



Universidad de Navarra

Facultad de Farmacia

Diseño e implantación de un sistema de alertas de
medicamentos en insuficiencia renal asociado al
sistema de prescripción electrónica asistida

Tesis Doctoral

Paloma Arias Pou

Pamplona, 2016

El presente trabajo que lleva por título **“Diseño e implantación de un sistema de alertas de medicamentos en insuficiencia renal asociado al sistema de prescripción electrónica asistida”** presentado por Doña Paloma Arias Pou para optar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo nuestra dirección, en la Clínica Universidad de Navarra. Estimamos que puede ser presentado al tribunal que lo ha de juzgar.

Y para que así conste, firman la presente:

Fdo. Dr. Antonio Idoate García

Fdo. Dra. Irene Aquerreta González

Pamplona, 2016

Memoria presentada en la Facultad de Farmacia de
la Universidad de Navarra para optar al grado de
Doctor

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Navarra y al Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra por proporcionarme todos los elementos necesarios para mi formación académica y clínica.

Al Dr. Antonio Idoate, Consultor del Servicio de Farmacia y director de esta Tesis Doctoral, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo.

A la Dra. Irene Aquerreta, Colaboradora del Servicio de Farmacia y codirectora de esta Tesis Doctoral, por su colaboración, acertadas aportaciones y su pronta y amable disposición.

A Luis Fernández Azcona, del Servicio de Informática por su ayuda y disponibilidad en todo momento.

A la Dra. Nuria García, Consultora del Servicio de Nefrología por su apoyo y ayuda en la primera parte del trabajo de esta Tesis Doctoral.

A mi familia y a todas aquellas personas, amigos y colegas que me han apoyado y mostrado interés por este proyecto.

A todos, muchas gracias.

ABREVIATURAS

A	Grupo terapéutico “sistema digestivo y metabolismo” de la clasificación ATC
AAM	Acontecimiento Adverso a Medicamento
AD	Adecuado
ADME	Absorción Distribución Metabolismo Excreción
ADOs	Antidiabéticos orales
ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios
AHA	<i>American Heart Association</i>
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
Alb	Albúmina
AMGs	Aminoglucósidos
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ATC	Clasificación Anatómica Terapéutica Química
BOT Plus®	Base datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
C	Grupo terapéutico “sistema cardiovascular” de la clasificación ATC
CAC	Cociente albúmina creatinina
CDS	<i>Clinical Decision Support</i>
CG	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
CICr	Aclaramiento de Creatinina
CICrest	Aclaramiento de Creatinina estimado
COX2	Ciclooxigenasa 2
Cro	Creatinina en orina
Crs	Creatinina sérica
CUN	Clínica Universidad de Navarra
DM	Diabetes Mellitus
EM	Error de Medicación
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENEAS	Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización
EPAR	<i>European Public Assessment Reports</i>
EPIRCE	Estudio Epidemiológico de Insuficiencia Renal en España
ERC	Enfermedad Renal Crónica
EROCAP	Enfermedad Renal en Centros de Atención Primaria
ERPHOS	Enfermedad Renal en Pacientes Hospitalizados

ESKD	<i>End Stage Kidney Disease</i>
EUA	Excreción urinaria de albúmina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFT	Guía Farmacoterapéutica
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
IECAs	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IN	Inadecuado
IR	Insuficiencia Renal
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IRO	Insuficiencia Renal Oculta
J	Grupo terapéutico “antiinfecciosos” de la clasificación ATC
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>National Kidney Foundation’s Kidney Dialysis Outcomes and Quality Initiative</i>
MDRD	<i>Modification of Diet Renal Disease</i>
N	Grupo terapéutico “sistema nervioso” de la clasificación ATC
NA	No alerta
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
NTA	Necrosis Tubular Aguda
OR	Odds ratio
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
RIFLE	<i>Risk Injury Failure Loss End Stage Kidney Disease</i>
SC	Superficie Corporal
SEN	Sociedad Española de Nefrología
SEQC	Sociedad Española de Química Clínica
SF	Servicio de Farmacia
SI-CUN	Sistema de Información de la CUN
SN	Servicio de Nefrología
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
χ^2	Chi-cuadrado
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
Us	Urea sérica
Vo	Volumen de orina
vs	<i>versus</i>

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. INSUFICIENCIA RENAL (IR)	3
1.1.1. Concepto	3
1.1.2. Prevalencia e incidencia de la enfermedad.....	4
1.1.3. Tipos de insuficiencia renal	5
1.1.4. Etiología	11
1.1.5. Criterios clínicos de la IR.....	14
1.1.6. Consecuencias de la IR.....	20
1.2. INSUFICIENCIA RENAL Y MEDICAMENTOS	23
1.2.1. Consideraciones iniciales	23
1.2.2. IR inducida por fármacos. Medicamentos nefrotóxicos.....	27
1.2.3. Influencia de la función renal sobre la biodisponibilidad de medicamentos.....	30
1.3. MEJORA DEL USO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON IR	35
1.3.1. Sistemas tradicionales	35
1.3.2. Sistemas informatizados.....	36
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
2.1. OBJETIVOS GENERALES	43
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1. ÁMBITO	47
3.2. FASE PRELIMINAR	47
3.2.1. Definir los criterios de clasificación de pacientes hospitalizados de acuerdo a su función renal	47
3.2.2. Elaborar una relación de medicamentos que requieren especial control en pacientes con insuficiencia renal	49
3.2.3. Definir, para los medicamentos utilizados en el hospital, los criterios de recomendación de empleo según función renal y potencial efecto nefrotóxico.....	50
3.2.4. Establecer y registrar los criterios de alerta para la prescripción de medicamentos con eliminación renal y/o nefrotóxicos según estadio de función renal del paciente	51

3.2.5. Elaborar una guía de dosificación de los medicamentos que requieren ajuste posológico en pacientes con IR.....	52
3.2.6. Diseñar un sistema de información y ayuda a la decisión clínica en pacientes con función renal alterada, asociado a la prescripción electrónica de medicamentos	53
3.2.7. Implementar en el hospital un sistema de información y ayuda a la decisión clínica para la prescripción electrónica de medicamentos a pacientes con función renal alterada (intervención).....	54
3.3. FASE DE ESTUDIO	55
3.3.1. Diseño del estudio	55
3.3.2. Aspectos éticos del proceso de revisión	55
3.3.3. Población del estudio.....	56
3.3.4. Variables	57
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	62
4. RESULTADOS	65
4.1. FASE PRELIMINAR	67
4.1.1. Guía de medicamentos que requieren especial control en pacientes con IR	67
4.1.2. Criterios de recomendación de empleo para los medicamentos que requieren control en pacientes con IR.....	67
4.1.3. Criterios de alerta para la prescripción de medicamentos con eliminación renal y/o nefrotóxicos según estadio de función renal del paciente	67
4.1.4. Guía de dosificación de los medicamentos que requieren ajuste posológico en pacientes con IR.....	68
4.1.5. Diseño de la herramienta.....	69
4.2. FASE DE ESTUDIO	80
4.2.1. Análisis descriptivo	80
4.2.1.1. Pacientes	80
4.2.1.2. Prescripciones médicas.....	84
4.2.1.3. Pacientes estadios de 3 a 5	86
4.2.2. Impacto de la intervención	88
4.2.2.1. Alertas generadas	88
4.2.2.2. Alertas por precaución.....	92
4.2.2.3. Alertas por ajuste.....	93
4.2.2.4. Alertas por contraindicación	101

4.2.2.5. Alertas por nefrotoxicidad.....	107
5. DISCUSIÓN	113
5.1. FASE PRELIMINAR	115
5.1.1. Criterios de clasificación de los pacientes según función renal	115
5.1.2. Principios activos y criterios de alerta establecidos	117
5.1.3. Herramienta diseñada	118
5.2. FASE ESTUDIO	120
5.2.1. Análisis descriptivo	120
5.2.1.1. Pacientes	120
5.2.1.2. Prescripciones médicas.....	122
5.2.1.3. Pacientes estadios 3 a 5	122
5.2.2. Impacto de la intervención.....	124
5.2.2.1. Alertas generadas	124
5.2.2.2. Alertas por precaución.....	125
5.2.2.3. Alertas por ajuste.....	125
5.2.2.4. Alertas por contraindicación	134
5.2.2.5. Alertas por nefrotoxicidad.....	136
5.3. LIMITACIONES	138
5.4. MEDIDAS DE MEJORA	140
6. CONCLUSIONES	143
7. BIBLIOGRAFÍA	147
8. ANEXOS	169
I. Principios activos con alerta de ajuste en IR sin recomendación concreta de pauta posológica	171
II. Comunicado de difusión de la nueva herramienta de IR.....	172
III. Documento de difusión de la nueva herramienta de IR.....	173
IV. Clasificación de los pacientes según el estadio de IR en base de datos SI-CUN	184
V. Pacientes con IR y medicación que requiere algún tipo de actuación en base de datos SI-CUN	185
VI. Registro de enfermería en hoja de administración electrónica de medicamentos en base de datos SI-CUN	186

VII. Criterios de alerta establecidos para los principios activos con recomendación de empleo asociados a estadios de función renal	187
VIII. Relación de principios activos clasificados como nefrotóxicos	196
IX. Principios activos con biodisponibilidad alterada en pacientes con IR con sus criterios de recomendación de empleo según estadio de función renal en base de datos SI-CUN	197
X. Registro de los principios activos nefrotóxicos en base de datos SI-CUN.....	198
XI. Guía de dosificación de medicamentos en pacientes con IR.....	199
XII. Evolución de la función renal en base de datos SI-CUN	213

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INSUFICIENCIA RENAL

1.1.1. Concepto

El riñón es un órgano entre cuyas funciones se incluyen los procesos de filtración, secreción y reabsorción de agua, sustancias endógenas y xenobióticos. Es un órgano clave en el mantenimiento de la homeostasia del medio interno y tiene además funciones metabólicas y endocrinas. Interviene en la secreción de renina, producción y metabolismo de prostaglandinas y quininas, producción y secreción de eritropoyetina, activación de la vitamina D3, gluconeogénesis y metabolismo de sustancias endógenas como insulina, esteroides y xenobióticos (Dowling y Comstock, 2005).

La insuficiencia renal (IR) puede definirse como la incapacidad de los riñones para mantener el plasma libre de desechos nitrogenados y otras sustancias o toxinas, así como para mantener la homeostasis del agua, los electrolitos y el equilibrio ácido base del organismo en su conjunto. La función renal se mide en general mediante la tasa de filtración glomerular (TFG) considerada como el mejor índice global de función renal (Stevens *et al.*, 2006; Matzke *et al.*, 2011; KDIGO 2013; Puzantian y Townsend., 2013; Lopez-Giacoman y Madero, 2015) y definida como el volumen de plasma filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales (Dowling y Comstock, 2005).

El valor medio de la TFG para personas jóvenes sanas es 130 mL/min por 1,73 m² para hombres y 120 mL/min por 1,73 m² para mujeres aproximadamente (Stevens *et al.*, 2006; Fontseré *et al.*, 2007; Puzantian *et al.*, 2013). Disminuye con la edad, aproximadamente en 0,75-1 mL/min por 1,73 m² al año después de los 30-40 años (Fontseré *et al.*, 2007; Spruill *et al.*, 2008; Zhang y Rothenbacher, 2008). En los ancianos parece que este deterioro no afecta por igual a todos ellos sino que está relacionado con la presencia de otras patologías como hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM) o fallo cardíaco (Spruill *et al.*, 2008).

El grupo de trabajo de “*Kidney Disease Improving Global Outcomes*” (KDIGO) revisó varios estudios que evaluaban la disminución de la función renal en distintas poblaciones y concluyeron que se aprecia una disminución de la TFG entre 0,3 y 1 mL/min/1,73 m²/año aproximadamente en población sin proteinuria ni comorbilidades y entre el doble o triple en población con proteinuria o comorbilidades (KDIGO 2013).

1.1.2. Prevalencia e incidencia de la enfermedad

La IR es una patología que afecta a millones de personas en todo el mundo y cuya incidencia y prevalencia están aumentando (Fliser, 2008). Actualmente es reconocida mundialmente como un importante problema de salud pública (Zhang y Rothenbacher, 2008; Otero *et al.*, 2010; Lopez-Giacoman y Madero, 2015), especialmente en pacientes de edad avanzada (Coresh *et al.*, 2003; Fliser, 2008; Schmitt *et al.*, 2008; Zhang y Rothenbacher, 2008; Brosnahan y Fraer, 2010), por lo que se le está dedicando cada vez más atención.

La prevalencia mundial de enfermedad renal crónica (ERC) es aproximadamente de un 10-16% (KDIGO 2013). Cuando se define la IR como la existencia de una TFG estimada menor a 60 mL/min por 1,73 m² se encuentra una prevalencia aproximada de 2,5-11,2% de la población adulta de Europa, Asia, América del Norte y Australia (James *et al.*, 2010). Si se define como la presencia de albuminuria, en rango patológico o en aumento, la prevalencia aumenta a 10,5-13,1% (James *et al.*, 2010).

Esta prevalencia aumenta con la edad, siendo de 37,8% en personas mayores de 70 años cuando se establece el límite de IR en valores de TFG menores a 60 mL/min por 1,73 m² (Coresh *et al.*, 2007). En la revisión de estudios epidemiológicos llevada a cabo por Zhang y Rothenbacher (2008) la prevalencia de IRC en población mayor o igual a 30 años fue de 7,2% y en mayores de 64 años entre 23,4 y 35,8%.

El número de personas que son tratadas con diálisis o trasplante renal ha aumentado en un 8% al año aproximadamente durante los últimos 25 años, mientras el aumento de la población mundial ha sido de alrededor de un 1,5% al año, (Fontseré *et al.*, 2007; Noble *et al.*, 2008). La prevalencia de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea diálisis o trasplante renal, alcanzó cifras de 1.500-1.800 por millón de población en el año 2003 en Japón, Taiwán y Estados Unidos (EE.UU.) (de Francisco *et al.*, 2007). Se estima que en el 2030 más de 2 millones de personas en EE.UU. necesitarán diálisis o trasplante por fallo renal (Stevens *et al.*, 2006).

En España según datos del estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de Insuficiencia Renal en España) la prevalencia de IR afecta a cerca del 7% de la población (de Otero *et al.*, 2010). Este dato asciende a cerca del 30% cuando nos centramos en pacientes hospitalizados según resultados del estudio ERPHOS (Enfermedad Renal en Pacientes Hospitalizados) (de Francisco *et al.*, 2010) y a 33,7% en mayores de 70 años que acuden a centros de atención primaria según resultados del estudio EROCAP (Enfermedad Renal en Centros de Atención Primaria) (de Francisco *et al.*,

2007). En el año 2013 más de 1.000 por millón de habitantes estaban en tratamiento renal sustitutivo (Informe Sociedad Española de Nefrología, 2013).

En cuanto a la incidencia, más de 500 millones de personas en todo el mundo presentan daño renal ([www.worldkidney day.org](http://www.worldkidneyday.org)). Se estima que cada año son diagnosticados 80.000 nuevos casos en EE.UU. (Wargo *et al.*, 2006). La incidencia anual de ERC en población adulta se sitúa en torno al 0,9% (Noble *et al.* 2008).

Hay pocos estudios que puedan mostrar la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) ya que la mayoría de los casos son comunitarios (KDIGO 2012). Se estima que en el mundo desarrollado se presentan aproximadamente 2-3 casos nuevos por cada 1.000 habitantes, incidencia similar a la del infarto agudo de miocardio (Kellum *et al.*, 2015). Schmitt *et al.* (2008) indican que la incidencia de IRA está aumentando en torno a un 3-11% al año. Los datos epidemiológicos de esta patología son muy variados dependiendo de la definición que se dé a la IRA (Shah y Mehta, 2006; KDIGO 2012), al igual que sucede con la IRC.

La incidencia de esta patología es alta en ancianos (Newsome *et al.*, 2008) debido principalmente a las comorbilidades y a cambios anatómicos y funcionales que se producen con la edad (Schmitt *et al.*, 2008). Afecta al 5-10% de los pacientes hospitalizados (Wilson *et al.*, 2014). Se ha documentado que hasta dos tercios de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI) sufren IRA (Perazella, 2010).

1.1.3. Tipos de insuficiencia renal

Históricamente se ha clasificado la IR según el tiempo de desarrollo de la enfermedad y el grado de reversibilidad en dos categorías: IRA con duración de horas o días y generalmente es reversible, y ERC que dura meses o años y es generalmente irreversible (Joy *et al.*, 2005).

1.1.3.1. IRA

La IRA se define como un síndrome clínico caracterizado por una disminución repentina y sustancial en la función renal que lleva a acumulación de productos nitrogenados de desecho y toxinas urémicas (Venkataraman y Kellum, 2007; Wilson *et al.* 2014); altera la homeostasis del organismo y se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis (Liaño *et al.*, 2011). Debido a la generalidad de esta definición, los criterios no han sido unánimes a la hora de clasificar a los pacientes que sufren IRA (Bellomo *et al.*, 2004; Shah y Mehta, 2006; Abelha *et al.*, 2009; Barrantes *et al.*,

2009). Algunos la definen basándose en cambios en los niveles de creatinina sérica (Cr_s) o en la necesidad de diálisis (Shah y Mehta, 2006; Coca *et al.*, 2007).

Para solventar esta falta de consenso, en el año 2004, el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) estableció la definición y clasificación de la IRA. Elaboró la clasificación *Risk Injury Failure Loss End stage kidney Disease* (RIFLE) (Tabla I) (Bellomo *et al.*, 2004) que divide la alteración renal aguda en 5 categorías utilizando la medida de dos criterios que evalúan funciones específicas del riñón y son fáciles de medir de forma rutinaria: el cambio en el nivel de Cr_s o la TFG y la diuresis (volumen de orina ajustado al peso y por hora). El estadio de IRA se establece con el parámetro que clasifique al paciente en la peor categoría (Bellomo *et al.*, 2004).

Tabla I. Clasificación RIFLE de IRA (Bellomo *et al.*, 2004)

Categoría	Criterios TFG	Volumen de orina	
Risk (riesgo)	Aumento de Cr _s x 1,5 ó Disminución de la TFG >25%	<0,5 mL/kg/h x 6 h	Alta sensibilidad
Injury (daño)	Aumento de Cr _s x 2 ó Disminución de la TFG >50%	<0,5 mL/kg/h x 12 h	
Failure (fallo)	Aumento de Cr _s x 3 ó Disminución de la TFG >75% ó Cr _s ≥4 mg/dL con un aumento agudo de al menos ≥0,5 mg/dL	<0,3 mL/kg/h x 24 h ó anuria x 12 h	
Loss (pérdida)	Fallo renal agudo persistente = pérdida de función renal durante más de 4 semanas		Alta especificidad
ESKD (fallo renal terminal)	Enfermedad renal terminal (>3 meses)		

Cr_s: creatinina sérica. TFG: tasa de filtración glomerular. ESKD: *End stage kidney disease*

Posteriormente, en el año 2007, la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) definió un nuevo criterio diagnóstico para la alteración renal aguda: reducción aguda (en 48 horas) de la función renal actualmente definido como un incremento absoluto de Cr_s mayor o igual a 0,3 mg/dL, un incremento porcentual de Cr_s mayor o igual al 50% (1,5

veces el valor basal) o una reducción en el volumen de orina (oliguria documentada menor a 0,5 mL/kg cada hora durante más de seis horas) (Mehta *et al.*, 2007).

Además modificó la clasificación RIFLE como se señala en la tabla II:

Tabla II. Clasificación AKIN de IRA (Mehta *et al.*, 2007)

Estadio	Criterios Crs	Volumen de orina	
1	Incremento Crs $\geq 0,3$ mg/dL ó	$< 0,5$ mL/kg/h x 6 h	Alta sensibilidad
	Aumento de Crs x 1,5-2		
2	Aumento de Crs x 2-3	$< 0,5$ mL/kg/h x 12 h	
3	Aumento de Crs x ≥ 3 ó	$< 0,3$ mL/kg/h x 24 h ó anuria x 12 h	
	Crs ≥ 4 mg/dL con un aumento agudo de al menos $\geq 0,5$ mg/dL		

Crs: creatinina sérica

Las categorías de “Loss” y “ESKD” de la clasificación RIFLE se quitaron de esta última clasificación y pasaron a considerarse consecuencias de la IRA.

Tras varios estudios que evidencian la validez de ambos criterios para identificar pacientes hospitalizados con riesgo de muerte o necesidad de tratamiento renal sustitutivo, KDIGO vio la necesidad de desarrollar una definición y clasificación única de la IRA (KDIGO 2012).

Según la guía de práctica clínica de IRA de KDIGO del año 2012 la IRA se define con cualquiera de las siguientes definiciones:

- Incremento de Crs ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas o
- Incremento de Crs $\geq 1,5$ veces la basal, en los 7 días previos o
- Volumen de orina $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 horas

La clasificación por severidad se establece según los valores de Crs y volumen de orina como se muestra en la tabla III:

Tabla III. Clasificación KDIGO de IRA (KDIGO 2012)

Estadio	Creatinina sérica	Volumen de orina
1	1,5-1,9 veces la basal ó Incremento $\geq 0,3$ mg/dL	$<0,5$ mL/kg/h durante 6-12 horas
2	2-2,9 veces la basal	$<0,5$ mL/kg/h durante ≥ 12 horas
3	3 veces la basal ó ≥ 4 mg/dL Inicio de tratamiento renal sustitutivo ó En pacientes <18 años, disminución de TFG <35 ml/min/1,73 m ²	$<0,3$ mL/kg/h x ≥ 24 h ó anuria x ≥ 12 h

TFG: tasa de filtración glomerular

1.1.3.2. ERC

La ERC es una patología que en muchas ocasiones no se diagnostica y por tanto, no se trata (Noble *et al.*, 2008; Zhang y Rothenbacher, 2008). Esto es debido, entre otros factores, a las diferencias en los puntos de corte que se establecen para indicar si hay presencia o no de IR. Por este motivo y por la importancia del diagnóstico precoz para enlentecer la progresión de la enfermedad (Levey *et al.*, 2003; Quartorolo *et al.*, 2007; Otero *et al.*, 2010), en el año 2002 *The National Kidney Foundation* (NKF) estableció una guía para el diagnóstico y la clasificación adecuada de la ERC así como para el seguimiento y tratamiento de este tipo de pacientes: "*K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*".

La ERC se definió como un daño renal o una disminución de la funcionalidad renal (TFG menor de 60 mL/min por 1,73 m²) durante 3 o más meses con o sin evidencia de daño renal, independientemente de la causa (NKF 2002).

La clasificación de los pacientes se estableció en 5 estadios de función renal según la TFG estimada (Tabla IV):

Tabla IV. Clasificación NKF de ERC (NKF 2002)

Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	normal	>90
2	leve descenso en TFG	60-89
3	moderado descenso en TFG	30-59
4	grave descenso en TFG	15-29
5	fallo renal	<15

TFG: tasa de filtración glomerular

Estas guías fueron modificadas posteriormente por la KDIGO (Levey *et al.*, 2005; Levey, Atkins *et al.*, 2007; Levey *et al.*, 2011). KDIGO es una fundación independiente sin ánimo de lucro fundada en 2003 y dirigida por un grupo de directivos internacionales con la misión de “mejorar el cuidado y evolución de los pacientes con enfermedad renal de todo el mundo mediante la promoción de la coordinación, colaboración e integración de iniciativas para desarrollar e implementar guías de práctica clínica” (Levey *et al.*, 2005). En el año 2013 KDIGO publicó la actualización de la guía de ERC de NKF 2002.

Esta nueva guía define la ERC como anomalías estructurales o funcionales del riñón, presentes durante más de tres meses con implicaciones en salud (KDIGO 2013) (Tabla V):

Tabla V. Definición KDIGO de ERC (KDIGO 2013)

Criterio para ERC (cualquiera de los siguientes durante más de tres meses)	
Marcadores de daño renal (uno o más)	Albuminuria
	Sedimento de orina anormal
	Alteraciones electrolíticas u otras por desórdenes tubulares
	Alteraciones estructurales detectadas por imagen
	Antecedentes de trasplante renal
Descenso TFG	TFG < 60 ml/min/1,73 m ²

TFG: tasa de filtración glomerular

Recomienda la clasificación de la ERC en base a la causa, la categoría de TFG (Tabla VI) y de albuminuria (Tabla VII):

Tabla VI. Categorías de TFG en ERC (KDIGO 2013)

Categoría TFG	TFG (mL/min/1,73 m²)	Descripción
G1	>90	Normal o alta
G2	60-89	Levemente reducida
G3a	45-59	Leve a moderada
G3b	30-44	Moderada a severa
G4	15-29	Severa
G5	<15	Fallo renal

TFG: tasa de filtración glomerular

Los pacientes con leve deterioro de la función renal (G2) en ausencia de otros marcadores no tienen ERC (KDIGO 2013). El grupo de trabajo de KDIGO estableció el límite de 60 mL/min por 1,73 m² por diversos motivos: porque con este valor se ha perdido la mitad de la funcionalidad renal normal de un adulto que es en hombres y mujeres jóvenes de aproximadamente 125 mL/min/1,73 m²; además, una TFG <60

puede ser detectada por determinaciones rutinarias de laboratorio y está asociada con mayores complicaciones de ERC que sujetos con ERC y TFG conservada.

Tabla VII. Categorías de albuminuria en ERC (KDIGO 2013)

Categoría	EUA	CAC		Descripción
	(mg/24 h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal o levemente aumentada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente aumentada
A3	>300	>30	>300	Gravemente aumentada

EUA: excreción urinaria de albúmina. CAC: cociente albúmina creatinina en orina

1.1.4. Etiología

La IR muchas veces deriva de un deterioro progresivo de la funcionalidad de las nefronas por una enfermedad de causa primaria renal originada por otras enfermedades sistémicas, como DM, HTA o enfermedades autoinmunes. En ocasiones se produce un deterioro agudo por un daño renal puntual pero irreversible.

Hay diversos tipos de factores relacionados con el desarrollo de nefropatía: sociológicos (bajo nivel educativo y de recursos, grupos étnicos minoritarios, antecedentes familiares de enfermedad renal), fisiológicos (edad avanzada, bajo peso al nacer), patológicos, (DM, HTA, enfermedad autoinmune, infecciones) y farmacológicos (Joy *et al.*, 2005).

Según el grupo de trabajo de *National Kidney Foundation's, Kidney Dialysis Outcomes and Quality Initiative* (KDOQI), los factores de riesgo de la IR se pueden clasificar en 3 categorías (Joy *et al.*, 2005):

- **Factores de susceptibilidad:** edad avanzada, masa renal reducida, bajo peso al nacer, antecedentes familiares de enfermedad renal, bajo nivel adquisitivo o educativo.
- **Factores de iniciación:** DM, HTA, enfermedad autoinmune (glomerulonefritis), riñón poliquístico, infecciones, toxicidad renal.
- **Factores de progresión:** mal control glucémico, proteinuria, HTA, tabaco, obesidad (Rutkowski *et al.*, 2006; Zoccali, 2009; James *et al.*, 2010).

Los pacientes con ciertas patologías crónicas, sobre todo, cardiovasculares, HTA y DM son los subgrupos con mayor riesgo de desarrollar ERC (Fliser, 2008; Zhang y Rothenbacher, 2008; Conolly y Woolfson, 2009), y por eso, es cada vez más importante conocer la relación de la ERC con otras enfermedades crónicas (Levey, Atkins *et al.*, 2007). Brosnahan y Fraer (2010) señalan que el 70% de los pacientes con enfermedad renal terminal la padecen debido a DM e HTA. En Japón, estiman que más del 40% de los pacientes con enfermedad renal terminal la sufren por la DM (Iseki, 2008).

La edad es un factor de susceptibilidad de desarrollo de esta enfermedad que normalmente va asociado a factores de iniciación y de progresión. Fliser (2008) señalan que la mayoría de los nuevos pacientes diagnosticados de ERC son mayores de 60 años y presentan factores que contribuyen al descenso de la TFG como son: aterosclerosis, HTA, DM, obesidad, fallo cardíaco, enfermedad renal oculta (IRO), tabaco o enfermedades incapacitantes.

La relación entre ERC y enfermedades cardiovasculares es bidireccional (Conolly y Woolfson, 2009) e incluye entre otros factores: factores de riesgo comunes, influencia de la progresión de una enfermedad en el progreso de la otra, efectos adversos sobre una de ellas cuando se está estudiando la otra, y tratamientos para una patología que pueden perjudicar a la otra (Levey Atkins *et al.*, 2007).

En la ERC, las causas clásicas como glomerulonefritis, nefritis intersticial o DM tipo 1 se han estabilizado o están incluso disminuyendo mientras que otras como la DM tipo 2 y la HTA aumentan de manera exponencial (Jong y Gansevoort, 2005; Zhang y Rothenbacher, 2008). Aunque las causas varían en frecuencia y números absolutos en diferentes países, la proporción de pacientes con antecedentes importantes de ERC como DM está creciendo alarmantemente en todo el mundo tanto en países en desarrollo como desarrollados (KDIGO 2013).

La IRA puede tener varias causas que incluye enfermedades específicas del riñón (nefritis intersticial aguda, enfermedad glomerular aguda, enfermedad vascular renal); no específicas (isquemia, daño por tóxicos); y patología extrarrenal (azotemia prerrenal, obstrucción aguda postrenal) (KDIGO 2012).

Se han estudiado factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad en distintos subgrupos de pacientes. En pacientes admitidos en la UCI se ha visto que la edad, sepsis, albúmina (Alb) baja y Crs elevada son factores de riesgo. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la edad, DM, Crs elevada, albúmina baja, uso

prolongado de bypass cardiopulmonar y cirugía de urgencia son probados factores de riesgo (Drawz *et al.*, 2008). Kellum *et al.* (2015) advierten que los pacientes menos graves pueden tener mayor riesgo relativo de sufrir IRA debido a la percepción de que estos pacientes no están gravemente enfermos.

El hecho de estar hospitalizado aumenta también el riesgo de desarrollar IRA, siendo la prevalencia en esta población de entre el 5-7% (Drawz *et al.*, 2008). La IRA es más común en los departamentos médicos, quirúrgicos, pediátricos, oncología y en la UCIs (KDIGO 2012). En pacientes que ingresan en las UCIs este dato asciende a 36% (Bagshaw *et al.*, 2009) e incluso hasta un 66% (Perazella, 2010) según distintos estudios. De hecho, se considera la IRA un desorden adquirido fundamentalmente en los hospitales (Nolan y Anderson, 1998; Mueller, 2005). Así lo han descrito distintos autores que señalan también que este hecho afecta de manera especial a los pacientes ancianos (Kohli *et al.*, 2000; Quartarolo *et al.*, 2007).

Kohli *et al.* (2000) estudiaron las causas de IRA en pacientes ancianos hospitalizados observando que el 66% de estos casos estaban relacionados con el efecto nefrotóxico de los medicamentos. Los medicamentos más frecuentemente implicados fueron los aminoglucósidos (AMGs), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). La sepsis y la hipoperfusión (45,7%) fueron la segunda causa más frecuente, siendo factores que normalmente se daban de forma simultánea en los pacientes. En el estudio de Nash *et al.* (2002) el 16% de los casos de IRA se debieron al uso de nefrotóxicos siendo los AMGs, seguidos de AINEs y piperacilina/tazobactam, los principales medicamentos implicados. Los medicamentos son una de las causas fundamentales de desarrollo de IRA independientemente del porcentaje de casos que provoquen, que varía según los estudios. Estos casos están relacionados con mala evolución. El 70% de los pacientes que sufren un episodio de IRA por medicamentos presentan daño residual (Kellum *et al.*, 2015).

Con el progreso del tratamiento de los pacientes oncológicos, la tendencia a la cronicidad de esta enfermedad en muchos casos y las características nefrotóxicas de algunos fármacos utilizados como la quimioterapia, se puede dar un potencial aumento de IR en pacientes con cáncer (Levey, Atkins *et al.*, 2007). En un estudio observacional en pacientes con cáncer se encontró un porcentaje de 53% de pacientes con IR. Más del 80% de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico incluían algún medicamento potencialmente nefrotóxico y 53% requerían ajuste posológico por función renal (de Francisco *et al.*, 2010). Datos de

EE.UU. muestran que la prevalencia de pacientes que inician diálisis y que han padecido o que padecen actualmente cáncer es del 30% (Levey, Atkins *et al.*, 2007).

Las causas de esta patología (IRA) también varían con el paso de los años. Algunas van disminuyendo y otras como el fallo multiorgánico (Shah y Mehta, 2006), la sepsis, fallo cardíaco, enfermedad hepática, ERC o cáncer aumentan (Perazella, 2010; Pazhayattil y Shirali 2014). El hecho de que los pacientes ingresados sean cada vez mayores y con más enfermedades crónicas severas, aumenta el riesgo de que sufran IRA (Pisoni *et al.*, 2008).

1.1.5. Criterios clínicos de la Insuficiencia Renal

1.1.5.1. Criterios diagnósticos

La ERC puede ser una enfermedad silenciosa donde los signos y síntomas no estén presentes hasta el estadio 3 (Steffl *et al.*, 2012; Lopez-Giacoman y Madero, 2015). Según Jong y Gansevoort (2005) sólo uno de cada cuatro pacientes con TFG entre 15 y 59 mL/min y albuminuria es consciente de padecer ERC. Por este motivo muchas veces no se diagnostican hasta que la enfermedad está avanzada con lo que se pierden oportunidades de prevención (Zhang y Rothenbacher, 2008). Sólo en fases avanzadas aparecen síntomas que son inespecíficos (nauseas, vómitos, prurito, astenia) y en ocasiones derivados de otras complicaciones clínicas de la IR como son la anemia o el hiperparatiroidismo (fatiga, disnea, intolerancia al frío,...). Los signos que se pueden manifestar son cardiovasculares (hipertrofia ventricular izquierda, fallo cardíaco congestivo), músculo-esqueléticos (calambres, dolor muscular), neuro-psiquiátricos (depresión, ansiedad, fatiga) y gastrointestinales (reflujo, estreñimiento, nauseas, vómitos y sangrado gastrointestinal) (Joy *et al.*, 2005). La enfermedad renal muchas veces se detecta durante la evaluación de otras comorbilidades (KDIGO 2013).

En las pruebas analíticas pueden aparecer, según los estadios: hiperpotasemia, azotemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica y anemia. En pacientes con factores de riesgo de padecer ERC se recomienda hacer un screening inicial que incluya medida de Crs, estudio de orina e incluso técnicas de imagen del riñón. La presencia de proteinuria persistente es considerado el principal marcador de daño renal (Dowling y Comstock, 2005). Si se quiere determinar el grado de daño renal y su probable etiología es necesario realizar estudios más detallados que incluyan técnicas de imagen y en algunos casos biopsia (Dowling y Comstock, 2005; Doc. consenso

2012). KDIGO recomienda que en pacientes con ERC se midan al menos una vez al año la TFG y la albuminuria (KDIGO 2013).

1.1.5.2. Criterios analíticos: métodos de estimación de la función renal (TFG)

La TFG es el parámetro que mejor expresa la función renal global en sujetos sanos y enfermos (Dowling y Comstock, 2005; Gracia *et al.*, 2006; Levey *et al.*, 2009; Doc. consenso 2012; KDIGO 2013; Lopez-Giacoman y Madero, 2015). Se define como el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares de los glomérulos renales hasta el interior de la cápsula de Bowman. Es un índice cuantitativo que nos permite establecer la funcionalidad renal de un sujeto. A pesar de ser la medida más precisa de la función renal su medida directa es difícil y costosa (Traynor *et al.*, 2006). Debido a esto se determina midiendo el aclaramiento de sustancias que filtren libremente a través del glomérulo y no sufran apenas reabsorción ni secreción tubular (Jong y Gansevoort, 2005; Traynor *et al.*, 2006; Bagshaw y Gibney, 2008; Puzantian *et al.*, 2013; Lopez-Giacoman y Madero, 2015).

El aclaramiento plasmático de una sustancia se define como el volumen de plasma que es liberado de esa sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (Fontseré *et al.*, 2007). El marcador ideal además de estas características debería ser una sustancia exógena o endógena cuya concentración no se vea influenciada por otro tipo de factores. Aunque se ha estudiado la depuración renal de diversas sustancias exógenas, se considera la depuración de inulina como el “*gold-standard*” (Doc. consenso 2012; KDIGO 2013), si bien la medida de su aclaramiento como medida de la TFG es difícil de aplicar en la práctica diaria (Jong y Gansevoort, 2005; Myers *et al.*, 2006; Peake y Whiting, 2006; Steffl *et al.*, 2012). Para las sustancias exógenas, el procedimiento resulta complejo y caro en general (Stevens *et al.*, 2006; Fontseré *et al.*, 2007; Doc. consenso 2012).

La Crs, pese a sufrir variabilidad por factores como la dieta, masa muscular, edad o sexo y diversos fármacos, (Fontseré *et al.*, 2007; Bagshaw y Gibney, 2008) es, en la práctica clínica actual, la molécula que nos permite una mejor aproximación a la filtración glomerular real (Traynor *et al.*, 2006) y por tanto, es la más utilizada (Steffl *et al.*, 2012; KDIGO 2013). En sujetos con función renal normal, esta sustancia es filtrada libremente a través del glomérulo y secretada activamente a nivel tubular en cantidad variable que puede ir desde un 10 a un 40% (Bagshaw y Gibney, 2008). Esta secreción es mayor cuando la TFG es pequeña, por ejemplo, en IR en estadios 4-5, incluso a través del tracto gastrointestinal (Traynor *et al.*, 2006).

La concentración de Crs es influenciada por la TFG y otros procesos fisiológicos que incluyen la generación de creatinina por el músculo, la ingesta dietética, la secreción tubular de creatinina por los transportadores aniónicos orgánicos y la eliminación extrarrenal por el tracto gastrointestinal. Algunas de las fuentes de error para la estimación de la TFG por la concentración de Crs incluyen condiciones distintas al estado de equilibrio, los procesos fisiológicos señalados, errores de medida a mayores TFG e interferencias con los ensayos de medida de Crs (KDIGO 2013).

Rule *et al.* (2006) sostienen que el hecho de presentar niveles de Crs elevados con respecto al rango normal es en la práctica clínica la mejor manera de identificar a pacientes con ERC. Sin embargo, existe un problema fundamental con la Crs que limita su utilidad como test de screening para ERC: cuando disminuye la TFG, se produce atrofia muscular, disminución en la dieta proteica y aumento de la secreción tubular de creatinina que enmascaran el descenso de la TFG (Rule *et al.*, 2006). Además, su valor no se correlaciona de forma inmediata de manera inversa con la TFG sino que tarda un tiempo en reflejar este descenso (Jong y Gansevoort, 2005). Cuando el dato de Crs es superior al normal, la TFG ha descendido ya al menos un 40% en jóvenes e incluso más en ancianos (Fliser, 2008). Debido a estas limitaciones, el clínico no debe emplear la Crs como único marcador de función renal (Fontseré *et al.*, 2007; Marsik *et al.*, 2008).

En su lugar se puede utilizar la medida del aclaramiento de creatinina real (CICr). Para su medida es necesario conocer los valores de Crs y creatinina en orina (Cro) así como el volumen de orina (Vo) eliminado en veinticuatro horas, con las dificultades e imprecisiones que su recogida conlleva en la práctica (Traynor *et al.*, 2006; Giles y Fitzmaurice, 2007). Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\text{CICr (mL/min)} = (\text{creatinina en orina} \times \text{volumen}) / \text{creatinina sérica}$$

Siendo, volumen = volumen de orina (mL) eliminado en 24 horas y expresando la Cro y la Crs en mg/dL. Se ha comprobado que la medida del CICr mediante la recogida de muestras de orina de un periodo de tiempo determinado no aportan medidas más precisas de la TFG que las ecuaciones de predicción (Levey *et al.*, 2003).

Por esta dificultad práctica de la recogida de orina de 24 horas, en el ámbito clínico normalmente se utiliza el aclaramiento de creatinina estimado (CICrest) a partir de fórmulas de predicción que han sido validadas (Hermsen *et al.*, 2009). Estas fórmulas derivan de técnicas de regresión que modelan la relación entre los niveles séricos del

marcador y la medida de la TFG en la población del estudio (Stevens *et al.*, 2006). Son fórmulas que intentan relacionar matemáticamente diversas variables sociodemográficas, analíticas y nutricionales para el cálculo de la función renal (Fontseré *et al.*, 2007). Actualmente las distintas guías KDOQI, las KDIGO o las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) recomiendan la estimación de la TFG mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de la concentración de Crs, la edad, el sexo y la raza (Doc. consenso 2012).

Las fórmulas más utilizadas en los últimos años han sido la ecuación de Cockcroft-Gault (CG) (Cockcroft y Gault, 1976) y la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Levey *et al.*, 1999). La ecuación de CG es una de las primeras fórmulas de predicción de la TFG validadas y está demostrado que proporciona generalmente una estimación apropiada de la función renal de los pacientes (Levey *et al.*, 2003). Fue desarrollada en una población de 236 pacientes canadienses de raza blanca de entre 18 y 92 años, con predominio del sexo masculino, con un valor medio del aclaramiento de Crs de 72,7 mL/min con función renal estable, en la que se contrastó la fórmula con el CICr en 24 horas (Castaño *et al.*, 2009; Steffl *et al.*, 2012). Para su cálculo precisa de los datos de edad, peso, sexo y Crs del sujeto:

$$\text{CICr (mL/min)} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] \times [0,85 \text{ si mujer}] / (\text{Crs} \times 72)$$

Expresando la edad en años, la Crs en mg/dL y el peso actual en kg. Para mujeres el resultado de la ecuación anterior debe multiplicarse por un factor de corrección (0,85).

Al depender del dato del peso para su cálculo, esta fórmula puede sobreestimar la función renal en pacientes obesos (Stevens *et al.*, 2006; Fontseré *et al.*, 2007; Fliser, 2008; Prigent *et al.*, 2008) o con sobrecarga hídrica (Traynor *et al.*, 2006). También sobreestima la función renal en jóvenes y en IR avanzada (Fontseré *et al.*, 2007; Gracia *et al.*, 2006). Su uso en pacientes ancianos resulta menos preciso (Schneider *et al.*, 2003; Stevens *et al.*, 2006; Prigent *et al.*, 2008) debido a que la disminución de la masa muscular que sufren los ancianos puede alterar el valor de Crs.

Levey *et al.* (1999) desarrollaron la fórmula de “6-v MDRD” basándose en datos obtenidos en un estudio epidemiológico norteamericano (Fontseré *et al.*, 2007) que evaluó el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la enfermedad renal (Castaño *et al.*, 2009). Se incluyeron 1.070 individuos de ambos sexos, con predominio de raza blanca, con edad media de 51 años. La TFG media fue

de 40 mL/min/1,73 m² medida por el aclaramiento del ¹²⁵I-iothalamato (Gracia *et al.*, 2006; Castaño *et al.*, 2009). Esta fórmula no utiliza el dato del peso e incluye como datos la edad, sexo, raza y los niveles séricos de creatinina, urea y albúmina (MDRD-6):

$$\text{TFG} = 170 \times (\text{Crs})^{-0,999} \times [\text{edad}]^{-0,176} \times [0,765 \text{ si mujer}] \times [1,180 \text{ si raza negra}] \times [\text{Us}]^{-0,17} \times [\text{Alb}]^{0,318}$$

Expresando la Crs en mg/dL, edad en años, urea sérica (Us) en g/L y la albúmina (Alb) en g/dL.

En el año 2000, se simplificó esta fórmula a la versión “4-v MDRD” que no precisa los dos últimos datos (Us y Albs), ya que se observó que era igual de precisa en el cálculo de la TFG (Levey *et al.*, 2006). De esta manera se facilita el uso de la fórmula porque los datos excluidos no se solicitan de manera habitual a los pacientes (Wargo *et al.*, 2006).

$$\text{TFG} = 186 \times (\text{Crs})^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si mujer}] \times [1,210 \text{ si raza negra}]$$

Esta ecuación fue reexpresada en el año 2005 cuando se estandarizó el análisis de Crs. Los valores de TFG obtenidos con esta fórmula, MDRD-IDMS, son un 5% inferior a los de la anterior (Stevens *et al.*, 2006):

$$\text{TFG} = 175 \times (\text{Crs})^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si mujer}] \times [1,210 \text{ si raza negra}]$$

Las fórmulas de MDRD están ajustadas a una superficie corporal estándar (SC) por lo que no precisan de los datos de peso y talla para su cálculo y por tanto, se ven menos afectadas por errores de estimación de la TFG que se dan en pacientes con sobrecarga hídrica u obesidad (Traynor *et al.*, 2006; Helou, 2010). Además tienen en cuenta la raza, dato que la ecuación de CG no considera. En comparación con CG presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de TFG entre 15 y 60 mL/min/1,73 m². En población sana, con TFG mayor o igual a 90 o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, infraestiman el valor real del filtrado (Gracia *et al.*, 2006).

Se ha demostrado que la estimación de la función renal con la fórmula MDRD en pacientes con ClCrest menor de 60 mL/min por 1,73 m², es más exacta que utilizando la fórmula de CG (Teruel *et al.*, 2007).

En el año 2009 se desarrolló la fórmula *Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) usando datos de diez estudios (8.254 personas) y validándose con datos de 16 estudios (3.896 personas) (Levey *et al.*, 2009). El reto era conseguir una ecuación más exacta que MDRD, sobre todo en paciente con TFG alta (Steffl *et al.*, 2012). Esta fórmula utiliza las mismas cuatro variables que MDRD-4: Crs estandarizada, edad, sexo y raza:

$$\text{TFG} = 141 \times \min(\text{Crs}/k, 1)^a \times \max(\text{Crs}/k, 1)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}} \times [1,018 \text{ si mujer}] \times [1,159 \text{ si raza negra}]$$

Siendo Crs, creatinina sérica, k 0,7 en mujeres y 0,9 en hombres, a -0,329 en mujeres y -0,411 en hombres, min indica el mínimo entre Crs/k ó 1, y max indica el máximo entre Crs/k ó 1.

La ecuación fue creada comparando la medida de TFG usando ¹²⁵I-iothalamato, como marcador exógeno de filtración.

La ecuación CKD-EPI es igual de precisa que MDRD en pacientes con TFG estimada menor de 60 mL/min/1,73 m² y más precisa que MDRD en pacientes con TFG mayor a 60 mL/min/1,73 m². Por tanto tiene mejores resultados para clasificar a los pacientes según su función renal. En distintos estudios se han comparado los datos de prevalencia de los distintos estadios de IR utilizando estas dos fórmulas: MDRD y CKD-EPI (Delanaye *et al.*, 2010; Stevens *et al.*, 2010; White *et al.*, 2010). Se ha observado que esta última permite hacer estimaciones más precisas de la TFG, con menos falsos positivos de ERC. Obtiene menores valores de prevalencia de ERC y predicciones de riesgo de acontecimientos adversos más precisos (Levey *et al.*, 2010).

Las últimas guías de KDIGO indican que se debe informar la TFG estimado en adultos usando la fórmula CKD-EPI 2009 u otra ecuación de estimación de la TFG basada en Crs si ha demostrado superioridad frente a ésta.

Al emplear ecuaciones de estimación de la TFG debe evaluarse cualquier factor que pudiera influir en su exactitud en un paciente dado y tener en cuenta las posibles limitaciones de cada fórmula empleada. Cuando se requiere una medida precisa de la función renal, como en la evaluación de donante a trasplante renal o en el uso de medicamentos tóxicos con estrecho margen terapéutico, debe llevarse a cabo su medida directa con marcadores de filtración exógenos (Fontseré *et al.*, 2007). Sin embargo, para la mayoría de situaciones clínicas la estimación de la TFG con Crs es

apropiada para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de la progresión de la ERC (KDIGO 2013).

Como todas las ecuaciones dependientes del valor de Crs, no son adecuadas en situaciones de peso corporal extremo, alteraciones importantes de la masa muscular, IRA, embarazo y hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis (Alcázar *et al.*, 2008).

1.1.6. Consecuencias de la insuficiencia renal

La enfermedad renal puede progresar rápidamente y llevar a fallo renal en meses, pero la mayoría de los casos evolucionan durante décadas y algunos pacientes no progresan hasta después de muchos años de seguimiento. Todas las complicaciones derivadas de la ERC están asociadas a mayor morbilidad, mortalidad y costes (KDIGO 2013).

Las dos consecuencias principales de la nefropatía crónica con impacto en la morbimortalidad de los pacientes son el aumento del riesgo cardiovascular y la propia progresión a fallo renal terminal (van der Zee *et al.*, 2009; Wright y Hutchison, 2009; James *et al.*, 2010). Otras complicaciones que pueden aparecer en los pacientes con ERC incluyen mayor riesgo de infecciones, IRA, fallo cognitivo y deterioro del estado físico (James *et al.*, 2010). Los factores que más influyen en esta evolución son baja TFG en el momento del diagnóstico y el grado de proteinuria (James *et al.*, 2010).

Según datos de EE.UU. menos de un 2% de los pacientes con ERC progresa a fallo renal terminal pero los pacientes en estadios tempranos de la ERC tienen un riesgo claro de desarrollar enfermedades cardiovasculares; el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular es 20 veces mayor al de sobrevivir hasta necesitar diálisis o trasplante renal (Noble *et al.*, 2008). Según James *et al.* (2010) la enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad en pacientes con IR (Steffl *et al.*, 2012).

En 2003 la *American Heart Association* (AHA) señaló que las personas con ERC debían ser consideradas como el grupo de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Levey *et al.*, 2005; Zhang y Rothenbacher, 2008), ya que incluso pequeñas reducciones en la TFG están asociadas con mayor riesgo cardiovascular (James *et al.*, 2010). Este punto es muy importante ya que la ERC parece ser un factor de riesgo independiente de desarrollo de enfermedades cardiovasculares y además éstas son tratables y potencialmente prevenibles en pacientes con ERC (Levey *et al.*, 2005). Los pacientes con ERC tienen un riesgo de 10

a 20 veces mayor de muerte por causa cardíaca que personas de la misma edad y sexo pero sin ERC (Noble *et al.*, 2008).

Otras posibles complicaciones de esta patología son las derivadas de la disminución de la función renal, tales como HTA, anemia, malnutrición, alteraciones del metabolismo óseo y mineral, neuropatía y disminución de la calidad de vida que pueden aparecer a partir de valores de TFG menores a 60 mL/min por 1,73 m² (Hudson y Chaudhary, 2005; Steffl *et al.*, 2012). En grado variable, muchas de estas complicaciones pueden ser prevenidas por lo que es importante el diagnóstico precoz de esta enfermedad (Levey *et al.*, 2003; Steffl *et al.*, 2012).

En los pacientes sometidos a diálisis existe también un riesgo marcadamente superior de padecer enfermedades infecciosas, sobre todo neumonía y sepsis, en relación con la población general (Levey, Atkins *et al.*, 2007).

La prevalencia de la ERC alcanza niveles similares a los de otras patologías como la HTA, la DM y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el coste proporcional que suponen a la sanidad es mucho mayor: en EE.UU. se estima que el 5% del presupuesto es consumido por menos del 1% de la población (Steffl *et al.*, 2012, KDIGO 2012).

Los pacientes con IR sufren hospitalización con mayor frecuencia que pacientes no afectados, tanto por la enfermedad de base como por las enfermedades asociadas (Chertow *et al.*, 2001). La hospitalización de estos pacientes se ha visto que está asociada con incremento en la morbilidad, ya que presentan entre otros, mayor riesgo de sufrir errores de medicación o IRA. Los pacientes con ERC tiene riesgo de sufrir infra o sobredosificación y muchas interacciones entre fármacos y enfermedad (Steffl *et al.*, 2012). También la duración de las estancias hospitalarias, con el aumento del coste de recursos consumidos que supone, así como la mortalidad asociada se ve incrementada en este tipo de pacientes (Shah y Mehta, 2006; Quartarolo, *et al.*, 2007; Drawz *et al.*, 2008). Comparado con otras enfermedades, los pacientes con ERC en estadios de 1 a 4 tienen el doble de riesgo de muerte y de 5 a 10 veces más riesgo de morir por enfermedad cardiovascular antes de llegar al estadio 5 (Hudson y Chaudhary, 2005).

La IRA es más frecuente en pacientes con ERC. Estos son especialmente susceptibles de padecer IRA que a su vez promueve la progresión de la ERC (KDIGO 2012). Aunque la IRA puede ser completamente reversible, también puede darse una recuperación incompleta que lleve a una disminución crónica de la funcionalidad renal.

Ésta puede ir desde una disminución subclínica de la TFG hasta fallo renal terminal dependiente de diálisis. La incidencia de este último punto varía según los estudios desde 1% a más del 40%. La recuperación es aproximadamente un 28% más improbable en pacientes mayores de 65 años (Schmitt *et al.*, 2008).

La IRA grave lleva a alteraciones importantes de fluidos, electrolitos, ácido-base y hormonales. También resulta en anormalidades del sistema nervioso central, sistema inmune y coagulación. Muchos pacientes con IRA tienen fallo multiorgánico. La resolución rápida de la IRA puede ser un marcador de buen pronóstico y también mostrar una oportunidad terapéutica para mejorar la evolución de estos pacientes (KDIGO 2012).

Independientemente de la causa de la IRA, ésta es un indicador de mala evolución tanto inmediata como a largo plazo (KDIGO 2012). Diversos autores señalan un aumento marcado de la mortalidad en los pacientes con IRA cuando ésta se define como aumentos importantes de los niveles de Crs o la necesidad de diálisis. Hoy sabemos que pequeños cambios en la función renal en pacientes hospitalizados son importantes y están asociados a cambios significativos en evolución a corto y a largo plazo (KDIGO 2012). Incluso IRA leve y reversible tiene graves consecuencias clínicas que incluyen incremento del riesgo de muerte (KDIGO 2012; Kellum *et al.* 2015). El valor a partir del cual el incremento es significativo varía según distintas fuentes. Como indica un meta-análisis de Coca *et al.*, (2007) incrementos del 10-24% de Crs ya duplicaban el riesgo relativo de muerte.

La IRA tiene consecuencias importantes que incluyen aumento de la duración del ingreso, aumento de morbilidad en el hospital, desarrollo de ERC y necesidad de técnicas de depuración extrarrenal (Chertow *et al.*, 2010). El riesgo de mortalidad en el hospital y de precisar tratamiento renal sustitutivo aumenta al aumentar el estadio de clasificación de IRA. (KDIGO 2013). Kohli *et al.* (2000) encontraron un incremento de mortalidad en pacientes ancianos hospitalizados con IRA (25,4%) con respecto a los que no desarrollaron esta complicación (12,7%). Wilson *et al.* (2014) afirman que la IRA incrementa dramáticamente el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, incluso en los casos con incrementos pequeños de la Crs.

Kellum *et al.* (2015) sostienen que cualquier esfuerzo para intervenir en el desarrollo de la IRA antes de estadios severos y frecuentemente irreversibles requieren técnicas que puedan ser llevadas a cabo por los clínicos de primera línea que incluyan atención a medicamentos nefrotóxicos y ajuste de dosis.

1.2. INSUFICIENCIA RENAL Y MEDICAMENTOS

1.2.1. Consideraciones iniciales

1.2.1.1. Errores de medicación: prevalencia, consecuencias y su relación con la IR

Por acontecimientos adversos a medicamentos (AAM) se entiende el daño producido por una reacción adversa de un fármaco o por un error de medicación (Silverman *et al.*, 2004). El *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* define los errores de medicación como: “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, e incluyen los fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos” (Taché *et al.*, 2011). Por tanto, AAM incluye, no solo las reacciones adversas derivadas del correcto uso de los medicamentos, reacciones adversas a medicamentos (RAM), sino aquellas derivadas de errores en su utilización clínica, errores de medicación (EM).

Se estima una prevalencia de AAM en pacientes ingresados de entre 0,7 y 6,5% (Schedlbauer *et al.*, 2009), con consecuencias económicas cifradas en incrementos de 3.420 dólares sobre el coste del ingreso y prolongación en los ingresos hospitalarios de 3,15 días (Frag *et al.*, 2014). Entre el 17-56% de los mismos son prevenibles (Schedlbauer *et al.*, 2009).

En el medio ambulatorio la prevalencia de AAM es de aproximadamente 20,1%. Entre el 16% y el 41,5% de estos AAM son debidos a error y son por tanto prevenibles (Taché *et al.*, 2011).

En España, el estudio ENEAS (Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización) llevado a cabo en Junio de 2005 en 24 hospitales públicos, encontró que el 43% de los AAM eran prevenibles, el 31,4% provocaban aumento de las estancias hospitalarias y el 23,4% provocaban ingresos. Los más frecuentes, el 37,4%, estaban relacionados con la medicación (Aranaz-Andrés *et al.*, 2009).

Los EM contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad de los pacientes (Silverman *et al.*, 2004). Son responsables del 5% de los ingresos

hospitalarios siendo el 62,3% de todos estos debidos a EM prevenibles (Van Dijk *et al.*, 2006). El EM constituye la octava causa de muerte en EE.UU. causando entre 44.000 y 9.800 muertes al año (Milani *et al.*, 2011). Se producen 1 millón de EM serios al año en los hospitales de EE.UU. de los cuales, el 20% amenazan la vida (Milani *et al.*, 2011).

El EM es el tipo más frecuente de iatrogenia que padecen los pacientes hospitalizados (Raschke *et al.*, 1998). Su incidencia es de alrededor de 6,5 por cada 100 ingresos (Raschke *et al.*, 1998; Silverman *et al.*, 2004). Se estima un coste de 2.595 dólares por cada EM suponiendo los EM prevenibles el doble de coste de los EM no prevenibles (Silverman *et al.*, 2004).

La prescripción médica es una de las mayores fuentes de EM en el ámbito hospitalario (Soulliard *et al.*, 2004; Schedlbauer *et al.*, 2009; Sellier *et al.*, 2009), siendo los fallos a la hora de transcribir las prescripciones manuales el error más frecuente. Con la introducción de la prescripción electrónica en los hospitales y la revisión de las órdenes médicas por los farmacéuticos se ha contribuido a disminuir los AAM derivados de EM (Sellier *et al.*, 2009). Sin embargo todavía, hasta el 60% de los EM durante la hospitalización tienen lugar al prescribir (Mattison *et al.*, 2010).

Kanjanarat *et al.* (2003) encontraron que el 35,2% de los errores eran prevenibles, con una incidencia por paciente de 1,8%. Llevaron a cabo una revisión del tipo de medicamentos más frecuentemente implicados, de las fases en las que se producen estos errores y sus causas, así como de sus consecuencias. Los errores de dosificación suponían un 22,4% del total de errores, el 22% de estos eran por falta de conocimiento de la farmacoterapia y un 14% debido a falta de información sobre los pacientes. Las consecuencias más frecuentes del uso inapropiado de medicamentos fueron reacciones alérgicas o cutáneas seguidas de hepatotoxicidad o nefrotoxicidad que suponían el 14,3% del total. Los sistemas de prescripción electrónica sin sistemas de ayuda a la toma de decisiones están asociados a mayor riesgo de EM (Mattison *et al.*, 2010).

Los pacientes con IR son un grupo susceptible de padecer EM debido, entre otros motivos, a que en ocasiones no están diagnosticados de esta patología (Joosten *et al.*, 2013). Los EM prevenibles en pacientes con ERC suponen un gasto de cerca de 3 trillones de dólares al año en EE.UU. (Trinkley *et al.*, 2014). El porcentaje de EM en pacientes hospitalizados con TFG disminuida es alto, entre 20 y 50% (Galanter *et al.*, 2010). En un estudio reciente casi la mitad de los pacientes ingresados con TFG disminuida tenían un AAM potencial o real (Galanter *et al.*, 2010). En pacientes con

IRA se observa una incidencia de EM potenciales o reales de alrededor de un 8% (McCoy, Cox *et al.*, 2012). Los pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos o con eliminación renal presentan mayor proporción de AAM reales o potenciales: de entre 10 y 55 por cada 100 ingresos (Tawadrous *et al.*, 2011).

La prevención de EM puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus resultados en salud (Farak *et al.*, 2014).

1.2.1.2. Reconocimiento del paciente con IR por los clínicos en la prescripción: situación actual

El reconocimiento, intervención y manejo precoz por parte de los clínicos de los pacientes con ERC está demostrado que enlentece la progresión de la enfermedad (Quartarolo *et al.*, 2007; James *et al.*, 2010; Steffl *et al.*, 2012). El desarrollo de IRA adquirida en los hospitales está asociado de forma sustancial a morbilidad por lo que es importante dirigir los esfuerzos a su prevención (Nolan y Anderson, 1998; Wilson *et al.* 2014). Para ello es importante, por una parte, que el clínico reconozca los pacientes con enfermedad renal preexistente o con comorbilidades que potencien el desarrollo de IR, y por otra parte, que conozca los medicamentos que se deben evitar o que requieren especial precaución en este tipo de pacientes.

Diversos estudios han demostrado que el reconocimiento de los pacientes con IR por médicos y farmacéuticos es bajo (Joosten *et al.*, 2013), especialmente en ancianos (Roberts *et al.*, 2010), lo que contribuye a la mayor incidencia de IRA en pacientes hospitalizados. También es bajo el ajuste posológico de los medicamentos según las recomendaciones de guías de medicación, encontrando falta de ajuste en el 20-46% de los pacientes hospitalizados (Chertow *et al.*, 2001; Salomon *et al.*, 2003; Van Dijk *et al.* 2006), y del 69% en pacientes ambulatorios, según diversos estudios (Long *et al.*, 2004; Farak *et al.*, 2014).

En ocasiones los médicos no advierten que se encuentran frente a un paciente con IR al no estimar su CICrest basándose únicamente en el nivel de Crs que puede llevar a sobreestimar la función renal de los pacientes que presentan niveles de Crs dentro del rango de normalidad (Salomon, 2003; Quartarolo *et al.*, 2007; Trinkley *et al.*, 2014). El porcentaje de IRO, definida como TFG menor a 60 mL/min/1,73 m² con niveles de Crs normales (<1,1 mg/dL mujeres, <1,2 mg/dL en hombres), en pacientes hospitalizados es de 27,6%, siendo más frecuente en mujeres de edad avanzada (de Francisco *et al.*, 2010). Hu *et al.* (2001) encontraron que la edad avanzada y el bajo peso eran factores predictivos de errores de dosificación en pacientes con IR. Un estudio sobre

prevalencia de ERC encontró que solo el 8% de los pacientes identificados como pacientes con ERC estadio de 3 a 5 había sido diagnosticado o referido al nefrólogo (de Francisco *et al.*, 2010). Wilson *et al.* (2014) encontraron que solo el 43% de los pacientes que habían padecido IRA severa tenían registrado en su historia clínica este diagnóstico.

Informar el CICrest de los pacientes incrementa el reconocimiento por parte de los clínicos de los pacientes con IR (Quartarolo *et al.*, 2007; Trinkley *et al.*, 2014), aumenta las derivaciones de pacientes con probable IR al nefrólogo (Noble *et al.*, 2008) y podría promover una prescripción más segura en pacientes con IR (Harris y Stribling, 2007). Quartarolo *et al.* (2007) analizaron la influencia de informar el CICrest en pacientes ancianos hospitalizados sobre el reconocimiento por parte del clínico de los pacientes con IR y su efecto en la dosificación de antibióticos y el uso de AINEs o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2). Observaron que esta estrategia no era suficiente para mejorar el uso de estos medicamentos en este tipo de pacientes aunque sí aumentaba el reconocimiento de los clínicos de los pacientes con IR. Farag *et al.* (2014) tampoco encontraron mejoría en los errores de dosificación de antibióticos. Kalender-Rich *et al.* (2011) encontraron una mejoría transitoria en la adecuación de la prescripción de medicamentos a pacientes con IR y Nielsen *et al.* (2014) concluyen que con estas medidas los pacientes con IR pueden todavía estar expuestos a un uso inapropiado de los medicamentos con potencial incremento de RAM.

Colpaert *et al.* (2012) evaluaron el impacto de informar a tiempo real mediante alertas de la progresión a peores categorías de IRA según la clasificación RIFLE. Encontraron resultados satisfactorios en la rapidez y número de intervenciones terapéuticas llevadas a cabo en estos pacientes para evitar el progresivo deterioro de su función renal. Kellum *et al.* (2015) concluyen que los sistemas de ayuda a la prescripción que informan automáticamente de la presencia de IRA han demostrado su capacidad de mejorar la detección de IRA. Wilson *et al.* (2014) observaron que el aumento de la detección de pacientes con IRA mediante un sistema de alertas que los identificaba reducía la magnitud del incremento de Crs, la necesidad de diálisis y la mortalidad.

Salomon *et al.* (2003) sugieren que los clínicos pueden estar subestimando las consecuencias de una alteración renal leve en relación con el riesgo iatrogénico derivado del inapropiado uso de los medicamentos. También señalan que el bajo ajuste a guías de dosificaciones de medicamentos con eliminación renal significativa puede deberse a la desconfianza que estas guías generan por las diferencias propuestas según las fuentes (Van Dijk *et al.*, 2006) o al desconocimiento de los

medicamentos que requieren ajuste renal (Salomon *et al.*, 2003; Farag *et al.*, 2014). También se ha observado que normalmente los clínicos prestan más atención a evitar la administración de medicamentos nefrotóxicos a los pacientes que padecen IR que a llevar a cabo ajustes posológicos de los medicamentos cuya eliminación se ve afectada por esta enfermedad (Chertow *et al.*, 2001).

1.2.2. IR inducida por fármacos. Medicamentos nefrotóxicos

1.2.2.1. Mecanismos de acción

Los riñones desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasia y en la filtración del plasma y de las sustancias que éste transporta. Éstas pueden provocar daño sobre el riñón, como sucede con muchos medicamentos.

En términos generales se puede hablar de tres mecanismos por los que los medicamentos producen nefrotoxicidad: prerrenal, renal y postrenal (Nolin y Himmelfarb, 2008; Pazhayattil y Shirali, 2014):

- *Prerrenal*: a través de mecanismos por los que se reduce el flujo sanguíneo a nivel renal como son la disminución del volumen efectivo circulante, la vasoconstricción renal o la hipoperfusión debida a hipotensión sistémica.

- *Renal*: puede afectar a las distintas estructuras renales, como túbulo, glomérulo, intersticio o vasos y puede ser por daño directo o indirecto sobre las células renales. Incluye:

- Daño de las células epiteliales a nivel tubular
 - a) Necrosis tubular aguda (NTA)
 - b) Nefrosis osmótica
- Enfermedad glomerular
- Enfermedad túbulo intersticial
 - a) Nefritis intersticial aguda
 - b) Nefritis intersticial crónica
 - c) Necrosis papilar
- Vasculitis, trombosis o émbolos de colesterol

- *Postrenal*: por limitación para la adecuada eliminación de la orina por obstrucción a nivel tubular, de los uréteres o de la vejiga (precipitación intratubular, formación de cristales, alteración funcional vesical u otros).

1.2.2.2. Medicamentos nefrotóxicos

Existen actualmente en el mercado muchos medicamentos con capacidad potencial de producir nefrotoxicidad. Algunos de estos la producen por uno de los mecanismos anteriormente señalados y otros muchos, por combinación de varios de estos (Pazhayattil y Shirali, 2014). En ocasiones el modo específico por el que un medicamento daña el riñón no es del todo conocido. En la tabla VIII se presentan una serie de medicamentos clasificados según el mecanismo de producción de nefrotoxicidad (Nolan y Anderson, 1998; Nolin *et al.*, 2005; Schetz *et al.*, 2005; Choudhury y Ahmed, 2006).

Tabla VIII. Medicamentos nefrotóxicos y mecanismo de toxicidad

PRERRENAL	
Diuréticos, IECAs, ARA IIs, AINEs, Anticalcineurínicos, Contrastes iodados, Interleuquinas, y cualquier fármaco para el control de la tensión arterial en dosis superiores a las requeridas que pueden provocar hipotensión secundaria.	
RENAL	
Vascular	Vasculitis o vasoconstricción: Anticalcineurínicos, Mitomicina C, Estrógenos, Quinina, 5-fluorouracilo, Ticlopidina, Clopidogrel, Interferon, Indinavir, Valaciclovir, Gemcitabina, Bleomicina
	Émbolos colesterol: Heparina, Warfarina, Estreptoquinasa
	Rabdomiolisis: Etanol, Codeína, Barbitúricos, Diazepam
	Hemólisis: Quinina, Quinidina, Sulfonamidas, Hidralazina, Triamtereno, Nitrofurantoína, Alopurinol
Tubular	Aminoglucósidos, Cisplatino, Vancomicina, Foscarnet, Pentamidina, Contraste iodado, Anfotericina B, Metales pesados, Tacrolimus, Quinolonas, Carbamazepina, Zoledronato, Cidofovir, Adefovir, Tenofovir, Inmunoglobulinas IV, Dextrano, Manitol
Intersticial	β -lactámicos, Quinolonas, Rifampicina, Macrólidos, Sulfonamidas, AINEs, Diuréticos, Fenitoína, Cimetidina, Ranitidina, Alopurinol, Aciclovir, Indinavir, Pantoprazol, Ciclosporina, Litio, Aspirina, Cafeína
Glomerular	Oro, Mercurio, AINEs, Captoprilo, Interferon alfa, Foscarnet
POST-RENAL. Obstrucción vía urinaria	
Aciclovir, Indinavir, Ganciclovir, Metotrexato, Sulfonamidas, Foscarnet, Triamtereno, Polietilenglicol, Metilsergida, Ergotamina, Metildopa, Hidralazina, Atenolol, Antidepresivos Tricíclicos	

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA IIs: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

Algunos medicamentos nefrotóxicos y sus mecanismos detallados de toxicidad son los siguientes (Nolin *et al.*, 2005; Perazella, 2010; Pazhayattil y Shirali, 2014):

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**: Producen vasoconstricción renal indirecta por disminuir la síntesis de prostaglandinas (vasodilatadoras). En situaciones de flujo renal adecuado la actividad de estas prostaglandinas es limitada pero cuando el flujo renal está comprometido se produce un incremento de éstas que protege de la isquemia e hipoxia por antagonizar la acción vasoconstrictora de angiotensina, endotelina y otros. La administración de AINEs en pacientes con función renal dependientes de la actividad compensatoria de las prostaglandinas, altera el equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación dando lugar a isquemia renal.

- **Antibióticos aminoglucósidos (AMGs)**: Provocan necrosis tubular aguda. Producen daño en las células tubulares proximales que lleva a obstrucción de la luz tubular y retorno del filtrado glomerular a través del epitelio tubular dañado. Son sustancias con carga catiónica que una vez filtradas a través del glomérulo se fijan a las células epiteliales de la luz tubular. Posteriormente pasan al interior celular donde se concentran en los lisosomas. Se unen a los fosfolípidos ácidos produciendo su agregación e inhibiendo la acción de la fosfolipasa. Esto lleva, por una serie de reacciones bioquímicas a la alteración de la función celular y finalmente a su muerte.

- **Anfotericina B**: Provoca necrosis tubular aguda. Produce daño tubular directo, por un lado por aumento de las necesidades energéticas y de oxígeno debido a que provoca mayor permeabilidad de la membrana celular y por otro lado por disminuir el aporte de oxígeno al provocar vasoconstricción renal, efectos que llevan a necrosis tubular y fallo renal.

- **Contrastes iodados**: Provocan necrosis tubular aguda. Se debe a la combinación de daño tubular directo e isquemia renal debido a hipotensión sistémica y vasoconstricción renal. Están asociados a 0-11% de casos de IRA (KDIGO 2013).

- **Antineoplásicos derivados de platino**: Provocan principalmente necrosis tubular aguda. Producen daño tubular por deterioro de la producción de energía de las células tubulares. Afecta en primer lugar a la parte proximal del túbulo renal que lleva a pérdida progresiva de la filtración glomerular y consiguiente daño tubular a nivel distal.

- **Litio**: Provoca nefritis intersticial crónica. Su mecanismo incluye deshidratación secundaria a diabetes insípida nefrogénica y daño directo a nivel proximal y distal de las células tubulares.

1.2.3. Influencia de la función renal (IR) sobre la biodisponibilidad de medicamentos

1.2.3.1. Medicamentos afectados: proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

En lo que se refiere a la IR y la farmacoterapia, se ha prestado mucha atención a evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos en pacientes con riesgo de empeorar su función renal. Comparativamente se ha prestado muy poca atención a la disposición de fármacos, tanto nefrotóxicos como no nefrotóxicos, que pueden sufrir acumulación en pacientes con cierto grado de IR (Chertow *et al.*, 2001).

Como se ha comentado, la IR es una patología que puede llevar como consecuencia a otro tipo de enfermedades, que producen alteraciones a distintos niveles o funciones. Estas alteraciones pueden afectar a cualquiera de los procesos farmacocinéticos que sufren los medicamentos en el organismo como son los procesos ADME (Swan y Bennett, 1992; Frye y Matzke, 2005; Munar y Singh, 2007; Matzke *et al.*, 2011; Steffl *et al.*, 2012). Por ello al prescribir medicamentos a pacientes que padecen IR hay que tener en cuenta que pueden verse afectados no solo el proceso de eliminación renal sino cualquiera de estos otros procesos.

En cuanto a la absorción, situaciones tales como cambios a nivel del tránsito intestinal, cambios del pH gástrico, o la presencia de náuseas y vómitos debidos a la IR, pueden llevar a una disminución en la absorción de fármacos. Por el contrario, la absorción puede verse aumentada en el caso de fármacos que sufran efecto de primer paso a nivel hepático y gastrointestinal por disminución del metabolismo a este último nivel (Swan y Bennett, 1992).

El volumen de distribución de distintos fármacos puede variar por cambios en el volumen extracelular así como por alteraciones en la unión a proteínas o a tejidos provocados por la enfermedad renal (Matzke 2011). Esto es importante en el caso de fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas sometidos a monitorización farmacocinética ya que las concentraciones dentro del rango de normalidad del fármaco total pueden dar lugar a efectos adversos secundarios a concentraciones del fármaco libre elevadas (Swan y Bennett, 1992; Frye y Matzke, 2005).

Se han estudiado también los efectos de la IR a nivel del metabolismo pero estos varían considerablemente en función de la vía metabólica que siga cada fármaco. En principio se recomienda tener precaución y conocer los medicamentos cuyo

metabolismo hepático puede verse afectado por la IR. Este punto es importante también cuando se utilizan medicamentos con metabolitos con actividad clínica cuya eliminación pueda verse retardada en situaciones de deterioro de la función renal (Matzke *et al.*, 2011).

El proceso farmacocinético que se modifica de manera más importante en la IR es la excreción renal de medicamentos. Los medicamentos más afectados por la IR van a ser aquellos con eliminación mayoritaria por vía renal y con estrecho margen terapéutico (Pillans *et al.*, 2003). El aclaramiento renal de un medicamento es el resultado de los procesos de filtración, secreción y reabsorción. Es importante conocer los mecanismos de eliminación de los distintos fármacos utilizados en cada paciente así como el tipo de enfermedad renal que sufre éste para ver en qué medida se va a afectar la eliminación de estos productos. Así, por ejemplo, en el caso de fármacos con secreción o reabsorción activa a través de transportadores iónicos su eliminación se verá más afectada en pacientes con enfermedad renal a nivel tubular que en aquellos con afectación renal a otro nivel.

1.2.3.2. Consecuencias

Los potenciales problemas asociados al uso de medicamentos en pacientes con IR incluyen (KDIGO 2013):

- Capacidad de eliminación de los fármacos y/o sus metabolitos disminuida
- Sensibilidad a los medicamentos aumentada
- Menor tolerancia a los efectos adversos, sobre todo en personas mayores
- Pérdida de eficacia

Los cambios en los procesos farmacocinéticos de los medicamentos administrados a pacientes con IR llevan, en la mayoría de los casos, a una acumulación de estos en el organismo del paciente. En función del tipo de medicamento utilizado su acumulación tendrá consecuencias más o menos graves. En general, aumenta el efecto farmacológico o la duración del mismo, pero también pueden aumentar sus RAM. En el caso de medicamentos con metabolitos activos de eliminación renal hay que tener en cuenta que estos también se acumularán con la consiguiente toxicidad asociada.

Es importante conocer los efectos adversos de los medicamentos prescritos a pacientes con enfermedad renal para llevar a cabo un seguimiento más estrecho de los mismos y prevenir la potencial toxicidad asociada a su uso. Hay estudios con medicamentos concretos que observan aumento de las RAM propias de los mismos

en pacientes que reciben dosis inadecuadas según su función renal. Munar y Singh (2007) señalan que la dosificación inapropiada de los medicamentos en pacientes con IR puede causar no solo toxicidad sino también ineficacia.

Salomon *et al.* (2003) estudiaron las consecuencias potenciales del uso inadecuado de los medicamentos que requerían ajustes posológicos o estaban contraindicados en pacientes con IR. Encontraron que el 63% de las prescripciones médicas incluían algún medicamento que podía tener consecuencias adversas y el 3% de ellas medicamentos que podían tener consecuencias importantes o fatales. Pillans *et al.* (2003) señalan las graves consecuencias derivadas de la sobredosificación de medicamentos frecuentemente mal prescritos en su hospital como alopurinol, metformina y glibenclamida. Van Dijk *et al.* (2006) encontraron que el riesgo de no ajustar la dosis está significativamente asociado con los medicamentos que producen consecuencias serias.

Hay grupos de población más vulnerables al uso inapropiado de medicamentos. Los ancianos tienen mayor riesgo de sufrir daño renal y efectos adversos relacionados con el deterioro de la función renal y la polimedicación que muchas veces reciben para tratar las distintas comorbilidades que presentan (Munar y Singh, 2007).

1.2.3.3. *Ajuste de dosificaciones según función renal*

Dados los cambios que se producen a nivel farmacocinético en los medicamentos administrados a pacientes con IR normalmente se necesita realizar ajustes de dosificación (Long *et al.* 2004). De hecho, el ajuste de dosis de medicamentos con eliminación renal según la función renal es un elemento esencial de la prescripción. (Roberts *et al.*, 2010). Se ha observado que el ajuste posológico de los medicamentos en pacientes con IR reduce tanto el coste de la terapia como el riesgo de efectos adversos por acumulación del fármaco y la morbilidad relacionada con los medicamentos (Falconnier *et al.*, 2001; Schneider *et al.*, 2003).

Los ajustes posológicos que se pueden llevar a cabo al prescribir medicamentos en pacientes con IR pueden ser reducción de dosis, ampliación del intervalo de dosificación o ambos (Schneider *et al.*, 2003; Perazella, 2010). El primer caso, reducción de dosis manteniendo el mismo intervalo, interesa cuando la acción del medicamento es tiempo dependiente, es decir, precisa de unas concentraciones mínimas de fármaco para ejercer su acción. En principio con esta actuación se consigue mantener unas concentraciones más constantes de medicamento pero tiene

mayor riesgo de toxicidad si el intervalo de dosificación no es suficiente para permitir que se elimine el fármaco (Swan y Bennett, 1992; Munar y Singh, 2007).

Los medicamentos con acción farmacológica concentración-dependiente precisan alcanzar unas concentraciones máximas en el organismo para ser eficaces. En estos casos, interesa mantener la dosis habitual y ampliar el intervalo de dosificación. Normalmente esta actuación conlleva menor riesgo de toxicidad pero mayor riesgo de obtener concentraciones infraterapéuticas sobretodo al final del intervalo (Swan y Bennett, 1992; Munar y Singh, 2007). En ocasiones, según la función renal del paciente y las características del medicamento prescrito, habrá que llevar a cabo ambas acciones, reducción de dosis y ampliación del intervalo.

Para llevar a cabo estos ajustes se precisa revisar la literatura de los medicamentos de interés y ver las recomendaciones que se sugieren. Estudios farmacocinéticos extensos tienen en cuenta no sólo la influencia de la función renal en el proceso de eliminación renal del fármaco del organismo sino también en otros parámetros como el volumen de distribución o la eliminación global del medicamento. Sin embargo, las recomendaciones que habitualmente dan los fabricantes, están parcialmente basadas en conocimientos farmacológicos en lugar de estudios controlados en poblaciones cuidadosamente seleccionadas (KDIGO 2013). En ausencia de estudios específicos del efecto de la IR en los distintos procesos farmacocinéticos de un determinado medicamento, se recomienda el ajuste posológico de los mismos en función del ClCrest (Rowland y Tozer, 1995; Long *et al.*, 2004).

El método tradicionalmente utilizado para el ajuste de dosis ha sido el cálculo del ClCrest según la fórmula de CG (Gill *et al.*, 2007). Sin embargo, desde el desarrollo de nuevas fórmulas de estimación de la función renal, como MDRD y CKD-EPI, se desconoce cuál proporciona las recomendaciones posológicas más precisas para los medicamentos (Steffl *et al.*, 2012).

Estas fórmulas se desarrollaron en poblaciones diversas entre sí y distintas a las que encontramos en nuestros hospitales. Por tanto, a la hora de utilizar estas fórmulas para realizar ajustes posológicos se recomienda conocer las características de la población de origen en la que fue desarrollada cada una de ellas (Poggio *et al.*, 2005; Wargo *et al.*, 2006; Mariat *et al.*, 2007; Teruel *et al.*, 2007). Además se deben considerar los métodos de cálculo de la TFG estimada que se utilizaron en los estudios farmacocinéticos de los medicamentos concretos (Levey *et al.*, 2005).

Normalmente los fabricantes hacen las recomendaciones de dosificación por intervalos de función renal según el CICrest calculado según la fórmula de CG (Wargo *et al.*, 2006; Golik *et al.*, 2008) por lo que ha sido más utilizada en los ajustes por los farmacéuticos (Gill *et al.*, 2007). De hecho ha sido la recomendada en la guía para la industria de la FDA para la realización de estudios farmacocinéticos (FDA 1998). En su última actualización en el año 2010 indican que también se puede utilizar la fórmula MDRD (FDA 2010).

Se han llevado a cabo varios estudios que comparan las diferencias en las recomendaciones posológicas de medicamentos según distintas fórmulas (Wargo *et al.*, 2006; Gill *et al.*, 2007; Golik *et al.*, 2008; Hermsen *et al.*, 2009; Stevens *et al.*, 2009). En un estudio sobre el ajuste de amantadina comparando CG y MDRD se observó que con la fórmula IDMS-MDRD se hubieran realizado reducciones de dosis en un 20% menos de los pacientes, señalando los autores, los potenciales efectos adversos que esto conlleva (Gill *et al.*, 2007). Wargo *et al.* (2006) y Golik *et al.* (2008) encontraron un índice de discordancia entre un 20 y un 36% aproximadamente, en las recomendaciones de pautas de antibióticos según se estimara su función renal con CG o MDRD. Hermsen *et al.*, (2009) obtuvo resultados similares en una muestra de pacientes con ERC e IRA. Stevens *et al.*, (2009) observaron una discordancia entre el 11 y 29% en otro grupo de medicamentos. Las diferencias encontradas con las dos fórmulas fueron significativas en estos estudios aunque ninguno evaluó si este hecho tenía consecuencias de importancia clínica. Las diferencias encontradas la mayor parte de las veces se daban cuando el fabricante recomendaba realizar un ajuste posológico según CG pero según MDRD no era necesario. Wargo *et al.* (2010) encontraron un índice de discordancia entre 15-25% al comparar CG con CKD-EPI.

Independientemente de la fórmula indicada en cada situación concreta Levey *et al.* (2005) señalan que los ajustes de dosis deben estar basados en la TFG estimada sin ajustarlo por SC. De lo contrario podrían prescribirse dosis inapropiadamente elevadas en pacientes de mayor tamaño (Harris y Stribling, 2007). Las diferencias entre TFG ajustada y sin ajustar son mayores en pacientes con SC muy diferente de 1,73 m² (niños, obesos, personas muy grandes o muy pequeñas). Otros autores justo sostienen que es necesario ajustar la TFG calculada a la SC del paciente (Hermsen *et al.*, 2009).

La importancia del ajuste de medicamentos reside en que tanto la duración de las estancias hospitalarias (Milani *et al.*, 2011) como el coste del tratamiento médico se reducen si la terapia farmacológica se individualiza en casos de IR (Falconnier *et al.*, 2001). Sin embargo, hay evidencias de que en ocasiones estos ajustes no son

apropiados (Wong y Jones, 1998; Pillans *et al.*, 2003; Salomon *et al.*, 2003; Long *et al.*, 2004; van Dijk *et al.*, 2006; Field *et al.*, 2009; Decloedt *et al.*, 2010; Terrell *et al.*, 2010; Frölich *et al.*, 2011; Farag *et al.*, 2014; Nielsen *et al.*, 2014). Salomon *et al.* (2003) estudiaron un grupo de pacientes y concluyeron que el 34% de las prescripciones de los medicamentos nefrotóxicos o con eliminación renal era inapropiado, estaban contraindicados o mal ajustados. En otro estudio se encontró que el 67% de los pacientes con ClCrest menor de 10 mL/min era dado de alta con medicamentos contraindicados según las guías del Formulario Nacional Británico (Wong *et al.*, 1998). En la revisión de Long *et al.* (2004) se encontraron desajustes en un 19-67% de los casos. Terrell *et al.* (2010) encontraron que el 74% de las prescripciones en urgencias estaban sobredosificadas. Schneider *et al.* (2003) señalan que se observa que estos ajustes solo se llevan a cabo en un tercio de los casos en los que están indicados y que el uso de herramientas informáticas, entre otros medios, puede aumentar este dato hasta el 81%.

1.3. MEJORA DEL USO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON IR

1.3.1. Sistemas tradicionales

Existen numerosas guías de dosificación publicadas para muchos medicamentos con eliminación renal que ayudan a los clínicos a establecer ajustes posológicos en pacientes con IR (Long *et al.*, 2004).

Además de las guías o tablas de dosificación otros métodos tradicionalmente utilizados para el ajuste de medicamentos se basan en nomogramas o algoritmos. Muchos de ellos fueron desarrollados para antibióticos. Por ejemplo, para la vancomicina se utilizaron los nomogramas de Moellering y Matzke que relacionaban el ClCr del paciente, con el aclaramiento de vancomicina y la dosis de antibiótico a administrar en el primer caso; el ClCr con el intervalo de dosificación de vancomicina con una dosis fija de vancomicina. El método más empleado para el ajuste de vancomicina es la monitorización farmacocinética empleando el método de Sawchuk-Zaske o el ajuste por bayesianos también utilizados con otros medicamentos como AMGs. Para estos también se han desarrollado muchos métodos predictivos para individualizar las regímenes posológicos como son Sarubbi-Hull, Rule of Eight, Mawer, Chan, Dettli, Thomson guidelines.

Se ha demostrado que tanto los Servicios de Farmacia (SF) que realizan el seguimiento de ajustes de dosificación en función de la situación renal de los pacientes como programas informáticos diseñados al efecto, ayudan a los clínicos en

la monitorización y el ajuste de las terapias de los pacientes con ERC (Long *et al.*, 2004). En ocasiones los clínicos solicitan información para el ajuste de fármacos a la función renal a los farmacéuticos. Es importante que esta información se lleve a cabo en el momento de la prescripción para que sea eficaz en la práctica clínica; según varios autores, es más probable que la intervención tenga éxito si se presenta en tiempo real y si está temporalmente más cerca del momento de tomar la decisión (Chertow *et al.*, 2001; Falconnier *et al.*, 2001).

A lo largo de los años se han llevado a cabo distintas iniciativas para mejorar el uso de medicamentos en pacientes con IR. Falconnier *et al.* (2001) llevaron a cabo una intervención para mejorar el uso de medicamentos en pacientes con IR. Consistía en que un farmacéutico clínico daba información a los médicos de la TFG de los pacientes y de las recomendaciones posológicas para los medicamentos con eliminación renal. De media cada paciente con IR recibía un medicamento con eliminación renal. En una primera fase, informaban personalmente a los médicos de la función renal de los pacientes mediante el ClCrest, para comprobar si era suficiente para mejorar los ajustes de dosis de estos medicamentos. En una segunda fase, además de informar de la función renal de los pacientes hacían la recomendación posológica correspondiente. En la primera fase no encontraron mejoría en la dosificación de los medicamentos mientras que en la segunda fase se pasó del 33 al 81% de los medicamentos ajustados correctamente. También observaron una reducción del coste de los medicamentos ajustados.

1.3.2. Sistemas informatizados

Conocida la incidencia y las graves consecuencias derivadas de los EM, se han llevado cabo distintas estrategias con el fin de reducirlos. Estos métodos incluyen sistemas de prescripción electrónica, dispensación en dosis unitaria, educación dirigida a los médicos o la participación de los farmacéuticos en el pase de visita (Nelly y Rucker, 2006; Kuiper *et al.*, 2007). Se ha detectado que el 78% de los EM se deben a fallos en los sistemas de trabajo que se pueden prevenir con mejores sistemas de información (Raschke *et al.*, 1998).

La prescripción médica es una de las fuentes más importantes de EM prevenibles (Lerma Gaude, *et al.*, 2007), por lo que cualquier medida encaminada a su mejora va a ayudar a reducir el número de estos errores. En los últimos años se han ido implementando en los hospitales los sistemas de prescripción electrónica en sustitución de las prescripciones manuales tradicionales. Estos sistemas eliminan el error derivado de la transcripción de estas últimas pero no otros como aquellos debidos

al desconocimiento de los clínicos de los medicamentos que prescriben o de las características de los pacientes para los que los prescriben (Lerma Gaude, *et al.*, 2007). Hay que tener en cuenta que estos sistemas no son perfectos y que así como eliminan determinados tipos de errores pueden introducir otros (Soulliard *et al.*, 2004; Kuiper *et al.*, 2007).

Para optimizar el uso de las prescripciones electrónicas muchos sistemas informáticos tienen incorporada la historia clínica de los pacientes a la herramienta de prescripción. Esto permite al clínico consultar información de los pacientes a la hora de modificar la medicación que se quiere prescribir. Esta información varía según los sistemas de que disponga cada hospital pero pueden ser informes médicos previos del paciente, información de anteriores ingresos, cirugías o pruebas a las que haya sido sometido (diagnósticas, analíticas, microbiológicas,...). Con respecto a los pacientes ingresados también pueden incluir resultados de la toma de constantes, balances hídricos, diuresis y notas del personal de enfermería o del equipo médico. Además de información referente al paciente, los sistemas informáticos permiten incorporar información sobre los medicamentos. La integración de estos dos tipos de información ayuda a los clínicos al mejor manejo de los fármacos en sus pacientes.

Los programas de prescripción electrónica permiten la elaboración de sistemas de alerta que detecten potenciales errores en la fase de prescripción médica, ya que avisan al médico de alergias, dosis máximas, interacciones, duplicidades o necesidad de ajustes posológicos (Lerma Gaude, *et al.*, 2007). Son sistemas que “monitorizan pasivamente datos del laboratorio clínico y prescripciones médicas” (Jha *et al.*, 1998; Silverman *et al.*, 2004) junto con otro tipo de información incorporada en la historia clínica del paciente, constituyendo lo que se conoce como sistemas de prescripción médica asistida. Estos sistemas generan información que alerta a los clínicos de potenciales errores o que apoyan sus decisiones a la hora de prescribir (Schedlbauer *et al.*, 2009). Su principal finalidad es detectar un uso inseguro de medicamentos y dar información (Kuiper *et al.*, 2007).

Durante estos últimos años se han publicado numerosas y diversas iniciativas que integran herramientas de “*Clinical Decision Support*” (CDS) a los sistemas de prescripciones médicas electrónicos. Se han encontrado resultados positivos en muchos de ellos (Griffey *et al.*, 2012) como por ejemplo, en prevenir el uso de medicamentos no recomendados en pacientes ancianos (Mattison *et al.*, 2010); en disminuir el riesgo de sangrado por EM en pacientes ancianos con ERC y síndrome coronario agudo (Milani *et al.*, 2011).

Lerma Gaude, *et al.* (2007) llevaron a cabo un análisis del tipo de alertas generadas por un sistema de prescripción médica asistida encontrando el ajuste posológico por IR como la segunda causa más frecuente de generación de alertas después de la duplicidad terapéutica (27,4% y 35,4% respectivamente).

En otro hospital se elaboraron unas reglas que generaban alertas a la hora de la prescripción en situaciones tales como la prescripción de un medicamento cuando sus niveles séricos eran elevados, o cuando el paciente presentaba datos analíticos que contraindicaban su uso (por ejemplo, concentración de vancomicina mayor de 50 mg/L, o incremento de Crs y uso de digoxina). Las alertas eran revisadas por los farmacéuticos que recomendaban algún tipo de intervención al equipo médico. Revisando el tipo de intervenciones llevadas a cabo observaron que el ajuste de dosis por IR suponía un 10,8% del total de las intervenciones (Silverman *et al.*, 2004).

Jha *et al.* (1998) compararon la eficacia de tres sistemas de detección de EM siendo uno de ellos un sistema informático automático. De todas las alertas generadas por este sistema el 14% (el tipo más frecuente), fue la elevación de Crs en 0,5 mg/dL en un día en pacientes que recibían medicamentos nefrotóxicos. Raschke *et al.* (1998) también encontraron que el mayor número de alertas generadas por su sistema de detección de EM estaba relacionado con el uso de medicamentos nefrotóxicos. Silverman *et al.* (2003) llevaron a cabo una iniciativa para reducir los acontecimientos adversos a medicamentos prevenibles. Las alertas que se generaban eran revisadas y se llevaban a cabo las recomendaciones correspondientes. Entre las más frecuentes se encontró el ajuste posológico por IR.

Jha *et al.* (1998) compararon distintos sistemas de detección de EM. Encontraron que un sistema informático automático era más eficaz en identificar errores relacionados con cambios cuantitativos como la IR, mientras que la revisión de las historias clínicas era mejor en detectar problemas relacionados con síntomas como cambios en el estado neurológico de un paciente. Por tanto, señalan que en lo que respecta al ajuste de dosis de medicamentos en pacientes con IR, los sistemas informáticos que ayuden en este punto pueden ser de las estrategias preventivas más eficaces. Además estos sistemas permiten prevenir estos errores antes de la intervención del farmacéutico en el momento de la validación, permitiendo su concentración en las intervenciones más relevantes (Sellier *et al.*, 2009).

Dada la incidencia y la importancia de los EM relacionados con la IR, varios autores han señalado que los sistemas automáticos diseñados para reducir este tipo de errores deberían resultar eficaces para la reducción global de los EM (Jha *et al.*, 1998;

Galanter *et al.*, 2005; Galanter *et al.*, 2010). Rind *et al.* (1994) desarrollaron uno de los primeros sistemas con esta finalidad basado en alertas informáticas. Éstas aparecían en pacientes con IR que recibían medicamentos nefrotóxicos o medicamentos con eliminación renal. Evaluaron si se llevaban a cabo retirada de medicamentos o ajustes de dosis más rápidamente que sin las alertas, y si estas actuaciones tenían repercusión en la evolución renal de los pacientes. Los resultados encontrados fueron satisfactorios en ambos sentidos.

Field *et al.* (2009) desarrollaron cuatro tipos de alerta asociadas al sistema de prescripción electrónica para mejorar la prescripción de medicamentos en pacientes de larga estancia con IR. Éstas se referían a recomendaciones de dosis máxima, de frecuencia de administración máxima, recomendación de evitar el uso de medicamentos y alertas que indicaban al clínico que no se disponía de los datos necesarios para calcular el ClCr porque faltaba el dato de Crs o el peso del paciente. Encontraron mejoría en la adecuación de la prescripción de medicamentos.

Galanter *et al.* (2005) se centraron en los medicamentos que estaban contraindicados lanzando una alerta cuando se intentaba prescribir un medicamento a un paciente con función renal que en principio contraindicaba su uso. Observaron una mejora, pero no una eliminación de este tipo de prescripciones.

Otros sistemas incorporan recomendaciones automáticas de ajustes posológicos en función del ClCrest para un paciente concreto a la hora de la prescripción (Chertow *et al.*, 2001; Soulliard *et al.*, 2004; Sellier *et al.*, 2009; Roberts *et al.*, 2010; Terrell *et al.*, 2010). Una de las primeras iniciativas fue de Chertow *et al.* (2001). Llevaron a cabo un estudio en el que al añadir un medicamento en la prescripción de un paciente con IR, aparecía una alerta que indicaba la pauta posológica óptima de ese medicamento para ese paciente. De esta manera aumentó el número de las prescripciones con pautas posológicas apropiadas, al comparar un periodo control con otro de intervención, con una mejora del 54 al 67% con respecto a las dosis adecuadas y del 35 al 59% en la frecuencia adecuada. Terrell *et al.* (2010) desarrollaron un ensayo controlado y randomizado que consigue disminuir la prescripción de dosis excesivas de medicamentos en pacientes con enfermedad renal en el servicio de urgencias.

Roberts *et al.* (2010) examinaron si durante los episodios de IRA se mantenían algunos medicamentos como IECAs, furosemida o metformina. Wilson *et al.* (2014) observaron que un sistema de alertas que informa de la presencia de IRA es útil para limitar la magnitud del incremento de los niveles de Crs, la necesidad de diálisis y la mortalidad. También se ha estudiado si el seguimiento por los farmacéuticos sumado

al CDS aumenta el impacto del CDS en reducir AMM en IRA (McCoy *et al.*, 2012). Boussadi *et al.* (2013) concluyen que el sistema de alertas es complementario a la actividad del farmacéutico y que contribuye a la seguridad en la prescripción de medicamentos.

Un meta-análisis reciente ha evaluado la eficacia de los sistemas de prescripción electrónica asistida encontrando en general efectos positivos para los pacientes y apoyo por parte de los clínicos (Schedlbauer *et al.*, 2009).

En España se están desarrollando estos programas en distintos hospitales encontrando resultados satisfactorios (Such Diaz *et al.*, 2013). Alguna iniciativa en nuestro país también combina el CDS con la revisión del farmacéutico (Such Diaz, *et al.*, 2013).

También se ha llevado a cabo el desarrollo de CDS en atención primaria (Abdel-Kader *et al.*, 2011; Erler *et al.*, 2012; Joosten *et al.*, 2013; Hellden *et al.*, 2015). Se han encontrado resultados satisfactorios en: reducción de dosis excesivas de medicamentos con eliminación renal en pacientes con ERC (Erler *et al.*, 2012); identificación de personas con riesgo de sufrir AAMs por IR (Joosten *et al.*, 2013).

Según los estudios realizados hasta la actualidad se observa que los datos son muy variables y que es importante evaluar la situación en cada institución (Frölich *et al.*, 2011; Such Diaz *et al.*, 2013) para ajustar el sistema a sus necesidades. Muchos de estos sistemas de ayuda a la decisión clínica informatizados que han tenido éxito han sido desarrollados localmente (Field *et al.*, 2008). Dada la alta prevalencia de TFG disminuida en pacientes hospitalizados y la vulnerabilidad de estos pacientes a AAM dañinos, es necesario continuar mejorando los CDS para reducir los EM en estos pacientes. Identificar y evitar potenciales nefrotóxicos debe ser una prioridad alta en investigación y en la práctica (Galanter *et al.*, 2010).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la incidencia de la IR en el paciente hospitalizado y la frecuente utilización de medicamentos con eliminación renal o potencial carácter nefrotóxico en el hospital, la hipótesis principal de este trabajo es que la implantación de un sistema de información sobre la función renal de los pacientes ingresados asociado a un sistema de alertas en la prescripción electrónica de estos medicamentos ayudará a una mejor decisión clínica, tanto en la selección de los medicamentos a utilizar como en el ajuste de su posología, evitando efectos adversos prevenibles (toxicidad acumulativa y/o nefrotoxicidad inducida).

Ante esta situación se plantea el presente estudio con los siguientes objetivos:

Objetivos Generales

1. Analizar de forma descriptiva la situación de la prescripción de medicamentos a pacientes ingresados en un centro clínico y que presenten una función renal alterada.
2. Mejorar el uso de medicamentos nefrotóxicos o con eliminación renal en pacientes hospitalizados con enfermedad renal previa o que la desarrollen durante el ingreso en la Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Objetivos Específicos

1. Diseñar una aplicación integrada en el sistema de prescripción electrónica asistida del hospital que facilite y refuerce, mediante la información, el ajuste de las decisiones de prescripción de medicamentos a la situación de la función renal del paciente (fase preliminar).
2. Caracterizar, respecto a la situación de su función renal, a la población de pacientes ingresados y determinar los hábitos de prescripción de medicamentos nefrotóxicos y/o con eliminación renal en estos pacientes (análisis descriptivo).
3. Aumentar la información y la concienciación de los médicos en el proceso de la prescripción de medicamentos a pacientes con función renal alterada.

4. Determinar el impacto de un sistema de ayuda a la decisión clínica, en términos de mejora, sobre los hábitos de prescripción de medicamentos a pacientes con función renal alterada (impacto de la intervención).

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO

El estudio se realizó en el Servicio de Farmacia (SF) de la CUN en colaboración con el Servicio de Nefrología (SN).

La Clínica Universidad de Navarra es un hospital general universitario en el que se combinan asistencia, investigación y docencia. Desde el punto de vista asistencial la CUN alberga en un mismo recinto (75.000 m²) todos los servicios médicos y quirúrgicos necesarios para prestar al paciente una asistencia integral tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. Para este fin trabajan más de 2.000 profesionales de los que, aproximadamente, 280 son personal médico.

En el último curso se realizaron en la CUN un total de 174.106 consultas ambulatorias y 10.681 ingresos hospitalarios. Además durante este tiempo se atendieron 14.627 urgencias y se practicaron 8.028 cirugías.

La actividad de la CUN en base a su complejidad y por la cantidad de recursos asignados a cada paciente, con un peso específico medio de 1,82, es comparable al grupo 4 de la norma estatal Cluster (500/1.000 camas) a pesar de disponer sólo de 217 camas.

3.2. FASE PRELIMINAR

Incluye las actuaciones encaminadas al desarrollo de la herramienta informática que se utilizará como intervención. Para ello se establecieron los siguientes hitos:

3.2.1. Definir los criterios de clasificación de pacientes hospitalizados de acuerdo a su función renal.

3.2.1.1. Criterios de clasificación de pacientes según función renal

La clasificación de los pacientes en relación a su función renal se realizó siguiendo las guías de la NKF (Levey *et al.*, 2003) para la enfermedad renal crónica, definida como daño renal o disminución de la función renal (disminución de la TFG, TFG \leq 60 mL/min/1,73 m²) durante tres o más meses y que utiliza el CICrest. La fórmula de cálculo del CICrest utilizada fue CKD-EPI.

El laboratorio de Bioquímica de la CUN informa de los niveles de Crs de los pacientes para los que se solicita esta prueba, junto con el dato del CICrest, según las fórmulas de MDRD-4 y CG para adultos y Schwartz para niños (menores de 18 años). El cálculo del CICrest según MDRD-4 se informa siempre junto con el resultado de la determinación de Crs. El cálculo según CG se informa siempre que esté introducido en la historia clínica del paciente el peso actual del mismo, dato que no siempre se recoge. La herramienta IR implantada calcula también el CICrest con CKD-EPI para cada determinación de Crs.

Los estadios de clasificación de los pacientes según función renal utilizados en el estudio fueron los mismos que los utilizados en la clasificación NKF y se indican en la tabla IV.

Tabla IV. Clasificación NKF de ERC (KDIGO 2013)

Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	normal	>90
2	leve descenso en TFG	60-89
3	moderado descenso en TFG	30-59
4	grave descenso en TFG	15-29
5	fallo renal	<15

TFG: tasa de filtración glomerular

Se consideró a los pacientes clasificados en los estadios de 3 a 5, que presentaban una TFG calculada con CKD-EPI por debajo de 60 mL/min/1,73 m², como grupo de mayor riesgo de padecer enfermedad renal.

Al igual que otras fórmulas de estimación de la TFG basadas en los datos de Crs, la fórmula CKD-EPI presenta limitaciones en pacientes con baja producción de Crs, como pacientes desnutridos y pléjicos. Por todo ello, en el documento explicativo accesible desde la herramienta IR en el momento de la prescripción (Anexo III), se indican los grupos de población en los que esta fórmula presenta limitaciones: edad o pesos extremos, malnutrición severa u obesidad, función renal inestable, diabéticos, enfermedad muscular esquelética, paraplejia y vegetarianos.

3.2.1.2. Criterio de nefrotoxicidad aguda (inducida)

Para detectar los pacientes que sufrieron cambios agudos en la función renal durante su asistencia se estableció como criterio la existencia de un incremento en el nivel de Crs de 0,3 mg/dL en 48 horas o incremento de 1,5 sobre el nivel basal en los 7 días anteriores (KDIGO, 2013).

3.2.2. Elaborar una relación de medicamentos que requieren especial control en pacientes con insuficiencia renal.

3.2.2.1. Medicamentos con biodisponibilidad alterada en pacientes con insuficiencia renal

Se tomó de la base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BOT Plus[®]) la relación de principios activos que presentan información asociada al epígrafe “**insuficiencia renal**”.

De todos ellos se seleccionaron los incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital (Formulario CUN) y se procedió al estudio detallado de la información correspondiente a cada uno de estos principios activos utilizando como fuentes de información la ficha técnica de los medicamentos disponibles en la página de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Para los principios activos presentes en distintos medicamentos se estudió la ficha técnica más actual. En el caso de principios activos incorporados a distintos medicamentos se chequearon varias fichas técnicas para comprobar discrepancias.

Se excluyeron los principios activos de la GFT presentes de forma exclusiva en especialidades farmacéuticas de aplicación local (tópica y oftálmica principalmente) así como las especialidades sin consumo en un período de 12 meses.

3.2.2.2. Medicamentos nefrotóxicos

A partir de distintas fuentes bibliográficas estudiadas se elaboró, en colaboración con el SN del hospital, un listado de principios activos nefrotóxicos (Nolan y Anderson, 1998; Nolin *et al.*, 2005; Schetz Choudhury y Ahmed, 2006).

Se incluyeron los principios activos que provocaron IRA por daño prerrenal, post-renal e intrarrenal mediante afectación vascular, toxicidad tubular, glomerulopatía y nefrosis osmótica.

3.2.3. Definir, para los medicamentos utilizados en el hospital, los criterios de recomendación de empleo según función renal y potencial efecto nefrotóxico.

3.2.3.1. Medicamentos con biodisponibilidad alterada en pacientes con insuficiencia renal

En función de la información encontrada en las fuentes indicadas, se establecieron tres tipos de actuación (recomendación) para los principios activos que fueran a ser administrados a pacientes con función renal alterada (estadio 3 a 5):

- a. **Precaución:** Se recomienda monitorización especial en el uso de estos principios activos en pacientes con IR, ya sea por evidencia de aumento de reacciones adversas o por falta de estudios en esta población.
- b. **Contraindicación:** Se recomienda no utilizar estos principios activos en pacientes con IR y buscar alternativas.
- c. **Ajuste de dosis:** Se recomienda algún tipo de ajuste posológico cuando estos principios activos se usan en pacientes con función renal alterada.

Las recomendaciones de ficha técnica distintas a las indicadas se establecieron del siguiente modo:

- “Experiencia limitada” se clasificaron en **Precaución**.
- “Evitar el uso”/ “uso no recomendado” se clasificaron en **Contraindicación**.
- Recomendación de ajuste de dosis sin pautas concretas se clasificaron en **Ajuste de dosis**.

Para los principios activos incluidos en medicamentos con varios principios activos: se estableció la recomendación en base al medicamento donde estaba como único principio activo.

Para los principios activos con distinta recomendación según la vía de administración: se establecieron las recomendaciones más restrictivas independientemente de la vía.

3.2.3.2. *Medicamentos nefrotóxicos*

Los principios activos previamente seleccionados como potencialmente nefrotóxicos tras el estudio de las fuentes bibliográficas señaladas se clasificaron como **nefrotóxico**: definidos como aquellos principios activos que durante su empleo pueden inducir daño renal.

3.2.4. Establecer y registrar los criterios de alerta para la prescripción de medicamentos con eliminación renal y/o nefrotóxicos según estadio de función renal del paciente.

3.2.4.1. Medicamentos con biodisponibilidad alterada en pacientes con insuficiencia renal

La base de datos de medicamentos del sistema de información del hospital (Maestro de Farmacia) incluye la información actualizada de los medicamentos incluidos en la GFT del hospital. Su información es mantenida y gestionada por el Servicio de Farmacia que tiene designado un farmacéutico responsable para esta actividad. Esta información se completa y actualiza de forma periódica y regular (10 veces al año) con la información suministrada por el BOT Plus®.

Se elaboró una aplicación en el sistema de información de la CUN (SI-CUN) que incorpora desde la base de datos BOT Plus®, para los medicamentos de la base de datos del hospital (incluidos en la GFT), las recomendaciones a seguir en los pacientes con función renal alterada. Esta información es corregida y actualizada, de forma manual por el farmacéutico responsable del mantenimiento de la base de datos. Posteriormente y de forma manual, para cada principio activo con recomendaciones especiales según función renal, se registraron las recomendaciones asociadas a los estadios correspondientes.

En cada principio activo, cada una de estas recomendaciones se vinculó con un determinado estadio de función renal de entre 3 y 5, a partir del cual la recomendación es considerada (ej: amoxicilina, ajuste de dosis en estadios 4 y 5). Cada principio activo puede tener más de un tipo de recomendación (ej: precaución y ajuste de dosis) así como recomendaciones diferentes en función del estadio de función renal (ej: un principio activo puede requerir precaución en estadio 3 de IR y tener contraindicación en estadios 4 y 5).

La asociación de las recomendaciones de empleo según función renal de los medicamentos a los estadios de función renal de 3 a 5 se estableció de acuerdo a los siguientes criterios según la información de las fuentes estudiadas:

- Las siguientes denominaciones de los niveles de función renal descritas en las fichas técnicas se asociaron a los siguientes estadios:
 - o “Insuficiencia renal” o “función renal alterada” o “CrS anormal”. Estadio 3, 4 ó 5
 - o “Insuficiencia renal moderada”. Estadio 3, 4 ó 5
 - o “Insuficiencia renal grave, severa o significativa”. Estadio 4 ó 5
 - o “Insuficiencia renal terminal”. Estadio 5
- Cuando la información de la ficha técnica indicaba un nivel de ClCrest que no se ajustaba a un estadio concreto la recomendación se asoció con el estadio de mejor función renal. Ej. Medicamento contraindicado con ClCrest menor a 40 mL/min se asoció la recomendación de empleo de contraindicación a los estadios 3, 4 y 5.

3.2.4.2. Medicamentos nefrotóxicos

Se elaboró una aplicación en el SI-CUN que incorpora la indicación del carácter de “nefrotóxico” para los principios activos de los medicamentos incluidos en la GFT del hospital. Esta indicación de potencial nefrotoxicidad no está asociada a un estadio de función renal determinado sino que se aplica independientemente del estadio por las propiedades intrínsecas del principio activo. Esta información, integrada en la base de datos de medicamentos es registrada y actualizada, si se precisa, de forma manual por el farmacéutico responsable del mantenimiento de la base de datos.

3.2.5. Elaborar una guía de dosificación de los medicamentos que requieren ajuste posológico en pacientes con IR

Para los medicamentos a los que se asoció la recomendación de empleo de ajuste de dosis se elaboró una guía de dosificación. No se incluyeron en esta guía los principios activos con recomendación de ajuste que cumplían los siguientes criterios:

- *Falta de recomendación posológica concreta*: medicamentos para los que se recomienda llevar a cabo un ajuste posológico o iniciar la administración a la menor dosis efectiva posible pero no se indican las pautas concretas recomendadas (Anexo I).

- *Principios activos para los que se lleva a cabo monitorización farmacocinética en la unidad de farmacocinética del SF de la CUN:* antiepilépticos (fenobarbital, lamotrigina, ácido valproico, oxcarbacepina, topiramato, valpromida, zonisamida), aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina), teicoplanina, vancomicina, digitálicos (digoxina y metildigoxina), teofilina, ácido micofenolato y olanzapina.
- *Principios activos con seguimiento por niveles en fluidos biológicos:* electrolitos e insulina.
- *Citostáticos:* bleomicina, capecitabina, citarabina, clofarabina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, hidroxycarbamida, idarubicina, imatinib, lenalidomida, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, raltitrexed y topotecan.

En la guía de dosificación elaborada se señalaron los ajustes recomendados para cada principio activo en función de la TFG. Fue elaborada en base a la información previamente estudiada de las fichas técnicas de los medicamentos disponibles en la página de la AEMPS, de los documentos EPAR (*European Public Assessment Reports*) y la información científica post-autorización disponibles en la página web de la EMA (*European Medicines Agency*), de la información de las “*label information*” accesibles en la base de datos *Drugs@FDA: FDA approved drug* de la FDA (*Food and Drug Administration*) e información complementaria de la base de datos de MICROMEDEX®.

En los casos en que la información de las distintas fuentes consultadas fue diferente se seleccionó la recomendación considerada más apropiada de manera consensuada.

3.2.6. Diseñar un sistema de información y ayuda a la decisión clínica en pacientes con función renal alterada, asociado a la prescripción electrónica de medicamentos

La CUN dispone de un sistema de información integrado (SI-CUN) que recoge la información de distintas aplicaciones departamentales y permite configurar una historia clínica electrónica para los pacientes atendidos. Dispone de la información de todas las pruebas realizadas al paciente durante el proceso asistencial (radiológicas, analíticas, microbiológicas,...), los procedimientos e intervenciones a los que ha sido sometido, y los informes médicos de las asistencias que ha precisado en el centro. En los pacientes ingresados se incluyen también las notas de evolución médicas, notas de enfermería, y otros profesionales, recogida de constantes e información detallada de los medicamentos prescritos y administrados (historia farmacoterapéutica).

Además de la historia clínica electrónica el SI-CUN integra información del BOT Plus® periódicamente actualizada. Para este proyecto se incorporaron nuevas tablas complementarias de información de ajustes posológicos y el listado de medicamentos nefrotóxicos, entre otras. El sistema de información incorpora además un sistema de prescripción electrónica asistida.

Una vez definidos los criterios de clasificación de los pacientes, los criterios de recomendación de los medicamentos y los criterios de alerta de los medicamentos seleccionados en los pacientes, con base en el SI-CUN descrito, se pretendió diseñar e incorporar una herramienta de evaluación y ayuda para el uso de los medicamentos en IR y manejo de medicamentos nefrotóxicos. Este sistema debía ser capaz de satisfacer las siguientes funcionalidades:

- Identificar los pacientes con probable enfermedad renal
- Estudiar la evolución de la función renal
- Identificar los medicamentos prescritos que presentan alguna recomendación en relación a la IR
- Hacer un seguimiento más estrecho del uso de los medicamentos nefrotóxicos

3.2.7. Implementar en el hospital el sistema de información y ayuda a la decisión clínica para la prescripción electrónica de medicamentos a pacientes con función renal alterada (Intervención)

Una vez diseñada, la herramienta de evaluación y ayuda para el uso de los medicamentos en IR y manejo de medicamentos nefrotóxicos se implementó en el SI-CUN. El acceso se realiza desde la prescripción médica de los pacientes con función renal alterada en pacientes con estadios de 3 a 5 y desde la prescripción médica de los pacientes con nefrotóxicos. Los médicos pueden acceder a la herramienta al prescribir medicamentos a estos pacientes o al revisar las prescripciones médicas de los mismos. Los farmacéuticos pueden acceder a esta herramienta en el momento de la validación de las prescripciones médicas o en la revisión de las prescripciones validadas.

Las características del sistema de alertas y ayuda a la decisión incorporado al sistema de prescripción electrónica utilizado en la CUN fueron comunicadas antes de su implementación al conjunto de los potenciales prescriptores del hospital. La difusión se llevó a cabo por dos vías: por envío de un correo electrónico a cada uno de los facultativos potencialmente prescriptores que constaba de un pequeño resumen (Anexo II) y un documento adjunto explicativo de la herramienta (Anexo III). Además

en algunos departamentos seleccionados se impartió una sesión informativa. Los departamentos seleccionados fueron Cardiología, Urología, Nefrología, Anestesia, Oncología, Medicina interna-hepatología y Digestivo. Se seleccionaron estos por ser los departamentos con mayor peso en la prescripción a pacientes con función renal alterada según datos de un estudio piloto previamente realizado. La implantación se llevó a cabo en abril de 2015.

3.3. FASE ESTUDIO

3.3.1. Diseño del estudio

El estudio se diseñó como un estudio de intervención con dos cohortes pre-intervención y post-intervención (tras la implantación de la nueva herramienta de IR). Se compararon las dos cohortes con un primer análisis descriptivo y un segundo análisis de impacto de la intervención.

El estudio se realizó retrospectivamente y consistió en la revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que integran las cohortes seleccionadas, pre y post intervención de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

3.3.1.1. Duración del estudio

El desarrollo de la herramienta de IR se realizó durante un periodo de cinco años. Terminado el cual y después de su validación mediante un estudio piloto, en septiembre 2013 se inició la primera fase del presente estudio.

Se consideraron los siguientes periodos:

- **Fase preliminar:** septiembre 2013 a marzo 2015.
- **Difusión:** marzo 2015
- **Intervención** (implementación sistema alertas): abril 2015
- **Fase de estudio:** pre-intervención abril 2014 a junio 2014
- **Fase de estudio:** post-intervención abril 2015 a junio 2015

3.3.2. Aspectos éticos del proceso de revisión

El acceso a la información contenida en la historia clínica electrónica se realizó por un farmacéutico implicado en el proceso asistencial de los pacientes analizados. La confidencialidad de la información revisada se aseguró mediante anonimización

(codificación) de los datos de identificación personal de los pacientes estudiados. Para ello se utilizó una aplicación existente en el sistema de información del hospital que garantiza el acceso anónimo del investigador a la información de las historias clínicas de una muestra seleccionada en un proceso de screening previo.

El proyecto del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Navarra.

3.3.3. Población del estudio

Se programó de manera informática un proceso de screening en el SI-CUN para detectar todos los pacientes ingresados en los periodos considerados en el estudio (abril-junio 2014 y abril-junio 2015) y a los cuales se realizó al menos una determinación de Crs. Estos pacientes, en función del resultado del CICrest según la fórmula CKD-EPI se clasificaron en uno de los cinco estadios de función renal de acuerdo a los criterios de la NKF anteriormente indicados. Para cada paciente esta clasificación se actualizó con cada determinación de Crs realizada de modo que un mismo paciente podía cambiar de estadio durante el periodo de su asistencia (Anexo IV).

3.3.3.1. Criterios de inclusión y exclusión

El estudio se realizó sobre dos cohortes de pacientes, la primera de ellas (pre-intervención) constituida por los pacientes ingresados en la CUN durante 10 semanas (del 14 abril al 29 de junio 2014). Se analizó la información clínica y farmacoterapéutica del período asistencial de cada paciente, incluida en el periodo seleccionado. En este periodo estaba desarrollada en el SI-CUN una herramienta básica de IR. Esta herramienta aparecía en la prescripción médica de pacientes clasificados en los estadios de 3 a 5 de función renal. Daba información de la función renal de los pacientes y mostraba la relación los medicamentos con criterios de alerta de la prescripción médica.

Esta herramienta básica de IR se mejoró y completó posteriormente, siendo la herramienta aplicada durante la intervención. Entre otras mejoras se actualizaron los criterios de clasificación de los pacientes con IRA según las últimas recomendaciones, se incorporaron tablas de dosificación en IR para los medicamentos con alerta por ajuste incluidos en la guía de dosificación elaborada, se añadieron alertas disruptivas para los medicamentos contraindicados y para los medicamentos nefrotóxicos en

pacientes con IRA. La descripción detallada de la herramienta se presenta más adelante.

En la segunda cohorte (post-intervención) se analizaron los pacientes ingresados con asistencia abierta durante el periodo del 14 de abril al 29 de junio de 2015.

Los pacientes seleccionados fueron todos aquellos ingresados en los periodos de tiempo indicados que presentaron durante el periodo de ingreso al menos una determinación de Crs. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años.

3.3.3.2. Revisión de la información clínica: aspectos funcionales

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes seleccionados en la muestra y cuya función renal determinó que fueran clasificados en los estadios 3, 4 ó 5 durante algún momento de los periodos de estudio. También se revisaron las historias clínicas de los pacientes con medicamentos nefrotóxicos independientemente de los estadios.

El sistema de información permite detectar (Anexo V) en la historia clínica electrónica, aquellos pacientes de un determinado estadio de función renal que reciben medicamentos que incluyen alguna de las recomendaciones anteriormente señaladas (precaución, contraindicación, ajuste de dosis y nefrotóxicos). Selecciona los pacientes que han estado en el estadio indicado en el periodo seleccionado y los medicamentos que han recibido o tienen prescritos cada uno de estos pacientes según está registrado en la “hoja de administración electrónica” o en la prescripción médica. La hoja electrónica es cumplimentada por la enfermera de acuerdo con la prescripción y con indicación del momento de la administración, responsable de la misma e incidencias encontradas (Anexo VI).

3.3.4. Variables

Las variables recogidas durante el proceso de revisión fueron:

3.3.4.1. Datos generales del paciente

- Código identificación del paciente: obtenido mediante el sistema de anonimización
- Fecha de nacimiento
- Edad (años)
- Peso actual (kg)

- Peso ideal (kg)
 - Peso ideal (kg) = $50 + [2,3 (\text{Altura (cm)} - 152,4)] / 2,54$ para hombres
 - Peso ideal (kg) = $45 + [2,3 (\text{Altura (cm)} - 152,4)] / 2,54$ para mujeres
- Peso dosificación (kg)
 - Peso dosificación = $\text{Peso ideal} + 0,4 (\text{Peso real} - \text{Peso ideal})$
- Talla (cm)
- Índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2)
- Superficie corporal (SC) (m^2)
- Departamento responsable
- Enfermedades crónicas
- Técnicas de depuración extrarrenal durante el ingreso (SI/NO)
- Antecedentes de enfermedad renal registrados en historia clínica (SI/NO)
- Informe interdepartamental a Nefrología (SI/NO)

3.3.4.2. Datos de la farmacoterapia

- Pautas prescritas de los medicamentos (dosis y frecuencia de administración)
- Cambios de pauta (ajustes posológicos e interrupciones de tratamientos realizados)

3.3.4.3. Datos de la función renal

- Niveles de creatinina pico (mg/dL): mayor nivel de Crs que presenta el paciente durante el periodo analizado
- CICrest, según la fórmula de MDRD-4 ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$), CG (mL/min), CKD-EPI ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$),
- Insuficiencia renal aguda (SI/NO)

Las variables comparadas para las dos cohortes se describen a continuación:

3.3.4.4. Análisis descriptivo

- Análisis de los pacientes
 - Características generales: sexo, edad, peso, talla, IMC, SC, departamentos médicos responsables.
 - Características de función renal:
 - Crs, CG, MDRD-4 y CKD-EPI
 - Estadios de función renal (NKF) según la TFG calculada con el nivel de Crs pico

- Pacientes en estadio de 3 a 5
- Pacientes con IRA
- Pacientes con IRO: Crs dentro del rango de normalidad (0,4-1,1 mg/dL) y ClCrest según CKD-EPI menor a 60 mL/min/1,73 m²

- Análisis de las prescripciones.
 - Características de prescripción
 - Departamentos responsables de las prescripciones médicas firmadas
 - Tipo de prescriptor responsable de las prescripciones médicas firmadas

- Análisis de los pacientes con estadio de 3 a 5
 - Características generales: edad, sexo, peso, talla, IMC, SC, departamentos médicos responsables.
 - Características de función renal:
 - Crs, CG, MDRD-4 y CKD-EPI
 - Estadios de función renal (NKF) según la TFG calculada con el nivel de Crs pico

3.3.4.5. *Impacto de la intervención*

- Alertas generadas y pacientes afectados.
- Tipo de alertas según las recomendaciones: ajuste, contraindicación, precaución, nefrotoxicidad y nefrotoxicidad con IRA.
- Principios activos y grupos terapéuticos responsables de estas alertas.

Alertas por precaución

- Alertas generadas y pacientes afectados.
- Principios activos y grupos terapéuticos responsables de estas alertas.

Alertas por ajuste:

- Alertas generadas y pacientes afectados.
- Principios activos y grupos terapéuticos responsables de estas alertas.
- Diferencia en el grado de adecuación de los ajustes según la fórmula de ClCrest utilizada (CG, MDRD-4 y CKD-EPI).
- Grado de adecuación de los ajustes según la guía de dosificación elaborada utilizando la fórmula de cálculo del ClCrest de CG:

Se analizó la primera prescripción del medicamento con alerta por ajuste para evitar la influencia de otros factores distintos a la alerta, como consejos farmacéuticos en el momento de la validación, y poder valorar exclusivamente la influencia de la alerta. Si el paciente cambiaba de estadio y surgía una nueva alerta para ese medicamento se considera como una alerta diferente.

Para el análisis de la adecuación de las pautas que requerían ajuste se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

1º Exclusión por falta de datos necesarios para calcular el CICrest según CG (asistencia en la que no está recogido el peso o la talla del paciente en la historia clínica electrónica).

2º Exclusión por *No alerta (NA)*: alertas para antibióticos administrados por vía inhalatoria. La recomendación de ajuste de dosis no les influye ya que no se absorben por vía sistémica pero el sistema no discierne este punto y genera la alerta independientemente de la vía de administración del medicamento. También las alertas de medicamentos que se generan porque el paciente presenta un CICrest calculado con CKD-EPI menor a 60 mL/min/1,73 m² y tiene prescrito un medicamento con criterio de alerta con esta TFG. Sin embargo, la guía de dosificación recomienda unas pautas posológicas en función de la TFG calculada con CG y el paciente tiene un valor de CICrest según CG superior a 60 mL/min. Aunque el sistema detecta esta alerta el estudio detallado de los datos del paciente y de la medicación prescrita muestran que no es necesario el ajuste.

El resto de pautas se clasifican en ajuste adecuado o inadecuado siendo:

- *Ajuste adecuado (AD)*: se consideró que el medicamento estaba adecuadamente ajustado cuando la pauta posológica correspondía con la recomendada según la guía de dosificación previamente elaborada.
- *Ajuste inadecuado (INAD)*: se consideró que el medicamento estaba inadecuadamente ajustado cuando la pauta posológica no correspondía con la recomendada según la guía de dosificación.

Para el cálculo de los CICrest con estas fórmulas se utilizaron los datos necesarios en cada caso disponibles en la historia clínica electrónica de los pacientes. En el caso de CG se calculó utilizando el peso actual de todos los pacientes salvo aquellos con IMC > 30 kg/m², en los que se sustituyó por el peso de dosificación ya

que esta fórmula tiende a sobreestimar la TFG en pacientes obesos o con sobrecarga hídrica. El peso de dosificación se calculó con la siguiente fórmula:

Peso dosificación = Peso ideal + 0,4 (Peso real – Peso ideal)

siendo

Peso Ideal (kg) = 50 + [2,3 (Altura (cm) – 152,4)] / 2,54 para hombres

Peso Ideal (kg) = 45 + [2,3 (Altura (cm) – 152,4)] / 2,54 para mujeres

Los resultados de la fórmula MDRD-4 incorporados por el departamento de Bioquímica en la historia clínica electrónica se expresan en mL/min por 1,73 m². Para aplicar esta fórmula se ajustaron estos resultados a la SC concreta de cada paciente para personalizar el resultado a las características individuales de nuestros pacientes. Los resultados de la fórmula CKD-EPI también se ajustaron a la SC del paciente.

- Estudio de los factores que puedan influir en la adecuación de los ajustes: características del paciente (sexo, edad, peso, IMC, CG, enfermedades crónicas) características de la prescripción (tipo de prescriptor, tipo de medicamento) y otras características (departamento responsable, informe interdepartamental a Nefrología, presencia de antecedentes renales y técnicas de depuración renal durante el ingreso).

Alertas por contraindicación

- Alertas generadas y pacientes afectados.
- Principios activos y grupos terapéuticos responsables de las alertas
- Análisis de la adecuación de prescripción de los medicamentos contraindicados:
 - Adecuados: en el caso de la prescripción de electrolitos se consideró adecuada su administración cuando los valores séricos de los mismos recomendaban su administración.
 - No alerta: medicamentos administrados por otra vía distinta a la que se refiere la alerta por contraindicación; también alertas generadas por CKD-EPI pero que no lo son con CG.
 - Inadecuados: el resto
- Clasificación de las alertas en disruptivas, aumento de estadio.o activas
- Evaluación del efecto de alerta disruptivas y alerta de aumento de estadio
 - En el caso de las alertas disruptivas se consideró inadecuado siempre que se firmó la prescripción del medicamento contraindicado a pesar del aviso.
 - Aviso de aumento de estadio: se evaluó si se producía algún cambio en la prescripción en las 48 horas siguientes al deterioro de la función renal

- Factores que influyen en la prescripción de medicamentos contraindicados (sexo, edad, peso, IMC, obesidad estadio de función renal, enfermedades crónicas y mortalidad) y otras características (departamento responsable, informe interdepartamental a Nefrología, presencia de antecedentes renales y técnicas de depuración renal durante el ingreso).

Alertas por nefrotoxicidad

- Alertas generadas y pacientes afectados.
- Principios activos y grupos terapéuticos responsables de las alertas

Alertas por nefrotoxicidad e IRA

- Estudio de la posible relación causal entre la administración de los medicamentos nefrotóxicos y el desarrollo de IRA. Se consideró que podía haber relación causal cuando existía una secuencia temporal desde la administración del medicamento nefrotóxico al desarrollo de IRA:
- Tipo de medicamentos implicados en estas alertas
- Alertas nefrotoxicidad-IRA que provocan que se suspenda la medicación afectada o se modifique su pauta en las siguientes 48 horas. Se consideró una alerta por nefrotóxico y por episodio de IRA.
- Análisis del tipo de medicamentos que se modificaron o suspendieron tras la alerta

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recogidos del SI-CUN todos los datos necesarios, del paciente, la farmacoterapia y la función renal, del SI-CUN, se volcaron en los programas estadísticos utilizados para su posterior análisis cumpliendo los requisitos de restricción de acceso de datos.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se llevó a cabo mediante el programa Stata® versión 12 y el programa WinPEPI, versión 11.50 (8 de agosto de 2015).

Para el cálculo de los tamaños muestrales se estableció el valor 0,05 para el error α y 0,1 para el error β . Se tomó una razón de 1:1 entre la fase pre y post intervención y se hizo un análisis bilateral. Las diferencias que se querían encontrar en relación con los objetivos previamente establecidos se fijaron tras el estudio de la literatura, de artículos donde llevaran a cabo análisis similares, pero sobre todo tras el análisis de

los resultados de la fase pre intervención. Una vez analizada la situación sobre la que partíamos podíamos establecer la magnitud de la mejora que queríamos alcanzar en relación con los objetivos señalados para estudiar el impacto de la intervención llevada a cabo.

Se calculó el tamaño muestral necesario para el análisis de la diferencia en el porcentaje de adecuación de los ajustes posológicos de los medicamentos en función del CICrest entre la fase pre-intervención y post-intervención. El valor que se fijó para determinar que la diferencia de adecuación encontrada era significativa fue del 10% en porcentaje de adecuación de los ajustes posológicos partiendo del resultado de la fase pre-intervención que fue del 36%. El tamaño requerido calculado era de 507 pautas para cada una de las fases.

Para el análisis de la administración de medicamentos contraindicados a pacientes con IR (estadios 3 a 5) el valor que se determinó para estudiar si la diferencia encontrada era significativa fue del 10% de pacientes con IR que reciben medicamentos contraindicados, partiendo del nivel de la fase pre-intervención del 27%. Se necesitaba un tamaño de 359 pacientes con IR en cada una de las fases.

Para estudiar la relación entre la administración de medicamentos nefrotóxicos y el desarrollo de IRA se quería encontrar una diferencia de un 10% en las pautas de nefrotóxicos en pacientes con IRA que son modificados tras las alertas partiendo del 20% en la fase pre-intervención. Se requería un tamaño muestral de 412 alertas por nefrotoxicidad en pacientes con IRA en cada una de las fases.

Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron mediante los estadísticos media, desviación estándar, mínimo y máximo. Para describir las que no cumplían criterios de normalidad se emplearon mediana, amplitud intercuartil, mínimo y máximo. Las variables cualitativas se describieron mediante la frecuencia de distribución en porcentaje.

Para verificar el ajuste a la distribución normal se aplicó el test de normalidad de Shapiro Wilk. Los datos de ambas fases que seguían una distribución normal se compararon mediante el test de t-Student y las que no seguían esta distribución se analizaron con el test de U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas y categóricas dicotómicas, fueron analizadas en tablas de contingencia NxM en las que se determinó el valor de chi-cuadrado (χ^2). Cuando el

valor esperado de alguna casilla en las tablas de contingencia fue menor o igual a 5 se empleó el test exacto de Fisher.

La medida de la concordancia en la clasificación de las pautas con las valoraciones cualitativas (adecuado/inadecuado/no alerta) según las fórmulas de estimación del CICrs se estimó con el coeficiente kappa.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando la p bilateral asociada resultó menor de 0,05.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. FASE PRELIMINAR

4.1.1. Guía de medicamentos que requieren especial control en pacientes con insuficiencia renal

Medicamentos con biodisponibilidad alterada en pacientes con insuficiencia renal

En septiembre 2013 se filtraron los medicamentos del BOT Plus con información asociada a “insuficiencia renal” y de estos se seleccionaron los incluidos en la GFT de la CUN que fueron 533 principios activos distintos. Tras aplicar los criterios de exclusión establecidos quedaron 399 principios activos.

Medicamentos nefrotóxicos

Tras el estudio de la bibliografía indicada y aplicando los criterios de inclusión establecidos se clasificaron como nefrotóxicos 68 principios activos incluidos en la GFT.

4.1.2. Criterios de recomendación de empleo para los medicamentos que requieren especial control en pacientes con insuficiencia renal

Para los 399 principios activos seleccionados se designaron los criterios de recomendación requeridos. A 186 de ellos se les asoció la recomendación de ajuste posológico en pacientes con IR, a 119 la recomendación de contraindicación y a 177 la recomendación de precaución. La suma es superior a 399 porque un mismo principio activo puede tener recomendaciones diferentes según el estadio.

4.1.3. Criterios de alerta para la prescripción de medicamentos con eliminación renal y/o nefrotóxicos según estadio de función renal del paciente

En la tabla IX se muestra el número de principios activos con recomendación de empleo según función renal con los criterios de alerta establecidos según los estadios de función renal.

Tabla IX. Criterios de alertas para los principios activos según estadio

Criterios de alerta para los principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Estadio 3	149	22	138
Estadio 4	153	104	132
Estadio 5	146	118	134
TOTAL	186	119	177

En el anexo VII se muestra la relación de principios activos con eliminación renal disponibles en la GFT de la CUN, con sus recomendaciones de empleo según función renal.

En el anexo VIII se muestran los 68 principios activos disponibles en la CUN que han sido clasificados como nefrotóxicos.

En el anexo IX se muestra la aplicación diseñada e integrada en el SI-CUN que incorpora desde la base de datos BOT Plus[®], para los medicamentos de la base de datos del hospital (incluidos en la GFT), las recomendaciones a seguir en los pacientes con función renal alterada. En cada principio activo, cada una de estas recomendaciones va asociada a los estadios de función renal que le correspondan pudiendo tener un principio activo distintas recomendaciones en función del estadio de función renal.

En el anexo X se muestra la aplicación para los principios activos con la indicación del carácter de “nefrotóxico”. Esta indicación de potencial nefrotoxicidad no está asociada a un estadio de función renal determinado sino que se aplica independientemente del estadio por las propiedades intrínsecas del principio activo.

4.1.4. Guía de dosificación de los medicamentos que requieren ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal

En base a las fuentes de información consultadas se elaboró para los principios activos con recomendación de ajuste, una guía de dosificación de medicamentos en pacientes con función renal alterada (anexo X). Se incluyeron en esta guía 69 principios activos de los 186 con recomendación de ajuste tras aplicar los criterios de exclusión señalados.

4.1.5. Diseño de la herramienta

En base a los criterios de clasificación definidos para los pacientes y a las recomendaciones de empleo de los medicamentos estudiados, se diseñó un sistema de apoyo a la decisión clínica en el momento de la prescripción. Está activo (visible para el prescriptor) en los pacientes con función renal en estadios 3, 4 ó 5 según la clasificación de la NKF y en los pacientes de cualquier estadio que tengan prescrito algún medicamento nefrotóxico. Consiste en un sistema de información y alertas formado por un sistema de alerta activo, un sistema de alerta pasivo y un sistema de avisos.

A. Sistema de alerta activo. En la prescripción médica de estos pacientes aparece el icono de un riñón. Es necesario seleccionarlo para acceder al informe de función renal (Figura 1).

Evolución de la función renal

Clasificación de pacientes

Medicamentos y función renal

Función renal y medicamentos

Fecha	Urea (g/L)	Cr (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1.3	43	49	3
23/02/2015	23	0.9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1.1	51	59	3
19/02/2015	28	1.1	52	60	3
16/02/2015	28	1.1	52	60	3
15/02/2015	27	1.1	52	60	3
13/02/2015	31	1.1	52	60	3
12/02/2015	33	1.2	48	55	3

Contraindicaciones

Principio activo	Producto

Ajustes

Principio activo	Producto
BROMAZEPAM	LEXATIN CAPS 1,5 MG
ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE COMP 25 MG
LEVOFLOXACINA	LEVOFLOXACINO COMP 500 MG

Precauciones

Principio activo	Producto
COLECALCIFEROL	VITAMINA_D3_SOLUC_OLEO 2000 U/ML 10 ML
FUROSEMIDA	FUROSEMIDA-(SEGURIL) COMP 40 MG
NANDROLONA	DECA_DURABOLIN AMP 50 MG
PARACETAMOL	EFFERALGAN-(PARACETAMOL) COMP_EFERY 1 G

Nefrotóxicos

Principio activo	Producto

Figura 1. Sistema de alerta activo

Esta parte de la herramienta incluye tres apartados:

1. Clasificación de los pacientes: el icono del riñón es distinto según si el paciente presenta estadio de 3 a 5, IRA o tiene prescrito algún nefrotóxico (Figura 2).

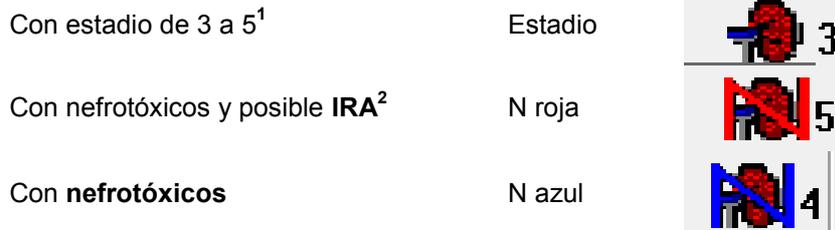
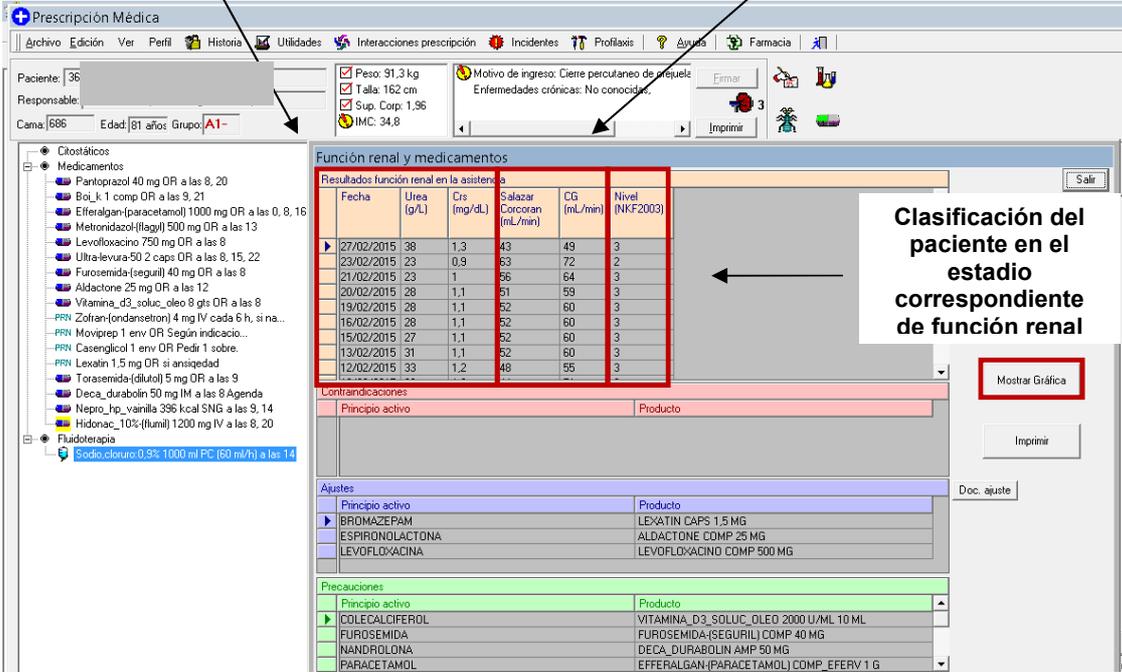


Figura 2. Clasificación de pacientes

2. Evolución de la función renal: presenta los datos analíticos de función renal de la presente asistencia: Crs, urea, CICrest según CG y Salazar Corcoran (en el caso de pacientes obesos) y el estadio correspondiente según la clasificación de la NKF. Además permite visualizar la evolución gráfica de estos datos (Figura 3).

Analítica de pruebas de función renal

Aclaremientos de creatinina estimados por distintas fórmulas



Clasificación del paciente en el estadio correspondiente de función renal

Fecha	Urea (g/L)	Crs (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1,3	43	49	3
23/02/2015	23	0,9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1,1	51	59	3
19/02/2015	28	1,1	52	60	3
16/02/2015	28	1,1	52	60	3
15/02/2015	27	1,1	52	60	3
13/02/2015	31	1,1	52	60	3
12/02/2015	33	1,2	48	55	3

Figura 3. Evolución de la función renal

3. Listado de medicamentos con recomendación según función renal: incluye cuatro apartados correspondientes a contraindicaciones, ajustes, precauciones y nefrotóxicos donde aparece la relación de principios activos seguido del nombre de la especialidad farmacéutica prescrita en la orden médica actual que se ven afectados por alguna de esas recomendaciones. Esta relación de medicamentos se puede imprimir (Figura 4).

Listado medicamentos con alerta

Prescripción Médica

Paciente: [Redacted] Peso: 91,3 kg Motivo de ingreso: Cierre percutáneo de orejele
 Responsal: [Redacted] Talla: 162 cm Enfermedades crónicas: No conocidas
 Cama: 686 Edad: 81 años Grupo: A1- Sup. Corp: 1,96 IMC: 34,8

Función renal y medicamentos

Resultados función renal en la asistencia

Fecha	Urea (g/L)	Crs (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1,3	43	49	3
23/02/2015	23	0,9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1,1	51	59	3
19/02/2015	28	1,1	52	60	3
16/02/2015	28	1,1	52	60	3
15/02/2015	27	1,1	52	60	3
13/02/2015	31	1,1	52	60	3
12/02/2015	33	1,2	48	55	3

Contraindicaciones

Principio activo	Producto

Ajustes

Principio activo	Producto
BROMAZEPAM	LEXATIN CAPS 1,5 MG
ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE COMP 25 MG
LEVOFLOXACINA	LEVOFLOXACINO COMP 500 MG

Precauciones

Principio activo	Producto
COLECALCIFEROL	VITAMINA_D3_SOLUC_OLEO 2000 U/ML 10 ML
FUROSEMIDA	FUROSEMIDA;(SEGURIL) COMP 40 MG
NANDROLONA	DECA_DURABOLIN AMP 50 MG
PARACETAMOL	EFFERALGAN-(PARACETAMOL) COMP_EFFERV 1 G

Nefrotóxicos

Principio activo	Producto

Medicamentos

- Pantoprazol 40 mg OR a las 8, 20
- Bo_k 1 comp OR a las 9, 21
- Efferalgan-(paracetamol) 1000 mg OR a las 0, 8, 16
- Metronidazol-(flagyl) 500 mg OR a las 13
- Levofloxacino 750 mg OR a las 8
- Ultra-levura-50 2 caps OR a las 8, 15, 22
- Furosemida-(seguril) 40 mg OR a las 8
- Alractone 25 mg OR a las 12
- Vitamina_d3_soluc_oleo 8 gts OR a las 8
- Zofran-(ondansetron) 4 mg IV cada 6 h, si na...
- PRN Moviprep 1 env OR Según indicacio...
- PRN Casengical 1 env OR Peda 1 sobre.
- PRN Lexatin 1,5 mg OR si ansiedad
- Torsemida-(ditolol) 5 mg OR a las 9
- Deca_durabolín 50 mg IM a las 9 Agenda
- Nepro_hp_vainilla 396 kcal SNG a las 9, 14
- Hidonec_10%-(flumil) 1200 mg IV a las 8, 20
- Fludoterapia
- Sodio_cloruro 0,9% 1000 ml PC (60 ml/h) a las 14

Definición de alertas (highlighted in red box)

Ajustes (highlighted in red box)

Mostrar Gráfica

Imprimir

Doc. ajuste

Firmada por: Dra. A. Huerita 27/02/2015 13:21 Validada por: [Redacted]

Figura 4. Medicamentos y función renal

B. Sistema de alertas pasivo. La herramienta dispone de un sistema de alertas que se ejecuta de manera automática, sin necesidad de intervención, al añadir un medicamento con recomendación a la prescripción médica de un paciente con estadio de 3 a 5 relacionado con esta recomendación. En el momento de pautar el medicamento aparece un aviso informando de la recomendación concreta ya sea precaución, contraindicación, necesidad de ajuste o carácter nefrotóxico. El médico puede seguir adelante con la prescripción o detenerla. Las alertas por nefrotoxicidad pueden aparecer junto con alguna de las otras tres (ej. Medicamento nefrotóxico que además está contraindicado para la función renal actual del paciente) (Figura 5).

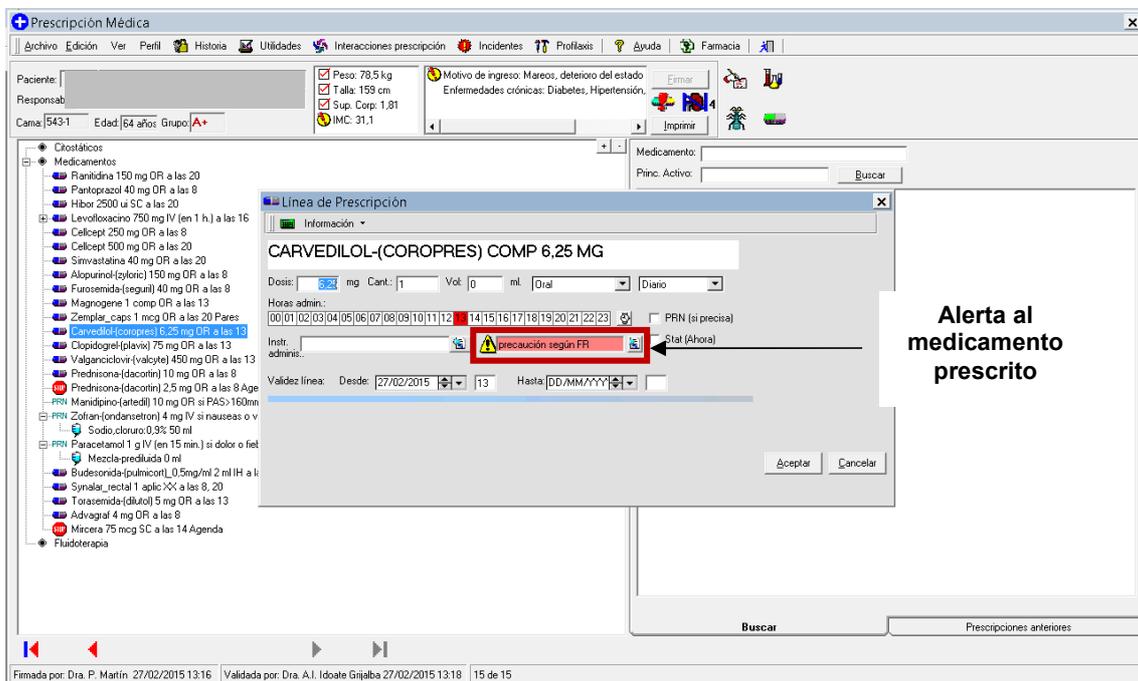


Figura 5. Sistema de alerta pasivo

1. Medicamentos con recomendación de contraindicación: al prescribir un medicamento con recomendación de contraindicación el SI-CUN pide que se confirme que se quiere prescribir ese medicamento mediante la siguiente alerta (Figura 6):

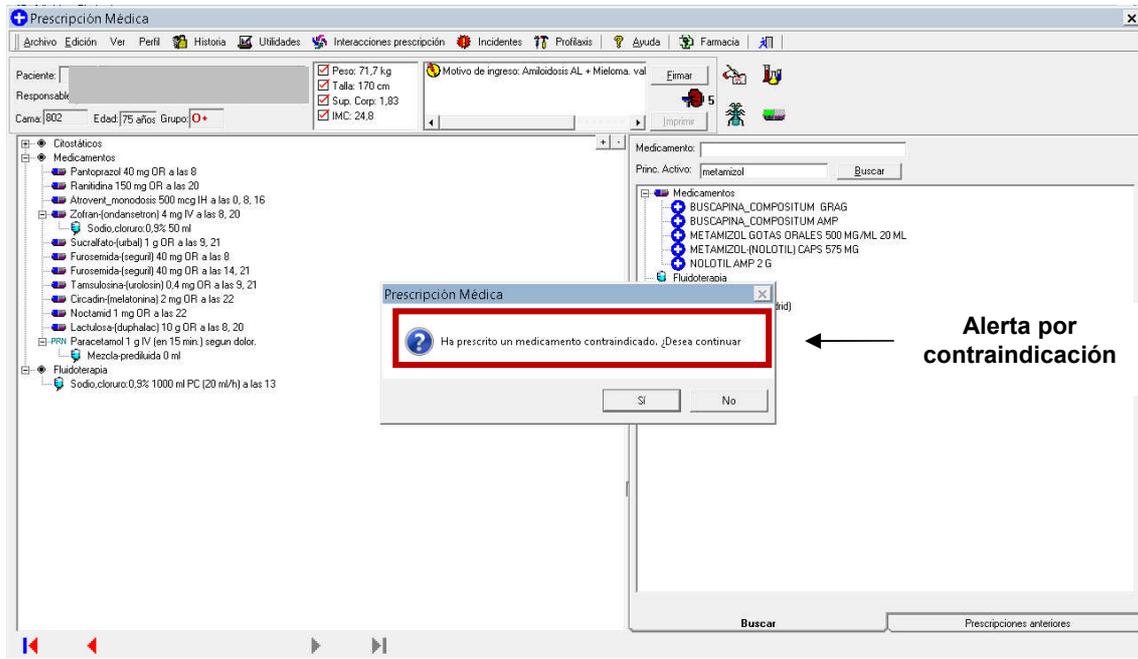


Figura 6. Alerta contraindicación

2. Medicamentos con recomendación de ajuste posológico

Al prescribir un medicamento que requiere ajuste según función renal puede consultarse la tabla de dosificación correspondiente, “documento de ajuste”, a través del icono de la lupa (Figura 7).



Prescripción Médica

Paciente: TI
 Responsable:
 Cama: 543-1 Edad: 64 años Grupo: A+

Peso: 78,5 kg
 Talla: 159 cm
 Sup. Corp: 1,81
 IMC: 31,1

Motivo de ingreso: Mareos, deterioro del estado
 Enfermedades crónicas: Diabetes, Hipertensión.

VALGANCICLOVIR (VALCYTE) COMP 450 MG

Dosis: 450 mg Cant.: 1, Vol: 0 ml Oral Pares

Horas admin.: 00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 PRN (si)

Instr. admin.: **ajuste posológico según FR** Stat (Alx)

Valides línea: Desde: 28/02/2015 13 Hasta: DD/MM/YYYY

Factores de insuficiencia renal
 VALCYTE 450 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 ajuste posológico según FR

Ajustes	Fecha	Cr (mg/dL)	CG con PD (mL/min)	CG (mL/min)
	27/02/2015 08:24	2,2	25	32
	26/02/2015 08:20	2,2	26	33
	23/02/2015 08:35	1,7	33	42
	21/02/2015 10:35	1,7		

Documento de ajuste

Dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal

Para seleccionar la pauta a prescribir utilizar el Clcr estimado según la **fórmula de CG**

VALGANCICLOVIR		
Cl cr (mL/min)	Dosis de inducción	Dosis mantenimiento
> 60	900 mg c/12 h	900 mg c/24 h
40-59	450 mg c/12 h	450 mg c/24 h
25-39	450 mg c/24 h	450 mg c/48 h
10-24	450 mg c/48 h	450 mg 2 veces semana
<10	No recomendado	

Product Information: VALCYTE(R) oral solution, oral tablets, valganciclovir hydrochloride oral solution, oral tablets. Genentech USA, Inc, South San Francisco, CA, 2010.
 Ficha técnica Valcyte® 11.2011
 FDA Label information Valcyte® 03.2013

Paciente: TI
 Responsable: [Redacted]
 Cama: 5431 Edad: 64 años Grupo: A+

Peso: 78,5 kg
 Talla: 159 cm
 Sup. Corp: 1,81
 IMC: 31,1

Motivo de ingreso: Mareos, deterioro del estado
 Enfermedades crónicas: Diabetes, Hipertensión.

Medicamentos: VALGANCICLOVIR-(VALCYTE) COMP 450 MG
 Dosis: 450 mg Cant.: 1 Vol: 0 ml Oral Pares
 Horas admin.: 00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
 Instr. admin.: Ajuste posológico según FR

Factores de insuficiencia renal
 VALCYTE 450 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 ajuste posológico según FR

Fecha	Crs (mg/dL)	CG con PD (mL/min)	CG (mL/min)
27/02/2015 08:24	2,2	25	32
26/02/2015 08:20	2,2	26	33
23/02/2015 08:35	1,7	33	42
21/02/2015 10:35	1,7		

Ajustes

Fecha	Crs (mg/dL)	CG con PD (mL/min)	CG (mL/min)
▶ 27/02/2015 08:24	2,2	25	32
26/02/2015 08:20	2,2	26	33
23/02/2015 08:35	1,7	33	42
21/02/2015 10:35	1,7		

Figura 7. Alerta por ajuste

3. Medicamentos con carácter nefrotóxico

En los medicamentos nefrotóxicos de pacientes con potencial IRA pueden consultarse, a través del icono de la lupa, los datos de función renal y la relación de medicamentos nefrotóxicos prescritos (Figura 8).



Fecha	Ds (mg/dL)	CG con PD (mL/min)	CG (mL/min)
13/03/2015 08:35	6,1	10	11
11/03/2015 08:22	5,5	11	12
09/03/2015 08:04	5,2	12	12
06/03/2015 08:30	4,7	13	14
04/03/2015 08:21	5	12	12
02/03/2015 08:29	5,1	12	12

Principio activo	Producto
METAMIZOL	METAMIZOL-(NOLOTIL) CAPS 575 MG

Datos de función renal

Relación de medicamentos nefrotóxicos prescritos

Figura 8. Alertas por nefrotoxicidad

C. Sistema de avisos: en determinadas situaciones el SI-CUN muestra una serie de avisos al entrar en la prescripción del paciente.

1. IRA y medicamentos nefrotóxicos

Al entrar en la prescripción médica de pacientes con posible IRA y medicamentos nefrotóxicos el SI-CUN nos muestra el siguiente aviso (Figura 9):

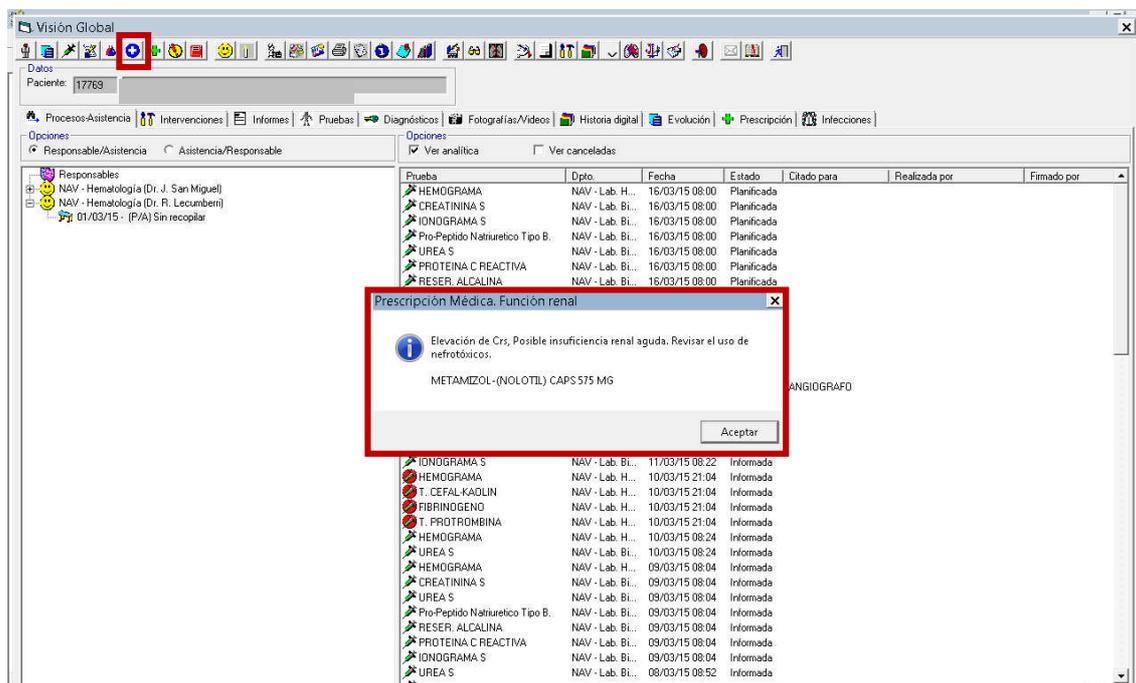
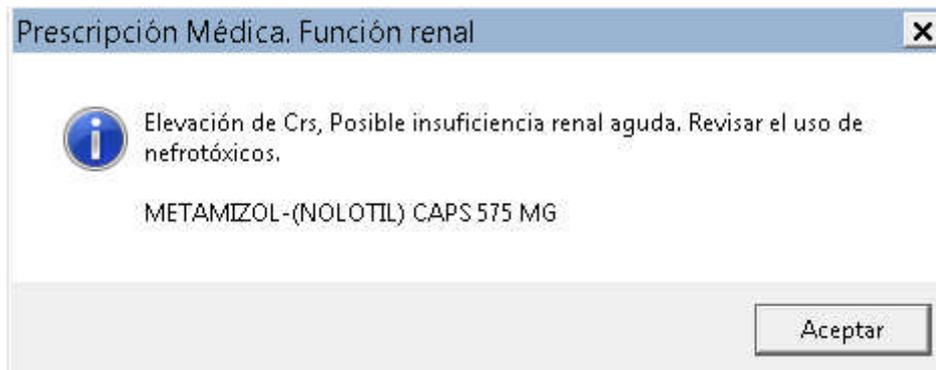


Figura 9. Aviso de potencial IRA asociada a nefrotóxicos

2. Empeoramiento de estadio de función renal y medicamentos con alerta

Al entrar en la prescripción médica de pacientes con empeoramiento de la función renal y medicamentos contraindicados, que requieren ajuste o nefrotóxicos el SI-CUN nos muestra el siguiente aviso (Figura 10):

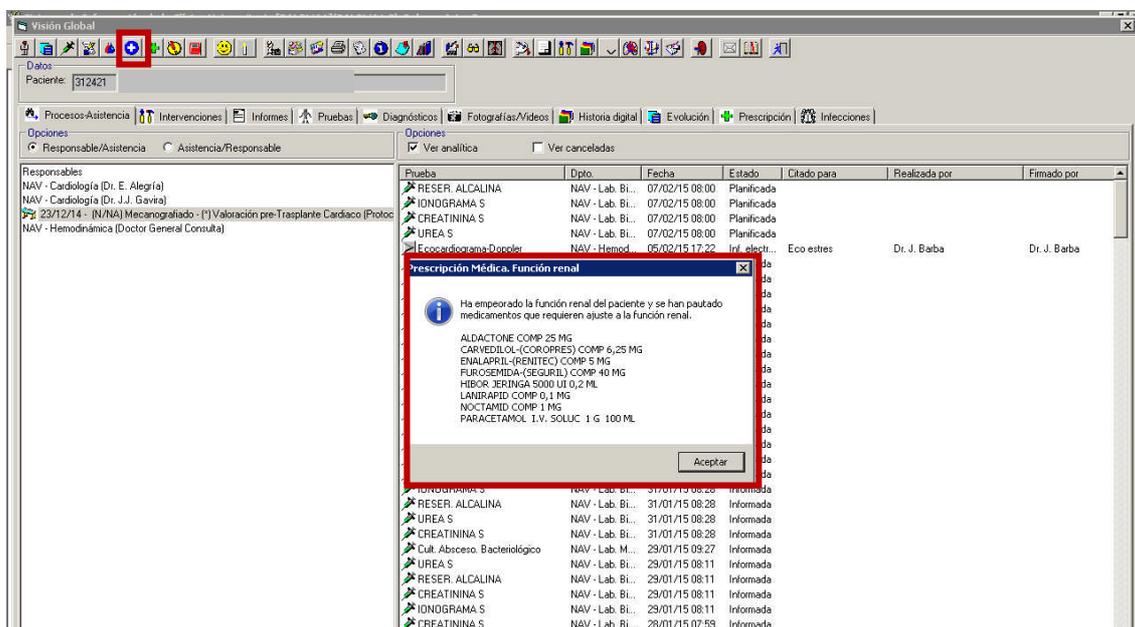
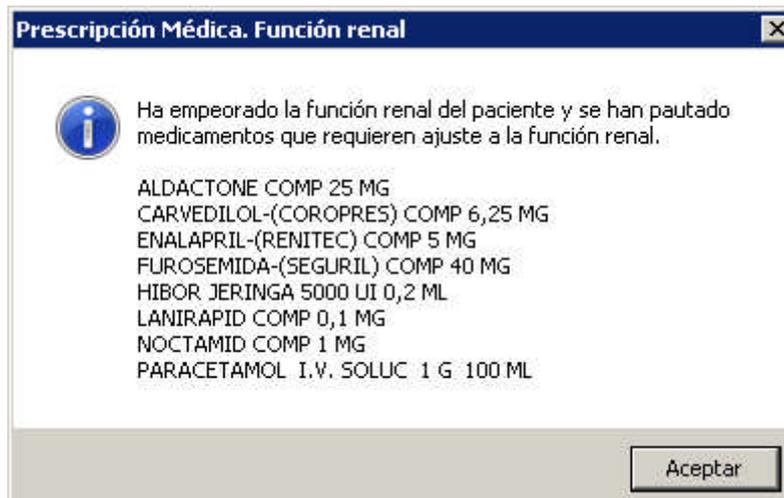


Figura 10. Aviso de peor estadio y medicamentos con alerta

4.2. FASE DE ESTUDIO

4.2.1. Análisis descriptivo

Durante la primera fase del estudio hubo un total de 2.995 asistencias, y 3.015 en la segunda. El 36,2% de las asistencias en la primera fase y el 35,9% en la segunda presentaron analítica de Crs durante su asistencia ($\chi^2=0,09$ $p=0,763$) por lo que pudieron ser incluidas para el posterior análisis.

4.2.1.1. Descriptiva de los pacientes

Se analizaron las características generales de los pacientes con determinación sérica de Crs en cada una de las fases para ver si eran comparables.

Características generales

Los pacientes de ambas fases tuvieron similares características generales. Alrededor del 60% de los pacientes fueron varones en ambas fases ($\chi^2=0,11$; $p=0,745$). En la tabla X se muestran la edad y las características antropométricas de los pacientes.

Tabla X. Características generales pacientes ingresados

Características generales pacientes	Periodo							
	Media	Fase I			Media	Fase II		
		DE	Min	Max		DE	Min	Max
Edad (años)	63	16,0	18	101	65	14,8	18	95
Peso (kg)	73,5	15,8	35,3	149,6	72,9	15,6	35,2	140,2
Talla (cm)	167	9,0	142	193	166	8,7	138	197
IMC (kg/m ²)	26,3	5,1	14,6	58,5	26,4	5,0	13,8	51,4
SC (m ²)	1,82	0,21	1,26	2,52	1,80	0,20	1,27	2,45

IMC: índice de masa corporal. SC: superficie corporal. DE: desviación estándar. Min: mínimo. Max: máximo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de asistencias que tuvieron informe a Nefrología (6,6% vs 7,8%; $\chi^2=1,31$; $p=0,287$) o estuvieron sometidos a técnicas de depuración extrarrenal durante el ingreso (2% vs 2,4%; $\chi^2=0,51$; $p=0,575$).

La distribución de los pacientes por departamento fue similar en ambas fases. Uno de cada tres pacientes estuvo ingresado bajo la responsabilidad de Oncología Médica,

Urología o Cardiología. El 90% de los ingresos pertenecían a estos departamentos junto con: Cirugía Cardíaca, Cirugía General, Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT), Cirugía Torácica, Neurocirugía, Digestivo, Hematología, Medicina Interna, Nefrología, Neumología, Neurología, Psiquiatría y Oncología Radioterápica. En la tabla XI se muestra la distribución de los pacientes por departamento.

Tabla XI. Departamentos responsables pacientes ingresados

Departamento	Fase I			Fase II			
	n	%	%ac	n	%	%ac	
Oncología	148	14,6%	15%	Oncología	142	13,8%	14%
Urología	105	10,4%	25%	Urología	103	10,0%	24%
Cardiología	84	8,3%	33%	Cardiología	96	9,3%	34%
Medicina Interna	77	7,6%	41%	U. Hepatología	71	6,9%	41%
U. Hepatología	71	7,0%	48%	Nefrología	70	6,8%	48%
Cirugía General	56	5,5%	54%	Medicina Interna	61	5,9%	54%
Nefrología	54	5,3%	59%	Hematología	57	5,5%	60%
Neurología	53	5,2%	64%	Cirugía General	50	4,9%	65%
Hematología	52	5,1%	69%	Psiquiatría	45	4,4%	69%
Psiquiatría	46	4,5%	74%	Neurología	44	4,3%	74%
C.Ortopedia y Trauma	37	3,7%	77%	Digestivo	40	3,9%	78%
Digestivo	34	3,4%	81%	C.Ortopedia y Trauma	34	3,3%	81%
Neumología	29	2,9%	84%	Cirugía Cardíaca	30	2,9%	84%
Neurocirugía	25	2,5%	86%	Cirugía Torácica	30	2,9%	87%
Cirugía Cardíaca	22	2,2%	88%	Neumología	29	2,8%	90%
Cirugía Torácica	18	1,8%	90%	Neurocirugía	22	2,1%	92%
Cirugía Vasculat	18	1,8%	92%	Cirugía Vasculat	17	1,7%	94%
Onco Radioterápica	12	1,2%	93%	Área enf infecciosas	13	1,3%	95%
Otros	63	6,3%	100%	Otros	48	4,8%	100%
TOTAL	1.004	100%		TOTAL	1.002	100%	

n: número de pacientes. %: porcentaje. %ac: porcentaje acumulado

Resultados de las pruebas de función renal: Crs y CICrest por varias fórmulas

En la tabla siguiente se muestran los resultados de Crs y de los CICrest con CG, MDRD-4 y CKD-EPI. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de función renal de los pacientes de las dos fases (Tabla XII).

Tabla XII. Pruebas de función renal pacientes ingresados

Función renal pacientes	Periodo							
	Media	Fase I			Media	Fase II		
		DE	Min	Max		DE	Min	Max
Crs	1,4	1,2	0,2	9,7	1,4	1,7	0,3	17,6
CG	76,7	40,0	5,3	228,3	74,7	40,7	5,7	281,7
MDRD-4	77,8	40,4	5,4	444,1	76,6	38,5	3,2	313,3
CKD-EPI	71,9	31,9	4,8	177,8	70,1	30,9	2,6	142,6

Crs: creatinina sérica. CG: Cockcroft-Gault. MDRD: modification of diet in renal disease. CKD-EPI: Epidemiology collaboration. DE: desviación estándar. Min: mínimo. Max: máximo

De todas las determinaciones de Crs analizadas, 794 (total = 2.705) en la primera fase y 873 (total = 3.191) en la segunda fase carecían de los datos necesarios para el cálculo de CG. Esto correspondía al 29% de determinaciones de Crs de la fase I y al 27,4% de la fase II ($\chi^2=2,88$; $p=0,095$), afectando al 39,5% de los pacientes en la fase I y al 41,4% de pacientes en la fase II.

Clasificación de pacientes en estadios según función renal (Crs pico)

Los pacientes se clasificaron según su Crs pico (nivel más alto durante el ingreso). Se obtuvieron los porcentajes por estadio que se muestran en la figura 12:

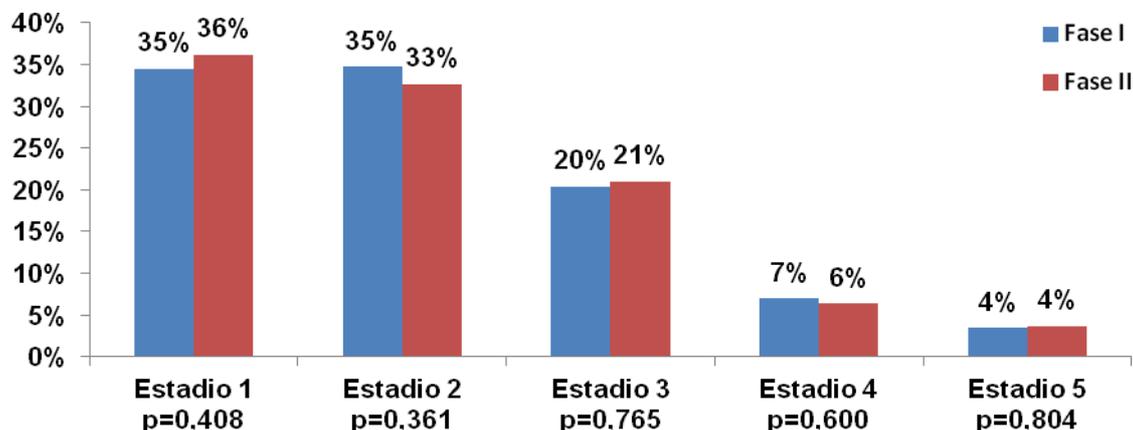


Figura 12. Clasificación de los pacientes según su Crs pico

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes en cada estadio ni tampoco en la proporción de pacientes en estadios de 1 a 2 y de 3 a 5 (Tabla XIII).

Tabla XIII. Clasificación de los pacientes en estadios de 3 a 5

Pacientes estadios de 3 a 5	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Pacientes 3-5	317	31,6%	314	31,3%	0,01	0,909
Total pacientes	1.004	100%	1.002	100%		

Pacientes con posible IRA durante el ingreso

En la fase II un mayor porcentaje de pacientes presentaron incremento de Crs mayor o igual a 0,3 mg/dL en 48 horas o sufrieron un incremento del 50% en 7 días durante la hospitalización que en la fase I. El porcentaje de pacientes se mantiene superior en la segunda fase cuando se excluyen los pacientes con técnicas de depuración extrarrenal durante el ingreso. Esta diferencia fue todavía mayor al analizar el número de episodios de IRA en cada una de las fases (Tabla XIV).

Tabla XIV. Pacientes con IRA

Pacientes IRA	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Pacientes con IRA	74	6,8%	101	9,3%	4,62	0,032
Pacientes con IRA sin HD	65	6,1%	88	8,1%	3,79	0,051
Episodios IRA	104	10,4%	166	16,6%	16,59	<0,001
Pacientes con determinación Crs	1.004	100%	1.002	100%		

IRA: insuficiencia renal aguda. HD: técnicas de depuración extrarrenal. Crs: creatinina sérica

Pacientes con IRO

Una proporción de determinaciones de Crs con valores dentro del rango de normalidad (0,4-1,1 mg/dL) clasificaba a los pacientes en estadios 3 a 5 según el CICrest según CKD-EPI (Tabla XV).

Tabla XV. Determinaciones Crs IRO

Determinaciones Crs IRO	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Determinaciones Crs IRO	81	3,0%	131	4,1%	5,21	0,022
Total determinaciones Crs	2.705	100	3.191	100		

Crs: creatinina sérica. IRO: insuficiencia renal oculta

Las determinaciones con valores de Crs normales y CKD-EPI menor a 60 mL/min/1,73 m² afectaron a 59 pacientes en la fase I (5,9%) y 66 pacientes (6,6%) en la fase II ($\chi^2=0,43$; p=0,510). De estos, más del 90% fueron mujeres en ambas fases de edad media 76 vs 79 años, respectivamente.

4.2.1.2. Descriptiva de las prescripciones

Se analizaron las características de las prescripciones médicas firmadas durante cada una de las fases para ver si eran comparables.

Departamentos responsables de las prescripciones firmadas

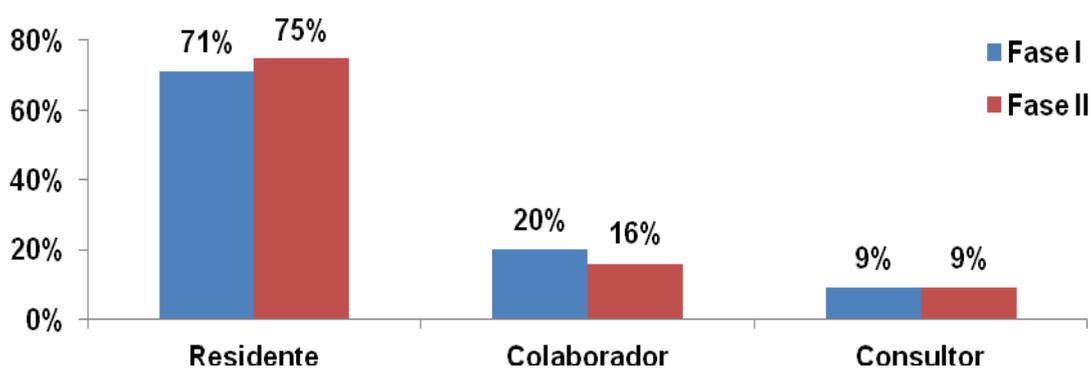
En ambas fases hubo alrededor de 23.000 prescripciones médicas firmadas por 45 departamentos. Un tercio de prescripciones médicas firmadas en cada fase fueron firmadas por tres departamentos: Oncología Médica, Anestesia y Urgencias. En nuestro hospital Anestesia es responsable de los pacientes de la UCI. Algo más del 50% de las prescripciones eran responsabilidad de ocho departamentos, los tres mencionados anteriormente y además: Cardiología, Cirugía General, COT y Hematología. Quince departamentos firmaron el 80% de las prescripciones médicas en este periodo y coinciden en ambas fases (Tabla XVI)

Tabla XVI. Departamentos responsables de las prescripciones firmadas

Prescripciones/ Departamento	Periodo			
	Fase I		Fase II	
	n	%	n	%
Oncología Médica	3.609	15,9%	3.349	14,5%
Anestesia	1.928	8,5%	1.761	7,6%
Urgencias	1.507	6,6%	1.741	7,5%
Cardiología	1.398	6,2%	1.414	6,8%
Cirugía General	1.317	5,8%	1.431	6,2%
Cirugía Ortopédica y Traumatología	1.174	5,2%	1.109	6,1%
Hematología	1.148	5,1%	1.564	4,8%
Medicina Interna	1.024	4,5%	648	4,6%
Psiquiatría y Psicología Médica	824	3,6%	822	3,6%
Neurología	797	3,5%	823	3,6%
Nefrología	752	3,3%	837	3,6%
Ginecología y Obstetricia	690	3,0%	673	3,4%
Urología	665	2,9%	608	2,9%
Unidad Hepatología	635	2,8%	1068	2,8%
Cirugía Cardíaca	578	2,5%	790	2,6%
Otros	4.654	20,5%	4.479	19,4%
Total prescripciones	22.700	100%	23.117	100%

Prescripciones médicas por tipo de prescriptor (categoría)

La categoría profesional de los médicos responsables de las prescripciones realizadas en las fases del estudio se presenta en la figura 13:

**Figura 13.** Prescripciones firmadas según tipo de prescriptor

El mayor porcentaje de las prescripciones fueron realizadas por médicos residentes (más de un 70%), seguidas de colaboradores (facultativo adjunto) y consultores (facultativo jefe de sección o directores) en ambas fases del estudio.

4.2.1.3. Descriptiva de los pacientes de estadios de 3 a 5

Se analizaron las características generales de los pacientes de estadios de 3 a 5 en cada una de las fases para analizar si eran comparables.

Características generales

Los pacientes de ambas fases tuvieron similares características generales. El 66% de los pacientes en la fase I y el 63% en la fase II fueron varones ($\chi^2=0,61$; $p=0,434$). En la tabla XVII se muestran la edad y las características antropométricas de los pacientes:

Tabla XVII. Características generales pacientes de estadios 3 a 5

Pacientes Estadio 3-5	Periodo								t	p
	Fase I				Fase II					
	Med	DE	Min	Max	Med	DE	Min	Max		
Peso (kg)	74,3	14,8	30,4	123,6	73,4	14,4	35,3	116,2	0,63	0,530
Talla (cm)	167	9,0	144	192	165	8,2	143	182	1,50	0,134
IMC (kg/m ²)	26,7	4,9	12,8	54,0	27,0	5,4	14,4	52,8	-0,53	0,596
SC (m ²)	1,82	0,20	1,17	2,37	1,80	0,19	1,27	2,40	1,01	0,312
	Md	AIC	Min	Max	Md	AIC	Min	Max	U	P
Edad (años)	72	64-79	22	101	72	62-81	23	95	-0,35	0,730

IMC: índice de masa corporal. SC: superficie corporal. Med: media. DE: desviación estándar. Min: mínimo. Max: máximo. Md: mediana. AIC: amplitud intercuartil

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otras características de los pacientes (resultados expresados en porcentaje de pacientes):

- IRA 16% vs 20% ($\chi^2=1,71$; $p=0,191$);
- IRO 12% vs 10,5% ($\chi^2=0,33$; $p=0,566$);
- Antecedentes renales registrados en la historia clínica 45% vs 38% ($\chi^2=2,70$; $p=0,100$);
- Enfermedades crónicas 72% vs 68% ($\chi^2=1,52$; $p=0,217$);
- HTA 51% vs 48% ($\chi^2=0,52$; $p=0,472$);
- Enfermedades cardiovasculares 35% vs 37% ($\chi^2=0,28$; $p=0,594$);
- DM 28% vs 27% ($\chi^2=0,03$; $p=0,865$);
- Enfermedades hepáticas 15,1% vs 14,7% ($\chi^2=0,02$; $p=0,876$);

- Técnicas de depuración extrarrenal durante el ingreso 6,3% vs 7,6% ($\chi^2=0,45$; $p=0,504$);
- Mortalidad: 3,5% vs 3,2% ($\chi^2=0,04$; $p=0,847$);

Se encontró un porcentaje superior de pacientes con diagnóstico cáncer en la fase I frente a la fase II: 32% vs 24% ($\chi^2=4,88$; $p=0,027$); hubo una tendencia a mayor porcentaje de pacientes ingresados bajo la responsabilidad de Nefrología o con informe interdepartamental solicitado a este departamento en la fase II respecto a la fase I pero esta tendencia no fue significativa 28% vs 35% ($\chi^2=3,31$; $p=0,069$).

La distribución de los pacientes por departamento fue similar en ambas fases. En la tabla XVIII se muestra la distribución de los pacientes por departamento.

Tabla XVIII. Departamentos pacientes de estadios 3 a 5

Departamento	Periodo			Departamento	Periodo		
	Fase I				Fase II		
	n	%	%ac		n	%	%ac
Nefrología	47	14,8%	15%	Nefrología	61	19,4%	19%
Cardiología	41	12,9%	28%	Cardiología	48	15,3%	35%
Oncología	38	11,9%	40%	U. Hepatología	33	10,5%	45%
U. Hepatología	36	11,3%	51%	Medicina Interna	30	9,6%	55%
Urología	28	8,8%	60%	Urología	21	6,7%	61%
Medicina Interna	21	6,6%	66%	Oncología	19	6,1%	68%
Hematología	14	4,4%	71%	Cirugía Cardiaca	17	5,4%	73%
Cirugía Cardiaca	12	3,8%	75%	Hematología	13	4,1%	77%
Cirugía General	11	3,5%	78%	Cirugía General	11	3,5%	81%
Otros	69	22,0%	100%	Otros	61	19,4%	100%
TOTAL	317	100%		TOTAL	314	100%	

Resultados de las pruebas de función renal: Crs y CICrest por varias fórmulas

En la tabla siguiente se muestran los resultados de Crs y de los CICrest con CG, MDRD-4 y CKD-EPI de los pacientes con estadio de 3 a 5 calculados con la Crs pico de cada paciente. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de función renal de estos pacientes entre las dos fases (Tabla XIX).

Tabla XIX. Pruebas de función renal pacientes de estadios 3 a 5

Función renal pacientes estadio 3-5	Periodo								t	p
	Fase I				Fase II					
	Md	AIC	Min	Max	Md	AIC	Min	Max		
Crs	1,6	1,3-2,4	0,9	10,6	1,6	1,3-2,3	0,9	17,6	-0,03	0,974
CG	40	26-53	5	92	39	26-50	5	77	1,15	0,249
MDRD-4	42	26-53	5	64	41	27-52	3	67	0,44	0,658
CKD-EPI	40	23-52	4	59	38	24-50	3	59	0,57	0,569

Crs: creatinina sérica. CG: Cockcroft-Gault. MDRD-4: modification of diet in renal disease. CKD-EPI: Epidemiology collaboration. Md: mediana. AIC: amplitud intercuartil. Min: mínimo. Max: máximo

4.2.2. Impacto de la intervención

Después de desarrollar e implantar la herramienta de ayuda a la decisión clínica, y de comprobar la comparabilidad de las dos fases seleccionadas, se analizó el impacto de la intervención mediante el análisis de las alertas generadas.

4.2.2.1. Alertas generadas

Pacientes afectados

En la fase I y en la fase II se lanzaron 5.095 y 5.487 alertas respectivamente. El total de las alertas afectó en la primera fase al 79% de los pacientes con determinación de Crs (790 del total de 1.004 pacientes) y en la segunda fase al 81% (810 de 1.002 pacientes).

Se consideró una alerta por medicamento, paciente y estadio. Un mismo paciente pudo tener varias alertas distintas para un mismo medicamento si el paciente presentó distintos estadios de función renal durante la asistencia. En caso de cambios de estadio durante la asistencia, cada vez que el paciente cambiaba de estadio se consideraba la alerta generada como nueva.

De los pacientes con estadio 3, 4 o 5 prácticamente el 100% en la fase I y el 100% en la fase II tuvieron alguna alerta (310 de 317 en la fase I; y 314 de 314 en la fase II).

Número de alertas por paciente

El número de alertas que afectaron a cada paciente fue similar en ambas fases ($t=0,72$; $p=0,470$). La media de alertas por paciente fue de 6,5 en la fase I y de 6,8 en la fase II (Tabla XX).

Tabla XX. Número de alertas por paciente

Número alertas por paciente	Total	Media	DE	Min	Max
Fase I	790	6,5	8,5	1	67
Fase II	810	6,8	9,5	1	81

DE: desviación estándar. Min: mínimo. Max: máximo

Más del 50% de los pacientes en ambas fases tuvieron de 1 a 3 alertas; el 80% tuvieron de 1 a 10 alertas; alrededor del 13% tuvieron de 11 a 20 alertas y el 5,4% y el 7% respectivamente en la fase I y en la fase II, más de 21 alertas (Tabla XXI).

Tabla XXI. Número de alertas por paciente agrupado

Número alertas por paciente	Periodo					
	Fase I			Fase II		
	n	%	%ac	n	%	%ac
1-5	512	64,8%	65%	531	65,6%	66%
6-10	132	16,7%	82%	118	14,6%	80%
11-20	103	13,0%	95%	104	12,8%	93%
>20	43	5,4%	100%	57	7,0%	100%
TOTAL pacientes	790	100%		810	100%	

Tipo de alertas generadas

La proporción de alertas de cada una de las tres recomendaciones seleccionadas, ajuste, contraindicación y precaución, correspondientes a cada uno de los tres estadios de IR fue, en general, similar en ambos grupos. También fue similar la proporción de alertas de nefrotóxicos de cada estadio generadas ($\chi^2=22,17$ $p=0,679$).

RESULTADOS

La tabla XXII muestra la distribución de las alertas generadas junto al tipo de recomendación asociada para cada uno de los estadios de función renal considerados.

Tabla XXII. N° alertas generadas según el tipo de recomendación y los distintos estadios de FR

Tipo de alerta	Estadio	Periodo							
		Fase I				Fase II			
		n	%	Total	%	n	%	Total	%
Ajuste	3	1001	62%	1609	32%	1068	63%	1692	31%
	4	451	28%			452	27%		
	5	157	10%			172	10%		
Contra-indicación	3	22	13%	175	3%	10	5%	184	3%
	4	111	63%			114	62%		
	5	42	24%			60	33%		
Nefrotóxicos	1	607	31%	1963	39%	638	31%	2087	38%
	2	705	36%			680	33%		
	3	453	23%			531	25%		
	4	137	7%			167	8%		
	5	61	3%			71	3%		
Precaución	3	939	70%	1.348	26%	1056	69%	1524	28%
	4	297	22%			338	22%		
	5	112	8%			130	9%		
TOTAL		5.095	100%	5.095	100%	5.487	100%	5.487	100%

Principios activos responsables de las alertas

Las 5.095 alertas de la fase I y las 5.487 alertas de la fase II fueron generadas por 212 y 213 principios activos respectivamente. 180 de estos principios activos fueron los mismos en ambas fases. Aproximadamente la mitad de los principios activos con recomendación de empleo según función renal (399 en total) o nefrotóxicos (68 en total) fueron responsables del 100% de las alertas.

Diez principios activos fueron responsables del 50% de las alertas y coinciden en ambas fases: furosemida, espironolactona, hidroclortiazida, torasemida, enalapril, losartan, bemiparina, metamizol, paracetamol y tacrolimus. Furosemida y metamizol fueron los causantes de cerca del 30% de las alertas en cada una de las fases.

En la tabla siguiente se muestran los principios activos responsables del 50% de las alertas en cada una de las fases (Tabla XXIII):

Tabla XXIII. Principios activos responsables de las alertas

		Periodo					
		Fase I			Fase II		
Principio activo	n	%	%ac	Principio activo	n	%	%ac
Furosemida	522	10,2%	10%	Furosemida	597	10,9%	11%
Metamizol	381	7,5%	18%	Metamizol	406	7,4%	18%
Bemiparina	217	4,3%	22%	Torasemida	260	4,7%	23%
Paracetamol	216	4,2%	26%	Paracetamol	240	4,4%	27%
Torasemida	212	4,2%	30%	Bemiparina	215	3,9%	31%
Hidroclorotiazida	190	3,7%	34%	Hidroclorotiazida	215	3,9%	35%
Enalapril	186	3,7%	38%	Espironolactona	198	3,6%	39%
Espironolactona	178	3,5%	41%	Tacrolimus	194	3,5%	42%
Tacrolimus	173	3,4%	45%	Losartan	171	3,1%	45%
Losartan	148	2,9%	48%	Enalapril	157	2,9%	48%
Ranitidina	102	2,0%	50%	Atorvastatina	137	2,5%	51%
Atorvastatina	95	1,9%	51%	Levofloxacina	86	1,6%	52%
Otros	2.475	48,6%	100%	Otros	2.611	47,6%	100%
TOTAL	5.095	100%		TOTAL	5.487	100%	

Grupos terapéuticos responsables de las alertas

El 60% de las alertas en cada una de las fases se produjo por un medicamento diurético, AINE, antibiótico, inmunosupresor, heparina, ARA II o analgésico. Si a estos grupos terapéuticos se añaden IECAs, electrolitos, benzodiacepinas e hipolipemiantes se obtienen el 75% de las alertas (Tabla XXIV)

Tabla XXIV. Grupos terapéuticos responsables de las alertas

Grupo terapéutico	Periodo						
	Fase I		Fase II				
	n	%	%ac	Grupo terapéutico	n	%	%ac
Diuréticos	1.204	23,6%	24%	Diuréticos	1.391	25,4%	25%
AINEs	640	12,6%	36%	AINEs	640	11,7%	37%
Antibióticos	345	6,8%	43%	Antibióticos	437	8,0%	45%
Inmunosupresores	253	5,0%	48%	Inmunosupresores	275	5,0%	50%
Heparina y derivados	227	4,5%	52%	Analgésicos	241	4,4%	54%
ARA IIs	226	4,4%	57%	ARA IIs	239	4,4%	59%
Analgésicos	217	4,3%	61%	Heparina y derivados	235	4,3%	63%
IECAs	199	3,9%	65%	Electrolitos	196	3,6%	67%
Electrolitos	184	3,6%	69%	Hipolipemiantes	179	3,3%	70%
Benzodiacepinas	147	2,9%	71%	Benzodiacepinas	170	3,1%	73%
Hipolipemiantes	135	2,6%	74%	IECAs	168	3,1%	76%
Otros	1.318	25,9%	100%	Otros	1.316	24,0%	100%
TOTAL	5.095	100%		TOTAL	5.487	100%	

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. ARA IIs: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

4.2.2.2. Alertas por precaución

Las alertas por **precaución** fueron las terceras en frecuencia después de las alertas por ajuste y por nefrotoxicidad. No se encontraron diferencias entre las fases en el número de alertas por precaución generadas ni en el porcentaje de pacientes afectados por este tipo de alertas. Prácticamente el 100% de los pacientes con estadio de 3 a 5 tuvieron alguna alerta por precaución.

Tabla XXV. Alertas generadas por precaución y pacientes afectados

Alertas precaución	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Alertas Precaución	1.348	26%	1.524	28%	2,32	0,128
Total alertas	5.095	100%	5.487	100%		
Pacientes con alerta Precaución	300	38%	305	38%	0,02	0,895
Total pacientes con alerta	790	100%	810	100%		

Principios activos responsables de las alertas por precaución

En la fase I hubo 1.348 alertas generadas por 80 principios activos. En la fase II hubo 1.524 alertas generadas por 78 principios activos. Bemiparina, furosemida y atorvastatina fueron responsables de una de cada tres alertas. Junto con torasemida y tacrolimus suponen cerca del 50% de las alertas por precaución.

Grupos terapéuticos responsables de las alertas por precaución

Diuréticos, heparina, hipolipemiantes, corticoides, inmunosupresores, anestésicos, AINEs y ARA IIs fueron responsables del 75% de las alertas en cada una de las fases.

4.2.2.3. Alertas por ajuste

En la fase I hubo 1.609 alertas generadas por 109 principios activos. En la fase II hubo 1.692 alertas generadas por 111 principios activos. En la primera fase del estudio las alertas de ajuste afectaron a 299 pacientes; en la segunda fase a 297 pacientes, que suponen el 94 y el 95% respectivamente de los pacientes con estadio de 3 a 5.

Si consideramos solo las alertas de ajuste de los principios activos de la guía de dosificación, el 66% de los pacientes con estadio de 3 a 5 en cada una de las fases tuvieron alguna alerta por ajuste por principios activos incluidos en la guía de dosificación previamente elaborada.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de alertas por ajuste generadas en cada fase ni en el porcentaje de pacientes afectados por este tipo de alertas (Tabla XXVI).

Tabla XXVI. Alertas generadas por ajuste y pacientes afectados

Alertas ajuste	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Alertas Ajuste	1.609	32%	1.692	31%	0,68	0,409
Alerta Ajuste guía	543	11%	556	10%	0,78	0,377
Total alertas	5.095	100%	5.487	100%		
Pacientes con alerta Ajuste	299	38%	297	37%	0,24	0,625
Pacientes con alerta Ag	208	26%	208	26%	0,09	0,767
Pacientes con alerta	790	100%	810	100%		

Ag: Ajuste guía

Grupos terapéuticos responsables de las alertas por ajuste

Los antibióticos, analgésicos, electrolitos y benzodiacepinas fueron responsables del 50% de las alertas por ajuste en cada una de las fases (Figura 14):

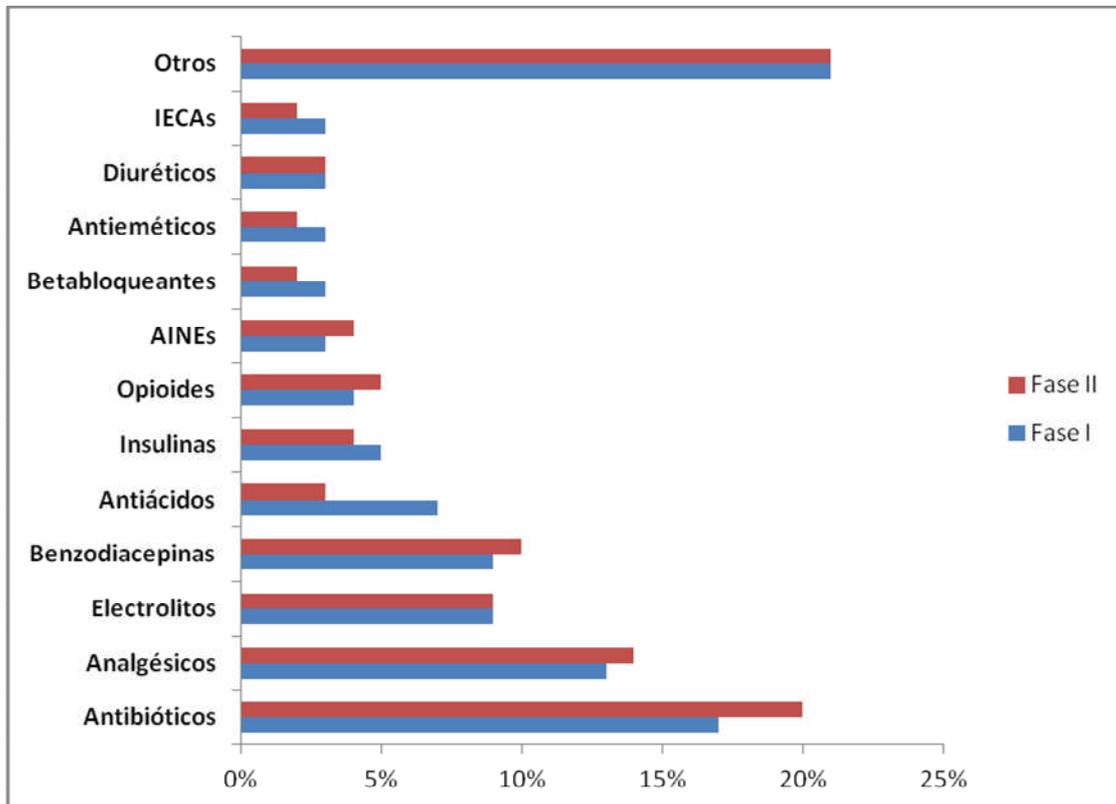


Figura 14. Grupos terapéuticos responsables de las alertas por ajuste

Principios activos responsables de las alertas por ajuste-guía

Los ocho principios activos responsables del mayor número de alertas por ajuste según la guía de dosificación coinciden en ambas fases: ranitidina, levofloxacino, piperacilina/tazobactam, metoclopramida, alopurinol, fluconazol, cefazolina y meropenem. Fueron responsables del 71% de las alertas en la fase I y del 66% en la fase II.

Tabla XXVII. Principios activos responsables de las alertas por ajuste-guía

		Periodo					
Fase I			Fase II				
Principio activo	n	%	%ac	Principio activo	n	%	%ac
Ranitidina	102	18,8%	19%	Levofloxacina	86	15,5%	15%
Levofloxacina	82	15,1%	34%	Piperacilina/tazobactam	59	10,6%	26%
Piperacilina/tazobactam	49	9,0%	43%	Ranitidina	52	9,4%	35%
Metoclopramida	47	8,7%	52%	Alopurinol	41	7,4%	43%
Alopurinol	31	5,7%	57%	Metoclopramida	41	7,4%	50%
Fluconazol	28	5,2%	62%	Cefazolina	37	6,7%	57%
Meropenem	26	4,8%	67%	Meropenem	28	5,0%	62%
Cefazolina	23	4,2%	71%	Fluconazol	21	3,8%	66%
Amoxicilina/clavulánico	13	2,4%	74%	Pregabalina	14	2,5%	68%
Gabapentina	13	2,4%	76%	Ceftazidima	13	2,3%	71%
Pregabalina	12	2,2%	78%	Gabapentina	12	2,2%	73%
Fosfomicina	10	1,8%	80%	Valganciclovir	12	2,2%	75%
Atenolol	9	1,7%	82%	Aciclovir	9	1,6%	76%
Valganciclovir	9	1,7%	84%	Fosfomicina	9	1,6%	78%
Cefditoreno	8	1,5%	85%	Trimetoprim/sulfametoxazol	8	1,4%	79%
Pravastatina	8	1,5%	87%	Atenolol	7	1,3%	81%
Trimetoprim/sulfametoxazol	8	1,5%	88%	Flecainida	7	1,3%	82%
Flecainida	7	1,3%	89%	Ganciclovir	7	1,3%	83%
Ceftazidima	6	1,1%	90%	Amantadina	6	1,1%	84%
Otros	52	10%	100%	Otros	87	16%	100%
TOTAL	543	100%		TOTAL	556		

Grupos terapéuticos responsables de las alertas por ajuste-guía

Analizando por grupo terapéutico vemos que tan solo los antibióticos fueron responsables de cerca del 50% de las alertas en ambas fases. Los antiinfecciosos junto con los antiácidos, antieméticos, antigotosos y antiepilépticos fueron responsables del 90% de las alertas de ajuste-guía.

Tabla XXVIII. Grupos terapéuticos responsables de las alertas por ajuste-guía

		Periodo					
		Fase I			Fase II		
Grupo terapéutico	n	%	%ac	Grupo terapéutico	n	%	%ac
Antibióticos	233	42,9%	43%	Antibióticos	273	49,1%	49%
Antiácidos	102	18,8%	62%	Antiácidos	52	9,4%	58%
Antieméticos	47	8,7%	70%	Antieméticos	41	7,4%	66%
Antigotosos	31	5,7%	76%	Antigotosos	41	7,4%	73%
Antiepilépticos	29	5,3%	81%	Antivirales	41	7,4%	81%
Antifúngicos	28	5,2%	87%	Antiepilépticos	30	5,4%	86%
Antivirales	19	3,5%	90%	Antifúngicos	21	3,8%	90%
Antiarrítmicos	10	1,8%	92%	Antiarrítmicos	9	1,6%	91%
Betabloqueantes	9	1,7%	94%	Betabloqueantes	7	1,3%	93%
Hipolipemiantes	9	1,7%	95%	Hipolipemiantes	7	1,3%	94%
Neurolépticos	8	1,5%	97%	ADOs	6	1,1%	95%
AINEs	3	0,6%	97%	Inh. directos trombina	6	1,1%	96%
Bifosfonatos	2	0,4%	98%	Heparina y derivados	5	0,9%	97%
Citostáticos	2	0,4%	98%	Antidepresivos	3	0,5%	97%
Otros	11	2,0%	100%	Otros	14	2,5%	100%
TOTAL	543	100%		TOTAL	556	100%	

AINEs: Antiinflamatorio no esteroideo. ADOs: Antidiabéticos orales

Adecuación del ajuste según la fórmula de estimación de TFG utilizada

a) Resultado del grado de adecuación según fórmulas

Se evaluó el grado de adecuación de ajuste de las pautas por tres fórmulas de estimación del CICrs (CG, MDRD-4 y CKD-EPI), aunque CG es la única validada para ajuste de fármacos. Las diferencias encontradas fueron:

- Comparando CG con MDRD-4: El 16% de las pautas tendrían distinta recomendación de ajuste. Afectarían al 30% de los pacientes. De las pautas distintas, con CG habría que ajustar la pauta en el 69% de los casos y con MDRD-4 no.
- Comparando CG con CKD-EPI. El 13% de las pautas tendrían distinta recomendación de ajuste. Afectarían al 30% de los pacientes. En el 67% de las pautas con CG habría que ajustar la pauta y con MDRD-4 no.

b) Concordancia en la clasificación de las pautas según las fórmulas

Se calcularon los coeficientes kappa de concordancia entre las tres fórmulas utilizadas. Los resultados del análisis se presentan a continuación.

Tabla XXIX. Concordancia ajustes según fórmulas de CICrest

Concordancia ajuste según fórmulas de CICrest					
CG – MDRD-4		CG – CKD-EPI		MDRD-4 – CKD-EPI	
Coef. K	IC95%	Coef. K	IC95%	Coef. K	IC95%
0,75	0,72-0,79	0,80	0,77-0,84	0,91	0,88-0,93

CICrest: aclaramiento de creatinina estimado. CG: Cockcroft-Gault. MDRD: modification of diet in renal disease. CKD-EPI: Epidemiology collaboration. Coef. K: Coeficiente de concordancia kappa

La concordancia entre CG – MDRD-4 y entre CG – CKD-EPI fue aceptable. Sin embargo, se observó peor concordancia entre CG – MDRD-4 que entre CG – CKD-EPI. La concordancia entre MDRD-4 – CKD-EPI es buena y es mejor que la encontrada entre CG – MDRD-4 y entre CG – CKD-EPI.

Grado de adecuación del ajuste según la guía de dosificación elaborada (CG)

En el total de alertas generadas por ajuste se evaluó la adecuación del ajuste de aquellas que afectaban a los principios activos incluidos en la guía de dosificación elaborada. En la fase I fueron 543 alertas que afectaban a 208 pacientes y en la fase II 556 alertas que afectaban a 208 pacientes. Las alertas correspondían a 44 principios activos distintos en la fase I y 47 en la fase II.

Se excluyeron las alertas con falta de datos necesarios para el análisis: sin determinación de Crs o por falta del dato del peso o la talla (84 en la fase I vs 136 en la fase II). De las alertas restantes se excluyeron las que correspondían a administraciones en dosis única porque no era posible evaluar el grado de adecuación (24 en la fase I vs 31 en la fase II).

Se tuvieron que excluir para el análisis mayor número de alertas en la fase II respecto a la fase I ($\chi^2=13,87$ $p<0,001$). Esto se debe a que hubo un número significativamente mayor de alertas con falta de datos.

Finalmente, fueron aptos para el análisis un total de 435 alertas en la fase I (de 178 pacientes) y 389 en la fase II (de 159 pacientes).

El resumen del análisis de las alertas por ajuste según la guía de dosificación utilizando CG se muestra en la tabla XXX.

Tabla XXX. Grado de adecuación del ajuste de las pautas por CG

Grado de adecuación del ajuste por CG	Periodo								χ^2	p
	Fase I				Fase II					
n	%pautas	N pts	%pts	n	%pautas	N pts	%pts			
Adecuado (AD)	193	44%	97	49%	150	39%	84	53%	2,85	0,091
Inadecuado (IN)	124	29%	76	38%	130	33%	74	47%	2,33	0,127
No alerta (NA)	118	27%	85	43%	109	28%	62	39%	0,08	0,774
TOTAL	435	100%	198	100%	389	100%	159	100%		

El total paciente no corresponde con la suma porque un mismo paciente puede tener pautas adecuadas, inadecuadas y no alerta.

CG: Cockroft-Gault. n: número de pautas. Npts: número de pacientes

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grado de adecuación de las pautas analizadas en la fase I respecto a la fase II.

a) Análisis de las pautas clasificadas como adecuadas o inadecuadas

Analizando el grado de adecuación de ajuste según CG y considerando únicamente las **pautas** clasificadas como adecuadas e inadecuadas encontramos un grado de adecuación de 61% en la fase I y de 54% en la fase II. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($\chi^2=3,25$ $p=0,071$) (Tabla XXXI).

Tabla XXXI. Grado de adecuación del ajuste de las pautas por CG (pautas adecuadas e inadecuadas)

Grado de adecuación del ajuste por CG	Periodo							
	Fase I				Fase II			
n	%pautas	N pts	%pts	n	%pautas	N pts	%pts	
Adecuado (AD)	193	61%	97	77%	150	54%	84	67%
Inadecuado (IN)	124	39%	76	60%	130	46%	74	59%
TOTAL	317	100%	126	100%	280	100%	126	100%

El total paciente no corresponde con la suma porque un mismo paciente puede tener AD IN NA

CG: Cockroft-Gault. n: número de pautas. Npts: número de pacientes

Las 317 pautas de la fase I correspondían a 37 principios activos diferentes y 126 pacientes; las 280 de la fase II a 41 principios activos diferentes y 126 pacientes. Coinciden 29 principios activos en ambas fases. Si analizamos únicamente las diferencias en el grado de adecuación del ajuste de las pautas de estos 29 principios

activos vemos que en 13 principios activos mejora el porcentaje de pautas adecuadas en la fase II respecto a la fase I y en 12 principios activos empeora. El grado de adecuación global de estos 29 principios activos es un 13% superior en la fase II respecto a la fase I. Los principios activos en los que mejora el ajuste son levofloxacino, piperacilina/tazobactam, meropenem, amoxicilina/clavulánico, cefditoreno, cefazolina, trimetoprim/sulfametoxazol, ganciclovir, lamivudina, piracetam, levetiracetam, pregabalina, ácido zoledrónico y atenolol.

Utilizando como unidad de análisis los **pacientes** en lugar de las pautas encontramos que el 77% de los pacientes en la fase I y el 67% en la fase II tienen alguna pauta adecuada (de los 126 pacientes con pautas adecuadas o inadecuadas). Respecto a pautas inadecuadas, alrededor del 60% de los pacientes en cada fase tiene alguna pauta considerada inadecuada (de los 126 pacientes con pautas adecuadas o inadecuadas).

Del total de pacientes con estadio de 3 a 5 (317 y 314) 24% en la fase I y 23,6% en la fase II tenían alguna pauta por ajuste inadecuada ($\chi^2=0,01$ $p=0,904$).

b) Factores que influyen en el grado de adecuación del ajuste (CG)

En la fase post intervención (fase II) se evaluó la influencia de una serie de factores en el grado de adecuación de los ajustes. Estos factores fueron:

1. Características del paciente: sexo, edad, peso, IMC, obesidad ($IMC > 30$ kg/m^2), CICrest con CG.
2. Presencia de enfermedades crónicas: HTA, DM, cáncer, cardiovasculares, endocrinas, infecciosas, respiratorias, dislipemia, hiperuricemia y otras.
3. Características de la prescripción: tipo de prescriptor, principio activo (5 categorías)
4. Otras características: departamento responsable médico o quirúrgico, informe interdepartamental a Nefrología o departamento responsable Nefrología, presencia de antecedentes renales, hemodiálisis.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los análisis estadísticos que evalúan la influencia de estos factores sobre el grado de adecuación de los ajustes posológicos en la fase II. Los resultados se expresan en porcentaje de adecuación.

Tabla XXXII. Factores que influyen en el grado de adecuación de ajuste de las pautas

Influencia factores adecuación ajustes							
Sexo	%AD hombre 54%	%AD mujer 54%	χ^2 0,00	p 0,978			
	AD (media,DE)	IN (media,DE)	t	p			
Edad	71 (14,6)	70 (14,7)	0,75	0,452			
Peso	72,6 (15,1)	72,5 (14,7)	0,05	0,959			
IMC	26,3 (5,29)	26,2 (4,68)	0,19	0,849			
CG	33,6 (15,2)	36,2 (13,1)	-1,28	0,201			
	%AD sin	%AD con	χ^2	p			
Obesidad (IMC>30 kg/m ²)	56%	43%	2,73	0,099			
Enfermedades crónicas	53%	54%	0,00	0,957			
HTA	46%	57%	3,04	0,081			
DM	51%	58%	1,33	0,249			
Cáncer	60%	41%	9,86	0,002			
Enfermedades cardiovasculares	55%	52%	0,14	0,713			
Enfermedades endocrinas	55%	42%	2,35	1,125			
Enfermedades infecciosas	51%	57%	0,79	0,375			
Enfermedades respiratorias	55%	49%	0,64	0,423			
Dislipemia	52%	56%	0,24	0,622			
Hiperuricemia	51%	63%	2,24	0,134			
Otras enfermedades crónicas	45%	57%	3,37	0,066			
Informe nefrología	50%	56%	1,08	0,299			
Antecedentes renales	46%	59%	4,30	0,038			
HD	54%	53%	0,00	0,957			
Dpto. médico o quirúrgico (qx)	%AD médico 56%	%AD qx 46%	χ^2 1,82	p 0,177			
Tipo de prescriptor	%AD consultor 58%	%AD colaborador 57%	%AD residente 50%	χ^2 1,31	p 0,519		
Tipo de principio activo	%AD C 82%	%AD N 74%	%AD otros 65%	%AD J 49%	%AD A 47%	χ^2 11,01	p 0,027

AD: adecuado. IN: inadecuado. DE: desviación estándar. CG: Cockcroft-Gault. .IMC: índice de masa corporal. HTA: Hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. HD: técnicas de depuración extrarrenal. C: grupo cardiovascular. N: grupo sistema nervioso. J: grupo antiinfecciosos. A: grupo digestivo y metabolismo

En un **análisis univariante** de la influencia de cada uno de estos factores sobre el grado de adecuación del ajuste se encontró una influencia negativa significativa en los siguientes casos:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer frente a los que no tenían esta patología.
- Pacientes que no tenían registrado en su historia clínica la presencia de antecedentes renales frente a los que sí tenían registrado este antecedente.
- Tipo de medicamento. Por orden de peor a mejor ajuste se encontraron los medicamentos del grupo A (digestivo y metabolismo), J (antiinfecciosos), otros grupos, N (sistema nervioso) y C (cardiovascular).

c) Principios activos

Los principios activos que presentaron elevado porcentaje de pautas inadecuadas fueron meropenem y cefazolina; mientras que levofloxacino, piperacilina/tazobactam, fluconazol, metoclopramida y pregabalina tienen alto porcentaje de pautas adecuadas (se han destacado los principios activos con más de 10 pautas para este análisis).

4.2.2.4. Alertas por contraindicación

En ambas fases algo más del 3% de las alertas fueron alertas por contraindicación. Afectaron al 27% de pacientes con estadio de 3 a 5 en la fase I y al 24% en la fase II. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de alertas por contraindicación generadas ni en el porcentaje de pacientes afectados por este tipo de alertas entre las fases.

Tabla XXXIII. Alertas generadas por contraindicación y pacientes afectados

Alertas contraindicación	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Alertas Contraindicación	175	3,43%	184	3,35%	0,05	0,817
Total alertas	5.095	100%	5.487	100%		
Pacientes con alerta Contraindicación	86	10,9%	75	9,26%	1,17	0,279
Total Pacientes con alerta	790	100%	810	100%		

Principios activos responsables de las alertas por contraindicación

En la fase I hubo 175 alertas generadas por 36 principios activos. En la fase II hubo 184 alertas generadas por 34 principios activos.

RESULTADOS

En ambas fases coinciden los tres principios activos responsables del mayor número de alertas: ácido acetilsalicílico, colesticalciferol y magnesio (Tabla XXXIV).

Tabla XXXIV. Principios activos responsables de las alertas por contraindicación

		Periodo					
		Fase I			Fase II		
Principio activo	n	%	%ac	Principio activo	n	%	%ac
Acetilsalicílico,ácido	39	22,3%	22%	Magnesio,sulfato	28	15,2%	15%
Colecalciferol	20	11,4%	34%	Acetilsalicílico,ácido	27	14,7%	30%
Magnesio,sulfato	16	9,1%	43%	Colecalciferol	16	8,7%	39%
Hidroclorotiazida	11	6,3%	49%	Manitol	12	6,5%	45%
Espironolactona	8	4,6%	54%	Hidroclorotiazida	10	5,4%	51%
Ertapenem	6	3,4%	57%	Potasio,cloruro	9	4,9%	55%
Potasio,bicarbonato	6	3,4%	61%	Trimetoprim/sulfametoxazol	9	4,9%	60%
Potasio,cloruro	6	3,4%	64%	Espironolactona	8	4,3%	65%
Trimetoprim/sulfametoxazol	6	3,4%	67%	Ertapenem	6	3,3%	68%
Acenocumarol	5	2,9%	70%	Colchicina	5	2,7%	71%
Tranexámico,ácido	5	2,9%	73%	Tapentadol	5	2,7%	73%
Desmopresina	4	2,3%	75%	Voriconazol	5	2,7%	76%
Mesalazina	4	2,3%	78%	Acenocumarol	4	2,2%	78%
Voriconazol	4	2,3%	80%	Duloxetina	4	2,2%	80%
Otros	35	20,0%	100%	Otros	36	19,6%	100%
TOTAL	175	100%		TOTAL	184	100%	

Grupos terapéuticos responsables de las alertas por contraindicación

Los AINEs, electrolitos, diuréticos, antibióticos y otros medicamentos del grupo A de la clasificación ATC (digestivo y metabolismo) fueron responsables del 76% de las alertas en ambas fases (Tabla XXXV).

Tabla XXXV. Grupos terapéuticos responsables de las alertas por contraindicación

Grupo terapéutico	Periodo			Grupo terapéutico	Periodo		
	Fase I	Fase I	Fase I		Fase II	Fase II	Fase II
	n	%	%ac		n	%	%ac
AINEs	39	22,3%	22%	Electrolitos	44	23,9%	24%
Electrolitos	33	18,9%	41%	Diuréticos	31	16,8%	41%
Grupo digestivo y metab	23	13,1%	54%	AINEs	30	16,3%	57%
Diuréticos	21	12,0%	66%	Grupo digestivo y metab	18	9,8%	67%
Antibióticos	17	9,7%	76%	Antibióticos	17	9,2%	76%
ACOs	5	2,9%	79%	Opioides	7	3,8%	80%
Antineoplásicos	5	2,9%	82%	Antifúngicos	5	2,7%	83%
Grupo sangre de ATC	5	2,9%	85%	Antigotosos	5	2,7%	85%
Antifúngicos	4	2,3%	87%	ACOs	4	2,2%	88%
Hormonas	4	2,3%	89%	Antidepresivos	4	2,2%	90%
Antivirales	3	1,7%	91%	Hipolipemiantes	4	2,2%	92%
ADOs	2	1,1%	92%	ADOs	3	1,6%	93%
Antagonistas del calcio	2	1,1%	93%	Citostáticos	3	1,6%	95%
Diuréticos	2	1,1%	94%	Antagonistas del calcio	2	1,1%	96%
Opioides	2	1,1%	95%	Antiácidos	1	0,5%	97%
Otros	8	4,6%	100%	Otros	6	3,3%	100%
TOTAL	175	100%		TOTAL	184		

AINEs: Antiinflamatorio no esteroideo. ACOs: Anticoagulantes orales. ADOs: Antidiabéticos orales. ATC: clasificación anatómica terapéutica química

Análisis de las alertas

El 17% de las alertas de cada fase carecían de los datos necesarios para el análisis. Del resto de alertas un porcentaje en cada fase se clasificaron como “no alerta” por diferencias en MDRD-4 y CG o por ser administrado por una vía que no suponía alerta. En la siguiente tabla se muestran el número de alertas excluidas y analizables (Tabla XXXVI).

Tabla XXXVI. Alertas contraindicación

Alertas contraindicación excluidas y analizables	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Alertas por Contraindicación	175	100%	184	100%		
No datos	29	17%	32	17%	0,04	0,836
No alertas	34	19%	46	25%	1,61	0,205
Alertas analizables contraindicación	112	64%	106	58%	1,54	0,215

En la fase I se analizaron 112 alertas de 60 pacientes y en la fase II 106 de 49 pacientes. La proporción del tipo de alertas generadas, alerta disruptiva, por empeoramiento de la función renal (aumento de estadio) o alerta pasiva fue similar en ambas fases (Figura 15).

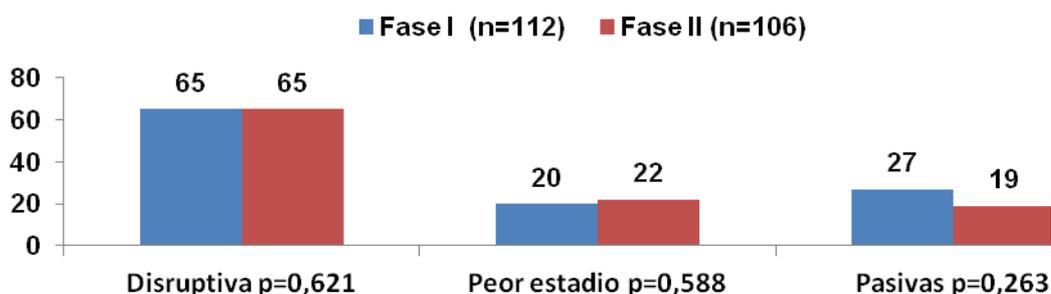


Figura 15. Tipo de alertas por contraindicación generadas

El efecto de **todas** las alertas analizadas conjuntamente fue de un 11% de adecuación en la fase I y un 15% en la fase II. Del total de pacientes con estadio de 3 a 5 con alerta (310 y 314) 19% en la fase I y 24% en la fase II presentan alguna pauta por contraindicación inadecuada ($\chi^2=1,56$ $p=0,212$). Para las alertas **disruptivas** el porcentaje de adecuación fue igual en ambas fases, del 15%. Para las alertas con aviso de empeoramiento de la función renal, **aumento de estadio**, se evaluó si se producían cambios en la prescripción de los medicamentos contraindicados. En la fase I se modificaron 2 pautas de 20 y en la fase II 4 pautas de 22 ($\chi^2=0,43$; $p=0,674$) (Tabla XXXVII).

Tabla XXXVII. Análisis del efecto de las alertas por contraindicación

Análisis alertas contraindicación	Periodo		χ^2	p		
	Fase I n	Fase II n				
Alertas analizables contraindicación	112	64%	106	58%	1,54	0,215
Efecto de todas las alertas						
Adecuadas	12	11%	16	15%	0,93	0,334
Inadecuadas	100	89%	90	85%	0,93	0,334
Efecto alertas disruptiva						
Adecuadas	10	15%	10	15%	0,00	1,000
Inadecuadas	55	85%	55	85%	0,00	1,000
Efecto alertas de aumento de estadio						
Adecuadas (cambios)	0	0%	4	18%	0,43	0,674
Inadecuadas	20	100%	18	82%	0,43	0,674

Del total de pacientes con estadio de 3 a 5 (317 vs 314) el 32% de cada fase presenta alguna pauta de medicamento inadecuado ya sea por ajuste inadecuado o por medicamento contraindicado.

Factores que influyen en la prescripción de medicamentos contraindicados

Se analizó la influencia de una serie de factores en la prescripción de medicamentos contraindicados a pacientes con estadio de 3 a 5.

En la siguiente tabla se presentan los factores analizados y los resultados estadísticos que comprueban su influencia en la prescripción de medicamentos contraindicados (Tabla XXXVIII).

Tabla XXXVIII. Factores que influyen en la prescripción de medicamentos contraindicados

Factores prescripción de medicamentos contraindicados								
Sexo	%C hombre		%C mujer		χ^2	p		
	22%		27%		1,23	0,267		
Edad	No C (media,DE)		C (media,DE)		t	p		
	72 (13,3)		69 (13,2)		1,74	0,083		
Peso	75 (15)		73 (13)		0,89	0,375		
IMC	27,6 (5,70)		27,1 (5,49)		0,54	0,590		
Dpto. médico o quirúrgico (qx)	%C médico		%C qx		χ^2	p		
	24%		24%		0,01	0,924		
Mortalidad	%C sí		%C no		χ^2	p		
	70%		22%		12,08	0,001		
Obesidad (IMC>30 kg/m ²)	25%		24%		0,02	0,886		
Enfermedades crónicas	33%		6%		28,65	<0,001		
Informe nefrología	45%		13%		39,75	<0,001		
HD	71%		20%		31,50	<0,001		
Antecedentes R	%C sin antR		%C con antR		%C con txR	χ^2	p	
	10%		50%		27%	59,22	<0,001	
Estadio de FunciónR	%C est 3		%C est 4		%C est 5	χ^2	p	
	13%		52%		69%	69,45	<0,001	
Departamento	%C 1	%C 4	%C 3	%C 5	%C 2	%C 6	χ^2	p
	33%	25%	23%	18%	16%	14%	7,53	0,184

C: pacientes con medicamentos contraindicados. Qx. Quirúrgico. IMC: índice de masa corporal. HD: hemodiálisis. R: renal. antR: antecedentes renales. txR: trasplante renal. Est: estadio. Departamento 1: Nefrología+Urología. 2: Oncología+Hematología+Palitativos. 3: Cardiología+Cirugía cardiaca. 4: Medicina interna+Hepatología. 5: Otros departamentos quirúrgicos. 6: otros departamentos médicos

Se observó que los pacientes que fallecieron durante su asistencia recibieron en mayor proporción medicamentos contraindicados que los pacientes que no fallecieron; los pacientes con peor estadio de función renal recibieron en mayor proporción medicamentos contraindicados que los pacientes con mejor función renal; los pacientes con enfermedades crónicas, incluidos antecedentes de enfermedad renal, recibieron en mayor proporción medicamentos contraindicados que los pacientes sin antecedentes patológicos. Además los pacientes bajo la responsabilidad de Nefrología o con informe interdepartamental a Nefrología y los pacientes sometidos a técnicas de

depuración extrarrenal durante el ingreso recibían en mayor proporción medicamentos contraindicados respecto al resto de pacientes.

4.2.2.5. Alertas por nefrotoxicidad

En la fase I se generaron 1.963 alertas por 44 principios activos mientras que en la fase II hubo 2.087 alertas generadas también por 44 principios activos. Uno de cada tres pacientes con estadio de 3 a 5 presentó alguna alerta por medicamento nefrotóxico. El 10% de los pacientes que recibieron nefrotóxicos en la fase I y el 13% en la fase II sufrieron algún episodio de IRA durante el ingreso.

No se encontraron diferencias en el porcentaje de alertas por nefrotoxicidad generadas ni el porcentaje de pacientes afectados por este tipo de alertas (Tabla XXXIX).

Tabla XXXIX. Alertas generadas por nefrotoxicidad y pacientes afectados

Alertas nefrotoxicidad	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Alertas por Nefrotoxicidad	1.963	38,5%	2.087	38,0%	0,27	0,602
Total alertas	5.095	100%	5.487	100%		
Pacientes con alertas Nefrotoxicidad	735	93%	761	94%	0,55	0,459
Total pacientes con alerta	790	100%	810	100%		
Pacientes con IRA+ Nefrotoxicidad	72	97%	99	97%	0,01	0,925
Total Pacientes con IRA	74	100%	102	100%		

IRA: insuficiencia renal aguda

Principios activos responsables de las alertas por nefrotoxicidad

Ocho principios activos en ambas fases fueron responsables de alrededor del 75% de las alertas por nefrotoxicidad: furosemida, hidroclorotiazida, torasemida, espironolactona, enalapril, losartan, metamizol y tacrolimus. En la tabla XL se muestran los principios activos responsables del 90% de las alertas por nefrotoxicidad.

Tabla XL. Principios activos responsables de las alertas por nefrotoxicidad

		Periodo					
		Fase I			Fase II		
Principio activo	n	%	%ac	Principio activo	n	%	%ac
Furosemida	360	18,3%	18%	Furosemida	410	19,6%	20%
Metamizol	331	16,9%	35%	Metamizol	345	16,5%	36%
Hidroclorotiazida	143	7,3%	42%	Hidroclorotiazida	159	7,6%	44%
Enalaprilol	142	7,2%	50%	Torasemida	156	7,5%	51%
Torasemida	130	6,6%	56%	Espironolactona	139	6,7%	58%
Espironolactona	123	6,3%	63%	Losartán	130	6,2%	64%
Losartán	116	5,9%	69%	Enalaprilol	122	5,8%	70%
Tacrolimus	103	5,2%	74%	Tacrolimus	114	5,5%	75%
Amilorida	68	3,5%	77%	Amilorida	72	3,4%	79%
Diclofenaco	61	3,1%	80%	Irbesartán	51	2,4%	81%
Irbesartán	57	2,9%	83%	Diclofenaco	46	2,2%	84%
Ketorolaco	50	2,5%	86%	Aciclovir	45	2,2%	86%
Ibuprofeno	35	1,8%	88%	Ketorolaco	43	2,1%	88%
Amikacina	24	1,2%	89%	Ibuprofeno	27	1,3%	89%
Atenolol	23	1,2%	90%	Diltiazem	19	0,9%	90%
Otros	197	10%	100%	Otros	209	10%	100%
TOTAL	1.963	100%		TOTAL	2.087	100%	

Grupos terapéuticos responsables de las alertas por nefrotoxicidad

Los diuréticos, AINEs, ARA II, IECAs e inmunosupresores fueron responsables del 90% de las alertas por nefrotoxicidad en ambas fases (Tabla XLI).

Tabla XLI. Grupos terapéuticos responsables de las alertas por nefrotoxicidad

Grupo terapéutico	Periodo			Grupo terapéutico	Periodo		
	Fase I				Fase II		
	n	%	%ac		n	%	%ac
Diuréticos	852	43,4%	43%	Diuréticos	971	46,5%	47%
AINEs	494	25,2%	69%	AINEs	486	23,3%	70%
ARA IIs	173	8,8%	77%	ARA IIs	181	8,7%	78%
IECAs	145	7,4%	85%	Inmunosupresores	125	6,0%	84%
Inmunosupresores	116	5,9%	91%	IECAs	124	5,9%	90%
Antibióticos	43	2,2%	93%	Antibióticos	64	3,1%	93%
Citostáticos	37	1,9%	95%	Antivirales	53	2,5%	96%
Antagonistas del calcio	35	1,8%	97%	Antagonistas calcio	23	1,1%	97%
Betabloqueantes	23	1,2%	98%	Citostáticos	21	1,0%	98%
Antivirales	21	1,1%	99%	Betabloqueantes	18	0,9%	99%
Inmunoglobulinas	10	0,5%	99%	Inmunoglobulinas	8	0,4%	99%
Psicolépticos	8	0,4%	100%	Antifúngicos	4	0,2%	100%
Antifúngicos	2	0,1%	100%	Hipotensores	4	0,2%	100%
Antihipertensivos	2	0,1%	100%	Psicolépticos	4	0,2%	100%
Interferon	1	0,1%	100%	Dextrano	1	0,0%	100%
Dextrano	1	0,1%	100%				
TOTAL	1.963	100%		TOTAL	2.087	100%	

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. ARA IIs: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Análisis de las alertas por nefrotoxicidad.

a) Relación temporal nefrotóxico e IRA

Del total de alertas por nefrotoxicidad el 20% en la fase I y el 25% en la fase II se produjeron en pacientes que sufrieron algún episodio de IRA. Tras el análisis de estas alertas (alertas N + IRA), se comprobó que en el 55% de los casos en la fase I y el 67% en la fase II coincidieron temporalmente la administración del nefrotóxicos con el desarrollo del episodio IRA, que correspondían con el 11% y el 17% del total de alertas por nefrotoxicidad (Tabla XLII).

Tabla XLII. Análisis alertas por nefrotoxicidad

Análisis alertas nefrotoxicidad	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Total Alertas Nefrotoxicidad	1.963	100%	2.087	100%		
Alertas N + IRA	384	20%	526	25%	18,48	<0,001
Coinciden temporalmente	210	11%	351	17%	31,75	<0,001

N+IRA: nefrotóxico e insuficiencia renal aguda

Los grupos terapéuticos implicados en la relación temporal de la IRA y el nefrotóxicos se muestran en la tabla XLIII:

Tabla XLIII. Grupos terapéuticos responsables de alertas N+IRA

Grupo terapéutico	Periodo					
	Fase I			Fase II		
	n	%	Grupo terapéutico	n	%	
Diureticos	230	59,9%	Diureticos	329	62,5%	
AINEs	53	13,8%	AINEs	67	12,7%	
Inmunosupresores	28	7,3%	Inmunosupresores	44	8,4%	
IECAs	26	6,8%	Antibioticos	23	4,4%	
ARA IIs	16	4,2%	ARA IIs	18	3,4%	
Antibioticos	9	2,3%	Antivirales	17	3,2%	
Antivirales	6	1,6%	IECAs	15	2,9%	
Citostaticos	6	1,6%	Antifungicos	4	0,8%	
Antagonistas del calcio	4	1,0%	Antagonistas calcio	3	0,6%	
Betabloqueantes	3	0,8%	Citostaticos	3	0,6%	
Antifungicos	2	0,5%	Betabloqueantes	1	0,2%	
Inmunoglobulinas	1	0,3%	Hipotensores	1	0,2%	
			Varios	1	0,2%	
TOTAL	384	100%	TOTAL	526	100%	

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. ARA IIs: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

b) Impacto de la alerta nefrotóxicos e IRA

Para evaluar si la alerta por “nefrotoxico + IRA” tuvo algún impacto sobre los prescriptores se comprobó si tras la aparición de la alerta se producía algún cambio en la prescripción de los nefrotóxicos. En la fase I se produjeron cambios en el 20% de los nefrotóxicos y en la fase II en el 29%. Se observó un impacto estadísticamente significativo de estas alertas por IRA y nefrotóxicos. Se suspendieron o se redujeron

las dosis de mayor número de nefrotóxicos en la fase II respecto a la fase I en los pacientes que presentaron alertas por “nefrotóxico + IRA”.

En la tabla XLIV se resume el análisis de las alertas por nefrotoxicidad con sus resultados de impacto en términos de mejora de la prescripción.

Tabla XLIV. Análisis de las alertas por nefrotoxicidad

Análisis alertas nefrotoxicidad	Periodo				χ^2	p
	Fase I		Fase II			
	n	%	n	%		
Alertas N + IRA	384	100%	526	100%		
Coinciden temporalmente	210	55%	351	67%		
Cambio tras la alerta	78	20%	154	29%	0,39	<0,001

N+IRA: nefrotóxico e insuficiencia renal aguda

Los medicamentos que son cambiados tras las alertas son los siguientes (Tabla XLV):

Tabla XLV. Nefrotóxicos modificados tras las alertas N+IRA

Grupo terapéutico	Periodo					
	Fase I			Fase II		
	n	%	Grupo terapéutico	n	%	
Diuréticos	55	70,5%	Diuréticos	102	66,2%	
AINEs	10	12,8%	Inmunosupresores	19	12,3%	
ARA IIs	4	5,1%	AINEs	16	10,4%	
Inmunosupresores	4	5,1%	Antibióticos	6	3,9%	
IECAs	3	3,8%	IECAs	5	3,2%	
Antibióticos	1	1,3%	Antivirales	3	1,9%	
Antivirales	1	1,3%	ARA IIs	3	1,9%	
TOTAL	78	100%	TOTAL	154	100%	

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. ARA IIs: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La insuficiencia renal, en concreto la ERC, es una patología con gran incidencia que constituye un importante problema de salud pública (Otero *et al.*, 2010). Sus principales consecuencias son el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal terminal con requerimiento de tratamiento sustitutivo (James *et al.*, 2010). El manejo de los medicamentos en estos pacientes puede resultar complejo por requerir ajuste de aquellos con eliminación renal significativa y por la posible administración de fármacos nefrotóxicos. El desarrollo de este estudio nos ha permitido identificar la situación real de la IR en los pacientes ingresados en un centro hospitalario y analizar la prescripción de medicamentos en este grupo de pacientes. La implantación de un sistema de alertas en la prescripción electrónica y su efecto sobre los profesionales y los pacientes en términos de mejora del uso de los medicamentos en esta población ha sido también analizada.

5.1. FASE PRELIMINAR

5.1.1. Criterios de clasificación de los pacientes según función renal

a) Estadios de función renal

En los periodos seleccionados se estudió la prevalencia de cada uno de los estadios de funcionalidad renal de los pacientes ingresados siguiendo la clasificación recomendada por la NKF (NKF 2002). Se utilizó la clasificación de la NKF sin la última actualización llevada a cabo por la KDIGO ya que presenta menos categorías de TFG. Por otro lado para la clasificación en estadios de función renal, por motivos prácticos, se tuvo en cuenta únicamente el criterio de la TFG y no la albuminuria ni la causa de daño renal, incluidos en la actual clasificación KDIGO (KDIGO 2013).

Para paliar algunas de las limitaciones que las determinaciones de Crs tienen en pacientes con baja masa muscular, como los ancianos, en ocasiones se procede a ajustar las Crs bajas a un valor determinado para evitar la posible sobreestimación de los CICr (Spruill *et al.*, 2008). Así en el estudio de Golik *et al.* (2008) las determinaciones de Crs de los pacientes mayores de 60 años con Crs inferior a 0,7 mg/dL se ajustaban a 1 mg/dL, mientras que en el estudio de Hermsen *et al.*, (2009) ajustaban también a 1 mg/dL los valores de Crs inferiores a esta cifra en pacientes de 65 años o mayores. En nuestro centro no se realiza este ajuste ya que esta práctica no

está del todo extendida y es controvertida porque puede causar infraestimación de la TFG (Golik *et al.*, 2008).

Para la clasificación de los pacientes en los distintos estadios de función renal se ha utilizado la clasificación de la NKF con la fórmula CKD-EPI. Ésta es la fórmula actualmente recomendada por las guías ya que ha demostrado superioridad frente a MDRD (Levey *et al.*, 2009). El laboratorio de bioquímica de nuestro hospital informa la TFG con MDRD-4 pero hemos considerado más adecuado sustituirla por CKD-EPI para esta clasificación de los pacientes. Otros estudios han seguido utilizando MDRD-4 (Boussadi *et al.*, 2013; Such *et al.*, 2013).

Un requisito para clasificar a los pacientes de los estadios 3, 4 y 5 como pacientes con ERC es que presenten esos valores de TFG durante 3 meses (KDIGO, 2013). En el presente estudio, por razones prácticas del período de observación se clasificó a los pacientes con una única determinación de Crs. Por tanto, no pudieron ser clasificados como pacientes con ERC. Los pacientes en estadio de 3 a 5 se consideraron como grupo de mayor riesgo de sufrir enfermedad renal que los pacientes en estadio 1 y 2. Para clasificar a los pacientes con enfermedad renal en los estadios 1 y 2 se precisa de la información de excreción urinaria de proteínas. Como no se analizó este dato estos pacientes fueron considerados como pacientes sin alteraciones desde el punto de vista renal.

Los pacientes con TFG menor a 60 mL/min/ 1,73 m² se consideraron como pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedad renal (Such *et al.*, 2013). En estudios llevados a cabo en atención primaria suelen utilizar como criterio de selección valores de TFG menores como 50 o 45 mL/min/ 1,73 m² (Abdel-Kader *et al.*, 2011; Erler *et al.*, 2012; Joosten *et al.*, 2013).

b) Insuficiencia renal aguda (IRA)

Para la clasificación de los pacientes con IRA hemos seleccionado el criterio actualmente recomendado en las guías KDIGO 2012. En estudios anteriores a esta fecha como el de McCoy *et al.*, (2012) se seleccionó la definición de IRA de incremento de 0,5 mg/dL en 48 horas según los criterios de clasificación de AKIN y RIFLE (Bellomo *et al.*, 2004; Mehta *et al.*, 2007). En nuestro estudio este criterio se ha mantenido activo en todos los pacientes ingresados incluidos los sometidos a técnicas de depuración extrarrenal porque en ese momento informáticamente no era posible su exclusión. Otros estudios han excluido estos casos (McCoy *et al.*, 2010).

5.1.2. Principios activos y criterios de alerta establecidos

En nuestro estudio y a diferencia de otros autores (Oppenheim *et al.*, 2002; Wargo *et al.*, 2006; Milani *et al.*, 2011; Terrell *et al.*, 2010), se consideró toda la GFT de medicamentos del hospital, sin centrar el estudio en un grupo terapéutico concreto. De estos se seleccionaron los que tenían recomendación de empleo según función renal, tanto nefrotóxicos como con eliminación renal al igual que en el estudio de McCoy *et al.* (2010).

La relación de los principios activos con sus recomendaciones según los estadios, la guía de dosificación de los medicamentos que requieren ajuste, la clasificación de los medicamentos potencialmente nefrotóxicos y el diseño e implantación de la herramienta de ayuda a la decisión clínica se llevó a cabo en colaboración con los departamentos de Nefrología y de Sistemas de Información igual que ha sido descrito por otros autores (Chertow *et al.*, 2001; Field *et al.*, 2009; Boussadi *et al.*, 2013).

Para cada principio activo se han considerado distintas recomendaciones de uso: contraindicación, ajuste, precaución y efecto nefrotóxico, a diferencia de otros autores que han estudiado una recomendación concreta, ya fuera ajuste posológico (Falconnier *et al.*, 2001; Long *et al.*, 2004; Sellier *et al.*, 2009; Boussadi *et al.*, 2013; Such *et al.*, 2013) o contraindicación (Galanter *et al.*, 2005). De los principios activos incluidos en el formulario de nuestro hospital 399 requieren algún tipo de recomendación en pacientes con IR. Además 68 principios activos fueron clasificados como nefrotóxicos. Mc Coy *et al.* (2010) establecieron tres tipos recomendaciones: medicamentos nefrotóxicos o que debían ser evitados, medicamentos que requieren ajuste para evitar potencial toxicidad por acumulación y medicamentos con baja toxicidad potencial pero que pueden requerir ajuste en periodos prolongados de IRA. En el estudio de Field *et al.*, (2008) utilizaron tres recomendaciones: medicamentos con recomendación de dosis máxima, medicamentos con recomendación de frecuencia máxima y medicamento que deben ser evitados. Además añaden una alerta indicando que no se puede calcular el ClCrest por no disponer de dato de Crs o del peso del paciente. En nuestro estudio se avisaba de que no se disponía del dato de Crs en los 5 días previos sólo en los casos en los que el paciente tenía prescrito algún medicamento nefrotóxico o algún medicamento con recomendación de ajuste o con recomendación de contraindicación como Sellier *et al.*, 2009.

Las recomendaciones de uso de los medicamentos se asociaron a los estadios 3 a 5 de función renal de la clasificación de la NKF. En otros estudios han establecido otras categorías de función renal: Chertow *et al.* (2001) utilizaron tres categorías, IR leve los

pacientes con ClCrest entre 50-80 mL/min, IR moderada con ClCrest entre 16-49 mL/min e IR avanzada con ClCrest \leq a 15 mL/min; Sellier *et al.* (2009) utilizaron tres categorías, IR leve los pacientes con ClCrest entre 60-79 mL/min, IR moderada con ClCrest entre 15-59 mL/min e IR avanzada con ClCrest \leq a 15 mL/min. Field *et al.* (2009) relaciona las recomendaciones con niveles de daño renal diferentes según el medicamento. Nosotros hemos seguido también este procedimiento en el desarrollo de la guía de dosificación de los principios activos que requieren ajuste.

Para establecer las recomendaciones de uso de los principios activos estudiados y para elaborar la guía de dosificación de los principios activos con recomendación de ajuste hemos analizado la información de sus fichas técnicas al igual que los estudios de Sellier *et al.* (2009) y Boussadi *et al.* (2013) y de la base de datos de Micromedex[®], como en los estudios de Van Dijk *et al.* (2006), Field *et al.* (2008) Terrell *et al.* (2010) y Such *et al.* (2013). Otras fuentes de información utilizadas en otros estudios han sido el Formulario Británico en el estudio de Pillans *et al.* (2003), el diccionario Vidal en el estudio de Salomon *et al.* (2003), diversas guías de dosificación renal en el estudio de Van Dijk *et al.* (2006), la guía de prescripción en IR francesa en el estudio de Boussadi *et al.* (2013) y Lexicomp[®] en el estudio de Such *et al.* (2013).

5.1.3. Herramienta diseñada

La intervención planificada se diseñó como una herramienta informática dentro del SICUN con un sistema de alerta incorporado al sistema de prescripción electrónica asistida. Otros autores, como Falconier *et al.* (2001), hicieron la intervención de manera personal y directa con el médico prescriptor para mejorar los ajustes posológicos de los medicamentos que lo precisaban en pacientes con IR. Such *et al.* (2013) desarrollaron un sistema semiautomático con alertas y consejo farmacéutico directo.

La herramienta diseñada permite identificar a los pacientes con función renal reducida, identificar prescripciones médicas que requieren ajuste basado en la función renal y generar alertas con recomendaciones de ajuste (Such *et al.*, 2013).

En base a la importancia de la recomendación de empleo del medicamento en IR según su potencial toxicidad, las alertas y avisos diseñados han sido diferentes como se recomienda (Boussadi *et al.*, 2013; Riedmann *et al.*, 2011). En el caso de medicamentos que requieren precaución, alertas con bajo riesgo o puramente preventivas, aparece un aviso en la pantalla que no interrumpe la prescripción mientras que en los medicamentos contraindicados aparece un aviso disruptivo como

hicieran otros autores (McCoy *et al.*, 2010). En nuestro proyecto este aviso consiste en una pantalla que aparece al intentar firmar la prescripción que indica que se está prescribiendo un medicamento contraindicado y se pide que se confirme la prescripción de ese medicamento.

Nuestra herramienta presenta un sistema de alerta pasivo, que no requiere intervención para ser visualizado, donde se muestra el medicamento y la recomendación correspondiente. En los medicamentos que requieren ajuste, Chertow *et al.* (2001), Oppenheim *et al.* (2002) y Field *et al.* (2008) indican además el dato de ClCrest del paciente concreto y la pauta recomendada. Sellier *et al.* (2009) además del dato de ClCrest del paciente concreto, muestran la tabla de dosificación del medicamento seleccionado. En nuestro estudio en los medicamentos que requerían ajuste y estaban incluidos en la guía de dosificación se hizo un diseño similar a Sellier *et al.* (2009) que incluye la tabla de dosificación.

Field *et al.* (2008) añade el tipo de posible toxicidad asociada al uso del medicamento afectado dato que también es indicado en el estudio de Chertow *et al.* (2001). Oppenheim *et al.* (2002) también muestran la fuente bibliográfica de donde parte esa recomendación añadiendo que las circunstancias clínicas pueden requerir otro ajuste específico. En nuestro estudio también indicamos en la guía de dosificación elaborada las fuentes bibliográficas utilizadas para cada medicamento. Además en el documento explicativo accesible desde la herramienta diseñada se indican las situaciones clínicas donde el uso de las fórmulas de ClCrest tiene más limitaciones.

Galanter *et al.* (2005) se centran en los medicamentos contraindicados y señalan el ClCrest a partir del cual el medicamento está contraindicado y valor del ClCrest del paciente concreto.

Para que el médico disponga tanto de los datos de evolución de la función renal del paciente como del listado de medicamentos concreto de la prescripción médica debe seleccionar activamente el icono de la alerta (sistema de alerta activo) al igual que en el estudio de McCoy *et al.* (2010). También al igual que en este estudio, la alerta diseñada despliega una pantalla que muestra al prescriptor datos tanto de la función renal del paciente como el listado de medicamentos con las recomendaciones concretas correspondientes en función de la situación renal del paciente. McCoy *et al.* (2010) se centran en los pacientes con IRA, definida como el incremento de Crs de 0,5 mg/dL durante 48 horas y muestran una gráfica con la evolución del valor de Crs y otro con la diuresis. En nuestro caso, al no habernos centrado en este grupo de pacientes exclusivamente, hemos destacado los datos analíticos de función renal junto con los

CICrest según las fórmulas seleccionadas. También mostramos esta información en forma de gráficas si el médico selecciona esta opción (Anexo XII).

Una vez mostrada la alerta pasiva correspondiente y la alerta activa si el prescriptor la revisa, éste puede seguir adelante con la prescripción médica del paciente independientemente de que haya llevado a cabo las modificaciones recomendadas sin necesidad de justificar esta actuación al igual que otros estudios como el de Sellier *et al.* (2009). En el caso de querer firmar una prescripción médica con un medicamento contraindicado en nuestro estudio aparece una alerta disruptiva que advierte que se está prescribiendo un medicamento contraindicado. En el estudio de McCoy *et al.* (2010), si la prescripción final no es la recomendada según la alerta aparece una nueva pantalla donde el médico tiene que indicar para cada uno de los medicamentos señalados alguna de las siguientes opciones: modificar, interrumpir el tratamiento, aplazar la alerta o seguir con la dosis indicada. Esta alerta sale en pacientes con CG menor a $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y medicamentos que se deben evitar o que es preciso ajustar. Chertow *et al.* (2001) y Oppenheim *et al.* (2002) señalan la pauta apropiada y dan la opción de aceptarla o ignorarla.

La herramienta diseñada es visualizada por médicos y farmacéuticos (McCoy *et al.*, 2010). De esta manera también ayuda al farmacéutico en la validación ya que le destaca en una sola pantalla todos los datos de función renal y medicamentos que deben ser considerados (Boussadi *et al.*, 2013).

5.2. FASE ESTUDIO

5.2.1. Análisis descriptivo

5.2.1.1. Pacientes

En la muestra analizada aproximadamente un tercio de los pacientes en cada una de las fases tenían determinación de Crs durante la asistencia. La incidencia de pacientes con CICrest menor a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ fue aproximadamente de un 30%, en los dos periodos estudiados. Esta cifra es superior a la de la población general (Otero *et al.*, 2010) pero similar a la de población hospitalizada según datos del estudio ERPHOS (de Francisco *et al.*, 2010). Las características de nuestros pacientes son similares en edad y sexo a los de este estudio. La prevalencia en el estudio de Chertow *et al.* (2001) asciende a casi el 40% de los pacientes hospitalizados pero utiliza para la clasificación de los pacientes la fórmula de CG con un valor de corte distinto (CICrest

menor a 80 mL/min en lugar del 60 mL/min/1,73 m²). Falconnier *et al.* (2001) encontraron que el 17% de los pacientes tenían al menos un CICrest menor a 50 mL/min.

Algunos factores que influyen en la diferencia de los datos epidemiológicos entre distintos estudios son la clasificación y definición de ERC que se establezca en cada uno de ellos y las diferencias en las características de la muestra analizada. Teniendo en cuenta que menos del 40% de los pacientes ingresados en las fases estudiadas presentaron analítica de función renal durante su ingreso, los datos de incidencia de la misma pueden diferir de los valores reales.

Destaca que cerca del 40% de los pacientes con determinación de Crs en cada una de las fases tuvieron alguna determinación donde no se puedan estimar el CICrsest con CG por falta de datos como el peso o la talla. Este dato es similar al de otros estudios (Boussadi *et al.*, 2013; Terrell *et al.*, 2010)

El porcentaje de pacientes de cada estadio no se puede comparar adecuadamente con otros estudios debido a que los rangos de funcionalidad renal definidos no son los mismos. Chertow *et al.* (2001) obtuvieron que el 60,1% de los pacientes presentaban CICrest mayores a 80 mL/min, el 24,9% entre 50-80, el 12,9% entre 16-49, y el 2,1% menos de 15 mL/min. Nuestros datos fueron: 69,2% y 68,9% mayor de 60, 20,4% y 21% entre 30-60, 7 y 6,4% entre 15-30 y el 3,5% y 3,7% menor a 15 mL/min en la fase I y II respectivamente. La edad media de este estudio era de 52 años mientras que en el nuestro es de alrededor de 64 años para cada una de las fases.

Un 6,8% y un 9,3% de los pacientes analizados sufrieron uno o más episodios de IRA durante el ingreso. Kohli *et al.* (2000) encontraron una incidencia de IRA inferior, del 1,4%. Utilizaron como criterio para la clasificación de IRA un valor de Crs superior a 1,5 mg/dL en pacientes con Crs basal normal o incrementos mayores a 1 mg/dL en pacientes con Crs basal superior a 1,5 mg/dL. En el estudio de Nash *et al.* (2002) la incidencia encontrada fue similar a la nuestra, del 7,2% de los pacientes. Utilizaron como criterio para desarrollo de IRA el incremento de Crs de 0,5 mg/dL si la Crs basal era menor o igual a 1,9 mg/dL, de 1 mg/dL para Crs basal entre 2-4,9 mg/dL y de 1,5 mg/dL para Crs basal mayor a 5 mg/dL. Se tomaba como Crs basal el valor más bajo durante el ingreso. Esta diferencia puede deberse a que Kohli *et al.* (2000) incluyeron en el estudio únicamente a pacientes con Crs estable al ingreso y después de 48 horas definida como aquella con variación menor al 25%. Nash *et al.* (2002) excluyeron los pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal. En nuestro estudio, si se excluyeran estos pacientes se encontraría una incidencia del 6% en la

primera fase y del 8% en la segunda. McCoy *et al.* (2012) encontraron un 13% de pacientes con incremento de Crs de 0,5 mg/dl en 48 horas. Colpaert *et al.* (2012) encontraron que uno de cada dos pacientes tenía IRA según la clasificación RIFLE. Esta clasificación considera el incremento de Crs y la diuresis. La diferencia de los datos de este estudio con el resto puede deberse al uso de este último criterio ya que más del 90% de las detecciones de IRA del estudio de Colpaert *et al.* (2012) se llevó a cabo con el criterio de la diuresis.

Un porcentaje de determinaciones de Crs clasificarían a los pacientes como sanos desde el punto de vista renal según el rango de normalidad utilizado para la Crs en nuestro hospital, mientras que el CICrest según CKD-EPI los clasificaría en el estadio 3 de la NKF que implicaría que pueden presentar enfermedad renal. El informar, junto con la Crs, el dato de CKD-EPI ayuda a detectar estos pacientes que podrían pasar desapercibidos si nos fijásemos exclusivamente en el dato de Crs. Este hecho se produjo en alrededor del 3-4% de las determinaciones de Crs de ambas fases y afectó al 6% de los pacientes en cada una de ellas. Por tanto este sistema permite detectar potencial patología renal en aquellos grupos más susceptibles de no ser diagnosticados en la práctica clínica habitual como son las mujeres de mayor edad. En el estudio ERPHOS este dato afecta al 7,8% de los pacientes. Los rangos de normalidad de Crs utilizados en nuestro estudio y en éste no son idénticos ni tampoco la fórmula de estimación del CICrest utilizada. En ambos estudios afecta sobre todo a mujeres de edad avanzada.

5.2.1.2. *Prescripciones médicas*

Los departamentos que más prescripciones médicas firmaron fueron Oncología, Anestesia y Urgencias en ambas fases. En nuestro hospital Anestesia es responsable de los pacientes de la UCI. La mayoría de las prescripciones firmadas, más del 70% en cada una de las fases fueron realizadas por un médico residente al igual que en el estudio de Griffey *et al.* (2012). Al ser la CUN un centro acreditado para la docencia en gran número de especialidades los residentes asumen gran parte de la carga asistencial de sus departamentos.

5.2.1.3. *Pacientes con estadio de 3 a 5*

La muestra de pacientes clasificados como pacientes con estadio de 3 a 5 según los criterios establecidos tenían mayor edad que la muestra total de pacientes. Distintos autores han descrito la declinación de la función renal asociada a la edad (Fontseré *et al.*, 2007; Spruill *et al.*, 2008; Zhang y Rothenbacher, 2008).

Estos pacientes también sufren en mayor porcentaje IRA. También se ha comprobado que los pacientes con IR tienen mayor riesgo de sufrir episodios de IRA (KDIGO 2012).

En los resultados obtenidos destaca el hecho de que en los pacientes con IR un porcentaje mayor a 10% en ambas fases tenían enfermedad renal oculta (IRO). Este dato refuerza la utilidad de la herramienta implantada en la detección y mejor seguimiento de estos pacientes que podría no identificarse en ausencia de este sistema de ayuda. También se observa que más de la mitad de estos pacientes en ambas fases carecían de antecedentes renales registrados en su historia clínica.

Se observa que el 70% de los pacientes clasificados en los estadios de 3 a 5 durante el ingreso padecen alguna otra patología asociada. Entre ellas destacan la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares de las cuales es bien conocida su relación con el desarrollo de IR ya sea como parte causante o consecuencia de la misma (Conolly y Woolfson, 2009; James *et al.*, 2010). Además uno de cada tres pacientes padece cáncer y DM, al igual que en el estudio de Golik *et al.* (2008). Como ha sido descrito por diversos autores estas patologías también están relacionadas con el desarrollo de IR (Fliser, 2008; Zhang y Rothenbacher, 2008; Conolly y Woolfson, 2009).

El 70% de los pacientes ingresados con IR lo hacen bajo la responsabilidad de los departamentos de Nefrología, Cardiología, Medicina Interna, Hepatología, Oncología, y Urología. Cada vez mayor número pacientes oncológicos terminan padeciendo enfermedad renal debido a los tratamientos quimioterápicos que reciben y a las complicaciones derivadas de su enfermedad de base (Levey, Atkins *et al.*, 2007). Los pacientes de Medicina Interna y Hepatología son pacientes complejos con muchas comorbilidades que pueden derivar en alteración renal.

Además de las complicaciones derivadas de las patologías comentadas, muchos de los medicamentos utilizados por estos equipos médicos en sus pacientes pueden precipitar el desarrollo de IR sobre todo en pacientes de riesgo como ancianos, diabéticos, hipertensos, cardiopatas u otros. Algunos de estos medicamentos, como los IECAs, ARA IIs, diuréticos o citostáticos (Nolan y Anderson, 1998; Nolin *et al.*, 2005; Schetz *et al.*, 2005; Choudhury y Ahmed, 2006), pueden desencadenar una alteración renal aguda. Ésta puede derivar en ERC ya que en ocasiones la situación del paciente no permite prescindir de estos fármacos por el tratamiento de la enfermedad de base.

Alrededor del 6% de los pacientes con estadios 3 a 5 de la primera fase y el 7% de la segunda fase fallecieron durante el ingreso.

5.2.2. Impacto de la intervención

La implantación de los sistemas de prescripción electrónica en los hospitales está permitiendo la incorporación en los mismos de sistemas de ayuda a la decisión clínica dirigidos a disminuir los EM y así mejorar la evolución clínica de los pacientes y reducir costes. Con esta idea desarrollamos un sistema de alertas incorporado en el sistema de prescripción electrónica del hospital, SI-CUN, para mejorar el uso de los medicamentos con eliminación renal y nefrotóxicos, como hicieran anteriormente otros autores (Chertow *et al.*, 2001; Falconnier *et al.*, 2001; Oppenheim *et al.*, 2002; Galanter *et al.*, 2005; Quartarolo *et al.*, 2007; Field *et al.*, 2009; Sellier *et al.*, 2009; Terrell *et al.*, 2010; Boussadi *et al.*, 2013). Muchos de estos sistemas de ayuda a la decisión clínica informatizados que han tenido éxito han sido desarrollados localmente (Field *et al.*, 2008).

5.2.2.1. Alertas generadas

El sistema de alertas diseñado lanzó alertas que afectaron al 80% de los pacientes ingresados con determinación de Crs. Al ser un sistema que contiene información de todos los medicamentos incluidos en la GFT del hospital y que afecta a todos los pacientes con determinación de Crs, explica que el porcentaje de pacientes afectados por las alertas fuera tan elevado. Las alertas generadas por la herramienta implantada resultan útiles para detectar pacientes con posible enfermedad renal y proveer al prescriptor de información sobre los medicamentos que utiliza en estos pacientes. Sin embargo, también podría ser una desventaja al causar una posible fatiga al prescriptor que provoque la ignorancia de estas alertas, pasando por alto incluso las de mayor riesgo de producir daño en los pacientes.

Se observó en ambas fases que la mayoría de los pacientes presentaron entre 1 y 3 alertas por asistencia. Al haber considerado una alerta por paciente, estadio y por medicamento independientemente de si se prescribía ese medicamento varias veces y del número de administraciones que se realizaran, estos datos son muy inferiores al número de administraciones de estos medicamentos y al número de veces que la alerta estaba presente en las prescripciones de los pacientes.

El tipo de alerta más frecuente fue la de nefrotóxicos ya que afecta a los pacientes de cualquier estadio de función renal. Entre los pacientes con IR las más frecuentes fueron las alertas por ajuste, seguidas de las de precaución. Las alertas por contraindicación afectaron al 3% de los pacientes con IR. La proporción de cada tipo de alerta puede diferir de otros estudios debido a las recomendaciones que se asignen a los medicamentos en función de las fuentes de información utilizadas y los criterios de alerta establecidos. No se ha encontrado ningún estudio que analice estos cuatro tipos de recomendaciones a la vez, ajuste, contraindicación, precaución y nefrotoxicidad.

La mitad de los principios activos clasificados con recomendación de empleo en IR o nefrotóxicos causaron todas las alertas en los periodos seleccionados. Se podría plantear, en una fase posterior, mejorar la herramienta optimizando las alertas sobre estos principios activos o sobre los que estuvieron implicados en alertas más relevantes. De hecho tan solo diez principios activos, de los 400 incluidos en nuestro estudio, han causado el 50% de las alertas. El seguimiento de la prescripción de estos diez medicamentos podría ayudar a mejorar la farmacoterapia de los pacientes con IR.

5.2.2.2. Alertas por precaución

Las alertas por **precaución** fueron las terceras en frecuencia después de las alertas por ajuste y por nefrotoxicidad. Se observó que nuestros pacientes con IR presentaron siempre algún medicamento que requería precaución debido a esta patología. El sistema de ayuda diseñado permite detectar estos medicamentos de manera sencilla y en el momento de la prescripción.

Los principales medicamentos responsables de estas alertas fueron bemiparina, furosemida y atorvastatina que supusieron más del 35% de estas alertas.

5.2.2.3. Alertas por necesidad de ajuste de dosificación

Al igual que las alertas por precaución las alertas por ajuste afectaron a la práctica totalidad de los pacientes con IR. Un tercio de las mismas correspondían a medicamentos incluidos en la guía de dosificación elaborada de los que el sistema de ayuda provee la tabla de ajuste de dosis. El estudio realizado nos ha permitido detectar los ocho principios activos responsables de más del 65% de estas alertas: ranitidina, levofloxacino, piperacilina/tazobactam, metoclopramida, alopurinol, fluconazol, cefazolina y meropenem. El estrecho seguimiento del ajuste de estos

medicamentos tanto en el momento de la prescripción como en el de la validación permite abarcar un elevado porcentaje de las pautas a ajustar.

a) Diferencias en el grado de adecuación de los ajustes según la fórmulas de CICrest utilizada

Diferentes autores han descrito que el grado de adecuación de los ajustes posológicos varía según la fórmula de CICrest que se utilice para comprobarlo (Wargo *et al.*, 2006; Golik *et al.*, 2008, Hermsen *et al.*, 2009; Wargo *et al.*, 2010). En los estudios consultados han utilizado fórmulas diversas: Chertow *et al.* (2001), Salomon *et al.* (2003) Field *et al.* (2008) y Terrell *et al.* (2010) la fórmula de CG; Van Dijk *et al.* (2006) la fórmula de Jeliffe. Tampoco hay acuerdo con los datos que se usan para el cálculo de los CICrest por estas fórmulas entre los distintos artículos consultados. Con la fórmula de CG algunos autores utilizan el peso ideal, otros peso de dosificación o peso actual: Hermsen *et al.* (2009) utilizan peso ideal, salvo en aquellos pacientes en los que el peso actual sea inferior a éste. Golik *et al.* (2008) utilizan peso ideal excepto en aquellos pacientes con peso actual superior al 120% del peso ideal en cuyo caso se utiliza el menor de los dos. Wargo *et al.* (2006) emplea el peso actual salvo en los pacientes con IMC mayor de 30% en los que se selecciona el menor entre peso actual, peso ideal o peso dosificación. En nuestro estudio se utilizó CG con el peso actual del paciente salvo en aquellos con IMC superior a 30 kg/m² en los cuales se utilizó el peso de dosificación. Al utilizar la fórmula MDRD, en algunos estudios se ajusta por la SC del paciente para presentarlo en unidades de mL/min (Wargo *et al.*, 2006; Gill *et al.*, 2007; Golik *et al.*, 2008; Hermsen *et al.*, 2009). En nuestro estudio al utilizar MDRD-4 y CKD-EPI, también se estimó el CCrest en mL/min.

En el análisis de las alertas de ajuste posológico se analizó si había diferencias según se realizara el ajuste con la fórmula de CG, MDRD-4 o CKD-EPI. Comparando CG con CKD-EPI se encontró que habría diferencias de recomendación de ajuste en el 13% de las pautas que afectarían al 30% de los pacientes. La discordancia encontrada en el estudio de Wargo y English (2010) fue entre 15 y 25% en el ajuste de 8 antimicrobianos.

Comparando CG con MDRD-4 se encontró que habría diferencias de recomendación de ajuste en el 16% de las pautas que afectarían al 30% de los pacientes. Este dato es similar al encontrado por Gill *et al.* (2007) que predicen que el 21,2% y el 32,2% de los pacientes hubieran recibido respectivamente dosis superiores de digoxina y amantadina si se hubiera utilizado IDMS-MDRD en lugar de CG; con MDRD las dosis recibidas tanto de amantadina como de digoxina hubieran sido superiores. En el

estudio de Hermsen *et al.*, (2009) la diferencia afectó al 35,4% de los pacientes que recibían antimicrobianos y requerían ajuste por función renal. De estos más del 99% de los pacientes hubieran recibido dosis superiores. En nuestro caso hubiese sido del 70%.

Wargo *et al.* (2006) encontraron una diferencia del 20-36% en los ajustes de pauta recomendados. En el estudio de Stevens *et al.* (2009) la discordancia fue de entre el 11 y el 29%. Golik *et al.* (2008) estudiaron la diferencia de ajustes con 4 antibióticos encontrando diferencias de entre 22,8-36,3% utilizando una u otra fórmula. Los porcentajes de pautas con recomendación diferente según las fórmulas de estos estudios son ligeramente superiores a nuestros resultados. Esto, puede deberse, además de a las diferencias de las características de las muestras analizadas, a que estudiaron la diferencia de ajustes para medicamentos seleccionados mientras que en nuestro estudio analizamos las pautas de más de 40 principios activos; Wargo *et al.* (2006) seleccionaron 8 antibióticos, Gill *et al.* (2007) amantadina y digoxina, Golik *et al.* (2008) 4 antibióticos.

De las pautas que hubieran tenido distinta recomendación de ajuste según CG respecto a MDRD-4 o CKD-EPI encontramos que dos de cada tres de los ajustes recomendados con estas fórmulas hubieran llevado a recomendaciones de dosis superiores que si se hubiera utilizando CG. En diversos estudios encuentran resultados similares, con MDRD se realizarían menos ajuste o se prescribirían dosis superiores (Wargo *et al.* 2006; Gill *et al.*, 2007; Golik *et al.*, 2008). Wargo *et al.* (2006) encuentran más diferencias cuando la recomendación está hecha con CG y se ajusta con MDRD que al revés; observaron que el 21% de las veces los pacientes hubieran recibido dosis superiores a las indicadas si se hubiera utilizado MDRD frente a CG. Este dato es similar al nuestro (del total del 30% de pacientes afectados, el 70% de estos recibirían dosis superiores).

Hermsen *et al.* (2009) encuentran una correlación moderada entre CG y MDRD-4, inferior a la encontrada en nuestro estudio que fue aceptable. Distinguen entre pacientes con IRA y ERC. La concordancia encontrada fue superior en los pacientes con IRA frente a ERC: el 80% de los pacientes con IRA hubieran tenido la misma recomendación frente al 60% de los pacientes con ERC. En el estudio de Stevens *et al.* (2009) la concordancia entre IDMS-MDRD y CG para el ajuste de dosis fue de 89% y de 88% cuando CG se calculaba con el peso ideal.

En nuestro hospital el dato de MDRD-4 siempre se informa con las determinaciones de Crs mientras que el dato de CG solamente si el peso del paciente es conocido. Por tanto, puede que se estén produciendo discrepancias entre los ajuste que llevan a

cabo los clínicos y los que recomiendan los farmacéuticos (Golik *et al.*, 2008). En el estudio previo que evaluó el efecto de la implantación de la herramienta básica se realizó una encuesta a los prescriptores observando que esta desviación estaba sucediendo. En las tablas de dosificación de la herramienta se destaca que se recomienda llevar a cabo los ajustes posológicos usando la fórmula de CG como está recomendado (Trinkley *et al.*, 2014) ya que con MDRD se sobreestima la función renal y los pacientes pueden recibir dosis superiores a las necesarias como se ha comprobado en distintos estudios (Wargo *et al.* 2006; Gill *et al.*, 2007; Golik *et al.*, 2008).

b) Grado de adecuación

Para estudiar el grado de adecuación de ajuste en nuestro hospital, a diferencia de otros (Oppenheim *et al.*, 2002, Pillans *et al.*, 2003 Quartarolo *et al.*, 2007; Kalender-Rich *et al.*, 2011) no se realizó una selección de los medicamentos que requerían ajuste para ver su grado de adecuación, sino que se intentó abarcar el mayor número de medicamentos posibles de nuestra GFT. Esto puede hacer que nuestros resultados difieran de otros estudios y no sean comparables.

A diferencia de Gill *et al.* (2007), Golik *et al.* (2008), Pillans *et al.* (2003), Van Dijk *et al.* (2006), Wargo *et al.* (2006) Such *et al.* (2013), no se excluyeron los pacientes sometidos a técnicas de depuración extra renal para determinar la adecuación de los ajustes llevados a cabo. Quartarolo *et al.* (2007) incluyeron únicamente los pacientes con valores de Crs menor a 1,6 mg/dL durante todo el ingreso. Tampoco se excluyeron los pacientes con función inestable.

No se dispone del dato del porcentaje de prescripciones médicas mal ajustadas con respecto al total de las firmadas y administradas ya que el número total de las mismas asciende a 22.700 en la fase I y a 23.117 en la fase II. En nuestro estudio, (Sellier *et al.*, 2009; Griffey *et al.*, 2012) se evaluó la adecuación en la primera prescripción del medicamento, cuando el prescriptor ve la alerta pasiva. El número de prescripciones realizadas a nuestros pacientes es muy elevado en comparación con el número de prescripciones analizadas en otros estudios como el de van Dijk *et al.* (2006) que estudia solamente las prescripciones al alta (n=1.718), o los de Oppenheim *et al.* (2002) (n=4.596) o Salomon *et al.* (2003) (n=202). Se seleccionó el análisis de la primera prescripción del medicamento afectado por la alerta para ver el efecto directo de la alerta sobre el prescriptor minimizando el potencial efecto de otros factores como la validación farmacéutica o de alertas previas presentadas (Sellier *et al.*, 2009).

c) Resultados del grado de adecuación del ajuste con CG

Al analizar la adecuación de las pautas de los medicamentos que requieren ajuste en relación con la guía de dosificación previamente elaborada, se encontró que alrededor del 60% de las mismas se ajustaba de manera apropiada en el momento de la prescripción. El grado de adecuación fue ligeramente inferior en la fase II, 54%. Van Dijk *et al.* (2006) evaluaron el ajuste posológico de antibióticos de los pacientes ancianos en el momento del alta encontrando ajustes adecuados en el 60% de las prescripciones según las recomendaciones de distintas guías (*National Drug Compendium of German Royal Pharmaceutical Society, Renal Drug Handbook, Drug Prescribing in Renal Failure* e información online de *Micromedex Healthcare Service*). Este dato es similar al obtenido por Quartarolo *et al.* (2007) con un análisis similar.

Los resultados de adecuación de ajuste referidos se refieren al momento de la prescripción. En nuestro hospital todas las prescripciones médicas firmadas son validadas por farmacéuticos. Muchos de los ajustes necesarios se llevan a cabo en esta etapa. En el presente estudio no hemos evaluado el impacto de la herramienta en la fase de validación. Por tanto los datos de grado de adecuación de ajuste encontrados pueden diferir del grado de adecuación de las prescripciones validadas que son las finalmente administradas a los pacientes.

En otros estudios encontraron grados de adecuación superiores a los nuestros: Salomon *et al.* (2003), encontraron que el 20% de las prescripciones analizadas no estaban adecuadamente ajustadas según las pautas de dosificación del diccionario Vidal (ed. 1999). Pillans *et al.* (2003) calcularon un porcentaje de ajuste inapropiado del 29%. Establecen el punto de corte para la selección de los pacientes con CICrest por CG menor a 40 mL/min y no 60 mL/min/1,73 m² como se ha considerado en nuestro estudio. En estos estudios siguieron las recomendaciones de ajuste de *The Australian Medicines Handbook* y *The British Nacional Formulary*. Such *et al.* (2013) pasaron de un porcentaje de prescripción apropiada del 65% en la fase pre intervención al 86% en la fase post intervención.

Otros estudios presentan datos de adecuación inferiores a los nuestros: Chertow *et al.* (2001) con un 44,5% de prescripciones bien ajustadas en el periodo control (media entre ajuste de dosis y ajuste de intervalo) y del obtenido por Falconnier *et al.* (2001) de un 33% en el periodo control.

Las diferencias encontradas por los distintos autores en el grado de adecuación pueden deberse a las distintas guías utilizadas, las categorías de función renal establecidas y el tipo de medicamentos evaluados (Such *et al.*, 2013).

La herramienta implantada ayuda en la detección de los pacientes ingresados con IR ya que detecta pacientes con Crs normal que han sido clasificados como pacientes con IR según su ClCrest. Esta ayuda parece ser en nuestro caso insuficiente para mejorar el grado de adecuación de los ajustes posológicos en la prescripción. En el análisis se observó un grado de adecuación de ajuste de los medicamentos similar antes y después de implantar la herramienta de ayuda a la prescripción médica. Este resultado se encontró también en la primera parte del estudio de Quartarolo *et al.* (2007) que concluyeron que se precisaban medidas educativas más intensas en el personal sanitario para encontrar mejoría. A diferencia de éste, nuestro sistema de ayuda además de informar de la función renal del paciente mediante datos analíticos de función renal y ClCrest por distintas fórmulas, informa de los medicamentos prescritos al paciente que conviene revisar en cada caso concreto e incorpora para su consulta la tabla de dosificación correspondiente para los medicamentos que lo precisan como en el estudio de Sellier *et al.* (2009).

Sellier *et al.* (2009) tampoco encontraron diferencias en el grado de ajuste: detectaron un 20,4% de prescripciones inapropiadas en el grupo control y un 18,5% en el periodo intervención. Como ellos indican, esto puede deberse a que nos encontremos en el mayor grado de adecuación posible del ajuste debido a factores propios del hospital previos a la implantación del sistema de alertas como pueden ser el acceso a bases de datos de medicamentos desde el sistema de prescripción o la validación farmacéutica de todas las órdenes médicas, entre otras.

Sí se han publicado estudios que documentan un impacto positivo con mejoría en el ajuste pero debe tenerse en cuenta que puede existir sesgo de publicación en caso de disminución en el porcentaje de ajustes adecuados. A raíz de los resultados sería interesante realizar un estudio posterior para determinar si efectivamente hemos alcanzado un techo a partir del cual no se puede mejorar el grado de adecuación de los ajustes en la prescripción.

Otros estudios que sí encontraron mejoría del grado de adecuación del ajuste posológico tienen una característica distinta al nuestro y es que indican las pautas concretas recomendadas para el paciente (Oppenheim *et al.* 2002; Chertow *et al.* 2001). En el estudio de Falconnier *et al.* (2001) comprobaron en un primer paso que el hecho de informar del ClCrest al clínico responsable no era suficiente para mejorar el

ajuste de los medicamentos. En un segundo paso en el que daban la recomendación posológica concreta comprobaron que este paso era necesario para alcanzar el objetivo de mejorar la adecuación de los ajustes. En nuestro proyecto no se incorporó esta recomendación concreta en la herramienta implantada pero en la práctica clínica diaria sí se da en el momento de la validación y se recomienda una dosis concreta de los medicamentos para cada paciente. Estas intervenciones no se han evaluado en este estudio porque nuestro objetivo era ver únicamente el efecto de la alerta en el momento de la prescripción. El sistema diseñado ha permitido destacar en el momento de la validación los medicamentos que requieren ajuste y disponer de la tabla de dosificación correspondiente para su consulta por los farmacéuticos lo que habrá facilitado una mejor validación y habrá contribuido a un mayor porcentaje de ajustes adecuados.

En nuestro proyecto se valoró el informar de la pauta posológica recomendada para cada paciente en concreto según su funcionalidad renal pero finalmente se decidió no hacerlo al considerar que esto aportaba más desventajas que ventajas. La razón fundamental que nos llevó a tomar esta decisión fue que esta pauta no solo depende de la funcionalidad renal del paciente sino de otra serie de parámetros o factores a considerar como la gravedad de la patología y el riesgo-beneficio de su empleo, factores que no pueden ser incluidos en la herramienta informática y que muchas veces escapan a la información del sistema de información del hospital. Además estas recomendaciones, no disponibles en el sistema de alertas, se llevan a cabo en el momento de la validación por el equipo de farmacéuticos. En ocasiones se dan fluctuaciones rápidas en la función renal de los pacientes en los que hay que valorar con prudencia la recomendación posológica óptima para el paciente (McCoy *et al.*, 2010) y un sistema automático de alertas no es capaz de evaluarlo.

d) Factores grado de adecuación

En relación con los factores que pueden influir en el grado de adecuación de las pautas se analizaron varios factores del paciente, factores generales antropométricos y de función renal, factores de la prescripción y otros.

A diferencia de Galanter *et al.* (2005) y al igual que Sellier *et al.* (2009) o Kalender-Rich *et al.* (2011) no se encontraron diferencias en el grado de adecuación de ajuste según el sexo de los pacientes. Tampoco se encontró relación entre el grado de adecuación del ajuste con la edad de los pacientes. Sellier *et al.*, (2009) vieron que a medida que la edad aumenta el ajuste es mejor. Terrell *et al.* (2010) y Kalender-Rich *et al.* (2011) encontraron el resultado contrario. El hecho de que estos dos factores no

influyan en el grado de adecuación de los ajustes en nuestros pacientes puede ser un aspecto positivo que signifique que los clínicos valoran el CICrest en lugar del dato de Crs para evaluar la función renal de sus pacientes.

En nuestro estudio, no se observó una relación entre el ajuste inapropiado y el grado de IR a diferencia de otros (Salomon *et al.*, 2003; Van Dijk *et al.* 2006) que encuentran mayor falta de ajuste de las posologías prescritas con peor función renal. Otros autores observan justo la relación contraria (Falconnier *et al.*, 2001; Kalender-Rich *et al.* (2011).

Al igual que otros autores no se encontró relación entre el grado de ajuste y la categoría del prescriptor (Oppenheim *et al.*, 2002). Sellier *et al.* (2009) observan peor adecuación de los ajustes en las prescripciones de los facultativos sénior frente a los residentes.

No se observó influencia del tipo de departamento en el grado de adecuación del ajuste comparando departamentos médicos y quirúrgicos. Van Dijk *et al.* (2006) encontraron que Cardiología y Medicina Interna eran los responsables del 60% de prescripciones médicas con ajustes inapropiados en pacientes que eran dados de alta. Kalender-Rich *et al.* (2011) muestran mejor ajuste en departamentos médicos que quirúrgicos.

Se observó mejor ajuste en los pacientes con IR que tienen registrado en su historia clínica antecedentes de patología renal. Falconnier *et al.*, (2001) no hallaron esta diferencia. Esta relación muestra un seguimiento más estrecho de estos pacientes en relación con el ajuste de los medicamentos que lo requieren. Refuerza el hecho de que es necesario facilitar y mejorar el reconocimiento de los pacientes con IR para que los clínicos ajusten su farmacoterapia según esta característica.

En sentido contrario se encontró peor ajuste en los pacientes con cáncer respecto a los que no tienen esta enfermedad. Este hecho puede estar justificado por la gravedad de la situación del paciente. Podría ser un campo interesante para un análisis posterior ya que los efectos adversos que se pueden derivar de la sobredosificación de los medicamentos pueden incrementar la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes así como repercutir negativamente en la calidad de vida.

Entre los medicamentos más frecuentes en pautas inapropiadas de dosis se encuentran los antiinfecciosos resultados que coinciden con el meta-análisis de Long *et al.* (2004). Los medicamentos con mayor porcentaje de ajustes inadecuados fueron

meropenem y cefazolina. En el estudio Salomon *et al.* (2003) el 46% de las pautas inadecuadas eran de antiinfecciosos, resultado similar al de Sellier *et al.* (2009) con el 55% de las prescripciones inadecuadas causadas por antibióticos. En nuestro estudio alrededor del 70% de las pautas inapropiadas fueron de antiinfecciosos. Van Dijk *et al.* (2006) indican que los medicamentos no ajustados adecuadamente a función renal son medicamentos frecuentemente prescritos como antidiabéticos orales, hipolipemiantes, antibacterianos, y medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas.

e) Posibles causas de no mejoría

A la hora de valorar la adecuación del ajuste de una pauta posológica de un medicamento concreto debe tenerse en cuenta que en determinadas situaciones clínicas es preciso utilizar dosis mayores de las recomendadas “a priori”, situación que se presenta en muchas ocasiones en el caso de los antibióticos (Long *et al.* 2004). En nuestro análisis la dosis máxima permitida se consideró independientemente de la indicación para la que era administrado el medicamento (Pillans *et al.*, 2003; Sellier. *et al.*, 2009; Terrell *et al.*, 2010). No se analizaron las causas por las que no se ajustaron las pautas de los medicamentos que lo requieren pero como indican Long *et al.* (2004) en su revisión, muchas veces éstas están justificadas por la naturaleza aguda, grave o fluctuante de la enfermedad, por existir monitorización farmacocinética, hemodinámica o de otro tipo de forma frecuente.

Algunas de las posibles razones para no llevar a cabo estos ajustes se señalan a continuación:

- La mayoría de los medicamentos no ajustados (el 67%) corresponden a antiinfecciosos, grupo de medicamentos que en función de la situación clínica del paciente puede justificar el uso de dosis mayores a las recomendadas por la función renal del paciente.
- En el caso de muchos pacientes oncológicos su situación es crítica o terminal y por tanto el beneficio de emplear dosis altas de metoclopramida o ranitidina puede superar el riesgo.

Otras razones, como argumenta Terrell *et al.* (2010), pueden ser que los facultativos puedan ver el ajuste de dosis innecesario para algunos medicamentos por presentar un perfil de toxicidad bajo o que la muestra pueda no haber sido lo suficientemente grande como para detectar la verdadera influencia de sistema de ayuda a la decisión clínica para los medicamentos infrecuentemente prescritos. Salomon *et al.* (2003)

señalan como posibles causas de falta de ajuste la infraestimación de las consecuencias de la IR leve en términos de iatrogenia y el bajo conocimiento de los requerimientos de ajustes de medicamentos en IR.

Hay que tener en cuenta que los ajustes posológicos recomendados para los medicamentos así como los estadios de función renal varían en gran medida según la fuente que se utilice como guía para la dosificación. Estas guías difieren tanto en los rangos de función renal que se establecen para los medicamentos, que pueden ser tan amplios como de 10 a 50 mL/min, como en las pautas que recomiendan (Vidal *et al.*, 2005). Esta información confusa puede contribuir, como indican varios autores (Oppenheim *et al.*, 2002; Van Dijk *et al.*, 2006) a la baja confianza de los clínicos en las guías de ajustes y por tanto al menor grado de adecuación de las mismas.

Una de las ventajas de asociar información de medicación y parámetros de función renal es que ofrece al farmacéutico la posibilidad de chequear de una manera más rápida y precisa la lista de medicación de los pacientes que requieren revisión, con lo que se pueden reducir los EM y mejorar el cuidado farmacéutico de los pacientes (Boussadi *et al.*, 2013). Sería interesante realizar un estudio para evaluar el impacto del sistema de ayuda diseñado en la validación de los farmacéuticos. Mahoney *et al.* (2007) comprobaron que la implantación de sistemas de alerta con información de necesidad de ajuste de dosis duplicaba la capacidad de los farmacéuticos para identificar situaciones que requerían ajuste de dosis en IR. McCoy *et al.* (2010) señalan que las alertas mostradas a los farmacéuticos complementan las mostradas a los clínicos porque los farmacéuticos son capaces de filtrar las alertas por prioridad o significación clínica.

5.2.2.4. Alertas por contraindicación

Las alertas por contraindicación son las menos numerosas de todas las alertas generadas, representando el 3% de las alertas en ambas fases del estudio. Sin embargo afectan al 11% de los pacientes en la fase I y al 9% de los pacientes de la fase II. Afectaron al 25% de los pacientes con estadio 3 a 5 en ambas fases. Este dato también lo encuentran Long *et al.* (2004) en su revisión, donde el 21% de los pacientes con IR moderada y el 67% de los de IR grave tienen prescritos medicamentos contraindicados según las guías de dosificación del Formulario Nacional Británico. Salomon *et al.* (2003) observaron que el 14% de las prescripciones de pacientes con Crs superior a 1,7 mg/dL tienen algún medicamento contraindicado. Encuentran que el 75% de las prescripciones tendrían algún medicamento inapropiado ya fuera por ajuste o contraindicación, siendo el 46% de los casos debido a antiinfecciosos. En

nuestro estudio encontramos que alrededor del 30% de los pacientes con IR tienen alguna pauta inadecuada ya sea por ajuste o contraindicación. Este porcentaje puede estar infraestimado debido al número de alertas que no se han podido analizar por falta de datos. En el estudio de Nielsen *et al.* (2014) el porcentaje de pacientes que reciben al menos un medicamento en desacuerdo con las guías es de un 23%.

Long *et al.* (2004) observaron que la medicación contraindicada más utilizada incluía opiáceos, AINEs, antibióticos, clorpropamida, sulfinpirazona, domperidona, ranitidina y colchicina, siendo los opiáceos y los AINEs los medicamentos contraindicados más frecuentemente prescritos. En nuestro caso también fueron los AINEs el grupo terapéutico más frecuentemente administrado a los pacientes con IR. También se observó que algunos de los medicamentos contraindicados más frecuentemente prescritos se utilizan para el tratamiento de complicaciones asociadas a la IR como pueden ser los electrolitos en las alteraciones séricas de los mismos asociados a la patología renal o el colecalciferol.

No hemos encontrado disminución en el porcentaje de pacientes con IR que reciben medicamentos contraindicados en la fase post-intervención respecto a la fase pre-intervención. Otros estudios que aplican sistemas de alerta sí encuentran mejoría (Field *et al.* 2009). Las características de los pacientes del este estudio de Field *et al.* (2009) son distintas a las nuestras, tienen edad media 86 años, el 81% de los pacientes presentan ClCrest menor a 60 mL/min/1,73 m², entre otras diferencias por lo que es difícil comparar sus resultados con los de nuestro estudio.

McCoy *et al.* (2010) observaron impacto en la modificación de las prescripciones con medicamentos contraindicados tras la implantación de un sistema de alertas. A diferencia de nuestro estudio analizaron la modificación o discontinuidad de la prescripción durante 24 horas mientras que en nuestro caso para evaluar el efecto global de las alertas por contraindicación se analizó únicamente el primer momento en que aparecía la alerta. En el estudio de McCoy *et al.* (2010) muchas de las alertas se ignoran en un primer momento y posteriormente se modifican. Esto puede explicar la diferencia respecto a nuestros resultados. Además realizan su estudio en pacientes con IRA definida como incremento de Crs mayor o igual a 0,5 mg/dL en 48 horas, mientras que en nuestro caso se analizaron todos los pacientes clasificados en estadios de 3 a 5. Además, a diferencia de nuestro estudio excluyeron los pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal. Observaron mayor efecto con las alertas disruptivas frente a las alertas pasivas. No hemos podido analizar esta diferencia ya que el número de alertas era insuficiente.

Se observó que los pacientes que fallecen reciben en mayor proporción medicamentos contraindicados que los que no fallecen. Esto se puede deber a que dada la gravedad de la situación del paciente se valore el balance beneficio-riesgo de administrar un medicamento contraindicado por función renal. Lo mismo podría decirse de los pacientes con peor estadio de función renal. Además muchas veces el empeoramiento de la función renal puede producirse en los días próximos al fallecimiento.

También muchas veces los pacientes de los peores estadios están sometidos a técnicas de depuración extrarrenal y para muchos medicamentos la recomendación de contraindicación no se aplicaría en esta situación. Los pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal recibieron en mayor proporción medicamentos contraindicados que los que no reciben estas técnicas.

Salomon *et al.* (2003) encontraron que los medicamentos contraindicados se administraron más frecuentemente a pacientes con IR severa y Nielsen *et al.* (2014) observan que estos pacientes reciben más medicamentos de riesgo en IR que los pacientes con IR moderada. Galanter *et al.* (2005) observaron que la implantación de un sistema de ayuda a la decisión clínica para medicamentos contraindicados tenía más efecto en los pacientes con CICrest mayor. Esto puede deberse a que en estadios avanzados de enfermedad renal se valore más otros aspectos que preservar la función renal de los pacientes.

Los pacientes con enfermedades crónicas relacionadas, incluidos antecedentes de patología renal, reciben en mayor proporción medicamentos contraindicados que los pacientes sin antecedentes patológicos. Esto también se puede explicar por el hecho de que los medicamentos contraindicados sean necesarios para el tratamiento de las enfermedades de base asociada a la IR como puede suceder con el uso de diuréticos en enfermedades cardiovasculares.

5.2.2.5. Alertas por uso de medicamentos nefrotóxicos

Finalmente se analizaron los pacientes que recibieron medicamentos nefrotóxicos durante su ingreso en el hospital. La clasificación de un medicamento como nefrotóxico fue restrictiva, intentando valorar principalmente el potencial nefrotóxico del medicamento independientemente del modo en que se utilice. Se observó un uso muy extendido de estos medicamentos que afectó a más del 90% de los pacientes con determinación de Crs durante el ingreso.

Los medicamentos nefrotóxicos más utilizados fueron los diuréticos y los AINEs responsables del 70% de las alertas en ambas fases, seguidos por ARA IIs e IECAs. El potencial nefrotóxico de estos medicamentos es bien conocido. Drawz *et al.* (2008) elaboraron un modelo de predicción de desarrollo de IRA en pacientes hospitalizados observando el uso de estos medicamentos como un factor de riesgo con un *Odds Ratio* (OR) de 2. Otro factor de riesgo para el desarrollo de IRA fue un nivel de Crs por encima de la normalidad (OR de 1,8 con Crs > a 1,1 mg/dL y OR de 4 con Crs > a 4 mg/dL). Como recomiendan algunos autores, (Harris y Stribling, 2007) el uso de estos medicamentos debe ser evitado en pacientes en estadio 4 y 5. Añaden que el uso de programas que indiquen que un medicamento nefrotóxicos está contraindicado en situaciones de IR avanzada puede ayudar a evitar el uso de este tipo de medicamentos. En los estudios de Kohli *et al.*, (2000) y Nash *et al.* (2002) los nefrotóxicos causantes de mayor número de episodios de IRA fueron los aminoglucósidos.

Los medicamentos implicados en mayor porcentaje en la relación temporal de los episodios IRA y administración de nefrotóxicos fueron los diuréticos seguidos de AINEs. A diferencia de otros estudios (Kohli *et al.* 2000 y Nash *et al.*, 2002) los AMGs no constituyen los nefrotóxicos posiblemente relacionados con el desarrollo de IRA. En nuestro hospital estos medicamentos están monitorizados por la unidad de farmacocinética del Servicio de Farmacia hecho que minimiza el riesgo nefrotóxico de estos medicamentos cuyo seguimiento es muy estrecho. La diferencia entre los estudios indicados también puede deberse a los distintos criterios utilizados en la clasificación de los medicamentos como nefrotóxicos, lo que podría explicar el hecho de que su uso no se asocie a IRA en nuestro entorno.

Un grupo de medicamentos frecuentemente asociado a nefrotoxicidad son los contrastes pero no se consideraron en este estudio por no pautarse en la prescripción médica.

De todos los pacientes que reciben nefrotóxicos durante el ingreso el 10% en la fase I y el 13% en la fase II, sufrieron IRA. La práctica totalidad de los pacientes que sufrieron IRA habían recibido medicamentos nefrotóxicos durante su ingreso. Analizando la sucesión temporal de estos sucesos, el dato desciende al 84% en la fase I y al 90% en la fase II. En estos casos no se puede descartar la implicación de los medicamentos nefrotóxicos en el desarrollo de IR de los pacientes. Kohli *et al.*, (2000) estudiaron pacientes ancianos (mayores de 60 años) observando que, de los que sufrieron IRA, el 66% fue por el uso de medicamentos nefrotóxicos. Asociaban la relación causal de la administración de nefrotóxicos y la elevación de la Crs al haber

recibido estos medicamentos como mínimo 3 días antes del desarrollo de la IRA. En nuestro estudio se consideró que los nefrotóxicos podían contribuir al desarrollo de la IRA cuando existía una relación temporal entre la administración del nefrotóxico y el desarrollo de IRA independientemente de la duración del tratamiento con este medicamento. Esto puede explicar el porcentaje superior de nuestro estudio frente al de Kohli *et al.*, (2000) además de la diferencia en el criterio de definición de IRA, en su caso, Crs > 1,5 mg/dL con Crs al ingreso normal, o incremento de 1,2 mg/dL con Crs al ingreso superior a 1,5 mg/dL. Nash *et al.* (2002) encontraron que el 16% de los casos de IRA de su estudio se debían a medicamentos nefrotóxicos. Este estudio difiere con el nuestro en el criterio para establecer la relación causal de la administración del nefrotóxico y el desarrollo de IRA. Establecen esta relación cuando: los datos clínicos o de laboratorio evidencian necrosis tubular aguda, nefritis intersticial o efecto hemodinámico; ausencia de otros mecanismos patológicos; y mejora de la función renal al interrumpir la administración del nefrotóxico. Su definición de IRA también es distinta, consideran un incremento de Crs diferente según la Crs de base.

La medida de la alteración renal aguda con el dato de Crs presenta limitaciones. Diversos autores sugieren que podría haber otras sustancias para evaluar de manera más precisa la alteración renal aguda, como la cistatina C (Price y Finney, 2000; Traynor *et al.*, 2006), pero todavía no se utilizan en la práctica clínica habitual. Como método de screening la variación de los niveles de Crs, es sin embargo útil para detectar aquellos pacientes que puedan estar sufriendo daño renal. Además, actualmente es el criterio recomendado por las guías (KDIGO, 2013).

Para evaluar el efecto de las alertas disruptivas que detectaban a pacientes con IRA y nefrotóxicos se evaluó si se producían cambios en la prescripción de los medicamentos nefrotóxicos en las 48 horas siguientes al episodio de IRA. Otros estudios que también utilizan este periodo de tiempo son McCoy *et al.* (2010) y Such *et al.* (2013), que consideran como efecto de la alerta los cambios llevados a cabo en los nefrotóxicos durante este periodo.

Se observó mayor número de nefrotóxicos modificados en la fase post-intervención respecto a la pre-intervención, 29% frente al 20%. Por tanto hubo un impacto positivo de las alertas por nefrotóxico e IRA. Se suspendieron o redujeron las dosis de nefrotóxicos significativamente mayor número de veces en la fase II frente a la fase I.

5.3. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio ha estado enfocado a valorar el efecto del sistema de ayuda a la decisión clínica en la fase de la prescripción pero no se evaluó su efecto en la validación farmacéutica. Estos sistemas permiten un acceso rápido y fácil a la información requerida, con consejos específicos para el paciente (Erler *et al.*, 2012). Constituyen un complemento al trabajo del farmacéutico para mejorar la seguridad de las prescripciones de medicamentos (Boussadi *et al.*, 2013). Podría ser interesante un estudio posterior que evaluara el impacto de la herramienta implantada en la fase de la validación.

Mediante la realización de este estudio se observó, como otros autores han descrito, que los sistemas de ayuda a la prescripción médica tienen la limitación de que los clínicos ignoren las alertas que les presenta el sistema (Chertow *et al.*, 2001, Oppenheim *et al.*, 2002; Galanter *et al.*, 2005; Terrell *et al.*, 2010; McCoy *et al.*, 2012). Como explican Galanter *et al.*, (2005) las razones de no cumplimiento de las alertas pueden ser que la medicación para la que surge la alerta sea un medicamento que el paciente ha recibido con anterioridad, ya sea en el mismo ingreso o de manera ambulatoria, que el balance riesgo-beneficio se incline hacia este último, que los medicamentos normalmente implicados en estas alertas no tengan alternativas terapéuticas más seguras y/o que el clínico tenga información adicional, entre otras razones. Sin embargo, como señala Galanter *et al.* (2005) el sistema proporciona dos elementos de información: información sobre el paciente y su función renal y sobre la medicación, útiles ya sea para la decisión de la prescripción por parte del equipo médico o en la validación por los farmacéuticos. No se puede determinar si la baja respuesta a las alertas se debe a que no la consultan o a que deliberadamente juzgan que no se requiere ningún cambio. Sería necesario realizar una investigación posterior de las causas de no seguir la alerta como se recomienda en estudios recientes (McCoy *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2014).

Se han publicado varios estudios enfocados al diseño de sistemas de alerta más eficaces que minimicen alertas falsas positivas, que no generen fatiga en los usuarios y realmente afecten al incremento de la seguridad de los pacientes (Riedmann *et al.*, 2011; McCoy *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2014). Entre ellos McCoy *et al.* (2014) recomiendan limitar el uso de alertas disruptivas desarrollando un sistema con distintos modelos de alertas según la gravedad de las mismas (Galanter *et al.*, 2010).

También se ha observado que este tipo de herramientas tiene mayor efecto y resultados en salud en ámbitos con menor desarrollo de sistemas de soporte clínico y menor soporte clínico-farmacéutico (McCoy *et al.*, 2012). Esto puede explicar el escaso impacto en nuestra institución con alto desarrollo de sistemas de información

integrados en el programa de prescripción electrónica asistida, con validación farmacéutica en todas las áreas y farmacéuticos clínicos en Área de críticos y Oncología.

Algunos autores recomiendan realizar un seguimiento más prolongado del efecto de las alertas sobre el prescriptor para ver la reacción del clínico frente a la alerta (Nielsen *et al.*, 2014). En nuestro estudio se evaluó principalmente el efecto de la alerta en el momento de su primera aparición. Se han observado porcentajes de no seguimiento de las alertas del 67% la primera vez que aparecen pero con cambios posteriores en el 80% de los casos (McCoy, Waitmansd *et al.*, 2012).

Otra limitación de nuestro estudio es que se ha realizado en un solo centro y tratarse de un hospital universitario, y nuestros resultados pueden diferir de otros centros de distintas características. Además la herramienta en sí no es extrapolable a otras instituciones como ocurre en otros estudios (Chertow *et al.*, 2001; Quartarolo *et al.*, 2007; Terrell *et al.*, 2010)

5.4. Medidas de mejora

Se podrían incorporar las siguientes medidas de mejora en el sistema de ayuda a la decisión clínica actualmente activo en nuestro hospital:

1. Seleccionar las alertas con consecuencias más importantes para los pacientes y desactivar el resto (Riedmann *et al.*, 2011), como medicamentos contraindicados con mayor potencial de provocar daño, de modo que el sistema no esté sobrecargado de alertas y los clínicos no obvien las alertas realmente importantes.
2. Sugerir alternativas terapéuticas más seguras para los medicamentos contraindicados
3. Añadir para los medicamentos contraindicados un combo en pantalla con varias opciones para que el prescriptor seleccione un motivo por el que mantienen ese medicamento a pesar de estar contraindicado.
4. Hacer mejoras informáticas en la herramienta de manera que se puedan detectar pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal en los que se puedan desactivar alertas como IRA si se considera necesario.
5. Dirigir las alertas a los facultativos directamente responsables de los pacientes (McCoy *et al.*, 2010).

Como señalan en el estudio de Schelbauer *et al.* (2009) los clínicos dan su apoyo a los sistemas de alertas pero reclaman recibir recomendaciones más que evaluaciones. Nuestro sistema de apoyo a la decisión clínica cumple este requisito además de otros

considerados clave para el éxito de estos sistemas como son el estar integrado en el flujo de trabajo diario, integrado en el sistema de prescripción electrónica y dar alertas automáticas más que a demanda (Milani *et al.*, 2011).

Dadas todas las mejoras que se llevaron a cabo en la herramienta actual frente a la básica inicial es dudoso en nuestro caso que se consiga un mejor resultado con sistemas de alertas similares en el momento de la prescripción. Sin embargo si resulta de gran utilidad potencial para la validación farmacéutica. También habría que plantear dar más utilidades o herramientas para la validación y enfocar las iniciativas de mejora de estas herramientas en ese sentido. En el estudio de Such *et al.* (2013) utilizan un sistema semiautomático donde combinan el sistema de alertas con la evaluación del fármaco de manera que éste puede filtrar las situaciones en que la alerta no es aplicable, como situaciones de función renal inestable. Así se hacen llegar al clínico menor número de alertas y más fiables.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La insuficiencia renal constituye un importante problema de salud en los pacientes hospitalizados. Se ha desarrollado, implantado y evaluado una intervención consistente en un sistema de ayuda a la decisión clínica integrado en el sistema de prescripción electrónica asistida que permite una continua monitorización de pacientes con enfermedad renal y el seguimiento del uso de medicamentos con eliminación renal y nefrotóxicos.
2. La herramienta diseñada permite identificar los pacientes con probable enfermedad renal y estudiar la evolución de la función renal de estos pacientes.
3. El sistema de alertas integrado en el sistema de ayuda a la decisión clínica identifica los medicamentos prescritos que presentan alguna recomendación en relación a la IR y facilita el seguimiento más estrecho del uso de los medicamentos nefrotóxicos.
4. La implantación de esta herramienta ha permitido detectar que un considerable porcentaje de pacientes ingresados presentan riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos por deterioro de la función renal. Todos los pacientes ingresados con probable enfermedad renal reciben medicamentos que requieren precaución o ajuste en IR. El uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos también está muy extendido en este grupo de pacientes.
5. El diagnóstico de cáncer, el uso de medicamentos antiinfecciosos y el no tener registrado en la historia clínica antecedentes de enfermedad renal son factores que influyen en la inadecuada prescripción de medicamentos que requieren ajustes en pacientes con enfermedad renal.
6. La prescripción de medicamentos contraindicados es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas relacionadas, pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal, pacientes con peor función renal y pacientes que fallecen en el ingreso hospitalario.
7. La aplicación diseñada aumenta la información de los medicamentos con recomendación de empleo y nefrotóxicos en el momento de la prescripción. Constituye una aportación complementaria a la labor llevada a cabo por los farmacéuticos en el proceso de validación. Esta información favorece la

concienciación de los médicos en el proceso de la prescripción constituyendo un beneficio educativo.

8. El efecto observado en la mejora del uso de medicamentos con recomendación de ajuste o contraindicación es inferior al esperado. Se precisa un análisis más prolongado para determinar si el grado de adecuación de los ajustes es superior al medido en el momento inmediatamente posterior a la aparición de la alerta. El tamaño muestral obtenido no es suficiente para determinar si las alertas disruptivas de los medicamentos contraindicados han provocado modificaciones en la prescripción de estos medicamentos.
9. La herramienta ha resultado útil en la detección de posibles episodios de IRA relacionados con la administración de medicamentos nefrotóxicos. Además ha tenido impacto en la suspensión o modificación de la prescripción de medicamentos nefrotóxicos en los pacientes que sufren IRA durante el ingreso
10. El elevado porcentaje observado de alertas ignoradas puede dificultar el éxito de sistemas de ayuda a la decisión clínica correctamente diseñados. Estos sistemas tienen mayor probabilidad de éxito en instituciones con bajo desarrollo tecnológico y bajo soporte farmacéutico.
11. Es necesario un desarrollo más flexible de estos sistemas de ayuda a la decisión clínica que permita la adaptación de la información y alertas suministradas a las características específicas de los pacientes disminuyendo alertas falsas y negativas. Además debe ser cada vez más selectivo en respuesta a las opiniones que se recojan de los usuarios.
12. Dada la alta prevalencia de enfermedad renal en pacientes hospitalizados y el riesgo de estos pacientes de sufrir acontecimientos adversos a medicamentos, la mejora continua de los sistemas de apoyo a la decisión clínica para reducir los errores de medicación en estos pacientes con enfermedad renal e identificar y evitar potenciales nefrotóxicos debe ser prioritaria tanto en investigación como en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

Abdei-Kader K, Fischer GS, MA JL, Moore CG, Hess R,Unruh ML. automated clinical reminders for primary care providers in the care of CKD: a small cluster-randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011;58(6):894-902

Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13(3):R79

Abramson, J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2011, 8:1

Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, Górriz JL, Navarro JF. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;3:273-282

Anandarajah S, Tai T, de Lusignan S, Stevens P, O'Donoqhue D, Walker M, Hilton S. The validity of searching routinely collected general practice computer data to identify patients with chronic kidney disease (CKD): A manual review of 500 medical recorDE. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2089-2096

Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Burillo J, Requen-Puche J, Terol-García E, Kelley E, Gea-Velázquez de Castro MT, ENEAS Work Group. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). *Int J Qual Health Care* 2009 Dec;21(6):408-414

Aronson JK. Drug therapy in kidney disease. Editors' view. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(5):509-511

Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008;36(4):S152-158

Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, Ellis P, Guzman J, Marshall J, Parrillo JE, Skrobik Y, Kumar A. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009(5);35:871-881

Barrantes F, Yeng Y, Ivanov O, Yalamanchili BH, Patel J, Buenafe X, Cheng V, Dijeh S, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury predicts outcomes of non-critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84(5):410-416

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, ADQI workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-R212

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007;33:409-413

Boussadi A, Caruba T, Karras A, Berdot S, Degoulet P, Durieux P, Sabatier B. Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals. *Int J Med Inform* 2013;82(10):964-72.

Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P, Kees H, Polderman KH on behalf of the ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1128-1155

Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J* 2010;106(2):140-146

Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother* 2013;47:1039-1044

Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau Gómez F, Gallego Úbeda M, Delgado Téllez L. *Farm Hosp* 2012;36(5):351-355

Castaño I, Slon MF, García-Fernández N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. *Análisis de orina. NefroPlus* 2009;2(1):17-30

Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, Lee R, Mekala A, Song J, Komaroff AL, Bates DW. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001;286(22):2839-2844

Chertow GM¹, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3365-3370

Cho I, Slight SP, Nanji KC, Seger DL, Maniam N, Dykes PC. Understanding physicians' behavior toward alerts about nephrotoxic medications in outpatients: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrology* 2014,15:200

Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(2):80-91

Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):712-720

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-34

Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, Benoit D, Van Hoecke S, De Turck F, Decruyenaere J. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med* 2012;40:1164-1170

Connolly JO, Woolfson RG. A critique of clinical guidelines for detection of individuals with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;111:c69-c73

Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS I. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):1-12

Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038-2047.

Courtney AE, Maxwell AP, Fogarty DG. Using estimate glomerular filtration rate (eGFR) to help manage patients with chronic kidney disease. *Ulster Med J* 2007;76(3):154-156

Decloedt E, Leisegang R, Blockman M, Cohen K. Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J* 2010;100:304-306

Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reduction ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3593-3596

Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which differences? Is this difference relevant?. *BMC Nephrol* 2010;1:11-18

De Francisco ALM, de la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, Llisterri JI, Marín R, Castela AM. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de atención primaria en España: estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27(3):300-312

De Francisco ALM, Piñera C, Gago M, Ruiz J, Robledo C, Arias M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009;29(Sup.Ext.5):101-105

De Francisco ALM, Fernández E, Crux JJ, Casas MT, Gómez-Gerique J, León A, Cava F, Bedini JL, Enguix A, Ripoll E, Borque LA, Fernandez A, Arias M. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: Implications for care. *Eur J Int Med* 2010;21:327-332

Decloedt E, Leisegang R, Blockman M, Cohen K. Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J* 2010;100:304-306

Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 27 de Noviembre 2012

Dowling TC, Comstock TJ. Quantification of renal function. *Pharmacotherapy*. 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2005;761-780

Drawz PR, Miller RT, Sehgal AR. Predicting hospital-acquired acute kidney injury- a case-controlled study. *Ren Fail* 2008;30(9):848-855

Erler A, Beyer M, Petersen JJ, Saal K, Rath T, Rochon J, Haefeli WE, Gerlach FM. How to improve drug dosing for patients with renal impairment in primary care - a cluster- randomized controlled trial. *BMC Farm Pract*. 2012 Sep 6;13:91. doi: 10.1186/1471-2296-13-91.

Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30(1):18-32

Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M. Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gen Intern Med* 2001;16(6):369-375

Farag A, Garg AX, Li LL, Jain AK. Dosing errors in prescribed antibiotics for older persons with CKD: a retrospective time series analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):422-428

Field TS, Rochon R, Lee M, Gavendo L, Subramanian S, Hoover S, Baril J, Gurwitz J. Costs associated with developing and implementing a computerized clinical decision support system for medication dosing for patients with renal insufficiency in the long-term care setting. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15(4):466-472

Field TS, Rochon P, Lee M, Gavendo L, Baril JL, Gurwitz JH. Computerized clinical decision support during medication ordering for long-term care residents with renal insufficiency. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16(4):480-485

Fliser D. Assessment of renal function in elderly patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(6):604-608

Fontseré Baldellou N, Bonal i Bastons J, Romero González R. Métodos para la estimación de la función renal. *Med Clin* 2007;129(13):513-518

Frolich T, Zorina O, Fontana AO, Kullak-Ublick GA, Vollenweider A, Russmann S. Evaluation of medication safety in the discharge medication of 509 surgical inpatients using electronic prescription support software and an extended operational interaction classification. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1273-1282

Frye RF, Matzke GR. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. Pharmacotherapy 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill 2005;919-933

Galanter WL, Didomenico RJ, Polikaitis A. A trial of automated decision support alerts for contraindicated medications using computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc 2005;12(3):269-274

Galanter WL, Moja J, Lambert BL. Using computerized provider order entry and clinical decision support to improve prescribing in patients with decreased GFR. Am J Kidney Dis 2010;56(5):809-12

Giles PD, Fitzmaurice DA. Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong?. BMJ 2007;334(7605):1198-1200

Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group- a cautionary tale. Nephrol Dial Transplant 2007;22(12):2894-2899

Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, Colombert I, Walton RT, Rège-Walther M, Burnand B, Durieux P. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice (review). Cochrane Database Syst Rev. 2013 12;11:CD002894

Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs bases on two methods for assesing kidney function: Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease. Pharmacotherapy 2008;28(9):1125-1132

Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu P, de Francisco ALM, Orte LM. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Química Clínica 2006;25(5):423-430

Griffey RT, Lo HG, Burdick E, Keohane C, Bates DW. Guided medication dosing for elderly emergency patients using real-time, computerized decision support. J Am Med Inform Assoc 2012;19:86-93

Harris K, Stribiling B. Automated estimated GFR reporting: a new tool to promote safer prescribing inpatients with chronic kidney disease?. Ther Clin Risk Manag 2007;3(5):969-972

Healy MF, Speroni KG, Euenio KR, Murphy PM. Adjusting eptifibatide doses for renal impairment: a model of dosing agreement among various methods of estimating creatinine clearance. *Ann Pharmacother* 2012;46:477-483

Helldén A, Al-Aieshy F, Bastholm-Rahmner P, Bergman U, Gustafsson LL, Höök H, Sjövik S, Söderström A, Odar-Cederlöf I. Development of a computerized decisions support system for renal risk drugs targeting primary healthcare. *BMJ Open* 2015;5(7):e00675

Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula?. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c172-c186

Hermesen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):649-655

Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer DD, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care* 2006;10:R73

Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci* 2001;322(3):133-136

Hudson JQ, Nyman HA. Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:482-491

Iseki K. Epidemiology of CKD in Japan. *Nippon Rinsho*. 2008;66(9):1650-1656

James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296-1309

Jennings S, Lemos ML, Levin A, Murray N. Evaluation of creatinine-based formulas in dosing adjustment of cancer drugs other than carboplatin. *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:113-119

Jha V, Malhotra HS, Sakhuja V, Chugh KS. Spectrum of hospital acquired acute renal failure in the developing countries- Chandigarh study. *Q J Med* 1992;83(303):497-505

Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, Burdick E, Seger DL, Vliet MV, Bates DW. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *JAMIA* 1998;5(3):305-314

Joannidis M, Drumi W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore p, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MRC, Woittiez AJ. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010;36:392-411

Jones MA, Golightly LK, Stolpman NM. Use of recalibrated serum creatinine concentrations for adjustment of drug dosages: determination of values compatible with conventional dosing recommendations. *Ann Pharmacother* 2011;45:748-756

Jong PE, Gansevoort RT. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(6):567-572

Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JPJ, Jansen TJ, Schwantje O, Gans ROB, Bilo HJG. Optimizing drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open*. 2013 Jan 24;3(1). pii: e002068. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002068.

Joy MS, Kshirsagar A, Paparello J. Chronic kidney disease: progression-modifying therapies. *Pharmacotherapy* 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2005;799-820

Kaag D. carboplatin dose calculation in lung cancer patients with low serum creatinine concentrations using CKD-EPI and Cockcroft-Gault with different weight descriptors. *Lung Cancer* 2013;79:54-58

Kalender-Rich JL, Mahnken JD, Wetmore JB, Rigler SK. Transient impact of automated glomerular filtration rate reporting on drug dosing for hospitalized older adults with concealed renal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(5):320-327

Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, González-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(1):1750-1759

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S1–266

Kellum JA, Kane-Gill SL, Handler SM. Can decision support systems work for acute kidney injury?. *Nephrol Dial Transplant* 2015

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-163

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-141

Knight AM, Falade O, Maygers J, Sevransky JE. Factors associated with medication warning acceptance for hospitalized adults. *J Hosp Med* 2015;10(1):19-25

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson DE. To err is human: building a safer health system. Committee on health care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press 1999

Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2):212-217

Kuiper SA, McCreddie SR, Mitchell JF, Stevenson JG. Medication errors in inpatients pharmacy operations and technologies for improvement. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64(9):955-959

Lameire N. The definitions and staging systems of acute kidney injury and their limitations in practice. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 2013;3:145-152

Lerma Gaude V, Poveda Andrés JL, Font Noguera I, Planells Herrero C. Sistema de alertas asociado a prescripción electrónica asistida: análisis e identificación de puntos de mejora. *Farm Hosp* 2007;31(5):276-282

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-470

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-147

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, de Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-2100

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-254

Levey AS, Atkins R, Coresh H, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int* 2007;72(3):247-259

Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53(4):766-772

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612

Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622-627

Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17–28

Liaño F, Candela A, Tenorio MT, Rodríguez-Palomares JR. La IRA en la UCI: concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. Manejo de la disfunción renal aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica. 1ª ed. Madrid, Ergon, 2011; 1-21

Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):853-858

Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol* 2015;4(1):57-73

Mahoney CD, Berard-Collins M, Coleman R, Amarai JF, Cotter CM. Effects of an integrated clinical information system on medical safety in a multi-hospital setting. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1969-1977

Mariat C, Maillard N, Phayphet M, Thibaudin L, Laporte S, Alamartine E, Berthoux. Estimated glomerular filtration rate as an end point in kidney transplant trial: where do we stand?. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23(1):33-38

Marsik C, Endler G, Gulesserian T, Wagner OF, Sunder-Plassmann. Classification of chronic kidney disease by estimated glomerular filtration rate. *Eur J Clin Invest* 2008;38(4):253-259

Martinez Bernabé E, Paluzie-Ávila G, Terre Ohme S, Ruiz Poza D, Parada Aradilla MA, González Martínez J, Albertí Valmaña R, Castellvi Gordo M. Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal. *Farm Hosp* 2014;38(3):216-222

Mattison MLP, Afonso KA, Ngo LHM, Mukamal KJ. Preventing potentially inappropriate medication use in hospitalized older patients with a computerized provider order entry warning system. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1331-1336

Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F, Kielstein JT, Mehta R, Mueller BA, Pasko DA, Schaefer F, Sica DA, Inker LA, Umans JG, Murray P. 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: 1122–1137

McCoy AB, Waitman LR, Gadd CS, Danciu I, Smith JP, Lewis JB, Schildcrout JS, Peterson JF. A computerized provider order entry intervention for medication safety

during acute kidney injury: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2010;56:832-841

McCoy AB, Waitman LR, Lewis JB, Wright JA, Choma DP, Miller RA, Peterson JF. A framework for evaluating the appropriateness of clinical decision support alerts and responses. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19:346-352

McCoy AB, Neal EB, WaithmanLR, Peterson NB, Bhave G, Siew ED, Danciu I, Lewis JB, Peterson JF. Real-time pharmacy surveillance and clinical decision support to reduce adverse drug events in acute kidney injury. *Appl Clin Inf* 2012;3:221-238

McCoy AB, Thomas EJ, Krousel-Wood M, Sittig DF. Clinical decision support alert appropriateness: a review and proposal for improvement. *The Ochsner Journal* 2014;14:195-202

McCullough PA, Patanker G, Stoler RC. Estimating renal filtration, drug dosing and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(25):2724-2725

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31

Milani RV, Oleck SA, Lavie CJ. Medication errors in patients with severe chronic kidney disease and acute coronary syndrome: the impact of computer-assisted decision support. *Mayo Clin Proc* 2011;86(12):1161-1164

Mueller BA. Acute renal failure. *Pharmacotherapy* 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2005; 781-797

Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007;75(10):1487-1496

Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenderg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52(1):5-18

Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-936

Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Inter Med* 2008;168(6):609-616

Nielsen AL, Henriksen DP, Marinakis C, Hellebek A, Birn H, Nybo M, Sondergaard J, Nymark A, Pedersen C. Drug dosing in patients with renal insufficiency in a hospital setting using electronic prescribing and automated reporting of estimated glomerular filtration rate. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 2014;(114):407-413

Noble E, Johnson DW, Gray N, Hollett P, Hawley CM, Campbell SB, Mudge DW, Isbel NM. The impact of automated eGFR reporting and education on nephrology service referrals. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3845-3850

Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(4):710-718

Nolin TD, Himmelfarb J, Matzke GR. Drug-induced kidney disease. *Pharmacotherapy*. 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2005; 871-890

Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. 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):1130-1144

Oppenheim MI, Vidal C, Velasco FT, Boyer AG, Cooper MR, Hayes JG, Frayer WW. Impact of a computerized alert during physician order entry on medication dosing in patients with renal impairment. *Proc AMIA Symp* 2002; 577-581

Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78-86

Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko CW, Lawrence J, Crentsill V, Zhang L, Xu NN. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother* 2012;46:317-328

Park EJ, Wu K, Mi Z, Dong T, Lawrence JP, Ko CW, Huang SM, Zhang L, Crenstall V, Zhang J, Xu NN. A systematic comparison of Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother* 2012;46:1174-1187 (abstract)

Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine-current status and future goals. *Clin Biochem Rev* 2006;27(4):173-184

Pillans PG, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning AM, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Intern Med J* 2003;33(1-2):10-13

Pisoni R, Wille KM, Tolwaki AJ. The epidemiology of severe acute kidney injury: from BEST to PICARD, in acute kidney injury: new concepts. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(4):c188-191

Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PH. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):459-466

Poggio ED, Rule AD. Can we do better than a single estimated GFR threshold when screening for chronic kidney disease?. *Kidney International* 2007;72(5):534-536

Ponticelli C, Graziani G. management of drug toxicity in patients with renal insufficiency. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(6):317-318

Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(3):265-270

Price CP, Finney H. Developments in the assesment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000;297(1-2):55-66

Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med* 2007;38(1):32-46

Puzantian HV, Townsend RR. Understanding kidney function assessment: the basics and advances. *J Am Assoc Nurse Pract* 2013;25(7):334-341

Quartarolo JM, Thoenke M, Shafers SJ. Reporting of estimated glomerular filtration rate: effect on physician recognition of chronic kidney disease and prescribing practices for elderly hospitalized patients. *J Hosp Med* 2007;2(2):74-78

Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, Lemelson L, Heisler MA, Susong C. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. *JAMA* 1998;280(15):1317-1320

Riedmann D, Jun M, Hackl WO, Stühlinger W, van der Sijs H, Ammenwerth. Development of a context model to prioritize drug safety alerts in CPOE systems. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011 May 25;11:35. doi: 10.1186/1472-6947-11-35.

Rind DM, Safran C, Phillips RS, Wang Q, Calkins DR, Delbanco TL, Bleich HL, Slack WV. Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1994; 154 (13): 1511-1517 (abstract)

Roberts GW, Farmer CJ, Cheney PC, Govis SM, Belcher TW, Walsh SA, Adams RJ. Clinical decision support implemented with academic detailing improves prescribing of key renally cleared drugs in the hospital setting. *J Am Med Inform Assoc* 2010;17:308-312

Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*, 3rd ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1995: 156-183

Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-937

Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS, Burnett JC, Cosio FG, Turner ST, Jacobsen ST. Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc* 2006;81(11):1427-1434

Russ AL, Chen S, Melton BL, Saleem JJ, Weiner M, Spina JR, Daggy JK, Zillich AJ. Design and evaluation of an electronic override mechanism for medication alerts to facilitate communication between prescribers and pharmacists. *Ann Pharmacother*.2015;49(7):761-769

Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr* 2006;16(3):216-223

Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988; 84 (6): 1053-1060

Salgado TM, Correr CJ, Moles R, Benrimoj Si, Fernández-Llimos F. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: An analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1498-1506

Salomon L, Deray G, Jaudon MC, Chebassier C, Possi P, Launay-Vacher V, Diquet B, Ceza JM, Levu S, Brücker G, Ravaud P. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care* 2003;15(4):331-335

Salvansen Blix H, Kilvik Viktil K, Anders Moger T, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function-an underestimated problem?. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3164-3171

Sawhney S. Automated alerts for acute kidney injury warrant caution. *BMJ* 2015; 7;350:h19.

Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, Avery AJ. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior?. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16(4):531-538

Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(6):555-565

Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52(2):262-271

Schneider V, Henschel V, Tadjalli-Mehr K, Mansmann U, Haefeli WE. Impact of serum creatinine measurement error on dose adjustment in renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(5):458-467

Sellier E, Colombet I, Sabatier B, Breton G, Nies J, Zapletal E, Arlet JB, Somme D, Durieux P. Effect of alerts for drug dosage adjustment in inpatients with renal insufficiency. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(2):203-210

Shah SH, Mehta RL. Acute kidney injury in critical care: time for a paradigm shift?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(6):561-565

Shepherd G, Mohom P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother* 2012;46:169-175

Silverman JB, Stapinski CD, Churchill WW, Nepl C, Bates DW, Gandhi TK. Multifaceted approach to reducing preventable adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(6):582-586

Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61(15):1599-603

Soulliard D, Hong M, Saubermann L. Development of a pharmacy-managed medication dictionary in a newly implemented computerized prescriber order-entry system. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61(6):617-622

Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: implications for pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64(6):652-660

Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6(3):153-160

Steffl JL, Bennett W, Olyaei AJ. The old and new methods of assessing kidney function. *J Clin Pharmacol* 2012;52:63S-71S

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473-2483

Stevens la, Nolin TD, Richardson MM, Fieldman HI, Lewis JB, Rodby R, Townsend R, Okparavero A, Zhang Y, Schmid CH, Levey AS. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54(1):33-42

Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1,73 m². *Am J Kidney Dis* 2010;56(3):486-495

Subramanian S, Hoover S, Wagner JL, Donovan JL, Kanaan AO, Rochon PA, Gurwitz JH, Field TS. Immediate financial impact of computerized clinical decision support for long-term care residents with renal insufficiency: a case study. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19:439-442

Such Diaz A, Saez de la Fuente J, Esteva L, Alañón Pardo AM, Barrueco N, Esteban C, Escobar Rodríguez I. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system. *Int J Clin Pharm* 2013;35(6):1170-1177

Swan SK, Bennett WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med* 1992;156(6):633-638

Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2001;45:977-989

Terrell KM, Perkins AJ, Hui SL, Callahan CM, Dexter PR, Miller DK. Computerized decision support for medication dosing in renal insufficiency: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2010;56(6):623-9.

Teruel JL, Sabater J, Galenao C, Rivera M, Merino JL, Fernández Lucas M, Marcén R, Ortuño J. La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación de MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología* 2007; 27(3):313-319

Trinkley KE, Nikels SM, Page RL, Joy MS. Automating and estimating glomerular filtration rate for dosing medications and staging chronic kidney disease. *Int J Gen Med* 2014;7:211-218

Troiano D, Jones MA, Smith AH, Chan RC, Laegeler AP, Le T, Flynn A, Chaffee BW. The need for collaborative engagement in creating clinical decision-support alerts. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:150-153

Traynor J, Mactier R, Geddes C, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006;333(7571):733-737

Van Dijk EA, Drabbe N, Kruijtbosch M, de Smet P. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1254-1260

Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(9):580-589

Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007;22(4):187-193

Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; 331(7511):263

Wargo KA, Eiland EH, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother* 2006;4(7-8):1248-1253

Wargo KA, English TM. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for dosing antimicrobials. *Ann Pharmacother* 2010;44:439-446

Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007;72(5):632-637

White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):660-670

Wilson FP, Reese PP, Shashaty M, Ellenberg SS, Gitelman Y, Bansal AD, Urbani R, Feldman HI, Fuchs B. A trial of in-hospital, electronic alerts for acute kidney injury: design and rationale. *Clinical Trials* 2014;11(5):521-529

Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J* 1998;74(873):420-422

Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:713-722

Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:112-118

Zhang L, Xu N, Xiao S, Arya V, Zhao P, Lesko LJ, Huang SM. Regulatory perspectives on designing pharmacokinetic studies and optimizing labeling recommendations for patients with chronic kidney disease. *J Clin Pharmacol* 2012;52--;79S-90S

Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117

Zoccali C. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease. *Prilozi* 2009;30(2):17-31.

Thomson Healthcare Micromedex Vandijk Micromedex Health Care Series.
www.thomsonhc.com

BOT Plus®. Base datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.
<http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>

I Encuentro multidisciplinar SEN/SEFH: construyendo el futuro. Madrid, 26 de Junio de 2008

Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function-study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Food and Drug Administration. March 2010

US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis and impact on dosing and labeling. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration 1998

ANEXOS

ANEXO I**Principios activos con alerta de ajuste en IR sin recomendación concreta de pauta posológica**

Almagato	Irbesartan
Alprazolam	Isoniazida
Ambroxol	Lisdexanfetamina
Ampicilina	Lorazepam
Azatioprina	Lormetazepam
Bisoprolol	Metadona
Bivalirudina	Metamizol
Brentuximab	Metronidazol
Bupropion	Midazolam
Captopril	Minoxidilo
Clorazepato	Misoprostol
Cloroquina	Morfina
Cloxacilina	Naproxeno
Colchicina	Neomicina
Diazepam	Nicardipino
Domperidona	Oxicodona
Doxilamina	Paracetamol
Enalapril	Parecoxib
Espironolactona	Paroxetina
Etambutol	Pentamidina, isetionato
Flucitosina	Pentoxifilina
Flurazepam	Petidina
Fluvoxamina	Propranolol
Gadodiamida	Rocuronio, bromuro
Gadopentetico, ácido	Simvastatina
Halazepam	Tiopental sodico
Haloperidol	Tirofiban
Hidralazina	Tramadol
Hidroxizina	Tranexamico, ácido
Ibuprofeno	Verapamilo
Inmunoglobulina	Vigabatrina

ANEXO II

Comunicado de difusión de la nueva herramienta de IR



**Clinica
Universidad
de Navarra**

Mejora del sistema de ayuda a la prescripción en pacientes con insuficiencia renal

**Se han introducido una serie de mejoras en la herramienta de insuficiencia renal del programa de prescripción electrónica CUN.
Adjuntamos con el comunicado un pdf con las instrucciones.
Las principales novedades incorporadas son las siguientes:**

1. Clasificación de pacientes.

Además de detectar pacientes con posible insuficiencia renal crónica se añade:

- Detección de pacientes con insuficiencia renal aguda y medicamentos nefrotóxicos.
- Detección de pacientes con medicamentos nefrotóxicos.
- Detección de pacientes con deterioro de función renal y medicamentos nefrotóxicos, contraindicados o que requieren ajuste.

2. Alertas a medicamentos.

- Contraindicación: el sistema pide la confirmación de su prescripción.
- Ajuste: se añade la tabla de dosificación según el aclaramiento de creatinina del paciente.
- Nefrotóxicos: en pacientes con insuficiencia renal aguda señala el deterioro de la función renal y la relación de medicamentos nefrotóxicos.

Para cualquier sugerencia o aportación dirigirse al Servicio de Farmacia.

Martes, 7 de abril de 2015

ANEXO III

Documento de difusión de la nueva herramienta de IR

Sistema de ayuda a la decisión clínica del SI-CUN INSUFICIENCIA RENAL Y MEDICAMENTOS

Se han introducido una serie de mejoras en la herramienta de IR del programa de prescripción electrónica CUN. La herramienta final se describe a continuación:

Icono del riñón: aparece en la prescripción médica

**Evolución de la
función renal**

**Clasificación
de pacientes**

**Medicamentos
y función renal**

Prescripción Médica

Paciente: [Redacted] Responsal: [Redacted] Cama: 686 Edad: 81 años Grupo: A1-

Peso: 91,3 kg
 Talla: 162 cm
 Sup. Corp: 1,96
 IMC: 34,8

Motivo de ingreso: Cierre percutáneo de orejuela
Enfermedades crónicas: No conocidas.

Función renal y medicamentos

Resultados función renal en la asistencia

Fecha	Urea (g/L)	Cré (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1,3	43	49	3
23/02/2015	23	0,9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1,1	51	59	3
19/02/2015	28	1,1	52	60	3
16/02/2015	28	1,1	52	60	3
15/02/2015	27	1,1	52	60	3
13/02/2015	31	1,1	52	60	3
12/02/2015	33	1,2	48	55	3

Contraindicaciones

Principio activo	Producto

Ajustes

Principio activo	Producto
BROMAZEPAM	LEXATIN CAPS 1,5 MG
ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE COMP 25 MG
LEVOFLOXACINA	LEVOFLOXACINO COMP 500 MG

Precauciones

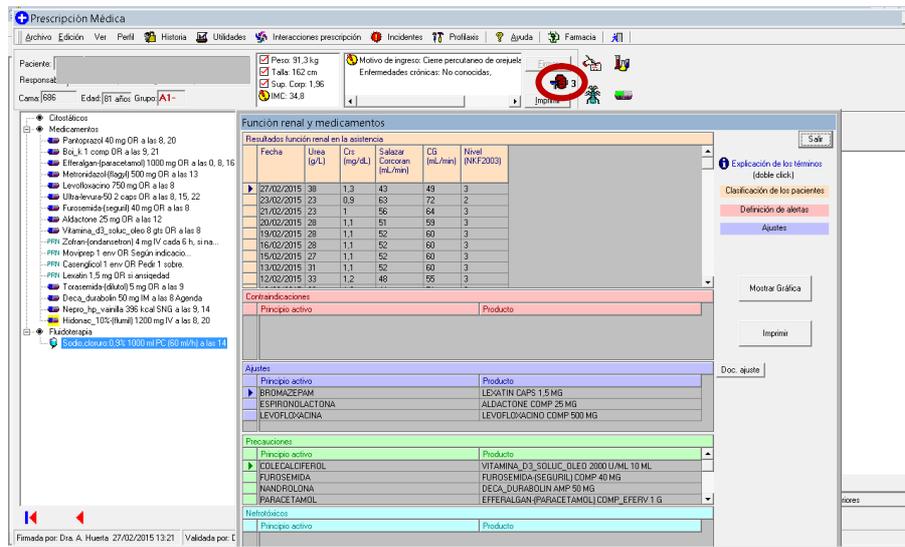
Principio activo	Producto
DOLECALCIFEROL	VITAMINA_D3_SOLUC_OLEO 2000 U/ML 10 ML
FUROSEMIDA	FUROSEMIDA(SEGURIL) COMP 40 MG
NANDROLONA	DECA_DURABOLIN AMP 50 MG
PARACETAMOL	EFFERALGAN-(PARACETAMOL) COMP_EFERY 1 G

Medicamentos

- Pantoprazol 40 mg OR a las 8, 20
- Bol_k 1 comp OR a las 9, 21
- Efferalgan-(paracetamol) 1000 mg OR a las 0, 8, 16
- Metronidazol(fagyl) 500 mg OR a las 13
- Levofloxacino 750 mg OR a las 8
- Ultra-levua-50 2 caps OR a las 8, 15, 22
- Furosemida(seguril) 40 mg OR a las 8
- Aldactone 25 mg OR a las 12
- Vitamina_d3_soluc_oleo 8 gts OR a las 8
- Zofran(ondansetrón) 4 mg IV cada 6 h, si na...
- Moviprep 1 env OR Según indicaco...
- Casengicol 1 env OR Pedir 1 sobre...
- Lexatin 1,5 mg OR si ansiedad
- Torsemida(ditolol) 5 mg OR a las 9
- Deca_durabolín 50 mg IM a las 8 Agenda
- Nepro_hp_vainilla 396 kcal SNG a las 9, 14
- Hidonac_10%(flumil) 1200 mg IV a las 8, 20
- Fluidoterapia
- Sodio.cloruro.0.3% 1000 ml PC (60 m/M) a las 14

Firmada por: Dra. A. Huerta 27/02/2015 13:21 Validada por: [Redacted]

Clasificación de pacientes



Con estadio 3 a 5¹

Estadio



Con nefrotóxicos y posible IRA²

N roja

Con nefrotóxicos

N azul

¹Clasificación de los pacientes según función renal

Para determinar el estadio de insuficiencia renal de los pacientes se ha seguido la clasificación de la National Kidney Foundation (NKF 2002), que establece 5 niveles:

Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	normal	>90
2	leve descenso en TFG	60-89
3	moderado descenso en TFG	30-59
4	grave descenso en TFG	15-29
5	fallo renal	<15

El sistema de información señalará los pacientes que presentan insuficiencia renal correspondiente a los estadios 3, 4 y 5.

Al ser un método que en su cálculo utiliza el aclaramiento de creatinina estimado, presenta limitaciones en los siguientes grupos de pacientes:

- edad o peso extremos
- malnutrición severa u obesidad
- función renal inestable
- diabéticos
- enfermedad muscular esquelética
- paraplejía

²Clasificación de los pacientes con IRA

Para detectar los pacientes con posible insuficiencia renal aguda y medicamentos nefrotóxicos se utiliza el criterio de la KDIGO 2012: elevación de Crs de 0,3 mg/dL en 48 horas o incremento del 50% del valor de Crs en 7 días

Evolución de la función renal

Analítica de pruebas de función renal

Aclaremientos de creatinina estimados por distintas fórmulas

Función renal y medicamentos

Resultados función renal en la asistencia

Fecha	Urea (g/L)	Cr (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1.3	43	49	3
23/02/2015	23	0.9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1.1	51	59	3
19/02/2015	28	1.1	52	60	3
16/02/2015	28	1.1	52	60	3
15/02/2015	27	1.1	52	60	3
13/02/2015	31	1.1	52	60	3
12/02/2015	33	1.2	48	55	3

Clasificación del paciente en el estadio correspondiente de función renal

Mostrar Gráfica

Imprimir

Doc. ajuste

Firmada por: Dra. A. Huerta 27/02/2015 13:21 Validada por: C

Medicamentos y función renal

Se muestra la relación de principios activos seguido del nombre de la especialidad farmacéutica prescrita en la orden médica actual.

Prescripción Médica

Listado medicamentos con alerta

Utilidades Interacciones prescripción Incidentes Profilaxis Ayuda Farmacia

Peso: 91,3 kg
Talla: 162 cm
Sup. Corp: 1,96
IMC: 34,8

Motivo de ingreso: Cierre percutáneo de ovejuelo
Enfermedades crónicas: No conocidas.

Función renal y medicamentos

Resultados función renal en la asistencia

Fecha	Urea (g/L)	Crs (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1,3	43	49	3
23/02/2015	23	0,9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1,1	51	59	3
19/02/2015	28	1,1	52	60	3
16/02/2015	28	1,1	52	60	3
15/02/2015	27	1,1	52	60	3
13/02/2015	31	1,1	52	60	3
12/02/2015	33	1,2	48	55	3

Contraindicaciones

Principio activo	Producto

Ajustes

Principio activo	Producto
BROMAZEPAM	LEXATIN CAPS 1,5 MG
ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE COMP 25 MG
LEVOFLOXACINA	LEVOFLOXACINO COMP 500 MG

Precauciones

Principio activo	Producto
COLECALCIFEROL	VITAMINA_D3_SOLUC_OLEO 2000 U/ML 10 ML
FUROSEMIDA	FUROSEMIDA-(SEGURIL) COMP 40 MG
NANDROLONA	DECA_DURABOLIN AMP 50 MG
PARACETAMOL	EFFERALGAN-(PARACETAMOL) COMP_EFERY 1 G

Nefrotóxicos

Principio activo	Producto

Definición de alertas (doble click)

Definición de alertas

Ajustes

Mostrar Gráfica

Imprimir

Doc. ajuste

Firmada por: Dra. A. Huerta 27/02/2015 13:21 Validada por: C

Definición de alertas

Durante la prescripción de medicamentos a pacientes con insuficiencia renal (estadios 3, 4 y 5), el sistema de información puede mostrar las siguientes alertas:

- ◆ **Contraindicación:** el medicamento está potencialmente contraindicado en pacientes con IR. Buscar alternativa si es posible.
- ◆ **Ajuste de dosis:** se recomienda algún tipo de ajuste posológico en relación a la función renal del paciente.
- ◆ **Precaución:** vigilar el empleo del medicamento en el paciente como consecuencia de evidencia de aumento de reacciones adversas o falta de estudios en esa población (IR).
- ◆ **Nefrotóxico:** el medicamento, durante su empleo, puede inducir daño renal.

Ajuste de dosis

Para el ajuste de dosis en insuficiencia renal puede consultarse la tabla de dosificación correspondiente. El ajuste de dosis se realiza en función de la TFG estimada para el paciente, que puede ser obtenida por distintos métodos:

- Para la mayoría de los medicamentos los ajustes posológicos recomendados se han realizado de acuerdo a la TFG calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault (CG).
- Para pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/cm}^2$) se recomienda utilizar la fórmula de Salazar-Corcoran para estimar el TFG.
- En pacientes pediátricos (edad ≤ 20 años) la TFG se calcula de acuerdo a la fórmula de Schwartz.

Alertas a medicamentos

Al prescribir un medicamento que requiere vigilancia en el paciente aparece la alerta correspondiente indicando contraindicación, ajuste, precaución y/o nefrotóxico.

The screenshot shows the 'Prescripción Médica' application window. The patient's profile includes:

- Peso: 78,5 kg
- Talla: 159 cm
- Sup. Corp: 1,81
- IMC: 31,1
- Motivo de ingreso: Mareos, deterioro del estado
- Enfermedades crónicas: Diabetes, Hipertensión.

 The medication list on the left includes 'Carvedilol (coropres) 6,25 mg OR a las 13'. A 'Linea de Prescripción' dialog box is open for 'CARVEDILOL-(COROPRES) COMP 6,25 MG'. The 'Horas admin.' field shows a warning icon and the text 'precaución según FR'. A callout box on the right points to this warning with the text 'Alerta al medicamento prescrito'. The bottom status bar indicates the prescription was signed by Dra. P. Martín on 27/02/2015 at 13:16.

A) Contraindicación

El prescribir un medicamento con alerta de contraindicación el SI-CUN pide que se confirme que se quiere prescribir ese medicamento.

The screenshot shows the 'Prescripción Médica' application window for a different patient:

- Peso: 71,7 kg
- Talla: 170 cm
- Sup. Corp: 1,83
- IMC: 24,8
- Motivo de ingreso: Amiloidosis AL + Mieloma. val

 The medication list on the left includes 'Metanzolol 5 mg OR a las 13'. A 'Prescripción Médica' dialog box is open, displaying a question mark icon and the text: 'Ha prescrito un medicamento contraindicado. ¿Desea continuar?'. The dialog has 'Sí' and 'No' buttons. A callout box on the right points to the dialog with the text 'Alerta por contraindicación'. The bottom status bar indicates the prescription was signed by Dra. A.I. Idoate Grijalba on 27/02/2015 at 13:18.

B) Ajuste posológico

Al prescribir un medicamento que requiere ajuste en insuficiencia renal puede consultarse la tabla de dosificación correspondiente, “documento de ajuste”, a través del icono de la lupa



Dosificación de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal

Para seleccionar la pauta a prescribir utilizar el Clcr estimado según la **fórmula de CG**

VALGANCICLOVIR		
Cl cr (mL/min)	Dosis de inducción	Dosis mantenimiento
> 60	900 mg c/12 h	900 mg c/24 h
40-59	450 mg c/12 h	450 mg c/24 h
25-39	450 mg c/24 h	450 mg c/48 h
10-24	450 mg c/48 h	450 mg 2 veces semana
<10	No recomendado	

Product Information: VALCYTE(R) oral solution, oral tablets, valganciclovir hydrochloride oral solution, oral tablets. Genentech USA, Inc, South San Francisco, CA, 2010.
 Ficha técnica Valcyte® 11.2011
 FDA Label information Valcyte® 03.2013

Ajustes				
	Fecha	Cr _s (mg/dL)	CG con PD (mL/min)	CG (mL/min)
▶	27/02/2015 08:24	2,2	25	32
	26/02/2015 08:20	2,2	26	33
	23/02/2015 08:35	1,7	33	42
	21/02/2015 10:35	1,7		

El ajuste de dosis se realiza en función de la TFG estimada para el paciente, según la fórmula de Cockcroft-Gault (CG).

En pacientes con IMC ≥ 30 kg/cm² se utilizará **CG con PD** (peso de dosificación).

C) Nefrotóxicos

En los medicamentos nefrotóxicos de pacientes con **potencial IRA** pueden consultarse, a través del icono de la lupa, los datos de función renal y la relación de medicamentos nefrotóxicos prescritos



The screenshot shows a medical prescription software interface. At the top, patient information is displayed: "Paciente: [redacted], Responsable: [redacted], Cama: 802, Edad: 75 años, Grupo: O+". Vital signs and other data are shown: "Peso: 71,7 kg, Talla: 170 cm, Sup. Corp: 1,83, IMC: 24,8". The "Motivo de ingreso" is "Amiloidosis AL + Mieloma, val".

The "Línea de Prescripción" window shows the medication "METAMIZOL-(NOLOTIL) CAPS 575 MG" with a dose of "575 mg" and frequency of "Diario". A warning icon and the text "Contraindicado según FR" are visible next to the medication name.

The "Factores de insuficiencia renal" window is open, displaying a table of renal function data and a list of nephrotoxic drugs. The table is highlighted with a red border and contains the following data:

Ajustes	Fecha	Cis (mg/dL)	CG con PD (mL/min)	CG (mL/min)
	13/03/2015 08:35	6,1	10	11
	11/03/2015 08:22	5,5	11	12
	09/03/2015 08:04	5,2	12	12
	06/03/2015 08:30	4,7	13	14
	04/03/2015 08:21	5	12	12
	02/03/2015 08:29	5,1	12	12

Below the table, the "Nefrotóxico" section lists the drug: "Principio activo: METAMIZOL, Producto: METAMIZOL-(NOLOTIL) CAPS 575 MG".

Arrows point from the text labels below to the table and the drug list in the screenshot.

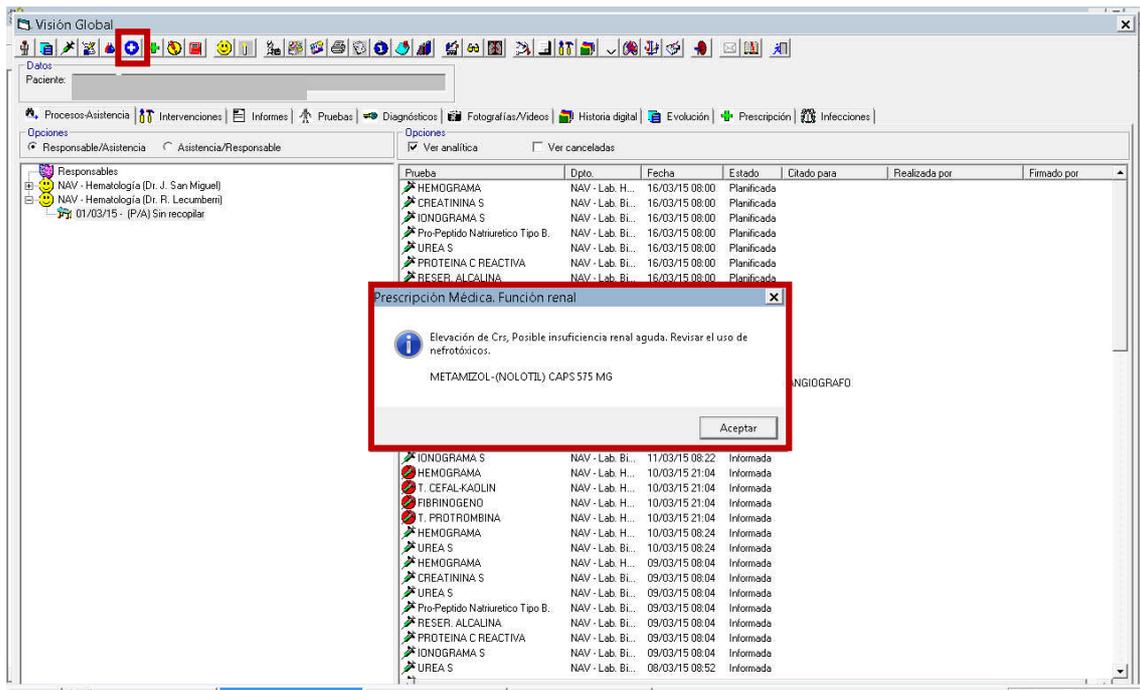
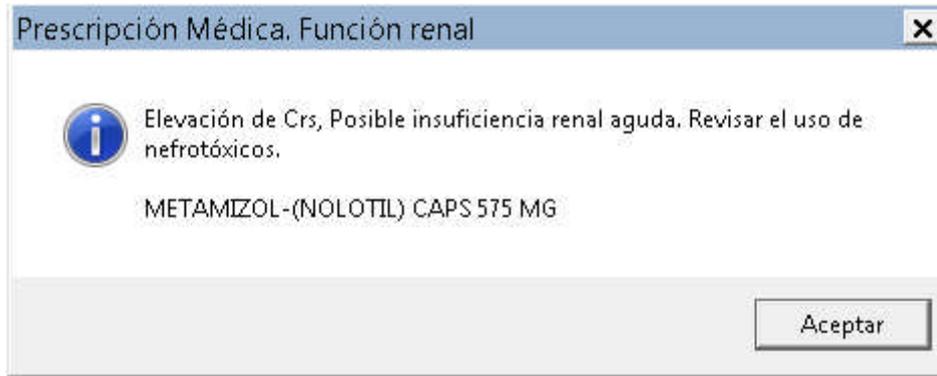
Datos de
función renal

Relación de
medicamentos
nefrotóxicos
prescritos

Avisos de medicamentos y función renal

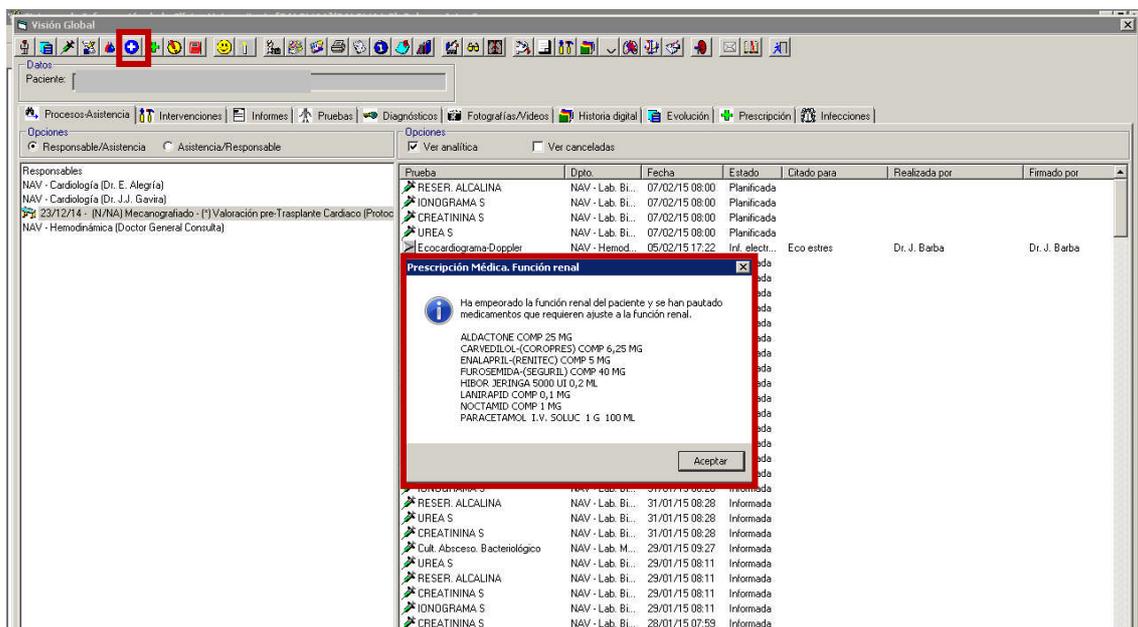
IRA y medicamentos nefrotóxicos

Al entrar en la prescripción médica de pacientes con posible IRA y medicamentos nefrotóxicos el SI-CUN nos muestra el siguiente aviso:



Empeoramiento de estadio de función renal y medicamentos con alerta

Al entrar en la prescripción médica de pacientes con empeoramiento de la función renal y medicamentos contraindicados, que requieren ajuste o nefrotóxicos el SI-CUN nos muestra el siguiente aviso:



Para cualquier sugerencia dirigirse a: servicio de Farmacia **Ext.** 4192 o al aula Informática, **Ext.** 3690.

Bibliografía

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138
- Levey AS, Coresh J, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-147
- Levey AS, Greene T, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract], *J Am Soc Nephrol.* 2000;11;A0828
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-34
- Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988; 84 (6): 1053-1060
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun;34(3):571-90

ANEXO IV

Clasificación de los pacientes según el estadio de IR en base de datos SI-CUN

Insuficiencia Renal : Pacientes

Fecha 17/05/2015 a 19/05/2015

Nivel 1
 Nivel 2
 Nivel 3
 Nivel 4
 Nivel 5

Hospitalizados
 Pacientes
 Hospital de Día
 Medicación

Criterio actual de IRA
 Asistencias con Nefrotóxico

Consultar Imprimir Salir

Pacientes ingresados: 274 50
 49,68 18,85 Pacientes(asistencias) sin Creatinina

Insuficiencia Renal : Pacientes														
Asistencia	Fec.Asisten.	Fec. Fin	Fec.Actuación	Creatinina	Índ.Cockroft	MDRD	Estadio	Estadio Crs	Resultado EPI	Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC
2015090558	18/05/2015	27/05/2015	19/05/2015	1,1	32	50	3	3	44,31	90,0	Mujer	60	163	22,6
2015090558	18/05/2015	27/05/2015	25/05/2015	0,9		62	2	3	56,47	90,0	Mujer	60	163	22,6
2014018122	28/01/2014	02/07/2015	08/12/2014	1,3		55	3	3	47,37	92,0	Hombre	78,6	157	31,9
2014018122	28/01/2014	02/07/2015	09/12/2014	1,2		60	2	3	52,18	92,0	Hombre	78,6	157	31,9
2014018122	28/01/2014	02/07/2015	11/12/2014	1,1		66	2	3	57,97	92,0	Hombre	77,3	157	31,4
2014018122	28/01/2014	02/07/2015	15/12/2014	1,1		66	2	3	57,97	92,0	Hombre	78	157	31,6
2015091340	19/05/2015	06/06/2015	21/05/2015	1,5	34	47	3	3	41,56	86,0	Hombre	70	166	25,4
2015089634	17/05/2015	18/05/2015	18/05/2015	1,8		40	3	3	36,78	72,0	Hombre	0	170	
2015088892	12/05/2015	17/05/2015	13/05/2015	1,6	33	43	3	3	37,64	89,0	Hombre	75	169	26,3
2015088633	14/05/2015	18/05/2015	14/05/2015	1,8	27	30	3	4	29,12	65,0	Mujer	54	164	20,1
2015088633	14/05/2015	18/05/2015	15/05/2015	1,7	28	32	3	3	31,20	65,0	Mujer	54	164	20,1
2015088633	14/05/2015	18/05/2015	18/05/2015	1,5		37	3	3	36,30	65,0	Mujer	54	164	20,1
2015090519	18/05/2015	21/05/2015	19/05/2015	1,8	25	29	4	4	26,95	76,0	Mujer	61,2	150	27,2
2015089157	15/05/2015	25/05/2015	15/05/2015	2,7	26	21	4	4	21,86	36,0	Mujer	0	163	
2015089157	15/05/2015	25/05/2015	16/05/2015	2,9	24	19	4	4	20,05	36,0	Mujer	59,2	163	22,3
2015089157	15/05/2015	25/05/2015	18/05/2015	3,2	24	17	4	4	17,80	36,0	Mujer	60,4	163	22,7
2015089157	15/05/2015	25/05/2015	20/05/2015	2,8	27	20	4	4	20,92	36,0	Mujer	61,35	163	23,1
2015089157	15/05/2015	25/05/2015	22/05/2015	2,6	28	22	4	4	22,89	36,0	Mujer	60,15	163	22,6
2015089157	15/05/2015	25/05/2015	25/05/2015	2,5	29	23	4	4	24,00	36,0	Mujer	60,35	163	22,7
2015091644	19/05/2015	27/05/2015	21/05/2015	1,4	47	53	3	3	49,84	72,0	Hombre	70	170	24,2
2015087896	14/05/2015	19/05/2015	14/05/2015	1,2	43	49	3	3	49,94	58,0	Mujer	0	160	
2015087896	14/05/2015	19/05/2015	15/05/2015	1,1	47	54	3	3	55,48	58,0	Mujer	53,85	160	21,0
2015087896	14/05/2015	19/05/2015	18/05/2015	1,4	37	41	3	3	41,45	58,0	Mujer	52,75	160	20,6
2015091802	19/05/2015	29/05/2015	25/05/2015	1		57	3	3	54,47	77,0	Mujer	100	168	35,4
2015089492	16/05/2015	22/05/2015	16/05/2015	1,2		60	2	3	52,92	90,0	Hombre	0	163	
2015089492	16/05/2015	22/05/2015	17/05/2015	1,4		51	3	3	43,92	90,0	Hombre	0	163	
2015089492	16/05/2015	22/05/2015	18/05/2015	1,7	24	40	3	3	34,73	90,0	Hombre	60,1	163	22,6
2015089492	16/05/2015	22/05/2015	19/05/2015	1,6	26	43	3	3	37,37	90,0	Hombre	60,1	163	22,6
2015089492	16/05/2015	22/05/2015	20/05/2015	1,4	30	51	3	3	43,92	90,0	Hombre	61,3	163	23,1
2015089492	16/05/2015	22/05/2015	22/05/2015	1,3	33	55	3	3	48,04	90,0	Hombre	61,3	163	23,1
2015061002	01/04/2015	21/05/2015	02/04/2015	1,1	66	54	3	3	55,09	59,0	Mujer	0	154	
2015061002	01/04/2015	21/05/2015	09/04/2015	1,1		54	3	3	55,09	59,0	Mujer	76,7	154	32,3
2015061002	01/04/2015	21/05/2015	16/04/2015	1,1	68	54	3	3	55,09	59,0	Mujer	79,4	154	33,5

ANEXO V

Pacientes con IR y medicación que requiere algún tipo de actuación en base de datos SI-CUN

Insuficiencia Renal : Pacientes

Fecha 17/05/2015 a 19/05/2015

Nivel 1
 Nivel 2
 Nivel 3
 Nivel 4
 Nivel 5

Precauciones
 Contraindicaciones
 Ajuste de dosis
 Nefrotóxico

con control de fechas

Hospitalizados
 Hospital de Día
 Pacientes
 Medicación

Pacientes ingresados

274	15
86,20	19,03

Pacientes(asistencias) sin Creatinina

Insuficiencia Renal : Pacientes Medicación

Asistencia	Fec.Asisten.	Fec.Fin Asisten.	Principio Activo	Edad	Sexo
2015088633	14/05/2015	18/05/2015	TAPENTADOL	65,6	Mujer
2015090519	18/05/2015	21/05/2015	TAPENTADOL	77,3	Mujer
2015036865	25/02/2015	28/05/2015	COLECALCIFEROL	43,5	Hombre
2015091678	19/05/2015	25/05/2015	ACETILSALICILICO ACIDO (CARDIO)	83,7	Hombre
2015086084	12/05/2015	05/06/2015	ACETAZOLAMIDA	87,2	Hombre
2015086084	12/05/2015	05/06/2015	GEMFIBROZILO	87,2	Hombre
2015080883	04/05/2015	28/05/2015	GLICLAZIDA	78,7	Hombre
2015080883	04/05/2015	28/05/2015	METFORMINA	78,7	Hombre
2015089484	16/05/2015	18/05/2015	POTASIO,CLORURO	70,6	Hombre
2015089497	16/05/2015	29/05/2015	COLCHICINA	60,3	Hombre
2015089497	16/05/2015	29/05/2015	INDAPAMIDA	60,3	Hombre
2015089497	16/05/2015	29/05/2015	MAGNESIO,SULFATO	60,3	Hombre
2015089497	16/05/2015	29/05/2015	PETIDINA	60,3	Hombre
2015089497	16/05/2015	29/05/2015	POTASIO,BICARBONATO	60,3	Hombre
2015089497	16/05/2015	29/05/2015	POTASIO,GLUCOHEPTONATO	60,3	Hombre
2015084488	08/05/2015	18/05/2015	MANITOL	60,4	Hombre
2015084488	08/05/2015	18/05/2015	SUGAMMADEX	60,4	Hombre
2015019526	01/02/2015	17/07/2015	COLECALCIFEROL	52,1	Hombre
2015019526	01/02/2015	17/07/2015	HIDROCLOROTIAZIDA	52,1	Hombre
2015019526	01/02/2015	17/07/2015	MAGNESIO,SULFATO	52,1	Hombre
2015019526	01/02/2015	17/07/2015	MANITOL	52,1	Hombre
2015019526	01/02/2015	17/07/2015	POTASIO,BICARBONATO	52,1	Hombre
2015019526	01/02/2015	17/07/2015	TAPENTADOL	52,1	Hombre
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	ACETAZOLAMIDA	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	ACETILSALICILICO ACIDO (CARDIO)	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	CLORTALIDONA	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	ESPIRONOLACTONA	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	HIDROCLOROTIAZIDA	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	MAGNESIO,SULFATO	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	MANITOL	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	POTASIO,BICARBONATO	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	POTASIO,CLORURO	74,2	Mujer
2015088775	14/05/2015	09/07/2015	POTASIO,GLUCOHEPTONATO	74,2	Mujer

ANEXO VI

Registros de enfermería en hoja de administración electrónica de medicamentos en base de datos SI-CUN

Peso: 45 kg **Sup. Corp:** 1,36 **Grupo:** 0+ **Motivo de ingreso:** tumor pélvico.
Talla: 149 cm **IMC:** 20,3 **Edad:** 37 años

Medicación:

Medicación	D, 5 Diciembre 2010	L, 6 Diciembre 2010	M	X	J	V	S
Albumina humana_20% (vial) 10 g IV (17 mlh e...	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00	08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00
Aldactone (comp) 25 mg ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Aldactone (comp) 100 mg ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Hibor (jeringa) 3500 ui SC		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Hibor (jeringa) 3500 ui SC		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Lactofilus (polvo) 1 cuch ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Levofloxacino-(tavanic) (soluc) 500 mg IV (en 1 ...		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Metoclopramida_(primperan) (amp) 10 mg IV		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Mycostatin (susp) 10 ml ORAL	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00
Nolotil (caps) 575 mg ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Pantoprazol-(anagastra) (vial) 40 mg IV (en 20 m...		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Pantoprazol-(anagastra) (vial) 40 mg IV (en 20 m...		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Pantoprazol_(pantecta) (comp) 40 mg ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Pertalgan (i.v.) 1 g IV (en 15 min.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Piperacilina/tazobactam-(tazocel) (vial) 4 g IV (e...	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00
Potasion_soluc_1meq/ml (250) 15 ml ORAL	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00
Potasion_soluc_1meq/ml (250) 20 ml ORAL	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00	08:00, 16:00
Rever_flas (comp) 15 mg SUBLINGUAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Robaxisal_compuesto (comp) 1 comp ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Soludactone (vial+amp) 200 mg IV		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Tygacil-(tigeciclina) (sol) 50 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Tygacil-(tigeciclina) (sol) 100 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Tygacil-(tigeciclina) (sol) 100 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Tygacil-(tigeciclina) (sol) 100 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Vancomicina (vial) 1000 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Vancomicina (vial) 1000 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Vibracina (caps) 100 mg ORAL		08:00, 16:00	08:00, 16:00				
Vibravenosa (amp) 100 mg IV (en 1 h.)		08:00, 16:00	08:00, 16:00				

ANEXO VII

Criterios de alerta establecidos para los principios activos con recomendación de empleo asociados a estadios de función renal

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
5-aminolevulinico,acido			345
Abacavir		5	
Abciximab		5	4
Acamprosato		345	
Acarbosa		45	
Aceclofenaco		45	3
Acenocumarol		45	3
Acetazolamida		45	
Acetilsalicílico, acido (cardiología)		45	3
Acetilsalicílico,acido		45	3
Aciclovir	345		
Adalimumab			345
Adefovir, dipivoxil	34	5	
Aflibercept			45
Aldesleukina			345
Alendronico,acido		345	
Almagato	3	45	
Almotriptan	45		
Alopurinol	45		
Alprazolam	345		
Amantadina	3	45	
Ambrisentan			45
Ambroxol	345		
Amikacina	345		
Amisulprida	345		
Amoxicilina	45		
Amoxicilina/clavulánico	45		
Ampicilina	345		
Anagrelida		345	
Anastrozol			45
Anfotericina b			345
Anfotericina b (lipídica)_			345
Anfotericina b (liposomas)			345
Apomorfina			345
Atenolol	345		
Atorvastatina			345
Azacitidina			345
Azatioprina	345		
Azitromicina			5
Aztreonam	45		

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Baclofeno			345
Bemiparina			345
Bendamustina			45
Bevacizumab			345
Bisoprolol	45		
Bivalirudina	3	45	
Bleomicina	345		
Brentuximab	45		3
Bromhexina			45
Bupivacaina			45
Bupropion (tabaco)	345		
Busulfano			345
Cabazitaxel			345
Calcio,carbonato	345		
Calcio,cloruro	345		
Calcio,glubionato	345		
Calcitonina			5
Capecitabina	3	45	
Captopril	345		
Carbamazepina			345
Carboplatino	3	45	
Carvedilol			345
Cefadroxilo	345		
Cefazolina	345		
Cefditoreno	345		
Cefepima	345		
Cefonicida	345		
Ceftazidima	345		
Cefuroxima	45		
Cefuroxima-axetilo	45		
Celecoxib		45	3
Cetuximab			345
Ciclosporina			345
Cidofovir		345	
Cinacalcet			45
Cisplatino		345	
Citalopram		45	
Citarabina	345		
Claritromicina	45		3
Clobazam			345
Clofarabina	3	45	
Clometiazol			345
Clomipramina			345
Clonidina			45
Clonixino		45	3
Clopidogrel			345
Clorazepato	345		

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Cloroquina	34	5	
Clorpromazina			345
Clortalidona		45	
Cloxacilina	345		
Clozapina		45	
Codeína			345
Colchicina	3	45	
Colecalciferol		45	3
Colistimetato de sodio	345		
Dabigatran etexilato	3	45	
Dacarbazina		45	3
Dafrafenib			45
Daptomicina	45		
Dasatinib			345
Deferoxamina			45
Denosumab			45
Desmopresina		345	
Dexametasona			345
Dextrano		45	3
Diazepam	345		
Diclofenaco		45	3
Digoxina	345		
Dihidroergotamina		45	
Diltiazem			345
Domperidona	45		
Doxilamina	345		
Doxorubicina	45		
Dronedarona		45	
Droperidol	345		
Duloxetina		45	
Eltrombopag			345
Emtricitabina	345		
Enalapril	345		
Enoxaparina	45		
Entecavir	345		
Epirubicina	45		
Erlotinib		45	3
Ertapenem		45	
Escitalopram			45
Esmolol			345
Espironolactona	3	45	
Estiripentol		345	
Estreptoquinasa			45
Etambutol	345		
Etoposido	34	5	
Everolimus (antitumoral)			345
Everolimus (inmunosupresor)			345

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Exemestano			345
Exenatida		45	3
Fampridina		345	
Fenobarbital	345		
Fentanilo (bucal)			345
Fentanilo (nasal)			345
Fidaxomicina			45
Flecainida	345		
Flucitosina	345		
Fluconazol	345		
Fludarabina, fosfato	3	45	
Flufenazina			345
Fluorouracilo	345		
Fluoxetina			345
Flurazepam	345		
Fluvoxamina	345		
Foscarnet	3	45	
Fosfomicina	345		
Fulvestrant			45
Furosemida			345
Gabapentina	345		
Gadobenico, acido		45	3
Gadobutrol		45	3
Gadodiamida	3	45	
Gadopentetico, acido	3	45	
Gadoxetato, disodio		45	3
Galantamina		5	34
Ganciclovir	345		
Gefitinib			45
Gemcitabina			345
Gemfibrozilo	3	45	
Gentamicina	345		
Glatiramero			345
Glibenclamida		45	3
Gliclazida		45	3
Glimepirida		45	3
Gluconato calcico	345		
Golimumab			345
Halazepam	345		
Haloperidol	345		
Heparina			345
Hidralazina	45		
Hidroclorotiazida		45	3
Hidrocortisona			345
Hidroxycarbamida	345		
Hidroxietilalmidon		345	
Hidroxyzina	345		

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Ibandronico,acido		45	
Ibuprofeno	3	45	
Ibuprofeno (cardiología)		45	3
Idarubicina	3	45	
Ifosfamida		45	
Imatinib	345		
Imipramina			45
Indapamida		45	3
Indometacina			345
Infliximab			345
Inmunoglobulina	345		
Insulina	345		
Insulina aspart	345		
Insulina aspart protamina	345		
Insulina detemir	345		
Insulina glargina	345		
Insulina glulisina	345		
Insulina isofanica	345		
Insulina lispro	345		
Insulina lispro protamina	345		
Insulina zinc	345		
Interferon alfa-2a		45	3
Interferon alfa-2b		45	
Interferon beta-1a			45
Interferon beta-1b			45
Iodixanol			345
Iohexol			345
Iomeprol		45	3
Ioversol			345
Ipilimumab			45
Irbesartan	45		3
Irinotecan		345	
Isoniazida	45		
Itraconazol			345
Ivabradina			5
Ketorolaco	3	45	
Lamivudina	345		
Lamotrigina	45		3
Lantano carbonato			345
Lapatinib			45
Lenalidomida	345		
Levetiracetam	345		
Levobupivacaina			345
Levofloxacino	345		
Levomepromazina			345
Levosimendan		45	3
Lidocaina			345

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Linezolid			45
Lisdexanfetamina	345		
Lisinopril	345		
Litio,carbonato		45	
Lorazepam	345		
Lormetazepam	345		
Losartan			345
Magnesio,sulfato	3	45	
Manidipino		4	34
Manitol		345	
Mefalan	345		
Meloxicam		45	3
Memantina	45		
Mepivacaina			345
Mercaptopurina	345		
Meropenem	345		
Mesalazina		345	
Metadona	345		
Metamizol	345		
Metformina		345	
Metildigoxina	345		
Metilergometrina			345
Metilnaltrexona, bromuro	4	5	
Metoclopramida	345		
Metotrexato	3	45	
Metronidazol	45		
Mianserina			345
Micofenolico, acido	45		
Midazolam	345		
Milrinona	345		
Minoxidilo	345		
Mirtazapina			345
Misoprostol (ginecologico)	345		
Mitomicina		345	
Mitoxantrona			345
Modafinilo			345
Morfina	345		
Mupirocina			345
Nabiximoles			345
Naltrexona		45	3
Nandrolona			345
Naproxeno	3	45	
Nelarabina			345
Neomicina	345		
Nicardipino	345		
Nicotina			45
Nifedipino			45

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Nimodipino			45
Nitrofurantoina		45	
Nitroprusiato sodico		45	3
Norfloxacino	45		
Olanzapina	345		
Omalizumab			345
Oseltamivir	34	5	
Oxaliplatino		45	3
Oxcarbazepina	45		
Oxibutinina			345
Oxicodona	345		
Paliperidona		345	
Palonosetron			5
Paracetamol	345		
Parecoxib	45		
Paroxetina	45		
Pazopanib			45
Peginterferon alfa-2a	45		
Peginterferon alfa-2b	345		
Pemetrexed		345	
Pentamidina, isetionato	5		34
Pentostatina		345	
Pentoxifilina	5		
Pertuzumab			45
Petidina	3	45	
Pilocarpina			345
Pipemidico,acido			5
Piperacilina/tazobactam	345		
Piracetam	34	5	
Plerixafor	345		
Poliestirensulfonato calcico			345
Pomalidomida			345
Potasio,bicarbonato	3	45	
Potasio,citrato		345	
Potasio,cloruro	3	45	
Potasio,cloruro (electrolito)	3	45	
Potasio,glucoheptonato	3	45	
Potasio,sales (excipiente)		45	3
Pramipexol	345		
Prasugrel			345
Pravastatina	345		
Prednisona			345
Pregabalina	345		
Primidona			345
Procaina			345
Prometazina			45
Propafenona			345

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Propofol			345
Propranolol	45		
Raltitrexed	3	45	
Ranitidina	345		
Reboxetina	345		
Repaglinida			345
Ribavirina		345	
Rifampicina		45	
Riluzol		345	
Risedronico, acido		45	
Risperidona	345		
Rituximab			345
Rivaroxaban		5	4
Rocuronio,bromuro	345		
Ropinirol		45	
Rotigotina			345
Sevelamer			345
Sevoflurano			345
Simvastatina	45		3
Sirolimus			345
Sitagliptina	345		
Sodio,bicarbonato			345
Sodio,fluoruro			45
Sotalol	34	5	
Sucralfato		45	3
Sugammadex		45	
Sulindaco		45	3
Sulpirida	345		
Sumatriptan			345
Suxametonio,cloruro			345
Tacrolimus			345
Tadalafilo	3	45	
Tamsulosina			5
Tapentadol		45	
Tasonermina		345	
Teicoplanina	345		
Telaprevir			345
Telbivudina	345		
Temozolomida			345
Tenofovir disoproxil	345		
Teofilina	45		3
Terlipresina			345
Tetrabenazina			345
Tiaprada	345		
Ticagrelor		5	
Tiopental sodico	345		
Tiotepa			345

Principios activos	Ajuste	Contraindicación	Precaución
Tiotropio,bromuro			345
Tirofiban	45		
Tobramicina	345		
Tolcapona			45
Tolterodina	45		3
Tolvaptan			5
Topiramato	345		
Topotecan	3	45	
Torasemida			345
Trabectedina		45	
Tramadol	34	5	
Tranexamico,acido	3	45	
Trastuzumab			345
Triamcinolona			345
Triflusal			345
Trimetoprim/sulfametoxazol	4	5	
Urapidilo			345
Valganciclovir	34	5	
Valproico,acido	345		
Valpromida	345		
Vancomicina	345		
Vecuronio,bromuro			345
Venlafaxina	345		
Verapamilo	345		
Vigabatrina	345		
Voriconazol		345	
Ziconotida			345
Zidovudina	5		
Zoledronico,acido	3	45	
Zonisamida	345		

ANEXO VIII**Relación de principios activos clasificados como nefrotóxicos**

Aceclofenaco	Hidralazina
Aciclovir	Hidroclorotiazida
Adefovir	Ibuprofeno
Amikacina	Indapamida
Amilorida	Indinavir
Anfotericina B	Indometacina
Anfotericina B lipídica	Inmunoglobulinas
Anfotericina B liposomal	Interferon
Atenolol	Iobitridol
Canrenoato	Iodixanol
Captopril	Iohexol
Carboplatino	Iomeprol
Celecoxib	Ioversol
Ciclosporina	Irbesartan
Cidofovir	Ketorolaco
Cisplatino	Lisinopril
Clortalidona	Litio
Colistimetato	Losartan
Dextrano	Manitol
Diazóxido	Meloxicam
Diclofenaco	Metildopa
Dihidroergotamina	Metotrexato
Diltiazem	Minoxidilo
Enalapril	Mitomicina
Espironolactona	Naproxeno
Foscarnet	Nicardipino
Furosemida	Nifedipino
Gadobutrol	Parecoxib
Gadobenico, ácido	Pentamidina
Gadodiamida	Sulindaco
Gadopentetico, ácido	Tacrolimus
Gadoxetato, disódico	Tobramicina
Ganciclovir	Torasemida
Gentamicina	Verapamilo

ANEXO IX

Principios activos con biodisponibilidad alterada en pacientes con IR con sus criterios de recomendación de empleo según estadio de función renal en base de datos SI-CUN

Principios Activos relacionados con Insuficiencia Renal

Código Descripción

Precauciones Contraindicaciones Ajuste de dosis

Nivel 1 Nivel 2 Nivel 3 Nivel 4 Nivel 5

Principios Activos							
Código	Descripción	Epígrafe	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5
▶ 4862	ABACAVIR	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4862	ABACAVIR	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2803	ABCIXIMAB	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2803	ABCIXIMAB	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3034	ACAMPROSATO	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3034	ACAMPROSATO	Ajuste de dosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2678	ACARBOSA	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2678	ACARBOSA	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2628	ACECLOFENAC	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2628	ACECLOFENAC	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	ACENOCUMAROL	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	ACENOCUMAROL	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
12	ACETAZOLAMIDA	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
19	ACETILSALICILICO ACIDO	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	ACETILSALICILICO ACIDO	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2812	ACETILSALICILICO ACIDO (CARDIO)	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2812	ACETILSALICILICO ACIDO (CARDIO)	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2928	ACITRETINA	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6080	ADEFOVIR DIPIVOXIL	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6080	ADEFOVIR DIPIVOXIL	Ajuste de dosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3008	ALENDRONICO ACIDO	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3008	ALENDRONICO ACIDO	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2320	ALMAGATO	Precauciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2320	ALMAGATO	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2320	ALMAGATO	Ajuste de dosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91	AMANTADINA	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91	AMANTADINA	Ajuste de dosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2979	AMIFOSTINA	Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO X

Registro de los principios activos nefrotóxicos en base de datos SI-CUN

Principios Activos										
Código	Descripción									
<input type="checkbox"/> Bacteriostático	<input type="checkbox"/> Antiinfeccioso	<input checked="" type="checkbox"/> Nefrotóxico	<input type="checkbox"/> Sin Cod. CGCF	<input type="checkbox"/> Con Documento	<input type="checkbox"/> Con DocumentoIR	Consultar		Imprimir		Salir
Principios Activos										
Código	Descripción	Bacteriostático	Antiinfeccioso	Nefrotóxico	CodCGCF	NumDoc	NumDocIR	Mod	Año	
2628	ACECLOFENAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4343		...			
19	ACETILSALICILICO ACIDO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	31		...			
2453	ACICLOVIR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3667		ACICLOVIR.IR.doc			
6080	ADEFOVIR DIPVOXIL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	977		ADEFOVIR.IR.doc			
96	AMIKACINA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	144		...			
101	AMILORIDA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	149		...			
135	ANFOTERICINA B	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	201		...			
6100	ANFOTERICINA B (COMPLEJO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			...			
2985	ANFOTERICINA B (LIPOSOMAS)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4686		...			
341	CANRENDATO SODICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	521		...			
6781	CAPTOPRIL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1287		...			
2539	CARBOPLATINO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4254	CARBOPLATINO	CARBOPLATINO			
4891	CELECOXIB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4930		...			
6404	CELECOXIB (ANTINEOP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1063		...			
2000	CICLOSPORINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3171	CICLOSPORINA	...			
3090	CIDOFOVIR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4789		...			
2005	CISPLATINO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3179	CISPLATINO.doc	...			
503	CLORTALIDONA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	736		...			
6423	COLISTIMETATO DE SODIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1101		COLISTIMETATC			
572	DEXTRANO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	864		...			
573	DEXTRANO 40	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	865		...			
574	DEXTRANO 70	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	866		...			
581	DIAZOXIDO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	874		...			
586	DICLOFENAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	880		...			
609	DIHIDROERGOTAMINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	912		...			
1978	DILTIAZEM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3140		...			
2528	ENALAPRIL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4243		...			
687	ESPIRONOLACTONA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1062		...			
2742	FOSCARNET	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4457		FOSCARNET.IR.			
841	FUROSEMIDA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1286		...			
6428	GADOBENICO, ACIDO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1097		...			
5087	GADOBUTROL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	5133		...			
2756	GADODIAMIDA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4471		...			
2637	GADOPENTETICO ACIDO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4412		...			
6600	GADOXETATO DISODIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1176		...			

ANEXO XI

Guía de dosificación de medicamentos en pacientes con IR

Para seleccionar la pauta a prescribir utilizar el ClCrest según la **fórmula de CG**

ACICLOVIR IV	
Dosis usual herpes genital y labial: 200 mg 5 V/día PO ó 5-20 mg/kg c/8 h IV Inmunodeprimidos o encefalitis por herpes simple: 400 mg 5V/día PO ó 10 mg/kg c/8 h IV Dosis usual herpes zóster o varicela: 800 mg 5 V/día PO ó 10-15 mg/kg c/8 h IV	
CLcr > 50 mL/min	100% c/8 h
CLcr 25-50	100% c/12 h
CLcr 10-25	100% c/24 h
CLcr < 10	50% c/24 h. HD administrar después

Product Information: ZOVIRAX(R) IV injection, acyclovir sodium IV injection. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2003

Ficha técnica Aciclovir Tedec® IV. 03.2013

FDA Label information Zovirax® for injection 11.2003

ACICLOVIR PO		
Dosis usual herpes genital y labial: 200 mg 5 V/día PO ó 5-20 mg/kg c/8 h IV Inmunodeprimidos o encefalitis por herpes simple: 10 mg/kg c/8 h IV Dosis usual herpes zóster o varicela: 800 mg 5 V/día PO ó 10-15 mg/kg c/8 h IV		
Cl cr mL/min	Dosis normal	Dosis ajustada
>25	800 mg c/4 h	No requiere ajuste
10-25	800 mg c/4 h	800 mg c/6-8 h
0-10	800 mg c/4 h. HD administrar después	800 mg c/12 h
>10	400 mg c/12 h	No requiere ajuste
0-10	400 mg c/12 h. HD administrar después	200 mg c/12 h
>10	200 mg c/4 h	No requiere ajuste
0-10	200 mg c/4 h. HD administrar después	200 mg c/12 h

Product Information: acyclovir oral capsules, oral tablets, acyclovir oral capsules, oral tablets. Mylan Pharmaceuticals Inc. (per DailyMed), Morgantown, WV, 2012

Ficha técnica Aciclovir Mabro® formas orales. 03.2013

FDA Label information Zovirax® capsules 6.2005

ADEFOVIR	
Dosis usual: 10 mg c/24 h	
CLcr > 50 mL/min	10 mg c/24 horas
CLcr 30-49	10 mg c/48 horas
CLcr 10-29	10 mg c/72 horas
CLcr < 10	no hay recomendación de dosis
HD	10 mg c/ 7 días. HD administrar después

Product Information: HEPSERA(R) oral tablets, adefovir dipivoxil oral tablets. Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, 2008

EPAR-product information Hepsera® 05.2013

FDA Label information Hepsera® 08.2013

ALMOTRIPTAN		
Dosis usual (fase aguda migraña): 12,5 mg. Si reaparecen síntomas repetir (mínimo a las 2 h)		
	Dosis usual	Dosis máxima
CLcr > 30 mL/min	12,5 mg	25 mg
CLcr < 30	6,25 mg	12,5 mg

Product Information: AXERT(R) oral tablets, almotriptan malate oral tablets. Ortho-McNeil Neurologics, Raritan, NJ, 2009

Ficha técnica Almogran® 08.2013

FDA Label information Axert® 08.2014

ALOPURINOL	
Dosis usual cálculos renales recurrentes: 200-300 mg/día en dosis únicas o dividido c/8-12h	
Dosis usual gota leve: 100-300 mg/día	
Dosis usual gota moderada-severa: 400-600 mg/día	
Hiperuricemia: PO 600-800 mg/día 12h-3 días antes QMT	
Hiperuricemia: IV 200-400 mg/día 24-48 h antes QMT	
Dosis máxima: 800 mg/día	
CLcr >20 mL/min	Dosis usual
CLcr 10-20	200 mg
CLcr <10	100 mg

Product Information: ZYLOPRIM(R) Oral Tablet, allopurinol oral tablet. Prometheus Laboratories Inc, San Diego, CA, 2003.

AMANTADINA	
Indicado en profilaxis y tratamiento de la gripe de tipo A	
Dosis usual en adultos PO: 100 mg c/12 h.	
CLcr > 60 mL/min	100 mg c/12 h
CLcr 50-60	100 mg c/24 h ó 200 mg c/48 h
CLcr 30-50	100 mg c/24 h
CLcr 30-20	200 mg dos veces a la semana
CLcr 20-10	100 mg tres veces a la semana
CLcr < 10. HD	200 ó 100 mg una cada dos semanas

Ficha técnica Amantadine® 11.2010

AMISULPRIDA	
Dosis usual distimia: 50-100 mg/24 h	
Dosis usual esquizofrenia (variables): 50-300 mg/24 h; agudo 400-800 mg	
Dosis máxima: 1200 mg/día	
Cl cr 30-60 mL/min	1/2 dosis usual
CLcr 10-30	1/3 dosis usual
Cl cr <10	No experiencia, precaución

Product Information: Solian(R), amisulpride tablets. Lorex Synthelabo, Maidenhead, Berkshire, UK, 1999.

Ficha técnica Amisulprida Mylan® 09.2013

AMOXICILINA	
Dosis usual ORAL: 875 mg c/12 h ó 500 mg c/8 h	
CLcr > 30 mL/min	500 mg c/8h
CLcr 10-30*	500 mg c/12h
CLcr < 10	500 mg c/24h. HD administrar después

*No usar presentaciones de liberación prolongada

Product Information: AMOXIL(R) oral capsules, tablets, powder for oral suspension, amoxicillin oral capsules, tablets, powder for oral suspension. Dr Reddy's Laboratories (per FDA), Bridgewater, NJ, 2011.

Ficha técnica Clamoxyl® 0.2012

AMOXICILINA/CLAVULÁNICO	
Dosis usual IV: 1-2 g c/8 h. Dosis usual ORAL: 500-875 mg c/8 h	
CLcr > 30 mL/min	Dosis usual
CLcr 10-30*	500 mg c/12h oral o 1 g mg c/12h IV
CLcr < 10	500 mg c/24h oral o 1 g mg c/24 IV. HD administrar después

*No usar presentaciones de liberación prolongada

Ficha técnica Augmentine® 02.2013

Ficha técnica Amoxicilina/Clavulánico® Aurobindo. 06.2013

FDA Label information Augmentin® 09.2011

ATENOLOL	
Dosis usual PO: 50-100 mg/24 h.	
CLcr 15-35 mL/min	50 mg c/24h ó 100 mg c/48h
CLcr <15	25 mg c/24 h ó 50 mg c/48h. HD administrar después

Product Information: TENORMIN(R) oral tablets, atenolol oral tablets. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2012

Ficha técnica Atenolol Alter® 08.2013

FDA Label information Tenormin® 10.2012

AZTREONAM	
Dosis usual IV: 1 g c/8h IV; Pseudomonas: 2 g c/8h Máxima dosis diaria: 8 g (2 g c/6 h IV)	
CLcr> 30 mL/min/1.73 m ²	Dosis usual
CLcr 10-30	Dosis de carga de 1-2g. 50% de la dosis de mantenimiento
CLcr< 10	Dosis de carga de 1-2g. 25% de la dosis de mantenimiento. HD adm después
Product Information: AZACTAM(R) IV, IM injection, aztreonam IV, IM injection. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2007 Ficha técnica Azactam [®] 03.2012 FDA Label information Azactam [®] 06.2013	

CARBOPLATINO	
Fórmula de Calvert	
Dosis= (Cl+25). AUC Siendo Cl el aclaramiento de creatinina estimado según la fórmula de CG CG= [(140-edad) x peso (kg)] / 72xCrs(mg/dL) x 0,85 en mujeres	
Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989;7(11):1748-56	

CEFADROXILO	
Dosis usual PO: 1 g (dosis de choque) seguido de 500 mg c/12 h	
CLcr 25-50 mL/min	Dosis de carga 1 g; 500 mg c/12 h
CLcr 10-25	Dosis de carga 1 g; 500 mg c/24 h
CLcr< 10	Dosis de carga 1 g; 500 mg c/36 h. HD administrar después
Product Information: cefadroxil oral capsules, cefadroxil oral capsules. Lupin Pharmaceuticals Inc, Baltimore, MD, 2007. Ficha técnica Cefadroxilo Sabate [®] FDA Label information Cefadroxil [®] 01.2012	

CEFAZOLINA	
Dosis usual IV: 1 g c/8 h (0,5-2 g c/8 h) IV Máxima dosis diaria: 8 g	
Intervalos aplicables tras dosis de carga ajustada a gravedad de la infección	
CLcr> 55 mL/min	Dosis usual (1 g c/8 h)
CLcr 35-54	Dosis usual con intervalo al menos de c/8 h
CLcr 11-34	1/2 dosis c/12 h
Cl cr<10	1/2 dosis c/18-24 h. HD administrar después
Product Information: cefazolin injection, cefazolin injection. Sandoz, Inc, Princeton, NJ, 2006 Ficha técnica Intrazolina [®] 11.2011 FDA Label information Cefazolin [®] 04.2012	

CEFDITORENO	
Dosis usual: 200-400 mg c/12 h	
CLcr> 50 mL/min	200-400 mg /12 h
CLcr 30-50	200 mg /12 h
Cl cr<30	200 mg /24 h
Product Information: Spectracef(TM), cefditoren pivoxil tablets. TAP Pharmaceuticals Inc., Lake Forest, IL, 2003. Ficha técnica Telo [®] 09.2012 FDA Label information Spectracef [®] 06.2012	

CEFEPIMA			
Dosis usual IV: 1-2 g c/12 h IV			
En infección por Pseudomonas o neutropenia febril: 2 g c/8 h IV			
En infecciones graves: 2 g c/12h IV			
En pielonefritis: 1 g c/12 h.			
Máxima dosis diaria: 6 g (2 g c/8h)			
Intervalos aplicables tras dosis de carga según la indicación			
CLcr> 50 mL/min	1 g c/12 h	2 g c/12 h	2 g c/8 h
CLcr 30-50	1 g c/24 h	2 g c/24 h	2 g c/12 h
CLcr 11-29	500 mg c/24 h	1 g c/24 h	2 g c/24 h
CLcr<10	250 mg c/24 h	500 mg c/24 h	1 g c/24 h
HD	500 mg c/24 h después HD	500 mg c/24 h después HD	500 mg c/24 h después HD
Product Information: MAXIPIME(TM) intravenous injection, intramuscular injection, cefepime HCl intravenous injection, intramuscular injection. Hospira, Inc (per FDA), Lake Forest, IL, 2013. Ficha técnica Cefepime Combino [®] 06.2011 FDA Label information Maxipime [®] 06.2012			

CEFONICID	
Dosis usual IV o IM: 1 g una hora antes de la intervención quirúrgica	

CEFTAZIDIMA	
Dosis usual IV: 1 g c/8 h ó 2 g c/12 h IV Máxima dosis diaria: 6 g (2 g c/8 h)	
CLcr > 50 mL/min	1-2 g c/8h
CLcr 31-50	1-2 g c/12h
CLcr 16-30	1-2 g c/24 h
CLcr 6-15	500 mg-1 g c/24 h
CLcr < 5	500 mg c/48 h o 1 g. HD administrar después
Hemofiltración continua ¹	Dosis de carga: 2 g; dosis de mantenimiento: 1 g c/12h

Product Information: FORTAZ(R) injection, ceftazidime injection. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2006.

Ficha técnica Fortam[®] 10.2013

FDA Label information Fortaz[®] 07.2007

¹Cotterill S: Antimicrobial prescribing in patients on hemofiltration. J Antimicrob Chemother 1995; 36(5):773-780

CEFUROXIMA	
Dosis usual: 750 mg c/8h durante 7-10 días Dosis máxima: 1500 mg c/6h	
CLcr > 20 mL/min	750 mg c/8 h
CLcr 10-20	750 mg c/12 h
CLcr < 10. HD	750 mg c/24 h. HD administrar después

Product Information: ZINACEF(R) injection, cefuroxime injection. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2006

Ficha técnica Cefuroxima Combino[®]

FDA Label information Zinacef[®] 09.2014

CEFUROXIMA-AXETILO	
Dosis usual amigdalitis, faringitis, sinusitis bacteriana, cistitis, pielonefritis, infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas: 250 mg c/12 h durante 5-10 días Otitis media aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, enfermedad de Lyme: 500 mg c/12 horas durante 14 días	
CLcr > 30 mL/min	Dosis usual c/12h
CLcr 10-30	Dosis usual c/24 h
CLcr < 10. HD	Dosis usual c/48 h. HD administrar después

Product Information: CEFTIN(R) oral tablets, oral suspension, cefuroxime axetil oral tablets, oral suspension.

GlaxoSmithKline (per FDA), Research Triangle Park, NC, 2014.

Ficha técnica Zinnat[®] 8.2013

FDA Label information Ceftin[®] 9.2014

CLARITROMICINA	
Dosis usual: 250 mg c/12 h durante 6-14 días Infecciones severas, micobacterias, terapia triple de úlcera péptica por H.pylori: 500 mg c/12 h durante 10-14 días Terapia doble de úlcera péptica por H.pylori: 500 mg c/8 h durante 3 semanas	
CLcr > 30 mL/min	100% dosis usual
CLcr < 30	50% dosis usual

Product Information: BIAXIN(R) Filmstab(R) oral film coated tablets, clarithromycin oral film coated tablets. Abbott Pharmaceuticals (per FDA), Barceloneta, PR, 2011

Product Information: BIAXIN(R) Granules oral suspension, clarithromycin oral suspension. Abbott Laboratories (per FDA), North Chicago, IL, 2011.

Ficha técnica Claritromicina ONEDOSE[®] 11.2012

FDA Label information Biaxin[®] 1.2015

COLISTIMETATO	
CLcr > 60	1,3-2 MUI c/8 h
Leve CLcr > 60	1-1,5 MUI c/12 h
Moderada CLcr 30-60	0,8-2 MUI c/12-24 h
Severa CLcr < 30	1-1,5 MUI c/36 h

Ficha técnica Colistimetato 08.2004

DABIGATRAN	
Duración tratamiento: prevención de TEV: artroplastia rodilla 10 días; artroplastia de cadera 28-35 días	
CLcr > 50 mL/min	220 mg c/24 h
CLcr 30-50	150 mg c/24 h
CLcr < 30	contraindicado

Ficha técnica Pradaxa[®] 12.2013

DAPTOMICINA		
	Infección complicada de piel y tejidos blandos	Infección por S.aureus
CLcr >30 mL/min	4 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h
CLcr < 30 o HD	4 mg/kg c/48 h. HD administrar después	6 mg/kg c/48 h
Hemofiltración continua ¹	8 mg/kg c/48 h	8 mg/kg c/48 h

Product Information: CUBICIN(R) IV injection, daptomycin IV injection. Cubist Pharmaceuticals, Inc, Lexington, MA, 2010.

EPAR- product information Cubicin® 11.2013

FDA Label information Cubicin® 04.2013

¹Wenisch JM, Meyer B, Fuhrmann V, et al: Multiple-dose pharmacokinetics of daptomycin during continuous venovenous haemodiafiltration. J Antimicrob Chemother 2011

Vilay AM, Griro M, Depestel DD, et al: Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. Crit Care Med 2011; 39(1):19-25

DROPERIDOL		
	Dosis usual prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios	Prevención de náuseas y vómitos inducidos por derivados de la morfina durante la analgesia controlada por el paciente (PCA) en el postoperatorio
CLcr > 60 mL/min	0,625-1,25 mg	15 a 50 mcg de droperidol por cada mg de morfina, hasta una dosis máxima diaria de 5 mg de droperidol
CLcr < 60	0,625 mg	No hay datos disponibles en PCA

Ficha técnica Xomolix® 6.2008

EMTRICITABINA		
Dosis usual cápsula: 200 mg c/24 h		
Dosis usual solución: 240 mg c/24 h		
CLcr (mL/min)	Pauta para cápsulas	Pauta solución
CLcr > 50	200 mg c/24 h	240 mg c/24 h
CLcr 30-50	200 mg c/48 h	120 mg c/24 h
CLcr 15-30	200 mg c/72 h	80 mg c/24 h
CLcr < 15 o HD	200 mg c/96 h. HD administrar después	60 mg c/24 h. HD administrar después

Product Information: EMTRIVA(R) oral capsules solution, emtricitabine oral capsules solution. Gilead Sciences, Inc. (per FDA), Foster City, CA, 2011.

EPAR- product information Emtriva® 12.2013

FDA Label information Emtriva® 04.2013

ENOXAPARINA		
Cl cr>30 mL/min	1 mg/kg c/12h	1,5 mg/kg c/24h
Cl cr<30 mL/min	1mg/kg c/24h	1 mg/kg c/24h

Ficha técnica Clexane® 01.2011

ENTECAVIR		
Dosis usual naive: 0,5 mg c/24 h		
Dosis usual refractario: 1 mg c/24 h		
CLcr (mL/min)	Treatment-naive (0.5 mg)	Lamivudine-Refractory (1 mg)
CLcr > 50	0,5 mg c/24 h	1 mg once daily
CLcr 30-50	0,25 mg c/24 h o 0,5 mg c/48 h	0,5 mg c/24 h o 1 mg c/48 h
CLcr 10-30	0,15 mg c/24 h o 0,5 mg c/72 h	0,3 mg c/24 h o 1 mg c/72 h
CLcr < 10	0,05 mg c/24 h o 0,5 mg c/7 días	0,1 mg c/24 h o 1 mg c/7 días
HD	0,05 mg c/24 h o 0,5 mg c/7 días. Tras HD	0,1 mg c/24 h o 1 mg c/7 días. Tras HD

Product Information: BARACLUDGE(R) oral solution, oral tablets, entecavir oral solution, oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2010.

EPAR- product information Baraclude® 11.2012

FDA Label information Baraclude® 12.2013

FLECAINIDA	
Dosis usual arritmias auriculares: 50 mg/12 h; Dosis máxima: 300 mg/24h	
Dosis usual arritmias ventriculares: 100 mg/12 h; Dosis máxima: 400 mg/24h	
CLcr >35 mL/min	100 mg/12 h
CLcr <35	100 mg /24 h ó 50 mg /12 h

Product Information: flecainide acetate oral tablets, flecainide acetate oral tablets. Roxane Laboratories, Inc, Columbus, OH, 2009

Ficha técnica Apocard® 04.2008

FLUCONAZOL	
Dosis usual IV o PO en adultos: 100-400 mg c/24 h Máxima dosis diaria: 400 mg Pueden emplearse dosis mayores; monitorizar la función hepática Pueden requerirse dosis mayores cuando se administra con inductores del ctc P450 Suele administrarse una dosis de carga = 2 x dosis de mantenimiento	
CLcr > 50 mL/min	Dosis usual
CLcr < 50	50%. HD administrar después
Hemofiltración continua	Dosis de carga: 400 mg; dosis de mantenimiento: 200 mg c/24h
Product Information: DIFLUCAN(R) oral tablets, oral suspension, fluconazole oral tablets, oral suspension. Roerig (per FDA), New York, NY, 2014. Ficha técnica Candifix® 10.2013 FDA Label information Diflucan® 10.2014	

FOSCARNET		
Dosis usual IV en retinitis por citomegalovirus: 60 mg/kg c/8h ó 90 mg/kg c/12 h 2-3 semanas seguido de 90-120 mg/kg c/24 h. Dosis Usual IV en infecciones mucocutáneas: 40 mg/kg c/8 h. Antivírico de 3ª elección. Indicado en infecciones graves por Herpesvirus resistentes a aciclovir y ganciclovir. Riesgo de nefrotoxicidad, se recomienda hidratar al paciente. Puede producir anemia, granulocitopenia y trombocitopenia. A continuación se indican las <i>dosis de inducción</i> según la función renal:		
CLcr (mL/min/kg)	Herpes virus	
Dosis normal	40 mg/kg c/12 h	40 mg/kg c/8 h
>1,4	40 mg/kg c/12 h	40 mg/kg c/8 h
1,0-1,4	30 mg/kg c/12 h	30 mg/kg c/8 h
0,8-1,0	20 mg/kg c/12 h	35 mg/kg c/12 h
0,6-0,8	35 mg/kg c/24 h	25 mg/kg c/12 h
0,5-0,6	25 mg/kg c/24 h	40 mg/kg c/24 h
0,4-0,5	20 mg/kg c/24 h	35 mg/kg c/24 h
<0,4	No recomendada su administración	No recomendada su administración
The induction dose of foscarnet should be adjusted according to creatinine clearance based on a modified Cockcroft and Gault equation as follows (Prod Info FOSCAVIR(R) IV injection, 2005) Product Information: FOSCAVIR(R) IV injection, foscarnet sodium IV injection. AstraZeneca, Lake Forest, IL, 2005. FDA Label information Foscavir® 02.2012		

FOSCARNET				
CLcr (mL/min/kg)	CMV			
	Inducción		Mantenimiento	
Dosis normal	60 mg/kg c/8h	90 mg/kg c/12h	90 mg/kg c/24h	120 mg/kg c/24h
>1,4	60 mg c/8h	90 mg/kg c/12h	90 mg/kg c/24h	120 mg/kg c/24h
1,0-1,4	45 mg c/8h	70 mg/kg c/12h	70 mg/kg c/24h	90 mg/kg c/24h
0,8-1,0	50 mg c/12h	50 mg/kg c/12h	50 mg/kg c/24h	65 mg/kg c/24h
0,6-0,8	40 mg c/12h	80 mg/kg c/24h	80 mg/kg c/48h	105 mg/kg c/48h
0,5-0,6	60 mg c/24h	60 mg/kg c/24h	60 mg/kg c/48h	80 mg/kg c/48h
0,4-0,5	50 mg c/24h	50 mg/kg c/24h	50 mg/kg c/48h	65 mg/kg c/48h
<0,4	No recomendada su administración			
Product Information: FOSCAVIR(R) IV injection, foscarnet sodium IV injection. AstraZeneca, Lake Forest, IL, 2005. Ficha técnica Foscavir® 05.2009 FDA Label information Foscavir® 02.2012				

FOSFOMICINA IV	
Dosis usual: 1-2 g c/8h. Dosis máxima: 8 g/día	
CLcr > 40 mL/min	Dosis usual
CLcr 20-40	4 g c/12 h
CLcr 10-20	4 g c/24 h
CLcr < 10	4 g c/48 h
Ficha técnica Fosfocina® 4.2003	

FOSFOMICINA PO	
CLcr > 10 mL/min	3 g dosis única
CLcr < 10 o HD	contraindicado
Ficha técnica Monurol® 11.2012	

GABAPENTINA		
Dosis usual: 900-2400 mg/día dividido en 3 dosis		
Máxima dosis diaria: 3600 mg		
Cl cr mL/min	Rango de dosis diaria total (mg/día)	frecuencia
Cl cr > 80 mL/min	900-3600	Dividido en 3 dosis
Cl cr 50-79 mL/min	600-1800	Dividido en 3 dosis
Cl cr 30-49 mL/min	300-900	Dividido en 3 dosis
CLcr 15-29 mL/min	150 ¹ -600	Dosis única
CLcr <15 mL/min	150-300. HD administrar después	Dosis única

¹ Debe administrarse 300 mg a días alternos

Ficha técnica Gabapentina Kern® 06.2013

GANCICLOVIR		
Indicado en infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos		
Dosis usual IV: 5 mg/kg c/12 h 2-3 semanas seguido de 5 mg/kg/día una semana.		
Dosis de mantenimiento: en función de la respuesta se puede mantener la dosis de inducción		
CLcr (mL/min/1,73m ²)	Dosis de inducción IV	Dosis de mantenimiento IV
≥ 70	5 mg/kg c/12 h	5 mg/kg c/24 h
50-69	2,5 mg/kg c/12 h	2,5 mg/kg c/24 h
25-49	2,5 mg/kg c/24 h	1,25 mg/kg c/24 h
10-24	1,25 mg/kg c/24 h	0,625 mg/kg c/24 h
<10	1,25 mg/kg 3 v/semana tras HD	0,625 mg/kg 3 v/semana tras HD

Product Information: CYTOVENE-IV(R) IV injection, ganciclovir sodium IV injection. Roche Laboratories Inc, Nutley, NJ, 2008.

Ficha técnica Cymevene® 02.2013

FDA Label information Cytovene® 01.2006

GEMFIBROZIL	
Dosis usual: 900 mg media hora antes de la cena ó 600 mg media hora antes del desayuno y cena	
	Dosis de inicio
CLcr > 80 mL/min	900-1200 mg
CLcr 30-80	900 mg
CLcr < 30	contraindicado

Ficha técnica Gemfibrozilo Sandoz® 11.2011

KETOROLACO						
Duración máxima del tratamiento total 5 días						
	IV o IM			PO		
	Dosis inicial	Dosis usual	Dosis máxima	Dosis inicial	Dosis usual	Dosis máxima
CLcr > 60 mL/min	30 mg	30 mg c/6h	90 mg/24h	20 mg	10 mg c/4-6h	40 mg c/24h
CLcr 30-60	15 mg (IM.30)	15mg c/6h	60 mg/24h	10 mg	10 mg c/4-6h	40 mg c/24h
CLcr < 30	contraindicado			contraindicado		

Product Information: ketorolac tromethamine IV, IM injection, ketorolac tromethamine IV, IM injection. Bedford Laboratories (TM), Bedford, OH, 2009

Product Information: ketorolac tromethamine oral tablets, ketorolac tromethamine oral tablets. Ethex Corp., St Louis, MO, 2008.

Ficha Técnica Toradol® 11.2013

Ficha técnica **Ketorolaco trometamol Qualigen**® 7.2008

FDA Label information Toradol® 6.2013

LAMIVUDINA		
Dosis usual en hepatitis B (Zeffix®): 100 mg c/ 24 h		
Dosis usual en VIH (Epivir®): 150 mg c/ 12 h		
	Hepatitis B	VIH
CLcr > 50 mL/min	100 mg c/24 h	150 mg c/12 h ó 300 mg c/24 h
CLcr 30-49	100 mg (1 dosis) seguido de 50 mg c/24 h.	150 mg c/24 h
CLcr 15-29	100 mg (1 dosis) seguido de 25 mg c/24 h.	150 mg (1 dosis) seguido de 100 mg c/24 h.
CLcr 5-14	35 mg (1 dosis) seguido de 15 mg c/24 h.	150 mg (1 dosis) seguido de 50 mg c/24 h.
CLcr < 5	35 mg (1 dosis) seguido de 10 mg c/24 h.	50 mg (1 dosis) seguido de 25 mg c/24 h.

Prod Info EPVIR-HBV(R) oral tablets, solution, 2007; Prod Info EPVIR(R) oral tablets, solution, 2008

EPAR- product information Zeffix® 11.2013 y Epivir® 07.2013

FDA Label information Lamivudine Apotex® 12.2013

LEVETIRACETAM	
Dosis de inicio: 500 mg c/12 h	
Dosis usual de mantenimiento: 3000 mg c/24 h	
Cl cr > 80 mL/min/1,73 m ²	500-1500 mg c/12 h
Cl cr 80-50 mL/min	500-1000 mg c/12 h
CLcr 50-30 mL/min	250-750 mg c/12 h
CLcr <30 mL/min	250-500 mg c/12 h
IRT o HD	500-1000 mg c/24 h. Tras HD dosis suplementaria de 250-500 mg

Product Information: KEPPRA(R) IV injection, levetiracetam IV injection. UCB, Inc, Smyrna, GA, 2013.

Product Information: KEPPRA(R) oral tablets, oral solution, levetiracetam oral tablets, oral solution. UCB, Inc. (per FDA), Smyrna, GA, 2013.

EPAR- product information Keppra® 01.2014

FDA Label information Keppra® 07.2013

LEVOFLOXACINO	
Dosis usual IV o PO: 500 mg c/24 h	
En caso de sepsis o neumonía hospitalaria: 500 mg IV c/12 h.	
Máxima dosis diaria: 1200 mg (IV) o 1500 mg (PO)	
Ajustar dosis para buscar AUC/CMI>125	

Rodvold KA, Neuhauser M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Pharmacotherapy. 2001;21:233S-252S

LISINOPRIL	
IAM Dosis inicial: 5 mg/24 h; mantenimiento: 10 mg/24 h	
Fallo cardiaco congestivo Dosis inicial: 5 mg/24 h; mantenimiento: 5-20 mg/24 h; Dosis máxima: 40 mg/24h	
HTA Dosis inicial: 10 mg/24 h; mantenimiento: 20-40 mg/24 h; Dosis máxima: 80 mg/24h	
Cl cr> 31- 80 mL/min	Dosis inicial 5-10 mg/24 h
CLcr 10-30 mL/min	Dosis inicial 2,5-5 mg/24 h
CLcr <10 o HD	Dosis inicial 2,5 mg/24 h. HD administrar después

Product Information: PRINIVIL(R) oral tablets, lisinopril oral tablets. Merck Sharp & Dohme Corp. (per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2013

Ficha técnica Zestril® 06.2013

FDA Label information Prinivil® 02.2013

MEMANTINA	
Dosis inicial: 5 mg 1ª semana; 5 mg c/12 h 2ª semana; 5 mg-10 mg 3ª semana	
Dosis de mantenimiento	
CLcr >30 mL/min	10 mg c/12 h
CLcr 5-29	5 mg c/12 h

Product Information: NAMENDA oral tablets, oral solution, memantine HCl oral tablets, oral solution. Forest Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), St. Louis, MO, 2013

EPAR-product information Ebixa® 9.2013

FDA Label information Namenda® 10.2013

MEROPENEM	
Dosis usual IV: 0,5-1 g c/8 h	
Máxima dosis diaria: 6 g (2 g c/8 h)	
CLcr> 50 mL/min	Posología habitual
CLcr 26-50	Dosis recomendada c/12 h
CLcr 10-25	½ dosis recomendada c/12 h
Clcr < 10	½ dosis recomendada c/24 h. HD administrar después
HF continua ¹	1g c/12 h

Product Information: MERREM(R) intravenous injection, meropenem intravenous injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP (per FDA), Wilmington, DE, 2013

Ficha técnica Meronem® 06.2012

¹Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, et al: Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. Crit Care Med 2000; 28:632-637.

FDA Label information Merrem® 11.2013

METILNALTREXONA				
Pauta habitual: 1 dosis cada 48 h. Si no hay respuesta se puede administrar cada 24 horas				
	<38 kg	38-62 kg	62-114 kg	>114 kg
CLcr > 30 mL/min	0,15 mg/kg c/48 h	8 mg	12 mg	0,15 mg/kg
CLcr 15-30	50% de la dosis			
CLcr <15	contraindicado			

Product Information: RELISTOR(R) subcutaneous injection, methylnaltrexone bromide subcutaneous injection. Salix Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Raleigh, NC, 2014
 EPAR-product information Relistor® 11.13
 FDA Label information Relistor® 9.2014

METOCLOPRAMIDA	
Dosis usual PO: 10-15 mg c/6 h	
Dosis usual IV: 10-20 mg c/6-8 h	
Dosis inicial	Micromedex y FDA
Cl cr <40 mL/min	50% dosis usual
Dosis mantenimiento	Aronoff et al 1999 y ficha técnica
CLcr > 50 mL/min	Dosis usual
CLcr 10-50	75% dosis usual
CLcr <10	50% dosis usual

Product Information: REGLAN(R) oral tablets, metoclopramide oral tablets. Alaven Pharmaceutical LLC, Marietta, GA, 2009

Product Information: METOZOLV ODT orally disintegrating tablets, metoclopramide hydrochloride orally disintegrating tablets. Salix Pharmaceuticals, Inc., Morrisville, NC, 2009.

Product Information: metoclopramide injection, metoclopramide injection. Sicor Pharmaceuticals Inc., Irvine, CA, 2005
 Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al (Eds): Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults, 4th. American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1999.

Ficha técnica Metoclopramida Accord® 1.2012
 FDA Label information Metozolv® 9.2011

MILRINONA	
Dosis choque: 50 mcg/kg; Dosis mantenimiento: 0,375-0,75 mcg/kg/min	
Dosis mantenimiento. Ficha técnica	
Cl cr 50 mL/min/1,73 m ²	0,43 mcg/kg/min
Cl cr 40	0,38 mcg/kg/min
Cl cr 30	0,33 mcg/kg/min
Cl cr 20	0,28 mcg/kg/min
Cl cr 10	0,23 mcg/kg/min
Cl cr 5	0,2 mcg/kg/min
Dosis máxima: 1,13 mg/kg/día.	

Product Information: PRIMACOR(R) intravenous injection, milrinone lactate intravenous injection. Sanofi-Aventis U.S. LLC, Bridgewater, NJ, 2007

Ficha técnica Corotrope® 04.2012
 FDA Label information Milrinone® 04.2002

NORFLOXACINO	
Dosis usual en infecciones urinarias PO: 400 mg c/12 h	
En infecciones recurrentes puede administrarse 400 mg c/12-24 h por 3 meses	
Máxima dosis diaria: 800 mg	
CLcr > 30 mL/min/1,73 m ²	400 mg c/12 h
CLcr <30	400 mg c/24 h

Prod Info Noroxin, 2001

Ficha técnica Norfloxacion Pensa® 01.2012
 FDA Label information Noroxin® 08.2013

OSELTAMIVIR		
Tratamiento gripe 75 mg c/12 h durante 5 días		
Profilaxis gripe 75 mg c/24 h durante 10 días		
	Tratamiento gripe	Profilaxis gripe
Cl cr >60 mL/min	75 mg c/12h	75 mg c/24h
Cl cr >30-60	30 mg c/12h	30 mg c/24 h
CLcr 10-30	30 mg c/24h. HD administrar después	30 mg c/48h. HD administrar después
Cl cr <10	No datos	No datos

EPAR- product information Tamiflu® 03.2013.

PEGINTERFERON ALFA 2A	
CLcr > 30 mL/min	180 mcg c/semana
CLcr < 30 ó HD	135 mcg c/semana

Product Information: PEGASYS(R) subcutaneous injection, peginterferon alfa-2a subcutaneous injection. Genentech USA, Inc. (per manufacturer), South San Francisco, CA, 2014
 EPAR-product information Pegasys® 10.2013
 FDA Label information Pegasys® 9.2014

PEGINTERFERON ALFA 2B Dosis usual: 1,5 mcg/kg/semana	
Dosis de inicio	
CLcr > 50 mL/min	100%
CLcr 30-49	75
CLcr 15-29 ó HD	50
CLcr < 15	No hay datos

Product Information: PegIntron(R) subcutaneous injection powder for solution, peginterferon alfa-2b subcutaneous injection powder for solution. Schering Corporation (per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2011.
 EPAR-product information Pegintron® 11.2013
 FDA Label information Pegintron® 8.2014

PIPERACILINA-TAZOBACTAM Dosis usual IV: 2-4 g c/6-8 h		
Cl mL/min	Neumonía, neutropenia febril con sospecha de infección bacteriana e infecciones graves	Infecciones complicadas tracto urinario, intraabdominales complicadas, piel y tejidos blandos
Cl cr > 40	4 g c/6 h	4 g c/8h
CLcr 20-40	4 g c/8 h	2 g c/6 h
CLcr < 20	2 g c/6 h. HD administrar después 2 g c/8 h. HD administrar después	

Product Information: Pipracil(R), piperacillin sodium. Lederle Labs, Pearl River, NY, 2003.
 Ficha técnica Tazocel® 04.2011

PIRACETAM Dosis carga deterioro mental: 4,8 g/día dividido en 2-3 dosis Dosis mantenimiento deterioro menta: 2,4 g/día dividido en 2-3 dosis Dosis inicio mioclonías corticales: 2-4 g c/8h Dosis máxima mioclonías corticales: 18-24 g/día		
Cl mL/min	dosis	frecuencia
Cl cr > 80	Normal	c/6-12 h
CLcr 50-79	2/3 normal	c/8-12 h
CLcr 30-49	1/3 normal	c/12 h
Cl cr 30-15	1/6 normal	c/24 h
Cl Cr < 15	contraindicado	

Ficha técnica Ciclofalina® 04.2011

PLERIXAFOR Dosis usual 0,24 mg/kg/día durante 2-4 días		
	Dosis inicio	Dosis máxima
CLcr > 50 mL/min	0,24 mg/kg/día	40 mg/día
CLcr 20-50	0,16 mg/kg/día	27 mg/día
CLcr < 20 ó HD	No hay experiencia clínica suficiente para hacer recomendaciones de dosis	

Product Information: MOZOBIL(R) subcutaneous injection, plerixafor subcutaneous injection. Genzyme Corporation, Cambridge, MA, 2008
 EPAR-product information Mozobil® 9.2013
 FDA Label information Mozobil® 12.2014

PRAMIPEXOL		
Dosis inicio parkinson: 0,125 mg c/8 h; hasta 4,5 mg c/24 h		
Dosis mantenimiento parkinson: 0,5-1,5 mg c/8 h		
Dosis inicio síndrome piernas inquietas: 0,125 mg c/24 h. Máximo 0,75 mg c/24 h		
Parkinson	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Cl cr >50 mL/min	0,125 mg c/8 h	0,5-1,5 mg/8 h
Cl cr 30-50 mL/min	0,125 mg c/12 h	0,5-0,75 mg/12 h
Cl cr 15-30 mL/min	0,125 mg c/24h	1,5 mg/24 h
Cl cr <15	No hay datos	
Síndrome de piernas inquietas	0,125 mg/24 h	0,25-0,5 mg/24 h
Cl cr 20-60 mL/min	Hacer los incrementos de las dosis cada 14 días	

Product Information: MIRAPEX(R) oral tablets, pramipexole dihydrochloride oral tablets. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Ridgefield, CT, 2012
 Product Information: MIRAPEX(R) ER(TM) extended-release oral tablets, pramipexole dihydrochloride extended-release oral tablets. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, 2010
 Ficha técnica pramipexol Normon® 10.2013
 FDA Label information Mirapex® 03.2013

PRAVASTATINA		
Dosis usual dosis única por la noche		
	Dosis inicio	Dosis máxima
CLcr > 60 mL/min	10-40 mg	40 mg
CLcr < 60	10 mg	

Product Information: PRAVAHOL(R) oral tablets, pravastatin sodium oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2012.
 Ficha técnica Liplat® 7.2013
 FDA. Label information Pravachol® 10.2012

PREGABALINA			
Cl cr (Cl cr) mL/min	dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima	frecuencia
> 60 mL/min	150	600	2 o 3 veces al día
30-59 mL/min	75	300	2 o 3 veces al día
15-29 mL/min	25-50	150	1 o 2 veces al día
<15 mL/min	25	75	1 vez al día. HD administrar después

Product Information: LYRICA oral capsules, oral solution, pregabalin oral capsules, oral solution. Pfizer, Inc. (Per FDA), New York, NY, 2012
 EPAR- product information Lyrica® 12.2013
 FDA Label information Lyrica® 12.2013

RANITIDINA	
Dosis usual PO: 150 mg c/12 h (máxima dosis diaria recomendada 600 mg)	
Dosis usual IV: 50 mg c/6-8 h (máxima dosis diaria recomendada 400 mg)	
CLcr > 50 mL/min	Dosis usual
CLcr <50	150 mg c/24 h PO 50-75 mg c/24 h IV. HD administrar después

Product Information: ZANTAC(R) oral effervescent tablets, oral syrup, oral tablets, ranitidine hcl oral effervescent tablets, oral syrup, oral tablets. GlaxoSmithKline, Triangle Park, NC, 2009
 Product Information: ZANTAC(R) IM, IV injection, ranitidine hcl IM, IV injection. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2008.
 FDA Label information Ranitidine inyection and tablet® 04.2009

REBOXETINA		
	Dosis inicio	Dosis máxima
CLcr > 60 mL/min	4 mg c/12 h	6 mg c/12 h
CLcr < 60	4 mg c/12 h	

Coulomb F, Ducret F, Laneury J-P, et al: Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency. J Clin Pharmacol 2000; 40:482-487.
 Ficha técnica Norebox® 03.2013

RISPERIDONA PO		
Dosis usual trastorno bipolar: 2-3 mg c/24 h; dosis máxima: 6 mg c/24 h		
Dosis usual esquizofrenia: 3 mg c/12 h; dosis máxima: 12 mg c/24 horas		
Dosis usual IM: 37,5-50 mg c/4 semanas: dosis máxima: 50 mg c/2 semanas		
Cl cr	Dosis inicial	Dosis máxima
<30	0,5 mg/12 h	1,5 mg/12 h
Product Information: RISPERDAL(R) oral tablets, oral solution, risperidone oral tablets, oral solution. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Titusville, NJ, 2012		
Product Information: RISPERDAL(R) M-TAB(R) oral disintegrating tablets, risperidone oral disintegrating tablets. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Titusville, NJ, 2012		
Ficha técnica Risperdal®		
FDA Label information Risperdal® 4.2014		

RISPERIDONA IM	
Dosis usual trastorno bipolar: 2-3 mg c/24 h; dosis máxima: 6 mg c/24 h	
Dosis usual esquizofrenia: 3 mg c/12 h; dosis máxima: 12 mg c/24 horas	
Dosis usual IM: 37,5-50 mg c/4 semanas: dosis máxima: 50 mg c/2 semanas	
Cl cr	Dosis
Ir	0,5 mg/12 h PO 1ª semana 1 mg/12 h PO 2ª semana 25 mg IM c/ 2 semanas + risperidona PO durante 3 semanas
Product Information: RISPERDAL(R) CONSTA(R) intramuscular long-acting injection, risperidone intramuscular long-acting injection. Janssen (per FDA), Titusville, NJ, 2011	
Ficha técnica Risperdal Consta® 11.2013	
FDA Label information Risperdal® 6.2014	

SITAGLIPTINA	
CLcr > 50 mL/min	100 mg c/24 h
CLcr 30-50	50 mg c/24 h
CLcr <30 o HD	25 mg c/24 h
Product Information: JANUVIA(R) oral tablets, sitagliptin oral tablets. Merck Sharp & Dohme Corp. (per FDA), Whitehouse, NJ, 2012.	
EPAR- product information Januvia® 11.2013	
FDA Label information Januvia® 10.2013	

SOTALOL			
¹ Arritmia ventricular. Dosis usual: 80/12 h; máxima: 240-320 mg/12 h		² Arritmia auricular. Dosis usual: 80/12h; máxima: 160 mg/12 h	
CLcr 30-60 mL/min	c/ 24h	CLcr 40-60 mL/min	c/ 24 h
CLcr 10-30	c/36-48 h	CLcr <40	contraindicado
CLcr <10	individualizar		
¹ Product Information: Betapace(R), sotalol HCl. Berlex Laboratories, Wayne, NJ, 2001			
² Product Information: BETAPACE AF(R) oral tablets, sotalol HCl oral tablets. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc (per FDA), Wayne, NJ, 2011			
Ficha técnica.Sotapor® 06.2012			
FDA Label information Betapace® 08.2011			

SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM	
Cada ampolla contiene 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim.	
Comprimidos: 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.	
Comprimidos forte: 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim	
CLcr > 30 mL/min	Dosis usual
CLcr 15-30	½ dosis usual
CLcr < 15	No recomendado
Product Information: BACTRIM(TM) oral tablets oral double strength tablets, sulfamethoxazole trimethoprim oral tablets oral double strength tablets. AR Scientific, Inc. (per FDA), Philadelphia, PA, 2013	
Ficha técnica Septrin® 11.2012	
FDA Label information Septra® 08.2013	

SULPIRIDA	
Dosis usual esquizofrenia IM: 600-800 mg/día	
Dosis usual esquizofrenia PO: 200-400 mg/12 h	
Dosis máxima: 2400 mg/día	
Cl cr 30-60 mL/min	70% dosis usual
CLcr 10-30	50% dosis usual
Cl cr <10	34% dosis usual

Bressolle F, Bres J, & Mourad G: Pharmacokinetics of sulpiride after intravenous administration in patients with impaired renal function. Clin Pharmacokinet 1989; 17:367-373.

Ficha técnica Dogmatil® 02.2013

TADALAFILO		
Cl cr mL/min	Dosis inicial	Dosis máxima
30-80	20 mg c/24 h	40 mg
<30 ó HD	contraindicado	

Product Information: ADCIRCA(TM) oral tablets, tadalafil oral tablets. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 2009

EPAR-product information Adcirca® 9.2013

FDA Label information Adcirca® 4.2014

TELBIVUDINA	
CLcr>60 mL/min	600 mg c/24 h
Cl cr 30-49	600 mg c/48 h ó 400 mg c/24 h
CLcr <30	600 mg c/72 h ó 200 mg c/24 h
IRT o HD	600 mg c/96 h ó 120 mg c/24 h. HD administrar después

Product Information: Tyzeka(R) oral tablets, oral solution, telbivudine oral tablets, oral solution. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, 2011

EPAR- product information Sebivo® 07.2012

FDA Label information Tyzeka® 01.2013

TENOFOVIR	
CLcr>50 mL/min	245 mg c/24 h
CLcr 30-50	245 mg c/48 h
CLcr 10-30	245 mg dos veces a la semana
HD	245 mg c/7 días. HD administrar después

EPAR- product information Viread® 02.2012

TIAPRIDA	
Dosis usual PO/IV/IM: 100-200 mg/8 h	
Dosis usual corea: 300-1000 mg/24 h dividido en 3-5 dosis. Dosis máxima: 1800 mg/día	
Cl cr 30-60	75% dosis usual
CLcr 10-30	50% dosis usual
Cl cr <10	25% dosis usual

Ficha técnica Tiaprizal® 02.2013

TOLTERODINA	
	Dosis usual
CLcr > 30 mL/min	2 mg c/12 h
CLcr < 30	1 mg c/12 h

Product Information: Detrol(R) oral tablets, tolterodine tartrate oral tablets. Pharmacia & Upjohn Co (per FDA), New York, NY, 2012.

Ficha técnica Detrusitol® 5.2009

FDA Label information Detrol® 8.2012

VALGANCICLOVIR		
Cl cr (mL/min)	Dosis de inducción	Dosis mantenimiento
> 60	900 mg c/12 h	900 mg c/24 h
40-59	450 mg c/12 h	450 mg c/24 h
25-39	450 mg c/24 h	450 mg c/48 h
10-24	450 mg c/48 h	450 mg 2 veces semana
<10	No recomendado	

Product Information: VALCYTE(R) oral solution, oral tablets, valganciclovir hydrochloride oral solution, oral tablets. Genentech USA, Inc, South San Francisco, CA, 2010.

Ficha técnica Valcyte® 11.2011

FDA Label information Valcyte® 03.2013

VENLAFAXINA	
Dosis usual: 37,5-150 mg en 2-3 dosis Máxima dosis diaria: 375 mg	
Cl cr 30-70 mL/min	75%
Cl cr < 30 mL/min	50%

Product Information: EFFEXOR(R) oral tablets, venlafaxine hcl oral tablets. Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, PA, 2008.

Product Information: EFFEXOR XR(R) extended-release oral capsules, venlafaxine hydrochloride extended-release oral capsules. Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, PA, 2008

Ficha técnica Vandral® 10.2013

FDA Label information Effexor® 12.2012

ZIDOVUDINA		
Cl cr (mL/min)	Dosis oral	Dosis IV
> 15	200 mg c/8 h o 300 mg c/12 h	1 mg/kg IV c/4-5 h
<15	100 mg c/6-8 h	1 mg/kg IV c/6-8h

Product Information: RETROVIR oral tablets, capsules, syrup, zidovudine oral tablets, capsules, syrup. ViiV Healthcare (per FDA), Research Triangle Park, NC, 2012.

Ficha técnica Retrovir 01.2012

FDA Label information Zidovudine tablets® 12.2010

FDA Label information Retrovir® 05.2012

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO	
>60 mL/min	4 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3 mg
<30	contraindicación

Product Information: ZOMETA(R) IV injection, zoledronic acid IV injection. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 2008.

Ficha técnica ácido zoledrónico® 08.2013

FDA Label information Zometa® 09.2013

ANEXO XII

Evolución de la función renal en base de datos SI-CUN

Analítica de pruebas de función renal

Aclaremientos de creatinina estimados por distintas fórmulas

Prescripción Médica

Paciente: [Redacted] Peso: 91,3 kg Motivo de ingreso: Cierre percutáneo de orejuela
 Respuesta: [Redacted] Talla: 162 cm Enfermedades crónicas: No conocidas.
 Cama: 1686 Edad: 81 años Grupo: A1-

Función renal y medicamentos

Resultados función renal en la asistencia

Fecha	Urea (g/L)	Cr _e (mg/dL)	Salazar Corcoran (mL/min)	CG (mL/min)	Nivel (NKF2003)
27/02/2015	38	1,3	43	49	3
23/02/2015	23	0,9	63	72	2
21/02/2015	23	1	56	64	3
20/02/2015	28	1,1	51	59	3
19/02/2015	28	1,1	52	60	3
16/02/2015	28	1,1	52	60	3
15/02/2015	27	1,1	52	60	3
13/02/2015	31	1,1	52	60	3
12/02/2015	33	1,2	48	55	3

Clasificación del paciente en el estadio correspondiente de función renal

Medicamentos:

- Pantoprazol 40 mg OR a las 8, 20
- Bolix 1 comp OR a las 9, 21
- Efferalgan-(paracetamol) 1000 mg OR a las 0, 8, 16
- Metronidazol-(flagyl) 500 mg OR a las 13
- Levofloxacino 750 mg OR a las 8
- Ultralevua-50 2 caps OR a las 8, 15, 22
- Furosemida-(seguiril) 40 mg OR a las 8
- Aldactone 25 mg OR a las 12
- Vitamina_d3_soluc_oleo 8 gts OR a las 8
- Zofiran-(ondansetron) 4 mg IV cada 6 h, si ne...
- Moviprep 1 env OR Según indicaco...
- FRN Casengicol 1 env OR Pedir 1 sobre
- FRN Lexatin 1,5 mg OR si ansiedad
- Torsemida-(ditolol) 5 mg OR a las 9
- Deca_durabolín 50 mg IM a las 8 Agenda
- Nepro_hp_vainilla 396 kcal SNG a las 9, 14
- Hidonac_10%-(flumil) 1200 mg IV a las 8, 20
- Fludoterapia
- Sodio.cloruro.0.3% 1000 ml PC (80 m/lt) a las 14

Contraindicaciones:

Principio activo	Producto

Ajustes:

Principio activo	Producto
BROMAZEPAM	LEXATIN CAPS 1,5 MG
ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE COMP 25 MG
LEVOFLOXACINA	LEVOFLOXACINO COMP 500 MG

Precauciones:

Principio activo	Producto
DOLECALIFEROL	VITAMINA_D3_SOLUC_OLEO 2000 U/ML 10 ML
FUROSEMIDA	FUROSEMIDA-(SEGUIRIL) COMP 40 MG
NANDROLONA	DECA_DURABOLIN AMP 50 MG
PARACETAMOL	EFFERALGAN-(PARACETAMOL) COMP_EFERY 1 G

Nefrotóxicos:

Principio activo	Producto

Firmado por: Dra. A. Huerta 27/02/2015 13:21 Validado por: C