

## DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### Sumario

- INTRODUCCIÓN
- DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)
- EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
- RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN EN PACIENTES CON ERC
- PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA ERC
- BIBLIOGRAFÍA

### INTRODUCCIÓN

Los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España, 2010), estiman que aproximadamente el 10% de la población adulta española sufre 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). En pacientes con hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus, la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%. Además, los pacientes con ERC, sobre todo en los primeros estadios, están frecuentemente sin diagnosticar (ERC oculta) porque ésta suele ser asintomática y muchas veces se detecta solamente durante la valoración de otra condición comórbida<sup>1</sup>.

El deterioro de la función renal puede afectar a la seguridad y a la eficacia de los medicamentos y es a menudo una de las causas de hospitalizaciones debidas a medicamentos<sup>2</sup>. El deterioro es progresivo con la edad y, por ello, se recomienda a la hora de prescribir fármacos considerar a todo anciano como un paciente con posible ERC leve-moderada<sup>3</sup>.

El ajuste de la dosis en la insuficiencia renal (IR) es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico y de los de eliminación renal. No obstante, las fuentes de información disponibles no ayudan mucho a la toma de decisiones clínicas. En ocasiones en las fichas técnicas (FT) de los medicamentos se encuentran recomendaciones poco concretas como «utilizar con precaución en la insuficiencia renal»<sup>4</sup>.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

El objetivo de este boletín es presentar algunos aspectos a tener en cuenta en la prescripción, dosificación y utilización de medicamentos comúnmente prescritos en atención primaria y que requieren un ajuste de su dosificación en la ERC, o bien que pueden alterar la función renal o ser nefrotóxicos. No se aborda la población pediátrica ni la diálisis renal.

### DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA<sup>1,5</sup>

El documento de consenso sobre la ERC de 2012 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y otras sociedades científicas<sup>1</sup>, y la guía KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)<sup>5</sup> recogen la definición de ERC basada en estadios de gravedad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico.

La ERC se define como la disminución de la función renal (FR), expresada por un FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o como la presencia de daño renal (albuminuria, hematuria, alteraciones histológicas o de pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses.

De acuerdo al FG calculado o estimado con distintas fórmulas, la ERC se clasifica en los siguientes estadios (ver Tabla 1).

Tabla 1. **Estadios de enfermedad renal crónica según el FG estimado (Adaptada de ref. 1)**

Estadios	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Descripción	
1	≥ 90	Daño renal con FG normal	
2	60-89	Daño renal con leve descenso del FG	
3A	45-59	IRC	Descenso leve-moderado del FG
3B	30-44		Descenso moderado-grave del FG
4	15-29		Descenso grave del FG
5	<15 ó diálisis		Prediálisis/diálisis

FG: Filtrado glomerular; IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Estas alteraciones deben mantenerse durante al menos 3 meses<sup>1</sup>.

## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La determinación de la creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal. La estimación del FG a través de ecuaciones es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal. La medida del aclaramiento de la creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del FG obtenido a partir de ecuaciones<sup>1,3</sup>.

La mayoría de las sociedades científicas recomiendan las ecuaciones derivadas del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). La más utilizada es la ecuación MDRD-4, que se incluye en los informes de laboratorio de Osakidetza. Su principal ventaja es la facilidad de obtención, ya que sólo necesita las variables edad, sexo, creatinina en suero y raza (no precisa conocer el peso del paciente). Esta fórmula ofrece el resultado como un dato relativo a la superficie corporal estándar (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Estas ecuaciones infraestiman sistemáticamente<sup>1</sup> el FG en valores altos y, por ello, solo se puede dar validez a los valores menores de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se está trabajando en el desarrollo de nuevas fórmulas para mejorar la exactitud y precisión de las estimaciones del FG. En 2009, el grupo *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) publicó una nueva ecuación, que es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012. Presenta una mayor exactitud que MDRD y mejora la capacidad predictiva del FG, especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que en un futuro próximo es probable que sustituya a las fórmulas anteriores<sup>1</sup>.

En general, el uso de las ecuaciones para la estimación del FG es inadecuado en una serie de situaciones clínicas<sup>1</sup>:

- Índice de masa corporal (IMC) inferior a 19 kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Personas que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina) o con malnutrición.
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis).
- Edad < 18 años.
- Casos de fracaso renal agudo o de empeoramiento transitorio de la función renal en pacientes con ERC.
- Embarazo.
- Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal como, por ejemplo, aminoglucósidos y quimioterápicos.

En todos estos casos, el estudio de la función renal debería realizarse mediante el aclaramiento de creatinina convencional, con recogida de orina de 24 horas<sup>1,3</sup>.

No hay consenso sobre qué fórmula de estimación de la función renal se debería emplear para ajustar la posología de fármacos en pacientes con ERC. Algunas sociedades, como por ejemplo la SEN, recomiendan la ecuación MDRD-4. Esta fórmula ofrece el resultado como un dato relativo a la superficie corporal (SC) estándar de 1,73 m<sup>2</sup>, por lo que en pacientes con SC alejada de 1,73 m<sup>2</sup>, el ajuste de dosis se debería realizar con valores de estimación absolutos, multiplicando el resultado del laboratorio (expresado en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) por el coeficiente de la superficie corporal (SC) real del paciente dividida por 1,73 m<sup>2</sup> (FG x SC/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>. Otra alternativa es utilizar la ecuación de Cockcroft-Gault mediante las calculadoras (ver cuadro 1), ya que permite incorporar el peso en la fórmula<sup>5</sup>.

Por otro lado, el ajuste de dosis requerido de un fármaco puede variar de forma sustancial en función de la ecuación utilizada, pudiendo este hecho llegar a tener repercusión clínica. En este sentido, la mayoría de las recomendaciones de ajuste de dosis publicadas provienen de datos basados en la función de la ecuación de Cockcroft-Gault, habiendo muy pocos ejemplos de recomendaciones basadas en la ecuación MDRD-4<sup>6</sup>.

Aunque la medición del FG de las fórmulas no es intercambiable, en la práctica, para la mayoría de los fármacos utilizados en atención primaria y para la mayoría de los pacientes mayores de 18 años de complejión y peso medios, puede utilizarse la fórmula de MDRD-4 para los ajustes de dosificación.

### Cuadro 1. Enlaces de interés con información sobre dosificación de medicamentos en insuficiencia renal

- Calculadoras de función renal de la Sociedad Española de Nefrología:  
<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>  
Recoge diferentes fórmulas (MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI...) e incluye el cálculo del IMC.
- Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal (capítulo de Nefrología al día). Nefrología digital-SEN:  
<http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCapNewVersion&idpublication=1&idedition=80&idcapitulo=2900&idversion=&wordsearch=&blink=1>  
Incluye tablas de ajuste de dosis por grupos farmacológicos pero no señala el posible daño renal.
- Fistera Calculadora: Nefrología/Ajuste de las dosis de los fármacos en la Insuficiencia renal crónica:  
<http://www.fistera.com/herramientas/calcmcd/>  
Fórmula de Cockcroft-Gault. La información por fármacos sólo recoge los posibles ajustes de dosis pero no señala el posible daño renal. Listado no actualizado (faltan muchos principios activos).
- The Renal Drug Handbook (RDH). 3ª Edición (2009):  
<http://www.icid.salisbury.nhs.uk/MedicinesManagement/Guidance/Generalguidance/Documents/d8a-451086aff4c4e81b25b52fc323702renaldrughandbookv3August2009.pdf>  
Recoge la dosificación en IR, interacciones y otra información de interés.
- Libro Bennet (1999): Información por fármacos (adultos): <http://kdpnet.louisville.edu/renalbook/adult/>  
Listado no actualizado. Además de los posibles ajustes de dosis señala el posible daño renal.  
Información por fármacos (niños): <http://kdpnet.louisville.edu/renalbook/pediatric/>

### RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN EN PACIENTES CON ERC<sup>1-4,7-9</sup>

- Medir la función renal antes y poco después de prescribir medicamentos nefrotóxicos o que requieran ajuste de dosis.
- Es prudente asumir al menos un leve deterioro de la función renal a la hora de prescribir a personas de edad avanzada.
- Tener en cuenta, además de la edad avanzada, otros factores de riesgo, como la diabetes, insuficiencia cardiaca, estenosis de la arterial renal, la deshidratación e hipovolemia, así como la importancia de mantener una adecuada ingesta de líquidos.

- Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos. Se debe tener especial precaución con la asociación de un diurético ahorrador de potasio con otro fármaco que retenga potasio (IECA, ARA II, inhibidores directos de renina, AINE). En estos casos la monitorización frecuente del potasio sérico es obligada.
- Dar los fármacos estrictamente necesarios, a las dosis e intervalos adecuados, durante el tiempo necesario. Normalmente el ajuste de la dosis es necesario cuando el FG está por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los ajustes se pueden realizar reduciendo la dosis de mantenimiento y/o aumentando el intervalo de dosificación.
- Si se requiere un inicio rápido del efecto del medicamento (antibióticos, antifúngicos, antivirales) utilizar la dosis inicial o dosis de carga habitual para lograr un nivel adecuado. Las dosis de mantenimiento se ajustan en función del fármaco y del estadio de ERC.
- Es preferible no utilizar presentaciones de dosis altas con determinados medicamentos (paracetamol 1 g) o en formas de liberación prolongada que pueden acumularse con más facilidad (ej: tramadol retard, claritromicina unidía).
- Es importante valorar si las dosis se ajustan a la función renal actual del paciente en la revisión de tratamientos.

*Considerar a todo anciano como un paciente con ERC leve-moderada*

## PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA ERC

Muchos medicamentos de uso habitual se metabolizan o se eliminan por vía renal. La alteración de la función renal modifica la farmacocinética del medicamento, cambiando potencialmente su eficacia y aumentando la probabilidad de acumulación y de efectos adversos, incluida la toxicidad renal<sup>4,8</sup>.

Existen otros fármacos de uso habitual que, independientemente de requerir o no ajuste de dosis, pueden afectar a la función renal (AINE, IECA y ARA II, diuréticos) o causar nefrotoxicidad (aminoglucósidos, inmunosupresores, algunos contrastes radiológicos)<sup>1,9</sup>.

Se debe evitar la combinación de fármacos nefrotóxicos, ya que aumenta el riesgo de fallo renal<sup>9</sup>. La asociación de IECA (o ARA II) con diuréticos y AINE (incluyendo los inhibidores de la COX-2), también conocida como «triple whammy», es una asociación a evitar por su potencial de provocar fallo renal (ver cuadro 2)<sup>1,10</sup>.

### Cuadro 2. «Triple whammy» - Triple asociación IECA/ARA II + diuréticos + AINE

En un estudio observacional<sup>10</sup> sobre los efectos de esta interacción, se vio que el uso de doble terapia AINE más diurético o IECA o ARA II no aumentaba el riesgo de fallo renal agudo, pero la triple combinación aumentaba el riesgo (RR 1,31; IC 1,12-1,53). El aumento de riesgo fue aún mayor en los primeros 30 días del inicio del triple tratamiento (RR 1,82; IC 1,35-2,46).

Por ello, teniendo en cuenta el uso extendido de AINE en la población, en pacientes en tratamiento con IECA o ARA II y diurético se deben extremar las precauciones en la elección del tratamiento analgésico.

Se debe evitar el uso de esta asociación triple siempre que sea posible y de lo contrario, se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de creatinina y de potasio, especialmente durante el primer mes de tratamiento.

A continuación se ofrecen recomendaciones para algunos grupos de medicamentos de uso habitual en atención primaria y que pueden requerir ajustes de dosificación en la ERC.

Se ha utilizado como fuente de datos la información de las FT<sup>6</sup> y la de revisiones específicas de dosificación de fármacos en ERC<sup>11,14</sup>. En función de la fuente consultada, las recomendaciones pueden referirse a valores de FG expresados en diferentes unidades (ml/min o ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Por tratarse de una relación no exhaustiva, para información más detallada de ajustes de fármacos concretos, se remite a la FT en la página de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Para consultar otros enlaces de interés con información sobre dosificación de medicamentos en insuficiencia renal fuentes ver cuadro 1.

En general, no se requieren ajustes de dosis en FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se recogen las necesidades de ajuste entre 10 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## HIPOGLUCEMIANTES<sup>6,15</sup>

**Metformina.** Según FT está contraindicada si  $FG < 60$  ml/min y se aconseja monitorizar anualmente la función renal por el riesgo de acidosis láctica<sup>6</sup>. Debe destacarse que dicho riesgo es muy bajo (5/100.000 pacientes/año) y se asocia habitualmente a situaciones de hipoxia<sup>15</sup>.

Dado que en los últimos años ha aumentado de forma considerable la experiencia en la utilización de metformina, distintos consensos proponen las siguientes recomendaciones<sup>15,16</sup>:

- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente tras su instauración, especialmente en pacientes con factores de riesgo de deterioro de la función renal (deshidratación, tratamiento con diuréticos, AINE o contrastes yodados).
- Considerar su uso como razonablemente seguro si  $FG \geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Reducir la dosis al 50% si  $FG$  30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- No utilizarla si  $FG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Suspender temporalmente su administración ante circunstancias que pongan en riesgo la función renal (vómitos, diarrea, radiocontrastes, cirugía mayor).

**Sulfonilureas.** El riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas se incrementa marcadamente en pacientes con IR. Su empleo debería limitarse a pacientes con  $FG \geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En caso de utilizarlas, se recomienda el uso (ajustando dosis) de gliclazida, glipizida o (sin necesidad de ajuste de dosis) gliquidona (actualmente no comercializada).

Limitar el uso de glimepirida, ajustando la dosis, a pacientes con  $FG \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No se recomienda utilizar glibenclamida (sulfonilurea con mayor riesgo de hipoglucemia).

**Glinidas.** La repaglinida puede utilizarse en cualquier grado de insuficiencia renal. Es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg antes de las comidas principales) e ir ajustando la dosis.

**Glitazonas.** Sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca) limitan su indicación en pacientes con ERC<sup>6</sup>. Aunque según FT la pioglitazona pueda utilizarse en cualquier grado de ERC, excepto en diálisis, sin necesidad de ajustar la dosis<sup>6</sup>, la recomendación del consenso de diabetes en ERC<sup>15</sup>, es emplearla con precaución si  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y evitar su uso si  $FG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Inhibidores de alfa-glucosidasa.** Tanto la acarbosa como el miglitol se acumulan en la ERC y su uso no está recomendado.

**Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (i-DPP4) o gliptinas.** Las gliptinas, a excepción de ▼linagliptina, requieren ajuste de dosis cuando el  $FG$  es  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

- Sitagliptina: dosis de 50 mg si  $FG$  30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y dosis de 25 mg si  $FG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Vildagliptina: dosis de 50 mg si  $FG < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incluida la ERC en estadio terminal.
- Saxagliptina: dosis de 2,5 mg si  $FG < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No recomendado su uso si  $FG < 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Análogos de GLP-1.** Su uso no está recomendado si  $FG < 30$  ml/min. En pacientes con  $FG$  30-50 ml/min no se recomienda el uso de exenatida semanal y liraglutida. Exenatida diaria y ▼lixisenatida pueden usarse con precaución. Con exenatida diaria hay que proceder a una cuidadosa escalada de dosis, siendo la dosis máxima de 5 mcg/12 horas.

Sus efectos adversos gastrointestinales pueden ser más frecuentes en la ERC por lo que es importante vigilar la tolerancia del paciente, y monitorizar la función renal en caso de vómitos o diarrea<sup>6,15</sup>.

**Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa SGLT2 o gliflozinas.** La eficacia de las gliflozinas depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada. No debe iniciarse el tratamiento si  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los tratamientos que se hayan iniciado, deben interrumpirse si la FR cae por debajo de un  $FG$  de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con ▼dapagliflozina o de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con ▼canagliflozina (pendiente de comercialización). En pacientes que toleran bien

▼ canagliflozina con FG constantemente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis debe ajustarse o mantenerse en 100 mg una vez al día.

Se recomienda vigilar la función renal antes de iniciar el tratamiento con gliflozinas, al añadir otros medicamentos que puedan reducir la función renal y al menos anualmente<sup>6</sup>.

**Insulina.** La ERC se asocia a resistencia a la insulina. Sin embargo, la ERC avanzada produce una disminución del catabolismo renal de la insulina, por lo que suele ser necesaria una reducción de la dosis de ésta, siendo posible incluso la interrupción del tratamiento insulínico en algunos pacientes con ERC avanzada<sup>1,15</sup>.

El tratamiento con insulina en pacientes con ERC requiere una monitorización estrecha de la glucemia. Como norma general, se puede decir que<sup>15</sup>:

- Si  $FG \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: no se precisa ajuste de la dosis.
- Si  $FG 20-60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir la dosis aproximadamente un 25%.
- Si  $FG < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir la dosis un 50%.

*En general,  
no se requieren  
ajustes de dosis en  $FG > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

## ANTIHIPERTENSIVOS

**Antihipertensivos de acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona: IECA, ARA II y aliskireno.** Se debe tener precaución en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal, tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática, diabetes mellitus o enfermedad renal. Se deben monitorizar los niveles de potasio por el riesgo aumentado de hiperpotasemia<sup>2,6</sup>.

En general, los IECA se eliminan vía renal y requieren ajuste de dosis en la IRC. Fosinopril es una excepción por su eliminación hepatobiliar. Los ARA II no requieren ajuste de dosis.

Tanto los IECA como los ARA II pueden producir insuficiencia renal aguda, incluso sin existir factores de riesgo previos, por lo que se recomienda monitorización de la función renal y de electrolitos al inicio del tratamiento y a las 1-2 semanas. La caída de la función renal causada por estos fármacos no es necesariamente una razón para la interrupción del tratamiento, y pueden prescribirse de forma segura en todos los estadios de la enfermedad renal:

- Si la reducción del FG es menor del 25% del valor basal y se estabiliza en los dos meses siguientes al inicio del tratamiento, éste debería continuarse.
- Si la reducción es mayor del 25% del nivel basal, se debe interrumpir el tratamiento y descartar posible estenosis renal bilateral.
- Se recomienda no utilizar IECA o ARA II en caso de estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral en riñón único por el riesgo de IR.

El aliskireno no requiere ajuste de dosis si  $FG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Su uso no está recomendado si  $FG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskireno.

## Diuréticos

- Diuréticos tiazídicos: se pueden utilizar a dosis convencionales si  $FG \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; por debajo de este valor son menos eficaces<sup>4,6</sup>.
- Diuréticos de asa (furosemida, torasemida): no requieren ajuste de dosis en ningún estadio de IR. Furosemida puede causar daño renal<sup>6,14</sup>.
- Ahorradores de potasio (amiloride, triamtereno): riesgo aumentado de hiperpotasemia<sup>2,6</sup>.
- Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona): ambos están contraindicados si  $FG < 30$  ml/min<sup>6</sup>.  
Espironolactona: en IR leve la dosis habitual es de 25 mg/día; recomendándose reducir la dosis a 25 mg en días alternos en IR moderada y siempre que las concentraciones de potasio sérico sean inferiores a 5,0 mmol/L<sup>6</sup>.

Eplerenona: si FG 30-60 ml/min iniciar el tratamiento con 25 mg en días alternos. No se han estudiado dosis superiores a 25 mg/día en pacientes con FG < 50 ml/min. Se recomienda la monitorización periódica de la creatinina y el potasio sérico y ajustar las dosis en función de los mismos<sup>6</sup>.

**Betabloqueantes.** Los de metabolismo hepático como carvedilol, metoprolol, propranolol y labetalol no requieren ajuste de dosis.

Los de eliminación renal como acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, nadolol, nebivolol y sotalol, en general no requieren ajuste de dosis en IR leve a moderada. A continuación se detallan algunas de las recomendaciones en IR grave, según FT<sup>6</sup>:

- Atenolol: dosis de 50 mg/día o 100 mg en días alternos.
- Bisoprolol: no sobrepasar la dosis diaria de 10 mg.
- Nebivolol: no se recomienda su uso.

**Calcioantagonistas.** En general no requieren ajuste de dosis en ningún estadio de la IR. No obstante, según FT barnidipino, lercanidipino y manidipino están contraindicados en IR grave<sup>6</sup>.

## HIPOLIPEMIANTE

**Estatinas.** Existen inconsistencias en las recomendaciones sobre la dosificación de estatinas en la IR en distintas fuentes<sup>17,18</sup>. En general, ninguna estatina requiere ajuste de dosis en IR leve-moderada. En IR grave es razonable considerar cuidadosamente su dosificación y valorar el posible aumento de efectos adversos (rabdomiolisis). Según FT<sup>6</sup>:

- Atorvastatina no requiere ajuste de dosis en ningún estadio de la IR.
- Simvastatina, lovastatina y fluvastatina, si FG < 30 ml/min, considerar cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día, 20 mg/día y 40 mg/día respectivamente.
- Pravastatina, en IR moderada-grave se recomiendan dosis iniciales de 10 mg/día.
- Rosuvastatina, está contraindicada en IR grave a cualquier dosis. En IR moderada (FG < 60 ml/min) se recomienda una dosis de inicio de 5 mg y está contraindicada la dosis de 40 mg.
- Pitavastatina, utilizar con precaución ya que los datos disponibles en IR de cualquier grado son muy limitados. La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con IR grave.

**Fibratos.** En IR se recomiendan dosis de inicio bajas y valorar la función renal antes de aumentar la dosis. No deben utilizarse en IR grave.

**Ezetimiba** no requiere ajuste de dosis.

## ANTICOAGULANTES

**Anticoagulantes orales.** Acenocumarol no requiere ajuste de dosis<sup>6</sup>.

**Nuevos anticoagulantes orales (NACO) en prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.** La IR puede constituir una contraindicación, o un motivo para considerar la no utilización de los NACO o la reducción de su dosis.

- Dabigatrán: evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con el fin de excluir a pacientes de FG < 30 ml/min, en los que está contraindicado.  
Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas, cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos). En pacientes mayores de 75 años o con IR, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año. Reducir la dosis a 110 mg/12 horas si existe alto riesgo de sangrado y FG 30-50 ml/min<sup>6,19</sup>.
- ▼ Rivaroxabán: reducir la dosis a 15 mg/24 h si FG 15-50 ml/min. Contraindicado si FG < 15 ml/min<sup>6</sup>.
- ▼ Apixabán: reducir la dosis a 2,5 mg/12 h si FG < 30 ml/min. Contraindicado si FG < 15 ml/min<sup>6</sup>.

## Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en profilaxis del tromboembolismo venoso<sup>6,20</sup>

Su eliminación es fundamentalmente vía renal. Dosis repetidas de HBPM en pacientes con IR pueden llevar a acumulación y aumento de riesgo de hemorragia. La presencia de IR combinada con otros factores de riesgo, especialmente en pacientes frágiles o de avanzada edad, puede desaconsejar el uso de HBPM<sup>20</sup>. El uso de HBPM en pacientes con IR se ha asociado con hiperpotasemia<sup>6</sup>.

En general, es necesario ajustar la dosis si  $FG < 30$  ml/min, siendo apropiada la reducción de dosis (enoxaparina: 20 mg/día, nadroparina: reducir la dosis un 25-33%) y/o monitorización de los niveles del factor anti-Xa<sup>6</sup>. Algunos autores indican que la tinzaparina se acumula menos que las otras HBPM en IR grave<sup>4</sup>.

## ANTIAGREGANTES

**Aspirina** (a dosis antiagregante): en la ERC se recomienda no superar los 100 mg/día<sup>1</sup>.

**Clopidogrel, ticagrelor y prasugrel** no requieren ajuste de dosis. No obstante, la experiencia en pacientes con IR es limitada por lo que deben utilizarse con precaución<sup>6,13</sup>.

## DIGOXINA

Individualizar la dosis según edad, peso y función renal. Se deben controlar periódicamente los electrolitos en suero y la función renal, y valorar la determinación de los niveles de digoxina sérica<sup>6</sup>.

## ANTIGOTOSOS E HIPOURICEMIANTES<sup>6</sup>

- Alopurinol: en la ERC se recomienda iniciar con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar solo si la respuesta no es satisfactoria. En ERC grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg/día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día.
- Colchicina: si  $FG < 50$  ml/min, disminuir la dosis a la mitad y/o incrementar los intervalos entre las tomas. Contraindicado si  $FG < 30$  ml/min.
- Febuxostat: no requiere ajuste de dosis si  $FG \geq 30$  ml/min. Si  $FG < 30$  ml/min, se produce cierta acumulación, pero no se ha evaluado bien la eficacia y la seguridad.

## ANTIBIÓTICOS, ANTIFÚNGICOS Y ANTIVIRALES

Las dosis iniciales o dosis de carga suelen ser las habituales. Las dosis de mantenimiento se ajustan en función del fármaco y del estadio de la ERC<sup>6,7</sup>.

### Antibióticos<sup>6</sup>

Antibióticos que pueden usarse a dosis habituales en la ERC: doxiciclina, eritromicina, metronidazol, moxifloxacino, azitromicina, telitromicina.

Antibióticos que pueden requerir ajuste de dosis de mantenimiento:

- Amoxicilina y amoxi-clavulánico: dosis habitual hasta  $FG < 30$  ml/min. Si  $FG 10-30$  ml/min: máximo 500 mg/12h. Si  $FG < 10$  ml/min: máximo 500 mg/24h.
- Amoxicilina-clavulánico a dosis alta (1.000/62,5 mg): dosis habitual hasta  $FG < 30$  ml/min. Uso no recomendado si  $FG < 30$  ml/min.
- Cefixima: si  $FG < 20$  ml/min reducir la dosis a la mitad.
- Cefuroxima-axetilo: si  $FG < 20$  ml/min, administrar una única dosis al día.



- Claritromicina: si FG < 30 ml/min, la dosis debe reducirse a la mitad y por tanto no deben usarse las presentaciones unidia.
- Ciprofloxacino: si FG 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dosis de 250-500 mg/12 h. Si FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dosis de 250-500 mg/ 24 h.
- Norfloxacino: si FG 10-30 ml/min, dosis de 400 mg/24 h. Si FG < 10 ml/min valorar cada caso.
- Levofloxacino: ajustar las dosis de mantenimiento si FG < 50 ml/min.
  - FG 20-50 ml/min: 50% de la dosis, misma frecuencia de administración.
  - FG 10-19 ml/min: dosis de 125 mg, frecuencia cada 24-48 h.
- Nitrofurantoína: evitar su uso si FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Antifúngicos<sup>6</sup>

- Fluconazol: dosis de mantenimiento del 50% si FG < 50 ml/min.
- Itraconazol: hay datos limitados de su uso en la ERC, por lo que se debe usar con precaución.

**Antivirales.** En general, al reducirse el FG se debe reducir la frecuencia de administración del antiviral oral y si el FG es aún menor, se debe reducir también la dosis<sup>6</sup>.

- Aciclovir requiere ajuste si FG < 25 ml/min.
- Valaciclovir requiere ajuste si FG < 50 ml/min.
- Famciclovir requiere ajuste si FG < 60 ml/min.

En las fichas técnicas de cada principio activo se detallan los ajustes según el FG para cada indicación.

## ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

**AINE.** Pueden causar daño renal, especialmente en situaciones de hipovolemia, deshidratación, insuficiencia cardiaca o estenosis arterial renal<sup>11</sup>. Sus efectos renales como hiperpotasemia, hiponatremia y el fallo renal agudo son más frecuentes en los pacientes con ERC que toman AINE crónicamente<sup>4,9</sup>.

Se debe evitar el uso innecesario de AINE en ERC<sup>1,4</sup>. En caso de ser necesarios, seleccionar preferiblemente AINE de vida media corta y durante pocos días. Es importante asegurarse de que el paciente esté bien hidratado y que no tenga insuficiencia cardiaca, diabetes o hipertensión<sup>9</sup>. Se debe tener precaución si se usan diuréticos simultáneamente. Evitar la triple asociación de AINE con IECA (o ARA II) y diuréticos por su potencial de provocar fallo renal (ver cuadro 2 «Triple whammy»).

*Evitar el uso innecesario de AINE por el riesgo de deterioro de la función renal*

Todos los AINE están contraindicados en ERC grave (y diclofenaco también en ERC moderada). En caso de utilizar ibuprofeno en ERC leve-moderada, se recomienda disminuir la dosis<sup>6</sup>.

**Paracetamol.** Se puede utilizar a dosis de 500-650 mg (como alternativa a AINE)<sup>4,6</sup>:

- Si FG < 50 ml/min: 500-650 mg/6 h.
- Si FG < 10 ml/min: 500-650 mg/8 h.

Es preferible no usar presentaciones de 1 g y evitar la administración prolongada de dosis elevadas<sup>9</sup>.

**Analgésicos opioides**<sup>6,13,21</sup>. Es difícil ofrecer recomendaciones absolutas de la reducción apropiada de dosis de los analgésicos opioides, ya que no se ha identificado una relación clara entre la función renal y el aclaramiento de los opioides<sup>19</sup>.

Fentanilo y buprenorfina son los opioides más seguros en la ERC y no requieren ajuste de dosis.

Codeína, tramadol, morfina y oxicodona deben usarse con precaución:

- Codeína: se debe usar con precaución en la ERC, y evitarla en la ERC grave. Si FG 10-50 ml/min, reducir la dosis al 75%.
- Tramadol liberación inmediata: si FG < 30 ml/min prolongar el intervalo de dosificación a 12 h. Contraindicado su uso si FG < 10 ml/min.
- Tramadol liberación prolongada: si FG < 30 ml/min no se recomienda su uso. Contraindicado si FG < 10 ml/min.
- Morfina de liberación inmediata: relativamente segura si se titula la dosis progresivamente. Evitar su uso si FG < 30 ml/min.
- Morfina de liberación prolongada: evitar su uso en la ERC.
- Oxicodona: comenzar con la mitad de la dosis habitual y titular progresivamente. Contraindicado si FG < 10 ml/min.
- Asociación oxicodona/naloxona: en pacientes con ERC, aumenta la concentración plasmática de los dos principios activos, sobre todo la de la naloxona. Por ello, además de las recomendaciones indicadas para oxicodona, se debe tener precaución en pacientes con ERC leve.

## ANTIDEPRESIVOS, ANSIOLÍTICOS – HIPNÓTICOS, ANTIPSICÓTICOS

Son fármacos de metabolismo hepático (y requieren ajustes en insuficiencia hepática) aunque sus metabolitos se excretan por vía renal. La mayoría no requieren ajuste de dosis en la ERC si FG  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sólo algunos de ellos requieren ajuste de dosis o se desaconseja su uso a partir de FG menores<sup>6</sup>.

Los **antidepresivos** tricíclicos y algunos ISRS como fluoxetina y sertralina, pueden usarse a dosis habituales en la ERC. Paroxetina, citalopram y venlafaxina requieren reducir dosis si FG < 30 ml/min y no está indicado el uso de duloxetina.

Las **benzodiazepinas** no requieren ajustes en la ERC, pero se recomienda utilizarlos con precaución y a dosis bajas.

Con los **antipsicóticos**, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y la titulación de dosis debe ser más lenta en pacientes con ERC.

En el caso de la **gabapentina** y la **pregabalina**, en general, al reducirse el FG se debe reducir la dosis diaria total. Si FG < 30 ml/min, se debe reducir además la frecuencia de administración. En las fichas técnicas de cada principio activo se detallan los ajustes según FG.

## ANTIÁCIDOS –ANTIULCEROSOS<sup>6</sup>

Los **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** no requieren ajuste de dosis en ERC. Pueden causar nefritis intersticial aguda (incidencia rara y no predecible).

Los **antihistamínicos H2** como ranitidina y famotidina, requieren una reducción de dosis si el FG < 50 ml/min. Pueden causar nefritis intersticial (incidencia muy rara).

Se debe evitar usar dosis altas de **antiácidos** en ERC. No se recomienda su uso si FG < 10 ml/min.

## OTROS MEDICAMENTOS<sup>6</sup>

**Bisfosfonatos:** su uso no está recomendado si FG < 30 ml/min. Para FG mayores, no es necesario ajustar la dosis.

**Metotrexato:** tanto por vía oral como SC/IM, si FG 20-50 ml/min, se debe reducir la dosis al 50%. Uso contraindicado si FG < 20 ml/min.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SEN, semFYC, SEMG, Semergen, y otras sociedades científicas. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 27 de noviembre 2012. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/news/images/v\\_5.doc\\_consenso\\_final\\_131212\\_copy1.pdf](http://www.senefro.org/modules/news/images/v_5.doc_consenso_final_131212_copy1.pdf) [Accedido:30/12/2013].
2. Bell JS, Blacker N, LeBlanc VT, Alderman CP, Phillips A, Rowett D, Rossi S, Frank O, Husband A. Prescribing for older people with chronic renal impairment. *Aust Fam Physician*. 2013;42:24-28.
3. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, Górriz JL, Navarro JF, Martín de Francisco AL. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Sociedad Española de Nefrología (SEN). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Nefrología*. 2008; 28(3):273-282.
4. 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.
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. [Accedido:30/12/2013]. *Kidney International Supplements (2013) 2*, 419-28. Disponible en: <http://www.nature.com/kisup/journal/v3/n1/full/kisup201277a.html>
6. Fichas técnicas de Medicamentos. CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
7. Prescribing in renal impairment. *British National Formulary (65th ed.)*. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
8. Faulk R, Lee L. Prescribing in renal disease. [Accedido: 30/12/2013]. *Aust Prescr*. 2007;30:17-20. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/30/1/17/20>
9. Anónimo. Renal failure caused by drugs. *Prescrire International*. 2010;19(105):18-21.
10. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525
11. Munar M, Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(10):1487-96.
12. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Ksabeke N, Mueller BA, Pasko D, Smoyer WE. *Drug prescribing in renal failure*. 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians. Disponible en: <http://kdpnet.louisville.edu/renalbook/adult/>. [Accedido: 30/12/2013].
13. Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal (capítulo de Nefrología al día). *Nefrología digital-SEN*. Disponible en: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCapNewVersion&idpublication=1&idedition=80&idcapitulo=2900&idversion=&wordsearch=&blink=1>
14. DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/>
15. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):1-12. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E565/P1-E565-S4493-A12369.pdf> [Accedido: 30/12/2013].
16. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. *Aust Prescr*. 2014;37:2-5.
17. UK Medicines Information (UKMi) for NHS. What is the available evidence for the use of statins in patients with renal impairment? *Medicines Q&A* 125.5. April 2013. Disponible en: <http://www.evidence.nhs.uk/search?q=%22What+is+the+available+evidence+for+the+use+of+statins+in+patients+with+renal+impairment%22> [Accedido: 30/12/2013].
18. 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.
19. Nota AEMPS. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_21-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm) [Accedido: 30/12/2013].
20. Anónimo. Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. *INFAC*. 2012;20(9):53-58. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_20\\_n\\_9.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_9.pdf) [Accedido: 30/12/2013].
21. UK Medicines Information (UKMi) for NHS. Which opioids can be used in renal impairment? *Medicines Q&As* 402.1. October 2012. Disponible en: <https://www.evidence.nhs.uk/search?q=%22Which+opioids+can+be+used+in+renal+impairment%22> [Accedido: 30/12/2013].

Fecha de revisión bibliográfica: febrero 2014

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxebarria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Oloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUDEusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X