

Uso de quimioterapia en la insuficiencia renal

Dres. Patricia Banchemo*, Lyber Saldombide†

Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

Resumen

La indicación de quimioterapia en pacientes con deterioro de la función renal plantea dificultades al oncólogo médico. Contribuye a esto la incorporación de nuevos fármacos citotóxicos, el estrecho margen terapéutico de la quimioterapia y la frecuente subvaloración de los mecanismos de absorción, transporte y eliminación de los fármacos.

Es necesario realizar ajuste de la posología cuando el índice de filtración glomerular es inferior a 50 ml/minuto y para aquellos fármacos antineoplásicos con eliminación predominantemente renal.

El objetivo de esta presentación es revisar la información sobre el uso de quimioterapia en pacientes neoplásicos con deterioro de la función renal.

Se revisa el tema en sus aspectos clínicos y farmacocinéticos.

Palabras clave: INSUFICIENCIA RENAL.
AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.

Importancia del tema

Con el deterioro de la función renal ocurre acumulación de fármacos cuya principal vía de eliminación es la excreción renal. Para ajustar su posología, se debe conocer la función renal y cuánto contribuye ésta en la eliminación total del fármaco⁽¹⁾.

Si bien en la prescripción de citostáticos a pacientes con insuficiencia renal deben seguirse ciertos principios generales (tabla 1), el estrecho margen terapéutico de estos fármacos obliga a hacer consideraciones especiales.

Alteraciones farmacocinéticas en la insuficiencia renal

Si bien la insuficiencia renal puede afectar todos los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), las alteraciones en la eliminación son las que tienen mayor trascendencia. Cuando la excreción renal es la vía principal de eliminación de un fármaco y sus metabolitos, el deterioro de la función renal conduce a una acumulación del medicamento con el consiguiente riesgo de toxicidad⁽²⁾.

La excreción renal de un fármaco y sus metabolitos activos es el principal proceso afectado en la uremia. Cuando el fármaco y sus metabolitos son eliminados fundamentalmente por filtración glomerular, su clearance descendiendo en función directa de la reducción del filtrado glomerular, lo que prolonga su vida media y aumenta el riesgo de toxicidad. La magnitud del descenso depende de la reducción del clearance y de la fracción que el clearance renal representa del clearance total⁽¹⁾. La secreción tubular de fármacos también descendiendo a medida que disminuye el clearance de creatinina^(1,2).

Ajuste de dosis en insuficiencia renal

El ajuste de la posología debe tener en cuenta factores

* Oncóloga. Prof. Adjunta Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Ex Residente Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

† Internista. Oncólogo. Asistente Servicio de Oncología Clínica. Ex Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Dirección: Hospital de Clínicas, planta baja. Avda Italia s/n. Montevideo CP 11600. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Lyber Saldombide
Adolfo Berro 1203. CP 11 700. Montevideo

Email: lybersal@adinet.com.uy

Recibido: 13/2/04.

Aceptado: 16/4/04.

Tabla 1. Prescripción de fármacos en IRC: principios generales

- Indicación clara y precisa.
- Seleccionar fármacos con perfil de seguridad bien conocido y vida media breve.
- Preferir fármacos cuya eliminación no sea renal.
- Al usar fármacos de eliminación renal, ajustar dosis en función del IFG.
- Monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar la dosis. Si está indicado, monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco.
- En IR severa utilizar la vía parenteral con el fin de minimizar las alteraciones en la absorción intestinal.
- Evitar la asociación de medicamentos con el fin de disminuir el riesgo de interacciones.
- Evitar los fármacos nefrotóxicos o que causen retención hidrosalina.

IRC: insuficiencia renal crónica, IR: insuficiencia renal, IFG: índice de filtración glomerular

Tabla 2. Fármacos que requieren ajuste de dosis en la insuficiencia renal

Bleomicina
Capecitabine
Carboplatino
Ciclofosfamida
Cisplatino
Etoposido
Ifosfamida
Metotrexate
Mitomicina C
Topotecan

Tabla 3. Fármacos que no requieren ajuste de dosis en la insuficiencia renal

Adriamicina
Docetaxel
5 Fluoracilo
Mitoxantrona
Paclitaxel
Vinblastina
Vincristina
Vinorelbina

dependientes del fármaco y del paciente⁽³⁾:

Fármaco: los fármacos que requieren ajuste son aquellos en que la excreción renal es su mecanismo principal de eliminación. Cuando el fármaco se elimina fundamentalmente por metabolismo hepático y excreción biliar no deberá ajustarse (tablas 2 y 3).

Paciente: la función renal será el determinante del ajuste. Se debe considerar el ajuste de dosis siempre que el índice de filtración glomerular (IFG) sea menor a 50 ml/minuto.

Para realizar el ajuste de dosis de un fármaco es necesario disponer de los siguientes datos^(4,5):

- Dosificación normal del fármaco acorde a edad, peso o superficie corporal.
- Fracción del fármaco eliminado sin cambios o como metabolito activo por excreción renal (en ausencia de falla renal o hepática).
- Función renal, expresada como fracción de la función renal normal. La función renal en el momento considerado (numerador de la fracción) se estima con el cálculo del clearance de creatinina.

El clearance renal de la creatinina (CLcr) es una medida cercana al índice de filtración glomerular. La creatininemia es útil para estimar el IFG cuando la función renal se mantiene estable. En cambio, cuando existe variación en la función renal, la creatininemia no es útil y debe medirse el clearance de creatinina.

El CLcr se puede estimar a través de la creatinina sérica (fórmula de Cockcroft-Gault)⁽⁶⁾.

$$CLcr = \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso corporal})}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

(multiplicar por 0,85 en el sexo femenino)

Esta fórmula puede utilizarse cuando los individuos tengan adecuada masa corporal para edad, peso y altura, ya que la masa corporal es la principal fuente de creatinina.

Dado que la creatinina sérica refleja la masa muscular además de la función renal, puede sobrestimar la función en pacientes que no tienen adecuada masa corporal, conduciendo a acumulación de fármacos y mayor toxicidad a pesar de una posología adecuada⁽⁴⁾.

Si existe oliguria, se ignora la creatininemia y se toma el clearance de creatinina como menor a 5 ml/minuto.

Si bien existen varios métodos para adaptar la posología en la insuficiencia renal, el de elección para los citostáticos es la reducción de dosis⁽³⁾:

Para los fármacos que se eliminan en forma completa por vía renal la fórmula empleada es⁽³⁾:

$$\text{Dosis en IR} = \text{dosis habitual} \times \frac{CLcr \text{ paciente}}{CLcr \text{ fisiológico}}$$

(CLcr fisiológico = 120 ml/minuto)

Si hay otro mecanismo que participa en la eliminación del fármaco en su forma activa, hay que introducir un factor de corrección que tiene en cuenta la fracción que se elimina por el riñón; y la fórmula utilizada es⁽³⁾:

$$\text{Dosis en IR} = \text{dosis normal} \times \frac{1}{F[(\text{CLcr paciente}-1)/\text{CLcr fisiológico}]+1}$$

(F es la fracción de fármaco que se elimina normalmente en forma activa por el riñón)

$$\text{Si F es desconocida} = \frac{\text{vida media normal}}{\text{vida media en la IR}}$$

Estas ecuaciones son útiles en el cálculo de dosis bajo ciertas condiciones⁽⁴⁾:

- La función renal alterada es constante, lo que se asume en la IRC y no así en IRA.
- Si la fracción excretada sin cambios por el riñón es menor a 33% y los metabolitos son inactivos no se necesita ajustar la dosis, independientemente de la función renal.
- Si la función del riñón es de 67% o más de lo normal, no se necesita realizar cambios en las dosis.

Consideraciones especiales en pacientes en diálisis

Los métodos de sustitución de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración continua) afectan la eliminación de fármacos en función de diversos factores⁽¹⁾:

- Del fármaco: peso molecular, liposolubilidad, grado de unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución.
- Del procedimiento: composición química y superficie de la membrana de diálisis, flujo de los líquidos de diálisis.

Es fundamental conocer cómo se comportan los medicamentos durante estos procedimientos. Los medicamentos se eliminan principalmente por difusión, en relación inversa a la raíz cuadrada de su peso molecular. Los fármacos con un peso molecular menor de 500 Dalton se hemodializan con facilidad. Su aclaramiento mejora con el aumento de los flujos de sangre y del líquido de diálisis, así como con el uso de membranas más permeables^(1,2).

Algunos fármacos se pierden en cantidad suficiente por hemodiálisis como para requerir suplementos luego del procedimiento. No se dispone de datos precisos para todos los fármacos acerca de la necesidad de suplemento posdiálisis ni de la cantidad de fármaco adicional a administrar⁽¹⁾ (tabla 3, columna HD).

La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis para eliminar los fármacos del organismo y la información disponible al respecto es menor⁽²⁾.

Fármacos que requieren ajuste de posología en la insuficiencia renal

Cisplatino

Clásicamente se ha contraindicado cuando el clearance de creatinina es inferior a 50 ml/minuto⁽⁷⁾.

Dado que no se ha demostrado una eficacia equivalente entre el cisplatino y otros derivados del platino en tumores altamente curables, se han conducido estudios que evalúan su administración en insuficiencia renal moderada a severa, introduciendo la hemodiálisis para incrementar su clearance.

Para pacientes con tumores testiculares se evaluó el tratamiento con cisplatino-etopósido con reducción de dosis y hemodiálisis el día de la quimioterapia con una

Tabla 4. Ajuste de dosis en la insuficiencia renal

Fármaco	F* (%)	% dosis cuando el CLcr es > 50 ml/minuto	% dosis cuando el CLcr es 10-50 ml/minuto	% dosis cuando el CLcr es < 10 ml/minuto	Suplemento pos HD
Bleomicina	60	100	75	50	No
Carboplatino	50-75	100	50	25	%dosis
Cidofosfamida	10-15	100	100	75	%dosis
Cisplatino	27-45	100	Evitar	Evitar	S
Etoposido	20-60	100	75	50	No
Ifosfamida	15	100	100	75	SD
Metotrexate	80-90	100	50	Evitar	%dosis
Mitomicina C	SD	100	100	75	SD
Topotecan	40	75	50	25	SD

* F: cantidad de fármaco que se excreta por vía renal sin cambios, expresada como porcentaje de la dosis administrada para los pacientes con función renal normal. CLcr: clearance renal de la creatinina; SD: sin datos

toxicidad hematológica aceptable⁽⁸⁾.

La administración de cisplatino-paclitaxel a una paciente en hemodiálisis crónica portadora de cáncer de ovario con hemodiálisis 30 minutos después de finalizada la infusión de cisplatino, se acompañó de una mayor toxicidad hematológica manteniendo la eficacia. La utilización de esta combinación es factible siempre que se administre el cisplatino a dosis reducidas (50%), se instale precozmente la hemodiálisis y se monitorice estrechamente la toxicidad⁽⁹⁾.

Carboplatino

Análogo del cisplatino con menor nefro, oto y neurotoxicidad, pero con mayor toxicidad medular. La trombocitopenia es su toxicidad limitante y la función renal influye en su severidad.

Debe ajustarse la dosis cuando el clearance de creatinina es inferior a 60 ml/minuto según la ecuación de Calvert⁽¹⁰⁾: $Dosis (mg) = ABC \times (IFG + 25)$

Esta ecuación permite seleccionar la dosis de carboplatino que producirá una trombocitopenia esperable tomando en cuenta el clearance de creatinina (IFG).

El área bajo la curva (ABC) por alcanzar debe estar entre 5-7 mg/ml/minuto para que la toxicidad sea aceptable. Este dato es extraído de la curva de concentración de carboplatino en plasma, en función del tiempo.

Pocos estudios se han hecho sobre la farmacocinética del carboplatino en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis, usando dosis habituales. Con el inicio de la hemodiálisis 30 minutos después de la administración del carboplatino, se obtienen patrones de excreción similares a los pacientes con función renal normal⁽¹¹⁾. La diálisis peritoneal no remueve el carboplatino de la circulación⁽¹²⁾.

El carboplatino puede ser administrado con seguridad en pacientes con falla renal en hemodiálisis; con el inicio de la diálisis a los 30 minutos de terminada la infusión y un área bajo la curva de 6 mg/ml/minuto.

Metotrexate

Debe utilizarse con extrema precaución en la insuficiencia renal. Su acumulación en cavidades serosas y la liberación a partir de ellas, obliga a prolongar el rescate con ácido folínico⁽¹³⁾.

La mayor parte de los autores recomienda evitar su uso con clearance de creatinina menor de 10 ml/minuto. Sin embargo, un estudio realizado en un paciente en hemodiálisis evidencia que podría administrarse sin una toxicidad desmedida^(14,15). Para ello se deben utilizar dosis bajas de metotrexate (6-12 mg/m² semanal) instalando la hemodiálisis entre 15 y 18 horas luego de la administración del mismo. Es recomendable el monitoreo frecuente de la concentración plasmática, al igual que el suplemento con ácido folínico hasta que las concentraciones sean menores a 0,1 micromoles/litro.

Topotecan

Su peso molecular del orden de 421 D y su hidrosolubilidad le permiten el pasaje por las membranas de hemodiálisis. La mayor parte del fármaco circula libre (79%) por lo que una gran fracción del mismo está disponible para remover.

Basada en los estudios de O' Reilly, la recomendación es reducir la dosis en la insuficiencia renal⁽¹⁶⁾.

La hemodiálisis es un efectivo sistema de depuración para el topotecan, y debería considerarse para situaciones como sobredosis y severa falla renal⁽¹⁷⁾. Esto se logra comenzando la hemodiálisis con el inicio de la infusión. Puede observarse un efecto rebote del fármaco poshemodiálisis, lo que se explicaría por su extensa unión a los componentes tisulares desde donde pasaría más tarde a la circulación⁽¹⁷⁾.

Ciclofosfamida-ifosfamida

Los limitados datos disponibles a partir de la ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal, sugieren que la ifosfamida también debería ajustarse. La hemodiálisis es efectiva en remover la ciclofosfamida, la ifosfamida y sus metabolitos en insuficiencia renal. Es depurada con hemodiálisis en un rango de $86,7 \pm 0,5\%$ ⁽¹⁸⁾.

No existen datos suficientes para evaluar el efecto de la diálisis peritoneal en su depuración.

Capecitabine

El clearance de 5 fluoracilo (5Fu) y de su precursor 5 fluorodeoxiuridina (5Fudr) no se modifica en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30-80 ml/minuto).

El capecitabine es una prodroga oral del 5Fu; su perfil de seguridad es francamente desfavorable cuando el CLcr es menor de 30 ml/minuto, por lo que se desaconseja su utilización⁽¹⁹⁾.

Datos de eficacia y seguridad de capecitabine, en pacientes con CLcr entre 30-50 ml/minuto, mostraron que la incidencia de efectos adversos grado 3-4 fue superior. En base a esta información se recomienda reducir en 25% la dosis inicial de capecitabine en estos pacientes. No se ha demostrado que esta reducción de dosis comprometa la eficacia del tratamiento⁽²⁰⁾.

Bleomicina

En el ajuste de dosis de bleomicina en pacientes con deterioro de la función renal, los reportes no son coincidentes.

Los estudios de Broughton y colaboradores sostienen que la eliminación está disminuida y la toxicidad aumentada en la insuficiencia renal, con especial énfasis en las infusiones prolongadas del fármaco⁽²¹⁾.

Los restantes estudios sugieren que con CLcr entre 25-35 ml/minuto, no sería necesario reducir la dosis de bleomicina. Cuando la falla renal es más severa se aconseja reducir la dosis o fraccionar la dosis semanal en dos tomas a media semana⁽²²⁾.

Gemcitabine

No se dispone de información acerca de su comportamiento farmacocinético en presencia de insuficiencia renal severa. Sin embargo, dada su eliminación predominantemente renal, se recomienda emplear con precaución en esta situación⁽²³⁾.

Etoposido

Su vida media es de 6-8 horas en pacientes con función renal normal, se prolonga en la insuficiencia renal. En consecuencia, se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal en función del clearance de creatinina⁽²⁴⁾.

Summary

Chemotherapy prescription in patients with renal impairment function is a challenge to oncologists due to new cytotoxic drugs, chemotherapy's boundaries and the frequent overvaluation of absorption, transmutation and drug release.

Posology adjustment is needed when glomerular filtration is lower than 50 ml/min and for antineoplastic drugs with primary renal excretion.

The aim of the paper is to review literature about chemotherapy in neoplastic patients with renal failure.

Résumé

L'indication de chimiothérapie chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal n'est pas une décision facile pour l'oncologue. Les nouvelles drogues cytotoxiques, l'étroite marge thérapeutique de la chimio et les mécanismes d'absorption des médicaments y contribuent. Lorsque l'indice de filtration glomérulaire est de moins de 50 ml/min, il faut en ajuster les doses ainsi que pour les anti-neoplasiques.

Le but de cette présentation est de faire une révision de l'utilisation de la chimiothérapie chez des patients néoplasiques ayant un dysfonctionnement de la fonction rénale.

Bibliografía

1. **Aronoff G, Berns J, Brier M, Golper T, Morrison G, Singer I, et al.** Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. 4th ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1999: 175 p.
2. **Tabernero J.** Empleo de fármacos en la insuficiencia renal. In: Sellares V, Torres A, Hernández D, Ayus J. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt, 1998: 1061-77.
3. **Valsecia M, Malgor L.** Utilización de fármacos en insuficiencia renal. http://med.unne.edu.ar/posgrado/farmacologia/temas_farma/volumen5/11_rinion.pdf [consulta: 08/07/02].
4. **Rowland M.** Renal function impairment. In: Rowland M, Tozer T. Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 230-45.
5. **Tamargo J.** Uso de medicamentos en la insuficiencia renal. In: Rodés Teixidor J, Guardia J. Medicina Interna. Barcelona: Masson, 1997: 2434-40.
6. **Lott R, Hayton W.** Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Drug Intell Clin Pharm* 1978; 12: 140-50.
7. **Grochow L.** Covalent DNA-binding drugs. In: Perry M. The Chemotherapy Source Book. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 293-343.
8. **Kamizuru M, Iwata H, Terada T, Kato S, Yoshihara H.** Chemotherapy in hemodialysis patient with metastatic testicular cancer; pharmacokinetics of etoposide and cisplatin. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2000; 91(7-8): 599-603.
9. **Tomita M, Kurata H, Aoki Y, Tanaka K, Kazama JJ.** Pharmacokinetics of paclitaxel and cisplatin in a hemodialysis patient with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001; 12(5): 485-7.
10. **Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al.** Carboplatin dosage: prospective evaluation of a single formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1748-56.
11. **Yanagawa H, Takishita, Y, Bando H, Sumitani H, Okada S.** Carboplatin-based chemotherapy in patients undergoing hemodialysis. *Anticancer Res* 1996; 16(1): 533-46.
12. **English MW, Lowis SP, Peng B, Boddy A, Newell DR, Price L, et al.** Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin and etoposide during peritoneal dialysis and haemodialysis. *Br J Cancer* 1996; 73(6): 776-80.
13. **Gutheil J, Kearns C.** Antimetabolites. In: Perry M. The Chemotherapy Source Book. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 317-43.
14. **Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, DuBose TD Jr, Jaffe N, Madden T.** Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(6): 846-54.
15. **Thomson AH, Daly M, Knepl J, Harden P, Symonds P.** Methotrexate removal during haemodialysis in a patient with advanced laryngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38(6): 566-70.
16. **O'Reilly S, Rowinsky EK, Slichenmyer W, Donehower RC, Forastiere AA, Ettinger DS, et al.** Phase I and pharmacologic study of topotecan in patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 1996; 14(12): 3062-73.
17. **Herrington JD, Figueroa JA, Kirstein MN, Zamboni WC, Stewart CF.** Effect of hemodialysis on topotecan disposition in a patient with severe renal dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47(1): 89-93.
18. **Carlson L, Goren MP, Bush DA, Griener JC, Quigley R, Tkaczewski I, et al.** Toxicity, pharmacokinetics, and in vitro hemodialysis clearance of ifosfamide and metabolites in an anephric pediatric patient with Wilms' tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41(2): 140-6.
19. **ROCHE.** Xeloda (Capecitabine); Product monograph. Basel: Roche, 1998: 40 p.
20. **Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al.** First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13(4): 566-75.
21. **Crooke ST, Comis RI, Einhorn LH, Strong JE, Broughton A, Prestayko AW.** Studies on the clinical pharmacology of bleomycin. *Recent Results Cancer Res* 1978; 63: 219-29.
22. **Powis G.** Effect of human renal and hepatic disease on the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Cancer Treat Rev* 1982; 9(2): 85-124.
23. **Eli Lilly Company.** Gemzar® (gemcitabine HCl) for injection (prescribing information). www.pi.lilly.com/gemzar.pdf . [consulta: 04/09/03]
24. **Donehower R, Rowinsky E.** DNA Topoisomerase Inhibitors. In: Perry M. The Chemotherapy Source Book. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 434-45.