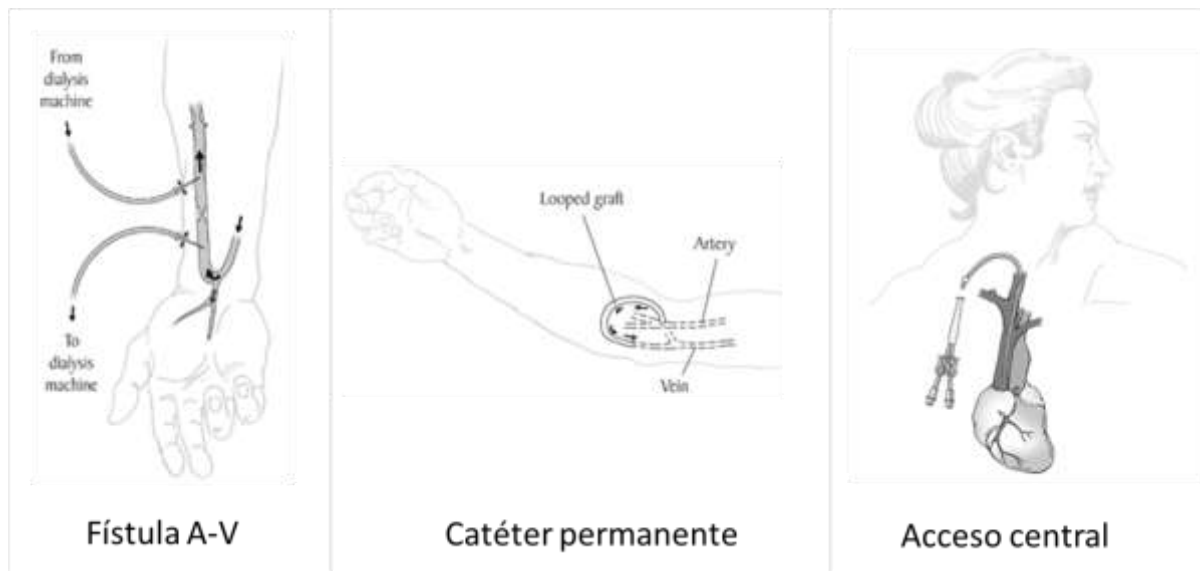
La FAVI es una anastomosis arterio-venosa que necesita una maduración de 2-3 meses hasta poder ser utilizada tras la intervención quirúrgica. Por ello resulta fundamental la planificación.

3.2 INJERTOS Y CATÉTERES PERMANENTES

Presentan mayor número de infecciones comparado con la FAVI y se reservan en los casos que no es posible realizar esta última. Se introduce un catéter que une una arteria como una vena, buscando el mismo efecto que el FAVI.

3.3 CATÉTER VENOSO CENTRAL

En caso de urgencia o pacientes hospitalizados agudos.



En la imagen observamos un esquema de fístula arteriovenosa, catéter permanente y acceso venoso central.

4. ANTICOAGULACIÓN EN HEMODIÁLISIS

Como hemos mencionado anteriormente, en la hemodiálisis la sangre sale del organismo y sufre una serie de procedimientos, que pueden afectar la coagulación de la misma. En general algún tipo de anticoagulación, normalmente heparina, es utilizada para evitar la trombosis en el circuito.

La anticoagulación estándar consiste en una dosis de heparina en forma de bolo al inicio de la diálisis, con una dosis a media diálisis para mantener su efecto. Alternativamente se puede dar un bolo inicial y después una infusión continua para mantener el tiempo de coagulación activado en 200-250 segundos (normal = 90-140 segundos).

Actualmente en España el uso de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular es del 50% para cada una. Varios trabajos indican que la eficacia y seguridad son similares. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una semivida más larga que permite usarlas en dosis única en forma de bolo al inicio de la diálisis (reduciendo la manipulación del paciente). Como inconveniente de esta semivida más larga se prolonga el efecto anticoagulante al finalizar la diálisis hasta 10 horas después de la administración endovenosa. Recordemos también que las heparinas clásicas (no fraccionadas) tienen un precio muy inferior a las de bajo peso molecular.

El uso de heparinas ha de ser muy cuidadoso ya que un error de dosis puede resultar fatal para el paciente. Además, las pautas son complejas y diferentes según el tipo de heparina, y en ocasiones es necesario monitorizar los parámetros de coagulación para valorar su ajuste. Los efectos adversos más importantes de las heparinas son:

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH): relativamente frecuente. Las de tipo I es transitoria. Se da durante las primeras 24-48 horas con un descenso moderado y transitorio de las plaquetas. No obliga a suspender la heparina. La de tipo II es intensa y retardada. Hace necesario retirar las heparinas. En el segundo tipo suele existir reacción cruzada entre la heparina no fraccionada y las de bajo peso molecular, por lo que habrá que usar alternativas: diálisis sin anticoagulante, danaparinoide, citrato en el líquido de diálisis, anticoagulación regional con citrato, inhibidores directos de la trombina, etc. Los catéteres deberán estar sellados con citrato trisódico o urokinasa en vez de heparina.

Dislipemia: la heparina es capaz de desplazar la lipoproteína lipasa de su ubicación tisular por lo que la hidrólisis lipídica se produce en el torrente circulatorio y se elevan los triglicéridos en sangre.

Osteoporosis inducida por heparina: especialmente con el uso prolongado de heparina.

Hemorragias: por su propio mecanismo de acción.

En los pacientes que están en riesgo de sangrado existen alternativas:

Hemodiálisis sin heparina: reservada para pacientes de riesgo por patologías sangrantes o postcirugía (también en algunos pacientes con trombocitopenia). Se requiere tratar previamente el dializador y las líneas de sangre con 2000-5000 unidades de heparina contenidas en un litro de solución salina. Esta solución es eliminada antes de utilizar el dializador para evitar que la heparina llegue al paciente. A continuación se iniciará la diálisis con el mayor flujo de sangre posible con una infusión de suero salino cada 30 minutos para minimizar la hemoconcentración y arrastrar los depósitos de fibrina.

Hemodiálisis con dosis bajas de heparina: el protocolo incluye el uso de 500 unidades de heparina cada 30 minutos para conseguir un tiempo de coagulación activado entre 150-200 segundos.

Otras opciones: anticoagulación regional con protamina reversa, anticoagulación regional con citrato, citrato en el líquido de diálisis y anticoagulación regional con prostaciclina.

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y HEMODIÁLISIS

5.1 CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA

El problema de la hemodiálisis y los fármacos es que podemos perder una cantidad importante de estos últimos durante el proceso y en cambio que se acumulen en el organismo entre las diálisis. Es importante tener en cuenta que el efecto de la diálisis puede ser muy variable según las características individuales de cada fármaco y la técnica utilizada (desde la eliminación total a casi ninguna pérdida). Existen una serie de factores relacionados con el fármaco a tener en cuenta:

- **Peso molecular del fármaco (factor principal)**
 - Las moléculas pequeñas tendrán mayor aclaramiento por difusión

- Las moléculas de gran peso molecular se eliminarán más difícilmente porque depende de la convección. Existe mayor riesgo de efecto rebote al acabar la hemodiálisis.
- **Unión a proteínas plasmáticas**
 - A mayor unión con proteínas menor aclaramiento del fármaco
- **Solubilidad del fármaco en los diferentes compartimentos del organismo:**
 - Fármacos con volumen de distribución superior a 2 L/kg tienen menor concentración en plasma, por eso se produce menos eliminación y más tendencia a un efecto rebote al terminar la hemodiálisis.
 - Fármacos con volumen de distribución inferior se eliminan más fácilmente.
- **Propiedades químicas del fármaco**

Los fármacos con bajo peso molecular, volumen de distribución limitado con buena solubilidad en agua son los que se eliminarán más fácilmente y requerirán dosis adicionales de fármaco tras la hemodiálisis.

El dializador también puede influir en el aclaramiento de fármacos (tipo de superficie, composición de la membrana, velocidad del flujo de dializador, velocidad del flujo de sangre).

La difusión es el mecanismo principal de eliminación de fármacos (especialmente de peso molecular inferior a 1000 Daltons). El fenómeno de difusión se potencia con el máximo gradiente de concentración. El fenómeno de convección puede eliminar fármacos de tamaño superior. Este sería el caso de la hemofiltración, que como hemos dicho es diferente de la hemodiálisis clásica. En el caso de la hemofiltración el aclaramiento del fármaco se puede determinar por el coeficiente de tamizado (S) multiplicado por el ratio de ultrafiltración.

Además de la hemodiálisis clásica, realizada usualmente en cuatro horas, existen formas continuas (12-24 h) entre las que destacan la hemofiltración y hemodiafiltración anteriormente mencionadas (también existe hemodiálisis continua). Existen una gran cantidad de siglas específicas aunque a nivel práctico es importante recordar las siglas “CRRT” del inglés *Continuous Renal Replacement Therapy* ya que es la que encontraremos en libros de referencia. En estos casos se cree que la tasa de filtración glomerular media está alrededor de los 20-30 mL/min aunque el efecto en cada fármaco es variable.

A nivel de diálisis peritoneal la eliminación de fármacos es pequeña, afectando principalmente a las de pequeño peso molecular y reducido volumen de distribución. Al eliminarse gran cantidad de proteínas durante este tipo de diálisis se cree que se eliminaría una mayor proporción de fármaco unido a proteínas comparado con otros tipos de diálisis.

5.2 FUENTES DE CONSULTA

Ante un paciente en concreto es inviable conocer de antemano el ajuste para cada tipo de fármaco según función renal, tipo de filtración, etc., por lo que lo más relevante es saber buscar y valorar si la prescripción es adecuada. Cuando busquemos información habrá que tener en cuenta que muchas ocasiones sólo encontraremos la posología para hemodiálisis clásica (intermitente) y no para hemodiálisis peritoneal o diálisis continua (hemofiltración, hemodiafiltración, etc) por no haber estudios en estas últimas. Además, según la fuente que revisemos vamos a encontrarnos información sobre si se dializa o no, mientras que en otras nos darán recomendaciones de dosis. Algunas fuentes interesantes y accesibles son las siguientes:

5.2.1 Drug Prescribing in Renal Failure (ARONOFF GR, ET AL)

La versión más reciente es la quinta edición (2007), en formato libro, y es una obra de referencia en el ajuste de fármacos según función renal. Para cada fármaco se muestra el ajuste de fármacos según aclaramiento renal y en el caso de hemodiálisis. Encontramos información sobre hemodiálisis intermitente, peritoneal o CRRT (continua) en caso disponible.

Actualmente está disponible la cuarta edición online (ver enlace en bibliografía). Pongamos un ejemplo como la ampicilina. La dosis usual con función renal normal es 2g/250 mg cada 6 h. En aclaramientos inferiores a 10 mL/min, como sería el caso de la hemodiálisis se recomienda la misma dosis pero cada 12-24 horas. Además, en hemodiálisis intermitente recomienda una dosis adicional por la eliminación producida en la misma.

5.2.2 Dialysis of Drugs. Renal Pharmacy Consultants (BAILIE GR ET AL. 2013)

Esta guía se puede consultar online tal como se menciona en la bibliografía. Diferencia entre hemodiálisis clásica, hemodiálisis de alto flujo y diálisis peritoneal, pero no hace referencia a diálisis del tipo continuo (CRRT) o plasmaféresis. En general, como en todas las fuentes, encontramos mayor información referente a la hemodiálisis clásica. Para cada fármaco se indica si se produce un aclaramiento superior o inferior al 30% en la diálisis. En el primer caso se podría considerar administrar una dosis adicional. En esta guía por tanto se muestra si la diálisis tiene un efecto importante clínicamente en formato SÍ/NO, pero no tenemos recomendaciones concretas de dosis.

5.2.3 Dialysis of Drugs. Nephrology Pharmacy Associates (JOHNSON CA ET AL. 2000)

Similar al anterior y un poco más antiguo. Como diferencia podemos destacar la explicación de algunos conceptos básicos obviados en la edición de 2013. Además, esta edición consta con un apartado con los coeficientes de tamizado (sievingcoefficient) comentados anteriormente. Disponible online (enlace en bibliografía).

5.2.4 Agencia Española del Medicamento (AGEMED) y Agencia Europea del Medicamento (EMA)

En la AGEMED y la EMA tenemos disponibles las fichas técnicas de los fármacos autorizados. No siempre, pero en algunas ocasiones, encontramos información específica sobre la posología de los fármacos en hemodiálisis.

5.2.5 DrugInformationHandbook –LexiComp

Es un libro de referencia a nivel general en cuanto a información de fármacos. Se encuentra en formato libro que se actualiza anualmente. En la información sobre dosificación encontramos información sobre hemodiálisis si existe evidencia. La versión online requiere registro.

5.2.6 Micromedex Database

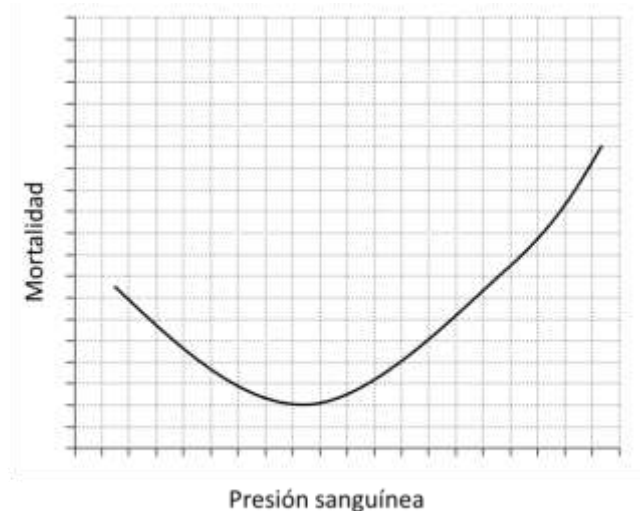
Es una base de datos online que requiere registro. Existe una versión para smartphone tal como se mencionó en los boletines del Pharmaceutical Letter 2013. Sus características son similares a Lexi-Comp, es una base de datos con gran información sobre fármacos y guías clínicas. Al buscar un fármaco en concreto se puede encontrar información sobre la hemodiálisis en caso de haber evidencia disponible.

6. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS FRECUENTES EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS

6.1 HIPERTENSIÓN

La presión elevada es una situación frecuente en los pacientes con fallo renal, afectando alrededor de un 60% de los casos en hemodiálisis. Los pacientes mal controlados pueden tener ganancia de peso excesiva con tensiones elevadas que pueden ser debidas entre otras causas a un control inadecuado del volumen de líquidos. El equipo médico debe intentar el mejor control de la presión sanguínea posible ya que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad.

Los valores de presión sanguínea deseados han sido extrapolados a partir de los valores deseados en población general por lo que harían falta más estudios para acabar de definirlos. El valor "objetivo" para cada paciente debería valorarse individualmente según sus factores de riesgo. Para muchos pacientes se ha sugerido el valor de 140/90 mm HG o inferior (prediálisis) y 130/80 o inferior (postdialisis). Sin embargo hay controversia respecto a los valores muy bajos de presión arterial, en los que también podría haber mayor riesgo de mortalidad (curva en forma de U; ver imagen ejemplo).



El tratamiento de la hipertensión en los pacientes en hemodiálisis incluye: control del estado del volumen de fluidos, ajuste de la frecuencia y duración de la hemodiálisis y medicación antihipertensiva.

La medicación antihipertensiva está indicada en el 25-30% de los pacientes que no consiguen el control mediante un buen balance de volumen de fluidos con la hemodiálisis. Una revisión de Heerspink y cols. (2009) concluyó que el tratamiento farmacológico debería considerarse como rutina para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a estos pacientes. En este artículo se observó que la reducción de la presión sanguínea con antihipertensivos se relacionaba con una reducción de eventos cardiovasculares (RR 0.71, 95% CI 0.55-0.92), mortalidad de cualquier causa (RR 0.80, CI 0.66-0.96) y mortalidad cardiovascular (0.71, CI 0.50-0.99). Algunos fármacos que se pueden utilizar son:

- Bloqueadores de los canales de calcio: son efectivos y seguros en estos pacientes incluso en aquellos con volúmenes expandidos. En ensayos clínicos solo disponemos de un estudio prospectivo aleatorizado con amlodipino, en el que se observó menor mortalidad respecto

a placebo. Son especialmente útiles en casos de hipertrofia ventricular y disfunción diastólica. No requieren dosis suplementaria después de la diálisis en su gran mayoría.

- IECA: son fármacos bien tolerados y efectivos especialmente en insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica y en muchos pacientes después de un infarto agudo de miocardio. Se ha sugerido que los IECA o los ARA2 serían de elección en pacientes con función renal residual para preservarla. Hay disparidad de resultados según los estudios (no beneficio vs beneficio). Como efectos adversos específicos en los pacientes en diálisis cabe destacar la interferencia en la acción de la eritropoyetina (incluso sobre la exógena) y el riesgo de reacción anafiláctica en pacientes que usan el dializador AN69. Muchos de ellos son dializables, aunque por ejemplo fosinopril no lo es.
- Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-2): el perfil de efectos adversos es similar al de los IECA (hiperkalemia y posibles problemas en la eritropoyesis). También se han observado reacciones anafilácticas en pacientes que usan las membranas AN69. No son dializables.
- Beta bloqueantes: especialmente importantes tras un infarto agudo de miocardio (una vez el paciente se estabiliza). Pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica también se benefician de los betas-bloqueantes. La terapia debe iniciarse a dosis muy bajas para minimizar el riesgo de deterioro hemodinámico. Posibles efectos adversos incluyen: depresión del SNC, hiperkalemia, bradicardia y posible exacerbación de la insuficiencia cardíaca. Hay que tener precaución en pacientes que toman un bloqueador de los canales de calcio por su posible efecto sinérgico negativo a nivel cronotrópico e inotrópico. Atenolol y metoprolol son dializables mientras que labetalol y carvedilol no lo son.
- Agonistas simpáticos centrales: metildopa y clonidina son poco usados por sus efectos adversos a nivel de SNC.
- El uso de diuréticos es posible en algunos pacientes en los que se valore su función renal residual. En estos pacientes parece que los diuréticos podrían mejorar la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis (aunque no hay estudios prospectivos). En pacientes anúricos no debería emplearse.

6.2 ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN

Los antiagregantes aspirina y clopidogrel son frecuentes en prevención primaria y en prevención secundaria tras sufrir un ictus o recibir un “stent” después del estrechamiento de un vaso sanguíneo. El tratamiento puede ser durante unos meses o ser crónico según el caso. Estos fármacos son importantes y normalmente deben administrarse, pero tenemos que tener en cuenta que el paciente en hemodiálisis es complejo ya que tiene simultáneamente un mayor riesgo de sangrado y de eventos tromboembólicos. Recientemente un meta-análisis mostró que en pacientes con insuficiencia renal el uso de antiagregantes reducía el riesgo de infarto de miocardio pero a nivel de los pacientes en hemodiálisis el resultado no fue estadísticamente significativo. El uso de nuevos antiagregantes (prasugrel, ticagrelor) ha sido poco estudiado hasta la fecha. Los pacientes en hemodiálisis tienen mayor riesgo de sangrado al usar estos tratamientos pero hace falta más evidencia al respecto.

Además, también tenemos que considerar su uso en la prevención de la trombosis en el acceso vascular (indispensable para la hemodiálisis). Una reciente revisión encontró un posible efecto protector a nivel de fistulas pero no de las prótesis vasculares. Sin embargo clopidogrel podría tener relación con problemas de maduración de la fístula.

Los clínicos tienen que tener en cuenta los riesgos y beneficios de usar antiagregantes y valorar el tratamiento en el contexto del paciente y la falta de evidencia (estudios, guías, etc).

Los anticoagulantes clásicos (acenocumarol, warfarina) y los nuevos anticoagulantes orales se usan para prevenir los eventos tromboembólicos. Una reciente revisión demostró un mayor riesgo de sangrado en los pacientes en hemodiálisis que usaban warfarina. En el uso de anticoagulantes clásicos el control estrecho del INR es vital para reducir el riesgo hemorrágico. A nivel de heparinas de bajo peso molecular puede haber acumulación, por lo que se prefiere evitar de forma crónica o seguir los niveles de anti-factor Xa y modificar el intervalo.

6.3 QUELANTES DEL FOSFATO

El fósforo y el calcio son sustancias íntimamente relacionadas con el metabolismo óseo, aunque también desempeñan otras funciones en el organismo. En los pacientes con insuficiencia renal se produce retención de fósforo incluso desde la enfermedad temprana por disminución de la eliminación renal. En pacientes con hemodiálisis se produce una hiperfosfatemia importante (a pesar de la reducción de la ingesta, la diálisis y una pequeña excreción urinaria en algunos casos), que se ha relacionado con una elevada mortalidad. Los efectos adversos de la hiperfosfatemia son: osteodistrofia renal, calcificaciones de tejidos blandos e hiperparatiroidismo secundario.

Los niveles de fosfato sérico deseados son 3,5 - 5,5 mg/dL (1,13 - 1,78 mmol/L) entre diálisis. El paso inicial es disminuir la ingesta de fosfato oral a 900 mg/día. Posteriormente se iniciará la terapia farmacológica si es necesario (ocurre en la mayoría de los casos). El tratamiento de la hiperfosfatemia se puede hacer con quelantes del fosfato, sustancias que se toman con los alimentos para reducir la absorción del fosfato. Existen varios tipos en el mercado:

- Sales de aluminio: no utilizados por sus efectos adversos a nivel neurológico y riesgo de osteomalacia.
- Sales de calcio: acetato de calcio, carbonato de calcio.
- Carbonato de lantano
- Sevelamero

Todos ellos son efectivos pero no hay consenso sobre cuál de ellos es más apropiado (sales de calcio, lantano o sevelamero).

El uso de las sales de calcio ha ido disminuyendo a causa de los efectos adversos que pueden aparecer por la acumulación de calcio. Normalmente se usan las sales de calcio en pacientes normocalcémicos y pacientes que reciben análogos de la vitamina D por supresión de la hormona paratiroidea. También pueden ser usadas en pacientes con hipocalcemia. Una de las ventajas de las sales de calcio es su coste más reducido.

Entre los quelantes que no usan el calcio existe debate sobre cuál sería el de elección. Sevelamero (hidrocloruro o carbonato) y el carbonato de lantano tienen una eficacia similar en la disminución de los niveles de fosfato pero tenemos más información sobre seguridad a largo plazo de sevelamero, por lo que a nivel clínico parece ser más utilizado inicialmente. Una ventaja del carbonato de lantano es que sólo requiere una dosis diaria.

En caso de que sea insuficiente se sugiere incrementar la eliminación de fosfato en la hemodiálisis. Recordemos que las sales de aluminio no son primera línea, estando indicadas para terapias de hiperfosfatemia severa y durante un periodo corto (4 semanas).

6.4 VITAMINA D, CALCITRIOL Y ANALOGOS DE LA VITAMINA D

Las glándulas paratiroides son 4 glándulas endocrinas situadas muy cerca de las tiroides. Estas glándulas secretan la hormona paratiroidea o parathormona, responsable de la homeostasis del calcio y el fósforo, y de la fisiología del hueso. De forma natural cuando los niveles de calcio en sangre disminuyen o los niveles de fosfato aumentan se activa la secreción de esta hormona por lo que se activan una serie de mecanismos para lograr que aumente el calcio (retención renal de calcio, eliminación renal de fosfato, resorción ósea, absorción intestinal de calcio, incremento de la Vitamina D, etc). En el caso de los pacientes con hemodiálisis se produce un hiperparatiroidismo secundario que si no se corrige puede dar lugar a osteodistrofia y un incremento de la mortalidad.

El manejo del hiperparatiroidismo secundario se basa en tres pilares:

- Quelantes del fosfato: vistos anteriormente, para controlar los niveles de fosfato.
- Calcitriol o análogos de la Vitamina D
- Calcimiméticos.

El punto inicial en el manejo del hiperparatiroidismo secundario es el manejo de la hiperfosfatemia sin causar hipercalcemia. Si tratamos la hiperfosfatemia y la hipocalcemia adecuadamente los niveles de hormona paratiroidea pueden ser aceptables (150 -300 pg/mL) y no haría falta ningún otro tratamiento. Si los niveles son superiores sería necesario el uso de calcitriol (o un análogo de la Vitamina D) o el uso de cinacalcet. La elección de uno u otro se basa en los niveles de calcio y fosfato.

- Si los niveles de calcio y fosfato están ambos por encima de los niveles deseados se recomienda usar cinacalcet ya que este disminuye los dos minerales en sangre. En casos de niveles de calcio elevados y fosfato por debajo de 5,5 mg/dL también se iniciaría cinacalcet.
- Si los niveles de calcio son bajos y el fosfato está en niveles deseados se recomienda un análogo de la vitamina D o calcitriol. En este caso el uso de cinacalcet todavía disminuiría más los niveles de calcio. No existe evidencia sobre la superioridad de la vía endovenosa frente a la oral, aunque la vía endovenosa de forma clásica ha sido la más usada.

Dada la complejidad de este asunto recomendamos revisar las guías y documentos más recientes en caso de duda (Uptodate, KDIGO guidelines, etc).

6.5 ERITROPOYETINA Y HIERRO

La eritropoyetina es una hormona que induce la producción de eritrocitos en la médula ósea. La eritropoyetina se sintetiza en el organismo a nivel del riñón. La insuficiencia renal está asociada con la anemia, especialmente en los casos más graves. En el caso de los pacientes con diálisis, alrededor del 90% presentan anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. Las implicaciones clínicas de la anemia en estos pacientes son: problemas cognitivos, fatiga, debilidad, problemas cardíacos y otros signos y síntomas. Se ha asociado también un riesgo más elevado de morbilidad y mortalidad debido a la enfermedad cardíaca y el ictus.

Las opciones terapéuticas en estos casos son:

- Transfusiones: Son efectivas aumentando los niveles de hemoglobina aunque pueden tener complicaciones asociadas (riesgo de infección, problemas de hipersensibilidad, sobrecarga de hierro, sobrecarga de volumen, etc.).
- Andrógenos: Muy poco utilizadas desde la aparición de las eritropoyetinas.

- **Eritropoyetinas:** Se utilizan eritropoyetinas humanas recombinadas o derivados (ej: glicosilada)

El uso de eritropoyetinas se debe entender en el contexto de las guías que sigamos. En general se considera necesario el uso de eritropoyetinas en estos pacientes cuando la hemoglobina está por debajo de 10 g/dL. Con la evidencia disponible se cree que los niveles deseados de hemoglobina estarían situados entre 10-12 g/dL ya que más elevados podría suponer un incremento de los efectos adversos. En los pacientes con historial de ictus o cáncer son una excepción y se valorará su uso en casos excepcionales y con precaución.

Antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetinas se debe valorar el estatus del hierro. Si existiera una deficiencia de hierro tendría que ser corregida inicialmente y después, si es necesario, iniciar el tratamiento con eritropoyetinas. Sea cual sea el caso, una vez iniciado el tratamiento con eritropoyetina habrá que mantener los depósitos de hierro para asegurar una correcta eritropoyesis, por lo que en la mayoría de casos se recomienda el uso de hierro.

Tanto la vía endovenosa como subcutánea pueden ser utilizadas. Un tipo concreto de eritropoyetina (Eprex®) sólo tiene indicada la vía subcutánea. A nivel práctico encontraremos muchos casos en los que se usará la vía endovenosa a dosis de 3 veces por semana, empezando por dosis bajas que se podrán aumentar en caso necesario. Debemos tener en cuenta que la posología es diferente según el tipo de eritropoyetina y la vía de administración (ej: darbepoetina se administra de forma más espaciada).

Recordemos que el uso de estos fármacos puede ir acompañados de efectos adversos: hipertensión, eventos cardiovasculares, aplasia de células rojas, artralgia, etc. Además, existe un grupo de pacientes con hiporespuesta que puede estar provocada por varios motivos (bajos niveles de hierro, hemoglobinopatías, uso de IECAs, problemas hematológicos, etc).

6.6 OTROS FÁRMACOS FRECUENTES

6.6.1 Bicarbonato de sodio

En ocasiones se utiliza antes de empezar la diálisis para controlar el equilibrio ácido-base.

6.6.2 Alopurinol

Este fármaco se utiliza de forma crónica en la gota (acumulación ácido úrico). La diálisis por si misma ya puede ayudar a esta condición por si misma. Hay un riesgo incrementado de efectos adversos por alopurinol por la acumulación de su metabolito. En caso de reagudización de la gota se puede utilizar colchicina, pero hay que ajustar muy bien la dosis por sus graves efectos adversos cardíacos y musculares.

6.6.3 Analgésicos

Algunos analgésicos se metabolizan a nivel hepático, por lo que no es necesario ajuste. Por esta razón se recomienda paracetamol. En otros habrá que ser muy cuidadosos con las dosis. A nivel de analgésicos opioides habrá que ajustar según las recomendaciones, en general habrá que evitar dosis repetidas. Algunos fármacos de otras familias que a veces se usan por su efecto analgésico (como los antidepresivos tricíclicos) se tendrán que usar con precaución por el riesgo de efectos adversos.

6.6.4 Antibióticos

La mayoría de antibióticos necesitan ajuste de dosis. Además, algunos de ellos tienen un estrecho margen terapéutico y es recomendable la realización de niveles en contexto hospitalario (vancomicina, amikacina, gentamicina, etc). Hay que tener en cuenta que las dosis de carga serán las mismas que en el resto de casos pero las dosis de mantenimiento en general estarán más espaciadas y tendrán en cuenta la realización de hemodiálisis (en algunas ocasiones es necesario añadir una dosis después de la hemodiálisis). La absorción intestinal puede disminuir al administrarse con quelantes del fósforo o antiácidos.

7. ASPECTOS MÉDICOS ASOCIADOS

7.1 DIETA

La dieta debe controlarse de forma estricta. Se recomienda consumir 35 kcal/kg de peso corporal (puede variar según edad y paciente). La ingesta de sodio se limita a 2g, la de potasio a 60 mEq y la de P a 800-1000 mg. Los líquidos deben controlarse también estrechamente: 1-1,5 L/día (se observa el aumento de peso entre sesiones de diálisis para valorarlo). Los requerimientos proteicos son 1-1,2 g/kg/día en hemodiálisis y 1,25-1,5 g/kg/día en diálisis peritoneal.

7.2 ESTREÑIMIENTO

Aunque es una complicación menor es frecuente y problemática. En este caso la distensión intestinal puede interferir con el drenaje en la diálisis peritoneal. Muchos pacientes necesitan aumentadores del volumen fecal (psyllium) o laxantes osmóticos (sorbitol). Se deben evitar los laxantes con magnesio o fosfato.

7.3 INFECCIONES

Debido al contacto con el medio interno y la manipulación periódica necesaria para realizar la hemodiálisis hay un riesgo superior de sufrir infecciones. Los pacientes con fístula A-V o injerto tienen que ser examinados regularmente, pudiendo detectar dolor local, enrojecimiento o calor en caso de infección. En algunas ocasiones puede haber fiebre sin síntomas locales. En el caso de la diálisis peritoneal existe riesgo de peritonitis, con dolor abdominal pero con fiebre generalmente ausente.

NOTA DEL AUTOR: Las figuras presentadas en este boletín han sido creadas explícitamente para el mismo o han sido tomadas de WikimediaCommons en enero de 2014.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz B et al. Cliniguía: actualización de diagnóstico y terapéutica. EviScience publicaciones. España. 2012.
2. Enfermedad renal crónica (ERC) del adulto. Guías de práctica clínica Fisterra. Fecha de última revisión 27/11/2011.
3. Manual 12 de Octubre. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Cadenillas CG. *Capítulo 60. Enfermedad renal crónica*. 7ª Edición. Versión online.
4. McMillan JI. Manual Merck Pro. Aspectos médicos de la terapia de sustitución renal a largo plazo. Fecha de última revisión: noviembre 2012.
5. De Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EUROCAP. *Nefrología*. 2007;27(3):300-12.
6. Sellarés VL. Nefrología al día – V. Hemodiálisis. Principios físicos: definiciones y conceptos. Sociedad Española de Nefrología 2011.
7. Universidad de Lleida. Unidad de Docencia Virtual. Módulo 2 – Técnicas en el tratamiento sustitutivo renal.
8. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Accesos vasculares para hemodiálisis. Disponible en: <http://www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/nefrologia/dialisis/montseserarols.pdf>
9. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Hemodiálisis: Conceptos, seguimiento del paciente durante la diálisis. Cuidados. Disponible en: <http://www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/nefrologia/dialisis/goyadelcampo.pdf>
10. Oliver MJ. Arteriovenous fistulas and grafts for chronic hemodialysis Access. Uptodate. Fecha de última revision: noviembre 2013.
11. Herrero J. Nefrología al día: Hemodiálisis. Anticoagulación en Hemodiálisis. Sociedad española de nefrología. Doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2910.
12. Kovalik EC. Hemodialysis anticoagulation. Uptodate. Fecha de última revision: noviembre 2013.
13. Inrig JK. Drug Dosing in Dialysis Patients. ASN Dialysis Advisory Group. The American Society of Nephrology. Available at: <http://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/dialysis/DrugDosingInrig.pdf>
14. Aronoff GR et al. Drug Prescribing in Renal Failure. American College of Physicians; 5 edition (31 July 2007).
15. Aronoff GR et al. Drug Prescribing in Renal Failure. American College of Physicians; 4 edition (31 July 1999). Versión online: <http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/>
16. Bailie GR et al. 2013 Dialysis of Drugs. Renal Pharmacy Consultants, LLC. 2013. Versión online: <http://renalpharmacyconsultants.com/assets/2013dodbooklet.pdf>
17. Johnson CA et al. 2000 Dialysis of Drugs. Nephrology Pharmacy Associates. Versión online: http://www.medonline.com.br/med_ed/med9/drogas%20e%20rim.pdf
18. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook: 2013-2014. Lexi-Comp. 22nd Edition. 2013.
19. micromedex.com [página web en Internet]. Micromedex ©2013 Truven Health Analytics Inc. Disponible en: <http://www.micromedex.com>
20. Díaz-Caneja GC, Silva-Castro MM, Bermúdez-Tamayo C, Jiménez-Pernett J. Aplicaciones móviles sobre información farmacoterapéutica. Información científico-sanitaria de apoyo a la toma de decisiones clínicas sobre farmacoterapia. *Pharm Letter* 2013; Lib. XV; nº16: 145-152. Disponible en: <http://www.dicaf.es>
21. Queen Elizabeth Hospital Birmingham. Common Medication for People Receiving Haemodialysis. National Health System. 2013. Disponible en: <http://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/PiCommonMedsHaemodialysis.pdf>

22. Henrich WL, Mailloux LU. Hypertension in dialysis patients. Uptodate. Fecha de última revision: noviembre 2013.
23. Heerspink HJ et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373(9668):1009.
24. Haag-Weber M. The impact of residual diuresis on survival. Nephrol Dial Transplant (2008) 0: 1–3.
25. Fourtounas and Panagiotou. Oral Antiplatelet Agents in Dialysis Patients: Friends or Foes? General Med 2013, 1:3
26. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. Am J Kidney Dis. 2007 Sep;50(3):433-40.
27. Montenegro J. Quelantes del fósforo (P) en diálisis: eficacia y coste. Soluciones de diálisis peritoneal. Nefrología (2008) Supl. 5, 53-57
28. Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease (evitando determinados alimentos, bebidas de cola, etc). Uptodate. Fecha de la última actualización: noviembre 2013.
29. Bover J et al. Nuevas estrategias terapéuticas para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (I): nuevos conceptos, nuevos tratamientos. Nefrología 2005 Vol 25 suppl 2. 100-108.
30. Quarles LD. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. Uptodate. Fecha de última revision: noviembre 2013.
31. Cabrera L et al. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. Inf Ter Sist Nac Salud 2009; 33:3-9
32. Berns JS. Use of iron preparations in hemodialysis patients. Uptodate. Fecha de última revision: noviembre 2013.
33. López JM et al. Nefrología al día: Anemia en Diálisis. Sociedad Española de Nefrología. 2011.
34. Krause RS. Dialysis Complications of Chronic Renal Failure. Medscape medicine. Fecha última revision: abril 2013. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1918879-overview#aw2aab6b5>