

por el virus varicela-zóster y en su ficha técnica se considera que la neurotoxicidad es un acontecimiento extraordinariamente raro. Sin embargo, nosotros hemos observado tres episodios similares al descrito por Quiñones et al. en enfermos tratados con hemodiálisis, que recibieron tratamiento con aciclovir-valaciclovir por herpes zóster metamérico.

Caso 1. Mujer de 61 años tratada con aciclovir oral a dosis de 800 mg/12 horas. Tras la tercera dosis presentó una reacción psicótica con alucinaciones visuales y disartria. Se suspendió el antiviral, con recuperación completa del cuadro psiquiátrico en 3 días.

Caso 2. Varón de 66 años que recibió tratamiento con valaciclovir oral (500 mg/12 h). Tras la segunda dosis presentó disartria y disminución de conciencia. Ante la posibilidad de tratarse de una encefalitis herpética, se cambió el tratamiento a aciclovir i.v. a dosis de 400 mg/día, sin respuesta evidente. El nivel de conciencia mejoraba tras cada sesión de hemodiálisis y empeoraba a continuación. Ante la sospecha de neurotoxicidad por el antiviral, se redujo la dosis de aciclovir a 200 mg/día y se realizó hemodiálisis diaria, con mejoría progresiva y recuperación total del enfermo al noveno día.

Caso 3. Mujer de 83 años tratada con valaciclovir a dosis de 1 g/12 h por indicación de su médico de Atención Primaria. Tras la tercera dosis comenzó con disartria. Se suspendió el valaciclovir y se realizó hemodiálisis diaria durante tres días, con recuperación total del trastorno del habla.

La última enferma recibió una dosis alta de valaciclovir, pero en los otros dos casos la dosificación de aciclovir y valaciclovir estuvo ajustada al grado de insuficiencia renal. Hay discordancias sobre si existe relación entre toxicidad y niveles plasmáticos del fármaco: algunos autores afirman que hay mayor riesgo de toxicidad con niveles superiores a 20 micromoles por litro², aunque otros alegan no haber encontrado sintomatología en pacientes con niveles por encima de

30, por lo que no es posible establecer un rango terapéutico seguro³. Además, en nuestros tres casos fue muy llamativa la precocidad de instauración del cuadro neurológico: en todos ellos apareció al segundo día de tratamiento tras la segunda o tercera dosis oral, lo que indica más bien un fenómeno de idiosincrasia que de acumulación del fármaco.

La hemodiálisis reduce eficazmente las concentraciones de aciclovir y de sus metabolitos⁴. Es el tratamiento más eficaz para su neurotoxicidad y constituye una importante herramienta para realizar el diagnóstico diferencial entre la neurotoxicidad por aciclovir y la encefalitis vírica^{2,5}.

La aparición de alteraciones neurológicas o psiquiátricas debe tenerse en cuenta en estos enfermos para evitar confusiones diagnósticas, tal como sucedió en nuestro caso n.º 2 y en el caso descrito por Quiñones et al.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Quiñones Ortiz L, Suárez Laurés A, Pobes Martínez A, de la Torre M, Torres Lacalle A, Forascepi Roza R. Alerta ante medicación inesperada en hemodiálisis. *Nefrología* 2011;31:611-2.
2. Gómez Campderá F, Verde E, Vozmediano MC, Valderrábano F. More about acyclovir neurotoxicity in patients on haemodialysis. *Nephron* 1998;78:228-9.
3. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz RF. Acyclovir-induced neurotoxicity: Concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 1993;94:212-5.
4. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-41.
5. Peces R, de la Torre M, Alcázar R. Acyclovir-associated encephalopathy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:752.

Gloria Ruiz-Roso, Antonio Gomis, Milagros Fernández-Lucas, Martha Díaz-Domínguez, José L. Teruel-Briones, Carlos Quereda

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia: Gloria Ruiz-Roso
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
glo_rl@hotmail.com

Estimación de la tasa de filtración glomerular para el ajuste posológico de los fármacos. Reina la confusión

Nefrología 2012;32(1):115-7

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Dec.11235

Sr. Director:

Dos hechos recientes nos han animado a escribir esta carta.

Primero. Hace unos 2 ó 3 años que los laboratorios de bioquímica de nuestro entorno, siguiendo las recomendaciones de la National Kidney Foundation¹, informan de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mediante la ecuación MDRD-IDMS (anteriormente MDRD), además del valor de creatinina aislado.

Todavía en octubre de 2011 observamos que:

- La constante de la fórmula MDRD-IDMS utilizada por algunos laboratorios de bioquímica es 186, cuando debería ser 175, ya que la determinación del valor de creatinina en suero está estandarizada mediante IDMS.
- Algunos laboratorios presentan los resultados de MDRD-IDMS como ml/min en vez de ml/min/1,73 m², lo que puede impulsar a asumir una medida como absoluta, siendo ésta relativa a la superficie corporal del individuo, con potenciales consecuencias en el ajuste de dosis de fármacos.

Segundo. La aparición de una nueva fórmula, CKD-EPI, para la estimación de la

tasa de filtración glomerular (TFG)², que, si bien parece mejorar los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS, probablemente añadirá todavía más confusión a la hora de elegir una u otra ecuación para el ajuste posológico de medicamentos.

Además, recientemente se ha publicado un artículo en esta revista en el que se comparan las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI en una población española³ y queremos remarcar lo que a nuestro parecer es una errata en la tabla 1, donde se describen las fórmulas utilizadas para el cálculo del CKD-EPI: en el caso de los hombres con creatinina > 80 micromoles/litro, se divide ésta por 0,7, y creemos que debería ser por 0,9.

Por todo ello, nos gustaría hacer la siguiente reflexión:

Desde la década de los años ochenta hasta fechas recientes, la TFG se ha estimado usando la fórmula que Cockcroft y Gault (CG) publicaron en el año 1976⁴. El resultado obtenido con esta ecuación (realmente una estimación del aclaramiento de creatinina) se utilizaba para valorar la función renal y para ajustar las dosis de los fármacos que así lo requerían. En este sentido, queremos recalcar que el valor que obtenemos con esta fórmula es absoluto, es decir, que tiene en cuenta el tamaño del individuo (ya que incluye el peso entre sus variables) y ofrece el resultado en ml/min (en individuos que se alejan mucho de la superficie corporal media se

recomienda usar el peso ideal en vez del peso real).

En el año 1999, 23 años después de la publicación de CG, Levey publicó una nueva fórmula para estimar la TFG conocida como MDRD⁵. Poco después, en el año 2002, las K/DOQI proponen utilizar dicha fórmula para detectar y catalogar antes la enfermedad renal crónica facilitando el acceso de los enfermos en un estadio más temprano de la enfermedad a los servicios de nefrología¹. Esta fórmula ofrece el resultado como un dato relativo a la superficie corporal (ml/min/1,73 m²), como ocurre en el caso de las recientemente mejoradas fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI^{6,2}. Es decir, al ofrecer un resultado relativo a 1,73 m², sólo necesita las variables edad, sexo, creatinina en suero y raza. El uso de esta fórmula ha sido recomendado por sociedades como la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)⁷.

No obstante, y aunque el uso generalizado de esta estimación por MDRD parece apropiado para catalogar a los individuos en uno u otro grado de enfermedad renal crónica, plantea ciertos problemas a la hora de ajustar las dosis de los fármacos, especialmente si se toma el valor informado por los laboratorios como si fuera el valor absoluto.

Si nos atenemos a los resultados relativos (ml/min/1,73 m²) del MDRD, MDRD-IDMS o CKD-EPI (que son los resultados ofrecidos por los laboratorios de bio-

química), las personas con una superficie corporal > 1,73 m² tendrán un valor de TFGe absoluto mayor. De esta forma podríamos incurrir en una infradosificación. En el caso de que la superficie del individuo sea inferior a 1,73 m², la TFGe absoluta será menor, por lo que podríamos sobredosificar (tabla 1 y tabla 2).

Por otro lado, la dosis requerida de un determinado fármaco puede variar de forma sustancial en función de la ecuación utilizada en la estimación de la TFG, pudiendo llegar a tener repercusión clínica⁸. En este sentido, la mayoría de las recomendaciones de ajuste de dosis publicadas aconsejan una u otra dosis y/o intervalo de los fármacos en función de la ecuación de Cockcroft y Gault, habiendo muy pocos ejemplos de recomendaciones en función de MDRD⁹. Dos ejemplos recientes de las agencias reguladoras basan su recomendación en la fórmula de CG:

- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), por recomendación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) modifica la ficha técnica de Pradaxa® (dabigatrán) y emite una nota informativa con fecha 27 de octubre de 2011 recordando la importancia de controlar la función renal antes y durante el tratamiento con este nuevo fármaco: «Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min)»¹⁰.
- La Food and Drug Administration (FDA), en su nota de seguridad del 1 de septiembre de 2011, anuncia que modifica la ficha técnica y recuerda que «Reclast está contraindicado en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 35 ml/min»¹¹.

La guía de la FDA para la industria simplemente cita las ecuaciones de CG y MDRD como las más comúnmente utilizadas.

No obstante, existe disparidad entre los expertos sobre cuál debería ser la ecuación a utilizar en el caso de ajuste de do-

Tabla 1. Recomendación de ajuste de dosis de dabigatrán según la tasa de filtración glomerular estimada por diferentes fórmulas

Fórmula utilizada para estimar la TFG	Resultado	Unidades	Recomendación según ficha técnica
Cockcroft-Gault	31,3	ml/min	Indicado
MDRD-4v	28,6	ml/min/1,73 m ²	Contraindicado
MDRD-4v corregido por superficie corporal	35,1	ml/min	Indicado
CKD-EPI	26,3	ml/min/1,73 m ²	Contraindicado

Varón de 85 años de raza blanca, 180 cm de altura y 90 kg de peso, con creatinina en suero de 2,2 mg/dl. Superficie corporal estimada de 2,1 m². TFG: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2. Recomendación de ajuste de dosis de daptomicina según la tasa de filtración glomerular estimada por diferentes fórmulas

Fórmula utilizada para estimar la TFG	Resultado	Unidades	Recomendación según ficha técnica
Cockcroft-Gault	21,6	ml/min	/48 h
MDRD-4v	33	ml/min/1,73 m ²	/24 h
MDRD-4v corregido por superficie corporal	27,5	ml/min	/48 h
CKD-EPI	31,5	ml/min/1,73 m ²	/24 h

Mujer de 85 años de raza blanca, 150 cm de altura y 50 kg de peso, con creatinina en suero de 1,5 mg/dl. Superficie corporal estimada de 1,4 m².

TFG: tasa de filtración glomerular.

sis en insuficiencia renal. Algunos abogan por ceñirse a la ecuación recomendada por el fabricante, especialmente en pacientes ancianos¹², mientras que otros^{13,14} estiman que la ecuación MDRD y la CG son perfectamente intercambiables.

En resumen, y como regla general, nos parece razonable utilizar la ecuación recomendada por el fabricante (mayoritariamente CG). Si no se recomienda ninguna en concreto, se debería elegir aquella que estime la TFG de forma más fiable para la población considerada.

Eso sí: independientemente de la ecuación utilizada, no se debe perder de vista que el ajuste de fármacos debe hacerse con valores de estimaciones de TFG absolutos especialmente en caso de pacientes con valores de superficie corporal alejados de 1,73 m².

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, et al., for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
3. Montañés R, Bover J, Oliver A, Ballarín JA,

Gracia S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010;30(2):185-94.

4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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(6):461-70.
6. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53(4):766-72.
7. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26:658-65.
8. Denetclaw TH, Oshima N, Dowling TC. Dofetilide dose calculation errors in elderly associated with use of the modification of diet in renal disease equation. *The Ann Pharmacother* 2011;45:e44.
9. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ. Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):776-786.
10. Nota informativa de la AEMPS, del 27 de octubre de 2011, sobre dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Available at: <http://www.aemps.gob.es/informa/notas>

nformativos/medicamentos/usoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm. [Accessed: Oct/31/2011].

11. Comunicado de la FDA, del 1 de septiembre de 2011, sobre la seguridad de los medicamentos: Nueva contraindicación y advertencia actualizada sobre el deterioro renal causado por Reclast (ácido zoledrónico). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm#ref>. [Accessed: Oct/31/2011].
12. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Semeraro R, D'Andrea F, Gigante M, et al. Agreement between equations estimating glomerular filtration rate in elderly nursing home residents and in hospitalised patients: implications for drug dosing. *Age and Ageing* 2011;40:583-9.
13. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al., on behalf of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
14. Jones G. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev* 2011;32:81-8.

Javier Peral-Aguirreitia¹,

Unax Lertxundi-Etxebarria²,

Ramon Saracho-Rotaeche³,

Sira Iturrizaga-Correcher⁴,

M. José Martínez-Bengoechea⁵

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao, Vizcaya.

²Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia.

Hospital Psiquiátrico de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava.

³Servicio de Nefrología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz, Álava.

⁴Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Álava.

⁵Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao, Vizcaya.

Correspondencia: Javier Peral-Aguirreitia

Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital Galdakao-Usansolo.

Barrio Labeaga s/n, 48960 Galdakao, Vizcaya.

javier.peralaguirreitia@osakidetza.net

javier.peralaguirreitia@gmail.com