

Consideraciones analgésicas del dolor agudo en el sujeto con enfermedad renal

Dr. Carlos J Monroy-Álvarez,* Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,** Dra. Ana L Garduño-López,***
Grupo de Apoyo Avanzado en Dolor Agudo (AADA)

- * División de Anestesiología y Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.
** Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México.
*** Departamento de Anestesiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez
Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición «Salvador Zubirán».
Av. Vasco de Quiroga Núm. 15,
Col. Sección XVI, 14000,
Del. Tlalpan, Ciudad de México.
Tel.: (+52-55) 54870900, ext. 5011
E-mail: alfredocov@yahoo.com
Página web: www.covarrubias-gomez.org

Recibido para publicación: 11-01-2016

Aceptado para publicación: 25-03-2016

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La insuficiencia renal crónica es una enfermedad progresiva que se ha convertido en un problema de salud pública. Su prevalencia aumenta conforme avanza la edad. En México la prevalencia de enfermedad renal asociada a diabetes mellitus y otras enfermedades va en aumento. Un porcentaje de estos pacientes es sometido a algún procedimiento quirúrgico y requerirá de manejo del dolor secundario a tal evento. Consecuentemente es conveniente identificar las eventualidades farmacológicas que ocurren en esta población y que modifican la acción de los medicamentos analgésicos o de los adyuvantes analgésicos.

Palabras clave: Insuficiencia renal, dolor agudo, dolor postoperatorio, manejo del dolor, enfermedad renal.

SUMMARY

Chronic kidney disease is nowadays considered as a major health issue. Its prevalence increases with age. The prevalence of chronic kidney disease in Mexico has increase during the last decades due the increase in the number of subjects with diabetes mellitus and other chronic degenerative diseases. A percentage of these individuals will eventually undergo to a surgical procedure and they may need analgesic relief from the resultant acute postoperative pain. Therefore it is important for the clinician to identify the pharmacological issues related to the dysfunction of normal kidney physiology and the impact of these changes in the action of analgesic drugs.

Key words: Chronic renal disease, acute pain, acute postoperative pain, acute pain management, kidney disease.

Sobre el Grupo de Apoyo Avanzado en Dolor Agudo (AADA)

El Grupo de Apoyo Avanzado en Dolor Agudo (AADA) está compuesto por médicos de diferentes áreas, instituciones, y regiones del país con el objetivo común de promover la educación médica continua en materia de dolor agudo. La totalidad de los integrantes del Grupo AADA son socios activos de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) sin que esto represente que son voceros o que representan los

intereses de dicha agrupación gremial. Los miembros de esta agrupación participan activamente en la revisión y búsqueda documental del material que se expone a continuación (Cuadro I).

El contexto de la enfermedad renal

La insuficiencia renal crónica, es una enfermedad progresiva que se ha convertido en un problema de salud pública y que conlleva un amplio espectro de efectos sistémicos que hacen difícil su abordaje diagnóstico y terapéutico. Su prevalencia

Cuadro I. Grupo de Apoyo Avanzado en Dolor Agudo (AADA).

No.	Nombre	Institución	Estado
1	Javier Alvarado Pérez	Instituto Nacional de Rehabilitación	Distrito Federal
2	Pablo Medel Román	Hospital General Regional Núm. 36, IMSS	Puebla
3	María López-Collada Estrada	Centro Estatal de Cancerología	Chihuahua
4	Rodrigo A. Pavón Sánchez	Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 25, IMSS	Yucatán
5	Karla I. Baca Morales	Pensiones Civiles del Estado de Chihuahua (Delegación Ciudad Juárez)	Chihuahua
6	José A. Córdova Domínguez	Hospital «Vida Mejor» ISSSTeCh	Chiapas
7	Orlando Carrillo Torres	Hospital General de México O.D. «Eduardo Liceaga»	Distrito Federal
8	Georgina Velasco Pérez	Instituto Nacional de Pediatría	Distrito Federal
9	Elizabeth Villegas Sotelo	Instituto Nacional de Perinatología	Distrito Federal
10	Jonathan J. Mendoza Reyes	Hospital Ángeles del Pedregal	Distrito Federal
11	Irma B. Suárez García	Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde»	Jalisco
12	Angélica A. Landín Alanís	Hospital General de Zona Núm. 1 de Aguascalientes, IMSS	Aguascalientes
13	Emmanuel Ponce Uscanga	Hospital General de Zona Núm. 33 de Nuevo León, IMSS	Nuevo León
14	Liliana Luna González	Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Tultitlán	Estado de México

Cuadro II. Estadío del daño renal con base en la iniciativa KDOQI propuesta por la NKF.

Estadío KDOQI (TFG < 90 por 3 meses)	Tasa de filtrado glomerular (mL/min/1.73 m ²)	Tipo de daño renal con respecto a la tasa de filtrado glomerular
1	> 90 mL/min	Daño renal estructural con TFG normal
2	60-89 mL/min	Disminución leve de la TFG con daño renal estructural
3	30-59 mL/min	Disminución moderada de la TFG
4	15-29 mL/min	Disminución severa de la TFG
5	< 15 mL/min	Falla renal terminal

aumenta conforme avanza la edad, se estima que la tasa de filtrado glomerular disminuye de 0.75 a 0.9 mL/min anualmente después de los 40 años⁽¹⁾, en la población adulta de Estados Unidos se reporta una prevalencia de enfermedad renal crónica mayor a 13% (más de 25 millones de adultos)⁽²⁾ siendo las causas principales hipertensión y diabetes mellitus⁽³⁾.

La Organización Americana de nombre «*National Kidney Foundation*» estableció una iniciativa para evaluar el daño renal crónico (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, KDOQI por sus siglas en inglés) y define la insuficiencia renal crónica como la presencia de daño renal o la disminución de la tasa de filtrado glomerular por tres o más meses clasificándola en cinco estadios (Cuadro II).

Los dos primeros estadios fundamentan el daño renal tomando como referencia diversos elementos entre los que destacan: (I) la micro- o macroalbuminuria, (II) eritrocituria o anomalías en el ultrasonido renal, (III) por lo general es asintomática, y (IV) utiliza a la tasa de filtrado glomerular (TFG) sólo para diferenciar entre uno y otro estadio (estadio 1: > 90 mL, y estadio 2: de 89 a 60 mL/minuto). Conforme la enfermedad progresa y la función renal se deteriora la severidad de los síntomas se relaciona con la severidad de las anomalías estructurales. Los estadios 3, 4, y 5; se definen























exclusivamente, por la tasa de filtrado glomerular (estadio 3: de 59 a 30 mL/min; estadio 4: de 29 a 15 mL/min, y estadio 5: < 15 mL/min) (Cuadro II)⁽⁴⁾. Recientemente la organización «*Kidney Disease Improving Global Outcomes*» (KDIGO, por sus siglas en inglés); publicó una guía que pretende ser la actualización de la clasificación de KDOQI, en esta guía se toma la albuminuria como elemento para la identificación y pronóstico de la insuficiencia renal crónica (Cuadro III)⁽⁵⁾.

No todos los enfermos presentan deterioro renal crónico (más de tres meses). En el contexto hospitalario un número de enfermos puede desarrollar deterioro renal agudo, a este concepto se le denomina lesión aguda renal (*Acute Kidney Injury*, AKIN por sus siglas en inglés) y se define como deterioro en la función renal en un temporal de 48 horas. Esta complicación se categoriza en: (I) pre-renal, (II) intrínseca, y (III) post-renal. Diversos criterios laboratoriales se utilizan para diferenciar entre tales categorías (Cuadro IV).

Aclaramiento renal de un fármaco y biomarcadores de la función renal residual

Los dos órganos responsables de la eliminación de los fármacos y sus metabolitos son el hígado y el riñón. Dada la

Cuadro III. Guía KDIGO para el pronóstico y riesgo en insuficiencia renal crónica.

	Riesgo bajo	Categorías de albuminuria persistente. Descripción y rango				
	Riesgo moderado					
	Riesgo elevado	A1	A2	A3		
	Riesgo muy elevado	Normal o incremento leve	Incremento moderado	Incremento severo		
		< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol		
TFG-Categorías (mL/min/1.73 m ²) Descripción y rango	G1	Normal	> 90			
	G2	TFG-Disminución leve	60-89			
	G3a	TFG-Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	TFG-Disminución moderada a severa	30-44			
	G4	TFG-Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	< 15			

Cuadro IV. Alteraciones de laboratorio observadas en lesión renal aguda (AKIN).

Tipo de lesión renal aguda	Osmolaridad urinaria	Sodio urinario	Fracción excretada de sodio urinario	BUN/Cr
Pre-renal	> 500	< 10	< 1%	> 20
Intrínseca	< 350	> 20	> 2%	< 15
Post-renal	< 350	> 40	> 4%	> 15

Aunado a estos cambios se observa: (I) un incremento en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.4 μ mol/L), o (II) un incremento porcentual de la creatinina sérica $\geq 50\%$, o (III) una reducción del gasto urinario (menos de < 0.5 mL/kg/h por más de seis horas).

naturaleza liposoluble de los medicamentos éstos no pueden ser excretados por el riñón sin antes ser metabolizados por el hígado. Los que son eliminados completamente por vía renal son muy pocos.

La insuficiencia renal no sólo altera la excreción de los medicamentos también puede llevar a alteraciones en farmacocinética y farmacodinamia (absorción, distribución, transporte, biotransformación). Una tasa de filtración glomerular disminuida puede modificar el efecto de los fármacos en el organismo haciéndolos ineficientes o acumulándolos a niveles tóxicos. Por ello, es necesario un ajuste en la dosis de acuerdo con la función renal residual⁽⁶⁾.

La excreción renal total de un fármaco es una combinación de tres procesos: (I) filtración glomerular, (II) secreción tubular, y (III) reabsorción tubular. El filtrado glomerular es el principal mecanismo para la excreción de fármaco no-unido a proteínas. La reabsorción tubular, mediada por el pH

y el gradiente de concentración urinario, es responsable de la eliminación de fármacos lipofílicos. La secreción tubular mediada por proteínas se encarga de la excreción de productos conjugados.

En la insuficiencia renal crónica, los tres mecanismos de aclaramiento renal se ven disminuidos favoreciendo un descenso en el aclaramiento sanguíneo y la acumulación de los medicamentos⁽⁶⁾. Se ha documentado que la creatinina sérica no es el marcador más preciso de la función renal; sin embargo, el uso de fórmulas para determinar el aclaramiento renal de creatinina o la tasa estimada de filtrado glomerular se ha convertido en el método más utilizado para determinar el estadio y progresión de la enfermedad. Estas fórmulas son de utilidad cuando es necesario ajustar la dosis de un fármaco de acuerdo con la función renal residual⁽⁷⁾.

En pacientes con una tasa de filtrado glomerular disminuida, la excreción de fármacos y/o sus metabolitos activos, se

puede alterar considerablemente prolongando su vida media y llevando a una acumulación excesiva en el organismo. Para que esto no ocurra es necesario modificar las dosis y/o su frecuencia de administración.

Alteraciones farmacocinéticas en insuficiencia renal

Absorción

La tasa de absorción es por lo general valorada midiendo el tiempo en el que el fármaco alcanza la concentración plasmática máxima (*Tmax*), la *Tmax* de la mayoría de los fármacos se ve incrementada cuando se administran por vía oral en pacientes con insuficiencia renal severa, esto puede ser debido a un vaciamiento gástrico retardado o por una vida media de eliminación prolongada^(8,9).

En fármacos con proceso de eliminación presistémico significativo (intestino, hígado), como el propoxifeno o morfina, se ha observado un incremento en la biodisponibilidad debido a disminución del fenómeno de primer paso en pacientes con insuficiencia renal severa comparados con individuos sanos, lo que produce concentraciones plasmáticas elevadas aumentando el riesgo de efectos secundarios severos o toxicidad^(9,10).

Distribución

La unión a proteínas en plasma se encuentra disminuida en pacientes con insuficiencia renal severa, esto debido a varios factores como hipoalbuminemia, la acumulación de sustancias endógenas que desplazan de forma competitiva a los fármacos de su sitio de unión y cambios estructurales de los sitios de unión en la molécula de albúmina, esto tiene mayor impacto sobre fármacos ácidos que básicos y se traduce en un incremento en la fracción libre (activa) del fármaco y su redistribución⁽⁶⁾.

Metabolismo

El metabolismo es el principal mecanismo de eliminación de un fármaco, sólo pocos fármacos tienen una eliminación total sin cambios en la orina. El aclaramiento no renal de los fármacos también se ve alterado en pacientes con insuficiencia renal en estadios avanzados si el régimen terapéutico no se modifica^(10,11).

Los mecanismos por los que el aclaramiento no renal se ve disminuido aún no han sido del todo aclarados, pero se ha demostrado una regulación a la baja de las enzimas de fase 2, principalmente de CYP450 y N-acetiltransferasa y un aumento de enzimas de fase 1 (glucuronidos conjugados) que lleva a la disminución del aclaramiento plasmático de los fármacos^(12,13).

Eliminación renal

Dependiendo de la etiología de la insuficiencia renal, la histología normal del glomérulo y los túbulos pueden ser afectados de manera diferente, pero de acuerdo con la hipótesis de la nefrona intacta, la función de todos los segmentos se asume afectada por igual⁽¹⁴⁾. Por lo tanto la tasa de filtrado glomerular puede cuantificar la pérdida de la función excretora del riñón enfermo y el aclaramiento renal de la mayoría de los fármacos es directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular a pesar del resto de mecanismos que participan en su eliminación⁽¹⁵⁾.

Alteraciones farmacocinéticas de las terapias sustitutivas de la función renal (TSFR)

En insuficiencia renal terminal la terapia sustitutiva está indicada con el fin de eliminar productos de desechos tóxicos; sin embargo, pueden ser eliminados fármacos o metabolitos activos que tienen fines terapéuticos. La eficacia de un sistema de diálisis para remover fármacos del organismo depende de muchos factores como el peso molecular, unión a proteínas y volumen de distribución, una estrategia utilizada es el remplazo del fármaco perdido durante la diálisis en el período de tratamiento^(15,16).

Implicaciones del manejo analgésico en pacientes con enfermedad renal

La terapia analgésica es una prescripción habitual en los pacientes con insuficiencia renal crónica, los pacientes con enfermedad renal crónica pueden experimentar dolor como resultado de una enfermedad renal primaria (enfermedad renal poliúística), enfermedades sistémicas de base como diabetes mellitus (neuropatía diabética), comorbilidades (insuficiencia vascular periférica), procedimientos terapéuticos como la terapia sustitutiva (hemodiálisis, diálisis), procedimientos quirúrgicos (inserción de catéteres, nefrectomía), asociado a enfermedad ósea (osteomalacia, osteítis fibrosa) y causas no asociadas a la enfermedad renal⁽¹⁶⁾, de acuerdo al tipo de dolor el estudio Davison en el 2003 se reporta una prevalencia de dolor músculo-esquelético en un 63%, relacionado a la diálisis en un 14% y dolor neuropático en un 13%⁽¹⁷⁾.

En pacientes con una depuración entre 80 y 50 mL/min no es necesario ajustar dosis, la tolerancia renal y la intensidad son los criterios que determinaran la elección del fármaco. Por el contrario en pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal, la tolerancia al fármaco no representa un problema pero se debe individualizar el caso de acuerdo con otros factores como el volumen urinario^(18,19).

Escalera analgésica en insuficiencia renal

La escalera analgésica de la OMS es una herramienta terapéutica para promover el alivio efectivo del dolor oncológico; sin embargo, recientemente se ha intentado adaptar para su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal con o sin tratamiento sustitutivo de la función renal con una efectividad reportada del 90% (Cuadro V)⁽¹⁸⁻²⁴⁾.

Las recomendaciones para la elección de un analgésico son ser basadas en: (I) la intensidad del dolor, (II) la posibilidad de no ajustar la dosis o el ajuste de la dosis de acuerdo con la severidad del daño renal basado en la evidencia disponible, y (III) la tolerancia renal al fármaco⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

De acuerdo con estos parámetros podemos dividir a los medicamentos analgésicos en tres grupos⁽²⁰⁾:

Cuadro V. Escalera analgésica adaptada en IRC.

Intensidad	Escalera analgésica	Fármacos recomendados	Comentarios
Dolor leve (EVN 1-3)	Analgésico no opioide + adyuvante	Paracetamol, 500 a 1,000 mg cada 8 horas	No exceder 3 g/día (en pacientes de alto riesgo 2.6 g/día) AINE: no se recomienda, de ser necesario sólo uso por periodos cortos con vigilancia estrecha (creatinina y potasio séricos)
Dolor moderado (EVN 4-6)	Opioide débil + adyuvante	Tramadol 50 mg c/12 horas	Dosis máxima 200 mg/día en estadio 4 y 100 mg en estadio 5 Adyuvantes: Paracetamol, permite ahorro de opioide del 30% Laxantes (estimulantes, emolientes u osmóticos, evitar formadores de bolo) Antieméticos, uso con horario en pacientes sin antecedente de uso de opioides
Dolor severo (EVN 7-10)	Opioide potente + adyuvante	Fentanyl: 25 µg SC cada 4-6 horas 100 a 300 µg en infusión continua para 24 horas Buprenorfina: 0.150 a 0.300 mg c/8 horas (IM/IV) 8 mg/día SL 5 a 20 µg/horas TD Hidromorfona 1.3 mg c/8 horas Oxicodona 2.5 mg c/8-12 horas Morfina 1.25 a 2.5 mg cada 8 a 12 horas (sólo período corto)	Revalorar la dosis cada 24 a 48 horas Monitorizar efectos respiratorios y de SNC Morfina no es de primera elección, evitar su uso con TFG < 30 mL/min. Se sugieren periodos cortos y vigilancia estrecha de efectos secundarios Adyuvantes: Paracetamol, permite ahorro de opioide del 30% Laxantes (estimulantes, emolientes u osmóticos, evitar formadores de bolo) Antieméticos, uso con horario en pacientes sin antecedente de uso de opioides

1. Aquellos que pueden ser administrados en pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de ajustar la dosis y frecuencia, como el paracetamol y fentanilo^(16,20,21).
2. Aquellos que pueden ser administrados con ajuste de la dosis (disminución de cantidad y/o frecuencia) con un monitoreo estrecho de los efectos secundarios, como tramadol e hidromorfona^(20,22).
3. Aquellos que deben ser evitados en insuficiencia renal por el riesgo de efectos secundarios graves (neurotoxicidad, cardiotoxicidad) como dextropropoxifeno⁽²¹⁾, o progresión acelerada de la enfermedad en estadios tempranos, como los AINE^(20,23).

En el primer peldaño de la escalera, para dolor leve, paracetamol es el fármaco recomendado como primera elección desde 1996 de acuerdo con las recomendaciones de *The*

National Kidney Foundation por su perfil de seguridad^(16,20). La dosis máxima es de 3 gramos al día y en pacientes de alto riesgo (desnutrición, geriátricos y/o abuso de alcohol) se recomienda no exceder de 2.6 gramos al día, algunos autores sugieren aumentar el intervalo entre dosis cuando hay una depuración menor a 10 mL/min⁽²⁴⁾. No modifica la excreción urinaria de sodio o potasio por lo que es un fármaco atractivo en este grupo de enfermos.

En el caso de los analgésicos antiinflamatorios no-esteroides (AINE) se recomienda evitar su uso prolongado por sus efectos adversos de orden gastrointestinal, cardíaco, renal, impacto sobre la remodelación ósea, entre otros. A corto plazo se han documentado sus efectos sobre la retención de sodio, edema y falla renal aguda. De hecho, tanto los AINE como los COXIB, reducen significativamente la excreción

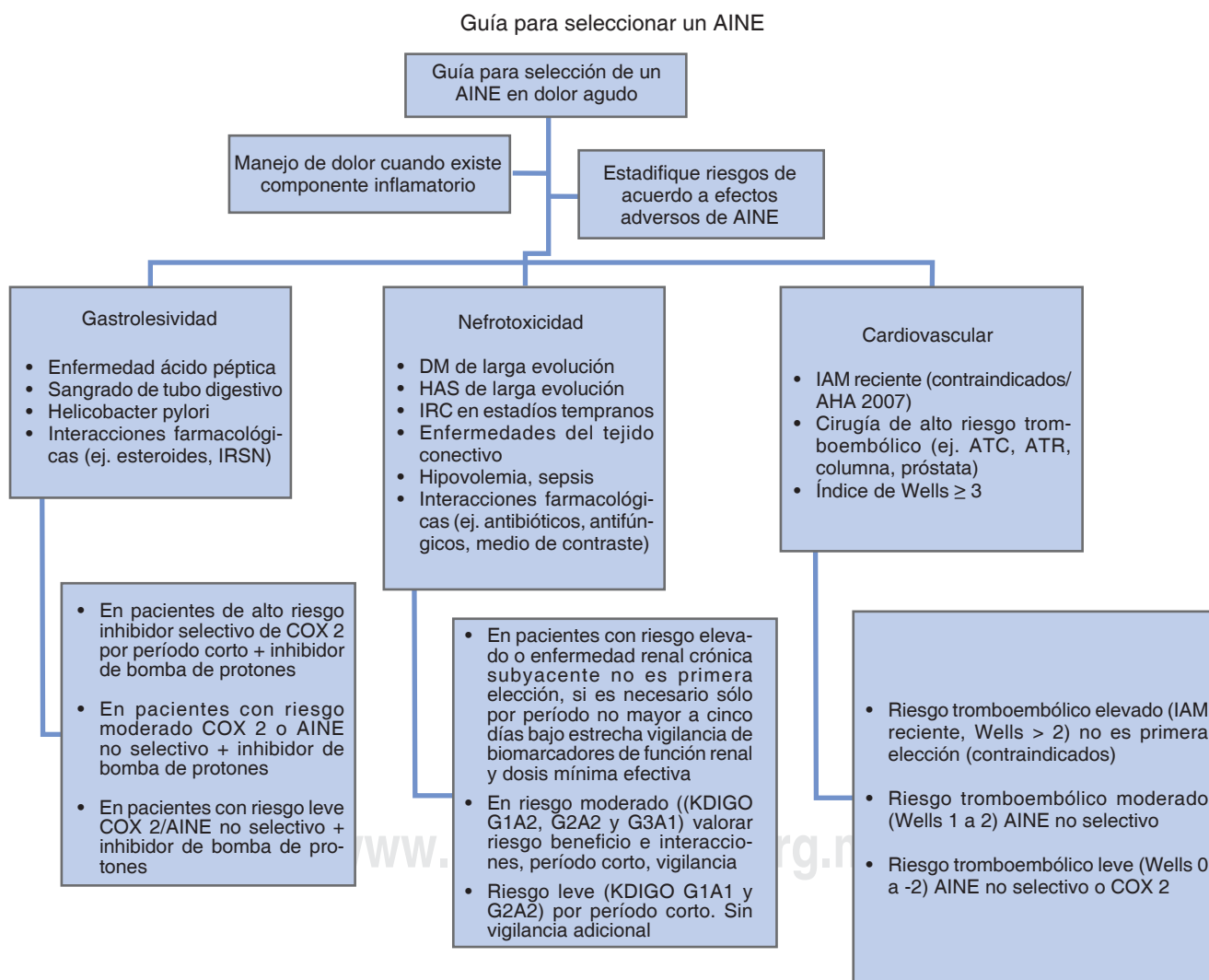
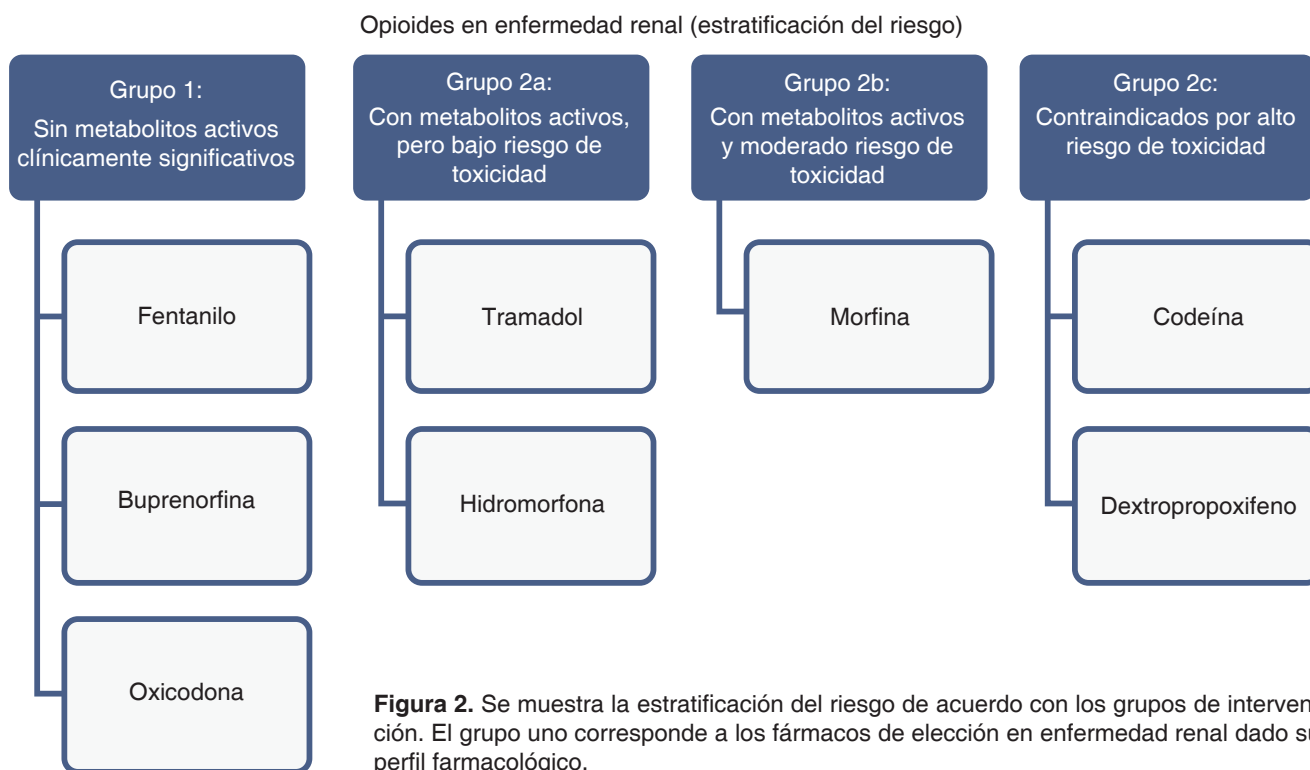


Figura 1. Se muestra un flujograma que muestra una guía para la selección de AINE en poblaciones de riesgo. Toma en cuenta la gastrolesividad, nefrolesividad, y cardiolesividad.

Cuadro VI. Ajuste de dosis de gabapentina y pregabalina en IRC.

Fármaco	TFG > 80 mL/min	TFG 50-79 mL/min	TFG 30-49 mL/min	TFG 15-29 mL	TFG < 15 mL/min
Gabapentina	900-3,600 mg/día	600-1,800 mg/día	300-900 mg/día	150-600 mg/día	150-300 mg/día
Pregabalina	150-600 mg/día	75-300 mg/día	75-300 mg/día	25-150 mg/día	25-75 mg/día



urinaria de sodio y potasio, y la depuración de creatinina en un 21 a 28% al primer día de su administración⁽²⁵⁾. La exposición a dosis altas y períodos prolongados se asocia a una disminución rápida de la función renal y evidencia sobre la progresión acelerada de la enfermedad en estadios tempranos por lo que su uso debe ser con precaución y siempre por períodos cortos (tres días) y el uso crónico debe ser evitado^(20,23,24) (Figura 1).

Tanto en segundo como tercer peldaño de la escalera se incluyen analgésicos opioides para el control de dolor moderado a severo, la mayoría de los opioides son eliminados por excreción renal por lo que es necesario un ajuste en la dosis y tener en cuenta posibles factores que contribuyen a su toxicidad. Su prescripción inicial debe ser a la dosis más baja, con una titulación lenta y monitorizando de forma estrecha los efectos adversos y si es posible las concentraciones del fármaco^(24,26).

La presencia de insuficiencia renal no debe ser una razón para evitar o retrasar el uso de opioides, en insuficiencia renal leve a moderada donde se estima una tasa de filtrado glomerular entre 30 a 89 mL/min no se recomienda en general un ajuste de la dosis; sin embargo, se puede prolongar el intervalo entre cada administración. Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de toxicidad, se debe optar siempre por opioides con metabolitos inactivos como el fentanyl o aquellos que tienen metabolitos activos con un riesgo bajo de toxicidad como el tramadol o hidromorfona y los efectos adversos deben ser monitorizados periódicamente⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Adyuvantes

Gabapentina y pregabalina son dos fármacos anticonvulsivantes utilizados para el manejo de dolor neuropático, son excretados sin cambios en la orina y su eliminación es pro-

porcional a la tasa de filtrado glomerular por lo que se debe ajustar la dosis dependiendo del estadio (Cuadro VI).

Venlafaxina no requiere ajuste de dosis con una tasa de filtrado glomerular mayor a 30 mL/min, cuando es menor a 30 mL/min se sugiere una reducción del 50% de la dosis, duloxetine no requiere ajuste de dosis con depuraciones entre 80 y 30 mL/min; sin embargo, está contraindicada con filtrado glomerular menor de 30 mL/min. Amitriptilina no se recomienda de primera elección en este grupo de pacientes y su uso debe ser evitado⁽²⁹⁾.

Opioides en pacientes con terapia sustitutiva de la función renal

Los fármacos que se consideran seguros a pesar de no ser dialisables son fentanyl, buprenorfina y metadona, los fármacos dialisables donde se recomienda su uso con precaución son tramadol e hidromorfona y los fármacos que a pesar de ser dialisables se deben evitar son morfina y codeína. Gabapentina y pregabalina son eliminados por diálisis y se debe hacer la reposición de la dosis posterior a cada sesión⁽²⁶⁾ (Figura 2).

REFERENCIAS

1. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:278-285.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298:2038-2047.
3. Graves JW. Diagnosis and management of chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1064-1069.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-S266.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.*, 2013;3:1-150. Disponible en Internet con indicaciones para referenciar en: [http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf]
6. Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:757-773.
7. Ryzner KL. Evaluation of aminoglycoside clearance using the modification of diet in renal disease equation versus the Cockcroft-Gault equation as a marker of glomerular filtration rate. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1030-1037.
8. Davison S, Jhangri G. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:477-485.
9. Lam YWF, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:30-57.
10. Levy G, Giacomini KM. First-pass effects in health and disease: pharmacokinetics studies on dextropropoxyphene. En: Prescott LF, Nimmo WS. Drug absorption. *Proc Edinburgh Int Conf.* Ed MTP. Lancaster, Reino Unido. 1981, pp. 115-122.
11. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism. *Br J Anaesth.* 1993;71:282-290.
12. Simard E, Naud J, Michaud J, Leblond FA, Bonnardeaux A. Downregulation of hepatic acetylation of drugs in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1352-1359.
13. Bailey MJ, Dickinson RG. Acyl glucuronide reactivity in perspective: biological consequences. *ChemBiol Interact.* 2003;145:117-137.
14. Bricker NS, Morrin PAF. The pathologic physiology of chronic Bright's disease: an exposition of the "intact nephron hypothesis". *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1470-1476.
15. Tett SE, Kirkpatrick CMJ, Gross AS. Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1193-1211.
16. Kurella M, Bennett W. Analgesia in Patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:217-228.
17. Davison S. Pain in hemodialysis patients. Prevalence, etiology, severity and management. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1239-1247.
18. Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB, Izzedine H, Deray G. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain.* 2005;6:137-148.
19. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendation for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21:5-16.
20. Kafkia T, Chamney M, Drinkwater A, Pegoraro M, Sedgewick J. Pain in chronic kidney disease: prevalence, cause and management. *J Ren Care.* 2011;37:114-122.
21. Cohen LM, Moss AH, Weisbord SD, Germain MJ. Renal palliative care. *J Palliat Med.* 2006;4:977-992.
22. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25:525-552.
23. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease. *Am J Med.* 2007;120:280.e1-280.e7.
24. Parmar MS, Parmar KS. Management of acute and postoperative pain in chronic kidney disease. [Internet] [v3; ref status: indexed. Disponible en: http://f1000r.es/10f] F1000Research 2013, 2: 28 (doi: 10.12688/f1000research.2-28.v3).
25. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth.* 2002;88:199-214.
26. Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging.* 2010;27:417-433.
27. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21:5-16.
28. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010;10:428-450.
29. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clinic Proceedings.* 2010;85:S15-S25.