

## REVISIONES TERAPÉUTICAS

**Disminución del filtrado glomerular y consumo de benzodiacepinas e hipnóticos en Atención Primaria. Programa de detección y acción.****M<sup>a</sup> del Mar Contell Giner<sup>1</sup>, Carmen Tejero Catalá<sup>2</sup>, Antonio Sisternas Martínez<sup>2</sup>, Pilar Cano Molina<sup>1</sup>, Vicente Palop Larrea<sup>3</sup>.**

1. MIR de MFyC del CSI Carlet (Valencia).
2. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del CSI Carlet (Valencia).
3. Director médico del Departamento de La Ribera (Valencia)

Correspondencia: María del Mar Contell Giner. mcontell@hospital-ribera.com

Citar como: Contell Giner M, Tejero Catalá C, Sisternas Martínez A, Cano Molina P, Palop Larrea V. Disminución del filtrado glomerular y consumo de benzodiacepinas e hipnóticos en Atención Primaria. Programa de detección y acción. fml. 2016; 20(1):6p

Recibido el 17/12/2015  
Aceptado el 17/12/2015  
Publicado el 16/03/2016*Palabras clave (MeSH): insuficiencia renal oculta, desprescripción, ansiolíticos, hipnóticos***Resumen****Objetivo:** describir el uso de ansiolíticos e hipnóticos (A/H) en pacientes con filtrado glomerular (FG) < 60ml/h, adecuar el plan terapéutico del paciente a su FG, e informarle de los posibles efectos secundarios.**Diseño:** estudio descriptivo poblacional.**Participantes:** pacientes mayores de 18 años de dos consultas de atención primaria (AP) de Carlet (Valencia) con FG < 60ml/h entre 2011-2012. Se excluyeron quienes no firmaron el consentimiento informado.**Intervenciones:** tras revisar las prescripciones de A/H de cada paciente, FG y comorbilidades, establecimos tres estrategias de mejora posibles: no intervención si dosis adecuada a FG, o retirada-sustitución en el resto de casos.**Método y variables:** mediante el software IBM SPSS Statistics v.19 se obtuvieron distribuciones de frecuencias absolutas-relativas de las variables cualitativas (toma de A/H, género, estadio de enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipemia, obesidad, insuficiencia renal oculta [IRO]) y medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas (FG y edad).**Resultados:** el 57.5% de pacientes tenían prescrito algún A/H. En el 63% de casos la dosis había sido ajustada previamente de forma adecuada al FG. En el resto (26.1%) se procedió a la retirada (21%) o sustitución (5%) del fármaco.**Conclusiones:** el entorno de la AP, es el idóneo para modificar pautas farmacológicas potencialmente nefrotóxicas en función del FG de cada paciente. Para ello, es necesario conocer los fármacos con metabolismo renal y proporcionar información al paciente sobre sus posibles efectos secundarios. Debemos tener siempre presente la posibilidad de la existencia de IRO y su repercusión en la prescripción.**Datos de interés:** a) importancia del filtrado glomerular y la insuficiencia renal crónica; b) ¿se tiene en cuenta el filtrado glomerular a la hora de prescribir?; c) relevancia del conocimiento por parte del profesional de la salud y del paciente de los fármacos nefrotóxicos y sus potenciales efectos secundarios, y d) revisión periódica del tratamiento de nuestros pacientes como estrategia de mejora para evitar posible toxicidad renal.

## Introducción

El médico de familia, para conseguir el efecto terapéutico deseado sin secundarismos ni toxicidades farmacológicas, necesita individualizar la prescripción de fármacos en relación con las particularidades de cada paciente. Entre las características más importantes del paciente que condicionan a una respuesta farmacológica adecuada, está la función renal. En los pacientes con alteración de la función renal hay una disminución del FG que conlleva una disminución de la eliminación del fármaco, aumentando su concentración en sangre y su semivida biológica. Todo ello aumenta el riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM), las cuales en ocasiones pueden ser graves. Posologías habitualmente bien toleradas en presencia de riñones normofuncionantes, pueden originar manifestaciones tóxicas en pacientes con insuficiencia renal (IR). No obstante, estas situaciones no sólo afectan a pacientes con IR establecida, sino también a pacientes con alteraciones renales propias de la edad o subclínicas, con tratamientos prolongados. Cabe mencionar la insuficiencia renal oculta (IRO), que consiste en la presencia de una función renal reducida con creatinina normal.

La IR establecida junto con la presencia de otras comorbilidades se traduce en una reducción en la calidad de vida y en una alta frecuencia de aparición de sintomatología, como dolor (de etiología multifactorial en la mayoría de los casos), insomnio, ansiedad y depresión (1). Los ansiolíticos e hipnóticos son frecuentemente utilizados para tratar algunos de estos síntomas. Pero el uso concomitante de estos fármacos junto con otros puede aumentar potencialmente el riesgo de efectos secundarios (2).

Aunque es bien conocida la eficacia y seguridad de los ansiolíticos e hipnóticos, sobre todo en relación a casos de sobredosis, todavía existe controversia en la relación entre el uso de éstos fármacos y la mortalidad no secundaria a sobredosis (3). La asociación entre enfermedad renal crónica y mortalidad en pacientes que toman dichos fármacos puede ser considerada plausible dada la afectación existente en su aclaramiento renal (3). Además, no existen suficientes recomendaciones respecto al uso de ansiolíticos e hipnóticos en IR crónica (4).

Por estos motivos, se ha planteado este estudio para valorar cuál es la utilización de ansiolíticos e hipnóticos en nuestros pacientes con IR crónica, si procede o no la prescripción y su consecuencia en relación al FG. Los objetivos de nuestro estudio son: a) describir el uso de ansiolíticos e hipnóticos en pacientes con filtrado glomerular (calculado según MDRM-4) por debajo de 60ml/h en dos consultas de AP; b) adecuar el plan terapéutico del paciente, en concreto la necesidad o no del uso de estos fármacos, en función de su indicación y su filtrado glomerular, y c) ampliar los conocimientos sobre

aquellos fármacos que están contraindicados en situaciones de FG bajo, tanto en los pacientes como en los profesionales de la salud.

## Material y método

Tras revisar exhaustivamente los ansiolíticos e hipnóticos prescritos por los facultativos responsables de dos consultas de atención primaria, y reevaluar sus indicaciones, se establecieron cinco posibles conductas a seguir: 1) retirar el fármaco nefrotóxico si se consideró inapropiada la indicación inicial o se vio resuelto el problema de salud que generó la prescripción; 2) sustituirlo por otro fármaco con el mismo o similar efecto terapéutico pero sin efectos nefrotóxicos; 3) ajustar la dosis del fármaco en función del FG detectado; 4) no intervenir si el fármaco ya estaba ajustado en el momento de la prescripción de forma adecuada al FG, y 5) no intervenir si el fármaco había sido retirado previamente. Tras cualquiera de las cinco intervenciones realizadas se dio información por escrito sobre los fármacos nefrotóxicos a evitar, involucrando al paciente, al familiar o cuidador principal en la toma de decisiones. Se planteó un estudio descriptivo transversal.

*Criterios de inclusión:* se incluyeron a los pacientes (hombres y mujeres) mayores de 18 años pertenecientes a dos consultas de atención primaria en el Centro de Salud Integrado (CSI) de Carlet, Valencia, que tenían una analítica realizada y registrada en los últimos 2 años (del 1/1/2011 al 31/12/2012) y que su FG estaba por debajo de 60 ml/h. Tras informarles del propósito del estudio, la lectura y aceptación del consentimiento informado, el paciente fue incluido.

*Criterios de exclusión:* se excluyeron aquellos pacientes con los que no se pudo contactar o que no firmaron la hoja de consentimiento informado. En todos los pacientes, participaran o no en el estudio, se adecuaron los tratamientos para evitar o al menos disminuir la nefrotoxicidad.

*Captación de pacientes:* la unidad central del laboratorio del departamento proporcionó el listado de pacientes con FG por debajo de 60 ml/h. A continuación, se citó a los pacientes telefónicamente.

*Fuentes de información:* se valoró la información sobre tratamientos (de los dos últimos años) que proporciona la hoja terapéutica GAIA. Se completó dicha información mediante la entrevista con los pacientes. Se solicitó a éstos información sobre toda la medicación que tomaran (automedicación, médicos privados y especialidades hospitalarias)

*Variables del estudio:* a) identificación nominal de ansiolíticos e hipnóticos según revisión bibliográfica: se incluyeron automedicaciones, prescripciones de médicos privados, prescripciones de médicos especialistas en MFyC, así como de médicos de urgencias y de otras especialidades hospitalarias; b) definición de IRC:  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , o

presencia de lesión renal (albuminuria, hematuria, o alteraciones estructurales), durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses. Se obtuvieron datos de FG mediante estimación por MDRD-4 y de la creatinina sérica, especificando las fechas de las determinaciones analíticas. Se valoró la presencia de insuficiencia renal oculta.

Los problemas de salud y factores de riesgo concomitantes y modificables que deterioren la función renal: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, insuficiencia renal crónica conocida y obesidad.

El paciente se estratificó según la edad y género, pacientes con IRO y disminución del FG. La función renal se estratificó según: a) disminución leve del FG (60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>); b) disminución moderada del FG (30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>); c) disminución severa del FG (15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), y d) fallo renal o diálisis (FG < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

**Búsqueda de estudios relevantes:** se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos bibliográficas Medline, Cochrane y UpToDate de los últimos cinco años, en inglés y español, usando los términos, benzodiacepinas, hipnóticos, insuficiencia renal/enfermedad renal crónica, y efectos adversos. Se modificaron los criterios de búsqueda hasta que todos los artículos de relevancia fueron incluidos.

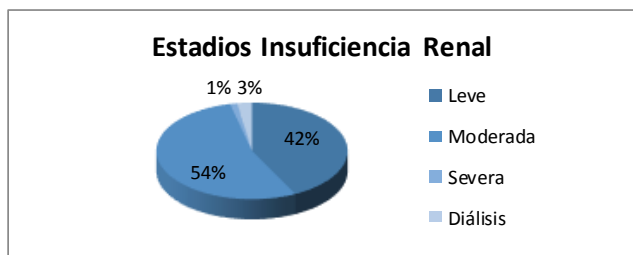
**Análisis estadístico:** Se realizó un estudio descriptivo poblacional para evaluar el porcentaje de pacientes con tratamiento inadecuado en función de su FG. Se incluyeron en el análisis descriptivo a todos los pacientes que cumplían los criterios de selección, detallando los pacientes que se eliminaron del análisis, así como el motivo por el que habían sido excluidos. Se hizo un descriptivo general de las variables incluidas en el estudio.

Se presentaron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo). Para la realización del análisis utilizamos el software IBM SPSS Statistics v.19.

## Resultados

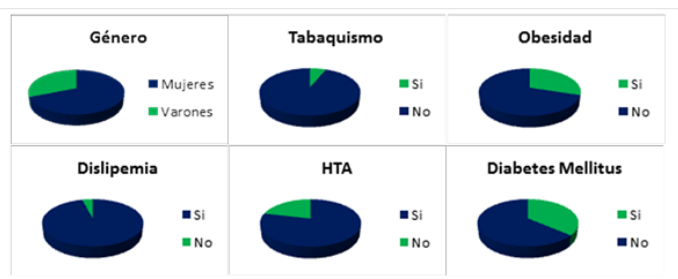
La media de edad de los pacientes incluidos en este estudio es de 76,84 +/- 7,75 años. En la tabla 1 se pueden ver las características de la muestra estudiada. La mayoría de los casos estudiados eran mujeres (68,8%). En un 35% de los casos la IRC estaba ya diagnosticada, y se objetivó la presencia de IR oculta en el 66,3%. Respecto a los estadios de IRC, tal y como se representa en la figura 1, un 42,5% de los casos presentaban IR leve, un 53,8% padecían IR moderada, un 1,2% IR severa, y un 2,5% de los pacientes estaban en diálisis.

TABLA 1: Análisis por subgrupos según factores de riesgo asociados a IR			
	Media	Desviación típica	
<b>Edad</b>	76,84	7,75	
<b>FG medio</b>	55,66	14,96	
		N (valor absoluto)	% (porcentaje)
<b>Sexo</b>			
	Mujeres	55	68,8
	Varones	25	31,2
<b>Insuficiencia renal oculta</b>			
	Si	53	66,3
	No	27	33,7
<b>IRC diagnosticada previamente</b>			
	Si	28	35
	No	52	65
<b>Estadio IR</b>			
	Leve	34	42,5
	Moderada	43	53,8
	Severa	1	1,2
	En diálisis	2	2,5
<b>Tabaquismo</b>			
	Si	5	6,2
	No	75	93,8
<b>Obesidad</b>			
	Si	24	30
	No	56	70
<b>Dislipemia</b>			
	Si	61	76,2
	No	19	23,8
<b>HTA</b>			
	Si	63	78,7
	No	17	21,3
<b>Diabetes Mellitus</b>			
	Si	29	36,3
	No	51	63,7



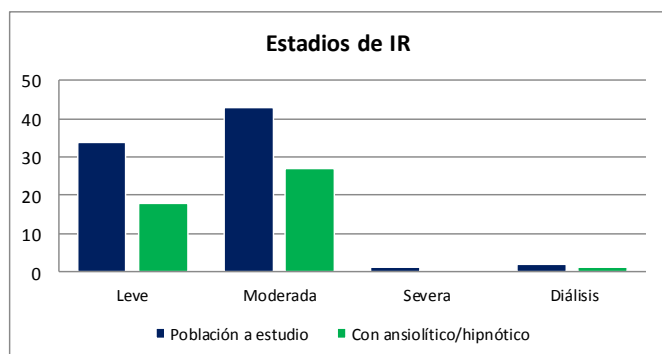
**Figura 1.** Estadios de insuficiencia renal.

Respecto a los factores de riesgo asociados a insuficiencia renal; la inmensa mayoría de los pacientes no presentaban tabaquismo como factor de riesgo (93,8%). Un 30% de los casos estaban diagnosticados de obesidad y alrededor de un 80% de los pacientes eran hipertensos y con dislipemia. Sólo en un 36,3% de los casos los pacientes eran diabéticos. (Figura 2).



**Figura 2.** Factores de riesgo asociados a IR.

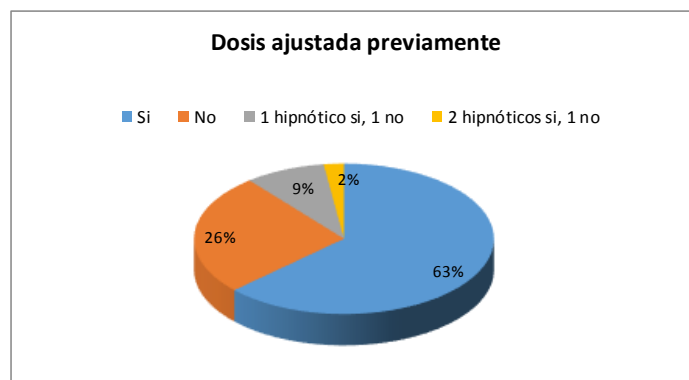
A continuación, se presentan los datos relacionados con la prescripción de ansiolíticos e hipnóticos. Observamos que el 57,5% del total de los pacientes tenían prescrito algún tipo de estos fármacos. Llama la atención que el 80,4% de ellos eran mujeres. En un 28,3% de los pacientes ya existía registrado el diagnóstico de IRC previo al inicio del estudio. Destaca que el 78,3% presentaban IR oculta. El FG medio detectado en los pacientes con al menos uno de estos fármacos prescrito es de  $57,3 \pm 14,17$ , similar al FG medio obtenido en los pacientes sin ansiolíticos e/o hipnóticos ( $55,6 \pm 14,96$ ). Los estadios de IR de los pacientes con prescripción de al menos un ansiolítico y/o hipnótico se detallan a continuación, comparándolos con los estadios observados en la población a estudio. (Figura 3).



**Figura 3.** Comparación de los estadios en IR entre la población a estudio y subgrupo con prescripción de ansiolítico/hipnótico.

El 93,5% de los pacientes con algún tipo de ansiolítico y/o hipnótico prescrito eran no fumadores. Al igual que en el estudio de la población general, la mayoría eran hipertensos (80,4%) y con dislipemia asociada (76,1%). Sólo un 28,3% de los pacientes tenían obesidad como factor de riesgo asociado. Un 32,6% de los pacientes eran diabéticos. De los 80 pacientes estudiados, se realizó la intervención médica en 46 de ellos (57,5%) (pacientes que tenían alguno de estos fármacos prescrito). Sin embargo, de los 46 pacientes que tomaban ansiolíticos y/o hipnóticos, 10 ya no estaban tomando ninguno de ellos en el momento de la intervención (21,7%), a pesar de estar registrada la prescripción. Pese a la prescripción del 57,5% de ansiolíticos e hipnóticos en pacientes con FG alterado, en 29 pacientes (63%) la prescripción ya se hizo adecuada al FG. En 12 pacientes (26,1%) la dosis del hipnótico no había sido ajustada previamente, realizándose en éstos la intervención oportuna.

En 5 pacientes (11%) tenían prescrito más de un hipnótico (dos o tres hipnóticos), por lo que fueron necesarias varias intervenciones. De éstos, cuatro de ellos (9%) tomaban dos hipnóticos (uno estaba ajustado y otro no: de los no ajustados, 2 fueron retirados, 1 sustituido y en el otro no se intervino) y tan sólo un paciente (2%) tomaba tres hipnóticos (de los cuales dos estaban ajustados y en el otro no se intervino) (Figura 4 y tabla 2).



**Figura 4.** Relación de ansiolíticos/hipnóticos cuya dosis había sido ajustada adecuadamente al FG del paciente previo a la intervención médica.

En los 12 pacientes que no tenían la dosis de ansiolítico y/o hipnótico ajustada para su FG, la conducta a seguir fue: a) en 2 pacientes el fármaco prescrito fue retirado (4,3%); b) en ningún caso se realizó ajuste de dosis según el FG, por considerar más oportuno otro tipo de intervención (como pueda ser retirada o sustitución), y c) en los 10 pacientes restantes la intervención fue "no intervenir".

**Tabla 2. Descripción detallada de las intervenciones realizadas**

<b>29 pacientes con prescripción adecuada previamente al FG.</b>	
<b>12 pacientes con prescripción no adecuada previamente al FG</b>	En 2 pacientes se retiró el fármaco.  En 10 pacientes no se intervino*
<b>5 pacientes con más de una intervención realizada</b>	En 2 pacientes un hipnótico se retiró, el otro había sido ajustado previamente.  En 1 paciente un hipnótico se sustituyó, el otro había sido ajustado previamente.  En 1 paciente un hipnótico ya había sido ajustado previamente, con el otro no se intervino.  En 1 paciente con tres hipnóticos, dos habían sido ajustados previamente y en el otro no se intervino.
<b>TOTAL = 46 pacientes</b>	

\*Los 10 pacientes ya no estaban tomando ninguno de los fármacos en el momento de la intervención, a pesar de mantenerse la prescripción activa en hoja GAIA.

## Conclusiones

Atendiendo a una publicación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (23) que expone el aumento en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos en los últimos 14 años, se explica que más de la mitad de pacientes con FG < 60 ml/h tomaran ansiolíticos y/o hipnóticos. Si bien es cierto que el 63% de ellos tenían las dosis ajustadas al FG. Esto explicaría también que no existan diferencias significativas en el FG medio entre el subgrupo sin ansiolíticos/hipnótico y el subgrupo con ansiolítico/hipnótico.

El 78.3% de los pacientes presentaban IRO lo que demuestra la importancia de determinar el FG como método para evaluar la función renal. En nuestro caso, cuando el médico de familia tiene la necesidad de intervenir para adecuar el tratamiento, se

considera que la mejor estrategia en comparación con la sustitución a favor de otro fármaco, es la retirada, pues se evitan así la producción de posibles efectos secundarios.

En enfermos con disminución del FG, es imprescindible la máxima adecuación de todos los fármacos teniendo en cuenta además el resto de sus comorbilidades. Se hace necesario que los médicos seamos excelentes prescriptores identificando los pacientes con FG alterado y en ellos evitar, retirar o sustituir los fármacos potencialmente nefrotóxicos, y en su defecto, si son estrictamente necesarios, pautarlos ajustados al FG. El equipo de atención primaria, gracias a la cercanía y visión global del paciente, es el más indicado para proporcionarle información sobre los secundarismos y contraindicaciones de los fármacos potencialmente nefrotóxicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Murtagh FE, Eddington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: A systematic review. *Adv Chronic Kidney.* 2007;14:82-99.
2. Wyne A, Rai R, Cuerden M, Clark WF, Suri RS. Opioid and benzodiazepine use in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:326-33.
3. Amarasuriya UK, Myles PR, Sanders RD. Long-term benzodiazepine use and mortality: are we doing the right studies? *Current Drug Safety.* 2012;7:367-71.
4. Wuerth D, Finkelstein SH, Ciarcia J, Peterson R, Klinger AS, Finkelstein FO. Identification and treatment of depression in a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:1011-17.
5. Fatehi P, Hsu C. Diagnostic approach to the patient with acute kidney injury (acute renal failure) or chronic kidney disease. *UpToDate.* 2013.
6. Palevsky PM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure). *UpToDate.* 2014.
7. Meyrier A. Acute kidney injury (acute renal failure) in minimal change disease and other forms of nephrotic syndrome. *UpToDate.* 2013.
8. Vivas C. Uso racional de los medicamentos. Apuntes para el médico de familia. Utilización de fármacos en pacientes con insuficiencia renal. Nefrotoxicidad por fármacos. Obra propia. 2011;9:139-56.
9. Folch B, Garcia P, Palop V. Desmedicalizar a la población. Una necesidad urgente. *Boletín de información farmacoterapéutica de la Comunidad Valenciana.* Publicación de la Dirección General de Farmacia y productos sanitarios. 2012;3(10).
10. Bennet WM, Golper TA. Uso de fármacos en la insuficiencia renal. Ed. *Insuficiencia renal crónica: diálisis y trasplante renal.* Norma Eds. 1997;1327-53.
11. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal crónica. 2012.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. N05B/N05C. Catálogo de Medicamentos 2014.
13. Dueñas Laita A. Manejo de fármacos en ancianos, enfermos hepáticos, renales y otros procesos patológicos. Velasco Martín A, coor. *Introducción a la Farmacología Clínica.* Simancas, SA. 1997;111-41.
14. Peña Porta JM, Blasco Oliete M, Vicente de Vera Floristan C. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2009;41:600-6.
15. Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug Use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38:1095-103.
16. Nolin TD, Himmelfarb J. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;196:111-30.

17. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-50.
18. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit care Med*. 2008;36 (4 suppl):216-23.
19. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(6):555-65.
20. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2003;325(6):349-62.
21. Fleck C. Determination of the glomerular filtration rate (GFR): methodological problems, age-dependence, consequences of various surgical interventions, and the influence of different drugs and toxic substances. *Physiol Res*. 1999;48(4):267-79.
22. Sáenz EJ, De las cuevas C, García del Pozo J. Ministerio de Sanidad y Política social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Uso de benzodiacepinas en España (1992-2006). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansiolíticos\\_hipnóticos.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansiolíticos_hipnóticos.pdf)
23. Álvarez de Lara M. Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors. *Nefrología al día*. 2 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical. Dic2012.

