

## FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL (1ª parte)

### SUMARIO

• JUSTIFICACIÓN	1
• ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)	1
• FARMACOCINÉTICA EN LA ERC	2
• NORMAS GENERALES EN EL MANEJO DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTES CON ERC	3
• GRUPOS FARMACOLÓGICOS DE USO FRECUENTE EN LA ERC	3
- Analgésicos	3
- Opioides	4
- Benzodiazepinas	4
- Antidepresivos	5
- Anticonvulsivantes	5
- Antipsicóticos	6
- Antibióticos	7
- Antifúngicos	9



### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Actualmente la ERC se define por la presencia un filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o también por la presencia de marcadores de daño renal como<sup>3,4</sup>:

- **Albuminuria elevada:** observada durante un periodo de 3 a 6 meses.
- **Alteraciones en el sedimento urinario** (hematuria, leucocitaria) durante más de 3 meses, tras descartar daño orgánico o infección de orina.
- **Alteraciones electrolíticas de origen tubular.**
- **Alteraciones estructurales histológicas o en pruebas de imagen** (excepto quistes renales).
- **Trasplante renal.**

**Determinación del FG.** Para su cálculo habitualmente se utiliza la fórmula derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4 o MDRD-IDMS)<sup>5</sup>, o la más recomendada actualmente, es la propuesta por el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (**CKD-EPI**)<sup>6,7</sup>, puesto que mejoró los resultados en precisión de la ecuación MDRD-IDMS en especial para valores de FG superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Se establecen 6 categorías de ERC según la severidad de disminución de FG** en ml/min/1,73m<sup>2</sup>: G1 (FG ≥90), G2 (FG 60-89), G3 A (FG 45-59), G3 B (30-44), G4 (15-29) y G5 (<15) (Tabla 1).

**Determinación de la albuminuria o del valor absoluto del cociente albúmina/creatinina en orina (CAC), preferentemente en la primera orina de la mañana.** El CAC es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC secundaria a diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) o enfermedad glomerular, que son las causas más frecuentes de ERC en el adulto.

**Se establecen tres categorías de albuminuria de riesgo:**

**A1:** normal o poco incrementada <30 mg/g o <3 mg/mmol.

**A2:** moderadamente incrementada 30-300 mg/g o 3-30 mg/mmol.

**A3:** severamente incrementada >300 mg/g o >30 mg/mmol (Tabla 1).

**La alteración de ambos parámetros han de confirmarse con más de una prueba durante al menos 3 meses.**

**Clasificación o estadiaje de la ERC** (Tabla 1):

Engloba los dos parámetros anteriores. El pronóstico empeora cuanto menor sea el FG y/o mayor sea la albuminuria, con mayor riesgo de mortalidad global, cardiovascular, progresión de la ER, fracaso renal agudo, etc.

### JUSTIFICACIÓN

El 9,16 % la población adulta sufre algún grado de enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup>, siendo este porcentaje superior en pacientes mayores de 64 años (20,6 %)<sup>2</sup> y en pacientes con determinadas comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, riesgo cardiovascular alto, etc.).

El grado de severidad de la enfermedad renal (ER) influye de manera importante en la farmacocinética de los medicamentos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y por tanto en la eficacia de los mismos, o en la probabilidad de acumulación y de efectos adversos importantes, incluida la toxicidad renal.

Por otra parte, hay que considerar que existen fármacos potencialmente nefrotóxicos que pueden afectar por si solos o en asociación con otros a la función renal (antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, contrastes radiológicos...), especialmente si se dan en determinadas situaciones (hipovolemia, deshidratación, insuficiencia cardíaca, etc.).

Es importante detectar a estos pacientes y aplicar las recomendaciones que se nos trasladan sobre los tratamientos farmacológicos en cuanto a indicación, dosificación, pauta y monitorización.

Para la realización de este documento, se ha tenido como referencia fundamentalmente las fichas técnicas de los medicamentos y el documento de consenso para la detección y manejo de la ERC. Se exponen los grupos farmacológicos que suponen un mayor impacto en términos de utilización o de repercusiones en salud.

La interpretación del estadiaje de la ERC se representa por colores en la tabla 1, y orienta en la periodicidad de los controles y el ámbito más recomendado para realizarlas en Atención Primaria (AP) o Atención Especializada (AE):

- **Color verde:** “riesgo bajo”. No hay datos de lesión renal, no se puede catalogar como ERC.
- **Color amarillo** “riesgo moderado”. Control desde AP cada 1-2 años. Si DM o HTA, anual.
- **Color naranja:** “riesgo alto”. Control desde AP cada 3-6 meses. Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en 2 controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FG entre 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en <70 años.
- **Color rojo:** “riesgo muy alto”. Control por Nefrología.

**Tabla 1.** Clasificación y pronóstico de la ERC

Categorías de <b>FG</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descripción y rango			Categorías de albuminuria persistente. Descripción y rango		
			<b>A1</b> Normal o poco incrementado <30 mg/g <3 mg/mmol	<b>A2</b> Moderadamente incrementado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<b>A3</b> Severamente incrementado >300 mg/g >30 mg/mmol
<b>G1</b>	<b>FG</b> normal	≥90		Control AP cada 1-2 años Si DM o HTA, anual	Control por Nefrología
<b>G2</b>	<b>FG</b> discretamente disminuido	60-89		Control AP cada 1-2 años Si DM o HTA, anual	Control por Nefrología
<b>G3a</b>	<b>FG</b> discreta o moderadamente disminuido	45-59	Control AP cada 1-2 años Si DM o HTA, anual	Control por AP cada 3-6 meses*	Control por Nefrología
<b>G3b</b>	<b>FG</b> moderada o severamente disminuido	30-44	Control por AP cada 3-6 m*	Control por Nefrología	Control por Nefrología
<b>G4</b>	<b>FG</b> severamente disminuido	15-29	Control por Nefrología	Control por Nefrología	Control por Nefrología
<b>G5</b>	<b>Fallo renal</b>	<15	Control por Nefrología	Control por Nefrología	Control por Nefrología

\*Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FG entre 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en <70 años.

### El cribado de la ERC en pacientes considerados de riesgo

Debe hacerse al menos una vez al año, ya que en ellos se incrementa la posibilidad de progresión o inicio de un daño renal:

- Edad >60 años.
- Historia familiar (1er grado) de ERC.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes tipo 2 o tipo 1 con 5 años de evolución.
- Obesidad, tabaquismo.
- Enfermedad cardiovascular o autoinmune.
- Infecciones sistémicas o urinarias.
- Litiasis renal u obstrucción de las vías urinarias bajas.
- Fármacos nefrotóxicos (AINE).
- Raza negra y otras minorías étnicas.

## FARMACOCINÉTICA EN LOS PACIENTES CON ERC

La ER ocasiona alteración de la farmacocinética de los medicamentos (absorción distribución, unión a proteínas, metabolismo y eliminación), por ejemplo:

- En la ERC se producen alteraciones del equilibrio acido-base que interfiere en la absorción, metabolismo y excreción de los fármacos.
- En la ER, se producen alteraciones en la afinidad de fijación de algunos medicamentos a las proteínas plasmáticas, y una disminución en la concentración de albúmina. Todo ello puede afectar la fracción libre de algunos medicamentos y por tanto su volumen de distribución (especialmente relevante en los fármacos de estrecho margen terapéutico).
- Lo más determinante es la alteración de la excreción renal, ya que ésta es la vía más importante de eliminación de la mayoría de los fármacos. Existe una relación directa entre la reducción del filtrado glomerular y la acumulación de medicamentos, con los efectos adversos que ello conlleva. En la práctica clínica tiene una mayor trascendencia cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 50 ml/min, y es en estos pacientes donde se centran la mayor parte de las recomendaciones en los ajustes de dosis y pautas.

**Instaurar una terapia farmacológica en un paciente con ERC OBLIGA a tener en cuenta su grado de ER (sobre todo cuando el FG < 50 ml/min) y tener en cuenta las características farmacocinéticas de los medicamentos**

## NORMAS GENERALES EN EL MANEJO DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTES CON ER

- Precaución en pacientes con situaciones clínicas especiales: edad avanzada, hipovolemia, anemia, hipoalbuminemia.
- Evitar fármacos nefrotóxicos, medios de contraste.
- Evitar formulaciones de acción prolongada.
- Evitar la polimedicación y las asociaciones de fármacos que comporten mayor riesgo de progresión de la ER.
- Reducción de la dosis, de aplicación en aquellos fármacos de vida media corta, cuando se quieran mantener unas concentraciones plasmáticas relativamente constantes (antibióticos, antiarrítmicos...)⁸
- Aumento del intervalo entre las tomas, especialmente con fármacos de vida media más larga⁸.
- Monitorizar a los pacientes.

## GRUPOS FARMACOLÓGICOS DE USO FRECUENTE EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

### ANALGÉSICOS

En los pacientes con ER el manejo del dolor se rige por los mismos principios que en la población general, es decir en determinar el tipo de dolor a tratar (nociceptivo, neuropático o mixto) y su intensidad.

#### Paracetamol

En los pacientes con ER y dolor nociceptivo leve, se recomienda tratar preferentemente con paracetamol, antes que con AINE.

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (95%), pero se elimina principalmente por vía renal, y en caso de ER requiere ajuste de dosis y posología.

#### Recomendación<sup>11</sup>:

FG: 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 500 mg cada 6h; FG: <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 500 mg cada 8-12h

#### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE, tanto los tradicionales como los inhibidores de la COX2 se eliminan principalmente por vía renal. El consumo de AINE en nuestro país es muy importante, superando las 37,8 dosis diarias definidas por cada 100 habitantes día (DHD)<sup>9</sup> y pocas veces en nuestro medio se tiene en cuenta el estado de la función renal antes de su prescripción y las consecuencias derivadas.

**Los AINE son NEFROTÓXICOS y causa común de nefritis intersticial aguda** inducida por fármacos (retención de sodio y agua, hipertensión e hiperpotasemia), y los pacientes afectados están en riesgo de nefritis intersticial crónica<sup>10</sup>.

#### Recomendaciones<sup>11,4</sup>

- **Evitar los AINE** en personas con FG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Especial precaución con el uso de AINE en la población anciana y/o en pacientes con comorbilidades (enfermedad renal, cardíaca, hepática, estados de deshidratación, hipovolemia...), ya que se pueden acumular y producir un mayor deterioro de la función renal.
- **Ajustar la dosis** en personas con FG <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (4). No se recomiendan los tratamientos prolongados con AINE, en cuyo caso se realizaría un seguimiento estrecho del FG (cada 3 meses), con la interrupción de los AINE si el FG disminuye más rápido de lo esperado.
- **Asociaciones farmacológicas que comportan mayor riesgo renal:** existe un peligro potencial al consumir simultáneamente AINE:
  - La asociación de los antagonistas del sistema renina angiotensina (IECA, ARA II) con diuréticos, es conocida como la triple WHAMMY. Esta asociación supone un incremento del riesgo de Insuficiencia renal aguda (IRA) hasta del 30%, riesgo aún mayor (82%) en los primeros 30 días de tratamiento, especialmente en las condiciones clínicas vulnerables mencionadas<sup>12</sup>.
  - La asociación de AINE con codeína o caféina en consumo diario durante períodos prolongados de tiempo está relacionada con un mayor riesgo de nefrotoxicidad y progresión de la ER preexistente<sup>13</sup> (necrosis papilar, nefritis intersticial crónica)<sup>14</sup>.
  - En pacientes en tratamiento con litio no se recomienda la asociación con AINE (indometacina, ibuprofeno, piroxicam, ácido mefenámico pueden aumentar la litemia). En caso de que se asocien se deben de monitorizar los niveles de litio con mayor frecuencia.

**Tabla 2.** Manejo de AINE en la ERC

AINE	Dosis normal	FG 100-50 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	FG 50-10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	FG <10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Ibuprofeno	400- 600 mg/6-8 h	100% de dosis	75-50% dosis	Evitar
Naproxeno	250-500 mg/12 h	100-75 % de dosis	75-50% dosis; Evitar FG <30	Evitar
Dexketoprofeno	12,5-25 mg/ 8 h	100-75 % de dosis	75-50% dosis	Evitar
Diclofenaco	50 mg/8-12 h	100% de dosis	75-50% dosis	Evitar
Celecoxib	200 mg/24 h	100-75 % de dosis	75-50% dosis; Evitar FG < 30	Evitar
Etoricoxib	30-60 mg/24 h	100% de dosis	Evitar FG < 30	Evitar

## OPIOIDES

El consumo de opioides en nuestro país se incrementa cada año (en 2018: 18,73 DHD<sup>15</sup>).

Casi todos ellos se eliminan preferentemente por vía renal (excepto buprenorfina) y se pueden acumular en pacientes con ER, incrementando el riesgo de aparición de efectos secundarios, como sedación excesiva, depresión respiratoria, bradicardia, sobredosis, etc.

### Recomendaciones

- **Reducir la dosis máxima diaria y aumentar el intervalo de administración en la población >65 años o pacientes con comorbilidades**, como insuficiencia renal, hepática, cardíaca, respiratoria, obesidad, apnea de sueño, **y estrechar la monitorización de estos pacientes.**

- **Precaución con las asociaciones de opioides y otros fármacos depresores del sistema nervioso central** (algunas benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos...), ya que dicha asociación supone una situación de riesgo de depresión del SNC. En estos casos se deberían reducir las dosis de estos fármacos.

### Opioides menores (Tabla 3)

**Tramadol:** sufre un primer metabolismo hepático que da lugar a metabolitos activos y su eliminación principalmente es renal. Para evitar su acumulación en pacientes con ER moderada, se recomienda evitar las formulaciones de liberación prolongada, y aumentar el intervalo entre las tomas.

**Codeína:** se metaboliza en el hígado, los metabolitos activos se excretan vía renal. Precaución en pacientes con FG <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), por riesgo de narcosis prolongada<sup>16</sup>.

### Opioides mayores (Tabla 3)

En general se recomienda iniciar los tratamientos con opioides titulando individualmente la dosis con formulaciones de liberación rápida y ajustando las dosis según respuesta analgésica y teniendo en cuenta la tasa de FG, especialmente cuando ésta sea <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y especialmente si FG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (KDIGO 2012).

**Tabla 3.** Manejo de opioides en la ERC<sup>11,17,18</sup>

OPIOIDES	Dosis normal de inicio (fase de titulación)	FG 100-50 ml/min	FG 50-10 ml/min	FG < 10 ml/min
Codeína	10- 20 mg/4-6 h	100% de dosis	75% de dosis	50% de dosis
Tramadol	50-100 mg/6-8 h	Pauta cada 8 h	Evitar formulaciones de liberación retardada. No superar los 200 mg/d Pauta cada 12 h	Evitar
Morfina de liberación rápida (titulación de dosis)	Según vía utilizada 5-10 mg/4 h en vo, sc 2,5-15 mg/4 h en ve	100% de dosis	Iniciar titulación con un 75% dosis	Iniciar titulación con 50% dosis
Fentanilo transdérmico	Solo utilizar en pacientes ya titulados y controlados con morfina o DEM. Dosis según tablas de equivalencia.	100% de dosis	75% dosis	Iniciar titulación con 50% dosis
Oxicodona de liberación rápida (titulación de dosis)	Según vía utilizada 5 mg/4 h en vo, sc 2,5 mg/4 h en ve	100% de dosis	Iniciar titulación con 50% de dosis	Iniciar titulación con < 50% de dosis
Tapentadol de liberación rápida	Dosis de inicio: 50 mg/4-6 h	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis	No se recomienda su uso
Buprenorfina	Dosis inicio: 35 microgramos/h Cambio de parche cada 3 días	No precisa ajuste en IR		
Hidromorfona	Solo dispone de formulaciones de liberación retardada			

vo: vía oral; sc vía subcutánea; ve: vía endovenosa

## BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS Z

La indicación de benzodiazepinas para los trastornos de la ansiedad y el insomnio está limitada en el tiempo: 8-12 semanas para el trastorno de ansiedad y 4-8 semanas para el insomnio.

En general se metabolizan a nivel hepático por oxidación o conjugación, y posteriormente son eliminadas principalmente por vía renal.

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes que además tengan insuficiencia hepática grave, por el riesgo asociado de encefalopatía.

### Recomendaciones

- Reducir la dosis máxima diaria y/o aumentar el intervalo de administración **en la población anciana y/o en pacientes con comorbilidades** (insuficiencia renal, hepática, cardíaca, respiratoria, obesidad, apnea de sueño...), debido a que en estos pacientes la eliminación de estos

fármacos es más lenta y puede suponer un incremento del riesgo de sedación excesiva, depresión respiratoria, bradicardia y sobredosis. Si fuera necesario ir aumentando gradualmente, según necesidad y tolerancia, evitando las formulaciones de liberación retardada.

- **Precaución** con ciertas **asociaciones de las benzodiazepinas** con otros **fármacos depresores del sistema nervioso central**, sobre todo con aquellos que también se eliminan por vía renal como opioides, antidepresivos..., ya que aumentan aún más el riesgo de depresión del SNC.

**Tabla 6.** Dosis y pautas recomendadas de benzodiazepinas según función renal<sup>11</sup>

Fármaco	Dosis de inicio con FG normal	Dosis de inicio con Acl. de creatinina 50-30 ml/min	Dosis de inicio con Acl. de creatinina 30-10 ml/min	Dosis de inicio con Acl. de creatinina <10 ml/min
Diazepam	2-10 mg/24h	2-2,5 mg/12-24 h*		
Lorazepam	0,5-3 mg/24h	50% de dosis*		
Lormetazepam	1 mg/24h	0,5 mg/24h *		
Alprazolam	0,25 a 0,5 mg, una, dos o tres veces al día, si fuera necesario	0,25 mg, una, dos o tres veces al día* Evitar las formulaciones de liberación retardada		
Bromazepam	1,5-3 mg una, dos o tres veces al día, si fuera necesario	1,5 mg, una, dos o tres veces al día*		
Midazolam	7,5 - 15 mg/24h	7,5 una, dos o tres veces al día*	contraindicado	
Cloracepato dipotásico	5 mg/24h	50% de la dosis		
Zolpidem	10 mg/24h	50% de la dosis, en pacientes de edad avanzada y con insuficiencia hepática		

\* Si fuera necesario, aumentar según tolerancia, sin exceder la dosis máxima recomendada

## ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos son fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas en una proporción importante. En la ERC suele haber disminución de albúmina sérica, aunque este aspecto no siempre es un factor determinante en los cambios de dosificación, excepto con paroxetina y venlafaxina en las que se requieren ajuste dosis cuando el FG <30 ml/min, prácticamente el resto de antidepresivos pueden utilizarse a las dosis habituales.

**Tabla 7.** Dosis y pautas recomendadas de antidepresivos, según función renal <sup>11</sup>

Fármaco	Dosis de inicio con FG normal	Dosis con Aclaramiento de creatinina 100-50 ml/ min	Dosis con Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min
Paroxetina	10-20 mg/24h	100%	Utilizar la dosis de 10 mg/d.
Fluoxetina	20 mg/24h	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal	
Citalopram	20 mg/24h	No es necesario el ajuste de la dosis	No se dispone de información
Escitalopram	10 mg/24h	No es necesario el ajuste de la dosis	No se dispone de información
Sertralina	25-50 mg/24h	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal	
Amitriptilina	10-25 mg, 2 veces al día	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal	
Nortriptilina	10-20 mg/24h	Disminuir la dosis en casos de insuficiencia hepática o renal,	
Mianserina	30mg/24h	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal	
Venlafaxina	75 mg/24h	No es necesario ajustar la dosis	50% de dosis
Duloxetina	60 mg/24h	No es necesario ajustar la dosis	No se recomienda

## ANTICONVULSIVANTES

Son fármacos muy utilizados por ser **de primera elección** para el **tratamiento del dolor neuropático periférico**. Ambos se eliminan únicamente y de forma inalterada por excreción renal.

Los pacientes con ER comúnmente reciben dosis inapropiadamente altas de gabapentina y se exponen a la toxicidad derivada (excesiva sedación y mayor riesgo de depresión respiratoria grave, mareos, ataxia...). Los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades están más predispuestos<sup>19</sup>.

### Recomendaciones

- **El inicio de tratamiento de gabapentina y pregabalina** requiere un esquema de titulación de dosis, comenzando con dosis bajas (gabapentina 300 mg/24h, repartidos en 3 tomas diarias; pregabalina 150 mg/24h, dividida en 2 ó 3 tomas).

- **El uso concomitante de gabapentina con otros fármacos depresores del SNC** (opioides, benzodiazepinas) en los pacientes con ER, se ha



asociado con excesiva sedación y mayor riesgo de depresión respiratoria grave, mareos, ataxia. En estos casos es especialmente necesario ajustar las dosis.

- Incrementar la dosis hasta alcanzar efecto analgésico según la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, sin sobrepasar la dosis máxima diaria (Tabla 8, 9 y 10).

**Tabla 8.** Dosis y pautas recomendadas de gabapentina según función renal<sup>11</sup>

	Dosis diaria total (repartida en 3 tomas)				
	Acl. de creatinina ≥80 ml/min	Acl. de creatinina 79-50ml/min	Acl. de creatinina 49-30 ml/ min	Acl. de creatinina 29-15 ml/ min	Acl. de creatinina <15* ml/min
<b>Gabapentina</b>	900-3600 mg/24h	600-1800 mg/24h	300-900 mg/24h	150**-600 mg/24h	150**-300 mg/24h

\* En pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min, se ha de reducir la dosis diaria en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, si 7,5 ml/min mitad de la dosis diaria que los pacientes con aclaramiento de 15 ml/min); \*\* Deben administrarse 300 mg a días alternos.

**Tabla 9.** Dosis y pautas recomendadas de pregabalina, según función renal <sup>11</sup>

	Dosis diaria total			
	Acl. de creatinina ≥60 ml/min	Acl. de creatinina 59-30ml/min	Acl. de creatinina 29-15 ml/ min	Acl. de creatinina < 15* ml/min
<b>Pregabalina</b>	Dosis inicial 150 mg/24h* Dosis máxima 600 mg/24h*	Dosis inicial 75 mg/24h* Dosis máxima 300 mg/24h*	Dosis inicial 25-50 mg/24h** Dosis máxima 150 mg/24h**	Dosis inicial 25 mg/24h*** Dosis máxima 75 mg/24h***

\* Repartida dos o tres veces al día; \*\* Repatida una o dos veces al día; \*\*\* Una vez al día.

**Tabla 10.** Dosis y pautas recomendadas de otros anticonvulsivantes<sup>11,18</sup>

	Dosis diaria total (repartida en 3 tomas)			
	Dosis inicio con FG normal	Acl. de creatinina 79-50 ml/min	Acl. de creatinina 49-30 ml/ min	Acl. de creatinina <30 ml/ min
<b>Carbamezepina</b>	400 mg/12-24h vo	No datos en IR		
<b>Etosuximida</b>	250 mg/12h vo	Utilizar con precaución y monitorizar los niveles y la función renal y hepática		
<b>Fenobarbital</b>	25-50 mg/12h vo	Reducir la dosis en casos de insuficiencia hepática o renal		
<b>Fenitoína</b>	100 mg/8h vo	No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.		
<b>Lamotrigina</b>	100-200 mg/d vo	Reducir dosis		
<b>Primidona</b>	200-500 mg/8h vo	200-500 mg/12h		200-500 mg/24h
<b>Zonisamida</b>	100 mg/d vo	Reducir la dosis en casos de insuficiencia hepática o renal		
<b>Levetiracetam</b>	250 mg/12h vo	500-1000 mg/12h	250-750 mg/12h	250-500 mg/12h

## ANTIPICÓTICOS

Los pacientes con ER en tratamiento con determinados antipsicóticos, están sometidos a un mayor riesgo de reacciones adversas debidas a estos medicamentos por su aumento de concentración plasmática: aumento de los efectos sedativos, anticolinérgicos, extrapiramidales, cardiovasculares, metabólicos, etc.

### Recomendaciones (Tabla 11)

- Evitar el empleo de fármacos de liberación retardada y de los inyectables de larga duración ya que las dosis y la frecuencia de administración son difíciles de ajustar en casos de ER.
- En pacientes con ER, iniciar los tratamientos con dosis bajas y aumentarla lentamente.
- Monitorizar la aparición de efectos adversos: sedación, efectos extrapiramidales, cardiovasculares (prolongación intervalo QT, hipotensión postural...), efectos anticolinérgicos (pueden producir retención urinaria).
- Precaución con los antipsicóticos de eliminación fundamentalmente renal, por su mayor riesgo de acumulación y efectos adversos en la ER: litio, sulpiride y amisulpiride.
- En caso hipotensión, retención urinaria aguda, síndrome neuroléptico maligno, rabdomiólisis o insuficiencia renal aguda, en pacientes en tratamiento con quetiapina, risperidona y olanzapina, considerarlos como posible causa y contemplar su retirada<sup>20</sup>.

**Tabla 11.** Dosis y pautas recomendadas de distintos antipsicóticos<sup>11,18</sup>

Fármaco*	Dosis de inicio con FG normal	Dosis con Acl. de creatinina 100-50 ml/min	Dosis con Acl. de creatinina 50- 30 ml/min	Dosis con Acl. de creatinina < 30 >10 ml/min	Dosis con Acl. de creatinina <10 ml/min
Haloperidol	1-10 mg/ repartido en 1 ó 2 tomas al día vo*	100%	75% dosis, e intervalos más largos	50% dosis, e intervalos más largos	No
Clorpromazina	75-150 mg, repartido en 3 tomas al día vo	100%			50%
Risperidona	2 mg/24h vo*	50% dosis, e intervalos más largos			No
Paliperidona	3-6 mg/24h vo	3 mg/d	3 mg a días alternos		No ha sido estudiada
Aripiprazol	10-15 mg/24h	No requiere ajuste de dosis en IR			
Quetiapina	50-300 mg/24h vo	No requiere ajuste de dosis en IR			
Olanzapina	10-15 mg/24h vo	5 mg/d			
Ziprasidona	20-40 mg/12h vo	No requiere ajuste de dosis en IR			
Clozapina	12, 5 mg/24h vo	No requiere ajuste de dosis en IR			
Litio**	400 mg/24h vo	Extrema vigilancia de niveles			
Amisulpride	400-800 mg/24h		50 %de la dosis		35% de la dosis
Sulpride	150-300 mg/24h	100%	50 a 70% de la dosis		35% a 50% de la dosis

\* Si fuera necesario, aumentar según tolerancia, sin exceder la dosis máxima recomendada; \*\* Los comprimidos disponibles son de liberación retardada.

## ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son fármacos de uso habitual en la práctica clínica diaria, por ello en pacientes con ERC se hace necesario conocer cuáles podrían provocar un empeoramiento de esta entidad, ya que algunos pueden producir nefrotoxicidad directa como los aminoglucósidos y los betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas).

Los aminoglucósidos provocan toxicidad tubular directa. Una fracción puede acumularse en el segmento apical del túbulo proximal desde donde sería reabsorbida desencadenando el daño renal. Se manifiesta por disfunción renal no oligúrica reversible<sup>21</sup>.

Las penicilinas y cefalosporinas pueden provocar nefritis intersticial alérgica. Penicilina, meticilina y ampicilina son las más relacionadas con la nefritis tubulointersticial aguda. Existe riesgo de cristaluria cuando el FG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y altas dosis de penicilina. Asimismo, existe riesgo de nefrotoxicidad con penicilina G benzatina si el FG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y dosis altas<sup>4</sup>.

Por otra parte, ha de tenerse en cuenta aquellos antimicrobianos cuya vía de eliminación sea renal, para optimizar el ajuste de dosis y/o posología en pacientes con deterioro del FG, ya que existe riesgo de acumulación del fármaco.

**Tabla 12.** Vía de eliminación de los antibióticos

Eliminación renal	Eliminación por metabolismo	Eliminación renal/metabolismo	Otras vías de eliminación (biliar)
Betalactámicos Aminoglucósidos Levofloxacin Etambutol	Macrólidos Lincosaminas Aminofenicoles Nitroimidazoles Azoles	Ciprofloxacino Moxifloxacino Sulfamidas	Tetraciclinas

## Recomendaciones

En general, la dosis del antibiótico seleccionado dependerá de la patología infecciosa a tratar, la gravedad y localización de la infección, y la sensibilidad del germen implicado. Asimismo, la duración del tratamiento estará en función de la evolución clínica y la respuesta bacteriológica al antimicrobiano (Tabla 13). En aquellos fármacos con eliminación por vía renal es recomendable que se aumente el intervalo de administración ante la presencia de ER.

Aunque existen pautas de ajuste de dosis específicas para cada antimicrobiano (TABLA 13). De forma general, al iniciar un tratamiento puede realizarse una disminución de la dosis habitual en un 30% por cada escalón de alteración de la función renal a partir de un FG de 50 ml/min, de tal forma, que si el FG se encuentra entre 30 y 50 ml/min reduciríamos en un 30% la dosis diaria, y a partir de un FG de <30 ml/min se reduciría un 60%. Todas estas recomendaciones generales no eximen de realizar un ajuste de dosis más específico a posteriori, sobre todo en el caso de los aminoglucósidos y glucopéptidos, que pueden requerir incluso monitorización de valores plasmáticos .

**Tabla 13.** Ajuste de dosis y pautas de antimicrobianos en función del FG estimado<sup>11,22</sup>

Fármaco	Ajuste de dosis según el FG			
	FG normal	100-50 ml/min	50-10 ml/min	< 10 ml/min
<b>PENICILINAS</b>				
La eliminación es por vía renal, por lo que su semivida de eliminación se prolonga en la ERC. Han de ajustarse las dosis en función del FG.				
Penicilina G (benzatina/procaína)	1,5 mill UI/4-6h (9 mill UI/24h)	1,5 mill UI/4-6h (9 mill UI/24h)	3 mill UI/8h (9 mill UI/24h)	2 mill UI/12h (4 mill UI/24h)
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)*	500-1000 mg/8h (1500-3000 mg/24h)	500-1000 mg/8h (1500-3000 mg/24h)	500-1000 mg/12h (1000-2000 mg/24h)	Aprox 500-1000 mg/12h (1000-2000 mg/24h)
Amoxicilina (vo)	250-2000 mg/8h	250-2000 mg/8h	FG 30-10: 500 mg/12h (1000 mg/24h)	500 mg/24h
Cloxacilina (vo)	500 mg/4-6h	500 mg/4-6h (3000-2000 mg/24h)	FG <30 dosis de 24h a la mitad: 500 mg/8-12h (1500-1000 mg/24h)	Dosis de 24h a la mitad: 500 mg /8-12h (1500-1000 mg/24h)
Amoxicilina/clavulánico (vo)	875/125 mg/8-12h	875/125 mg/8-12h	FG 30-10: 500/125 mg/12h FG <30 no se recomienda la dosis de 875/125 mg	500/125 mg/24h No se recomienda el uso de dosis de 875/125 mg
<b>CEFALOSPORINAS</b>				
Cefradoxilo (vo)	1000-2000 mg/12-24h	1000-2000 mg/12-24h	FG 50-25: 1000 mg inicio, mantenimiento 500 mg/12h FG 25-10: 1000 mg inicio, mantenimiento 500 mg/24h	1000 mg inicio, mantenimiento 500 mg/36 h
Cefuroxima (vo)	250-500 mg/12h	250-500 mg/12h	FG 30-10: 250-500/24h	250-500 mg/48h
Cefixima (vo)	200 mg/12h ó 400 mg/24h	200 mg/12h ó 400 mg/24h	FG<20 no superar 200 mg/24h	No superar 200 mg/24h
Ceftriaxona (im,iv)	1-2 g/24h	1-2 g/24h	1-2 g/24h	No superar los 2 gr en 24 horas
Cefditoren (vo)	200-400 mg/12h	200-400 mg/12h	FG 50-30 No superar 200 mg/12h (400 mg/24h) FG<30: 200 mg/24h	200 mg/24h
<b>CARBAPENÉMICOS</b>				
Estos fármacos estna comercializados en presentaciones iv para uso hospitalario. En general se acumulan cuando existe deterioro del FG. Ha de tenerse especial precaución con imipenem, si se utilizan dosis altas en pacientes con IR, ya que pueden producir mioclonías, convulsiones y síndrome confusional agudo. Para su manejo se recomienda consultar la FT de cada uno de ellos				
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>				
En general los tratamientos tópicos (gentamicina y tobramicina) no tienen estudios realizados en pacientes con IR. Las presentaciones iv son de uso hospitalario. En pacientes con función renal alterada han de monitorizarse los niveles séricos del fármaco y el nivel de creatinina en plasma. Reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de dosificación cuando FR <60 ml / min / 1,73 m2. Evitar agentes ototóxicos concomitantes como la furosemida.				
<b>TETRACICLINAS</b>				
Doxiciclina (vo)	No precisa ajuste de dosis en IR 50-100 mg/12h			
Minociclina	100 mg/12-24h	100 mg/12-24h	100 mg/24h	100 mg/24h
<b>MACRÓLIDOS</b>				
Eritromicina (vo)	1000-2000 mg/6-8 h (máx 4000 mg/24h)	1000-2000 mg/6-8 h (máx 4000 mg/24h)	1000-2000 mg/6-8 h (máx 4000 mg/24h)	50-75% dosis recomendada 24h
Claritromicina (vo)	250-500 mg/12h	250-500 mg/12h	FG<30: 250 mg/ 12 o 24 h No prolongar el tratamiento más de 14 días	250 mg/ 12 o 24 h No prolongar el tratamiento más de 14 días
Azitromicina (vo)	500 mg/24h	500 mg/24h	500 mg/24h	Administrarse con precaución, la exposición sistémica puede estar aumentada en un 33%
<b>LINCOSAMIDAS</b>				
Clindamicina (vo)	En IR no precisa ajuste de dosis: 600-1800 mg/6-8-12h			
<b>IMIDAZOLES</b>				
Metronidazol (vo)	En IR no es necesario ajuste de dosis 500-2000 mg/24h			
<b>FLUORQUINOLONAS</b>				
Ciprofloxacino Tópico: no es necesario el ajuste de dosis	500-750 mg/12-24h	500-750 mg/12-24h	FG 60-30: 250-500 mg/12h	FG <30: 250-500 mg/24h
Levofloxacino	250-500 mg/12-24h	250-500 mg/12-24h	FG 50-20: 125-250 mg/24 o 12h FG 19-10: 125 mg/48-24 o 12h	125 mg/48 o 24 h
Moxifloxacino	No precisa ajuste de dosis de IR 400 mg/24h			
<b>SULFONAMIDAS</b>				
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg/12h	160/800 mg/12h	FG >30: 160/800 mg/12h FG 30-15: 80/400 mg/12h	No se recomienda pautar tratamiento con Trimetoprim-sulfametoxazol

\* La penicilina V se deriva de la penicilina G, la equivalencia entre millones UI y mg es: 250 mg equivalen a 375000 UI



## ANTIFÚNGICOS

La anfotericina B es potencialmente nefrotóxica. Se trata de un medicamento de uso hospitalario. En cuanto a fluconazol, las recomendaciones de la guía KDIGO, abogan por reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función renal (<60 ml/min), ya que su eliminación es predominantemente por esta vía.

**Tabla 14.** Ajuste de dosis y pautas de antifúngicos en función del FG estimado

Fármaco	Ajuste de dosis según el FG			
	FG normal	100-50 ml/min	50-10 ml/min	< 10 ml/min
Ketoconazol	Las presentaciones tópicas (crema/gel/ovulos) no especifican ajustes de dosis en función de FG			
Itraconazol	100-200 mg/12-24h	100-200 mg/12-24h	La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal es menor, por lo que se debería ajustar la dosis	
Fluconazol	50-400 mg/24 h	50-400 mg/24 h	50% de la dosis	50% de la dosis

## BIBLIOGRAFÍA

- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F (on behalf of the EPIRCE Study Group). Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78-86.
- De Francisco ALM. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrología* 2011;31:241-6.
- Martínez-Castelao A, José L. Górriz J.L. Jordi Bover J. et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrología* 2014;34(2):243-62.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. Suppl.* 2013; 3: 1-150.
- Stevens LA et al. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
- Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010;30(2):185-94.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
- Valsecia M, Malgor L. Utilización de fármacos en insuficiencia renal. [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/11\\_rinion.pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/11_rinion.pdf)
- AEMPS. Observatorio de uso de medicamentos. Utilización de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016.
- Schwarz A, Krause PH, Kundendorf U, Keller F, Distler A The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2000;54(3):179.
- AEMPS. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA.
- Infarma* Vol 7 nº 3 2015. Triple WHAMMY.
- Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, Frank C, Klarenbach S, Hemmelgarn NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007 Mar;120(3):280.e1-7.
- De Broe ME. Over-the-counter analgesic use. *Elsevier's MM SOJ Am Soc Nephrol.* 2009;20(10):2098.
- AEMPS. Observatorio de uso de medicamentos. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018.
- Barnes JN, Williams AJ, Tomson MJ, Toseland PA, Goodwin FJ Dihydrocodeine in renal failure: further evidence for an important role of the kidney in the handling of opioid drugs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290(6470):740.
- Guía Terapéutica en Atención Primaria. Semfyc 7ª edición 2019.
- Álvarez de Lara, MA; García Montemayor, Victoria. Ajuste de Fármacos en la Insuficiencia Renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-ajuste-farmacos-insuficiencia-renal-159>.
- Zand L, McKian KP, Qian Q. Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause of morbidity. *Am J Med.* 2010;123(4):367.
- Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk for Acute Kidney Injury and Other Adverse Outcomes in Older Adults: A Population-Based Cohort Study *Ann Intern Med.* 2014;161(4):242-248. doi:10.7326/M13-2796.
- Morales J. Drogas Nefrotóxicas. *REV. MED. CLIN. CONDES - 2010;* 21(4) 623-628.
- Azanza J.R, García E, Sádaba B y Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(10):593-599

**Autores:** Erica Montes Gómez, María Altabás Betancor, Elena Oliva Dámaso, Fidelina de la Nuez Viera, Olaya Pedreira González.

### Comité Editorial:

- Presidente** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
- Vocales** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabas Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), Mª Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica).
- Coordinadora** Erika Montes Gómez (Médico de Familia).

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.

**ISSN:** 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

