



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Optimización del tratamiento antibiótico en pacientes con insuficiencia renal crónica: enfoque farmacocinético y clínico

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Paula Jiménez Pérez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Alejandro Ruiz Picazo

ÍNDICE

RESUMEN	3
1.INTRODUCCIÓN.....	5
1.1.Antibióticos	5
1.2. Insuficiencia renal crónica	10
1.3. Individualización terapéutica y nuevas estrategias de dosificación.....	13
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSIÓN.....	23
5.1. Características de la enfermedad renal crónica que dificultan la pauta farmacológica	23
5.2. Limitaciones de la forma actual de ajustar la dosis.....	27
5.3. Recomendaciones para una mejor pauta posológica	31
6. CONCLUSIONES.....	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35



RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante desafío clínico para la dosificación de antibióticos debido a las alteraciones farmacocinéticas y a la elevada variabilidad interindividual de estos pacientes. El deterioro de la función renal, junto con factores como la diálisis, la presencia de lesión renal aguda o las limitaciones de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular, dificultan la individualización terapéutica y aumentan el riesgo de toxicidad o fracaso terapéutico.

El objetivo de este trabajo fue analizar las dificultades asociadas al ajuste posológico de antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica, así como evaluar las limitaciones de las estrategias actuales y las nuevas herramientas propuestas para optimizar la dosificación.

Para ello, se realizó una revisión bibliográfica basada en artículos científicos obtenidos a través de bases de datos biomédicas. Se seleccionaron estudios relacionados con dosificación antibiótica en enfermedad renal crónica, estimación de función renal, monitorización terapéutica y modelos farmacocinéticos avanzados.

Los estudios revisados evidencian una elevada frecuencia de errores en el ajuste de dosis antibiótica, alcanzando en algunos casos cifras superiores al 50% de prescripciones inapropiadas. Las discrepancias entre ecuaciones como Cockcroft-Gault, MDRD o CKD-EPI pueden generar diferencias clínicamente relevantes en la estimación del filtrado glomerular y, por tanto, en las decisiones terapéuticas. Asimismo, situaciones como la lesión renal aguda o las terapias sustitutivas renales incrementan todavía más la complejidad del ajuste posológico. Antibióticos como la vancomicina presentan especiales dificultades debido a su elevada variabilidad farmacocinética y estrecho margen terapéutico.

Frente a estas limitaciones, los modelos farmacocinéticos fisiológicamente basados (PBPK) y otras estrategias de dosificación individualizada han mostrado

resultados prometedores para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico en pacientes con insuficiencia renal.

En conclusión, la dosificación antibiótica en pacientes con ERC continúa siendo un desafío clínico relevante. Las estrategias tradicionales basadas únicamente en estimaciones generales de función renal resultan insuficientes en muchos contextos clínicos, por lo que el desarrollo de herramientas predictivas más precisas y enfoques individualizados podría mejorar significativamente la seguridad y eficacia terapéutica en esta población.



1.INTRODUCCIÓN

1.1. Antibióticos

Los antibióticos son fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos bacterianos y constituyen uno de los pilares fundamentales de la medicina moderna. Desde su introducción en la práctica clínica, han permitido reducir de forma significativa la morbilidad asociada a enfermedades infecciosas y han hecho posibles procedimientos médicos complejos como cirugías mayores, trasplantes y terapias oncológicas (1). Los antibióticos pueden clasificarse en diferentes familias en función de su estructura química y de su mecanismo de acción. Entre las principales familias se encuentran los β -lactámicos, que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana; los aminoglucósidos y macrólidos, que interfieren con la síntesis proteica a nivel ribosomal; las fluoroquinolonas, que actúan sobre la replicación del ADN bacteriano; y los glucopéptidos, como la vancomicina, que inhiben la formación de la pared celular mediante un mecanismo distinto al de los β -lactámicos (1–4). El uso adecuado de los antibióticos es esencial para garantizar la eficacia terapéutica y minimizar la aparición de efectos adversos. Sin embargo, el uso inadecuado y excesivo de estos fármacos ha contribuido de manera significativa al desarrollo de resistencias bacterianas, considerado en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Este fenómeno ha incrementado la complejidad del tratamiento de las infecciones y ha puesto de manifiesto la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas disponibles (1).

La dosificación adecuada de los antibióticos constituye un elemento fundamental para garantizar la eficacia terapéutica y minimizar la aparición de efectos adversos. Los antibióticos son fármacos empleados en el tratamiento de infecciones bacterianas que actúan mediante distintos mecanismos dirigidos a estructuras o procesos esenciales para la

supervivencia del microorganismo, como la síntesis de la pared celular, la síntesis proteica, la replicación del ADN o el metabolismo bacteriano (1).

Desde su introducción en la práctica clínica a mediados del siglo XX, los antibióticos han supuesto uno de los mayores avances en la historia de la medicina moderna, contribuyendo de manera decisiva a la reducción de la morbilidad asociada a enfermedades infecciosas. El desarrollo progresivo de nuevas familias antibióticas ha permitido ampliar el espectro de actividad frente a microorganismos grampositivos, gramnegativos y patógenos multirresistentes, aunque también ha favorecido la aparición creciente de resistencias bacterianas asociadas a su uso extensivo (1).

Los antibióticos pueden clasificarse según diferentes criterios, entre los que destacan su estructura química, espectro antimicrobiano y mecanismo de acción. Entre los principales grupos terapéuticos se incluyen los β -lactámicos, que inhiben la síntesis de la pared bacteriana mediante la unión a proteínas fijadoras de penicilina (2); los antibióticos que actúan sobre la subunidad ribosomal bacteriana interfiriendo en la síntesis proteica, como aminoglucósidos y macrólidos (3); las fluoroquinolonas, que inhiben enzimas implicadas en la replicación del ADN bacteriano; y los glicopéptidos, activos fundamentalmente frente a bacterias grampositivas mediante la inhibición de la formación del peptidoglicano de la pared celular (4). Esta clasificación basada en el mecanismo de acción se resume en la Figura 1.

La eficacia clínica de estos fármacos depende no solo de su actividad antimicrobiana intrínseca, sino también de la adecuada exposición farmacológica alcanzada en el paciente. Factores relacionados con los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación pueden modificar significativamente las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de una dosis estándar, condicionando tanto la respuesta terapéutica como el riesgo de toxicidad (1). Por ello, la selección del régimen posológico óptimo requiere considerar

simultáneamente las características del antibiótico y las condiciones fisiológicas individuales del paciente.

Además, los antibióticos pueden administrarse por diferentes vías, incluyendo la vía oral, intravenosa, intramuscular o local, dependiendo de la gravedad de la infección, la biodisponibilidad del fármaco y la situación clínica del paciente. La elección adecuada de la vía de administración y del esquema posológico resulta esencial para alcanzar concentraciones eficaces en el foco infeccioso y evitar fenómenos de infradosificación o sobredosificación (1).

En este contexto, la optimización de la terapia antibiótica representa uno de los principales retos actuales de la farmacoterapia moderna y constituye la base conceptual sobre la que posteriormente se desarrollan estrategias de individualización posológica en poblaciones clínicas con características fisiopatológicas particulares.

Figura 1. Clasificación de los principales grupos antibióticos según su mecanismo de acción

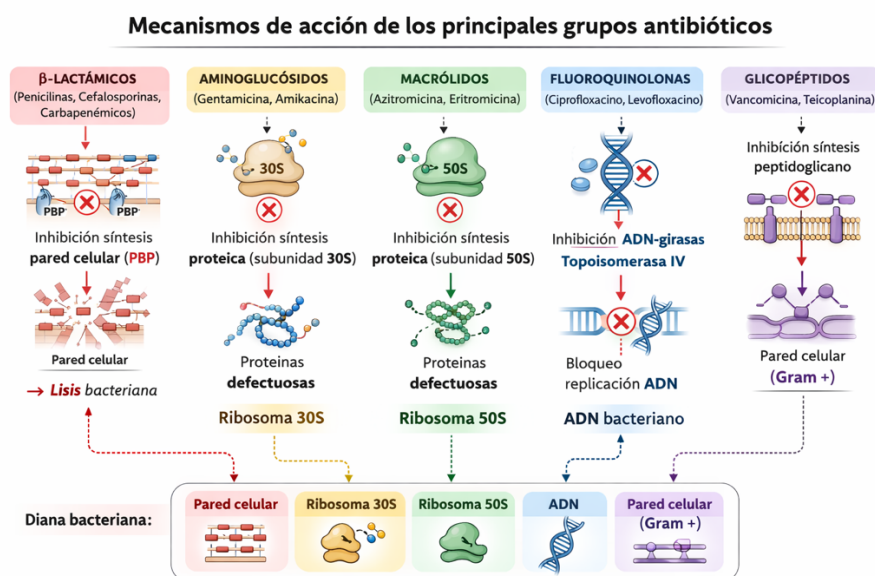


Figura 1. Representación esquemática de los principales mecanismos de acción de los grupos antibióticos más utilizados en la práctica clínica. Los β-

lactámicos y glicopéptidos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, mientras que aminoglucósidos y macrólidos interfieren en la síntesis proteica mediante su acción sobre las subunidades ribosomales 30S y 50S, respectivamente. Las fluoroquinolonas inhiben enzimas implicadas en la replicación del ADN bacteriano, produciendo finalmente la muerte o inhibición del crecimiento bacteriano.

Entre los antibióticos con mayor complejidad posológica destaca la vancomicina. La vancomicina ocupa un lugar destacado por su relevancia clínica y su amplio uso en el ámbito hospitalario. Es un antibiótico perteneciente al grupo de los glucopéptidos, activo fundamentalmente frente a bacterias grampositivas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la unión a los extremos terminales D-alanina-D-alanina de los precursores del peptidoglicano, lo que impide la elongación y el entrecruzamiento de la pared celular y conduce a la muerte bacteriana.

La vancomicina se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos resistentes a otros antibióticos, destacando su papel en el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Debido a esta indicación, su empleo es especialmente frecuente en pacientes hospitalizados, críticos y con múltiples comorbilidades, en los que el riesgo de infección por bacterias multirresistentes es elevado.

Desde el punto de vista clínico, la vancomicina presenta una serie de características que condicionan su uso. Se trata de un antibiótico con un margen terapéutico relativamente estrecho, en el que una exposición insuficiente puede asociarse a fracaso terapéutico, mientras que concentraciones excesivas incrementan el riesgo de efectos adversos, especialmente nefrotoxicidad. Además, su farmacocinética muestra una elevada variabilidad interindividual, influida por factores como el peso

corporal, la edad, el estado hemodinámico y, de manera muy relevante, la función renal.

La eliminación de la vancomicina se produce principalmente por vía renal, lo que hace que las alteraciones en la función renal tengan un impacto directo sobre su aclaramiento y sus concentraciones plasmáticas. Por este motivo, la dosificación de vancomicina requiere especial precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los que existe un mayor riesgo de acumulación del fármaco y de toxicidad. Estas características convierten a la vancomicina en un antibiótico especialmente representativo de los desafíos asociados a la dosificación individualizada en poblaciones especiales.

En conjunto, la importancia clínica de la vancomicina, su uso extendido en el ámbito hospitalario y la complejidad de su manejo terapéutico justifican su consideración como un antibiótico de referencia para el estudio de estrategias avanzadas de optimización de la dosificación, que serán abordadas en los apartados posteriores del presente trabajo. Un resumen de las propiedades farmacológicas y consideraciones clínicas relevantes para la utilización de vancomicina se muestra en la Tabla 1.

Aspecto	Vancomicina
Familia	Glucopéptido
Espectro	Gram positivos
Uso principal	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
Mecanismo de acción	Inhibición de la síntesis de la pared celular
Eliminación	Renal
Margen terapéutico	Estrecho
Riesgos principales	Nefrotoxicidad
Necesidad de monitorización	Alta
Dificultad de dosificación	Elevada en IRC

Tabla 1. Características farmacológicas principales de la vancomicina, incluyendo su mecanismo de acción, perfil farmacocinético y aspectos relevantes para la dosificación en pacientes con insuficiencia renal crónica.

1.2. Insuficiencia renal crónica

En farmacología clínica, se consideran poblaciones especiales aquellos grupos de pacientes en los que los esquemas posológicos estándar no resultan adecuados debido a alteraciones fisiológicas o patológicas que modifican la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos. Entre estas poblaciones se incluyen, entre otras, los pacientes pediátricos, geriátricos, embarazadas, pacientes críticos y aquellos con insuficiencia renal o hepática (7).

La insuficiencia renal crónica se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón mantenidas durante más de tres meses, con implicaciones significativas para la eliminación de numerosos fármacos. En estos pacientes, se producen cambios relevantes en la unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución y los mecanismos de aclaramiento renal y no renal, lo que puede dar lugar a acumulación del fármaco y aumento del riesgo de toxicidad (7–9). En el caso de los antibióticos, estas alteraciones adquieren especial relevancia debido a su uso frecuente y, en muchos casos, a su estrecho margen terapéutico. La dificultad para predecir exposiciones adecuadas en pacientes con insuficiencia renal pone de manifiesto la necesidad de estrategias de dosificación individualizada que permitan garantizar la eficacia terapéutica minimizando los efectos adversos (7).

La clasificación de la enfermedad renal crónica se basa fundamentalmente en el filtrado glomerular estimado (FGe), parámetro ampliamente utilizado para evaluar la función renal y guiar el ajuste posológico de numerosos fármacos, incluidos los antibióticos. La Figura 2 muestra de forma esquemática la relación entre los valores de FGe y los distintos estadios de función renal.

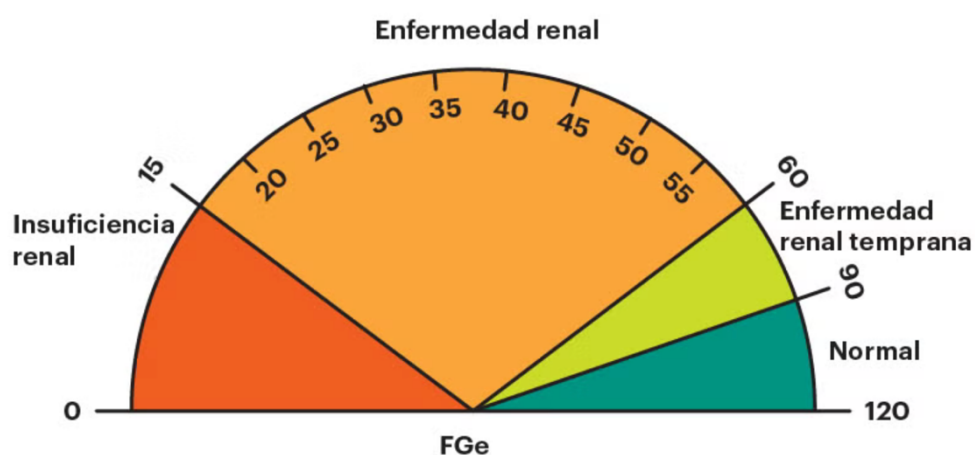


Figura 2. Clasificación de la función renal según el filtrado glomerular estimado (FGe). La disminución progresiva del FGe se asocia a un mayor riesgo de acumulación de fármacos eliminados por vía renal, lo que hace necesario el ajuste posológico de numerosos antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica.

Fuente: Adaptado de KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (9).

Además de la reducción del filtrado glomerular, la enfermedad renal crónica se asocia a modificaciones complejas en la fisiología del paciente que pueden alterar de forma significativa la farmacocinética de los medicamentos. Entre ellas se incluyen cambios en la secreción tubular, alteraciones en la reabsorción renal y modificaciones en el metabolismo hepático secundarias a la uremia. Asimismo, la acumulación de toxinas urémicas puede interferir con la unión de los fármacos a proteínas plasmáticas, aumentando la fracción libre y, por tanto, su actividad farmacológica y potencial toxicidad (7,8).

Desde el punto de vista clínico, las infecciones representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica, lo que conlleva un uso frecuente de antibióticos en esta población.

La insuficiencia renal crónica se asocia a importantes modificaciones fisiopatológicas que condicionan la farmacocinética de numerosos medicamentos, especialmente aquellos eliminados predominantemente por vía renal. La progresiva disminución del filtrado glomerular puede favorecer la acumulación de fármacos y metabolitos activos, incrementando el riesgo de toxicidad si no se realizan ajustes posológicos adecuados. Además, las alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución y los mecanismos de eliminación renal y extrarrenal contribuyen a una mayor variabilidad en la exposición farmacológica. Estas características convierten a los pacientes con insuficiencia renal crónica en una población

especialmente compleja desde el punto de vista farmacoterapéutico, requiriendo una adecuada evaluación de la función renal para la correcta prescripción de tratamientos antibióticos (7–9,13).

Determinados grupos de antibióticos presentan un riesgo especialmente elevado de acumulación en presencia de disfunción renal, entre ellos los aminoglucósidos, los β -lactámicos, las fluoroquinolonas y los glicopéptidos. La magnitud del ajuste necesario depende no solo del grado de deterioro de la función renal, sino también de factores adicionales como la edad, el estado hemodinámico, la presencia de terapias de reemplazo renal y la gravedad de la infección. Esta elevada variabilidad interindividual dificulta la aplicación de esquemas posológicos estandarizados y refuerza la necesidad de herramientas de dosificación más precisas y adaptativas (7,9).

En conjunto, la complejidad farmacocinética asociada a la insuficiencia renal crónica convierte a estos pacientes en una población especialmente vulnerable a problemas de infra o sobredosificación antibiótica. Por ello, la optimización de los regímenes posológicos mediante estrategias individualizadas y herramientas avanzadas de apoyo a la decisión clínica se considera una prioridad para mejorar la seguridad y la eficacia del tratamiento antiinfeccioso en este grupo de pacientes.

1.3. Individualización terapéutica y nuevas estrategias de dosificación

En conjunto, la creciente complejidad del manejo farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica ha puesto de manifiesto las limitaciones de los enfoques tradicionales de ajuste posológico basados exclusivamente en estimaciones de la función renal. La elevada variabilidad interindividual, junto con la dificultad para integrar simultáneamente múltiples factores clínicos y farmacocinéticos en la práctica asistencial, convierte la optimización de la dosificación antibiótica en un desafío relevante.

En este contexto, surge la necesidad de desarrollar estrategias más precisas que permitan mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento. En los últimos años, se han propuesto enfoques orientados a la individualización terapéutica, entre los que destacan los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos y la dosificación de precisión informada por modelos (model-informed precision dosing, MIPD), que permiten integrar datos clínicos individuales para optimizar los regímenes posológicos.

Asimismo, el desarrollo de herramientas computacionales más avanzadas, incluyendo aquellas basadas en inteligencia artificial, podría contribuir en el futuro a mejorar la capacidad predictiva y la toma de decisiones clínicas en este ámbito.

Todo ello pone de manifiesto la necesidad de continuar avanzando hacia estrategias de dosificación más precisas y adaptadas a las características individuales del paciente, especialmente en poblaciones complejas como los pacientes con insuficiencia renal crónica.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar las dificultades del ajuste posológico de antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica y las estrategias actuales para optimizar su individualización terapéutica.

Objetivos específicos

Objetivo específico 1: Describir las características fisiopatológicas y clínicas de la enfermedad renal crónica que dificultan el ajuste de la dosificación antibiótica.

Objetivo específico 2: Evaluar las limitaciones de las estrategias actuales de ajuste posológico basadas en la estimación de la función renal.

Objetivo específico 3: Analizar el papel de los modelos farmacocinéticos avanzados y otras herramientas emergentes en la optimización de la dosificación antibiótica en pacientes con insuficiencia renal.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica narrativa orientada a analizar la optimización de la dosificación antibiótica en pacientes con insuficiencia renal crónica y el potencial papel de las herramientas basadas en inteligencia artificial en la individualización terapéutica.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos biomédicas PubMed, Scopus y Web of Science, debido a su amplia cobertura de literatura científica en farmacología clínica, nefrología y aplicaciones de inteligencia artificial en salud.

La búsqueda inicial realizada en la base de datos PubMed mediante los términos “chronic kidney disease” AND “antibiotic dosing” identificó un total de 631 artículos. Posteriormente, se aplicaron filtros de selección que incluyeron estudios publicados en los últimos 10 años, realizados en humanos y disponibles en idioma inglés o español, reduciendo el número de artículos potencialmente relevantes a 174.

Se incluyeron artículos originales y revisiones centradas en la optimización de la dosificación antibiótica en pacientes adultos con enfermedad renal crónica o sometidos a terapias de reemplazo renal, así como estudios relacionados con modelos farmacocinéticos, farmacodinámicos y estrategias de dosificación individualizada. Se excluyeron estudios realizados exclusivamente en población pediátrica, casos clínicos aislados, artículos no relacionados con la dosificación antibiótica o aquellos centrados en patologías no vinculadas con la insuficiencia renal.

Tras la aplicación de los filtros, los artículos obtenidos fueron evaluados mediante la revisión de títulos y resúmenes para determinar su relevancia respecto al objetivo del estudio. Posteriormente, se realizó una lectura completa de los textos potencialmente elegibles, seleccionándose finalmente

los estudios que abordaban específicamente el ajuste posológico antibiótico en pacientes con enfermedad renal crónica.

La misma estrategia de búsqueda fue aplicada en las bases de datos Scopus y Web of Science, adaptando los términos de búsqueda a la sintaxis específica de cada plataforma.

En la base de datos Scopus, la estrategia de búsqueda mediante los términos (“chronic kidney disease” OR CKD OR “renal insufficiency”) AND (“antibiotic dosing”) identificó inicialmente 1.208 registros. Tras la aplicación de filtros de selección que incluyeron estudios publicados entre 2016 y 2026, realizados en humanos y disponibles en inglés o español, se obtuvieron 312 artículos potencialmente relevantes, que posteriormente fueron evaluados mediante cribado por título y resumen.

Asimismo, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Web of Science (WoS) con el objetivo de identificar estudios relacionados con el ajuste posológico de antibióticos en pacientes con enfermedad renal crónica. La estrategia de búsqueda empleada fue: (“chronic kidney disease” OR CKD OR “renal insufficiency”) AND (“antibiotic dosing” OR “dose adjustment” OR “drug dosing”). Se aplicaron filtros de selección que incluyeron artículos publicados entre 2016 y 2026, idiomas inglés y español, y tipo de documento artículo original o revisión. Asimismo, se limitaron los resultados a las áreas de investigación Pharmacology & Pharmacy, Urology & Nephrology, Health Care Sciences & Services, Research & Experimental Medicine y Medical Laboratory Technology. La búsqueda inicial identificó 456 registros, que posteriormente fueron evaluados mediante revisión de títulos y resúmenes.

En total, se identificaron 942 registros a partir de las tres bases de datos (PubMed n = 174; Scopus n = 312; Web of Science n = 456). Tras la eliminación de 540 registros duplicados, se obtuvieron 402 artículos únicos para el proceso de cribado. Posteriormente, se realizó una revisión de títulos

y resúmenes, excluyéndose 382 estudios por no cumplir los criterios de inclusión o no estar relacionados con el objetivo de la revisión. Como resultado, 20 artículos fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Finalmente, tras la lectura completa, se mantuvieron los 20 artículos.

El proceso de selección de estudios se resume en el diagrama de flujo PRISMA.

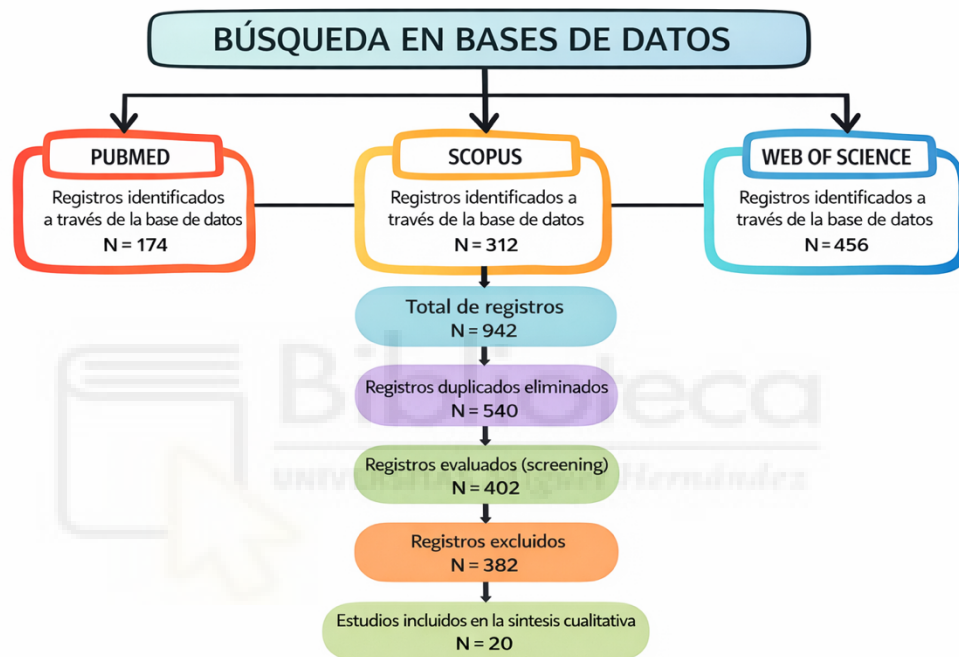


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática se presenta en la Figura 3, siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA. Inicialmente, se identificaron un total de 942 registros a través de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Tras la eliminación de 540 duplicados, se evaluaron 402 registros por título y resumen, de los cuales 382 fueron excluidos. Llegando a 20 finalmente.

4. RESULTADOS

Tabla 2. Características principales de los estudios incluidos en la revisión

Autor principal	Título del artículo	Revista	Año	Referencia
Vilay AM	Antibiotic Dosing in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: A Focus on Contemporary Challenges	Adv Chronic Kidney Dis	2019	(7)
Hayat M	Pattern, frequency and factors associated with inappropriate high dosing in chronic kidney disease patients	BMC Nephrol	2023	(14)
Zhu JXG	Nephrology comanagement and the quality of antibiotic prescribing in CKD	Nephrol Dial Transplant	2019	(15)
Sorli L	Colistin Use in Patients with Chronic Kidney Disease: Are We Underdosing Patients?	Molecules	2019	(16)
Crass RL	Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun?	Clin Infect Dis	2019	(17)
El Nekidy WS	Practical considerations for vancomycin	Clin Nephrol	2022	(18)

	dosing in hemodialysis patients			
Lam E	Vancomycin in peritoneal dialysis: Clinical pharmacology considerations	Perit Dial Int	2020	(19)
Zbib F	Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Cefotaxime in Patients with Impaired Renal Function	Clin Pharmacokinet	2025	(20)
Chahine B	Antibiotic dosing adjustments in hospitalized CKD patients	Int Urol Nephrol	2022	(13)
Li W	PBPK modelling to optimize dosing regimen of biapenem	J Antimicrob Chemother	2026	(21)
Sungsana W	Discordance rate of antibiotic dosing among critically ill patients	J Appl Pharm Sci	2026	(22)
Mikami R	Temporal effects of errors in estimating kidney function on drug dosing	Br J Clin Pharmacol	2026	(23)
Bezie G	Renal drug dosing practices and clinical outcomes in CKD patients	BMC Nephrol	2025	(24)

Martin J	Vancomycin Dosing in Patients on Intermittent Hemodialysis	Clin Ther	2025	(25)
Valladares-Restrepo LF	Use of antibiotics in CKD: real-world evidence	Expert Opin Drug Saf	2024	(26)
Castel-Branco MM	Discrepancies among equations to estimate GFR for drug dosing	Int J Clin Pharm	2024	(27)
Hamzaei Z	Inappropriate prescribing in kidney disease: a rapid review	Basic Clin Pharmacol Toxicol	2024	(28)
Khanal A	Comparison of equations for dosing in renal impairment	Nephrology	2017	(29)
Singh S	Medication safety in chronic kidney disease	Curr Opin Nephrol Hypertens	2023	(30)
Affan A	Learning Enabled Control for Optimal EPO Dosage in Virtual CKD Patients: Case of Bleeding and Missing Dosage	Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)	2024	(31)

Tras el proceso de selección descrito previamente, se incluyeron un total de 20 estudios que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Las características principales de los artículos seleccionados se resumen en la Tabla 2. Los estudios incluidos presentan una heterogeneidad en cuanto al diseño, predominando revisiones narrativas, estudios observacionales retrospectivos y modelos farmacocinéticos.

En conjunto, abarcan diferentes contextos clínicos, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en distintos estadios, pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, así como población críticamente enferma. En relación con la temática principal, la mayoría de los trabajos se centran en la adecuación de la dosificación antibiótica en pacientes con función renal alterada, destacando problemas tanto de sobredosificación como de infradosificación. Diversos estudios evidencian una elevada frecuencia de prescripción inapropiada, especialmente cuando no se ajustan las dosis en función del filtrado glomerular o se utilizan estimaciones inexactas de la función renal.

Asimismo, varios artículos abordan el impacto clínico de estos errores de dosificación, señalando su asociación con un aumento del riesgo de toxicidad, fracaso terapéutico y peores resultados clínicos. En este sentido, se pone de manifiesto la relevancia de una correcta individualización del tratamiento antibiótico en pacientes con ERC. Por otro lado, algunos estudios se centran en antibióticos específicos, como la vancomicina, la colistina o cefalosporinas, analizando sus particularidades farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia renal y en terapias de sustitución renal.

También se incluyen trabajos basados en modelos farmacocinéticos fisiológicos (PBPK) que proponen estrategias para optimizar los regímenes de dosificación en poblaciones especiales.

Finalmente, varios artículos destacan la importancia de mejorar las estrategias de ajuste de dosis mediante herramientas como ecuaciones de estimación del filtrado glomerular más precisas, guías clínicas (como KDIGO) y programas de optimización del uso de antimicrobianos, con el objetivo de mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento.

5. DISCUSIÓN

5.1. Características de la enfermedad renal crónica que dificultan la pauta farmacológica

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un escenario clínico especialmente complejo para la individualización del tratamiento farmacológico, debido a la profunda alteración de los procesos farmacocinéticos y a la elevada heterogeneidad de los pacientes. A medida que la enfermedad progresa a estadios más avanzados (estadios 4–5), la disminución del filtrado glomerular condiciona una reducción significativa en la eliminación de fármacos de excreción renal, lo que incrementa el riesgo de acumulación y toxicidad. En este contexto, la necesidad de ajustar la dosis se vuelve crítica, aunque también más difícil de precisar debido a la variabilidad interindividual y a la coexistencia de múltiples comorbilidades (7-9).

Además del estadio de la ERC, la presencia o ausencia de terapia renal sustitutiva introduce un nivel adicional de complejidad. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la eliminación de antibióticos depende de factores como la duración de la sesión, el tipo de membrana dializante, el flujo sanguíneo y el momento de administración del fármaco respecto a la diálisis. En la diálisis peritoneal, la variabilidad viene determinada por el tiempo de permanencia del dializado, la permeabilidad de la membrana peritoneal y la función renal residual. Por ello, los esquemas posológicos estandarizados pueden resultar insuficientes, especialmente en antibióticos con estrecho margen terapéutico o elevada dependencia de la eliminación renal, como la vancomicina (18,19,25).

Otro aspecto fundamental es que la función renal no siempre se mantiene estable. Aunque la ERC se define como una alteración crónica, en la práctica clínica hospitalaria es frecuente que estos pacientes presenten episodios recurrentes de deterioro renal agudo, especialmente durante infecciones graves. Crass et al. observaron que el 17,5% de los pacientes ingresados por infecciones presentaban lesión renal aguda al ingreso, con mayor frecuencia en neumonía y

en infecciones urinarias. Sin embargo, más del 50% de estos episodios se resolvían durante las primeras 48 horas, lo que pone de manifiesto la naturaleza dinámica y potencialmente reversible de la función renal en este contexto (17).

Esta variabilidad se representa en la Figura 4, donde se observa la evolución de la creatinina sérica durante los primeros días de hospitalización. La figura permite diferenciar entre la evolución global de los pacientes, los pacientes con lesión renal aguda al ingreso, aquellos con lesión renal aguda transitoria y aquellos con deterioro renal persistente. Esta distinción es clínicamente relevante, ya que una reducción precoz de la dosis basada en una estimación puntual de la función renal puede resultar excesiva si la función renal se recupera rápidamente, favoreciendo la infradosificación durante fases críticas del tratamiento antibiótico (17).

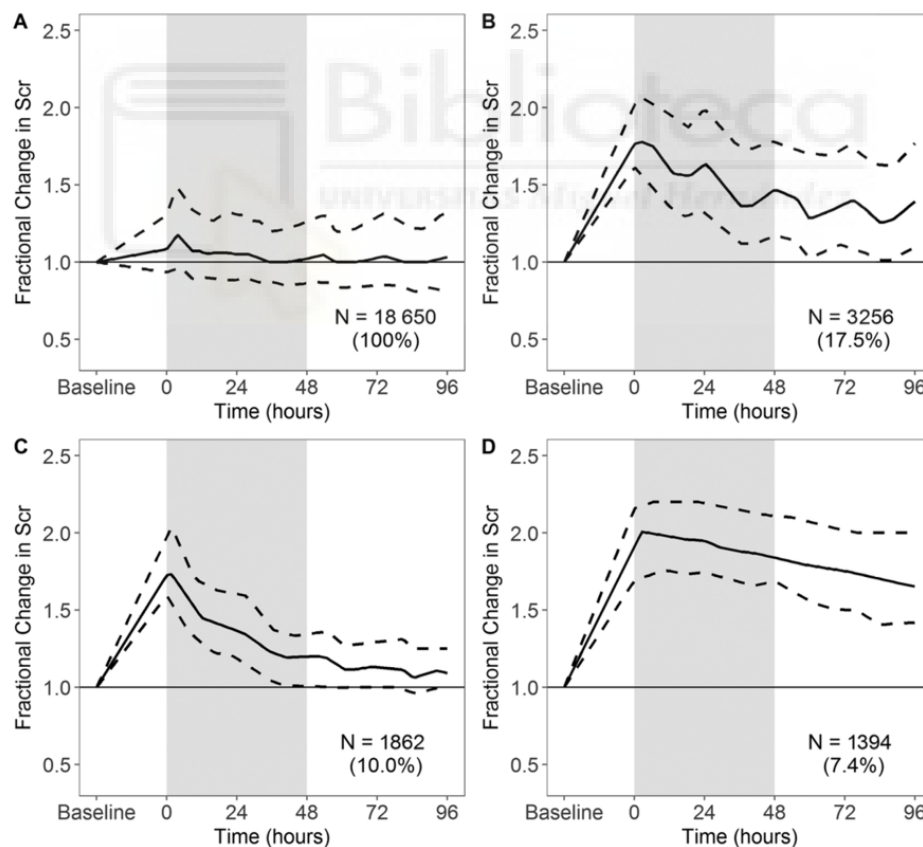


Figura 4. Evolución de la creatinina sérica en pacientes con infecciones durante los primeros días de hospitalización (adaptado de Crass et al. (17))

(A) Población total incluida en el estudio.

- (B) Pacientes que presentaban lesión renal aguda (AKI) al ingreso.
- (C) Pacientes con lesión renal aguda transitoria y recuperación de la función renal en las primeras 48 horas.
- (D) Pacientes con lesión renal aguda persistente, sin recuperación temprana de la función renal.

La línea continua representa la media de cambio en creatinina sérica respecto al valor basal, mientras que las líneas discontinuas indican los intervalos de variabilidad. La zona sombreada corresponde al periodo inicial de hospitalización en el que se producen los mayores cambios en la función renal.

La complejidad clínica de la ERC se traduce en una elevada frecuencia de errores de dosificación. Valladares-Restrepo et al. evidenciaron que el 30,4% de los antibióticos prescritos en pacientes con enfermedad renal no se ajustaban adecuadamente a su función renal, con mayor riesgo en pacientes con ERC avanzada y en aquellos tratados con antibióticos de eliminación renal predominante, como glicopéptidos y carbapenémicos (26). De forma similar, Zhu et al. observaron que aproximadamente dos tercios de las prescripciones antibióticas en pacientes con ERC en estadios 4–5 eran inapropiadas, lo que refleja la especial vulnerabilidad de este grupo (15).

Estas dificultades no solo afectan a la adecuación de la prescripción, sino también a los resultados clínicos. Bezie et al. mostraron que más de un tercio de los pacientes con enfermedad renal hospitalizados presentaban resultados desfavorables, incluyendo complicaciones, necesidad de diálisis o fallecimiento. Además, la ausencia de ajuste posológico se asoció de forma significativa con peores resultados clínicos (24). Por tanto, los errores de dosificación no constituyen un problema meramente teórico, sino una realidad con consecuencias clínicas relevantes.

En la tabla 3 se presentan las principales consecuencias clínicas asociadas a dosis inapropiadas de antibióticos en pacientes con ERC.

Estudio	Hallazgo principal	Implicación clínica
Valladares-Restrepo et al. (26)	30,4% de antibióticos no ajustados a la función renal; mayor riesgo de ERC avanzada, glicopéptidos y carbapenémicos	Mayor riesgo de acumulación y toxicidad
Bezie et al. (24)	Más de un tercio de pacientes con resultados desfavorables; ausencia de ajuste asociada a peores resultados clínicos (AOR=10,15)	Complicaciones, necesidad de diálisis o muerte
Singh et al. (30)	La seguridad farmacológica en ERC depende de una adecuada individualización de dosis	Prevención de toxicidad y eventos adversos
Crass et al. (17)	Los protocolos basados en ERC estable pueden fallar en situaciones dinámicas como lesión renal aguda	Riesgo de exposición subóptima en fases críticas
Zhu et al. (15)	Aproximadamente dos tercios de prescripciones antibióticas inapropiadas en ERC 4-5	Brechas entre recomendaciones y práctica clínica

Tabla 3. Principales consecuencias clínicas y factores asociados a la dosificación antibiótica inapropiada en enfermedad renal crónica.

5.2. Limitaciones de la forma actual de ajustar la dosis

El ajuste posológico de antibióticos en pacientes con ERC se basa principalmente en la estimación de la función renal. En la práctica clínica, esta estimación se realiza mediante ecuaciones como Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI o BIS1, a partir de las cuales se establecen recomendaciones de reducción de dosis o ampliación del intervalo de administración. Aunque este enfoque permite orientar la prescripción, presenta limitaciones importantes, ya que las distintas ecuaciones pueden ofrecer resultados diferentes en un mismo paciente y no siempre reflejan con precisión la situación clínica real (9,17,27,29).

La elección de una ecuación u otra puede modificar la clasificación del paciente dentro de una categoría de función renal y, por tanto, condicionar decisiones terapéuticas distintas. Castel-Branco et al. analizaron la concordancia entre Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI y BIS1, observando diferencias clínicamente relevantes entre ellas. En algunos casos, la variabilidad entre métodos alcanzó diferencias cercanas a ± 40 mL/min en la estimación del filtrado glomerular, lo que implica que un mismo paciente podría recibir recomendaciones posológicas diferentes según la fórmula empleada (27).

Estas discrepancias son especialmente relevantes en poblaciones con características fisiológicas complejas, como pacientes ancianos, críticos o con baja masa muscular. Dado que muchas ecuaciones se basan en la creatinina sérica, cualquier alteración en la producción de creatinina puede conducir a una estimación imprecisa de la función renal. En consecuencia, la dosis calculada puede ser insuficiente, con riesgo de fracaso terapéutico, o excesiva, con riesgo de acumulación y toxicidad.

	Bias	Error (%)	Limit of agreement		Regression		x when y=0	
			Upper	Lower	R square	Equation	x	95% CI
CG(a) and CG(n)	2.52	43.83	17.41	-12.37	0.222	$y = 0.16x - 8.39$	51	[42: 63]
CG_IBW(a) and CG_IBW(n)	1.49	42.29	12.70	-9.72	0.034	$y = 0.07x - 1.99$	30	[13: 57]
MDRD(a) and MDRD(n)	2.21	43.08	18.12	-13.69	0.074	$y = 0.10x - 5.33$	51	[34: 76]
CKD-EPI(a) and CKD-EPI(n)	2.34	42.53	18.55	-13.87	0.100	$y = 0.13x + 7.70$	58	[41: 79]
BIS1(a) and BIS1(n)	1.94	42.56	15.38	-11.50	0.095	$y = 0.13x - 6.14$	47	[33: 66]

Tabla 5. Comparación entre distintas ecuaciones de estimación del filtrado glomerular y variabilidad obtenida según el método utilizado (adaptado de Castel-Branco et al. (27)).

A estas diferencias entre ecuaciones se suma el problema de utilizar estimaciones estáticas en pacientes clínicamente inestables. En contextos de infección aguda, sepsis o ingreso hospitalario, la función renal puede modificarse rápidamente en cuestión de horas o días. Mikami et al. observaron discrepancias relevantes entre las ecuaciones basadas en creatinina y el aclaramiento de creatinina medido directamente, con errores frecuentes en la clasificación de las categorías de dosificación. Los autores describieron una tendencia inicial a infraestimar la función renal, lo que podría favorecer reducciones excesivas de dosis e infradosificación, seguida posteriormente de una posible sobreestimación, con aumento del riesgo de acumulación farmacológica (23).

La magnitud del problema queda reflejada en varios estudios incluidos en esta revisión. Hayat et al. observaron que el 34,5% de los fármacos prescritos en pacientes con ERC no dializados requerían ajuste posológico y que más de la mitad no se ajustaron correctamente. Dentro de los grupos farmacológicos analizados, los antibióticos presentaron la mayor proporción de dosificación inapropiada, alcanzando el 79,1% de las prescripciones no ajustadas (14). Chahine et al. también evidenciaron que el 51,6% de los pacientes hospitalizados con ERC recibían antibioterapia sin un ajuste adecuado a su función renal (13).

Estudio	% dosificación inapropiada
Hayat et al.	 79%
Zhu et al.	 66%
Chahine et al.	 51,6%
Valladares et al.	 30,4%

Tabla 4. Frecuencia de dosificación antibiótica inapropiada en pacientes con enfermedad renal crónica según estudios seleccionados. La tabla resume los porcentajes de prescripción antibiótica no ajustada o inapropiada descritos en distintos estudios incluidos en la revisión (13,14,15,26).

Estos datos evidencian una brecha importante entre las recomendaciones teóricas y su aplicación en la práctica clínica. Aunque las guías proporcionan pautas generales de ajuste, su implementación depende de la correcta estimación de la función renal, de la actualización frecuente de dicha estimación y de la interpretación clínica del contexto del paciente. Por ello, el problema no se limita a la existencia de guías, sino también a las limitaciones de las herramientas utilizadas para aplicarlas.

Para integrar los aspectos descritos previamente, la Figura 5 resume de forma esquemática cómo las limitaciones en la estimación de la función renal pueden traducirse en errores de clasificación posológica y, finalmente, en consecuencias clínicas relevantes.

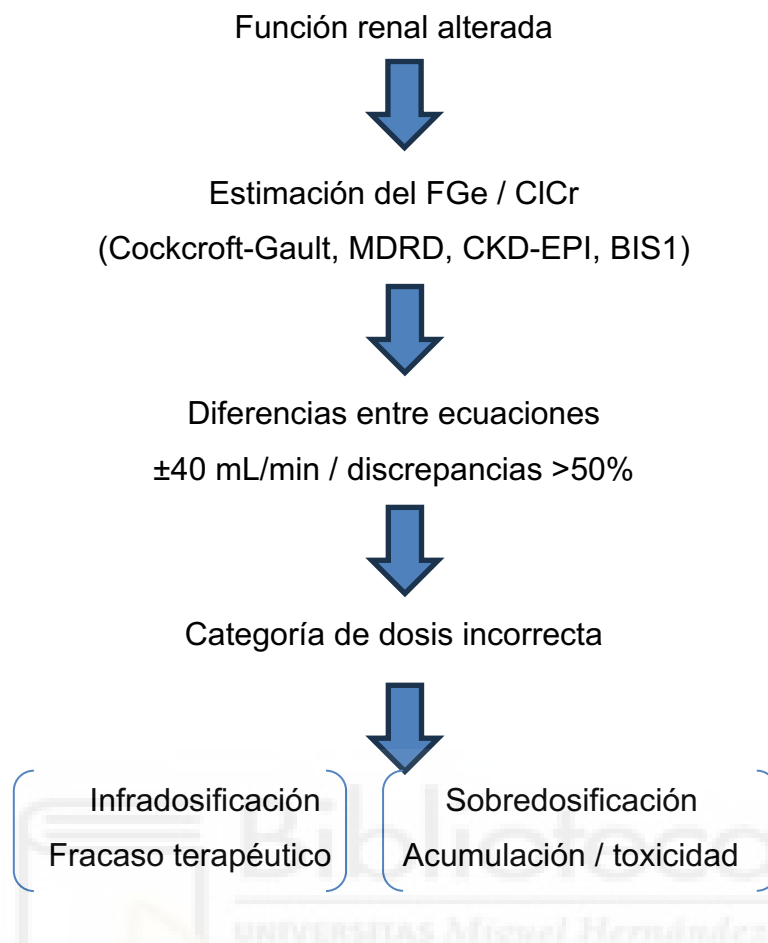


Figura 5. Relación entre la estimación de la función renal, la clasificación posológica y las posibles consecuencias clínicas. Esquema elaborado a partir de los hallazgos descritos por Castel-Branco et al., Mikami et al. y Khanal et al. (23,27,29).

En conjunto, las estrategias tradicionales de ajuste posológico basadas exclusivamente en ecuaciones generales resultan insuficientes para abordar la complejidad de los pacientes con ERC. La variabilidad entre métodos, la inestabilidad de la función renal y la influencia de factores como la edad, la masa muscular, la gravedad clínica o la terapia renal sustitutiva limitan la precisión de las recomendaciones posológicas convencionales.

5.3. Recomendaciones para una mejor pauta posológica

Las limitaciones descritas justifican la necesidad de avanzar hacia estrategias de dosificación más individualizadas, dinámicas y adaptadas a la evolución clínica del paciente. En pacientes con ERC, el ajuste antibiótico no debería basarse únicamente en una estimación aislada del filtrado glomerular, sino en una valoración integral que incluya el estadio de la enfermedad, la evolución reciente de la función renal, el tipo de infección, el antibiótico utilizado, el margen terapéutico del fármaco y la presencia de terapia renal sustitutiva.

Una de las principales herramientas para mejorar la precisión del tratamiento es la monitorización terapéutica de fármacos. Esta estrategia resulta especialmente útil en antibióticos con estrecho margen terapéutico, como la vancomicina, donde pequeñas variaciones en la exposición plasmática pueden traducirse en toxicidad o fracaso terapéutico. La medición seriada de concentraciones plasmáticas permite ajustar la dosis de forma individualizada y resulta particularmente relevante en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, en los que la eliminación del fármaco puede ser muy variable (12,18,19,25).

Además de la monitorización terapéutica, los modelos farmacocinéticos fisiológicamente basados, conocidos como PBPK, representan una herramienta prometedora para optimizar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Estos modelos permiten integrar variables fisiológicas y patológicas, como la disminución del filtrado glomerular, los cambios en el flujo sanguíneo renal o las alteraciones en los mecanismos de eliminación farmacológica. De este modo, pueden predecir la exposición plasmática de un antibiótico en distintos escenarios clínicos y facilitar la selección de pautas más seguras y eficaces (20,21).

En el caso del biapenem, Li et al. desarrollaron un modelo PBPK para simular la farmacocinética del fármaco en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Los autores observaron un aumento progresivo de la exposición

plasmática conforme disminuía la función renal, por lo que propusieron reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave y terminal, con el objetivo de mantener exposiciones comparables a las observadas en individuos con función renal normal (21).

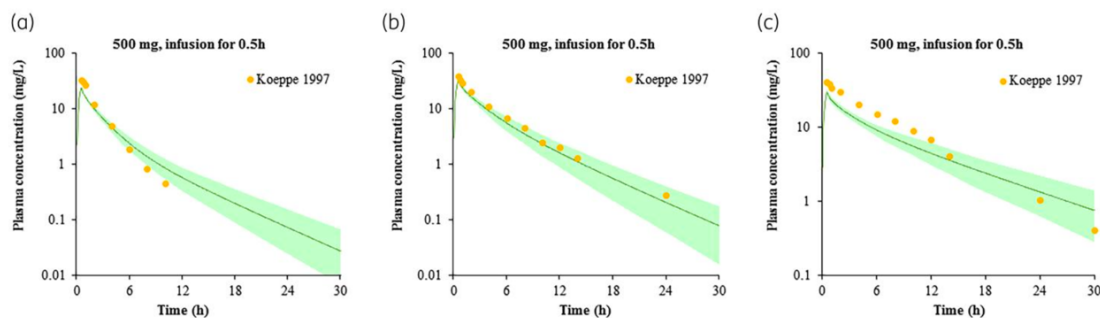


Figura 6. Predicción de las concentraciones plasmáticas de biapenem mediante modelos PBPK en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal. Adaptado de Li et al. (21).

- (a) Pacientes con insuficiencia renal leve.
- (b) Pacientes con insuficiencia renal grave.
- (c) Pacientes con insuficiencia renal terminal.

La línea continua representa las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo PBPK tras la administración intravenosa de 500 mg de biapenem en perfusión durante 0,5 horas, mientras que el área sombreada indica el intervalo de predicción poblacional del 95%. Los puntos amarillos corresponden a los datos observados experimentalmente descritos por Koeppe et al.

La figura muestra cómo el deterioro progresivo de la función renal se asocia a una eliminación más lenta del fármaco y a concentraciones plasmáticas más elevadas y prolongadas en el tiempo, lo que evidencia la necesidad de individualizar el ajuste posológico según el grado de insuficiencia renal.

La integración de modelos PBPK con simulaciones de Monte Carlo permite, además, estimar la probabilidad de alcanzar objetivos farmacocinéticos y

farmacodinámicos específicos, como el porcentaje de tiempo en el que la concentración libre del antibiótico permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (%fT > MIC). Esta aproximación resulta especialmente útil en pacientes críticos o con infecciones graves, en los que una exposición insuficiente puede favorecer el fracaso terapéutico o la selección de resistencias bacterianas (21).

De forma complementaria, las estrategias de model-informed precision dosing y las herramientas basadas en inteligencia artificial podrían contribuir en el futuro a una dosificación todavía más precisa. Estas tecnologías permiten integrar grandes volúmenes de datos clínicos, analíticos y farmacocinéticos, favoreciendo la adaptación dinámica de la dosis según la evolución renal y clínica del paciente. Aunque su aplicación clínica aún requiere validación y estandarización, representan una vía prometedora para reducir errores de dosificación y mejorar la seguridad del tratamiento antibiótico en pacientes con ERC (10,11).

En conjunto, la optimización de la pauta posológica en pacientes con enfermedad renal crónica requiere un enfoque multidimensional. La estimación de la función renal continúa siendo un elemento central, pero debe interpretarse de forma crítica y contextualizada. La monitorización terapéutica, la reevaluación frecuente de la función renal, la consideración de la terapia renal sustitutiva y la incorporación progresiva de modelos farmacocinéticos avanzados pueden mejorar la individualización del tratamiento. Este cambio de enfoque permitiría reducir tanto la infradosificación como la sobredosificación, contribuyendo a una antibioterapia más eficaz y segura en una población especialmente vulnerable.

6. CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica constituye un escenario clínico especialmente complejo para el ajuste posológico antibiótico debido a la elevada variabilidad de la función renal, la presencia de comorbilidades y el impacto de las terapias sustitutivas renales.

Las estrategias tradicionales basadas en ecuaciones de estimación del filtrado glomerular presentan limitaciones importantes, pudiendo generar discrepancias clínicamente relevantes en la dosificación de antibióticos.

Los modelos farmacocinéticos avanzados, como los modelos PBPK, representan una herramienta prometedora para mejorar la individualización terapéutica y optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico en pacientes con insuficiencia renal.

La optimización de la dosificación antibiótica en pacientes con enfermedad renal crónica requiere un enfoque individualizado que combine la valoración clínica, la monitorización terapéutica y el desarrollo de herramientas predictivas más precisas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1080–1090.
2. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -lactamase inhibitors. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025247.
3. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(1):35–48.
4. Van Bambeke F, et al. Glycopeptide antibiotics. *Drugs*. 2004;64(9):913–936.
5. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44–56.
6. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–444.
7. Vilay AM. Antibiotic dosing in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(5):695–705.
8. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):190–197.
9. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
10. Poweleit EA, Vinks AA, Mizuno T. Artificial intelligence and machine learning approaches to facilitate therapeutic drug management and model-informed precision dosing. *Ther Drug Monit*. 2023;45(2):145–156.
11. Ribba B, Dudal S, Lavé T, Peck RW. Model-informed artificial intelligence: reinforcement learning for precision dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(4):853–857.
12. Tsutsuura M, et al. The monitoring of vancomycin. *BMC Infect Dis*. 2021;21:153.
13. Chahine B. Antibiotic dosing adjustments in hospitalized patients with chronic kidney disease: a retrospective chart review. *Int Urol Nephrol*. 2022;54:157-163.

14. Hayat M, et al. Pattern, frequency and factors associated with inappropriate high dosing in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2023.
15. Zhu JXG, et al. Nephrology comanagement and the quality of antibiotic prescribing in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019.
16. Sorli L, et al. Colistin use in patients with chronic kidney disease: are we underdosing patients? *Molecules.* 2019;24(7):1238.
17. Crass RL, et al. Renal dosing of antibiotics: are we jumping the gun? *Clin Infect Dis.* 2019;68(9):1596–1602.
18. El Nekidy WS, et al. Practical considerations for vancomycin dosing in hemodialysis patients: perspectives from the nephrology stewardship pharmacist. *Clin Nephrol.* 2022.
19. Lam E, et al. Vancomycin in peritoneal dialysis: clinical pharmacology considerations. *Perit Dial Int.* 2020.
20. Zbib F, et al. Physiologically based pharmacokinetic model of cefotaxime in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet.* 2025.
21. Li W, et al. PBPK modelling to optimize dosing regimen of biapenem in patients with renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 2026.
22. Sungwana W, et al. Discordance rate of antibiotic dosing among critically ill patients. *J Appl Pharm Sci.* 2026.
23. Mikami R, et al. Temporal effects of errors in estimating kidney function on drug dosing. *Br J Clin Pharmacol.* 2026.
24. Bezie G, et al. Renal drug dosing practices and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2025.
25. Martin J, et al. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Clin Ther.* 2025.
26. Valladares-Restrepo LF, et al. Use of antibiotics in chronic kidney disease: real-world evidence. *Expert Opin Drug Saf.* 2024.
27. Castel-Branco MM, et al. Discrepancies among equations to estimate glomerular filtration rate for drug dosing decision making. *Int J Clin Pharm.* 2024.

28. Hamzaei Z, et al. Inappropriate prescribing in kidney disease: a rapid review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024.
29. Khanal A, et al. Comparison of equations for dosing of medications in renal impairment. *Nephrology*. 2017.
30. Singh S, et al. Medication safety in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023.
31. Affan A, Inanc T. Learning enabled control for optimal EPO dosage in virtual CKD patients: case of bleeding and missing dosage. *Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2024.

