

## AJUSTE DE ANTIMICROBIANOS EN FRACASO RENAL AGUDO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SIN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO



AUTORES: Julia M<sup>a</sup> Praena Segovia (coordinadora)<sup>1</sup>, Virginia Cabello<sup>2</sup>, Luis Gil<sup>2</sup>, Rafael Hinojosa<sup>3</sup>, Francisco de la Cerda<sup>4</sup>, Maria Victoria Gil<sup>5</sup>

UNIDADES CLINICAS: <sup>1</sup>UCEIMP, <sup>2</sup>Nefrología, <sup>3</sup>Cuidados Críticos y Urgencias de Adultos, <sup>4</sup>Pediatría y <sup>5</sup>Farmacia.

### AJUSTE DE FÁRMACOS EN FRACASO RENAL AGUDO

Tabla 1: Ajuste de fármacos en fracaso renal agudo (FRA)	
<b>Fundamentos.</b>	- El objetivo de ajustar o adecuarla dosis de los antimicrobianos en FRA es minimizar el riesgo de toxicidad conduciendo a un círculo vicioso de lesión en un riñón ya dañado.
	- La <u>reducción de la dosis inicial no se recomienda de manera generalizada</u> . Disminuir la dosis de antimicrobiano puede incrementar la posibilidad de infradosificación, el aumento del Vd que suele acompañar al FRA compensaría el aclaramiento reducido principalmente en las fases iniciales del tratamiento.
	- Es imprescindible <u>conocer la función renal y la diuresis del paciente</u> , el FRA no sólo se asocia a una disminución de la tasa de filtrado glomerular (FG), sino que también se altera la secreción y reabsorción tubular que van a influir en la dosificación
<b>Medida de la Función Renal en Pacientes con Fracaso Renal Agudo.</b>	- Se recomienda cuantificar directamente el Clcr con la determinación de la concentración en orina de 24 horas o abreviadas, con recogida de orina de 4-8 horas. La cantidad de creatinina excretada en orina se divide por la creatinina sérica y multiplicamos dicho valor por el volumen (en ml) y tiempo (en minutos: 1440 minutos en caso de recogida de orina 24 horas, 240 minutos en caso de 4 horas y 480 minutos si recogida de orina de 8 horas). $\text{Clcr} = (\text{Cru} / \text{Crp}) \times (\text{Vol (ml)} / \text{tiempo (min)})$
<b>Ajuste fármaco</b>	- Se hará con el FG estimado a través del ClCr con orina de 24 horas o determinaciones abreviadas, ver tabla 3. Pacientes en <u>anuria</u> se consideran con FG <10ml/min.
	- Dosis de carga: recomendada en FRA. Habitualmente dosis estándar. <u>En antibióticos hidrofílicos</u> como cefalosporinas, betalactámicos y carbapenems (con aumento de Vd) se aconseja <u>aumentar 25-50% de la dosis de carga</u> .
	- No ajustar en las primeras 24-48 horas de tratamiento, principalmente en antibióticos con amplio Vd. Posteriormente, deberemos guiarnos por el FG estimado a partir del ClCr con orina de 24 horas o abreviada.
	- El paciente con FRA no oligúrico tiene función renal residual que además puede cambiar de manera dinámica alterando la secreción y reabsorción tubular. Para algunas drogas de eliminación renal, pacientes con FRA pero con función renal residual, requerirán dosis mayores que pacientes en anuria.
	- Es necesario <u>conocer la farmacodinámica</u> del antibiótico, para asegurar que se alcanza el objetivo terapéutico. <ol style="list-style-type: none"><li>1. Para antibióticos tiempo-dependientes o con estrecho margen terapéutico sería más apropiado la reducción de dosis asociado o no al incremento de la frecuencia de administración</li><li>2. Para antibióticos concentración-dependientes se sugiere prolongar el intervalo entre dosis.</li><li>3. Para drogas con estrecho margen terapéutico, alta toxicidad y con imposibilidad de medir niveles, puede ser necesaria la medida del ClCr con orina de 24 horas.</li></ol>

### AJUSTE DE FÁRMACOS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Tabla 2: Fundamentos del ajuste de fármacos en enfermedad renal crónica (ERC)	
<b>Estimación del Filtrado Glomerular (FGe)</b>	- Una valoración adecuada de la función renal incluye la identificación de marcadores de daño renal como la proteinuria y la evaluación de la tasa de FG. La imprecisión inherente a la recogida de la orina de 24 horas para la medida del FG ha llevado a preferir el empleo de fórmulas para su estimación.
	- Se recomienda el empleo de MDRD o CKD EPI individualizando para superficie corporal.
	- En esta página se puede acceder al cálculo del FG según las fórmulas CKD-EPI (recomendada), Cockcroft-Gault y MDRD. $\text{http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg}$

<b>Ajuste de dosis, dosis de carga y mantenimiento.</b>	- Con FGe superior a 60 ml/min no es necesario ajuste de dosis, salvo en casos excepcionales.
	- Se recomienda <u>el empleo de una dosis de carga</u> en todos los casos y principalmente si el fármaco tiene una vida media larga o se precisa alcanzar rápidamente una adecuada concentración plasmática del fármaco.
	- El ajuste de dosis se puede realizar mediante la disminución de la dosis y/o espaciando intervalos de administración (ver tabla 1).
	- El ajuste de dosis de un antimicrobiano debe considerar el filtrado glomerular así como otros factores: el rendimiento de la ecuación en determinados grupos población (obesos, ancianos, hepatópatas, etc.), perfil tóxico de la droga, la disponibilidad de drogas alternativas y la posibilidad de monitorización.

### AJUSTE DE FÁRMACOS SEGÚN FILTRADO GLOMERULAR

**TABLA 3. Ajuste de fármacos según filtrado glomerular.**

Fármacos	FILTRADO GLOMERULAR (ml/min)					
	>50	50-25	10-24	<10		
<b>Aciclovir (D, I)</b> Adm 1h						
Herpes Zoster	Oral: 800mg q4h v.o. Intravenoso: 10mg/kg q8h	100% D q6h v.o. 100%D q12h i.v.	100%D q8h v.o. 100%D q24h i.v.	100%D q12h v.o. 50%D q24h i.v.		
Herpes Simplex	Oral: 200mg q4h v.o. Intravenoso: 5mg/kg q/8h i.v.	100% D q6h v.o. 100% D q12h i.v.	100% D q8h v.o. 100% D q24h i.v.	100% D q12h v.o. 50%D q24h i.v.		
<b>Amikacina (D, I)</b> Adm 30min	>80	80-60	60-40	40-20	20-10	<10
Medir niveles	20mg/kg q24h i.v.	15-20mg/kg q36h i.v.	15mg/kg q36h i.v.	15mg/kg q48h i.v.	12mg/kg q48h i.v.	12mg/kg q48-72h i.v.
<b>Amoxicilina</b> Adm 30-60min	>30	30-10		<10		
Oral	250-500-1000mg q 6-8h v.o.		500mg q12h v.o.		500mg q24h v.o.	
Intravenoso	1-2g q4-6h i.v.		1g q12h i.v.		1g q24h i.v.	
<b>Amoxicilina / Ac. Clavulánico</b> Adm 30-60min	>30	30-10		<10		
Oral	Oral: 250-500-875-1 q6-8h v.o.		500mg q12h v.o.		500mg q24h v.o.	
Intravenoso	Intravenoso: 1-2g q6-8h i.v.		500mg q12h i.v.		500mg q24h i.v.	
<b>Ampicilina (I)</b>	>50	50-30	10-30	<10		
	1-2 q4-6h i.v.	100%D q6h i.v.	100%D q8h i.v.	100%D q12h i.v.		
<b>Ampicilina / Sulbactam (I)</b> Adm 30-60min	>50	50-30	10-24	<10		
	1-2g q4-6h i.v.	100%D q6h i.v.	100%D q8h i.v.	100%D q12h i.v.		
<b>Anfotericina B liposomal</b> Adm 30-60 min	<b>No Precisa ajuste:</b> 3-5mg/kg i.v. al día					

<b>Anidulafungina</b> Adm 3h 1ª dosis Adm 1,5h	<b>No precisa ajuste:</b> 200mg/24h i.v. (1ª dosis en 3h), seguido de 100mg/24h i.v. en 1.5h			
<b>Azitromicina (NA)</b> Adm 3h	<b>No Precisa ajuste:</b> 250-500mg q24h i.v. (infusión en 3 horas) ó 500mg cada 24horas vía oral			
<b>Aztreonam (D)</b> Adm 30 – 60min	<b>&gt;50</b>	<b>50-30</b>	<b>10-30</b>	<b>&lt;10</b>
Infecc. <i>Pseudomonas</i> sp./ Infección severa	2g q8-6h i.v.	100%D q8h i.v.	Dosis carga 1-2g 50%D q8h i.v.	Dosis carga 1-2g 25%D q8h i.v.
Infección moderada	1g q8-12h i.v.	100%D q8h i.v.	50%D q8h i.v.	25%D q8h i.v.
<b>Caspofungina (ND)</b> Adm 1h	<b>No precisa ajuste:</b> 70mg 1ª dosis i.v. Si peso <80Kg: 50mg q24h i.v. Si peso >80Kg: 70mg q24h i.v. Infusión durante una hora			
<b>Cefaclor (D)</b>	<b>&gt;50</b>	<b>50-30</b>	<b>30-10</b>	<b>&lt;10</b>
	250-500 q8h v.o.	No ajuste		50%D q8h v.o.
<b>Cefadroxilo (I)</b>	<b>&gt;50</b>	<b>50-30</b>	<b>30-10</b>	<b>&lt;10</b>
	500mg-1g q8-12h v.o.	100%D q12h v.o.	100%D q24h v.o.	100%D q48h v.o.
<b>Cefazolina (D,I)</b> Adm 30-60 min	<b>&gt;50</b>	<b>50-30</b>	<b>30-10</b>	<b>&lt;10</b>
Infección grave	2g q8h i.v.	50%D q8h i.v.	50%D q12h i.v.	50%D q24h i.v.
Infección leve-moderada	500mg-1g q8h i.v.	50%D q8h i.v.	50%D q12h i.v.	50%D q24h i.v.
<b>Cefepima (D,I)<sup>1</sup></b> Dosis carga 30min Adm 3h	<b>&gt;60ml/min</b>	<b>60-30</b>	<b>30-10</b>	<b>&lt;10</b>
Infección SNC, neutropenia febril.	2g q8h i.v.	100%D q12h i.v.	100%D q24h i.v.	50%D q24 i.v.
Otras Infecciones	Grave	2g q12h i.v.	100%D q24h i.v.	50%D q24h i.v.
	Moderada	0.5-1g q12h i.v.	100%D q24h i.v.	50%D q24h i.v.
<b>Cefditoren</b>	<b>&gt;60ml/min</b>	<b>60-30</b>	<b>30-10</b>	<b>&lt;10</b>
	200mg-400mg q12h v.o.	200mg q12h v.o.	200mg q24h v.o.	200mg q24h v.o.
<b>Cefixima (D)</b>	<b>&gt;60ml/min</b>	<b>60-20</b>	<b>&lt;20</b>	
Dosis máxima 400mg día	200-400mg q12-24h v.o.	75%D q12h v.o.	200mg q24h v.o.	



Intravenoso: Infecciones moderadas	400mg q12h i.v.	200-400mg q12h i.v.	200-400mg q24h i.v.	
Oral	500 <sup>1</sup> -750 <sup>2</sup> mg q12h v.o.	250-500mg q12h v.o.	500mg q24h v.o.	
<b>Claritromicina</b> Adm 60 min	>30		<30	
	250-500mg q12h v.o. 500mg q12h i.v.		500mg q24h v.o. ó i.v.	
<b>Clindamicina (NA)</b> Adm 30-60 min	No precisa ajuste: 300mg-900mg q8h i.v. 150mg-450mg q12h v.o.			
<b>Cloxacilina</b> Adm 30-60 min	No precisa ajuste: 2g q4-6h			
<b>Colistina</b>	>50	50-30	30-10	<10
	3MU q8h ó 4,5MU q12h i.v.	2MU q12h i.v.	2MU q24h i.v.	1mU q24h i.v.
<b>Cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)</b> Adm 30-90 min	>50	50-30	30-10	<10
PCP/PJP, <i>Nocardia</i> , <i>Stenotrophomona</i>	5mg (trimetoprim)/kg q6-8h i.v.	5mg/kg q 8h i.v.	5mg/kg q12h i.v.	<b>No se recomienda</b> 5mg/kg q24h
Infecciones no graves	800/160mg q12h v.o. ó i.v.	800/160 q24h v.o. ó i.v.		<b>No se recomienda</b> 400/80mg q24h v.o. ó i.v.
Profilaxis PCP/PJP, toxoplasma	La dosis para profilaxis no precisa ajuste: 800/160mg q24h L-M-V v.o.			
<b>Daptomicina (I)</b> Adm 30-60 min	>30		< 30	
	6mg/kg q24h i.v. 10mg/kg q24 h en infecciones graves i.v. 10-12mg/kg infecciones SNC i.v.		100%D q48h i.v.	
<b>Doxiciclina</b> Adm 60 min	No precisa ajuste: 100mg q12 h v.o. ó i.v.			
<b>Ertapenem</b> Adm 30 min	Si FG > 30ml/min 1 g q24h i.v. Si FG < 30ml/min: 500mg cada 24h i.v.			
<b>Fanciclovir</b>	>60	60-40	40-20	<20ml/min
Recurrencia herpes genital	1g q 12h un día v.o.	500mg q12h v.o.	500mg q24h v.o.	250mg q24h v.o.
Recurrencia herpes labial	1500mg dosis única v.o.	750mg dosis única v.o.	500mg dosis única v.o.	250mg dosis única v.o.

Herpes zoster	500mg q8h v.o.	500mg q12h v.o.	500mg q 24h v.o.	250mg q24h v.o.
<b>Flucitosina (D,I)</b>	> 50	50-30	30-10	<10
Dosis 50-150mg/Kg/día total	25-37.5 mg/kg q 6 h v.o. ó i.v.	37.5 mg/kg q 12 h v.o. ó i.v.	25–37.5 mg/kg q24h v.o. ó i.v.	15–25 mg/kg q48 h q24h v.o. ó i.v.
<b>Fluconazol</b> <sup>2</sup> Adm 60min	> 50	50-30	30-10	<10
<b>Infección severa</b>	12mg/kg q24h i.v. ó 800mg q24h i.v.	100%D q24h	50%D q24h	50%D q24h
<b>Candida albicans</b>	6mg/kg q24h i.v. ó 400mg q24h v.o.	100% q24h	50%D q24h	50% q24h
<b>Foscarnet</b>	Dosis habitual	<b>CrCl</b> (ml/min)	Dosis <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>
<b>Infección CMV</b>  *Se recomienda hidratación intravenosa para disminuir el riesgo de toxicidad	<b>Dosis de carga CMV:</b>  60 mg/kg <sup>1</sup> q8h o 90 mg/kg q12h <sup>2</sup> i.v.  (infusión durante una hora)	> 1.4 ml/min/kg	60 mg/kg q8h	90 mg/kg q12h
		> 1 - 1.4 ml/min/kg	45 mg/kg q8h	70 mg/kg q12h
		> 0.8 - 1 ml/min/kg	50 mg/kg q12h	50 mg/kg q12h
		> 0.6 - 0.8 ml/min/kg	40 mg/kg q12h	80 mg/kg q24h
		> 0.5 - 0.6 ml/min/kg	60 mg/kg q24h	60 mg/kg q24h
		≥ 0.4 - 0.5 ml/min/kg	50 mg/kg q24h	50 mg/kg q24h
		< 0.4 ml/min/kg	No recomendado	No recomendado
	<b>Dosis de mantenimiento CMV:</b> 90 mg/kg <sup>1</sup> i.v. q24h o 120 mg/kg <sup>2</sup> IV q24h (infusión durante 2 horas)	> 1.4 ml/min/kg	90 mg/kg q24h	120 mg/kg q24h
		> 1 - 1.4 ml/min/kg	70 mg/kg q24h	90 mg/kg q24h
		> 0.8 - 1 ml/min/kg	50 mg/kg q24h	65 mg/kg q24h
		> 0.6 - 0.8 ml/min/kg	80 mg/kg q48h	105 mg/kg q48h
		> 0.5 - 0.6 ml/min/kg	60 mg/kg q48h	80 mg/kg q48h
		≥ 0.4 - 0.5 ml/min/kg	50 mg/kg q48h	65 mg/kg q48h
		< 0.4 ml/min/kg	No recomendado	No recomendado
<b>Infección VHS</b>	<b>Dosis habitual:</b> 40 mg/kg <sup>1</sup> IV q12h o 40 mg/kg <sup>2</sup> i.v. q8h	> 1.4 ml/min/kg	40 mg/kg q12h	40 mg/kg q8h
		> 1 - 1.4 ml/min/kg	30 mg/kg q12h	30 mg/kg q8h
		> 0.8 - 1 ml/min/kg	20 mg/kg q12h	35 mg/kg q12h
		> 0.6 - 0.8 ml/min/kg	35 mg/kg q24h	25 mg/kg q12h
		> 0.5 - 0.6 ml/min/kg	25 mg/kg q24h	40 mg/kg q24h
		> 0.4 - 0.5 ml/min/kg	20 mg/kg q24h	35 mg/kg q24h
		< 0.4 ml/min/kg	No recomendado	No recomendado
<b>Fosfomicina</b>	> 40	40 – 20	20 - 10	< 10







Las tres primeras dosis cada 12h (6mg/kg)	6mg/kg q24h i.v.		300mg q24h i.v.		ó 400 mg q48h i.v.		200mg q48-72h i.v.	
<b>Tigeciclina</b> Adm 30-60min	No precisa ajuste: Dosis de carga de 100mg, mantenimiento 50mg q12h i.v.							
<b>Tobramicina</b> Adm 30-60min	>60		60-40		40-20		<20	
Medir niveles	5mg/kg q24h i.v. (7mg/kg en paciente crítico, FQ 10mg/kg)		5-7mg/kg q36h i.v.		5-7mg/kg q48h i.v.		2,5mg/kg q48h i.v.	
<b>Valaciclovir</b>	>50		50-25		25-10		<10	
VHZ	1g q8h v.o.		1g q12h v.o.		1g q24h v.o.		500mg q24h v.o.	
VHS	1g q12h v.o. (infección primaria) 500mg q12h recurrencia		1g q12h v.o.		1g 24h v.o.		500mg q24h v.o.	
<b>Valganciclovir (D, I)</b>	>60		60-40		40-25		25-10	<10
Inducción (21días)	900mg q12h v.o.		450mg q12h v.o.		450mg q24h v.o.		450mg q48h v.o.	No recomendado
Mantenimiento	900mg q24h v.o.		450mg q24h v.o.		450mg q48h v.o.		450mg 2v en sem v.o.	No recomendado
<b>Vancomicina</b> Adm 60-120min	>110	110-90	90-75	75-55	55-40	40-30	30-20	<20
<sup>4</sup> Consultar capítulo 19 sobre vancomicina. Medir niveles valle Dosis de carga habitual 20mg/kg	20mg/kg q8-12h i.v.	20mg/kg q12h (1250mg q12h) i.v.	1g q12h i.v.	Dosis de carga 1g + 750mg q12h i.v.	Dosis de carga 1g + 500mg q12h i.v.	Dosis de carga 1g + 750mg q24h i.v.	Dosis de carga 1g + 500mg q24h i.v.	Dosis de carga 1g + 500mg q48h i.v.
<b>Voriconazol</b> Adm 1-2h	>50				<50			
Voriconazol i.v.	6mg/kg q12h 2 1º días + continuar 4mg/kg q12h i.v.				Si FG menor de 50ml/min pasar a vía oral para evitar acumulación del diluyente i.v.			
Voriconazol vía oral	No precisa ajuste por función renal, se ajuste por peso. Si peso mayor a 40Kg: 400mg q12h primer día, continuando con 200mg q 12h v.o. Si el peso es inferior a 40Kg: 200mg q12h primer día, seguido de 100mg q12h v.o.							

<sup>1</sup> Consultar capítulo 17.<sup>2</sup> En candidemia por *C. albicans* administrar dosis de carga de fluconazol 800mg i.v.<sup>3</sup> Gentamicina: Medir niveles para ajuste de dosis. En endocarditis dosis de 3mg/kg/día.<sup>4</sup> Poblaciones especiales: Infección SNC, fibrosis quística, neutropenia febril, CMI >2.<sup>5</sup> Consultar capítulo 19 sobre vancomicina. Medir niveles valle. Dosis de carga habitual 20mg/kg

1. Gilbert B et al. Use of Antibacterial Agents in Renal Failure. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23: 899–924.
2. Larry K et al. (2013): *Renal Pharmacotherapy. Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys*. Springer, New York.
3. *Antibiotic Dosing In Renal Impairment* (s.f.) recuperado el 7 de febrero de 2015, de
4. *Antimicrobial Dosing in Renal Impairment* (s.n)recuperado el 7 de febrero de 2015, de <http://ugotabug.med.miami.edu/antimicrobial-dosing-in-renal-impairment>
5. Swan S et al. Clinical Pharmacology for the Nephrologist. NephSap Volume 9, Number 4, July 2010
6. Matzke GR 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; 80:1122-37
7. Blot S et al. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79(1):77-84.
8. Bouchard J et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):102-7
9. Pickering JW et al. Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. *Crit Care*; 2012;16(3):R107.
10. Hermsen ED et al. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Dosing Antimicrobials. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):649-55.
11. Nyman HA et al. Comparative Evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Drug Dosing: An Opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31(11):1130-44.
12. Stevens LA et al. Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54(1):33-42.
13. Wargo KA et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation for Dosing Antimicrobials. *Ann Pharmacother* 2010; 44(3): 439-46.
14. Moranville MP et al. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft–Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66(2):154-61.
15. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) .March 2010.
16. Hudson JK et al. Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(5):482-91