

Nefrotoxicidad y ajuste farmacológico en enfermedad renal crónica

Nephrotoxicity and pharma doses adjustment in chronic kidney disease

Belén Marrón Ochoa, Álvaro Romero Lerma, Manuel María Ortega Marlasca y M.^a del Pilar Alonso Álvarez

RESUMEN

La enfermedad renal crónica, con su elevada morbimortalidad, supone un reto de salud pública. La nefrotoxicidad, las interacciones farmacológicas, la insuficiente adherencia terapéutica y la iatrogenia secundaria son causas potencialmente evitables de daño renal. En filtrados glomerulares alterados, la biodisponibilidad farmacológica difiere y obliga a hacer un ajuste ordenado. Aunque la mayoría de recomendaciones posológicas proceden de bases antiguas, las sociedades médicas españolas recomiendan hoy la CKD-EPI 2009. Se exponen situaciones que favorecen la nefrotoxicidad y se incluyen las recomendaciones farmacológicas para la prescripción y las herramientas que facilitan la dosificación adecuada.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, nefrotoxicidad, fármacos, dosis, recomendaciones

ABSTRACT

Chronic kidney disease and its high morbimortality has become a public health challenge. Nephrotoxicity, pharmacological interactions, limited therapeutic adherence and secondary iatrogenesis are preventable causes for kidney damage. Pharmacokinetics likely change when glomerular filtration rate is decreased, therefore, dose adjustments are needed. Though most drug dosing recommendations come from old databases, the CKD-EPI 2009 equation is widely recommended by Spanish societies. Situations that favor nephrotoxicity are presented and pharmacological recommendations for prescription and tools to facilitate proper dosing are included.

Keywords: *chronic kidney disease, nephrotoxicity, drugs, dosing, recommendations*

IMPORTANCIA Y PERSPECTIVA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene una prevalencia del 15 % en España y representa un reto urgente en las políticas de salud pública, dada la elevada morbimortalidad y el altísimo coste sanitario¹⁻³. Su carácter silente y asintomático hasta fases avanzadas puede dificultar la prevención, la detección precoz y la intervención para

evitar su progresión. Por ello, aunque la ERC es en gran medida prevenible y tratable, la prevalencia y su mortalidad están aumentando, lo que hace previsible que sea la tercera causa de muerte en España en 2050⁴. El riesgo de fallecimiento por causa cardiovascular es seis veces más grande que el riesgo de necesitar tratamiento renal sustitutivo, bien sea diálisis o trasplante². Por ello, el tratamiento de la ERC debe minimizar las complicaciones cardiovasculares asociadas^{2,3}. Prevenir la nefrotoxicidad

Belén Marrón Ochoa

Especialista en Nefrología y Medicina Familiar y Comunitaria. CS Guadarrama, Madrid. GT de Nefrourología de SEMERGEN.

Álvaro Romero Lerma

Residente de 4.º año de Medicina Familiar y Comunitaria. CS Motril Centro (Granada). GT de Nefrourología de SEMERGEN.

Manuel María Ortega Marlasca

GT de Nefrourología de SEMERGEN. CS Jerez Sur, Área Sanitaria Jerez Costa Noroeste Sierra de Cádiz, Servicio Andaluz de Salud. Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz. ORCID: 0000-0003-3267-8003.

M.ª del Pilar Alonso Álvarez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS A Ponte, Ourense. GT de Nefrourología de SEMERGEN.

Correspondencia:

Belén Marrón Ochoa
belen.marron@salud.madrid.org

farmacológica, reconocer la necesidad de un ajuste posológico y evitar la iatrogenia forman parte de las actividades claves en el buen manejo de la ERC^{2,3}. El primer paso debe ser diagnosticar la ERC en la historia clínica, ya que la ausencia —muy frecuente— de un diagnóstico explícito se asocia a mayor prescripción de fármacos nefrotóxicos⁵.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ERC

La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante un periodo

superior a tres meses, con consecuencias negativas para la salud. Una reducción del filtrado glomerular (<60 ml/min/1,73 m²), la presencia de albuminuria por encima de 30 mg/g, alteraciones en el sedimento, biopsia renal o pruebas de imagen pueden, por sí mismas, diagnosticar ERC^{1,2}.

Las guías KDIGO (Figura 1) establecen una gradación de gravedad en seis categorías de filtrado glomerular G1-G5 (G3 se puede dividir en G3a-G3b) y tres categorías de albuminuria (A1, A2 y A3), medidas por la relación albúmina-creatinina en muestra de orina aislada, preferiblemente de la mañana^{1,2}.

FACTORES DE PROGRESIÓN

Entre los factores asociados con progresión de la ERC, se consideran no modificables la edad avanzada, el sexo (varón), la raza (negra), la masa nefronal reducida, el bajo peso al nacer, el nivel socioeconómico bajo, la historia familiar de ERC y la enfermedad genética renal. Son factores de riesgo modificables la albuminuria, el mal control metabólico en diabéticos o en hipertensos, la dislipemia-arteriosclerosis, la obesidad, el síndrome metabólico, el tabaquismo, el consumo elevado de proteínas y el uso de fármacos nefrotóxicos.

También pueden acelerar la progresión de la ERC la lesión renal aguda, los problemas urológicos resultantes de infecciones y obstrucciones, la presencia de enfermedades autoinmunes y las neoplasias^{2,3}.

Pronóstico de la ERC según FG y abuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria persistente: descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
Categorías por FG, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	>90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo o fracaso renal	<15			
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

Figura 1. Clasificación y pronóstico de la ERC por filtrado glomerular y albuminuria

Fuente: García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2022;42(3):233-264.

RETOS FARMACOLÓGICOS

Los riñones pueden excretar fármacos o sus metabolitos mediante el juego entre la filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubular^{6,7}. Consecuentemente, la ERC puede modificar la farmacodinamia (FD) y farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) de muchos medicamentos⁶.

Una disminución de la función renal deteriorada puede disminuir la excreción renal del fármaco o sus metabolitos y, además, modifica la absorción, la unión a proteínas y la distribución diferente del fármaco, así como también influye en el metabolismo hepático o en otros órganos⁷. Cuando una droga o sus metabolitos bioactivos se eliminan, principalmente por excreción renal, es preciso ajustar la dosis en la ERC⁷.

La necesidad de caracterizar la PK en la ERC de cualquier medicamento es un reto para la industria farmacéutica⁷⁻⁹ y las agencias reguladoras han publicado guías en este sentido⁷. Esto ha llevado a excluir pacientes con ERC avanzada de los ensayos clínicos pivotaes^{8,9}. Mucha de la información que hoy conocemos de resultados en población renal procede de estudios de fase IV (*post-marketing*) después de la comercialización de un determinado fármaco^{8,9}. La **farmacovigilancia** garantiza la seguridad del paciente para fármacos nuevos o ya comercializados⁹ y es responsabilidad de las compañías farmacéuticas, consumidores, profesionales de la salud, farmacias y agencias reguladoras⁹.

Estimación del filtrado glomerular y ajuste posológico de fármacos

Es una labor en la que sigue pendiente de elucidar la mejor fórmula para el ajuste posológico. La mayoría de recomendaciones proceden de bases de datos antiguas, basadas en la ecuación de *Cockcroft-Gault*, hoy considerada obsoleta por incluir la variable «peso», que, indefectiblemente, lleva a sesgos en la población obesa o frágil⁸.

El FG se estima a partir de la creatinina sérica, sexo, edad y, en algunas fórmulas, la raza negra. El sexo y la edad permiten asignar una masa muscular teórica, ya que la creatinina se produce en el músculo y se elimina por el riñón. Si la masa muscular es menor de la esperada (ej. caquexia), el FG estimado (FGe) sobrestima el FG real y cuando hay una alta masa muscular (ej. culturista), el FGe infraestima el FG real¹⁰.

La fórmula recomendada por la Sociedad Española de Nefrología y por la Sociedad Española de Medicina

de Laboratorio es la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) 2009 sin raza, que es la que se vuelca en la mayoría de las peticiones analíticas en España.

La CKD-EPI 2009 es superior en exactitud a la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que pierde su validez en FG mayores de 60 ml/min/1,73 m².

En 2021, en Estados Unidos desarrollaron una nueva versión de CKD-EPI sin raza, dadas las connotaciones racistas de incorporar la variable «raza» a la fórmula. CKD-EPI 2021 funciona peor en Europa que CKD-EPI 2009, ya que sobrestima el FG en la mayor parte de la población¹¹.

El aclaramiento de creatinina en orina de 24 h, con las dificultades de recogida, con el riesgo de haberse hecho de forma subóptima y con el sesgo de sobreestimación por la secreción tubular de creatinina, no mejora la estimación de las formulaciones actuales de FG, pero pudiera considerarse útil en casos puntuales de inexactitud (ej. pacientes con masa muscular elevada).

El *gold standard* sería la medición del FG mediante iohexol¹⁰, hoy, limitado a estudios no clínicos o circunstancias que precisen una inusitada precisión (ej. donación renal de vivo, ajuste de quimioterapia anti-neoplásica, etc.).

La determinación de ecuaciones basadas en la creatinina C sérica sola (o en otras fórmulas combinada con la creatinina), son de especial interés para poblaciones en las que la medida de creatinina no es adecuada (peso corporal extremo, amputaciones, embarazo, edemas o diálisis) y para el ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y eliminación renal¹².

SITUACIONES Y FACTORES DE RIESGO

Falta de adherencia a recomendaciones terapéuticas en pacientes y profesionales

La polifarmacia terapéutica diaria en ERC, el uso de nefrotóxicos (20% en ERC, grado 3-5), el incumplimiento del paciente (0,6 %-98,6 %) y la iatrogenia secundaria provocada por los propios profesionales de la salud son factores que pueden acelerar la ERC^{13,14}. Aspectos demográficos, psicológicos, estadio de la enfermedad, el hecho de estar en tratamiento renal sustitutivo (TRS) o no y las relaciones interpersonales con profesionales o proveedores de servicio renal también se han descrito como potenciales aceleradores de daño renal¹⁴.

La prescripción inadecuada —aun no intencionada— por parte de los profesionales de la salud en todos los niveles de atención, es un área clara de mejora.

Así, se han descrito el uso de supradosis antibiótica en ERC en consultas externas, hospitales y residencias⁶ y el incumplimiento de las guías de ajuste posológico (19 %-67 %) en el ámbito hospitalario⁶, siendo en nefrología del 52 %¹⁵.

La intervención proactiva desde el servicio de nefrología y farmacia hospitalaria para promover el ajuste farmacológico en pacientes ingresados con creatina sérica superior a 1,7 mg/dl solo consiguió su objetivo en un 58 % de notificaciones¹⁶.

En el ámbito de la Atención Primaria, al menos un 35 % de pacientes se encontraban bajo prescripciones inadecuadas cuando se revisaron las cuarenta y nueve medicaciones más utilizadas en este ámbito¹⁷.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos terapéuticos más utilizados a nivel mundial, aunque también tienen mayor riesgo nefrotóxico y, por tanto, es obligatorio buscar alternativas¹³. El efecto de estos medicamentos a nivel renal reside en su inhibición de las síntesis de prostaglandinas que inducen una disminución del FG por vasoconstricción de la arteria aferente. Se debe evitar su uso en pacientes con FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² y ser cautos¹⁸ en FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m².

Los AINE pueden provocar un fracaso renal agudo por nefritis tubulointerstitial aguda o por nefritis interstitial crónica, que puede desencadenar en una ERC.

Su uso precisa de monitorización renal estrecha, dado que no está definida ninguna dosis ni duración segura¹⁸. A este respecto, se debe tener especial cuidado con el uso concomitante de AINE-IECA/ARAII-diuréticos, que puede llevar al fallo renal agudo (*triple whammy*)¹⁸. El desencadenante en muchos casos de ERC e hiperpotasemia es el uso de un AINE.

En crisis de gota aguda debe evitarse y priorizar tratamientos menos nefrotóxicos, como la colchicina a dosis bajas (ajustada a FGe) o el uso de glucocorticoides orales o intraarticulares.

Alteración volumétrica y homeostásica

La depleción hidrosalina (vómitos, diarreas, intensa sudoración, olas de calor, episodios febriles, insuficiente rehidratación, virosis u otros), es un elemento que

puede deteriorar la función renal basal del individuo a través de una disminución en el FG, con hipotensión clínicamente sintomática o no^{2,12}. La rehidratación salina oral o por vía intravenosa es de máxima importancia para mejorar la disminución ocasionada del flujo sanguíneo, lo que favorece la dilatación de la arteriola aferente y, por ende, la restauración del FG previo². La rehidratación no debe ser suprahidratación. Se recomienda un consumo de sal oral no superior a 5 mg. por día y hay que saber que las bebidas energéticas que se usan en algunos contextos —deportivos o no—, son fuentes exógenas ricas en sal y glucosa.

Los acontecimientos simultáneos de depleción hidrosalina y el uso de diuréticos, hipotensores, agentes antagonistas de mineralocorticoides, AINE u otros deben considerarse elementos de alerta para nefrotoxicidad y potencial aceleración del daño renal.

Las situaciones clínicas de desequilibrio homeostático entre el volumen extracelular/intracelular/hidroelectrolítico pueden favorecer la aparición de terceros espacios, provocando cambios en la PK y FD de los fármacos, lo que incrementa la vulnerabilidad al daño renal⁸. Se debe estar alerta a la monitorización y al estrecho seguimiento de fármacos en insuficiencia cardiaca, síndromes cardiorrenales, hepatopatía crónica, estados de ascitis de distinta etiología, embarazo, desnutrición extrema y quemaduras extensas.

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia (niveles séricos $\geq 5,0$ mEq/L) es uno de los desequilibrios que más frecuentemente se asocian a la ERC, sobre todo en fases avanzadas, cuando los mecanismos de regulación se han perdido o son ineficaces¹⁹. Los fármacos pueden favorecer la hiperpotasemia por ser nefrotóxicos o por interferir con los mecanismos de regulación de la potasemia^{2,12}. Además, circunstancias clínicas agravan el riesgo de hiperpotasemia, como el ayuno, el ejercicio, la acidosis, la ingesta de sal «hiposódica» (cloruro de potasio o ClK) y la nefropatía diabética, entre otros¹⁹.

Los fármacos bloqueadores de las acciones del sistema renina-angiotensina, como los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II), son antihipertensivos con propiedades protectoras renal y cardiovasculares^{12,19}, al igual que los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM: espironolactona, eplerenona, finerenona)¹, pero todos ellos favorecen la hiperpotasemia. IECA, ARA-II y finerenona

están indicados para tratar la ERC. Afortunadamente, finerenona parece producir menos hiperpotasemia que espironolactona y eplerenona. Además, los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de hiperpotasemia inducida por IECA, ARA-II y finerenona.

Los AINE, diuréticos ahorradores de potasio (amiloride), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), beta bloqueantes y cotrimoxazol también favorecen el desarrollo de hiperpotasemia^{12,19}.

El reciente documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia hace recomendaciones sobre su prevención y tratamiento en la actualidad (Figura 2) aprovechando la disponibilidad de nuevos captadores intestinales de potasio que han supuesto un cambio de paradigma. Para fármacos con claro beneficio cardiorrenal (IECA, ARA-II y ARM), es preferible hacer un análisis detallado de factores corregibles de predisposición a la hiperpotasemia y añadir un captor de potasio antes que suspender definitivamente el fármaco y perder sus beneficios¹⁹.

Nefrotoxicidad por contrastes iodados

La nefrotoxicidad por medios de contraste puede complicar procedimientos de imagen. Los efectos renales suelen ser reversibles, con muchos casos subclínicos y de escasa trascendencia evolutiva, pero pueden desencadenar un fracaso renal agudo (FRA) que prolongue la estancia hospitalaria o necesite diálisis²⁰. El contraste es la tercera causa de FRA en hospitales y es más frecuente en la ERC: el riesgo aumenta a menor FG o mayor albuminuria²¹. La prevención²¹ consiste en evitar la depleción de volumen y los AINE, minimizar la dosis de contraste, evitar los contrastes hipertónicos y aumentar la volemia con salino isotónico en pacientes de alto riesgo. En la actualidad, se piensa que la N-acetilcisteína no protege y el papel de las estatinas queda por elucidar. Se recomienda suspender transitoriamente la metformina ante el riesgo de acumulación si se desarrolla FRA.

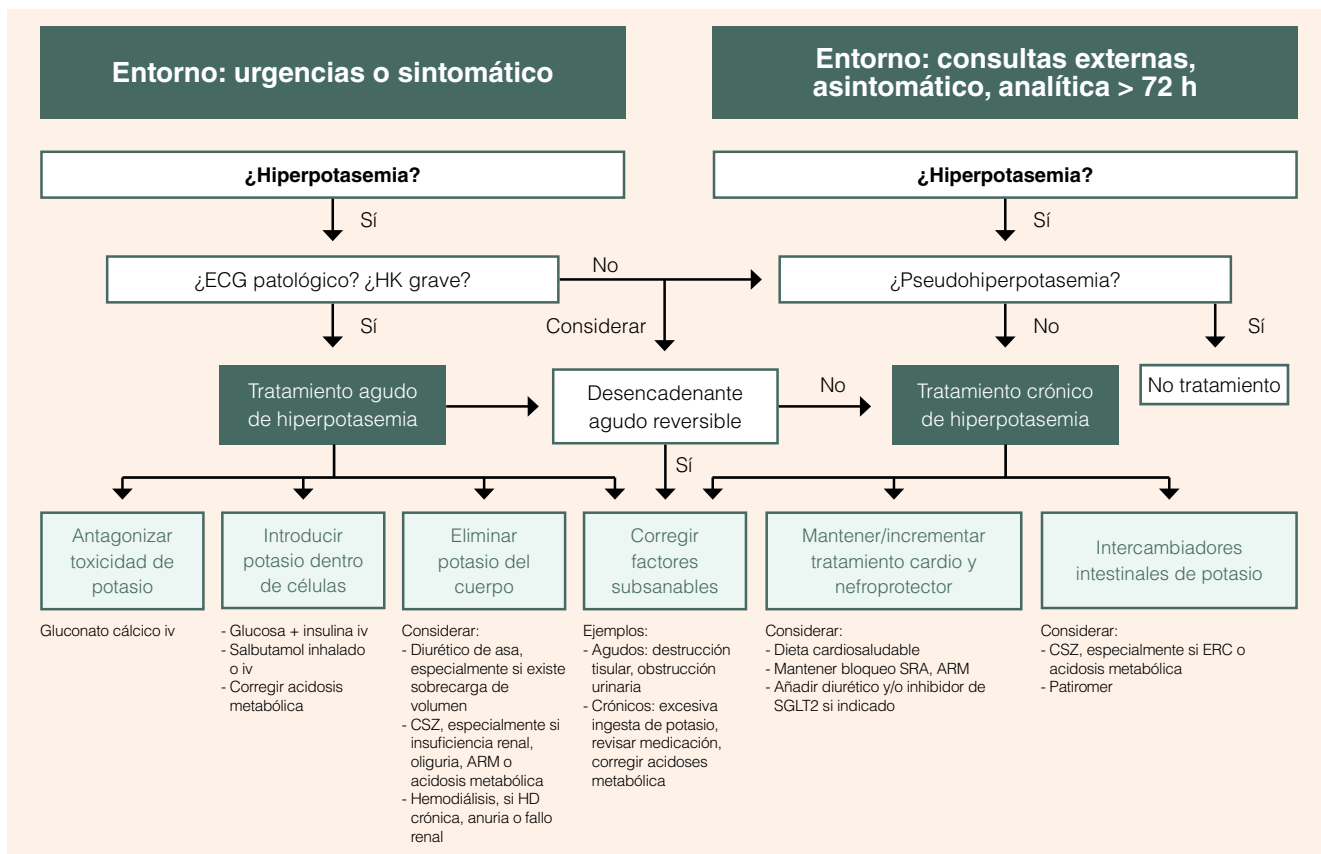


Figura 2. Algoritmo y abordaje según el entorno de la hiperpotasemia

Fuente: Ortiz A, del Arco Galán C, Fernández-García JC, Gómez Cerezo J, Ibán Ochoa R, Núñez J, et al. Documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia. Nefrología, 2023;43(5):765-782.

Nefropatía por cocaína

El consumo de cocaína constituye un importante problema de salud pública; al menos uno de cada 10 españoles reconoce haberla consumido alguna vez entre los 15 y los 64 años²². La cocaína actúa inhibiendo la recaptación de catecolaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina), siendo tóxica por su potente acción vasoconstrictora y oxidativa²³⁻²⁴.

El consumo de cocaína puede causar problemas cardiovasculares y renales severos²³, crisis hipertensivas, isquemia e infarto renal con fracaso renal agudo o precisar diálisis aguda o crónica^{23, 24}.

Consumo de productos de herbolarios o de suplementos deportivos

Entre un 6 % y un 10 % de los usuarios de gimnasios consumen fármacos y hormonas para elevar el rendimiento muscular o deportivo, aunque puede llegar al 44 % en poblaciones subseleccionadas (culturistas)²⁵. La falta de una supervisión médica, la combinación de distintas sustancias y las dosis suprafarmacológicas pueden agravar el daño renal²⁵.

A esto hay que añadir el conocimiento de que cada vez más población consume de forma desmesurada elementos proteicos y *smoothies* en sus dietas habituales, como vemos en las consultas de Atención Primaria, y es alarmante la prensa o la propia compra de productos no controlados por internet²⁵.

Carnitina, colina/fosfatidilcolina, triptófano y tirosina son precursores de toxinas urémicas, que pueden aumentar los niveles de toxinas e incrementar potencialmente el riesgo de muerte y enfermedad cardiovascular²⁵. La creatina es ampliamente usada para aumentar la masa muscular y el rendimiento y puede aumentar los niveles de creatina sérica, lo que disminuirá el FG estimado, aun sin que disminuya la función renal real²⁵.

Los esteroides anabolizantes androgénicos se utilizan a dosis supratrapéuticas (10-100 veces) para aumentar el rendimiento, lo que está incrementando las complicaciones hepático-renales, la hospitalización y el uso de diálisis²⁵. Sus efectos en la alteración del perfil lipídico, el mayor riesgo de desarrollo de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, efectos oxidantes y calcificación vascular incrementan el riesgo de muerte en estos usuarios hasta en 4,6 veces frente a la población no consumidora ajustada por edad.

El clenbuterol —broncodilatador usado en las crisis asmáticas— también se utiliza como anabolizante, y se

han descrito arritmias y alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia) que pueden producir muerte súbita²⁵.

En conclusión, el uso de estos suplementos no está exento de riesgos múltiples para la salud.

Riesgo de rabdomiólisis

La rabdomiólisis se caracteriza por la destrucción rápida del tejido muscular, que lleva a la liberación de contenidos intracelulares, como la mioglobina, que sale al torrente sanguíneo y puede llegar a producir fracaso renal agudo y requerimientos de diálisis. Se favorece por inmovilidad prolongada (aplastamientos, electrocución, coma por uso de alcohol y drogas, etc.), medicamentos (ej. fibratos o estatinas) y la realización de ejercicio físico intenso sin previo entrenamiento. La rabdomiólisis puede precipitarse por la adición de un segundo fármaco terapéutico que modifica la farmacocinética de uno previo, recién reportado para rosuvastatina¹⁹.

Las situaciones de sudoración intensa, falta de repleción hidrosalina o uso concomitante de nefrotóxicos incrementan el riesgo de rabdomiólisis incluso en poblaciones entrenadas para el ejercicio.

RECOMENDACIONES

Las principales consideraciones para la prescripción se recogen en la Tabla 1.

Los principales grupos de fármacos que requieren ajuste de dosis son:

a. Antibióticos

El uso de antibióticos en pacientes con ERC requiere un ajuste de dosis debido a la alteración en la eliminación de estos fármacos. En pacientes con función renal alterada moderada-grave, se recomienda la reducción de la dosis habitual hasta en un 30 %.

A continuación, se indica la dosificación de antibióticos de amplio uso¹².

- Amoxicilina: para FG 10-30 ml/min 500 mg/12 h y en FG < 10 ml/min la dosis máxima será 500 mg/24 h.
- Cloxacilina: para FG < 30 ml/min reducir la dosis habitual al 50 %.
- Cefuroxima axetilo: para FG 10-30 ml/min 250-500 mg/24 h y en FG < 10 ml/min 250-500 mg/48 h.

Tabla 1. Dosificación de medicamentos en pacientes con alteración de la función renal

Circunstancia	Acción
Conocer PK pre-prescripción.	Medir el FG, especialmente si existe potencial nefrotóxico o acumulativo en ERC.
Fármacos con eliminación renal. FG deteriorados: > semivida fármaco.	Individualizar dosis: FGe < 60 ml/min/1,73 m ² .
ERC.	Priorizar fármacos imprescindibles, sin eliminación renal o que no precisen ajuste a función renal. Intervalos adecuados y el menor tiempo posible.
¿Cómo realizar la prescripción?	Iniciar con dosis bajas e incrementar lentamente.
Fármacos según vida media.	¿Corta? Reducir la dosis. ¿Larga? Aumentar el intervalo entre tomas.
Prescripción en edad avanzada.	Asumir al menos un leve deterioro de FG.
Ante ligeros descensos del FG en determinados grupos terapéuticos.	No suspender de forma inmediata el tratamiento, pero realizar una monitorización estrecha.
Si se requiere un inicio rápido del efecto de un medicamento.	Dar dosis inicial o dosis de carga habitual y luego monitorizar dosis y función renal.
Fármacos con mayor potencial de acumulación.	Evitar presentaciones de dosis altas o los efecto retardados (ej. paracetamol 1 g, tramadol retard).
Los pacientes (ERC) deben conocer situaciones intercurrentes de alerta para evitar daño renal.	Depleción hidrosalina: ajuste domiciliario a la baja de hipotensores y diuréticos o promover la suspensión temporal.
Evitar AINE conjuntamente con IECA/ARA-II y diuréticos.	Gran riesgo de fallo renal (efecto triple Whammy).
Conciliación farmacológica para evitar interacciones/duplicidades.	Aminorar el riesgo de progresión de ERC e hiperpotasemia por causas iatrogénicas.
Falso daño renal por secreción tubular de creatinina.	Trimetoprim, dronedarona, inhibidores de la tirosina quinasa y otros.
Medidas preventivas ante posibles «insultos renales».	Alerta a terapias que, de forma simultánea a otras circunstancias, puedan favorecer el fallo renal (ej. metformina y exposición a contrastes radiológicos).

Fuente: adaptado de Dosificación de medicamentos en pacientes con alteración de la función renal (I y II). INFAC. 2024;32(2-3):13-42

- Eritromicina: se reducirá la dosis habitual al 50 % en FG < 10ml/min.
- Claritromicina: se reducirá la dosis habitual al 50 % FG < 30 ml/min.
- Ciprofloxacino: FG < 30 ml/min: 250-500 mg/24 h.
- Levofloxacino: mientras la primera dosis de carga no requiere especial ajuste, el resto de dosis se reducirán a la mitad en los pacientes con FG 20-50 ml/min.
- Trimetopim-sulfametoxazol: para FG 15-30 ml/min la dosis diaria habitual se reducirá al 50 % y en FG < 15 ml/min no es recomendable su uso.

b. Anticoagulantes orales y antiagregantes

- **Anticoagulantes orales:** el acenocumarol se puede utilizar con precaución en ERC moderada y está contraindicado en ERC grave²⁷. En cuanto a la warfarina, su eliminación es hepática, pero se advierte precaución en ERC grave²⁷.
- **Anticoagulantes orales de acción directa:** se recomienda evaluar la función renal (tasa de filtración glomerular o TFG) para el ajuste de dosis antes de iniciar el tratamiento. Se contraindica el uso de dabigatrán en FG < 30 ml/min y el de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en FG inferiores a 15 ml/min²⁸.

- **Heparinas de bajo peso molecular:** la excreción es mayoritariamente renal, por lo que todas las formulaciones precisan de ajuste antes de ser prescritas²⁸.
- **Antiagregantes:** en general, es segura su administración, a excepción del clopidogrel, que se contraindica para FG < 25 ml/min. Sin embargo, el uso de ácido acetilsalicílico se aplicará en la dosis más baja posible en pacientes con FG entre 30-59 ml/min¹² y está contraindicado para aquellos con FG < 10 ml/min²⁷.

c. Antidiabéticos

El ajuste de dosis se realizará en función de la TFG y la HbA1c individualizada.

- **Metformina:** no se requiere ajuste de dosis (FG > 45 ml/min), se reducirá al 50 % (FG 30-44 ml/min) y se suspenderá su administración (FG < 30 ml/min)¹. Se recomienda la suspensión temporal de su administración en circunstancias que pongan en riesgo la función renal (vómitos, diarrea, cirugía mayor) o en situaciones que favorezcan la aparición o riesgo de sufrir acidosis láctica.
- **Sulfonilureas:** su uso está totalmente contraindicado (FG < 30 ml/min) por el riesgo incrementado de hipoglucemia y el uso de glicazida y glipizida se acepta en FG > 30 ml/min²⁷. Aunque la glibenclamida y glimepirida son metabolizadas en el hígado, el hecho de tener una eliminación urinaria las desaconsejan en ERC por su mayor riesgo para sufrir hipoglucemias²⁷.
- **Repaglinida:** no requiere ajuste de dosis en ningún estadio de ERC (incluso en pacientes en diálisis), ya que su excreción es principalmente biliar. Aun así, se iniciará el tratamiento a dosis bajas, ya que pueden incrementar los eventos de hipoglucemias (aunque en menor proporción que las sulfonilureas)²⁷.
- **Pioglitazona:** al metabolizarse en el hígado y excretarse por heces, su administración goza de seguridad, salvo para pacientes con FG < 30 ml/min, donde el riesgo de sufrir eventos adversos es mayor (insuficiencia cardíaca)²⁷.
- **Inhibidores de la dipeptil peptidasa cuatro (iDPP4):** todos precisan de ajuste farmacológico excepto la linagliptina.
- **Inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2):** pueden mantenerse hasta FG de 20 ml/min, manteniendo su beneficio renal, pero perdiendo su eficacia hipoglucemiante con filtrados bajos¹². Se debe considerar la interrupción del tratamiento ante circunstancias como la reducción en la ingesta o cuando hay pérdidas hidrosalinas, situaciones de ayuno o de exposición excesiva al calor.
- **Agonistas del péptido similar a glucagón tipo 1 (aGLP1):** no requieren ajuste de dosis. La dulaglutida no está recomendada (FG < 15 ml/min), y tanto la liraglutida como la semaglutida no están recomendadas en enfermedad renal terminal¹².
- **Insulina:** las necesidades de insulina son muy variables según las distintas etapas de ERC e individuos, por lo que su administración debe hacerse siempre de manera individualizada. No es preciso ajustar dosis (FG > 50 ml/min), se reducirá la dosis al 25 % (FG 10-50 ml/min) y se reducirá al 50 % (FG < 10 ml/min)¹.

d. Fármacos cardiovasculares

- **Betabloqueantes:** carvedilol, labetalol y metoprolol no necesitan ajuste de dosis. En el caso de bisoprolol, la recomendación es de 1,25-2,5 mg/24 h. Propanolol se utilizará con precaución, iniciando el tratamiento con la dosis mínima²⁷.
- **Diuréticos de asa:** furosemida y torasemida no requieren ajuste en su dosificación²⁷.
- **Diuréticos tiazídicos y análogos (hidroclorotiazida y clortalidona):** son menos eficaces en pacientes con FG < 45 ml/min e ineficaces cuando la tasa de FG es < 30 ml/min²⁷.
- **Diuréticos ahorradores de potasio:** los diuréticos, amilorida y triamtereno están contraindicados cuando el FG baja de 30 ml/min por el riesgo de crear hiperpotasemia²⁶.
- **Antagonistas del eje mineralocorticoide:** tanto espironolactona como eplerenona no deben administrarse en FG < 30 ml/min, por incrementar el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en ancianos y diabéticos, en el tratamiento con otras drogas que pudieran subir el potasio, como betabloqueantes, AINE o en los estados de acidosis metabólica¹². La finerenona, se postula como menos inductora de hiperpotasemia, pero se monitorizarán los niveles de potasio de acuerdo a la TFG.

Su uso no está recomendado para casos de FG < 25 ml/min y potasio > 5 mEq/l¹².

- **Digoxina:** para pacientes con FG de 10-50 ml/min, se reducirá la dosis habitual en un 25 %-75 % o se espaciarán las dosis cada 36 h. Para FG < 10 ml/min, se recomienda bajar la dosis al 10 %-25 % del diario o espaciar la dosis a cada 48 h¹.

e. Hipotensores

- **Inhibidores del sistema renina-angiotensina:** los IECA y ARA-II son la primera línea de tratamiento en pacientes con HTA y ERC, por su capacidad de enlentecer la progresión y su efecto antiproteinúrico.
 - » La mayoría de los IECA se eliminan por vía renal, por lo que en todos se deben ajustar las dosis en consonancia con el FG, excepto para fosinopril, que tiene una eliminación hepática también²⁸.
 - » Los ARA-II necesitan igualmente un ajuste de dosis, excepto losartan e irbesartan²⁸.
 - » Se recomienda monitorizar la función renal durante el tratamiento de esta clase terapéutica por su potencial riesgo de hipopotasemia.
- **Antagonistas del calcio:**
 - » Calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem): no requieren ajuste de dosis¹².
 - » Calcioantagonistas dihidropiridínicos: amlodipino y nifedipino no requieren ajuste. Lercanidipino, manidipino y barnidipino están contraindicados en estadios avanzados de ERC¹².

f. Hipolipemiantes

- **Estatinas:** se recomienda determinar antes de su prescripción el nivel de creatin-fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés). No debe iniciarse cuando su valor sérico supera en 5 veces al habitual. Contrariamente, no hay necesidad de hacer controles séricos rutinarios de CPK si los pacientes se encuentran asintomáticos.

- » La atorvastatina es la estatina de elección, sin necesidad de ajustar en cualquier grado de ERC.
- » La rosuvastatina no debe administrarse en FG < 30 ml/min.
- » La simvastatina se debe limitar a dosis de 10 mg si el FG < 30 ml/min.
- » La pitavastatina no se recomienda la dosis de 4 mg con FG < 30 ml/min²⁸.

- **Ezetimibe:** no requiere ajuste de dosis¹.
- **Fibratos:** se recomienda iniciar su uso en dosis bajas y valorar la función renal antes de aumentarla (FG entre 30-60 ml/min) y están contraindicados en FG < 30 ml/min²⁸.
- **PCSK9:** no requieren ajuste de dosis¹.
- **Ácido bempedoico:** no recomendado en FG < 30 ml/min¹².

g. Antigotosos

- **Colchicina:** se debe reducir la dosis al 50 % para FG < 60 ml/min. No está recomendado su uso con FG < 30 ml/min.
- **Alopurinol:** para FG < 30 ml/min, se debe ajustar la dosis a 100-200 mg/día y reducirse a solo 100 mg cada 48 h para los casos de FG < 15 ml/min²⁶.
- **Febuxostat:** no está recomendado su uso con FG < 30 ml/min¹.

h. Analgésicos:

- **Antinflamatorios no esteroideos (AINE):** son fármacos nefrotóxicos, por lo que se debe evitar su uso en pacientes con enfermedad renal, especialmente en situaciones concomitantes con alteraciones de la volemia o edad avanzada. Sus efectos adversos pueden ser tanto en su uso agudo como en el crónico, como consecuencia de su uso a dosis altas o como resultado de una idiosincrasia personal. En caso de ser necesaria su prescripción, deben priorizarse las fórmulas de vida media corta o las que produzcan menor inhibición de las prostaglandinas (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y aceclofenaco) y a la menor dosis y tiempo posible. Es necesario vigilar la función renal estrechamente¹².
- **Analgésicos no opioides:** son de elección en el tratamiento del dolor en los pacientes renales.

- » Se debe priorizar el uso de paracetamol y evitar la presentación de 1 gramo sin sobrepasar la dosis máxima de 500 mg/8 h cuando el FG sea < 10 ml/min¹².
 - » El metamizol no requiere ajuste de dosis en tratamientos cortos¹².
- **Analgésicos opioides:** su eliminación es fundamentalmente renal, por lo que se recomienda reducir la dosificación en ERC y evitar formas de liberación prolongada, por el riesgo de acumulación y vulnerabilidad a presentar efectos adversos.
- » El fentanilo y la buprenorfina son los principios activos más seguros²⁸.
 - » La morfina no debe utilizarse si el FG desciende de 30 ml/min²⁸.
 - » La oxycodona debe reducir su dosis en un 50 %-75 % para filtrados glomerulares por debajo de 30 ml/min²⁸.
- » El tapentadol no se recomienda para FG < 30 ml/min²⁸.

HERRAMIENTAS PARA EL AJUSTE POSOLÓGICO

Diversos organismos, sociedades y guías facilitan referencias para el ajuste de fármacos en la práctica clínica diaria (Tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022;42(3):233-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010>
2. Górriz JL, Górriz-Zambrano C, Pallarés-Carratalá V. Fisiopatología renal y mecanismos farmacológicos de nefroprotección. *Medicina de Familia-SEMERGEN*. 2023;49(Supl 1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102021>

Tabla 2. Herramientas para el ajuste posológico

FUENTE	ORIGEN	ACCESO A INTERNET	COMENTARIO
CIMA: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).	ESPAÑA	https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html	Buscador <i>online</i> de medicamentos y fichas técnicas (actualización continua).
Ajuste de Fármacos en la Enfermedad Renal Crónica.	ESPAÑA	https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-ajuste-de-farmacos-en-la-enfermedad-renal-cronica-325	Tablas por grupos terapéuticos (2024).
Guía de consenso para el uso de medicamentos en insuficiencia renal de la Sociedad Española de Nefrología (SEN).	ESPAÑA	http://www.ub.edu/medicamentoseninsuficienciarenal/home	Precisa registro previo. Establece idoneidad de fármaco con interacciones según FG individualizado.
Dosificación de medicamentos en pacientes con alteración de la función renal (I y II). Información farmacoterapéutica Osakidetza.	PAÍS VASCO	https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2024/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_32_3_ERC.pdf	Tablas por grupos terapéuticos (2024).
European Medicines Agency: Science Medicines Health.	EUROPA	https://www.ema.europa.eu/ema/	Buscador <i>online</i> de medicamentos y fichas técnicas. Incluye artículos y guías (actualización continua).
U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration (FDA).	EE. UU.	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm	Buscador <i>online</i> de medicamentos y fichas técnicas. Incluye artículos, guías y regulación de registros (actualización continua).
Guía terapéutica antimicrobiana del SNS (PRAN). Ajuste posológico de antimicrobianos en insuficiencia renal.	ESPAÑA	https://www.resistenciaantibioticos.es/es/guia-terapeutica-antimicrobiana-del-sns-salud-humana	Antibióticos.

Fuente: elaboración propia.

3. Górriz JL, Alcázar Arroyo R, Arribas P, Artola S, Cinza-Sanjurjo S, de la Espriella R, et al. Consenso Delphi multidisciplinar sobre retos y factores clave para un modelo óptimo de atención en enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2024;44(5):678-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.01.006>
4. Vollset SE, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, Abbasgholizadeh R, Abbasian M, et al. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2204-56. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00685-8)
5. Carriazo S, Villalvazo P, Ortiz A. More on the invisibility of chronic kidney disease... and counting. *Clin Kidney J*. 2021;15(3):388-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab240>
6. Aronoff GR, Aronoff JR. Drug Prescribing in Kidney Disease: Can't We Do Better? *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):382-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.11.011>
7. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing: Guidance for Industry.- Maryland: Clinical Pharmacology; 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
8. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(11):1122-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.322>
9. Jacob D, Marrón B, Ehrlich J, Rutherford PA. Pharmacovigilance as a tool for safety and monitoring: a review of general issues and the specific challenges with end-stage renal failure patients. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;5:105-112. Disponible en: <http://www.dovepress.com/pharmacovigilance-as-a-tool-for-safety-and-monitoring-a-review-of-gene-peer-reviewed-article-DHPS>
10. Luis-Lima S, Ortiz A. El cálculo del filtrado glomerular. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(1):27-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.06.013>
11. Gansevoort RT, Anders HJ, Cozzolino M, Fliser D, Fouque D, Ortiz A, et al. What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(1):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac254>
12. Conejos Miquel MD, Alcaraz Borrego M, Álvarez Hermida ÁB, Alcázar Arroyo R, Artola Menéndez S, Calderón Montero A, et al. Recomendaciones sobre la detección, seguimiento y criterios de derivación de la enfermedad renal crónica. Edición 2.. Madrid: Comunidad de Madrid; 2024. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/51355>
13. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4):S117-314. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
14. Tesfaye W, Parrish N, Sud K, Grandinetti A, Castelino R. Medication Adherence Among Patients With Kidney Disease: An Umbrella Review. *Adv Kidney Dis Health*. 2024;31(1):68-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.08.003>
15. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKDREIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2811-23. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13738>
16. de Agustín Sierra L, Corregidor Luna L, Ramírez Cruz S, Salcedo Mingoarranz AL, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Dosage adjustment recommendations of drugs in non-nephrology units with kidney disease. *Rev OFIL-ILAPHAR*. 2021;31(3):297-301. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/dosage-adjustment-recommendations-of-drugs-in-non-nephrology-units-with-kidney-disease/>
17. Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, Peterson GM, Jose M, Wimmer B, et al. Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):216. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-020-01862-1>
18. Departamento de salud Osakidetza. Aspectos de seguridad de los AINE. Riesgo cardiovascular y renal-triple whammy. *INFAC*. 2021;29(4):32-37. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/aspectos-de-seguridad-de-los-aine-riesgo-cardiovascular-y-renal-triple-whammy-49087>
19. Ortiz A, del Arco Galán C, Fernández-García JC, Gómez Cerezo J, Ibán Ochoa R, Núñez J, et al. Documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia. *Nefrología*. 2023;43(6):765-82. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699523000735>
20. Marrón B, Ruiz E, Fernández C, Almeida P, Horcajada C, Navarro F, et al. Efectos renales y sistémicos en la prevención de la nefrototoxicidad por contraste con sueros salino (0,9%) e hiposalino (0,45%). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1018-25. Disponible en: <https://www.revescardiol.org/es-efectos-renales-y-sistemicos-en-la-preve-articulo-13111233-pdf>
21. Rudnick MR. Prevention of contrast-associated acute kidney injury related to angiography. *UpToDate*; 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-contrast-associated-acute-kidney-injury-related-to-angiography>
22. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2021. 243. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OEDA-INFORME.pdf>
23. Marrón B, Tuñón J, Santana H, Sanchís A, Albalade M, Ortiz A, et al. Crisis vascular por cocaína: recuperación de fracaso renal tras el abandono de la droga y control de la presión arterial. *Nefrología*. 1999;19(2):190-3. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699599011161>
24. Arias-Correal J, Arias-Correal S, Michelsen M, Orozco S, Pabón C, Cárdenas J, et al. Nefropatía por tóxicos: la cocaína y su potente daño renal. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7(2):98-103. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/390>
25. Arenas Jiménez MD. Cuando el deporte deja de ser salud: dietas, suplementos y sustancias para aumentar el rendimiento y su relación con el riñón. *Nefrología*. 2019;39(3):223-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699519300025>
26. Dosificación de medicamentos en pacientes con alteración de la función renal (I y II). *INFAC*. 2024;32(2-3):13-42. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/dosificacion-de-medicamentos-en-pacientes-con-alteracion-de-la-funcion-renal-i-y-ii-52080>
27. Montes Gómez E, Altabás Betancor M, Olica Dámaso E, De la Nuez Viera F, Pedreira González O. 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. Disponible en: <https://rafalafena.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/10/bolcan-vol-11-n4.-alteracion-de-la-fr-y-farmacoterapia-1.pdf>
28. Sahuquillo Ricart A, Palop Yudici N, Puig Ferrer M, Font de Andres B, Broseta Solaz R, Rico Ferreira P, et al. Manejo farmacológico de la enfermedad renal crónica. *Inf Farmacoter la Comunidad Valencia*. 2022;(6):11. Disponible en: <https://www.san.gva.es/documents/d/farmacia-i-productes-sanitaris/revista-6-ade-cuacion-farmacologica-enfermedad-renal-cronica>