

## 4. *Uso de fármacos en el paciente con enfermedad renal crónica*

### USE OF DRUGS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Lidia Rodríguez Pérez**

Graduada en Enfermería por la Universidad de Oviedo (Asturias).

#### RESUMEN

**Introducción:** La *Enfermedad Renal Crónica* (ERC), constituye un gran problema de salud pública cada vez más reconocido y estudiado en el ámbito clínico. Según el estudio EPIRCE, aproximadamente el 10% de los españoles se encuentra en algún estadio de esta enfermedad. En cuanto a la prevalencia, a nivel mundial, los estadios 3 y 5 representan el 6,8% de los casos, entre 40-64 años la proporción es del 3,3%. En el caso las personas de más de 64 años esta cifra se encuentra alrededor del 21,4%.

La *enfermedad renal* (ER) puede afectar en gran medida a la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de los fármacos, afectando así tanto a su eficacia, y a la probabilidad de acumulación en el riñón, como al desarrollo de efectos adversos muy graves como puede ser la toxicidad renal.

**Objetivo principal:** Conocer los principales aspectos que debemos tener en cuenta en la prescripción, dosificación y utilización de los medicamentos generalmente prescritos en la enfermedad renal crónica.

**Objetivos secundarios:** Analizar la situación actual de la enfermedad renal crónica en España, así como su prevalencia e incidencia. Además, establecer cuáles son los principales métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con ERC. Por último, conocer el manejo farmacológico, así como la farmacocinética y farmacodinámica en la ERC.

**Metodología:** Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el uso de fármacos en el paciente con enfermedad renal crónica. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de referencias han sido PubMed, Google Académico, Cochrane, Scielo y Medline. Los criterios de selección usados han sido: artículos en castellano e inglés cuya publicación fuera del 2015 en adelante. Se excluyeron por tanto todos aquellos artículos que fueran de años anteriores al 2015. Se

revisaron 80 publicaciones, de las cuales 65 fueron incluidas en el estudio por ser las más recientes y relevantes.

**Conclusiones:** La ERC es una enfermedad de fácil reconocimiento, aunque el diagnóstico clínico de la causa o la alteración intrínseca patológica muchas veces no está claramente establecido. Actualmente existen diversos tratamientos que pueden prevenir el desarrollo de esta patología e incluso retrasar y disminuir la progresión de ésta hacia estadios terminales.

En estos enfermos, el ajuste de dosis es esencial, y debe ser muy riguroso para poder garantizar la eficacia de los fármacos. Así, debemos tener en cuenta la posible toxicidad de los medicamentos con eliminación fundamentalmente renal y de aquellos con un margen terapéutico muy estrecho. Por ello, realizar una prescripción adecuada y comprobar su correcto cumplimiento resulta muy complicado. Esto supone un reto para los profesionales y cuidadores e implica un costo añadido para el sistema sanitario.

**Palabras clave:** Riñón, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, filtrado glomerular, proteinuria, albuminuria, fármacos, drogas, nefrotoxicidad, dosis, función renal, efectos adversos, ajuste de dosis.

#### ABSTRACT

**Introduction:** *Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem that is increasingly recognized and studied in the clinical field. According to the EPIRCE study, approximately 10% of Spaniards are at some stage of this disease. As regards prevalence, globally, stages 3 and 5 represent 6.8% of cases, between 40-64 years the proportion is 3.3%. For people over 64 this figure is around 21.4%.*

*Kidney disease (KD) can greatly affect the pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and elimination) of drugs, thus affecting both their efficacy, and the likelihood of accumulation in the kidney, as to the development of very serious adverse effects such as renal toxicity.*

**Main objective:** *To know the main aspects that we must take into account in the prescription, dosage and use of the drugs generally prescribed in chronic kidney disease.*

**Secondary objectives:** *To analyze the current situation of chronic kidney disease in Spain, as well as its prevalence and incidence. In addition, establish the main methods of diagnosis, treatment and follow-up of patients with CKD. Finally, to know the pharmacological management as well as the pharmacokinetics and pharmacodynamics in ERC.*

**Methodology:** *A literature review on the use of drugs in patients with chronic kidney disease has been carried out. The databases used for reference search have been PubMed, Google Academic, Cochrane, Scielo and Medline. The selection criteria used were: articles in Spanish and English published outside 2015 onwards. All articles from years prior*

to 2015 were therefore excluded. Eighty publications were reviewed, of which 65 were included in the study as the most recent and relevant.

**Conclusions:** CKD is an easily recognized disease, although the clinical diagnosis of the cause or pathological intrinsic alteration is often not clearly established. Currently, there are various treatments that can prevent the development of this pathology and even slow down and slow down its progression to terminal stages.

In these patients, the adjustment of dose is essential and must be very rigorous to ensure the efficacy of the drugs. Thus, we must take into account the possible toxicity of drugs with mainly renal elimination and those with a very narrow therapeutic margin. Therefore, making a proper prescription and checking its correct compliance is very difficult. This poses a challenge to professionals and carers and entails an added cost for the health system.

**Keywords:** kidney, renal failure, chronic kidney disease, glomerular filtering, proteinuria, albuminuria, drugs, nephrotoxicity, dose, renal function, adverse effects, dose adjustment.

## INTRODUCCIÓN

El sistema urinario tiene una misión mucho más allá de la formación de orina, ya que es uno de los encargados de mantener el *equilibrio interno u homeostasis* de nuestro organismo. Anatómicamente está formado por un tracto urinario superior (riñones) y un tracto urinario inferior (uréteres, vejiga y uretra).

Los *riñones* son dos órganos vitales en forma de alubia situados en el peritoneo parietal, en perspectiva retroperitoneal. La unidad funcional del riñón se denomina *nefrona*, compuesta entre otras estructuras por los glomérulos; esta red capilar es la responsable de muchas de las funciones del riñón y es la estructura donde tiene lugar el proceso de filtración<sup>1</sup>.

El riñón es el responsable del control de los niveles de líquidos y electrolitos, así como de la eliminación de los productos de desecho entre los que se encuentra la urea y creatinina. Posee, además, una función endocrina, siendo el responsable del metabolismo de la vitamina D, y del control tanto de la tensión arterial como de la eritropoyesis.

Entre sus funciones más importantes se encuentran el mantenimiento del equilibrio hidrosalino, la regulación del ácido-base y la eliminación de productos de desecho tanto endógenos como exógenos entre los que se encuentran los fármacos<sup>1,2</sup>.

Debido a lo anterior, debemos tener en cuenta que la mayoría de los fármacos se metabolizan y son eliminados principalmente por el riñón, por lo que una disminución y alteración de la función renal produce grandes modificaciones tanto en la farmacocinética como en la farmacodinámica del medicamento, alterando la eficacia y aumentando la posibilidad de producir efectos adversos incluso nefrotoxicidad<sup>3</sup>.

En la mayor parte de las enfermedades renales se produce una destrucción de las nefronas, este daño puede producir-

se rápidamente o de manera lenta y gradual. Cuando el riñón pierde la capacidad de filtrar y eliminar los electrolitos, así como de mantener el equilibrio ácido-base, estamos ante una alteración denominada **insuficiencia renal**. En función de cómo se presente esta patología, puede clasificarse como **insuficiencia renal aguda o crónica**.

Clásicamente, la insuficiencia renal puede manifestarse de dos maneras<sup>4,5</sup>:

- **Insuficiencia renal aguda (IRA):** se caracteriza por una disminución rápida de la filtración glomerular, es decir, en cuestión de horas o días, el riñón deja de realizar su función de una manera brusca y rápida. Normalmente se trata de un problema reversible si se trata a tiempo. El tratamiento debe instaurarse inmediatamente e incluso puede ser necesario realizar hemodiálisis.

Según el mecanismo de producción y su etiología, la IRA se puede dividir en tres categorías:

- *IRA prerrenal o funcional:* es el tipo más frecuente. Se debe a una causa hemodinámica, donde existe un déficit de la perfusión renal por diversas causas, como la hipovolemia, hipotensión arterial o el secuestro de líquidos entre otros. En este tipo de insuficiencia no existe una alteración o lesión en la estructura renal.
- *IRA intrínseca o intraparenquimatosas:* existe una afectación del tejido del riñón, las causas más frecuentes son la necrosis tubular isquémica y la necrosis tubular nefrotóxica.

La IRA intrínseca puede obedecer a diversos motivos, entre los que se encuentran el consumo de fármacos nefrotóxicos (principalmente AINES y antibióticos, administración de contrastes yodados, reacciones transfusionales, quemaduras extensas, sepsis...).

- *IRA postrenal u obstructiva:* es debida a una obstrucción del flujo de orina en cualquier zona del tracto urinario. Esta interrupción causa un aumento de presión intraluminal y una disminución de la filtración. Entre las principales causas encontramos patologías prostáticas, tumores, cálculos o tratamientos con fármacos anticolinérgicos, etc.

- **Insuficiencia renal crónica (IRC):** se trata de una nefropatía renal crónica que se mantiene en el tiempo y que tiene un carácter progresivo y definitivo. En esta patología existe una destrucción de las nefronas de manera lenta y en silencio.

En la actualidad, es más adecuado hablar de enfermedad renal crónica (ERC). Las dos causas más comunes de enfermedad renal crónica son la diabetes y la hipertensión arterial<sup>7</sup>.

### 1.1. Situación actual de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

La **Enfermedad Renal Crónica (ERC)**, constituye un gran problema de salud pública cada vez más reconocido y estudiado en el ámbito clínico. En España, esta enfermedad afecta a más de 4 millones de personas, de estas, cerca de

51000 personas se hallan en tratamiento renal sustitutivo (TSR), la mitad está en diálisis y el restante con un trasplante renal funcionante (Tx)<sup>8,9</sup>.

Cabe mencionar que prácticamente cada año, más de 6000 pacientes con insuficiencia renal están en un punto de su enfermedad en el que necesitan avanzar hacia uno de los tres tipos de TSR: *hemodiálisis* (HD), *diálisis peritoneal* (DP) y/o *trasplante renal* (Tx).

Se considera que el TSR supone casi un 3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud y consume más del 4% de la atención médica especializada, porcentaje que se espera que siga creciendo debido al auge en los últimos años de la tasa de prevalencia de esta enfermedad<sup>9,10</sup>.

La prevalencia de la ERC crece de manera continua debido al envejecimiento funcional de la población general (en mayores de 64 años se sitúa en el 22%, mientras que en mayores de 80 años constituye el 40%).

Asimismo, este aumento de la ERC es debido a un diagnóstico precoz de la misma y al incremento de la incidencia de sus factores de riesgo, entre los que encontramos cuatro de las patologías crónicas con mayor prevalencia como son, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad cardiovascular. En Europa, se ha observado un incremento anual de la incidencia de la ERC en torno a un 5%<sup>11</sup>.

Varios registros estiman que la tasa de prevalencia sigue teniendo una tendencia progresiva en los últimos años (1124 pacientes por millón de población –pmp–). Sin embargo, la tasa de incidencia es de 121 pmp similar a la media europea, debido principalmente a no limitar la entrada en los programas de tratamiento sustitutivo.

En el año 2012, el Registro Español de Enfermos Renales, contabilizó que el 80% de los enfermos empezaron el tratamiento renal sustitutivo mediante la hemodiálisis. Por otro lado, cerca de un 16,4% se iniciaron con la diálisis peritoneal y, por último, aproximadamente un 3,5% lo tuvo que iniciar directamente mediante un trasplante renal.

En cambio, la información obtenida sobre la prevalencia de esta enfermedad nos sitúa que el 43,8% de los enfermos están en HD, el 50,78% están trasplantados y tan solo un 5,42% se halla a tratamiento con la DP<sup>12</sup>.

Por último, cabe destacar, que posiblemente tanto la prevalencia como la incidencia de la ERC esté infraestimada, principalmente debido al cambio y uso de diferentes clasificaciones de ésta a lo largo de los años.

Según el estudio de V. Lorenzo, el índice de distribución de costes de esta enfermedad se destinó en un 51% para la hemodiálisis, en un 27% para los gastos farmacéuticos, un 17% en las hospitalizaciones y en un 3 y 2% respectivamente para el transporte y atención ambulatoria<sup>12</sup>.

La enfermedad renal crónica junto con las principales enfermedades crónicas de gran prevalencia a nivel mundial como es el caso de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, son pruebas visibles y gráficas de la necesidad de unificar criterios y fomentar una coordinación entre los di-

ferentes equipos profesionales implicados en su cuidado, desde el laboratorio clínico, e incluyendo la atención primaria y la atención especializada.

Por todo lo comentado anteriormente, la ERC ha evolucionado y ha pasado de ser una enfermedad grave que afectaba a muy pocas personas y que era atendida por exclusivamente por nefrólogos, a ser una enfermedad muy común en población, con una gravedad variable, que obliga a otras especialidades y autoridades sanitarias a honrar más en su conocimiento y diagnóstico.

## 1.2. ERC: Definición, epidemiología y factores de riesgo

La definición de ERC hace referencia a un conjunto de patologías muy heterogéneas que pueden afectar tanto a la estructura como a la función renal del riñón. Se trata, por tanto, de una enfermedad que en los últimos años ha incrementado su incidencia considerablemente, por lo que se debe considerar como un problema de salud pública de gran importancia y darle la prioridad que requiere.

Esta patología renal posee una gran diversidad en su expresión clínica, debida en cierto modo, a su etiopatogenia, al nivel de gravedad, a la progresión de la enfermedad y también a causa de la estructura del riñón que se encuentre afectada (glomérulos, vasos y/o intersticio renal)<sup>9,14</sup>.

En el 2002, el Organismo *National Kidney Foundation* (NKF) publicó las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) sobre la definición, evaluación y clasificación de la ERC<sup>15</sup>. Este hecho, supuso un gran avance sobre todo en el reconocimiento de su vital importancia, impulsando por primera vez, una clasificación de la ERC basada en estadios de severidad, determinados por la presencia durante al menos 3 meses, de como mínimo, una de las siguientes alteraciones:

- **Tasa de filtrado glomerular (FG)** inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- **Daño y/o lesión renal:** presencia de alteraciones funcionales o estructurales en el riñón que pueden producir una disminución del FG. Esta lesión renal puede producirse de manera directa (alteraciones histológicas en la biopsia renal, por enfermedades glomerulares, vasculares, tubulointersticiales...) o de manera indirecta por la presencia de albumina en orina, alteraciones en el sedimento, modificaciones hidroelectrolíticas o secundarias a alguna patología tubular o bien obtenidas a través de técnicas de imagen.

Más adelante, todas las guías publicadas en 2013, incluyendo las guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes)<sup>9,14,15</sup>, han aprobado esta definición de ERC, validándola independientemente del diagnóstico clínico.

Además, en el 2012, el grupo de trabajo en ERC de las guías KDIGO, amplió la clasificación de esta enfermedad, añadiendo la evaluación de las causas y de la albuminuria como parte de su definición; esto es debido fundamental-

**Tabla 1.** Categorización de la ERC por niveles según el filtrado glomerular. Adaptada de: *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.*

Nivel	FG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Condiciones	
G1	≥90	Lesión renal con FG normal	
G2	60-89	Lesión renal y ligero descenso del FG	
G3a	ERC	45-59	Descenso ligero-moderado del FG
G3b		30-44	Descenso moderado del FG
G4		15-29	Prediálisis
G5		<15	Diálisis

**Tabla 2.** Categorización de la ERC por niveles según la albuminuria. Adaptada de: *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.*

Nivel	TEA (mg/24hs)	Equivalente ACR (mg/g)	Equivalente ACR (mg/mmol)	Resultado
A1	<30	<30	<3	En rango o ligero aumento
A2	30-300	30-300	30-30	Aumento moderado
A3	>300	>300	>30	Aumento severo

mente a que estos dos factores afectan de manera directa al pronóstico de la enfermedad y a la elección del tratamiento a seguir<sup>17</sup>.

Las recientes Guías KDIGO han presentado una nueva clasificación para conocer el pronóstico de la ERC; esta disposición está formada por una doble entrada en función de los estadios de FG (el estadio 3 se encuentra subdividido, a su vez, en 3a y 3b, debido a un mayor riesgo CV y mortalidad del 3b respecto al 3a) (tabla 1) y la por albuminuria (presenta 3 categorías según su gravedad A1-A2-A3) (tabla 2). Esta nueva recomendación permite recalcar la perspectiva multidimensional de esta enfermedad y deja un gran campo de información y asesoramiento para la gestión clínica de la ERC<sup>14</sup>.

Numerosos estudios observacionales con más de un millón y medio de enfermos renales en sus investigaciones determinaron que existe una clara relación entre la estimación del filtrado glomerular y la excreción de albúmina en lo que concierne al índice de mortalidad vascular, el fallo renal y la progresión de la ERC.

Según la tabla anterior, podemos observar que el nivel de menor riesgo pertenece al color verde, denominado "bajo riesgo", en este nivel, si no existe información de daño renal

no se puede describir ni siquiera como ERC. Por otro lado, el color amarillo se define como riesgo "moderadamente aumentado", mientras que el naranja como "alto riesgo" y el rojo como "riesgo muy alto".

La duración de la enfermedad es necesaria para distinguir la patología aguda, de la ERC. Esta declaración ha sido aceptada por numerosas entidades científicas y cabe destacar que no está relacionada con la edad del enfermo, aunque ésta sí puede determinar la necesidad de atención urgente e individualizada.

La ERC es un tema que se encuentra actualmente en alza en todo el mundo. Asimismo, las causas más trascendentes de esta enfermedad en los países desarrollados son la tensión arterial elevada y la diabetes mellitus, sin embargo, en los países subdesarrollados los principales motivos de esta patología son de tipo infeccioso, tóxico o desconocido<sup>14,18</sup>.

Las conclusiones de un estudio realizado en el 2010 sobre el impacto a escala mundial de determinadas enfermedades, situó a la ERC en el número 18, es decir, 16,3 muertes por cada 100.000 habitantes (tasas estandarizadas por edad) fueron a causa de esta patología renal<sup>19</sup>.

Actualmente, diversos estudios estiman que una de cada diez personas a nivel mundial padece algún tipo o grado de enfermedad renal crónica, dato bastante similar a los obtenidos sobre la diabetes. Cabe destacar que existe una gran variabilidad de los datos en función de la zona socio-demográfica estudiada y dependiendo de las herramientas y medidas usadas en los diferentes estudios<sup>14,20</sup>.

Asimismo, la conclusión del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España)<sup>21</sup>, creado para evaluar la prevalencia global de la ERC en España e impulsado por la *Sociedad Española de Nefrología* (SEN) con la ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo, determinaron que cerca del 10% de los ciudadanos españoles padecía algún grado de ERC.

En el territorio español se estima que la prevalencia de ERC en los estadios 3-5 se sitúa aproximadamente en el 6,8% del total; Dentro de este porcentaje, un 3,3% comprende edades entre los 40-64 años mientras que más del 21% se sitúa en personas mayores de 64 años. Estas cifras fueron obtenidas mediante una medición centralizada de los datos sobre la concentración de creatinina sérica en una muestra significativa, aleatoria y estratificada de personas mayores de 20 años y fue realizada a partir de la estimación del FG por la fórmula MDRD del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*<sup>14</sup>.

Se calcula que aproximadamente el 40% de los españoles con enfermedad renal crónica no conocida ni diagnosticada acabará falleciendo antes de acceder al programa de diálisis, principalmente debido a problemas cardiovasculares relacionados esta enfermedad. De esta manera, la mayoría de estos pacientes tienen más probabilidad de morir por consecuencias secundarias a la ERC que de someterse a un tratamiento renal sustitutivo<sup>22</sup>.

Por otro lado, se estima que la mitad de los enfermos de ERC tienen de media tres factores de riesgo cardiovascular

**Tabla 3.** Estimación de la enfermedad renal crónica según el filtrado glomerular estimado y la albuminuria. Adaptada de: 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.

ESTIMACIÓN DE ERC SEGÚN FG Y ALBUMINURIA K-DIGO 2012				Niveles de Albuminuria Descripción e Intervalo		
				A1	A2	A3
				En rango o leve aumento	Aumento moderado	Aumento severo
				<30 mg/g ó <3 mg/mmol	30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ó ≥ 30 mg/mmol
Niveles de FG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) descripción y alcance	G1	Normal o elevado	≥90			
	G2	Descenso leve	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

y por lo tanto una gran comorbilidad asociada a ello. Por esta razón, la ERC constituye una de las principales causas de muerte.

#### Factores de riesgo de la ERC

- **Factores de susceptibilidad:** aumentan la probabilidad de lesión renal.
- **Factores iniciadores:** provocan de manera directa un daño en el riñón.
- **Factores de progresión:** agravan la lesión del riñón y pueden incrementar la disfunción de la función del riñón.
- **Factores de estadio final:** aumentan la mortalidad en estado de fallo renal.

Por otro lado, cabe destacar que la incidencia y la prevalencia global de la ERC están posiblemente subestimadas e infradiagnosticadas como consecuencia del uso de diferentes clasificaciones en los últimos años; Al mismo tiempo, los datos obtenidos son muy variables debido a las medidas utilizadas en cada región y la propia variabilidad de las características sociodemográficas de los individuos afectados entre los diferentes países.

Finalmente, debido a su difícil etiopatogenia y a las interrelaciones que tiene la ERC con otras enfermedades (especialmente con la DM, HTA, enfermedad cardiovascular...), es muy posible que llevar a cabo la prevención de esta mediante intervenciones y protocolos basados en sus factores de riesgo sea una estrategia poco eficaz y que sea necesario investigar en nuevos métodos como,

**Tabla 4.** Factores de riesgo de la ERC. Fuente: Martínez-Castelao et al. *Nefrología* 2014; 34(2):243-62.<sup>23</sup>

Factores de susceptibilidad	Factores iniciadores	Factores de progresión	Factores de estadio final
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Historia familiar de ERC</li> <li>• Masa renal disminuida</li> <li>• Bajo peso al nacer</li> <li>• Raza negra y otras minorías étnicas</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Nivel socioeconómico bajo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades autoinmunes</li> <li>• Infecciones sistémicas</li> <li>• Infecciones urinarias</li> <li>• Litiasis renal</li> <li>• Obstrucción de las vías urinarias bajas</li> <li>• Fármacos nefrotóxicos</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria persistente</li> <li>• Hipertensión arterial mal controlada</li> <li>• Diabetes mal controlada</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Dislipemia</li> <li>• Anemia</li> <li>• Enfermedad cardiovascular asociada</li> <li>• Obesidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis baja de diálisis (Kt/V)<sub>a</sub></li> <li>• Acceso vascular temporal para diálisis</li> <li>• Anemia</li> <li>• Hipoalbuminemia</li> <li>• Interconsulta o derivación tardía a Nefrología</li> </ul>

por ejemplo, la prevención precoz, el diseño de objetivos terapéuticos sobre factores no tradicionales o intervenciones multifactoriales<sup>14</sup>.

Por este motivo, no existe mucha certeza sobre si ciertas actividades que se realizan sobre los principales factores de riesgo tienen la misma eficacia en pacientes con ERC; También existe controversia si las estrategias basadas en el autocuidado de los enfermos son fiables y eficaces y están en estudio actualmente. Por último, tampoco está claro cuál debe ser la población correcta en la cual realizar el cribado de la ERC, ni que pruebas ni estrategias serían las más educadas para disminuir la morbilidad de esta enfermedad.

### 1.3. Prevención y detección precoz de ERC

Como se ha comentado anteriormente, la detección precoz de la ERC es fundamental ya que constituye un gran problema de Salud Pública con una alta tasa de mortalidad prematura, lo que conlleva también grandes complicaciones en la esfera socioeconómica.

Por todo esto, es primordial que exista un diagnóstico y detección precoz de la enfermedad, posible fundamentalmente mediante pruebas de laboratorio; También es necesario que se realicen más estudios e investigaciones para poder tener un mayor conocimiento de esta patología, por lo que es determinante la existencia de una red de coordinación entre especialidades y entre los distintos niveles de atención, que sea eficaz y competente.

Además de lo anterior, es necesario tener en cuenta el modelo conceptual de la ERC. Este paradigma se define como un proceso constante tanto en el desarrollo, progresión y complicaciones de la ERC, incluyendo también posibles estrategias para mejorar su evolución y pronóstico.

Las recomendaciones de intervención de este modelo conceptual fueron<sup>23</sup>:

- 1. Detección precoz y clasificación del daño renal:** en personas con elevación del riesgo, se realiza gracias a la estimación del FG y la albuminuria.
- 2. Diagnóstico, tratamiento, criterios de interconsulta, derivación y seguimiento de la ERC** derivación al nivel/especialista adecuado.

- 3. Control del progreso y de los futuros problemas:** eventos cardiovasculares, anemia, acidosis, hiperparatiroidismo y desnutrición.

En la mayoría de los casos, las primeras etapas de la ERC suelen pasar desapercibidas ya que estos pacientes no suelen padecer síntomas, o si los padecen son muy inespecíficos, por lo que durante los estadios iniciales esta enfermedad se encuentra oculta y sin diagnosticar. De este modo, la ERC suele manifestarse únicamente durante el estudio y evaluación de otra patología comórbida.

La detección precoz de la ERC es esencial para una mejora del Sistema de Salud. Este avance permitiría una optimización de los recursos, aumentado no solo las posibilidades terapéuticas, sino también serviría para impedir y contener su progresión y una posible mala praxis. Sin duda, todo lo anterior, supondría una disminución de la morbilidad de estos pacientes y una gran reducción de los gastos en sanidad.

Las últimas guías publicadas, indican que esta detección precoz debe realizarse mediante la evaluación de la albuminuria y del filtrado glomerular como mínimo anualmente, en personas que manifiesten factores de riesgo relacionados con la ERC.

Además, este diagnóstico no debe realizarse tras solamente un análisis de FG y/o albuminuria, son necesarias varias determinaciones para su confirmación y en todos los casos se debe ratificar su existencia durante al menos tres meses.

### Estimación del FG

En los últimos años, la estimación del filtrado glomerular se ha llevado a cabo a través de ecuaciones elaboradas a partir de la medición de los siguientes parámetros: concentración de creatinina sérica, edad, sexo y etnia.

En el 2009, la asociación Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) dio a conocer la ecuación CKD-EPI, obtenida a partir de un grupo de personas con valores de FG muy elevados y mediante medidas de creatinina estandarizadas, sustituyendo de esta manera a la ecuación MDRD usada hasta entonces.

Las guías KDIGO publicadas en 2012 recomiendan el uso de esta nueva ecuación ya que es mucho más exacta y precisa que la anterior al permitir cuantificar el filtrado glomerular por encima de 60 ml/min.

Debido a lo anterior, en la actualidad, se aconseja el uso de ecuaciones basadas en métodos de creatinina estandarizados (con trazabilidad a IDMS). Estas fórmulas para estimar el FG son la CKD-EPI y la MDRD-IDMS. (Anexo 1 y 2).

### Evaluación de la albuminuria

La medición del cociente Albumina/Creatinina (A/Cr) en orina debe realizarse preferiblemente con la primera orina de la mañana, de esta manera nos aseguraremos una correcta detección y monitorización del parámetro.

### 1.4. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con ERC

Las principales medidas diagnósticas que se deben realizar en pacientes con riesgo de ERC son<sup>24</sup>:

1. Determinación del filtrado glomerular (mediante la fórmula CKD-EPI)

2. Determinación del cociente albumina/creatinina en orina

3. Realizar un sedimento de orina

Además, cada vez que se manifieste por primera vez una alteración del cociente albumina/creatinina y/o una disminución del filtrado glomerular, se debe determinar si se trata de un cuadro de IRA o de ERC.

Por ello, el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades es sumamente importante; si estamos ante un caso de IRA, el paciente debe ser remitido urgentemente al hospital de referencia ya que su vida depende de ello al tratarse de una patología con una gran mortalidad prematura.

Por el contrario, una vez que se ha diagnosticado y clasificado la ERC hay que integrar al proceso tanto la causa etiológica de esta enfermedad como determinar los posibles signos de alarma, factores de riesgo y comorbilidad asociados.

Además, se debe llevar a cabo medidas de profilaxis higiénico-diabéticas y se debe prevenir la nefrotoxicidad. Finalmente, se debe controlar y monitorizar la posible progresión de la ERC, vigilando tanto los factores de pro-

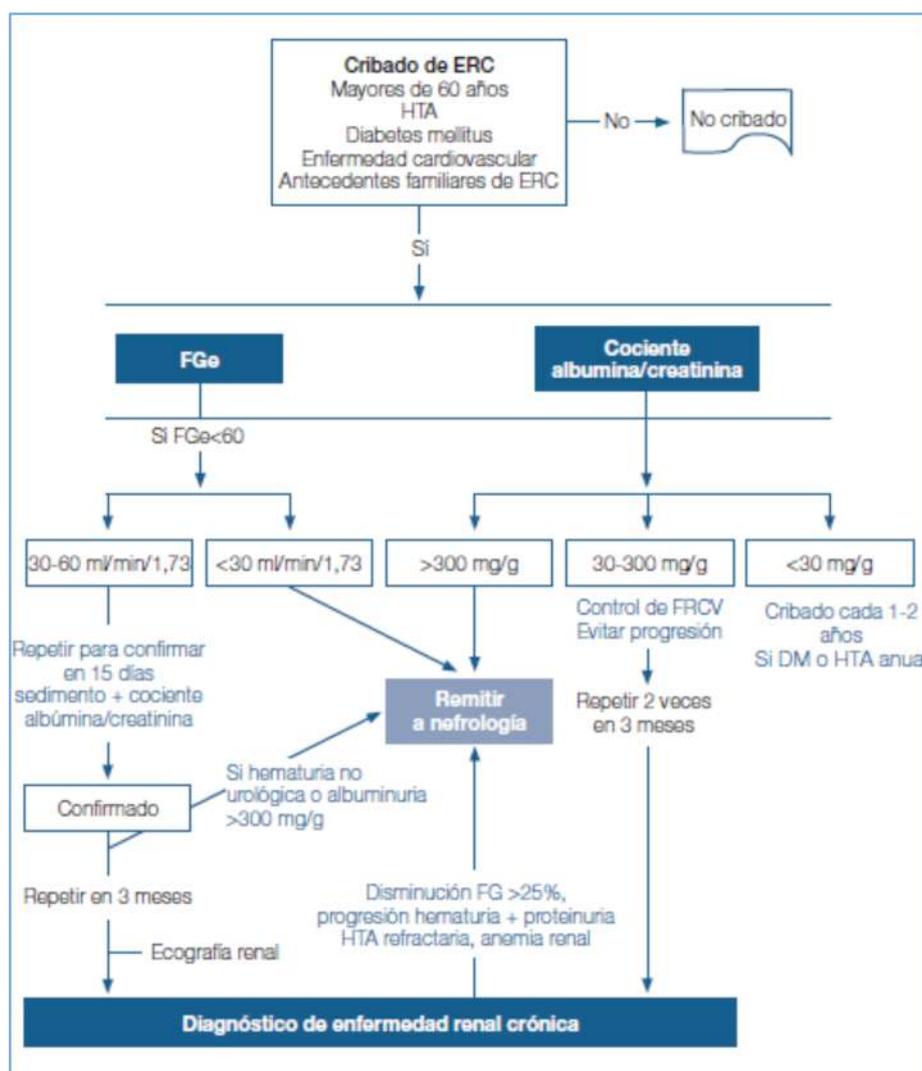


Figura 1. Algoritmo de derivación a nefrología. Nefrología 2014; 34(2):243-62.

**Tabla 5.** Valoración del individuo con ERC no conocida de antemano. Fuente: Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2015.

		Si evolución	No evolución
<b>Estadios 1 y 2 (FG &gt;60 ml/min y presencia marcadores daño renal)</b>	Determinar evolución: Repetir marcadores en 1 mes	<b>Interconsulta o remisión normal.</b> Control de marcadores en 2-4 meses.	Control de marcadores en 6 meses. Seguimiento en AP
<b>Estadio 3 (FG 30-59 ml/min) 3a (FG 45-59) 3b (FG 30-44)</b>	Valorar progresión: Repetir marcadores en 1 mes	<b>Estadios 3a o 3b y &lt; 80 años:</b> 3a: interconsulta o remisión normal 3b: interconsulta o remisión preferente Control de marcadores en 2-4 meses	<b>&lt;80 años y 3a estable:</b> no remisión y control de marcadores en 3-6 meses <b>&lt;80 años y 3b:</b> No remisión y control de marcadores en 2-4 meses
		<b>Estadios 3a o 3b y &gt;80 años:</b> 3a: interconsulta o remisión normal 3b: interconsulta o remisión preferente para valoración nefrológica y evaluar tratamiento. Controles marcadores en 3-4 meses	<b>&gt;80 años y 3a:</b> No remisión y control marcadores en 3-6 meses <b>&gt; 80 años y 3b:</b> No remisión y control de marcadores en 2-4 meses
<b>Estadio 4 (FG 15-29 ml/min)</b>	<b>Interconsulta o remisión preferente.</b> Se repetirá en AP estudio antes de 1 mes para valorar si está estable o si hay progresión, en este caso se reconsiderará la interconsulta o remisión a Nefrología como urgente.		
<b>Estadio 5 (FG &lt;15 ml/min)</b>	<b>Interconsulta o remisión urgente.</b> Se valorarán el resto de comorbilidades para decidir la indicación de Terapia Sustitutiva o Conservadora.		

gresión de ésta como las posibles complicaciones que pueden aparecer.

Los criterios de actuación, consulta y/o derivación al servicio de Nefrología, se deberán realizar teniendo en cuenta diversos factores como son: el nivel de gravedad de ERC, en función del ritmo de progreso de la enfermedad, el grado de albuminuria, la presencia de signos de alarma, la comorbilidad correspondiente y al propio contexto funcional del paciente<sup>9,14</sup>.

Los pacientes mayores de 80 años y que se encuentren en estadios 4-5 de la enfermedad, con una esperanza de vida de menos de 6 meses, y con una mala situación y dependencia funcional, demencia, comorbilidad asociada grave, etcétera, podrán ser sometidos a un **tratamiento conservador y/ paliativo** bien por atención primaria o compartido con la atención hospitalaria.

### Seguimiento del paciente con ERC

El documento consenso publicado en 2014 por la SEN<sup>23</sup> expone una serie de objetivos publicados por niveles asistenciales y teniendo en cuenta el estadio de la ERC, especificando, además, como es seguimiento y vigilancia de la persona de manera conjunta entre la atención primaria y la especializada (Nefrología).

### Control de la progresión y de las complicaciones de la ERC

Además de un correcto tratamiento, esta enfermedad también requiere que se instauren una serie de criterios y medi-

das que nos permitan determinar la progresión de la ERC y definir los factores de riesgo que pueden empeorar su evolución.

La mayoría de estos pacientes van a tener una progresión de su enfermedad muy lenta e incluso puede que permanezcan estables es su estadio. En cambio, hay otros enfermos que, aunque tengan una leve disminución del filtrado glomerular, poseen determinados factores de riesgo asociados que pueden provocar su progresión y por lo tanto manifestar una disfunción de la función del riñón a corto plazo.

De media, anualmente, la tasa de disminución de FG se encuentra entre 0,7-1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a partir de los 40 años. Pese a todo esto, la tasa de deterioro en el FG frecuentemente es bastante variable, aumentando en el caso de pacientes con proteinuria importante, DM o HTA<sup>25</sup>.

Cabe destacar que el mejor predictor de la tasa de deterioro renal sigue siendo la medición de la albuminuria/proteinuria, por encima de la estimación del nivel de FG basal. Además, la esta tasa de deterioro renal es mayor en los pacientes diabéticos ancianos.

El sistema de progresión de la ERC depende de diversos aspectos y factores como son la etiología de la ERC, la presencia o no de DM, el grado de proteinuria y los factores genéticos.

En este sentido, es muy importante la actuación sobre los factores de riesgo modificables (DM, HTA, proteinuria, dislipemia, tabaquismo, obesidad, hiperuricemia, nefrotoxicidad, etc.) ya que su control va a ayudar a frenar y disminuir el progreso de la enfermedad renal.

**Tabla 6.** Objetivos por nivel asistencial en el seguimiento del paciente con ERC. Fuente: Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2015.

Estadio ERC	Atención Primaria	Atención Especializada. Nefrología
<b>1-2-3a</b> (FG > 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar los F. de Riesgo</li> <li>Detectar progresión de ERC (Deterioro FG, aumento de albúmina o proteinuria)</li> <li>Controlar F. de riesgo cardiovascular asociados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar enf. renales subsidiarias de tratamiento específico:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerulonefritis</li> <li>Nefropatía isquémica</li> <li>Detectar progresión de ERC</li> </ul> </li> </ul>
<b>3b</b> (FG 30-45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detectar progresión de ERC</li> <li>Ajuste de fármacos según el FG</li> <li>Estudio de fármacos nefrotóxicos (p. ej. AINE)</li> <li>Vacunación frente a Neumococo, Influenza y VHB</li> <li>Detectar complicaciones de la ERC (anemia, trastornos electrolíticos...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar enf. renales subsidiarias de tratamiento específico</li> <li>Controlar FRCV asociados</li> <li>Evaluar y tratar complicaciones de la ERC: Alteraciones del metabolismo óseo-mineral (Ca, P, PTH, vit. D)</li> </ul>
<b>4</b> (FG < 30 mL/ min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuste de fármacos según el FG.</li> <li>Revisión de fármacos nefrotóxicos</li> <li>Educación terapéutica.</li> <li>Detectar complicaciones de la ERC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preparar para el T. Renal Sustitutivo</li> <li>Informar al paciente de las opciones de tratamiento sustitutivo renal: hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal, etc.</li> <li>Organizar tratamiento paliativo si no procede tto. sustitutivo</li> </ul>
<b>5</b> (FG < 15 mL/ min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento Conservador</li> <li>Tratamiento paliativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento electrolítico</li> <li>Acidosis</li> </ul>

A pesar de esto, existen una serie de complicaciones de las cuales debemos tener un estricto control ya que pueden empeorar tanto la función renal como suponer un peligro vital y agravar el pronóstico de estos enfermos:

- Anemia
- Acidosis
- Alteraciones del metabolismo óseo mineral (Ca, P, PTH, vitamina D)

### 1.5. Justificación

El estudio EPIRCE (*Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España* publicado en 2010), determina que cerca del 10% de la población adulta española presenta algún grado de enfermedad renal crónica (ERC). La prevalencia global en los estadios 3-5 es del 6,8%, existiendo diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años). Además, aquellas personas con hipertensión arterial (HTA) y/o diabetes mellitus, la prevalencia de ERC aumenta alcanzando cifras en torno al 35-40%<sup>11</sup>.

Cabe destacar que el deterioro de la función renal puede disminuir tanto la seguridad y como la eficacia de los medicamentos, así, esta alteración modifica la farmacocinética del fármaco, aumentando la posibilidad de provocar efectos nocivos e incluso nefrotoxicidad.

Por ello, en muchas ocasiones provoca la hospitalización de estos pacientes. Además, este daño en la función renal es progresivo aumentando principalmente con la edad<sup>26</sup>.

En la enfermedad renal, es vital un correcto ajuste de dosis, para asegurar una correcta eficacia y evitar por tanto la toxi-

cidad de los fármacos que poseen un margen terapéutico muy estrecho y en aquellos cuya principal vía de eliminación sea la renal. A pesar de esto, cabe mencionar que actualmente, la información que se encuentra disponible es aún insuficiente y poco útil y en ocasiones muy ambigua para la toma de decisiones clínicas.

Por todo esto, el objetivo de esta revisión es, por una parte, concienciar del impacto que tiene la enfermedad renal crónica en la actualidad, además de estimar la prevalencia de la ERC en España y conocer cuál es su progresión y posibles complicaciones. Así mismo, otro objetivo fundamental es conocer algunos de los aspectos y factores determinantes tanto en la prescripción, como dosificación y en el uso de fármacos comúnmente prescritos y que en el caso de la ERC precisan un ajuste de dosis ya que pueden disminuir tanto la función renal como producir una toxicidad renal permanente<sup>27</sup>.

## OBJETIVOS

### 1.1. Objetivo principal

Conocer los principales aspectos que debemos tener en cuenta en la prescripción, dosificación y utilización de los medicamentos generalmente prescritos en la enfermedad renal crónica.

### 1.2. Objetivos secundarios

- Analizar la situación actual de la Enfermedad Renal Crónica en España, así como su prevalencia e incidencia.
- Evaluar la consecuencia del aumento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la prevalencia de la ERC.

- Establecer cuáles son los principales métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con ERC.
- Conocer el manejo farmacológico, así como la farmacocinética y farmacodinámica en la ERC.
- Identificar los principales fármacos de uso más frecuente en pacientes con trastornos de la función renal.
- Determinar las drogas nefrotóxicas más importantes y los fármacos contraindicados en la insuficiencia y enfermedad renal.

## METODOLOGÍA

### 1.1. Diseño

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el uso de fármacos en el paciente con enfermedad renal crónica.

### 1.2. Estrategia de búsqueda: bases de datos, palabras clave

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de referencias han sido PubMed, Google Académico, Cochrane, Scielo y Medline.

Se han utilizado las siguientes palabras clave: **riñón, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, filtrado glomerular, proteinuria, albuminuria, fármacos, drogas, nefrotoxicidad, dosis, función renal, efectos adversos, ajuste de dosis, kidney disease, chronic kidney disease, renal dysfunction, pharmacokinetics, drug dosing.**

### 1.3. Criterios de selección y exclusión

Los criterios de selección usados han sido: artículos en castellano e inglés cuya publicación fuera del 2015 en adelante. Se excluyeron por tanto todos aquellos artículos que fueran de años anteriores al 2015.

Se revisaron 80 publicaciones, de las cuales 67 fueron incluidas en el estudio por ser las más recientes y relevantes.

## DESARROLLO (O RESULTADOS)

El riñón es el órgano encargado tanto de la regulación ácido-base, así como del mantenimiento del equilibrio hidrosalino y de la eliminación de las sustancias de desecho producidas tanto endógenas como exógenas, entre los que se encuentran los productos farmacológicos.

De esta manera, la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal, a través de los riñones, por lo que la alteración y el deterioro de la función renal va a producir modificaciones muy significativas tanto a nivel de la farmacocinética como en la farmacodinámica de la mayoría de los medicamentos<sup>3</sup>.

En pacientes con ERC el plan terapéutico debe realizarse en base a las características intrínsecas que posean los fármacos (tipo y grado de alteración cinética) e integrarse con el grado de ERC en el que se encuentre el paciente<sup>28</sup>.

La información actual que se posee tanto sobre la farmacocinética y farmacodinámica como sobre la dosificación de medicamentos en pacientes con ERC es todavía escasa, ya que la mayoría de la información disponible hoy en día no ayuda mucho en toma de las decisiones clínicas. Por ello, se necesitan más estudios e investigaciones sobre el tema, ya que el ajuste de dosis en estos pacientes es vital para garantizar la eficacia y evitar la nefrotoxicidad<sup>27,29</sup>.

### 1.1. Farmacocinética en la enfermedad renal

La Enfermedad Renal Crónica puede tener un gran impacto en la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de los fármacos, afectando a su eficacia; Además, puede influir en la probabilidad de que estos medicamentos se acumulen y produzcan efectos adversos como la toxicidad renal<sup>30</sup>.

Por otro lado, cabe tener en cuenta la existencia de determinados medicamentos que son nefrotóxicos y que pueden tanto por sí solos como asociados con otros, producir una alteración de la excreción renal (ej.: antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, contrastes radiológicos...), principalmente ante situaciones específicas como la hipovolemia, deshidratación, insuficiencia cardíaca, etc.

La ERC provoca cambios en el equilibrio ácido-base que pueden afectar a la absorción, metabolismo y excreción de los medicamentos. Además, se producen cambios en la afinidad de fijación de determinados fármacos a las proteínas plasmáticas, y se origina por tanto una disminución de la concentración de albúmina. En consecuencia, puede verse afectada tanto la fracción libre de ciertos fármacos como su volumen de distribución, factor esencial en aquellos fármacos con margen terapéutico estrecho<sup>31</sup>.

La excreción renal es principal vía de eliminación en la mayoría de los fármacos y de sus metabolitos. La depuración urinaria de un medicamento disminuye proporcionalmente a la reducción del filtrado glomerular. De esta manera, si el filtrado glomerular se encuentra disminuido y las dosis de fármacos no se ajustan, éstas comenzaran a acumularse en el organismo provocando efectos nocivos<sup>32</sup>.

Cabe mencionar, por tanto, la existencia de directa relación entre el descenso del filtrado glomerular y el creciente acumulo de los fármacos, provocando efectos tóxicos. En la práctica clínica diaria, la gravedad depende de la magnitud de la tasa de filtración, si esta es menor de 50 ml/min estamos ante un nivel de peligro, por lo tanto, es en estos pacientes donde se deben enfocar particularmente las recomendaciones sobre la dosificación y el ajuste de dosis de los medicamentos.

Para llevar un correcto manejo de la ERC y realizar pautas farmacológicas adecuadas en estos pacientes, es necesario tener en cuenta el grado de severidad de la Enfermedad Renal (especialmente cuando el FG < 50 ml/min) y tener en cuenta las particularidades intrínsecas de la farmacocinética de los fármacos.

#### Absorción y distribución

En la ER existen varios factores que reducen la absorción gastrointestinal de los fármacos como son los cambios

en el pH gástrico, el uso de antiácidos que contengan aluminio, la neuropatía del sistema autónomo en pacientes diabéticos y la variación del primer paso del metabolismo hepático<sup>33</sup>.

La uremia presente en la ER modifica la absorción de los fármacos y puede reducir la unión fármaco-proteínas como consecuencia de diversos procesos como la disminución de la concentración de albúmina o la reducción de la afinidad ésta por el medicamento. En la mayoría de las ocasiones esto provocará una variación de la concentración del plasma y de su volumen de distribución.

En general, esta circunstancia reduce la capacidad de unión del medicamento a la albúmina, disminuyendo por lo tanto la cantidad total del fármaco a todos los niveles plasmáticos, afectando, además, al volumen de distribución de los fármacos ácidos en los cuales este volumen se ve disminuido, mientras que en el caso de los medicamentos básicos se aumenta.

Debido a esto, la biodisponibilidad por ejemplo de la furosemida y del pindolol se ve reducida, mientras que aumenta la del propranolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno.

Asimismo, fenómenos como la deshidratación o la hipopotasemia, muy frecuentes en la enfermedad renal, provocan cambios en la perfusión de los tejidos y en la motilidad intestinal y, por consiguiente, en la absorción de ciertos medicamentos.

Por otra parte, el riñón es el órgano encargado de la síntesis de vitamina D, por lo que en los pacientes con ERC la absorción de calcio se va a encontrar disminuida<sup>3</sup>.

La difusión de los fármacos por el organismo se realiza de manera heterogénea; De esta manera aquellos medicamentos que se unen fuertemente a proteínas o que son hidrosolubles suelen permanecer en el líquido extracelular, provocando una disminución de la distribución del volumen. Por el contrario, los fármacos liposolubles entran mejor en los tejidos y se aumenta el volumen de distribución.

Por todo lo anterior, estos pacientes con ER requieren un control estricto sobre todo en aquellos fármacos que presenten una elevada unión a proteínas plasmáticas (más del 80%) y/o sean fármacos de carácter ácido.

### *Metabolismo y eliminación*

Tradicionalmente, se piensa que la enfermedad renal solo afecta al aclaramiento de los fármacos cuya eliminación es fundamentalmente a través del riñón. Sin embargo, la evidencia muestra cierta influencia de la enfermedad renal en el aclaramiento de los fármacos que se eliminan preferentemente por vía hepática.

Además, diversos estudios demuestran que el riñón participa en el metabolismo de ciertos fármacos, aunque todavía no está muy bien definida la proporción real que puede llegar a tener. Así, el riñón puede ser capaz de metabolizar péptidos como la insulina, pudiendo ser el responsable de la biotransformación del 50% de la insulina; de esta manera a medida que se va deteriorando la función renal, se debe disminuir la dosis de insulina<sup>3</sup>.

El riñón es capaz de eliminar parcial o totalmente la mayoría de los fármacos del organismo, incluso sus metabolitos. La excreción renal de los fármacos incluye tres procesos: filtración glomerular, secreción y reabsorción tubulares. Todos estos mecanismos se encuentran modificados en la enfermedad renal en mayor o menor medida dependiendo del estadio de gravedad.

Generalmente, la  $t_{1/2}$  (periodo de tiempo medio en el cual la concentración del fármaco en sangre disminuye a la mitad de la dosis administrada) del fármaco aumenta de manera directa conforme va disminuyendo el FG, sobre todo por debajo de 30ml/min<sup>33</sup>.

## **1.2. Características de la farmacodinámica en la insuficiencia renal**

Además de cambios en la farmacocinética, en la insuficiencia renal también se producen alteraciones en cuanto a la farmacodinámica de los fármacos. De esta manera, debemos tener en cuenta que en esta patología existe una mayor sensibilidad tisular a ciertos medicamentos.

Así, estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer úlceras gástricas por el uso de fármacos altamente ulcerógenos. Por otro lado, los sedantes y opiáceos tales como benzodiazepinas o barbitúricos, causan en estos enfermos efectos aún mayores, provocando un sueño más prolongado y profundo<sup>32</sup>.

En estos pacientes los fármacos hipoglucemiantes orales pueden generar graves efectos hipoglucémicos. A su vez, los antihipertensivos aumentan los efectos posturales como la hipotensión ortostática, principalmente por cambios en el balance del sodio o debido a un deterioro del sistema nervioso autónomo.

Por otra parte, la insuficiencia renal produce una disminución de la acción y eficacia de los diuréticos tiazídicos y se aumenta el riesgo de hiperpotasemia si se usan diuréticos ahorradores de potasio tales como la espironolactona, amiloride, etc.

Las posibles causas de esta hipersensibilidad o de la reducción de la eficacia de los fármacos pueden estar relacionadas con: el incremento en la permeabilidad de las meninges, altos niveles de urea, la acidosis, la disminución del consumo de oxígeno cerebral, la perturbación de los electrolitos séricos y tisulares, etc.

Por último, cabe mencionar que los estudios necesarios para determinar la sensibilidad tisular y la farmacodinámica de los fármacos son más costosos y difíciles de realizar que los de farmacocinética por lo que no se dispone de mucha documentación todavía al respecto<sup>33</sup>.

## **1.3. Prescripción y dosificación en enfermos renales**

En primer lugar, se realizará una evaluación clínica y una valoración completa y detallada del paciente, incluyendo<sup>33</sup>:

- Antecedentes de alergias o toxicidad a fármacos tos de uso habitual en el paciente

**Tabla 7.** Reglas generales para la prescripción de medicamentos en la insuficiencia renal. Fuente: Valsecia M, Malgor L. Utilización de fármacos en insuficiencia renal.

Solamente se usarán fármacos en pacientes con insuficiencia renal cuando haya una indicación precisa y correcta
Se deberán usar solamente aquellas pautas de tratamiento que están estudiadas, procurando usar fármacos cuya dosificación y efectos secundarios se conozcan
Se valorará, al seleccionar entre varios fármacos, aquellos que no tienen eliminación renal.
En casos de usar fármacos que se eliminen por el riñón se ajustará la dosis en función de la tasa de filtración glomerular.
Se revisarán periódicamente las dosis (si es posible en virtud de los niveles plasmáticos), sobre todo cuando haya hipoalbuminemia y anemias graves.
Toda administración de fármacos en pacientes con insuficiencia renal exige un cuidadoso control clínico de: los efectos secundarios, la hipersensibilidad y la respuesta del paciente. Estas precauciones se deben extremar en niños y ancianos.
Se debe intentar prescindir, en la medida de lo posible, de los medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos.
En la insuficiencia renal avanzada es preferible utilizar la vía parenteral a la oral, pues la absorción intestinal en situaciones de azoemia puede verse modificada.
Evitar en todos los casos los preparados de acción prolongada.
Suspender la administración del medicamento en cuanto se consiga el efecto terapéutico buscado, por ejemplo, la finalización de un proceso infeccioso.
Controlar la función hepática, pues su alteración obligará a reducir aún más la dosis.
Tener especial cuidado con la asociación de medicamentos, pues muchos de ellos pueden reforzar el efecto tóxico de otros
Evitar en lo posible los fármacos directamente nefrotóxicos.
Evitar aquellos que causen retención de líquidos en el organismo (carbenoxolona, indometacina, etc.), y los que incrementen el grado de uremia (las tetraciclinas en general, con recepción de la doxiciclina)

- Ingesta alcohólica y/u otras drogas
- Exploración física: peso/talla, presencia de edemas, signos de ascitis o deshidratación.
- Pruebas de hepatopatía crónica

#### Ajuste de dosis en la enfermedad renal

Se considera necesario realizar un ajuste de la dosis en determinados medicamentos fundamentalmente en dos supuestos, cuando exista una afectación del riñón importante y cuando el margen terapéutico del fármaco sea estrecho<sup>3,32</sup>.

Cuando los fármacos tienen un margen terapéutico estrecho, existen mínimas diferencias entre la concentración plasmática terapéutica que se considera óptima de la que es tóxica y puede provocar daños.

En este tipo de fármacos el ajuste posológico se realiza basándose de manera directa en los niveles plasmáticos. De esta manera, esta monitorización de los niveles plasmáticos es el método más eficaz y sobre todo más el usado en fármacos, por ejemplo, como la vancomicina, digoxina, los aminoglucósidos o la fenitoína.

En el segundo supuesto, debemos realizar un ajuste de dosis siempre que exista una alteración de la función del riñón importante, es decir, cuando el aclaramiento de creatinina sea menor de 40-50ml/min y el fármaco se elimine principalmente por vía renal (> del 50%)<sup>3</sup>.

En este caso para realizar el ajuste posológico es básico conocer cuál es el filtrado glomerular. Este se obtiene a partir del *aclaramiento de creatinina* (ClCr) que sirve como parámetro que indica la función renal. La principal desventaja de esta medición es la recogida estricta de orina durante 24 horas.

Para evitar realizar esta medición, existen varias fórmulas más simplificadas y también existe la dosificación mediante normogramas (tabla 8). El criterio de elección del cálculo del FG dependerá de las características de la población a estudio. Estos métodos son menos útiles en obesidad, adelgazamiento extremo, embarazo, ascitis y en edemas importantes<sup>3</sup>.

La dosis inicial de un fármaco se basa fundamentalmente en el volumen de distribución y no en función del aclaramiento de creatinina (ClCr). Como consecuencia de esto, la dosis inicial que se va a proponer a un paciente con enfermedad renal va a ser exactamente la misma dosis que sé que administra a una persona con una función renal sin alteraciones. Únicamente variará, en el caso de que haya causas hemodinámicas que disminuyan el volumen, en esta ocasión, se reducirá la dosis de carga al 75%<sup>3,33</sup>.

Existen ciertos medicamentos en los cuales la dosis de mantenimiento debe ajustarse en función del grado de severidad de la ER de los pacientes. Esta modificación se realiza en base a la función del ClCr. El parámetro normal de creatinina en suero de cada paciente depende de factores como el sexo, la edad, y la proporción de masa muscular entre otros.

**Tabla 8.** Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular. Fuente: Peña Porta JM, Vera Floristan CV. Insuficiencia renal y la prescripción de fármacos. *Terapéutica*. 2006.

<b>Cockcroft-Gault</b>
Aclaramiento de creatinina estimado = $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso}/72 \times \text{creatinina}] \times (0,85 \text{ si mujer})$ • Únicamente se requiere el valor de creatinina en suero (Cr)
<b>MDRD-4</b>
FG estimado = $186 \times (\text{creatinina}) - 1,154 \times (\text{edad}) - 0,203 \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$ • No precisa en peso de paciente • Estudios han determinado que esta fórmula deja fuera del diagnóstico de ERC a un grupo de población constituido por varones (75%), de edad avanzada y con alto riesgo cardiovascular
<b>MDRD-6</b>
FG estimado = $170 \times (\text{creatinina}) - 0,999 \times (\text{edad}) - 0,176 \times (\text{urea} \times 0,467) - 0,170 \times (\text{albúmina}) 0,318 \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Actualmente, la investigación clínica ha permitido el desarrollo de varias estrategias que permiten adaptar tanto la posología como el ajuste de la dosis de mantenimiento de estos enfermos renales. Principalmente se usan dos métodos<sup>32,34</sup>:

- Incrementar el intervalo entre las tomas sin alterar la dosis
- Disminuir la dosis sin variar el ritmo de administración

El método de "alargar el intervalo entre tomas" suele ser la técnica más usada, mientras que "la reducción de dosis" se suele utilizar principalmente en aquellos medicamentos con un margen terapéutico estrecho. Sin embargo, en la práctica, lo común y más recomendado es utilizar una combinación de ambos procedimientos<sup>33</sup>.

Estas técnicas pueden emplearse tanto con fármacos por vía oral como en tratamientos de uso parenteral, en cuyo caso debe extremarse el ajuste de las dosis y ser más precisos.

#### *Aumento del intervalo de dosificación*

Se trata de un método muy útil en aquellos fármacos con una vida media larga. En el caso de los pacientes normales, el intervalo de dosis suele ser igual o menor a la vida media del fármaco utilizado<sup>3</sup>.

A pesar de esto, en la enfermedad renal, el intervalo de administración de aquellos medicamentos cuya eliminación sea íntegramente por vía renal se calcula mediante la siguiente fórmula<sup>32</sup>:

$$\text{Intervalo}_{\text{IR}} = \text{Intervalo}_{\text{habitual}} \times \text{CICr}_{\text{normal}} / \text{CICr}$$

No obstante, si el fármaco en cuestión se elimina también por otra vía (suceso bastante común), debemos introducir un factor de corrección en el cual se tiene en cuenta la fracción que es eliminada por el riñón:

$$\text{Intervalo}_{\text{IR}} = \text{Intervalo}_{\text{habitual}} / f_x [( \text{CICr}_{\text{paciente}} / \text{CICr}_{\text{normal}} ) - 1] + 1$$

#### *Intervalo dosis en IR = intervalo normal*

$f_x$  = fracción de fármaco que se elimina por el riñón, el máximo es 1, de manera que, si un fármaco se elimina por esta vía en un 60%, su  $f_x$  será de 0,6.

#### *Reducción de la dosis*

Esta técnica se usa principalmente en aquellos pacientes en los que se deban mantener concentraciones plasmáticas constantes del fármaco y que tengan una vida media corta, como es el caso de antibióticos tipo gentamicina o antiarrítmicos, etc.

Este método tiene el inconveniente de que si por cualquier motivo empeora la función renal del paciente sin que nos demos cuenta de ello, se puede llegar a producir toxicidad.

La fórmula general para medicamentos que se eliminan sin alteración por el riñón es:

$$\text{Dosis}_{\text{I.R.}} = \text{Dosis}_{\text{habitual}} \times \text{CICr}_{\text{paciente}} / \text{CICr}$$

Como se ha comentado anteriormente, si parte del fármaco se elimina de manera activa por otra vía, se introducirá el mismo factor de corrección ( $f_x$ ).

El ajuste de dosis de ciertos medicamentos tanto en la insuficiencia como en la enfermedad renal es esencial para evitar la nefrotoxicidad y poder garantizar la eficacia del fármaco.

Un estudio realizado sobre el cumplimiento de los protocolos de dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal indica que el incumplimiento de este ajuste es elevado, entre un 19-67% en el ámbito hospitalario, alrededor del 34% en pacientes con tratamientos crónicos y en torno al 69% en pacientes no hospitalizados.

En la tabla 9, se muestran una serie de fármacos que requieren un ajuste de dosis en la insuficiencia renal<sup>35,36</sup>.

**Tabla 9.** Fármacos que requieren ajuste de dosis en IR. Fuente: Bonafont X, Bonal J. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2009; 10 (1): 24-28. Iniesta Navalón C, Cabello Murial A, et al. Guía de dosificación de fármacos en insuficiencia renal. Hospital General Universitario Reina Sofía. 2015.

Grupo terapéutico	Medicamento	Utilización en IR	Observaciones
<b>Anticoagulantes</b>	Acenocumarol	NA	Ajustar dosis de acuerdo con RIN
	Enoxaparina	Aumentar intervalos a dosis diarias	Dosis: 1mg/kg/12hs
	Heparina	NA	Ajustar dosis de acuerdo con RIN
	Warfarina	NA	Ajustar dosis de acuerdo con RIN
<b>Antiagregantes plaquetarios</b>	AAS, Clopidogrel	NA	
<b>Anticonvulsivantes</b>	Fenobarbital	NA	
	Valproato sódico	NA	
	Carbamazepina	No se recomienda su uso	
	Levetiracetam	Ajustar dosis de acuerdo con ClCr	Suplementar dosis post-dialisis
<b>Cardiotónico</b>	Digoxina	Reducir dosis	El ajuste de dosis debe realizarse según los valores de digoxinemia
<b>Hipoglucemiantes</b>	Insulina	NA	Administrar con precaución la insulina de acción prolongada, mayor riesgo de hipoglucemias
	Metformina	Contraindicada	Riesgo de acidosis láctica
	Sulfonilureas	No se aconsejan	Riesgo de hipoglucemias prolongadas
<b>Antifúngicos</b>	Fluconazol	Reducir dosis a la mitad	
	Voriconazol	Utilizar solo por vía oral. La vía EV está contraindicada	El diluyente utilizado en EV se acumula durante IR y resulta tóxico
	Anfotericina B	Considerar su formulación liposomal	La formulación liposomal disminuye su nefrotoxicidad
<b>Analgésicos narcóticos</b>	Morfina	Disminuir dosis en 50-70%	Controlar signos vitales. Riesgo de depresión respiratoria
	Fentanilo	Disminuir dosis al 50%	Controlar signos vitales. Riesgo de depresión respiratoria
	Tramadol	Disminuir dosis en 50-70%	
<b>Inmunosupresores</b>	Micofenolato mofetil	NA	No hay estudios de su uso en IR severas con VFG<25ml/min. En estos casos no se recomienda superar 1,5gr diario
	Metotrexato	Disminuir dosis en 50%. Contraindicado en VFG <25ml/min	Toxicidad hematológica y gastrointestinal
	Ciclosporina	Contraindicada	Nefrotóxica
	Ciclofosfamida	NA	
<b>Antibióticos</b>	Aminoglucósidos	Contraindicados	Si no hay alternativa, monitorizar niveles en plasma
	Betalactámicos	Reducir dosis al 50% en cefalosporinas y 25% en carbapenem	Excepto ceftriaxona
	Fluoroquinolonas	Reducir dosis al 50%	
	Glucopéptidos	Disminuir dosis	Ajustar según los valores plasmáticos
	Tetraciclinas	Contraindicadas	Excepto Doxiciclina
	Metronidazol y clindamicina	NA	
	Macrólidos	Reducir dosis de Claritromicina	Eritromicina y azitromicina se pueden usar a dosis habituales
<b>Antieméticos</b>	Metoclopramida	Disminuir entre 50-75% la dosis	

**Tabla 10.** Fármacos dializables. Fuente: Iniesta Navalón C, Cabello Murial A, et al. Guía de dosificación de fármacos en insuficiencia renal. Hospital General Universitario Reina Sofía. 2015.

<b>50-100% dializable</b>	Amikacina	Aciclovir	<b>20-50% dializable</b>	Acetazolamida	Amoxicilina
	Metronidazol	Isoniacida		Ampicilina	Cafazolina
	Ceftazidima	Ácido clavulánico		Cefotaxima	Ciclofosfamida
	Aspirina			Fluconazol	Imipinem
				Penicilina	Piperacilina
				Fenobarbital	Cotrimoxazol

#### 1.4. Efecto de la diálisis en la cinética de los fármacos

Además de los ajustes de dosis que deben realizarse tanto en pacientes con IR como con ERC, es muy importante también conocer aquellos medicamentos que son dializables y, por tanto, requieren una dosis suplementaria tras la terapia de sustitución renal (tabla 10)<sup>36</sup>.

En pacientes con ERC o IR avanzada cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 15 ml/min se debe recurrir a la diálisis para eliminar tanto los fármacos como las sustancias tóxicas y los productos finales del metabolismo.

La hemodiálisis favorece el aclaramiento de los medicamentos y depende fundamentalmente de los siguientes factores:

- El área de superficie de la membrana
- La fluidez de la sangre a través de la membrana
- La capacidad de saturación
- El flujo de líquido de diálisis

Cabe destacar que, mediante la diálisis, solamente se extraen las moléculas libres del fármaco en plasma, de manera que aquellos fármacos que estén unidos a proteínas plasmáticas en altas concentraciones van a ser muy poco dializables. Ocurre lo mismo ante fármacos con un volumen de distribución muy significativo, ya que a nivel del plasma solo hay una pequeña parte del fármaco del total que existe en el organismo<sup>3</sup>.

Para que un fármaco sea dializable se deben cumplir varios requisitos:

- *Peso molecular pequeño (<500 Daltons):* A menor peso del fármaco mayor es el aclaramiento.
- *Hidrosolubilidad:* los medicamentos con alta solubilidad en agua ofrecen mayor resistencia a ser transportados al líquido de diálisis.
- *Baja unión a proteínas plasmáticas:* a mayor unión a proteínas plasmáticas, menor será el aclaramiento del fármaco.
- *Volumen de distribución pequeño:* cuanto mayor es el volumen de distribución, menor es la repercusión de la diálisis en el aclaramiento del medicamento.

Dependiendo de la técnica de diálisis usada, el aclaramiento de fármaco va a ser diferente, por lo que es esencial conocer los datos individuales de cada medicamento en los diferentes sistemas de diálisis para que el ajuste de dosis sea el adecuado.

Además de lo comentado anteriormente, hay que tener en cuenta las características propias de la membrana, ya que la eliminación de los fármacos varía en función de tres parámetros: dependiendo del tipo de membrana y material, del área de superficie y grosor y en función de la capacidad de saturación de la membrana.

Cabe destacar que hay fármacos cuya cinética se adapta más a los modelos bi o tri compartimentales de manera que debemos tener en cuenta el denominado efecto rebote post-dialisis.

Este efecto rebote en las concentraciones plasmáticas, se produce cuando la velocidad de eliminación del fármaco mediante la diálisis es mayor a la velocidad de transporte del fármaco del compartimento periférico al central. Este efecto lo presentan sustancias endógenas como la urea o el potasio y fármacos como por ejemplo la vancomicina.

Por último, como norma general, es necesario administrar una dosis adicional al finalizar la sesión de diálisis si esta elimina más del 30% del fármaco que hay en el organismo<sup>37</sup>.

#### 1.5. Efectos adversos de los fármacos sobre la función renal

Los fármacos y drogas usadas comúnmente pueden producir efectos nocivos sobre la función renal por diversas vías. Cabe destacar que debemos saber diferenciar estos efectos adversos que provoca el fármaco, de los primeros estadios de la enfermedad renal ya que se pueden asemejar en muchos parámetros (diagnóstico diferencial)<sup>32</sup>.

Entre los distintos tipos de efectos adversos producidos por las drogas podemos destacar:

- *Efectos artificiales:* determinados medicamentos pueden provocar un incremento artificial de la urea y creatinina lo que derivaría en ocasiones a un diagnóstico erróneo, si no se tiene en cuenta la "patología farmacológica".

De esta manera, los efectos catabólicos de los glucocorticoides y también el efecto antianabólico de las tetraciclinas pueden incrementar la concentración de urea. En el caso de la cimetidina, esta droga es capaz de bloquear la secreción de creatinina, aumentando así su concentración en sangre.

- *Efectos hemodinámicos:* numerosas drogas pueden producir una disminución de la perfusión renal, algunos de estos fármacos pueden producir hipotensión o incluso disminuir el llenado cardíaco. Estas situaciones pueden llegar a provocar una azoemia prerrenal y en los casos más severos una insuficiencia renal aguda.

Estos efectos adversos son muy comunes ante el uso de fármacos IECAs (*inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina*) con los AINEs (analgésicos no esteroideos) y también con el uso de la ciclosporina.

La inhibición de la formación de angiotensina II por el uso de IECAs pueden producir una disminución de la tasa de filtración glomerular de manera muy rápida, manifestándose con una oliguria aguda. Por otra parte, uno de los efectos adversos de los AINEs es la insuficiencia renal isquémica. En el caso de la ciclosporina, ésta tiene múltiples efectos sobre el riñón, uno de los cuales es la vasoconstricción, que posiblemente sea la causante de la hipertensión que frecuentemente se asocia este fármaco.

- *Efectos glomerulares:* los fármacos pueden afectar a los glomérulos o bien por efectos tóxicos o por causas inmunológicas. De esta manera, existen medicamentos que pueden producir efectos tóxicos disminuyendo la tasa de filtración glomerular y pudiendo llegar incluso a provocar síndromes nefróticos. Por ejemplo, el uso crónico de AINEs puede producir un síndrome nefrótico.

Por otro lado, el uso de la penicilamina puede producir proteinuria, por lo que estos pacientes deben realizarse periódicamente controles de las proteínas urinarias para detectar este posible efecto adverso de manera precoz.

Por otro lado, existen determinadas drogas capaces de producir efectos inmunológicos sobre el organismo como la glomerulonefritis. El uso de sulfamidas puede provocar en ocasiones vasculitis. Así, otras drogas como la procainamida, la hidralazina, la isoniazida y la fenitoína pueden causar lupus eritematoso sistémico, posiblemente debido al desarrollo de anticuerpos frente a estas drogas.

- *Efectos intersticiales:* la nefritis intersticial puede producirse por varios fármacos. Por ejemplo, los AINEs pueden producir un infiltrado intersticial inflamatorio. La ciclosporina también puede producir una reacción intersticial que puede causar en usos prolongados declinación de la función del riñón.

La nefropatía puede producirse por el consumo excesivo de analgésicos, en este caso, esta patología tiene un componente intersticial que se produce de manera secundaria. En este sentido, la principal lesión que se produce es la necrosis papilar. Para que se produzca y desarrolle este tipo de nefropatía por analgésicos debe darse durante muchos años un consumo persistente de AINEs.

La nefritis intersticial inmunológica se describe con uso de penicilinas y otras drogas. En algunos casos la droga induce anticuerpos contra la membrana basal de la tubuladura renal.

- *Efectos sobre el sistema colector:* existen ciertas drogas que pueden cristalizar y así formar cálculos. De esta manera, el riesgo aumenta cuando el flujo de orina es bajo y también en el caso de que el medicamento tenga una alta concentración en orina. Los sulfonamídicos son un ejemplo de este caso. El oxipurinol, metabolito activo del alopurinol, y el triamterene pueden producir cristales.

Existen muchos fármacos capaces de incrementar la secreción de ácido úrico a través de diferentes mecanismos, produciendo suficiente cantidad como para causar uropatías por uratos.

- *Efectos en los túbulos renales:* las consecuencias que tienen los fármacos sobre la función tubular renal pueden llegar a producir desequilibrios y alteraciones hidroelectrolíticas. Por ejemplo, fármacos como el cisplatino, los tiazídicos o los antidepresivos pueden producir hiponatremia. Por otro lado, los fármacos como los bloqueadores betaadrenérgicos, los diuréticos de asa, osmóticos y tiazidas, o los digitálicos entre otros pueden producir hiperpotasemia.

## 1.6. Fármacos contraindicados en la insuficiencia renal. Drogas nefrotóxicas

Existe una doble relación entre la insuficiencia renal y la toxicidad por fármacos. Por una parte, las drogas y medicamentos de uso habitual pueden llegar a producir daños en la estructura renal, y, además, la propia enfermedad o insuficiencia renal está asociada a una disfunción renal que puede disminuir la eliminación de los fármacos provocando una acumulación tóxica a nivel del parénquima<sup>38</sup>.

Cabe destacar que la estructura del parénquima renal es muy sensible a la acción de los medicamentos, sobre todo a nivel de los túbulos proximal y distal ya que estos están formados por células especializadas con una gran actividad metabólica cuyo objetivo es el transporte de solutos.

Como ya se ha comentado, las drogas de uso común pueden producir toxicidad renal, en este caso las manifestaciones de daño renal pueden manifestarse de diferentes formas, como alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolitos, aumento de las proteínas en orina, hematuria, piuria e incluso descenso del filtrado glomerular. En este sentido se deberían realizar estudios funcionales y/o biopsias ya que ayudan a determinar el grado o tipo de patología renal que los distintos fármacos pueden provocar.

De esta manera, existen una serie de medicamentos que por su uso frecuente son los que generalmente provocan mayores daños renales:

- 1. **Antibióticos:** aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas, etc.

**Tabla 11.** Opciones de medicamentos antidiabéticos, según clínica, control de glucemia y filtrado glomerular. Fuente: Farmacoterapia en pacientes con alteración de la función renal (2ª Parte). Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS. BOLCAN. 2020; 11(4): 1-9.

Hemoglobina glicosilada entre 6,5-8,5%		H. glicosilada >8,5%		
Filtrado Glomerular $\geq 45$ ml/min	Filtrado glomerular entre 30-44 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	FG menor de 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
Uso de Metformina	Uso de Repaglininida, Metformina y/o IDPP4	Insulina		
<b>Si a los tres meses no se logra el objetivo de bajar la HBA1c</b>				
<b>Biguanida: Metformina</b>	Repaglinida y/o metformina	<b>IDPP4 b o Repaglininida o Metformina</b>	IDPP4 b	<b>Considerar otras opciones Repaglinida IDPP4</b>
	IDPP4 b		Repaglinida	
	TZD		Metformina	
	SGLT2-inh f		Insulina basal	
	Insulina basal		Agonistas GLP1_RA	
	Agonistas GLP1_RA		TZD	

## 2. Medios de contraste radiológico

## 3. Antiinflamatorios no esteroideos convencionales e inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2)

## 4. Antifúngicos, anfotericina B y caspofungina

## 5. Inmunosupresores: anticalcineurínicos (ACN): ciclosporina y tacrolimus, y antagonistas de mTOR

## 6. Inhibidores de enzima convertidora (ECA)

## 7. Antivirales: ganciclovir, aciclovir, antirretrovirales...

Por otra parte, otro caso de interacción riñón y fármacos es debido a la insuficiencia o enfermedad renal, donde tanto la filtración como la secreción tubular se encuentran alteradas lo que genera que se produzca una acumulación de estas sustancias farmacológicas cuya eliminación es principalmente por vía renal, lo que afecta a los distintos parénquimas y puede llegar a producir lesiones muy graves y/o letales.

Así, ante una prescripción farmacológica, debemos ser muy minuciosos y críticos y conocer cuál es el filtrado glomerular real del enfermo ya que de esta manera podemos prevenir la nefrotoxicidad y los posibles daños nocivos de estas drogas.

La lista de medicamentos que se acumulan en la *Insuficiencia Renal* (IR) y provocan *eventos adversos asociados a drogas* (EAAD) es larga, aunque se pueden resumir en:

- Antibióticos:** ampicilina, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima, ciprofloxacino, gentamicina, levofloxacino, metronidazol, penicilina G, etc.
- Analgésicos:** acetaminofeno, hidrocodona, ketorolaco, meperidina, sulfato de morfina, oxicodona + acetaminofeno, propoxifeno, ácido acetilsalicílico, etc.
- Cardiovascular:** atenolol, bumetanida, captopril, digoxina, enalapril, hidralacina, hidroclorotiazida, lisinopril, sotalol, espironolactona, quinapril...
- Hipoglucemiantes orales:** glipizida, glyburide, metformina.

## 5. Antifúngicos: Clotrimazol, fluconazol.

## 6. Neurolépticos: Carbonato de litio, benzodiazepinas.

## 7. Varios: alopurinol, colchicina, famotidina, sucralfato.

## 1.7. Principales fármacos usados comúnmente en pacientes con deterioro de la función renal

### Hipoglucemiantes

En el caso de estos fármacos se debe evaluar varios factores como la situación clínica, la comorbilidad, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la tasa de FG antes de introducir un nuevo fármaco antidiabético, y se debe controlar la respuesta de manera periódica, como mínimo una vez al año<sup>31,40</sup>.

La elección del antidiabético y/o el ajuste de dosis en el paciente con ERC se hará en función del FG y la hemoglobina glicosilada según lo descrito en la siguiente tabla (Tabla 11).

**Biguanidas (Metformina).** En primer lugar, antes comenzar con el tratamiento, es necesario comprobar cual es el filtrado glomerular real del paciente y así, evaluar su función renal.

Además, en aquellos pacientes que posean un FG menor al estándar, personas con factores de riesgo de alteración de la función renal (deshidratación, tratamiento con diuréticos, uso de AINEs o contrastes yodados...) y/o en las personas ancianas, se deben realizar de manera anual controles de la función renal, entre dos y cuatro veces durante ese periodo, ante el riesgo de desencadenar como consecuencia una acidosis láctica (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca descompensada, hepatopatía avanzada, alcoholismo...)<sup>31,40,41</sup>.

Así, ante situaciones que pongan en peligro y puedan producir graves daños en la función del riñón, así como cirugías mayores, uso de fármacos de radiocontrastes, o circunstancias puntuales como pueden ser los vómitos y

la diarrea prolongadas, se debe suspender de manera temporal el uso de las biguanidas.

De manera consensuada, se establece que el uso de metformina es seguro cuando el *filtrado glomerular* (FG) es mayor de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Si, por el contrario, nos encontramos que el FG se encuentra entre 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, es decir, estamos ante el estadio 3b, se debe disminuir la dosis en un 50%. En el caso de que el FG sea menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, (estadios 4 y 5 de ERC), no está permitido el uso de metformina. El uso de metformina está prohibido ante un filtrado glomerular menor de 60 ml/min.

**Sulfonilureas (SFUs).** Cabe destacar que el riesgo de hipoglucemia por el uso de sulfonilureas se incrementa considerablemente en aquellos pacientes con ERC, y en todo caso, no se deben suministrar cuando el grado de filtración glomerular sea menor de 30ml/min. De esta manera, el uso de estos antidiabéticos se debe regular y su uso queda limitado en aquellas personas con un FG > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>42</sup>

El uso de fármacos como la gliclazida o la glipizida si está permitido en personas con un filtrado glomerular mayor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero siempre con un ajuste y reducción de la dosis. Además, si el paciente presenta un filtrado aún menor, se debe realizar un monitoreo periódico.

Otros medicamentos como en el caso de la glibenclamida y la glimepirida, aunque si bien se eliminan por vía renal, se metabolizan a nivel hepático, de manera que su uso no está aprobado ya que pueden causar importantes hipoglucemias.<sup>23</sup>

**Glinidas.** Son fármacos que liberan insulina y actúan de manera muy similar a las SFUs. Los ejemplos más conocidos son la nateglinida y la repaglinida.

El uso de la repaglinida incluye todos los grados ERC, incluidos los pacientes de diálisis, ya que su forma de eliminación es principalmente la vía biliar, solo un 8% se realiza por vía renal. Actualmente, las últimas recomendaciones manifiestan el inicio de su uso a dosis muy bajas, generalmente se debe consumir 0,5 mg antes de las principales comidas, ya que de esta manera se reduce el riesgo de sufrir una hipoglucemia. Posteriormente se puede ir ajustando la dosis en función del paciente.

Por otro lado, el uso de la nateglinida también requiere ajustes, al tratarse de un fármaco cuya eliminación es principalmente renal, en aquellos pacientes con una ERC moderada y/o grave la dosis debe estar regulada. Ciertas publicaciones incluso no recomiendan su uso sistémico en personas con ERC<sup>40</sup>.

**Tiazolidinedionas (TZD) o Glitazonas.** Esta nueva clase de antidiabéticos presentan diversos efectos adversos como puede ser la presencia de importantes edemas o el inicio de insuficiencia cardíaca entre otros, de manera que su indicación en personas con enfermedad renal está muy limitada<sup>42</sup>.

Un ejemplo de estos fármacos es la pioglitazona, ésta se metaboliza en el hígado y se excreta a través de las heces de modo que podría usarse en cualquier estadio de la ERC sin tener que realizar un ajuste de la dosificación del fármaco.

Una excepción de esta pauta es en caso de que el paciente esté en diálisis.

Así, estos medicamentos pueden utilizarse con precaución en la ERC siempre que el grado de filtración de glomerulo sea menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y ante todo se debe evitar su uso si FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Inhibidores de alfa-glucosidasa (IAG).** La utilización de estos antidiabéticos como la acarbosa o el miglitol no está autorizado en pacientes con enfermedad renal ya que se acumulan y pueden provocar daños renales.

**Gliptinas o Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4).** En general, las gliptinas, necesitan un ajuste de dosis si el grado de filtración glomerular es menor a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En esta norma queda excluida la linagliptina ya que no es necesario su regulación. Los principales ejemplos de estos fármacos son:

- **Sitagliptina (SIT):** si el paciente tiene un FG entre 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se debe prescribir dosis de 50mg/día. En cambio, si su filtrado es menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se disminuirá la dosis a la mitad, 25 mg.
- **Vildagliptina:** En ERC, si FG < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la dosis será de 50 mg por día, incluso en estadios terminales.
- **Saxagliptina:** Su utilización no está recomendada si FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, si FG < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la dosis inicial y de mantenimiento será de 2,5 mg/día.

**Agonistas de GLP-1.** El uso de fármacos agonistas del *péptido similar al glucagón tipo 1* (GLP-1) no está permitido si FG es menor de 30 ml/min. Además, en aquellas personas con un FG entre 30-50 ml/min no se recomienda el uso de las inyecciones tanto del fármaco exenatida cuyo uso es semanal ni tampoco de la liraglutida que se debe administrar una vez al día.

Por otro lado, tanto la exenatida (Byetta) como la lixisenatida de uso diario sí que se pueden utilizar, pero debido al riesgo de daño renal debe realizarse con precaución. En el caso particular de la exenatida diaria hay que realizar un ajuste de la dosificación de manera muy cuidadosa, siendo la dosis máxima permitida 5 mcg/12 horas.

Los principales efectos secundarios de estos antidiabéticos en la ERC suceden a nivel gastrointestinal por lo que es importante vigilar de manera minuciosa la tolerancia del paciente al fármaco, y sobre todo se debe monitorizar reiteradamente la función renal si aparecen tanto vómitos como diarrea<sup>31</sup>.

**Gliflozinas o Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).** En ese caso, la eficacia de estos antidiabéticos va a estar sujeto a la posible o no alteración de la función renal. Así, en aquellas personas con una ERC moderada su eficacia se ve disminuida, mientras que en pacientes con ERC grave y avanzada es casi inexistente. En pacientes con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no está permitido el uso de estos fármacos.

En el caso de la dapagliflozina, si la función renal se ve alterada y provoca una disminución del filtrado glomerular

por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> debe interrumpirse el tratamiento. En el caso de la canagliflozina el rango se sitúa en valores por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con. Aquellas personas que aun teniendo un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> toleran bien la canagliflozina se deberá ajustar la dosis a 100mg al día.

El uso de estos antidiabéticos debe estar muy monitorizado y es recomendable vigilar de manera exhaustiva la función renal del paciente tanto al inicio como durante el tratamiento; sobre todo si se trata de pacientes de riesgo y también al añadir nuevos fármacos que pueden reducir aún más la función renal y provocar efectos adversos muy graves.

Diversos estudios han determinado que el uso de estas gli-flozinas no es eficaz y por lo tanto no se recomienda su uso en personas con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal terminal y/o en pacientes en terapia de diálisis.

**Insulina.** Esta hormona se puede emplear en cualquier estadio de la ERC, siendo generalmente el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes en terapia con hemodiálisis o en diálisis peritoneal. Cabe mencionar que la enfermedad renal esta directamente asociada a la resistencia a la insulina. Además, la insulina tiene una eliminación por vía renal de manera parcial por lo que en ocasiones requiere de un ajuste de dosificación ante valores del FG muy bajos.

Como en todos los fármacos, la dosis depende tanto del paciente como de su grado de filtración y de los niveles que tenga de glucemia, aunque de manera general se recomienda:

- No es preciso el ajuste de dosis siempre que el FG sea mayor de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Se reducirá en un 25% la dosis de insulina si el FG se encuentra entre 50-10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en un 50% si el filtrado glomerular es inferior a 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Antihipertensivos y diuréticos

**Antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).** Tanto los IECA como los ARA II son fármacos de primera línea en el tratamiento de pacientes hipertensos con ERC, además, estos medicamentos enlentecen la progresión de la enfermedad y poseen efecto antiproteinúrico, tanto en la ERC de origen diabético como no diabético. Como recomendación general se describe que el ajuste dosis a va a depender del grado y/o estadio de ERC o IRC en la que se encuentre el paciente<sup>43</sup>.

Los IECA se eliminan por vía renal, lo que requiere un ajuste de dosis en función de la patología renal. Por ejemplo, en el caso del fármaco Fosinopriilo, al tener una eliminación tanto por vía renal como hepática, no haría falta ajustar la dosis, aunque se debería vigilar siempre que el filtrado glomerular sea menor a 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los ARA II, como el irbersartán y losartán no necesitan ajuste de dosis en la enfermedad renal crónica. De este modo, en el uso del fármaco Aliskirén no sería necesario realizar un ajuste de la dosis ante un paciente con ERC leve o modera-

da, aunque no se permite su uso si el FG es menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El uso prolongado de estos antihipertensivos en muchas ocasiones produce elevaciones de los niveles de potasio en sangre entre otros efectos secundarios, por lo que tanto antes como durante el tratamiento con estos medicamentos es fundamental la vigilancia de la función renal, filtrado glomerular y sobre todo una monitorización de los niveles de potasio para prevenir posibles hiperpotasemias.

Actualmente no está permitido el uso combinado de dos o más fármacos que actúen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, es fundamental la precaución ante la aparición de ciertas condiciones que pueden provocar una disfunción renal, como puede ser la hipovolemia (patologías gastrointestinales, diarrea severa, pérdida de sangre, vómitos prolongados, deshidratación...), enfermedad renal, cardíaca, hepática, diabetes mellitus, etc.

Particularmente los fármacos IECA y los ARA II son dos de los principales antihipertensivos que tienen mayor riesgo de provocar una insuficiencia renal aguda ante su uso prolongado, aun no habiendo ningún problema ni factor de riesgo de antemano, por lo tanto, es fundamental realizar controles tanto en el inicio de su uso e incluso tras 1-2 semanas después<sup>44,45</sup>.

La asociación de un diurético con un fármaco antagonista del sistema renina angiotensina (IECAS o ARA II), se conoce como la Triple Whammy. Este uso conjunto de estos fármacos aumenta hasta un 30% el riesgo de padecer insuficiencia renal aguda (IRA).

A pesar de que el uso continuado de estos fármacos puede provocar una disminución de la función renal, no necesariamente se tiene que interrumpir su utilización, estando permitido su prescripción en todos los estadios de la enfermedad renal, con una serie de ajustes:

- Si se produce una disminución del grado de filtración en torno al 25% de su parámetro basal, pero tras dos meses del inicio del tratamiento su valor se estabiliza, estaría recomendado su uso continuado.
- Si se produce un descenso de más del 25% del nivel inicial, el tratamiento se debe suspender y se deben realizar estudios para descartar una posible estenosis renal. Por ello, no se aconseja el uso tanto de IECAs como ARA II ante la presencia de una estenosis bilateral en las arterias renales o unilateral en el caso de que haya un único riñón, por el gran riesgo de sufrir una insuficiencia renal.

**Diuréticos.** Los **diuréticos tiazídicos (TZ)** y sus **análogos** (hidroclorotiazida, clortalidona...) son considerados uno de los principales grupos de diuréticos más prescritos. En este caso, es muy frecuente que su uso en pacientes con un filtrado glomerular menor de 45ml/min/1,73m<sup>2</sup> su efecto sea muy reducido y sea casi nulo si la tasa es menor de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ante esta situación, se recomienda su sustitución por un diurético de asa.

Por otro lado, otro grupo importante de fármacos son los diuréticos de asa como la furosemida o la torasemida, am-

bos medicamentos son útiles incluso si la tasa de filtrado se encuentra por debajo de 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por lo que son muy utilizados sobre todo en la ERC.

Existen otros dos grupos importantes dentro de los diuréticos más habituales, estos son los **diuréticos ahorradores de potasio** (como la amilorida y el triamtereno) y los fármacos **antagonistas de la aldosterona** (ej.: espironolactona). Ambos medicamentos se deben evitar en la insuficiencia renal de moderada a grave. Cabe destacar que el principal efecto secundario del uso de este tipo de diuréticos es el riesgo de generar hiperpotasemia, principalmente en aquellos pacientes que son de edad avanzada, personas diabéticas o que tengan una acidosis metabólica y también en el caso de su uso junto a fármacos betabloqueantes<sup>46</sup>.

**Betabloqueantes (BB).** Dentro de este grupo, uno de los principales fármacos son los **betabloqueantes** que tienen un **metabolismo hepático** como por ejemplo el carvedilol, metoprolol, propanolol y labetalol, en este caso ningún fármaco requiere ajuste en su posología. El propanolol debe utilizarse con precaución siempre iniciando el tratamiento con dosis mínimas.

Por el contrario, en el caso de los fármacos **betabloqueantes** que tienen **eliminación renal** como pueden ser el acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, nadolol, nebivolol y sotalol, tampoco sería necesario un ajuste de la dosis en el caso de padecer una patología renal leve o moderada. En el caso de que estemos ante una enfermedad renal grave, la posología sería:

- **Atenolol:** pauta de 50 mg al día o bien 100 mg a días alternativos.
- **Bisoprolol:** nunca se debe exceder la toma diaria de 10mg.
- **Nebivolol:** no se aconseja su uso en ER.

**Antagonistas del Calcio (ACA).** También llamados bloqueadores de los canales de calcio. Se trata de uno de los grupos farmacológicos más útiles en personas con ERC. Estos fármacos se usan habitualmente asociados a los IECAs y los ARA II en el inicio del tratamiento de la hipertensión arterial. Según su estructura química se clasifican en:

- **ACA dihidropiridinas (DHP):** se debe empezar siempre el tratamiento a la dosis mínima posible y así observar la respuesta.
  - Amlodipino, nicardipino, nifedipino: no precisan regular la dosis.
  - Lercanidipino, manidipino: no se recomienda su uso en estadios terminales de ERC.
- **ACA no dihidropiridinas:** la posología se ajusta individualmente.
  - Bencilalquilaminas: Verapamilo.
  - Benzotiazepinas: Diltiazem.
  - Difenilpiperazinas: Flunarizina, Cinarizina.

**Antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos.** Son una serie de fármacos que bloquean de manera selectiva

los receptores adrenérgicos alfa 1 disminuyendo así la tensión arterial ya que provocan un bloqueo postsináptico. Algunos ejemplos de estos fármacos son: la doxazosina, prazosina, o la terazosina. De manera general, estos medicamentos no precisan un ajuste de dosis en pacientes con ERC.

Para finalizar, cabe mencionar que la administración de fármacos antihipertensivos debe iniciarse siempre que los enfermos de ERC tengan una presión arterial superior a 140/90 mmHg. Además, las guías KDIGO que hablan sobre cómo controlar y manejar la hipertensión arterial en pacientes con ERC, puntualizan que para controlar de manera eficiente la tensión arterial se debe tener en cuenta el grado de albuminuria<sup>47</sup>.

Si el resultado de la albuminuria en orina de 24 horas es menor de 30mg/dl o bien el cociente de albumina/creatinina es menor de 300mg/g, el propósito será garantizar que la presión arterial este siempre por debajo de 140/90mmHg. Por el contrario, si los resultados se encuentran por encima de los datos comentados anteriormente tanto en la muestra en orina de 24 horas como en el cociente albumina/creatinina, el objetivo será entonces mantener la presión arterial por debajo de 130/80mmHg.

La elección del fármaco o conjunto de fármacos antihipertensivos en el paciente con ERC debe realizarse siempre de manera individual, comprobando siempre cual es el FG del paciente, y valorando también tanto su enfermedad de base como la tolerancia e impacto del tratamiento farmacológico sobre su función renal<sup>48</sup>:

- Como primera opción se suele utilizar de manera combinada un IECA o un ARA II junto con un ACA o bien un fármaco diurético tiazídico (TZ) (en el caso de que el filtrado glomerular sea inferior de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> éste se debe sustituir por un diurético de asa). Tanto los IECA como los ARA II son una parte esencial del tratamiento terapéutico ya que son capaces de reducir en mayor medida el grado de albuminuria que otros antihipertensivos.
- Si no se consigue el propósito terapéutico con el tratamiento anterior, se debe establecer un tratamiento farmacológico combinando tres medicamentos: un IECA o ARA II junto con un diurético TZ y un ACA.
- Si aun así el paciente sigue teniendo una hipertensión de manera mantenida, al tratamiento anterior se le deberá añadir el fármaco espironolactona a dosis de entre 25 a 50 mg por día. En este caso se debe tener presente el posible riesgo de hiperpotasemia, en concreto si el enfermo tiene o bien un filtrado glomerular de menos de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o bien una concentración de potasio mayor del 4,5 mmol/l.

### Hipolipemiantes

**Estatinas.** Actualmente existe cierto debate en cuanto a las recomendaciones sobre la dosificación de estatinas en la IR. En términos generales, las estatinas no necesitan un ajuste en la dosis si se trata de un estadio de ERC leve-moderado. Si se debe ajustar la posología ante un ERC grave

ya que aumenta el riesgo de producir efectos nocivos colaterales como puede ser la rabdomiólisis<sup>49</sup>.

- **Atorvastatina** no precisa modificar la dosis en ERC.
- **Simvastatina, lovastatina, fluvastatina:** debe tenerse en cuenta el filtrado glomerular, si este es inferior a 30 ml/min, no se debe administrar pautas de más de 10 mg, 20 mg y 40 mg por día respectivamente.
- **Pravastatina:** en caso de ERC moderada o grave, la dosis inicial debe ser de 10 mg/día.
- **Rosuvastatina:** no está permitido su uso en ERC grave. En ERC moderada (FG menor de 60 ml/min) la posología de inicio del tratamiento será de 5 mg y nunca se deberá administrar dosis de 40 mg.
- **Pitavastatina:** Su uso debe de realizarse de manera moderada y con cautela ya que no hay suficientes datos sobre su efecto en ERC.

En personas con patología renal, antes de iniciar la administración de estatinas es necesario conocer el valor basal de la creatina-quinasa (CK) del paciente. Si los niveles de esta enzima permanecen altos tras haber repetido varias veces la determinación y aun habiendo descartado otros posibles factores que pueden aumentar la CK (lesión muscular, ejercicio físico intenso...), no se debería iniciar el tratamiento. Cabe destacar que estos controles no serían necesarios en personas asintomáticas.

Por otro lado, a la hora de instaurar el tratamiento de estatinas en estos pacientes, debemos tener en cuenta diferentes aspectos como el filtrado glomerular y conocer tanto la edad, como factores de riesgo asociados y la presencia o no de indicios de lesión renal<sup>50,51</sup>.

En la mayoría de los casos, la estatina que se suele elegir como primera opción de tratamiento es la atorvastatina ya que no precisa realizar ningún ajuste de dosis en los diferentes estadios de la ERC.

**Fibratos.** En la ERC, el tratamiento con estos fármacos se debe iniciar con la menor dosis posible y antes de aumentarla se debe comprobar la función renal del enfermo. No está permitido su uso en ERC avanzada o grave.

**Ezetimiba.** Esta estatina no precisa ajuste en la posología.

### Fármacos anticoagulantes orales

La determinación de iniciar una terapia de anticoagulación debe tomarse en base a un estudio individualizado que se realice al paciente (tenga o no ER), donde se determine el riesgo trombótico (uso de las escalas CHADS2 o CHADS2-VASc) y el riesgo hemorrágico (escala HASBLED). En el caso de los pacientes con ERC se observa un mayor riesgo sufrir sangrados e ictus<sup>51</sup>.

### Medicamentos antagonistas de la vitamina K

- **Acenocumarol (Sintrom®):** en estadios de ERC leve-moderada, este anticoagulante se puede usar con moderación; sin embargo, está prohibido su uso en personas con

ERC grave. La dosis inicial se determinaría en función de la edad, en personas mayores de 70 años, la dosis sería de 1 mg al día, por el contrario, en menores de 70 años, la dosis sería de 2 mg por día.

- **Warfarina (Aldocumar®):** en estadios de ERC moderada-grave se debe limitar su uso por sus efectos secundarios, pese a que su eliminación es por vía hepática. Generalmente se inicia con dosis de 2 a 5 mg por día y siempre se debe ajustar en función del INR que tenga el enfermo.

**Nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes de acción directa (ACOD).** Los anticoagulantes de acción directa tienen un mecanismo de actuación totalmente diferente al acenocumarol, además su eliminación es principalmente por vía renal, por lo que su prescripción va a esta delimitada a varios factores, de manera general se recomienda<sup>54</sup>:

- Evaluar la función renal del paciente antes de prescribir un fármaco ACOD. Tras su instauración, también se deben realizar controles periódicos mínimo una vez al año para valorar el posible daño renal y sobre todo ante situaciones que pueden deteriorar la función renal como la hipovolemia o deshidratación mantenida.
- La posología de este fármaco se debe ajustar en función de la situación clínica del paciente: FG, riesgo hemorrágico, trombótico, ERC, insuficiencia renal, hepática...)
- En pacientes dializados o con un FG menor de 15 ml/min/ 1,73m<sup>2</sup>, no está permitido el uso de ACOD. Según la Asociación Americana del Corazón, en este tipo de pacientes el fármaco de elección sería la Warfarina, aunque es un tema todavía en debate por su riesgo-beneficio, por lo que se debería también valorar el tratamiento con acenocumarol.

- **Dabigatrán (Pradaxa):** antes de iniciar el tratamiento se debe valorar la función renal del paciente, ya que si su FG es menor de 30ml/min no está permitido el uso de este medicamento. Así, tanto en personas con ERC o mayores de 75 años deben llevarse a cabo controles anuales para evaluar el daño renal. Además, si el paciente tiene un elevado riesgo hemorrágico o su FG se encuentra entre 30-50ml/min, se debe ajustar la dosis a 110mg cada 12 horas.
- **Rivaroxabán:** este anticoagulante oral está contraindicado si el filtrado glomerular del paciente es menor de 15ml/min. En el caso de que su FG se encuentre entre 15 y 50 ml/min, se debe ajustar la dosis a 15mg por día.
- **Apixabán:** este fármaco está contraindicado si la FG del paciente se encuentra por debajo de 15ml/min. Si el FG es inferior a 30ml/min se debe ajustar la dosis a 2,5mg cada doce horas.

**Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).** Estas heparinas inhiben de manera indirecta la trombina, molécula formadora de coágulos. Son medicamentos que generalmente se usan como profilaxis del tromboembolismo

venoso. Su vía de eliminación es básicamente renal. En pacientes con ERC o ER se debe controlar su posología ya que pueden acumularse en el organismo y aumentar el riesgo hemorrágico. En ciertas ocasiones, si el paciente con ER tiene varios factores de riesgo asociados como puede ser la edad avanzada, puede no estar aconsejada el uso de estas heparinas.

Cabe destacar que unos de los efectos secundarios del uso continuado de HBPM en pacientes renales, es el aumento de los niveles de potasio en sangre.

Hay que prestar especial atención en caso de que el FG de paciente se encuentre por debajo de 30ml/min, donde debemos ajustar la dosis y reducirla a 20mg por día en el caso de la enoxaparina y en un 25-30% en el caso de la nadroparina. Además, se debe monitorizar de manera periódica los niveles del factor anti-Xa6. Algunos estudios determinan que fármacos como la tinzaparina en casos de ERC grave tienen menor acumulación en el organismo que otras HBPM<sup>55</sup>.

Por último, las diferentes heparinas de uso común comercializadas actualmente en España (enoxaparina, bemiparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina) no son equivalentes entre sí ni tienen las mismas indicaciones. Por ello, se deben tener en cuenta las fichas técnicas de cada fármaco, y respetar tanto la dosis como su modo de empleo.

### Antiagregantes

Actualmente no se existe suficiente bibliografía ni evidencia científica que establezca el uso de antiagregantes en pacientes con ERC, en particular en los estadios mas graves de esta enfermedad.

La mayoría de estos fármacos tienen una eliminación renal por lo que salvo excepciones en ERC no sería necesario un ajuste de la dosis<sup>56</sup>.

En la enfermedad renal, se debe limitar el uso de antiagregantes en dosis superiores a las recomendadas, principalmente en el caso del ácido acetil salicílico, ya que el riesgo-beneficio en muchas ocasiones es incierto y aumenta la probabilidad de generar efectos colaterales que provoquen con progreso de esta enfermedad.

- **Ácido acetil salicílico (AAS):** la dosis indicada de AAS en la prevención secundaria sería 70-100mg por día. En el caso de que el FG del paciente se encuentre por debajo de <math>10 \text{ ml/min/1,73m}^2</math>, no estaría permitido su uso.
- **Clopidogrel:** no está permitido el uso de este fármaco cuando el FG es inferior de <math>25 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>.
- **Ticagrelor, Prasugrel:** Actualmente son fármacos que no necesitan ajustar la dosis, pero como la evidencia científica es limitada en el caso de la ERC se deben usar con prudencia<sup>57</sup>.

### Antiinflamatorios, Analgésicos y Opioides

En términos generales, el manejo de dolor en pacientes con ERC se basa en los mismos criterios y normas que en el resto de población, de manera que la finalidad principal es conocer qué tipo de dolor tiene el enfermo (neuropático,

nociceptivo o mixto; agudo o crónico) así como sus características intrínsecas y su magnitud.

**Paracetamol.** Este fármaco se usa habitualmente en aquellos pacientes con patologías renales que tengan un dolor nociceptivo leve. Cabe destacar que al eliminarse fundamentalmente por vía renal debe realizarse un ajuste de la dosis en función del paciente<sup>58</sup>.

Generalmente se usa como alternativa a los AINEs, pero debe vigilarse de manera estricta que su administración no se realice de manera prolongada en el tiempo y evitar dosis elevadas, como son las presentaciones de 1 gr.

De este modo, la posología habitual suele ser de 500 a 650mg por vía oral cada 6 horas, en el caso de que el filtrado glomerular sea menor a 50ml/min y de 500-650mg cada 8 horas en el caso de que este filtrado sea menor de 10ml/min.

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).** Se trata de uno de los grupos de fármacos más nefrotóxicos para los pacientes con problemas renales. Todos los AINEs incluidos los inhibidores de la COX2 se eliminan mayoritariamente a través de los riñones.

Estos fármacos pueden causar un importante daño renal debido a su acumulación sobre todo en pacientes con importantes factores de riesgo como puede ser la edad avanzada, enfermedades cardiacas o hepáticas, estenosis renal, o bien situaciones puntuales como puede ser la deshidratación o la disminución del volumen de sangre en el organismo<sup>59</sup>.

De manera general, las principales consecuencias del uso crónico de estas drogas en pacientes con ERC pueden ir desde un fallo renal agudo, a situaciones de hiperpotasemia e hiponatremia mantenidas. Por tanto, salvo excepciones muy puntuales, se debe evitar el uso de AINEs en la enfermedad renal y en el caso tener que utilizarse, siempre usar aquellos con una vida media muy corta y durante el menor periodo de tiempo posible.

No está permitido el empleo de estos fármacos en la ERC grave por su elevado riesgo. En el caso del ibuprofeno, este puede usarse con limitación en el caso de ERC leve y moderada, siempre realizando un ajuste a la posología. Sin embargo, el diclofenaco está totalmente prohibido en el caso de ERC moderada.

Los AINEs son la primera causa de nefritis intersticial de manera aguda causada por la inducción de fármacos. El uso de estos fármacos de manera continuada produce una gran retención de sodio y agua con lo que aumentan los niveles de potasio en sangre y se produce estado de hipertensión mantenido. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de tener una nefritis intersticial de manera crónica.

Esta contraindicado el uso de AINEs en pacientes con un filtrado glomerular inferior a <math>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>. Asimismo, en aquellos enfermos con un FG mejor de <math>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> se debe ajustar y reducir la prescripción. En el caso de que estos pacientes tengan un tratamiento continuado con estos fármacos, se les debe realizar controles periódicos de su filtrado glomerular cada 3 meses.

Por último, en ciertas ocasiones el uso de manera conjunta de varios fármacos puede aumentar de manera potencial el riesgo de daño renal, sobre todo en el caso de los AINEs<sup>60</sup>:

- La combinación de un fármaco AINE con opiáceos como la codeína o cafeína de manera regular durante grandes periodos de tiempo aumenta de manera sustancial el riesgo de producir toxicidad renal y provocar un avance de la patología renal ya existente.
- Las personas a tratamiento con litio no deben tomar de manera continua AINEs ya que algunos de estos fármacos pueden aumentar los niveles de litio en sangre). Si es necesario su uso, se deberá monitorizar de manera periódica estos niveles.

**Opioides.** Estos fármacos son de los más administrados en nuestro entorno y su consumo aumenta en España cada año de manera exponencial. La gran mayoría de los opioides tienen una eliminación por vía renal, a excepción de la buprenorfina.

El uso de estas drogas en pacientes con enfermedades renales requiere un gran control ya que son un grupo de fármacos que se pueden acumular e incrementar el riesgo de daño renal, y por consiguiente generar efectos adversos como pueden ser la disminución del centro respiratorio, bradicardias, o daños más graves como sobredosis o una sedación desproporcionada.

Actualmente no se ha descrito todavía de manera nítida cual es la relación entre la función renal y el aclaramiento de estas drogas por lo que determinar unas pautas para la reducción de la dosis de estos opiáceos es bastante difícil.

De esta manera, dos de los opiáceos mas seguros en pacientes con ERC es el fentanilo y la buprenorfina ya que no es necesario un ajuste de la posología. En cuanto a otros de estos fármacos como pueden ser la codeína, el tramadol, la morfina o la oxycodona por ejemplo deben usarse de manera precavida y siempre con supervisión<sup>61</sup>.

- **Codeína:** en caso de ERC se debe limitar su uso, y está totalmente prohibido en caso de tener una ERC grave. Así, si el filtrado glomerular del paciente se encuentra entre 10-50ml/min, la dosis de este fármaco debe disminuir en un 75%.
- **Tramadol de liberación inmediata:** se recomienda ajustar la dosis cada 12 horas en el caso de que el FG del enfermo se encuentre por debajo de 30ml/min. No está permitido su prescripción si el FG es menor de 10ml/min.
- **Tramadol de liberación prolongada:** no está indicada su utilización siempre que el filtrado glomerular sea inferior a 30ml/min, y en el caso de que sea menor de 10ml/min se encuentra contraindicado su uso.
- **Morfina de liberación inmediata:** es un fármaco bastante seguro, pero debe fijarse una dosis y aumentarla de manera progresiva. No se recomienda el uso si el FG es inferior a 30ml/min.
- **Morfina de liberación prolongada:** en enfermedades renales no esta permitido su uso.

- **Oxycodona:** la dosis de inicio siempre debe ser la mitad de la pauta habitual, tras su tolerancia, se puede aumentar la dosis de manera gradual. No está indicado su uso si el FG se encuentra por debajo de 10ml/min.
- **Combinación de oxycodona/naloxona:** se debe tener especial precaución en personas con ERC ya que se incrementa en gran medida los niveles plasmáticos de estos principios activos, en especial en el caso de la naloxona.

Cabe destacar que en el caso de las personas mayores de 65 años y en aquellos pacientes con enfermedades cardiacas, hepáticas, respiratorias o renales, se debe reducir la pauta de estos fármacos a la dosis mínima posible, y además se deben realizar monitorizaciones periódicas en estas personas.

También se debe reducir la dosis de estos medicamentos y realizar controles habitualmente en aquellas personas que tomen de manera conjunta opioides y otros fármacos que pueden deprimir el sistema nervioso y causar por tanto una depresión respiratoria y somnolencia como los psicofármacos (benzodiazepinas, antidepresivos...).

#### *Analgésicos opioides menores*

- **Tramadol:** es un fármaco que padece el primer paso hepático pero su eliminación es fundamentalmente por vía renal. Se puede acumular con gran facilidad por lo que no se recomienda el uso de las fórmulas que tienen una liberación retardada. En pacientes con ERC moderada se debe aumentar el intervalo de tiempo entre las tomas.
- **Codeína:** esta droga también sufre el primer paso hepático, de manera que sus metabolitos pasan a la vía renal donde se eliminan. Hay que tener especial cuidado en personas que tengan un filtrado glomerular menor a 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> ya que aumentan el riesgo de narcosis.

#### *Analgésicos opioides mayores*

Dentro de este grupo destacan fármacos como la morfina, el fentanilo, oxycodona, o la buprenorfina entre otros. En líneas generales, la administración de estos fármacos debe realizarse de manera gradual, prescribiendo dosis mínimas iniciales y de liberación rápida y ajustando la dosis de mantenimiento en función de la respuesta analgésica del paciente y también teniendo en cuenta el FG siempre que éste sea inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (KDIGO 2012)<sup>62</sup>.

#### **Antibióticos**

Los antibióticos son uno de los principales grupos farmacológicos con mayor uso en el ámbito clínico. La utilización de estos fármacos en pacientes con ERC debe realizarse con especial precaución ya que éstos pueden acumularse con gran facilidad y producir efectos nocivos sobre el riñón.

**Tabla 12.** Vías de eliminación de los principales antibióticos. Fuente: *Farmacoterapia en pacientes con alteración de la función renal (1ª Parte). Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS. BOLCAN. 2019; 11(3): 1-9.*

Eliminación vía renal	Eliminación vía hepática	Eliminación renal/hepática	Otras vías de eliminación (biliar)
Betalactámicos	Macrólidos	Ciprofloxacino	Tetraciclinas
Aminoglucósidos	Lincosaminas	Moxifloxacino	
Levofloxacino	Aminofenicoles	Sulfamidas	
Etambutol	Nitroimidazoles		
	Azoles		

Uno de los antibióticos más nefrotóxicos son los aminoglucósidos. Estas drogas tienen gran facilidad de producir toxicidad tubular de manera directa. Así, una fracción del fármaco puede acumularse en el túbulo proximal de manera que al reabsorberse en ese segmento se produciría una lesión y disfunción renal que puede revertirse<sup>38</sup>.

Por otro lado, en el caso de los betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas), el uso de estos fármacos de manera prolongada puede causar una nefritis intersticial alérgica. La ampicilina, penicilina y la meticilina son las responsables generalmente de la nefritis tubulointersticial aguda.

En la ERC se debe conocer de manera minuciosa cuales son los antimicrobianos que se eliminan principalmente por vía renal, ya que estos requieren un ajuste de la posología en función de la tasa de FG del paciente. En caso de la penicilina, la prescripción de dosis altas y con un FG menor de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se aumenta exponencialmente el riesgo de cristaluria y de nefrotoxicidad. Lo mismo ocurre con la penicilina G cuando se usa a dosis muy altas y la tasa de FG se encuentra por debajo de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En líneas generales, la prescripción de la dosis inicial de antibiótico va a depender de varios factores como la gravedad de la patología a tratar, donde esta localizada la infección o bien en función de la sensibilidad de microorganismo al tratamiento. En pacientes con ERC se recomienda aumentar el intervalo de tiempo entre tomas para así evitar su acumulación.

Como recomendación general, en la ERC, al iniciar un tratamiento de antibióticos, se disminuye hasta un 30% la dosis diaria siempre que haya una disminución de la función del riñón y la tasa de FG se encuentre entre 30 y 50ml/min. Si, por el contrario, el FG se encuentra por debajo de 30ml/min, la dosis habitual se reduciría en un 60%. Cabe destacar que estas pautas dependiendo del antibiótico pueden especificarse e individualizarse sobre todo en casos como los aminoglucósidos y los glucopéptidos, los cuales en muchas ocasiones requieren controles periódicos de los niveles plasmáticos<sup>63</sup>.

En la ERC, los principales antibióticos que no requieren ajustes de dosis y se pueden utilizar a dosis normales son: doxiciclina, eritromicina, metronidazol, moxifloxacino, azitromicina y telitromicina. Por el contrario, aquellos que para su prescripción se requiere un ajuste de su dosis tanto inicial como de mantenimiento son los siguientes:

- Amoxicilina y amoxicilina clavulánico: se pueden prescribir dosis habituales siempre que la tasa de FG se encuentra alrededor de 30ml/min. Si la tasa de FG esta entre 10 y 30ml/min la dosis sea de 500mg cada 12 horas. En el caso de que el FG sea inferior a 10ml/min no se podrá administrar dosis mayores de 500mg por día.
- Amoxicilina clavulánico a dosis altas (1.000/62,5 mg): No se recomienda el uso si la tasa de FG se encuentra por debajo de 30ml/min.
- Cefixima: se debe reducir la dosis habitual a la mitad si el filtrado glomerular del paciente es inferior a 20 ml/min.
- Cefuroxima: si la tasa de filtrado es menor de 20 ml/min, se debe prescribir una única dosis diaria.
- Claritromicina: en el caso de que el FG se encuentre por debajo de 30 ml/min, la pauta diaria se debe reducir al 50%.
- Ciprofloxacino: la dosis habitual será de 250-500 cada 12 horas si el filtrado glomerular se encuentra entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por el contrario, si se encuentra por debajo de 30ml/min la dosis será la misma 25-500mg, pero una vez al día.
- Norfloxacino: la dosis diaria será de 400mg siempre que el filtrado glomerular se encuentre entre 10 y 30 ml/min.
- Levofloxacino: si el FG se encuentra por debajo de 50ml/min se debe ajustar la dosis. Así, si el FG está entre 20 y 50 ml/min se reducirá la dosis a la mitad. Si los niveles son inferiores entre 10 y 19ml/min, la dosis de mantenimiento será de 125mg como máximo y con una frecuencia entre 24 y 48 horas.
- Nitrofurantoína: no se recomienda su utilización si la tasa de FG se encuentra por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Antifúngicos

- Fluconazol: dosis diarias entre 50 y 400 mg. La dosis de mantenimiento se reducirá a la mitad si la tasa de FG se encuentra por debajo de 50ml/min<sup>29</sup>.
- Itraconazol: la dosis habitual es 100-200 mg cada 12 o 24 horas. No existe todavía suficiente bibliografía sobre su uso en ERC, por lo que no recomienda en gran medida su uso. En pacientes con insuficiencia renal se debería ajustar la dosis.
- Ketoconazol: Las presentaciones tópicas no presentan ajuste de dosis según el FG.
- Anfotericina B: No se recomienda su uso ya que puede llegar a ser nefrotóxica.

### Antivirales

En términos generales, si la tasa de filtrado glomerular se ve afectada y se reduce se debe disminuir también tanto la frecuencia de administración como su posología<sup>27</sup>.

- Aciclovir se debe ajustar la pauta si FG es menor de 25 ml/min.
- Valaciclovir se reducirá la dosis cuando el FG se encuentre por debajo de 50 ml/min.
- Famciclovir requiere ajuste de dosis si FG sea inferior a 60 ml/min.

### Psicofármacos

Generalmente son un grupo de fármacos con un primer paso hepático, donde sus metabolitos activos se eliminan fundamentalmente por vía renal. La mayor parte de estos fármacos no requieren un ajuste de la dosis siempre que la tasa de filtrado glomerular de paciente sea mayor de  $FG > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Los antidepresivos tienen gran afinidad por las proteínas plasmáticas de manera que se unen a ellas en gran medida. En ciertas ocasiones estos fármacos requieren un ajuste de dosis dado que en la ERC se produce habitualmente una reducción de la albumina sérica, aunque no es un factor decisivo.

En la ERC, los fármacos antidepresivos tricíclicos y también algunos ISRS (fluoxetina, sertralina...) se utilizan habitualmente a dosis normales sin precisar un ajuste de su posología. Por el contrario, tanto la paroxetina, el citalopram y la venlafaxina son fármacos que en pacientes renales se deben reducir la dosis siempre que la tasa de filtrado glomerular se encuentre por debajo de 30ml/min. No está recomendado el uso de duloxetina en la ERC<sup>38</sup>.

Por otro lado, en caso de las benzodiazepinas, aunque estas no requieren un ajuste de la pauta en personas con ERC, sí que se deben utilizar con especial precaución y siempre en la dosis mínima posible ya que pueden deprimir en el sistema nervioso a dosis altas. No está indicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática ya que aumenta exponencialmente el riesgo de padecer encefalopatía.

En el caso de los fármacos antipsicóticos la dosis de inicio siempre debe ser lo más bajas posible y su aumento debe realizarse de manera gradual siempre con controles periódicos ya que el riesgo de producir efectos adversos por el aumento de la concentración plasmática es muy elevado en estos pacientes.

En la ERC, se debe evitar el uso de psicofármacos con una liberación prolongada ya que es muy difícil el ajuste de dosis en estos pacientes. Además, el uso de antipsicóticos puede producir efectos adversos efectos anticolinérgicos (retención urinaria), metabólicos y cardiovasculares (prolongación intervalo QT, hipotensión postural...); Así como un excesivo efecto sedativo con la consecuencia de la depresión del centro respiratorio del enfermo<sup>30</sup>.

Antipsicóticos como el litio, sulpiride o el amisulpride, se eliminan principalmente por vía renal, por lo que se acumulan con gran facilidad y producen daños renales muy importantes en pacientes con ERC por lo que su uso debe realizarse con especial precaución.

### Anticonvulsivantes

Se trata de un grupo de fármacos con gran utilidad en pacientes con ERC ya que generalmente se usan en el tratamiento del dolor neuropático. Los anti convulsionantes son fármacos que se eliminan solamente por vía renal.

Dosis muy elevadas de estos fármacos pueden generar efectos adversos muy graves (depresión del SNC, ataxia, mareos...) incluida la nefrotoxicidad. Se debe tener especial atención en pacientes con ERC y que además tengan una edad avanzada o bien tengan factores de riesgo asociados<sup>64</sup>.

En fármacos como la gabapentina y la pregabalina, si la tasa de filtrado glomerular se encuentra por debajo de 30ml/min se debe reducir tanto la dosis diaria como la frecuencia de administración. La dosis de inicio en estos fármacos siempre debe ser baja e ir aumentado de manera gradual, en función de la tolerancia, en el caso de la gabapentina la dosis inicia sería de 300mg cada 24 horas y en la pregabalina de 150mg por día. En al ERC, no está indicado el uso de formulas de liberación prolongada.

El uso conjunto de los anticonvulsivantes con otros fármacos como los opioides, benzodiazepinas o antidepresivos, debe realizarse con especial precaución y siempre con monitorización, ya que en ERC aumenta el riesgo de bradicardia, sobredosis, depresión del SNC, entre otros efectos.

### CONCLUSIONES

La Enfermedad Renal Crónica es considerada una de las patologías renales más frecuentes; En esta afección se produce una pérdida de la función renal de manera gradual y se estima que este problema de salud pública siga en aumento en los próximos años. De acuerdo con el estudio EPICE realizado en el 2010, una de cada diez personas en España se encuentra en algún estadio de la ERC, aunque en muchas ocasiones todavía no cause sintomatología.

Se trata, además, de una enfermedad con una gran mortalidad sobre todo a nivel cardiaco, ya que las principales causas del descenso de la función renal son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, patologías generalmente asociadas a la ERC.

Así, el tratamiento de estos pacientes pluripatológicos supone al sistema sanitario unos costes muy elevados; se estima que actualmente en España el coste del tratamiento necesario en los estadios más avanzados de la ERC supone más de 800 millones de euros al año.

Generalmente se piensa que la ERC es un trastorno muy diverso y con gran complejidad, cuando la realidad es otra muy distinta, ya que, si se detecta de manera precoz y en un periodo temprano de la enfermedad, ésta tiene un tratamiento muy sencillo y manejable para los pacientes.

Cabe destacar que el porcentaje de pacientes que progresa hacia una enfermedad renal en estadio terminal es escaso, pero cuando ocurre hay que prestar especial

atención a estos enfermos ya que pueden llegar a tener importantes complicaciones y la mayor parte necesita un tratamiento renal sustitutivo.

La diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) son los principales factores determinantes del deterioro y posterior pérdida de la función renal; aunque este daño suele producirse de manera gradual en la mayoría de los pacientes, la actuación precoz y el control estricto de estas dos causas puede suponer la detención del desarrollo de la enfermedad y la posibilidad de minimizar las complicaciones asociadas a la ERC como por ejemplo el riesgo vascular y cardiaco.

Se estima que aproximadamente una de cada cinco personas de más de 60 años posee una ERC sin diagnosticar, y en muchos de estos casos se encuentra ya en un estadio avanzado. El hecho de que gran parte de los pacientes con ERC estén infradiagnosticados es debido principalmente al escaso control y monitorización de la función renal y en ciertas ocasiones, debido a la presencia de una ERC oculta; en este caso las personas presentan una patología renal pese a que los niveles de creatinina sérica se encuentran dentro del rango normal.

Estudios realizados desde atención primaria consideraron que en torno al 40% de los pacientes con HTA o Diabetes Mellitus acababa desarrollando una insuficiencia renal en menor o mayor grado<sup>65,66</sup>.

En las últimas décadas la perspectiva de la epidemiología en la ERC ha cambiado de manera radical. En un principio estaba enfocada solamente en enfermedades de baja prevalencia como las nefropatías hereditarias o glomerulares y sobre todo estaba restringida a un solo ámbito de atención, la Nefrología.

Actualmente, la incidencia de la ERC continúa en aumento, afectando a una gran parte de la población mundial y está vinculada principalmente a patologías de alta incidencia como la HTA, DM, la vejez o la enfermedad cardiovascular.

Para el correcto diagnóstico y tratamiento de la ERC es necesario que se unifiquen pautas y criterios, conocer en profundidad el grado en el que se encuentra la patología, y sobre todo la existencia de una adecuada coordinación entre los distintos equipos interdisciplinarios que actúan en los diferentes niveles asistenciales, desde atención primaria a especializada incluyendo la atención del laboratorio clínico.

El estudio y la investigación en la ERC ha conducido al gran desarrollo de la especialidad de la Nefrología actual. Hoy en día, esta disciplina se encarga de atender y centralizar uno de los mayores problemas de Salud Pública que tenemos actualmente y que tiene como consecuencia directa un gran porcentaje de mortalidad prematura, lo que supone entre otras cosas, significativas consecuencias socioeconómicas. Todo esto ha hecho posible que tanto la detección como el diagnóstico precoz de la enfermedad se realice de manera más rápida y eficaz.

La atención integral de estos enfermos debe estar enfocada en la instauración de un correcto modelo conceptual que debe estar definido por una serie de elementos clave entre los que podemos destacar: identificación de los criterios

diagnósticos, clasificación de los diferentes grados de la enfermedad, determinación de los factores pronósticos y determinantes, creación de directrices de flujo y la instauración de adecuadas pautas de derivación.

De manera general, la ERC es una patología de fácil identificación y diagnóstico, aunque en ocasiones resulta difícil y complicado conocer cuál es la alteración o causa intrínseca de la enfermedad para poder realizar un correcto diagnóstico clínico. Pese a esto, hoy en día, existen muchos tratamientos y técnicas capaces de frenar el desarrollo de esta enfermedad renal y en muchos casos logran controlar el progreso de esta patología hacia estadios terminales que suponen consecuencias perjudiciales para el paciente<sup>11</sup>.

Por otra parte, cabe destacar que la enfermedad renal (ER) puede influir en gran medida en la farmacocinética de los medicamentos y alterar tanto su eficacia como eficiencia. Esta patología es capaz de alterar tanto la absorción como la distribución, el metabolismo y la eliminación de los fármacos, provocando en muchos casos la acumulación de estos a nivel renal aumentando de esta manera el riesgo de provocar efectos adversos y nocivos como el daño renal, el descenso del filtrado glomerular o la nefrotoxicidad.

El sistema renal es en muchas ocasiones el objeto diana de la mayoría de los fármacos usados actualmente en el ámbito clínico, llegando a producir lesiones muy importantes y graves tanto en la estructura como en la función del riñón y en algunas situaciones causando una toxicidad renal a nivel funcional.

En general, la mayoría de los fármacos se eliminan fundamentalmente por vía renal. Cabe destacar que tanto la función renal como el filtrado glomerular son los principales mecanismos de eliminación de estas drogas, de manera que se debe prestar especial atención tanto a la dosis como a la frecuencia de administración ya que, al eliminarse principalmente a través de los riñones, es muy probable que se altere la estructura renal y se produzcan efectos adversos e incluso daño en la función del riñón. De no tratarse las causas éstas pueden provocar lesiones permanentes.

Existen un grupo de fármacos que pueden provocar efectos tóxicos sobre la función del riñón (AINES, aminoglucósidos, betalactámicos, contrastes radiológicos, IECAS...). Estos fármacos pueden causar un importante daño renal debido a su acumulación sobre todo en pacientes con importantes factores de riesgo como puede ser la edad avanzada, enfermedades cardíacas o hepáticas, estenosis renal, o bien situaciones puntuales como puede ser la deshidratación o la disminución del volumen de sangre en el organismo<sup>67</sup>.

El uso de estas drogas en pacientes con enfermedades renales requiere un gran control ya que son un grupo de fármacos que se pueden acumular e incrementar el riesgo de daño renal, y por consiguiente generar efectos adversos como pueden ser la disminución del centro respiratorio, bradicardias, o daños más graves como sobredosis. Por esto, en este tipo de pacientes es fundamental conocer con exactitud cuál es la indicación, posología, pauta o dosis y sobre todo la periodicidad de monitorización<sup>30</sup>.

La alteración de la función renal disminuye tanto la seguridad como la eficacia de los fármacos y en muchas ocasiones los efectos de este agravamiento son causa de hospitalización. Generalmente este deterioro es gradual y conforme con la edad, así hay que tener especial precaución en la prescripción de fármacos en personas de la tercera edad ya que en la mayoría de los casos se encuentran en un estadio de ERC leve o moderado.

En estos pacientes, el ajuste de dosis es fundamental, en primer lugar, para poder proporcionar eficacia y seguridad, y en segundo lugar para prevenir la nefrotoxicidad sobre todo de aquellos fármacos con un margen terapéutico estrecho o cuya eliminación sea fundamentalmente por vía renal. Pese a esto, las bases de datos e investigaciones actuales no proporcionan todavía mucha información y en la mayoría de las ocasiones se trata de recomendaciones poco exactas lo que dificulta mucho la toma de decisiones prácticas<sup>27</sup>.

El cumplimiento y prescripción farmacológica en pacientes en terapia renal sustitutiva (TSR) es muy complicado y requiere un abordaje especial y minucioso. En estos casos, la mayoría de los problemas están relacionados con la filtración durante la diálisis.

Se trata de enfermos crónicos con una gran cantidad de fármacos prescritos de manera que en estos pacientes la correcta administración, en la mayoría de las ocasiones se afectada por el proceso de diálisis. Todos los fármacos poseen una fracción de moléculas dializables, de manera que se eliminan durante la terapia y no se sintetizan, provocando en muchas ocasiones la necesidad de administrar dosis suplementaria tras la terapia renal sustitutiva.

Dependiendo de la técnica de diálisis usada, el aclaramiento de fármaco va a ser diferente, por lo que es esencial conocer los datos individuales de cada medicamento en los diferentes sistemas de diálisis para que el ajuste de dosis sea el adecuado.

En conclusión, el uso y prescripción correcta de los fármacos en la ERC es crucial para un adecuado abordaje terapéutico. Se debe insistir en el ajuste de dosis y siempre tener en cuenta la función renal del paciente para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del fármaco. Pese a esto, en muchas ocasiones todo esto, supone un reto tanto para los pacientes, como para los profesionales y sus cuidadores, lo que conlleva importantes costes añadidos que repercuten en el sistema sanitario<sup>68</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carracedo J, Ramírez R. Fisiología Renal. Nefrología al día. Sociedad Española de Nefrología (S.E.N). Barcelona. 2020.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (NIH). Los riñones y su funcionamiento. 2018.
- Sola Morena MD, Pagán Núñez FT, García Martínez EM. Fármacos en Insuficiencia Renal y Hepática. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. SESCAM. 2011; 12(1): 1-6.
- Gómez-Carracedo A, Arias-Muñana E, Jiménez-Rojas C. Insuficiencia renal aguda. En: Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2007; 627-36.
- Díaz de León-Ponce MA, Briones-Garduño JC, Carrillo-Esper R, Moreno-Santillán A, Pérez-Calatayud AA. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento, una versión lógica. Rev Mex Anest. 2017;40(4): 280-7.
- García FJ. Insuficiencia renal aguda. Nefrología al día. Sociedad Española de Nefrología (S.E.N). Barcelona. 2020.
- Gómez-Carracedo A, Arias-Muñana E, Jiménez-Rojas C. Insuficiencia renal crónica. En: Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2007; 637-46.
- Informe de Diálisis y Trasplante 2012. Registros Autonómicos de Enfermos Renales, ONT. Registro Español de Enfermos Renales. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reer\\_datos\\_2012\\_sen\\_bilbao\\_2013.pdf](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reer_datos_2012_sen_bilbao_2013.pdf)
- Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2015.
- Informe anual del registro S.E.N.-O.N.T. 2012. 42 ° Congreso Anual de la SEN. Las Palmas de Gran Canaria. 2012.
- Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 27 de noviembre de 2012. SEN, SEH-LELHA, SEEN, SEMI, SED, SEC, SEMG, SEQC, SEMERGEN y SEM-FyC
- Informe de Diálisis y Trasplante 2012. Registros Autonómicos de Enfermos Renales, ONT. Registro Español de Enfermos Renales. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reer\\_datos\\_2012\\_sen\\_bilbao\\_2013.pdf](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reer_datos_2012_sen_bilbao_2013.pdf)
- Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, Torres A, Nazco J. [Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patient specific data]. Nefrología 2010;30(4):403-412.
- Gorostidi M, Sánchez Martínez M, M. Ruilope L, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaria J et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. Sociedad Española de Nefrología. Nefrología. 2018;38(6):606-615 DOI: 10.1016/j.nefro.2018.04.004
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl (1)): 1-266.

16. Martínez Ginarte G, Guerra Domínguez E, Pérez Marín D. Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. 2020;24(2): 464-469.
17. 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.
18. Engelgau MM, El-Saharty S, Kudesia P, et al. Regional aging and disease burden. In: Capitalizing on the demographic transition: tackling noncommunicable diseases in South Asia. Washington, DC: World Bank. 2011: 15-40.
19. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745.
20. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):675-84.
21. 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.
22. Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, Kirkpatrick CM, Dooley MJ, Ryan-Atwood TE, et al. Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. *Res Soc Adm Pharm* 2017;13:661-85. doi:10.1016/j.sapharm.2016.08.005.
23. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J et al: "Documento de Consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34(2): 243-262.
24. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
25. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23):2473-2483.
26. Fusco S, Garasto S, Corsonello A, Vena S, Mari V, Gareri P, Ruotolo G, Luciani F, Roncone A, Maggio M, Lattanzio F. Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. *Curr Drug Metab.* 2016;17(6):608-25. doi: 10.2174/1389200217666160406115959.
27. Osakidetza. Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica. *Boletín INFAC.* 2014; 22(1/2): 1-11.
28. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab.* 2018;19(7):559-567. doi: 10.2174/1389200218666171108154419.
29. Bonal J, Bonafont X. Ajuste de la dosis de medicamentos en los enfermos con insuficiencia renal. *Butlletí d'informació terapèutica.* 2007;19(4):19-24.
30. Farmacoterapia en pacientes con alteración de la función renal (1ª Parte). *Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS. BOLCAN.* 2019; 11(3): 1-9.
31. Farmacoterapia en pacientes con alteración de la función renal (2ª Parte). *Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS. BOLCAN.* 2020; 11(4): 1-9.
32. 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)
33. Peña Porta JM, Vera Floristan CV. Insuficiencia renal y la prescripción de fármacos. *Terapéutica.* 2006. [https://www.researchgate.net/publication/281089711\\_Insuficiencia\\_renal\\_y\\_la\\_prescripcion\\_de\\_farmacos](https://www.researchgate.net/publication/281089711_Insuficiencia_renal_y_la_prescripcion_de_farmacos)
34. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging.* 2017;34(10):729-741.
35. Bonafont X, Bonal J. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. *Seminarios de la fundación española de reumatología.* 2009; 10(1):24-28.
36. Iniesta Navalón C, Cabello Murial A, et al. Guía de dosificación de fármacos en insuficiencia renal. *Hospital General Universitario Reina Sofía.* 2015.
37. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, Lesko L, Ait-Oudhia S. A Review on Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiological Mechanisms, Drug Classes, Clinical Management, and Recent Advances in Mathematical Modeling and Simulation Approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(8):896-909. doi: 10.1002/cpdd.879.
38. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1897-908.
39. Caires RA, Silva VT, Burdmann E, Coelho FO, Costalonga EC. Drug-induced acute kidney injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical care nephrology.* Philadelphia: Elsevier; 2019.214-21.
40. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica. *Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Instituto de Salud Carlos III. Nefro Plus* 2017;9(2):14-27.
41. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. *Aust Prescr.* 2014;37:2-5.
42. Servicio Canario de Salud. Fármacos antidiabéticos y enfermedad renal. *Nota informativa farmacoterapéutica.* 2017. 4(8).
43. Santamaría Olmo R, Gorostidi Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Nefro Plus.*2013;5(1):4-11. <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-presion-arterial-progresion-enfermedad-renal-X1888970013001180>
44. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953-2041.

45. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC/ESH 2018 sobre la hipertensión arterial, revisores expertos para la guía ESC/ESH 2018 sobre la hipertensión arterial y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):104-108. <https://www.revespcardiol.org/es-comentarios-guia-esc-esh-2018-sobrearticulo-S0300893218306766>
46. Shabaka Fernández A, Cases Corona C, Fernández Juárez GM. Diuréticos. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. 2019. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-diureticos-217>
47. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1498-1505.
48. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter., Suppl*. 2012; 2: 337-414.
49. Tonelli M, Wanner C. for the kidney disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the kidney disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:182-189.
50. William JH, Richards K, Danziger J. Magnesium and Drugs Commonly Used in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):267-273. doi: 10.1053/j.ackd.2018.01.005.
51. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(2):115.e1-e64
52. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-72.
53. Belmar Vega L, de Francisco ALM, Bada da Silva J, Galván Espinoza L, Fernández Fresnedo G. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología Vol. 37*. 2017. Núm. 3: 229-356.
54. Anónimo. Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. *INFAC*. 2012;20(9):53-58.
55. Polo J, Galgo A. Fármacos Antiagregantes: mecanismos de acción. *Med Clin cursos (Barc)*. 2011; 3(1): 6-10.
56. Cases Amenós A, Vera Rivera M, Díaz-Ricart Maribel, Escolar Albaladejo G, Górriz Teruel JL. Tratamiento Antiagregante Plaquetario en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM. Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología al Día*. 2018. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-tratamiento-antiagregante-plaquetario-enfermedad-renal-180>
57. Bakhriansyah M, Souverein PC, Van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1355-62.
58. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18:256.
59. García Montemayor V, Sánchez-Agosta Martínez M, Álvarez de Lara MA. Ajuste de Fármacos en la Insuficiencia Renal. Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología al Día*. 2020. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-ajuste-farmacos-insuficiencia-renal-159>
60. Lu E, Schell JO, Koncicki HM. Opioid Management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(5):786-795. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.018.
61. Narváez Tamayo MA, Castañeda de la Lanza C, Shea Cuevas G, Lozano Herrera J, Castañeda Martínez C. Paciente con enfermedad renal: manejo del dolor. *Sociedad Mexicana de Oncología. Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015; 14 (6): 335-341. DOI: 10.1016/j.gamo.2015.12.006
62. 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
63. Títov V, Moury HN, Títov IB, Kelly KM. Seizures, Antiepileptic Drugs, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(1):90-101. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.021.
64. Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication Safety Principles and Practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(11):1738-1746. doi: 10.2215/CJN.00580118.
65. Hortelano García MA, Toscano Rivera A, Monserrate Vallejo E, Fernández González C, Echenique Griselda V, Gutiérrez Rivero A. Abordaje del paciente con insuficiencia renal crónica. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2019. 26 (1): 1-26. DOI: 10.1016/j.fmc.2018.10.012
66. Molitoris BA. Manifestations of and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. 2017. <https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-and-risk-factors-for-aminoglycoside-nephrotoxicity>.
67. Andreu Periz D, Sarria Guerrero J.A. Farmacoterapia en la Enfermedad Renal. *Enferm Nefrol* 2017; 20 (3) 267-270.

## ANEXOS

## Anexo 1. Ecuación CKD-EPI

<b>Ecuaciones para métodos de medida de creatinina con trazabilidad a IDMS (estandarizada)</b>
<p><b>Etnia blanca: Mujeres</b></p> <p>Creatinina <math>\leq 0,7</math> mg/dL <math>FG_e = 144 \times (creatinina/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad}</math></p> <p>Creatinina <math>&gt; 0,7</math> mg/dL <math>FG_e = 144 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}</math></p>
<p><b>Etnia blanca: Hombres</b></p> <p>Creatinina <math>\leq 0,9</math> mg/dL <math>FG_e = 141 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad}</math></p> <p>Creatinina <math>&gt; 0,9</math> mg/dL <math>FG_e = 141 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}</math></p>
<p><b>Etnia negra: Mujeres</b></p> <p>Creatinina <math>&lt; 0,7</math> mg/dL <math>FG_e = 166 \times (creatinina/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad}</math></p> <p>Creatinina <math>&gt; 0,7</math> mg/dL <math>FG_e = 166 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}</math></p>
<p><b>Etnia negra: Hombres</b></p> <p>Creatinina <math>&lt; 0,9</math> mg/dL <math>FG_e = 163 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad}</math></p> <p>Creatinina <math>&gt; 0,9</math> mg/dL <math>FG_e = 163 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}</math></p>

## Anexo 2. Ecuación MDRD-4-IDMS

<b>Ecuaciones para métodos de medida de creatinina estandarizada</b>
<p><b><math>FG_e = 175 \times (creatinina)^{1,154} \times (edad)^{-0,203} \times 0,742</math> (si mujer) <math>\times 1,21</math> (si etnia negra)</b></p>
<p><math>FG_e</math>= filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Creatinina en mg/dL. Edad en años.</p> <p>MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. IDMS: IDMS: espectrometría de masas dilución.</p>