



UNIVERSIDAD DE CHILE

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Evaluación del uso de medicamentos en pacientes con enfermedad renal

Informe Final de Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar al
título de Químico Farmacéutico

YIPSSIA VARAS MUÑOZ

Patrocinante

Dra. Elena Vega

Directora

Dra. Elena Vega

Co-Directora

QF. Carolina Lobos

Santiago de Chile

2015

DEDICATORIA

Ante todo a Dios por otorgarme una familia maravillosa. Padres, gracias por su amor, sacrificio y apoyo incondicional, mis logros y quien he llegado a ser se los debo a ustedes. Durante toda mi vida me han acompañado en mis triunfos y derrotas, este sueño cumplido es suyo igual, los amo.

A mis hermanos y sobrina, porque seguiremos creciendo y aprendiendo juntos.

A mis papis (abuelos) espero se sientan orgullosos de su nieta. Los amo.

A mi pololo Andrés, quien llegó en el momento justo a apoyarme, alegrarme y acompañarme, eres un gran hombre y lo mejor que me ha pasado este último tiempo. Gracias por tu dedicación en nuestra relación a pesar de la distancia y por pensar que soy la mejor, pues tú lo eres para mí.

Al pilar durante toda mi carrera, Alex sin ti todo hubiese sido el triple de complicado, gracias por tu eterna compañía, nos queda mucho por recorrer. A mi gran amiga Maca, después de tantos llantos juntas, lo logramos. Al Cristóbal, al Diego, Pancho, Andrés y Naty estoy agradecida por tenerlos de amigos.

A mis mejores amigos Felipe y Titi, gracias por entender todas las veces que no pude estar con ustedes por tener que estudiar, siempre me apoyaron y dieron fuerzas para seguir. A mis amigos Leandro, Roberto e Israel, son los mejores.

A “Los de siempre”, a la Katy, Jovi y Roberto y a mis padrinos, los quiero. Por último gracias al Bamby, mi regalón, te amo.

AGRADECIMIENTOS

Al departamento de Tecnología Farmacéutica por brindarme la oportunidad de trabajar en tan linda actividad como es la clínica. En especial a la profesora Elena, quien me guió y acompañó durante todo el proceso, gracias por su confianza cuando más lo necesité

A Carolina por enseñarme y acompañarme a diario en el internado, fue un aprendizaje tremendo.

Al Servicio de Nefrología del HCUCH, me enseñaron el trabajo en equipo y la dedicación que ponen a diario. Gracias a Iván, Carlos, Tiberio, Norberto y Úrsula porque desde un principio me recibieron con los brazos abiertos y a pesar de molestarlos constantemente, siempre tuvieron la mejor disposición.

A las niñas del 6to piso, fueron meses apoyándonos todos los días. Me alegraban todas las mañanas, me llevo grandes recuerdos.

Agradezco a todos los profesores que participaron en mi proceso académico. En especial a la profesora Tatiana por ser la primera en confiar en mis capacidades. A las profesoras Nella, Edda y Olosmira, y al profesor Javier, siempre me apoyaron y dieron palabras de aliento.

Por último, a la Universidad de Chile, una gran escuela con tremendos profesores.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
TABLA DE CONTENIDOS	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	XI
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
METODOLOGÍA	7
Tipo de estudio	7
Diseño del estudio.....	7
1.- Revisión literatura científica	8
2.- Selección de pacientes.....	9

3.- Recolección de datos	10
4.- Análisis de datos.....	11
5.- Confección de sugerencias para el correcto ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal	13
RESULTADOS.....	14
1. Revisión literatura científica	14
2. Caracterización sociodemográfica y mórbida	16
3. Análisis de los datos farmacocinéticos y fisicoquímicos.....	20
a) Absorción y distribución	23
Medicamentos antiácidos, quelantes de fósforo y antiulcerosos .	23
Toxinas urémicas	25
Edema.....	26
b) Metabolismo.....	26
c) Excreción.....	26
4. Análisis de las prescripciones de medicamentos que necesitan ajuste de dosis.....	27
Diálisis.....	31
5. Sugerencias para el correcto ajuste de dosis en pacientes con patologías renales.....	34

DISCUSIÓN 36

CONCLUSIÓN 44

REFERENCIAS..... 46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Modificaciones farmacocinéticas producidas en la enfermedad renal. Revisión de la literatura científica.....	15
Tabla 2: Factores a considerar que pueden modificar la farmacocinética en los pacientes con enfermedad renal.....	16
Tabla 3: Caracterización sociodemográfica y mórbida de los pacientes estudiados (n=45).....	18
Tabla 4: Caracterización de los medicamentos prescritos usados por los pacientes estudiados antes y durante la hospitalización (n=275; n=538, respectivamente).....	20
Tabla 5: Características fisicoquímicas de los fármacos consumidos durante la hospitalización (n=112).....	21
Tabla 6: Distribución de medicamentos prescritos según grupo terapéutico con ajuste de dosis inapropiado (n=152).....	30
Tabla 7: Características fisicoquímicas de los medicamentos que influyen en la capacidad para dializarse.....	31
Tabla 8: Fármacos que necesitan suplemento de dosis post diálisis (n=25).....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Etapas del estudio.....	7
Figura 2: Selección de los artículos sobre factores farmacocinéticos y características fisicoquímicas que determinan el ajuste de dosis de fármacos.....	14
Figura 3: Distribución de fármacos antiácidos, quelantes de fósforo y/o antiulcerosos antes y durante la hospitalización (n=41; n=79, respectivamente).....	24
Figura 4: Distribución de toxinas urémicas en los pacientes en estudio (n=45).....	25
Figura 5: Distribución de prescripciones según grupo terapéuticos que necesitan ajuste de dosis por función renal (n=152).....	27
Figura 6: Distribución según necesidad de ajuste de dosis (n=152).....	28

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal (ER) pueden presentar alteraciones farmacocinéticas que junto con las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos, afectan la seguridad y/o eficacia del tratamiento farmacológico.

Con el objetivo de evaluar los tratamientos farmacológicos de los pacientes con ER e identificar la presencia de los factores farmacocinéticos descritos en la literatura y las características fisicoquímicas del fármaco que determinan el ajuste de dosis, se realizó un estudio observacional prospectivo en el Servicio de Nefrología (SN) de un hospital universitario de alta complejidad, en pacientes hospitalizados, entre junio y noviembre del año 2014.

El seguimiento farmacológico de los pacientes se realizó de lunes a viernes, a través de rondas médicas diarias, complementando la información con la ficha electrónica TiCares®. Para la evaluación de los medicamentos utilizados por los pacientes con ER y la identificación de los factores farmacocinéticos descritos en la literatura y fisicoquímicos se realizó una revisión de la literatura científica. El ajuste de dosis de los fármacos fue basado en literatura científica. Se propusieron recomendaciones para el manejo de fármacos utilizados por pacientes con ER.

Durante el período de estudio, 45 pacientes cumplieron los criterios de selección, 62,2% eran hombres, con una edad promedio de $56,7 \pm 14$. De los cuales, el

96,6% consumió algún medicamento que varía el pH gástrico durante la hospitalización, siendo el promedio de consumo de $1,8 \pm 1$ [0 – 5] por paciente. El 97,8% tenía al menos una toxina urémica elevada.

El 93,3% de los pacientes presentaban una VGF menor a 60 mL/min, siendo necesario el ajuste de dosis en el 30,2% de los medicamentos. Los antimicrobianos (34,9%), analgésicos (20,4%) y antihipertensivos (11,2%) fueron los grupos terapéuticos que, con mayor frecuencia, requirieron ajuste de dosis. El ajuste de dosis fue inapropiado en 4 de cada 10 medicamentos.

En el 97,6% de los medicamentos que necesitaban dosis suplementaria post – diálisis, no fue indicada la dosis adicional.

Entre las sugerencias elaboradas destaca el seguimiento clínico del paciente, la evaluación periódica de la función renal y toxinas urémicas mediante exámenes de laboratorio y la prescripción cautelosa de medicamentos.

Los resultados demuestran que, a pesar de la evidencia disponible, la frecuencia de prescripciones inadecuadas en los pacientes con enfermedad renal, y la escasa monitorización clínica del paciente continúa ocurriendo.

ABSTRACT

Patients with kidney disease may have altered pharmacokinetics and together with physicochemical properties of drugs, affect the safety and/or efficacy of drug therapy.

In order to valuating drug treatments for patients with kidney disease and identify pharmacokinetic factors described in the literature and physicochemical characteristics that determine drug dosage adjustment, a prospective observational study was conducted in the Nephrology Department of a high complexity university hospital, between June and November 2014.

Patients' drug therapy was monitored from Monday to Friday through daily medical rounds, supplementing the information with the electronic record TiCares®. For the evaluation of drugs used by patients with kidney disease and identification of pharmacokinetic factor described in the literature and physicochemical a review of the scientific literature was performed. Adjustment of drugs doses was based, also on scientific literature. Recommendations for the management of drugs used by patients with kidney disease were proposed.

During the study period, 45 patients met the selection criteria, of it 62.2% were male, with a mean age of Of 56.7 ± 14 years. Of these, 96.6% used any medication that varies gastric pH during hospitalization, with an average

consumption of 1.8 ± 1 [0-5] per patient. The 97.8% had, at least, one high level of any uremic toxin.

The 93.3% of patients had a glomerular filtration rate <60 mL/min and in 30.2% of drugs a dose adjustment was necessary. Antimicrobials (34.9%), analgesics (20.4%) and antihypertensive (11.2%) were the therapeutic groups that most frequently required doses adjustment. We found that in 4 out of 10 prescribed drugs, the dose adjustment was inappropriate.

In 97.6% of the drugs they need supplemental dose post - dialysis was not indicated additional dose.

These results show that, although there is available evidence, inadequate prescriptions are frequent in patients with kidney disease, and poor clinical monitoring of the patient continues.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), ha sido reconocida durante los últimos años como un problema de salud pública global, por su carácter epidémico y las complicaciones devastadoras que produce ^[1,2].

La prevalencia de la ERC se estima entre el 8-16% en todo el mundo ^[3]. En Chile, los indicadores epidemiológicos señalan una prevalencia en la población general de 2,7% ^[4].

La ERC se define como anomalías de la estructura o función del riñón con implicaciones para la salud, expresada por una Velocidad de Filtrado Glomerular (VFG) menor a 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal (albuminuria, hematuria, alteraciones histológicas o pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses ^[5,6]. La pérdida gradual y progresiva de la VFG a lo largo de un tiempo variable, lleva a un deterioro de la función depurativa del riñón, manejo de volumen y endocrino, entre otras ^[7].

La manifestación más avanzada de la ERC es cuando el paciente se enfrenta a la necesidad de terapia de sustitución renal (diálisis crónica) o al trasplante renal ^[8]. De acuerdo a lo establecido en la Encuesta de Hemodiálisis Crónica en Chile, existe un incremento del número de pacientes en hemodiálisis (HD) de 12,7 pacientes por millón de personas (PMP) en 1980 a 1.001,0 PMP al 2012 ^[9].

La Sociedad Internacional de Nefrología y la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que la ERC es la consecuencia de los resultados deficientes en el manejo de la diabetes y de algunas enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial (HTA) ^[8], estas últimas reconocidas como las principales causas de ERC en todos los países desarrollados y en desarrollo ^[3].

Los pacientes con enfermedad renal son hospitalizados con mayor frecuencia que aquellos que no la padecen ^[10], adicionando que en un 7% de los pacientes hospitalizados y en un 28-35% de los ingresados a cuidados intensivos ocurre una insuficiencia renal aguda (IRA) ^[11].

La IRA es definida como una disminución brusca en la VFG con acúmulo de productos nitrogenados e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica, aumentando la mortalidad hospitalaria, entre otros eventos adversos ^[11].

La disminución de la VFG se asocia con alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de muchos fármacos, lo que conduce a un mayor riesgo de efectos tóxicos si la dosis no se ajusta apropiadamente ^[12]. Sin embargo, la importancia de ajustar la dosis en pacientes con ERC a menudo se subestima ^[13].

Muchos medicamentos y sus metabolitos son depurados vía renal; por lo tanto, una función renal adecuada es importante para evitar la toxicidad y maximizar la eficacia terapéutica ^[13].

La elección de la posología de un fármaco exige el análisis meticuloso de las circunstancias especiales que pueden concurrir en el paciente y de los 4 procesos farmacocinéticos: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Si bien todas ellas pueden ser relevantes, aquellas que afectan de forma preferente la eliminación de los medicamentos son las que adquieren especial importancia debido a que su repercusión es sustancialmente notable [13 - 15].

La complejidad de la prescripción de medicamentos en esta población de pacientes aumenta a medida que la enfermedad renal empeora [16]. Por lo anterior, los problemas relacionados con los medicamentos son comunes en los pacientes con ERC y en aquellos sometidos a HD, los cuales tienen un mayor riesgo debido a la necesidad de regímenes terapéuticos complejos requiriendo monitoreo y ajuste de dosis frecuentes [13].

En los pacientes con ERC, entre 29 y 74% de las prescripciones de medicamentos que requieren ajuste de dosis, no se ajusta apropiadamente [17]. Asimismo, Falconier y cols. mostraron en su estudio que el 67% de los medicamentos no se ajustaron a la función renal de los pacientes con ERC [18]. Otro estudio realizado por Decloedt y cols. evidenció que el 19% de las prescripciones necesitaban ajuste de dosis, y sólo el 32% de estas fueron realizadas correctamente, adicionalmente sólo en el 12% de los pacientes se realizó un correcto ajuste de dosis en todos los medicamentos prescritos [17].

Un estudio realizado por Waleed y cols. determinó que el 73,6% de medicamentos que son nefrotóxicos, excretados o metabolizados por el riñón en pacientes hospitalizados con ERC, no fueron apropiadamente ajustados. Por lo tanto, como consecuencia de una prescripción inadecuada de la dosis de los medicamentos, existe un riesgo de resultados adversos en estos pacientes ^[15].

Otros estudios han demostrado que el inadecuado ajuste de dosis variaba entre 19 y 67%, dependiendo de la metodología del estudio (por ejemplo, las fórmulas utilizadas para estimar la función renal, recomendaciones para el ajuste de dosis de medicamentos consideradas), así como los hábitos de prescripción y los recursos disponibles en diversos establecimientos de salud ^[18-21].

A la fecha existen más de 40 fórmulas para estimar la VFG, sin embargo, la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ha sido ampliamente reconocida en proporcionar estimaciones más precisas. Aunque *Cockcroft-Gault* (CG) se ha utilizado clásicamente en el ajuste de dosis de fármacos, esta ecuación debería desaconsejarse, ya que no ha sido reformulada para valores de creatinina obtenidos por los procedimientos actuales, por lo tanto, se vuelve imprescindible la participación del Químico Farmacéutico (QF) para gestionar el adecuado ajuste de dosis ^[5, 22-24].

La atención al paciente con enfermedad renal (ER) es necesaria optimizarla a través de programas de coordinación y de cuidados que requieren la participación de equipos multidisciplinarios (médicos, enfermeras, Farmacéuticos Clínicos

(FC) y nutricionistas), y como parte de esta estrategia los servicios de farmacia clínica han reportado un impacto positivo [25,26].

Las intervenciones de los FC llevadas a cabo en diversos estudios sobre pacientes con enfermedad renal, reportaron una tasa de aceptación de sus recomendaciones en un promedio del 79%, siendo los problemas más comunes reportados la dosificación incorrecta [26]. A través de la atención farmacéutica, el FC busca optimizar los resultados del tratamiento en los pacientes, esencial para el uso eficaz, racional y seguro de medicamentos [27].

Actualmente, en Chile no se encontraron estudios publicados referentes al ajuste de dosis en pacientes con ERC y que evalúen sus características clínicas al momento de prescribir la terapia farmacológica, lo que plantea la necesidad de profundizar en esta materia.

El Servicio de Nefrología (SN) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH), tiene una trayectoria de 50 años dentro de la institución, siendo los primeros en la creación de una central para diálisis crónica, trasplante renal con donante vivo y unidad de atención nefrológica intermedia. De esta forma, este servicio resulta un lugar propicio para realizar el primer estudio que evalúe los tratamientos farmacológicos de los pacientes con patologías renales identificando los principales factores farmacocinéticos y las características fisicoquímicas de los medicamentos que determinan su ajuste de dosis, confeccionando sugerencias para contribuir a mejorar la calidad de la atención.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el uso de medicamentos según los factores farmacocinéticos descritos en la literatura y las características fisicoquímicas de los fármacos que determinan el ajuste de dosis en pacientes con ER en el SN en un hospital universitario de alta complejidad.

Objetivos específicos

- 1.- Caracterizar sociodemográfica y mórbidamente a los pacientes en estudio.
- 2.- Analizar los factores farmacocinéticos descritos en la literatura y características fisicoquímicas de los medicamentos utilizados en un SN.
- 3.- Determinar, identificar la frecuencia de uso y caracterizar los medicamentos que necesitan ajuste de dosis.
- 4.- Sugerir pautas para el ajuste de dosis en pacientes con ER en este servicio.

METODOLOGÍA

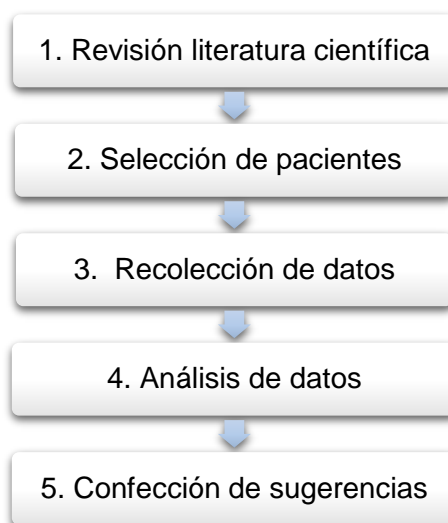
Tipo de estudio

Estudio prospectivo descriptivo de tipo observacional, que consistió en la evaluación de los tratamientos farmacológicos en pacientes con ER hospitalizados en un SN, en el período entre junio y noviembre del 2014, identificando los factores farmacocinéticos descritos en la literatura y características fisicoquímicas que determinan el ajuste de dosis de fármacos,.

Diseño del estudio

El estudio se compone de 5 etapas, representadas en la Figura 1.

Figura 1: Etapas del estudio



1.- Revisión literatura científica

En las bases de datos Pubmed, Scopus y EBSCO, se efectuó una revisión crítica de la literatura, sin restricción de fechas, de estudios y/o artículos científicos, en inglés o español, sobre identificación de los factores farmacocinéticos y características fisicoquímicas que determinan con mayor relevancia el ajuste de dosis de medicamentos usados en pacientes con patologías renales.

La búsqueda se realizó utilizando como descriptores los siguientes términos: *kidney disease, pharmacokinetics, drug dosing*.

En esta revisión fueron incluidos los estudios que cumplieran los siguientes criterios: a) Especificar los cambios farmacocinéticos de los pacientes y/o características fisicoquímicas de los fármacos en patologías renales, siendo excluidos estudios realizados en pacientes críticos; b) Considerar como población objeto de estudio a pacientes adultos, excluyendo embarazadas.

No se incluyeron los estudios centrados sólo en un fármaco (por ejemplo, digoxina, vancomicina), tampoco los realizados en modelos farmacocinéticos, estudios que compararan fórmulas para estimar el filtrado glomerular y terapias de reemplazo renal.

Cuando no se encontró evidencia científica concreta de alguno de los factores farmacocinéticos descritos en la literatura o las características fisicoquímicas de los fármacos, no fue evaluado aquel parámetro.

Para el posterior análisis de los parámetros farmacocinéticos y fisicoquímicos de los fármacos utilizados por los pacientes en estudio se recopilaron las características de cada medicamento consultando fuentes de información terciaria [28-30].

2.- Selección de pacientes

a) Criterios de selección

i.- Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años hospitalizados en el SN de un hospital universitario de alta complejidad.
- Pacientes con al menos una patología renal, con medicación prescrita, excluyendo medicamentos de uso tópico.
- Consentimiento informado firmado por el paciente o su representante legal.

ii.- Criterios de exclusión

- Pacientes dependiente cognitiva y/o funcionalmente sin cuidador responsable.
- Embarazadas.
- Pacientes que permanezcan hospitalizados menos de 48 horas en el SN.

b) Comité de Ética

El proyecto, el consentimiento informado (Anexo I), la ficha de recolección de datos (Anexo II) y la entrevista al paciente (Anexo III) se aprobaron por el Comité de Evaluación Ético-Científico del HCUCH.

3.- Recolección de datos

a) Reclutamiento de pacientes

i.- Protocolo reclutamiento de pacientes

Al ingresar los pacientes al SN, se revisaban los criterios de inclusión siendo preseleccionados si los cumplían e invitados a participar en el estudio.

Los pacientes y cuidadores que tuvieron la disposición de participar, ingresaron al estudio aceptando y firmando el consentimiento informado (CI).

ii.- Entrevista al paciente o cuidador

Posterior a la firma del CI, a los pacientes o al representante legal, se les realizó una entrevista para recopilar la información referente a los medicamentos utilizados habitualmente, tanto los prescritos por un profesional médico, como los auto-medicados.

Para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico la escala de valoración utilizada fue el Test Morisky-Green-Levine ^[31] (Anexo III).

b) Recolección de información

A los pacientes ingresados en el estudio se les registró la terapia farmacológica durante todo el periodo de hospitalización.

La ficha de recolección de datos utilizada estaba compuesta por dos partes, la primera referida a la obtención de información necesaria sobre antecedentes médicos y prescripción de medicamentos durante la hospitalización, y la segunda referente a la información obtenida durante la entrevista al paciente.

La validación de la ficha de recolección de datos se realizó aplicándola a pacientes que no estuvieran incorporados dentro de la muestra en estudio. Una vez lograda la concordancia entre las respuestas y el objetivo de cada pregunta, la ficha de recolección se consideró validada.

La recopilación de la información se realizó periódicamente a través de las reuniones de ingreso y visitas médicas del SN, y se completó con la ficha electrónica TiCares®.

4.- Análisis de datos

El análisis de datos se realizó empleando una base de datos confeccionada en Microsoft Excel®. La información obtenida fue codificada numéricamente. El análisis estadístico de tipo descriptivo (media, desviación estándar, porcentaje, rango) se efectuó utilizando este mismo programa.

Todos los exámenes de laboratorio fueron registrados y se consideraron adecuados según los rangos informados por éste. La VFG de cada paciente se estimó según los exámenes de laboratorio por la ecuación MDRD-4.

Para evaluar si las dosis prescritas durante la hospitalización se encontraban en el intervalo apropiado según la función renal del paciente, se consultaron diferentes fuentes de información ^[32-34] (Anexo IV) y/o la ficha técnica del medicamento. El análisis fue realizado en dos aristas, por un lado se evaluó la correcta prescripción de la dosis según la VFG del paciente y por otro la necesidad de suplementar dosis post-diálisis en pacientes sometidos a esta.

El ajuste de dosis del fármaco se consideró “incorrecto” cuando lo prescrito difería de la literatura, tanto dosis subterapéuticas como supraterapéuticas. Durante el desarrollo del presente estudio se utilizó como sinónimos de “incorrecto” las terminologías “inapropiado” e “inadecuado”. En el caso de los pacientes sometidos a diálisis, el análisis correspondió a la necesidad de dosis suplementaria después de esta según literatura.

Para el análisis farmacocinético y fisicoquímico no fueron incluidas las formas farmacéuticas tópicas. Además las insulinas se excluyeron debido al complejo ajuste en el contexto de una hospitalización (cambios en la ingesta calórica, modificaciones en la medicación o estado clínico del paciente, entre otros), estas fueron consideradas sólo para la caracterización farmacoterapéutica.

5.- Confección de sugerencias para el correcto ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal

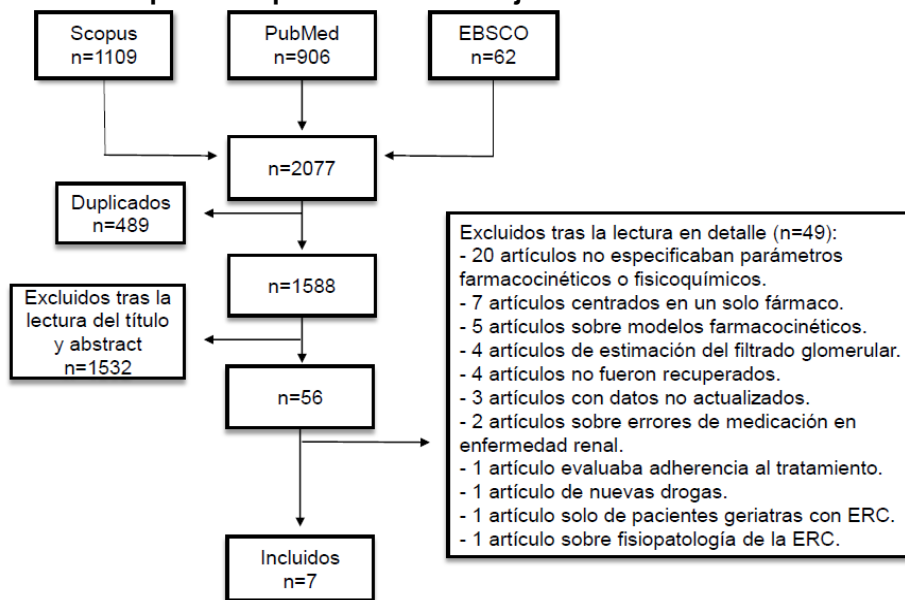
Con los resultados originados en el análisis de datos, se confeccionaron sugerencias para el correcto ajuste de dosis en pacientes con ER. En la elaboración de estas se enfatizaron las características clínicas de los pacientes, además de los medicamentos más usados en el SN, considerando aquellos que presentaron ajustes de dosis inapropiadas.

RESULTADOS

1. Revisión literatura científica

Durante la búsqueda de literatura científica se encontraron un total de 2077 estudios, de los cuales se descartaron 489 duplicados, es decir, aquellos repetidos en las bases de datos, y 1532 por título y *abstract*, ya que no cumplieron los criterios de inclusión. Se aceptaron 7 publicaciones que incluyen un análisis sobre los factores farmacocinéticos y las características fisicoquímicas de los medicamentos en pacientes con ER. Los resultados de la búsqueda se detallan en la figura 2, y la información extraída se presenta en la tabla 1.

Figura 2: Selección de los artículos sobre factores farmacocinéticos y características fisicoquímicas que determinan el ajuste de dosis de fármacos



ERC: Enfermedad renal crónica

Tabla 1: Modificaciones farmacocinéticas producidas en la enfermedad renal. Revisión de la literatura científica

Características farmacocinéticas	Modificaciones en la enfermedad renal	Referencias
Absorción	<p>Disminuida.</p> <p>Múltiples factores pueden contribuir a la disminución en la absorción de drogas orales, disminuyendo la Bd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones en la función GI (Ej: gastroparesia) disminuyen la motilidad intestinal. - Vómitos y/o diarrea inducidos por uremia reducen la cantidad de fármaco absorbido. - Tracto GI edematoso. - Aumento del pH gástrico debido a la administración concomitante de fármacos; quelantes de fósforo, antagonistas receptores H2, inhibidores bomba de protones, antiácidos o formación de amoníaco en el intestino, reducen la disolución e ionización de medicamentos que se absorben en un medio ácido. - Formación de complejos entre quelantes (sales de calcio y magnesio, hidróxido de aluminio, poliestirenos de sodio y de hierro) y ciertos medicamentos, resultando en compuestos insolubles. 	13,35-40.
Distribución	<p>Alterada.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Afectada por el balance de líquidos. Fluidos extracelulares pueden verse aumentados, como en edema o ascitis, incrementándose el Vd de fármacos hidrofílicos, disminuyendo su concentración plasmática. En caso contrario, cuando existe depleción de volumen, el Vd se ve disminuido. Cambios mayores se ven en compuestos hidrófilos o aquellos con bajo Vd (menor a 0,7 L/kg). -Moléculas urémicas y otros desechos orgánicos tienen la capacidad de unirse a las proteínas plasmáticas, desplazando los fármacos de su unión a éstas, resultando en aumento del fármaco libre. -Fármacos ácidos más afectados por unirse a la albúmina, la cual se reduce a menudo en pacientes urémicos, aumentando el fármaco libre. Medicamentos alcalinos, se unen a proteínas plasmáticas ácidas (Ej: glicoproteína-α), aumentada en enfermedad renal por ser de fase aguda, reduciendo el fármaco libre. 	13,35-40.
Metabolismo	<p>Alterado.</p> <p>La acumulación de toxinas urémicas regula negativamente la expresión del sistema enzimático citocromo P450, aumentando el riesgo de toxicidad del fármaco.</p> <p>Fase I (reacciones de hidrólisis, reducción) y fase II (reacciones de acetilación, glucoronidación, sulfatación, metilación) se ven desaceleradas, aumentando concentraciones séricas del fármaco.</p> <p>Actualmente sin estrategia cuantitativa. Aún en estudio.</p>	13,35-40.
Eliminación	<p>Disminuida.</p> <p>-La VFG está estrechamente relacionada con la patología y la capacidad funcional del riñón. Para la dosificación de fármacos en pacientes con ERC, la VFG es útil para determinar los ajustes de dosis según función renal.</p>	13,35-40.

Bd: Biodisponibilidad; GI: Gastrointestinal; Vd: Volumen de distribución; ERC: Enfermedad renal crónica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular.

La tabla 2 presenta de manera concisa lo extraído en la tabla 1, presentando los principales factores que pueden alterar la farmacocinética de los pacientes.

Tabla 2: Factores a considerar que pueden modificar la farmacocinética en los pacientes con enfermedad renal

Farmacocinética	Factores a considerar
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> -Alteración de la función gastrointestinal -Presencia de uremia -Fármacos quelantes de fósforo, antagonistas receptores de H2, inhibidores bomba de protones y antiácidos.
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> -Edema o ascitis -Presencia de uremia
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> -Presencia de uremia
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> -Estimar velocidad de filtrado glomerular

2. Caracterización sociodemográfica y mórbida

En el periodo comprendido entre junio y noviembre del 2014, se reclutaron 47 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos por estar hospitalizados menos de 48 horas en el SN.

De los 45 pacientes, el 62,2% correspondieron a hombres. La edad promedio fue de $56,7 \pm 14,2$ años [22 – 80]. De la muestra, el 96,6% pacientes presentaron al menos una enfermedad crónica, y el 66,7% más de una enfermedad crónica. El promedio de comorbilidades por pacientes fue de 4,2

$\pm 1,9$ [1 – 9], siendo las más frecuentes HTA, ERC y anemia en un 84,4%, 77,8% y 48,9% de los pacientes, respectivamente (tabla 3).

El motivo de ingreso más frecuente de los pacientes al SN fue para estudio de la enfermedad renal en un 33,3%, seguido por disfunción de la Fístula Artero-Venosa (FAV), catéter o prótesis en un 15,6%, y para instalación de FAV, catéter o prótesis en un 11,1%, como se muestra en la tabla 3.

De los pacientes incluidos en el estudio 77,8% tenían ERC, siendo el 28% causada por alguna enfermedad autoinmune. El 82,9% se encontraba en diálisis, de los cuales el 65,5% en hemodiálisis y 34,5% en peritoneodiálisis (tabla 3).

Tabla 3: Caracterización sociodemográfica y mórbida de los pacientes estudiados (n=45)

Características	N (%)	Pacientes	N (%)
Sexo		Con ERC	35 (77,8)
Hombre	28 (62,2)	Con IRA ^(e)	7 (15,6)
Mujer	17 (38,8)	Otros ^(k)	3 (6,6)
Edad promedio (años) ± DE ^(a)	56,7±14,2	ERC (n=35)	
Días promedio Hospitalización ± DE	13±14,5	Etapa I	0 (0)
Previsión		Etapa II	0 (0)
ISAPRE	22 (48,9)	Etapa III	2 (5,7)
Convenio Hospital San José	11(24,4)	Etapa IV	1 (2,9)
FONASA	9 (20,0)	Etapa V	30 (85,7)
No se registra	3 (6,7)	Trasplantado	2 (5,7)
Comorbilidades		Causa ERC (n=35)	
Promedio patología/paciente ± DE	4,2±1,9	Autoinmune	10 (28)
Hipertensión arterial	38 (84,4)	No precisada	6 (17,1)
ERC ^(b)	35 (77,8)	DM 2	4 (11,4)
Anemia	22 (48,9)	Nefrolitiasis	1 (2,9)
DM 2 ^(c)	18 (40,0)	No se registra	14 (40)
Accidente vascular encefálico	6 (13,3)	Diálisis (n=35)	
Hiperparatiroidismo	7 (15,6)	Sí	29 (82,9)
Hábitos		No	6 (17,1)
Alcohol		Tipo diálisis (n=29)	
Sí	12 (26,7)	HD ^(f)	19 (65,5)
No	30 (66,7)	PD ^(g)	10 (34,5)
Suspendió	3 (6,7)	Tiempo en diálisis (n=29)	
Tabaco		<1mes	7 (24,1)
Sí	4 (8,9)	1mes-1año	2 (6,9)
No	32 (71,1)	1-2 años	5 (17,2)
Suspendió	9 (20)	2-5 años	4 (13,8)
Motivo ingreso		5-10 años	5 (17,2)
Estudio enfermedad renal	15 (33,3)	>10 años	3 (10,3)
Disfunción FAV ^(d) /catéter/prótesis	7 (15,6)	No se registra	3 (10,3)
Instalación FAV/catéter/prótesis	5 (11,1)	Días de diálisis (n=29)	
Paratiroidectomía	3 (6,7)	L-M-V ^(h)	14 (48,3)
Sd. Febril	3 (6,7)	M-J-S ⁽ⁱ⁾	5 (17,2)
Infección FAV/prótesis/peritoneo	3 (6,7)	Diario (PD)	10 (34,5)
Otros ^(j)	9 (26,7)		

(a) DE: Desviación estándar (b) ERC: Enfermedad renal crónica (c) DM2: Diabetes Mellitus tipo 2 (d) FAV: Fístula artero-venosa (e) IRA: Insuficiencia renal aguda (f) HD: Hemodiálisis (g) PD: Peritoneodiálisis (h) L-M-V: Lunes-Miércoles-Viernes (i) M-J-S: Martes-Jueves-Sábado (j) Otros: Síndrome nefrótico, trombosis de acceso vascular, ERC descompensada, infección tracto urinario, infección del muñón, sepsis severa, neumonía (k) Otros: Infección tracto urinario.

Al revisar la anamnesis farmacológica de la ficha de ingreso al hospital, se registraron 275 prescripciones, las cuales se indican en la tabla 4. El promedio de medicamentos usados antes de la hospitalización, por paciente, fue de $6,1 \pm 3,2$ [0 – 14], y los grupos terapéuticos más usados fueron antihipertensivos (24,2%), los antianémicos (10,9%) y los quelantes/suplementos de calcio (7,6%). Los medicamentos más frecuentemente prescritos fueron carvedilol, carbonato de calcio, ácido fólico y atorvastatina en un 5,8% (16), 5,8% (16), 5,5% (15) y 5,5% (15), respectivamente.

Durante la hospitalización, a los 45 pacientes se les prescribieron 538 medicamentos (tabla 4). El promedio de medicamentos prescritos por paciente fue de $12,0 \pm 5,5$ [4 – 30], entre los cuales los más frecuentes correspondían a los grupos terapéuticos antimicrobianos (15,0%), antihipertensivos (13,2%), quelantes/suplementos de calcio (6,9%) y antianémicos (6,9%). Los medicamentos más frecuentemente prescritos correspondían a paracetamol, omeprazol y carbonato de calcio en un 6,1% (33), 4,8% (26) y 4,6% (25), respectivamente.

En promedio, los pacientes permanecieron hospitalizados en el SN $13 \pm 14,5$ días [2 – 81] (tabla 3).

El 68,9% de los pacientes resultaron adherentes a su terapia farmacológica según el test de Morisky-Green-Levine. En cuanto a la automedicación, 15,6%

de los pacientes indicaron tomar al menos un medicamento sin indicación médica.

Tabla 4: Caracterización de los medicamentos prescritos usados por los pacientes estudiados antes y durante la hospitalización (n=275; n=538, respectivamente)

Medicamentos usados antes de la hospitalización	N (%) 275	Medicamentos prescritos durante la hospitalización	N (%) 538
Promedio		Promedio	
Medicamento/paciente ± DE ^(a)	6,1±3,2	Medicamento/paciente ± DE	12,0±5,5
Antihipertensivos	67 (24,4)	Antimicrobianos	81 (15,0)
Antianémicos	30 (10,9)	Antihipertensivos	71 (13,2)
Quelantes/suplementos calcio	21 (7,6)	Quelantes/suplementos calcio	37 (6,9)
Antiulcerosos	17 (6,2)	Antianémicos	37 (6,9)
Diuréticos	16 (5,8)	Analgésicos	36 (6,7)
Hipolipemiantes	16 (5,8)	Antiulcerosos	30 (5,6)
Hipoglucemiantes	15 (5,5)	Diuréticos	28 (5,2)
Antiagregantes	14 (5,1)	Hipoglucemiantes	23 (4,3)
Otros ^(b)	79 (28,7)	Otros ^(c)	195 (36,2)

(a) DE: Desviación estándar (b) Otros: Inmunosupresores, suplementos vitamínicos, hormonas, ansiolíticos, anticonvulsivantes, anticoagulantes, antigotosos, hipnóticos, antiinfecciosos, laxantes, antianginosos. (c) Otros: Hipolipemiantes, inmunosupresores, ansiolíticos, anticoagulantes, suplementos vitamínicos, laxantes, antiagregantes, hormonas, anticonvulsivantes, broncodilatadores, antigotosos.

3. Análisis de los datos farmacocinéticos y fisicoquímicos

Durante la hospitalización se prescribieron 120 principios activos. De ellos, 5 correspondían a tópicos y 3 eran insulinas.

Las características fisicoquímicas de los 112 fármacos restantes, los metabolitos activos encontrados en la literatura y la necesidad de realizar ajuste de dosis según función renal descrita en la literatura se presentan en el Anexo V. En esta se detalla el peso molecular (PM), hidrofilia/lipofilia,

constante de ionización ácida (pKa) y/o básica (pKb), biodisponibilidad (Bd), porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, porcentaje de excreción urinaria del fármaco inalterado y volumen de distribución (Vd).

En la tabla 5 se detallan las características fisicoquímicas mencionadas anteriormente de los 42 principios activos que necesitaban ajuste de dosis.

Tabla 5: Características fisicoquímicas de los fármacos consumidos durante la hospitalización (n=42)

Medicamentos	Ajuste VFG	PM (Da)	Hidro/Lipo	pKa	pKb	Bd (oral) (%)	Excreción urinaria (%) (inalterado)	Unión PP (%)	Vd (L/kg)
Ác. Acetilsalicílico ²	Sí	180,2	H	3,48	-	68 ± 3	1,4 ± 1,2	49	0,15 ± 0,03
Alopurinol ²	Sí	136,1	S/D	9,2	2,4	53 ± 13	12	<1	0,87 ± 0,13
Alprazolam ²	Sí	308,8	L	-	2,39	88 ± 16	20	71 ± 3	0,72 ± 0,12
Amikacina ²	Sí	585,6	H	12,94	9,52	-	98	4 ± 8	0,27 ± 0,06
Amoxi/ Ác. Clav. -Amoxicilina ² -Ácid. clavulánico ¹	Sí	365,4 199,2	H H	2,61 2,78	6,93 -	93 ± 10 60	86 ± 8 18-38	18 ~ 25	0,21 ± 0,03 0,2
Ampicilina sódica ¹	Sí	371,4	H	2,7	7,3	92 (IM)	20 - 40	28	23 L
Ampi/ Sulbactám ¹ -Ampicilina sódico -Sulbactám sódico	Sí	371,4 255,2	H H	2,7 2,62	7,3 -	92 (IM) 100 (IM)	20 - 40 75 - 85	28 38	23 L 23 L
Atenolol ²	Sí	266,3	H	13,88	9,17	58 ± 6	94 ± 8	<5	1,3 ± 0,5
Captopril ¹	Sí	217,3	L	3,7	-	65	40 - 50	25 - 30	0,7 - 3
Cefazolina ²	Sí	454,5	H	2,3	-	>90	80 ± 16	89 ± 2	0,19 ± 0,06
Ceftazidima ²	Sí	636,7	H	2,7	4,26	-	84 ± 4	21 ± 6	0,23 ± 0,02
Ciclofosfamida ²	Sí	279,1	BL	-	4,09	74 ± 22	6,5 ± 4,3	13	0,78 ± 0,57
Ciprofloxacino ²	Sí	331,3	ML	2,74	8,76	60 ± 12	50 ± 5	40	2,2 ± 0,4
Domperidona ¹	Sí	425,9	L	12,52	-	15	~ 1	91 - 93	5,7
Enalapril ²	Sí	376,4	H	3,75	5,5	41 ± 15	88 ± 7	50-60	1,7 ± 0,7
Ertapenem ¹	Si	497,5	H	4,03	7,94	90	38	>95	0,12
Espironolactona ²	Sí	416,6	L	18,0	-	S/D	<1	>90	10
Famotidina ¹	Sí	337,4	H	7,61	7,75	40 - 50	25 - 30	15 - 20	1,3 ± 0,2
Fluconazol ²	Sí	306,3	H	11,93	5,23	>90	75 ± 9	11 ± 1	0,60 ± 0,11
Hidralacina ¹	Sí	196,6	S/D	-	6,9	30 - 50	11 a 14	85 - 87	0,3 - 8,2
Imip/ Cilastatina ² -Imipenem -Cilastatina	Sí	317,4 380,4	H S/D	3,2 2,0	10,88 9,14	- -	69 ± 15 70 ± 3	<20 ~ 35	0,23 ± 0,05 0,20 ± 0,03
Ketoprofeno ¹	Sí	376,4	H	4,23	-	~ 90	10	98	0,1
Ketorolaco ²	Sí	254,3	S/D	4,47	-	100 ± 20	5 a 10	99,2 ± 0,1	0,21 ± 0,04
Lenalidomida ¹	Sí	259,3	S/D	11,61	2,31	S/D	82	30	S/D

VFG: Velocidad filtrado glomerular; PM: Peso molecular; Hidro/Lipo: Hidrofílico/Lipofílico; ML: Mediana lipofilicidad; Da: Dalton; Bd: Biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: Volumen de distribución; IM: Intramuscular; Sc: Subcutáneo; Cl: Contraindicada; S/D: Sin datos; Información: Bd, exc. urinaria, % unión plasmática, Vd, extraída de (1) ficha técnica (2) Goodman & Gilman^[25]; Información PM extraída de Martindale^[26]. Información pKa/pKb extraída de Wilson and Gisvold's^[27].

(Continuación tabla 5)

Medicamentos	Ajuste VFG	PM (Da)	Hidro/Lipo	pKa	pKb	Bd (oral) (%)	Excreción urinaria (%) (inalterado)	Unión PP (%)	Vd (L/kg)
Levetiracetam ²	Sí	170,2	S/D	15,74	-	~ 100	66	<10	0,5 - 0,7
Levofloxacin ²	Sí	361,4	ML	2,27	6,81	99 ± 10	61 - 87	24 - 38	1,36 ± 0,21
Linezolid ²	Sí	337,4	H	-	3,94	100	35	31	0,57 - 0,71
Metoclopramida ²	Sí	299,8	S/D	13,28	9,62	76 ± 38	20 ± 9	40 ± 4	3,4 ± 1,3
Metronidazol ²	Sí	171,2	L	-	2,58	99 ± 8	10 ± 2	11 ± 3	0,74 ± 0,1
Micofenolato de mofetilo ² MPA:	Sí	433,5	L	9,98	6,39	~ 0	MPA: <1	MPA:97,5	MPA: 3,6 - 4
Micofenolato sód. ²	Sí	342,3	L	S/D	S/D	94	<1	97,5	3,6 - 4
Mirtazapina ²	Sí	265,4	L	-	8,1	50 ± 10	-	85	4,5 ± 1,7
Nitrofurantoína ²	Cl	238,2	H	7,69	1,2	87 ± 13	47 ± 13	62 ± 4	0,58 ± 0,12
Pamidronato ¹	Sí	235,1	H	0,67	9,86	-	20 - 55	<50	0,3 - 1,3
Paracetamol ²	Sí	151,2	H	9,46	-	75 - 85	<5	10	~ 1
Penicilina benzatina ²	Sí	909,1	H	2,62	-	30	79	60	0,33
Piper/Tazobactam ¹ -Piperacilina -Tazobactam	Sí	539,5 322,3	H H	3,49 2,86	- 0,73	71 (IM) 84 (IM)	68 80	~ 30 ~ 30	0,18 ± 0,3 0,18 ± 0,3
Pregabalina ¹	Sí	159,2	L	4,23	11,31	90	90	0	0,56
Ruxolitinib ¹	Sí	306,4	S/D	13,9	5,5	95	<1	97	72 - 75 L
Sildenafil ²	Sí	666,7	L	9,35	7,74	38	0	96	1,2 ± 0,3
Sulfa/ Trimetrop ² -Sulfametoxazol -Trimetropina	Sí	253,3 290,3	L L	5,6 -	- 7,2	~ 100 >63	14 ± 2 63 ± 10	53 ± 15 37 ± 5	0,26 ± 0,04 1,6 ± 2
Vancomicina ²	Sí	1449,3	L	2,99	9,93	-	79 ± 11	30 ± 11	0,39 ± 0,06

VFG: Velocidad filtrado glomerular; PM: Peso molecular; Hidro/Lipo: Hidrofílico/Lipofílico; ML: Mediana lipofilicidad; Da: Dalton; Bd: Biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: Volumen de distribución; IM: Intramuscular; Sc: Subcutáneo; Cl: Contraindicada; S/D: Sin datos; MPA: ácido micofenólico; 4-MAA: 4-metilaminoantipirina; 4-AA: 4-aminoantipirina. Información: Bd, exc.urinaria, % unión plasmática, Vd, extraída de (1) ficha técnica (2) Goodman & Gilman^[25]; Información PM extraída de Martindale^[26]. Información pKa/pKb extraída de Wilson and Gisvold's^[27].

a) Absorción y distribución

➤ Medicamentos antiácidos, quelantes de fósforo y antiulcerosos

De un total de 538 prescripciones, 385 (71,6%) corresponden a medicamentos consumidos por vía oral, los cuales pueden verse afectados por el consumo de medicamentos que varían el pH gástrico.

Los antiácidos, quelantes de fósforo y/o antiulcerosos, aumentan el pH gástrico, por lo que los medicamentos ácidos débiles (según su pKa), pueden ver disminuida su absorción al desplazar el equilibrio iónico a su forma ionizada, y por lo tanto, no absorbible. Por ejemplo, la furosemida, las sales de hierro y el ácido fólico podrían verse afectadas.

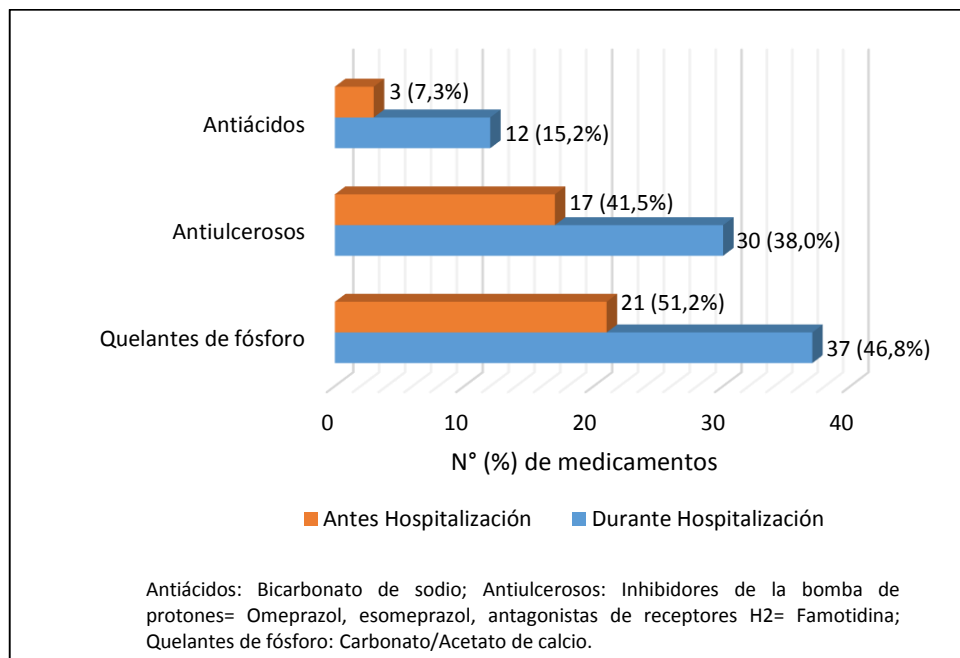
De los 45 pacientes incluidos en el estudio, el 62,2% (28) consumió al menos un medicamento antiácido, quelantes de fósforo y/o antiulceroso antes de hospitalizarse, y 95,6% (43) durante la hospitalización. El promedio de consumo por paciente fue $0,9 \pm 0,8$ [0 – 3], y $1,8 \pm 1$ [0 – 5], respectivamente.

El consumo de medicamentos antiácidos, quelantes de fósforo y/o antiulcerosos antes de la hospitalización, alcanzó un total de 41 (7,6%) prescripciones, y durante la hospitalización un total de 79 (14,7%).

Antes y durante la hospitalización predominó el consumo de medicamentos quelantes de fósforo 51,2% y 46,8%, respectivamente. La distribución según tipo y número de medicamento se observa en la figura 3.

Los quelantes de fósforo que contienen cationes (Por ejemplo, calcio), pueden reducir la absorción del fármaco debido a la quelación con otros medicamentos, resultando en la formación de compuestos insolubles. Por ejemplo las fluoroquinolonas y tetraciclinas son altamente susceptibles a la formación de quelatos en pacientes con insuficiencia renal.

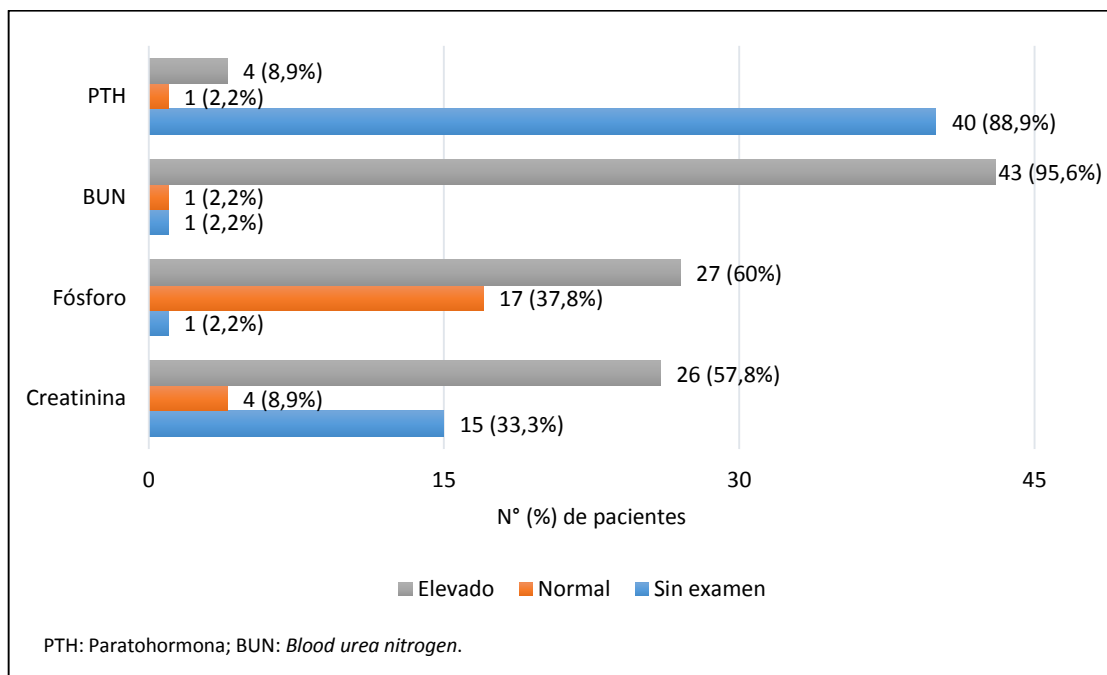
Figura 3: Distribución de fármacos antiácidos, quelantes de fósforo y/o antiulcerosos antes y durante la hospitalización (n=41; n=79, respectivamente)



➤ Toxinas urémicas

De las toxinas urémicas identificadas en los pacientes en estudio; Paratohormona (PTH), *Blood urea nitrogen* (BUN), fósforo y creatinina, el 97,8% (44) de los pacientes, tenía al menos una toxina elevada, según los parámetros de laboratorio. El BUN fue la toxina urémica más frecuentemente elevada en los pacientes, encontrándose en un 95,6% de estos. La Figura 4 muestra la distribución de las toxinas urémicas.

Figura 4: Distribución de toxinas urémicas en los pacientes en estudio (n=45)



➤ **Edema**

La presencia de edema se encontró en el 53,3% (24) de los pacientes, esta puede disminuir la absorción de los medicamentos cuando se localiza a nivel gastrointestinal. A modo de ejemplo, la furosemida posee una B_d oral de $71 \pm 35\%$, mientras que en presencia de edema intestinal su B_d disminuye hasta a un mínimo de 10%, lo que requiere ajustes de dosis drásticos para lograr efectos diuréticos similares.

En edema o ascitis, se puede ver incrementado el V_d principalmente en fármacos hidrófilos (Ej: Vancomicina) y/o con V_d bajo (menor a 0,7 L/kg), disminuyendo la concentración de fármacos.

b) Metabolismo

Debido a la escasa información sobre la influencia de la enfermedad renal sobre el metabolismo de los fármacos, no será considerado para el presente análisis.

c) Excreción

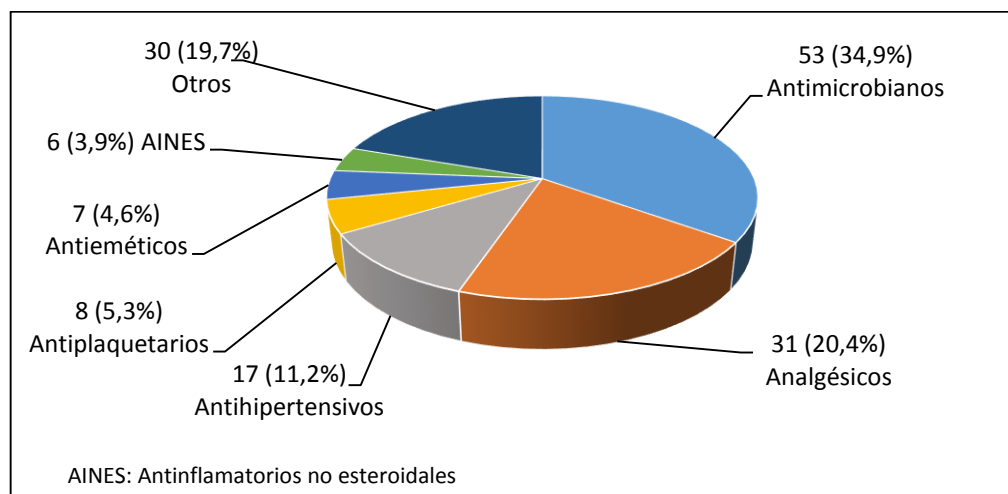
La excreción tiene una repercusión sustancialmente notable en el ajuste de dosis de los fármacos. Por lo anterior, la VFG es un parámetro de vital importancia al momento de indicar un tratamiento adecuado según la función renal de los pacientes.

4. Análisis de las prescripciones de medicamentos que necesitan ajuste de dosis

De los 45 pacientes en estudio, 42 (93,3%) presentaron una VFG menor a 60mL/min, siendo necesario el ajuste de dosis según función renal para 152 prescripciones de medicamentos, correspondiendo al 30,2% del total.

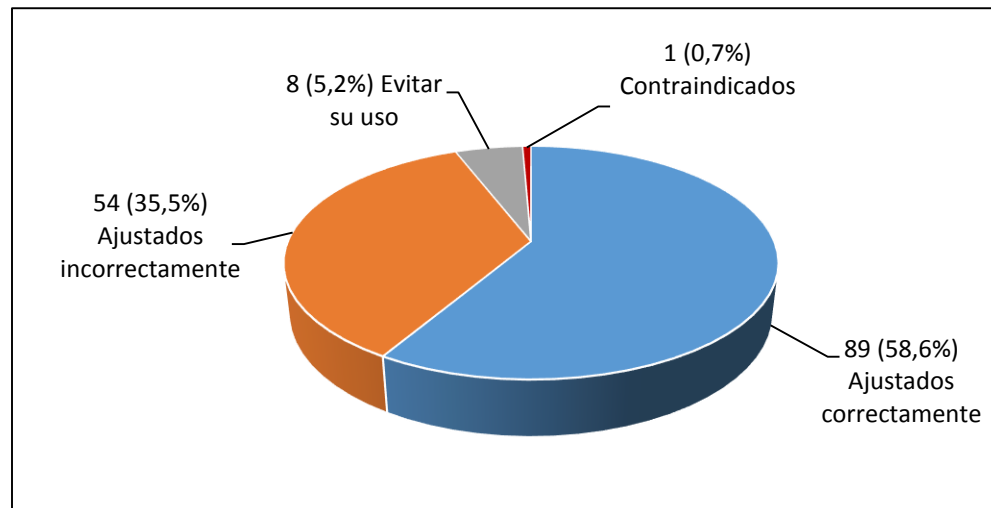
En la figura 5 se observa que los antimicrobianos (34,9%), analgésicos (20,4%) y antihipertensivos (11,2%), fueron los grupos terapéuticos prescritos que con más frecuencia necesitaron ajuste de dosis.

Figura 5: Distribución de medicamentos prescritos según grupo terapéutico que necesitan ajuste de dosis por función renal (n=152)



La figura 6 muestra la distribución del ajuste de dosis realizado en el estudio según función renal.

Figura 6: Distribución de prescripciones según necesidad de ajuste de dosis (n=152)



Del total de 42 pacientes que necesitaban ajuste de dosis según función renal, el 78,6% (33) presentó al menos un medicamento con un inapropiado ajuste.

En la tabla 6 se presentan los medicamentos utilizados en el SN que requerían ajuste de dosis. Además, se informa el método de ajuste y el número de prescripciones que no se adecuaron a la situación del paciente.

Los antimicrobianos (ATC J01) estuvieron involucrados en 28 (52%) ocasiones como medicamentos mal ajustados, de los cuales 11 deberían haberse ajustado por intervalo, 11 ajuste de posología por intervalo y dosis,

y 6 ajuste de dosis. Se presentó, además, 1 medicamento contraindicado en pacientes con enfermedad renal (tabla 6)

De los antimicrobianos más frecuentemente prescritos involucrados en medicamentos mal ajustados, se encontraban la vancomicina (7 de 9 prescripciones), cefazolina (6/8), amikacina (4/5) ciprofloxacino (2/4), y levofloxacino (2/4), como se muestra en la tabla 6.

Los medicamentos más frecuentemente prescritos cuya dosis se encontró mal ajustada, corresponden a ketoprofeno (5 de 5 prescripciones), metoclopramida (4/5), pregabalina (3/4), atenolol (3/5), y ácido acetilsalicílico (8/8), en el último caso, se recomendaba evitar su uso (tabla 6).

Tabla 6: Distribución de prescripciones según grupo terapéutico con ajuste de dosis inapropiado (n=152)

Grupo terapéutico (ATC)	Método^a	N°P^b	N°P.I^c	N°P/N°P.I	%P.I
Antimicrobianos					
Amikacina (J01GB06)	I	5	4	4/5	80
Cefazolina (J01DB04)	I	8	6	6/8	75
Ceftazidima (J01DD02)	I	1	1	1/1	100
Ciprofloxacino (J01MA02)	D	4	2	2/4	50
Ertapenem (J01DH03)	D	1	1	1/1	100
Imipenem (J01DH51)	D.I	3	1	1/3	33,3
Levofloxacino (J01MA12)	D.I	4	2	2/4	50
Nitrofurantoína (J01XE01)	C	1	1	1/1	100
Penicilina benzatina (J01CE08)	D	1	1	1/1	100
Piperacilina/Tazobactam (J01CR05)	D.I	4	1	1/4	25
Sulfametox/Trimetropima (J01EE01)	D	3	2	2/3	33,3
Vancomicina (J01XA01)	D.I	9	7	7/9	77,8
Antihipertensivos					
Enalapril (C09AA02)	D	7	3	3/7	42,9
Atenolol (C07AB03)	D	5	3	3/5	60
Hidralacina (C02DB02)	I	4	1	1/4	25
Antiemético					
Metoclopramida (A03FA01)	D	5	4	4/5	80
Domperidona (A03FA03)	D.I	2	2	2/2	100
Antigotoso					
Alopurinol (M04AA01)	D	8	2	2/8	25
Antiulceroso					
Famotidina (A02BA03)	D	2	1	1/2	50
Antiepiléptico					
Pregabalina (N03AX16)	D.I	4	3	3/4	75
AINES^d					
Ketoprofeno (M01AE03)	D	5	5	5/5	100
Antineoplásico					
Ruxolitinib (L01XE18)	D	1	1	1/1	100
Urológico					
Sildenafil (G04BE03)	D	1	1	1/1	100
Antitrombótico					
Ácido acetilsalicílico (B01AC06)	D.E	8	8	8/8	100

(a) Método ajuste: D= Ajuste de dosis; I= Ajuste del Intervalo; C= Contraindicado; E= Evitar su uso

(b) N°P= Número de prescripciones. (c) N°P.I= N° de prescripciones incorrectamente ajustadas

(d) AINE´s: Antiinflamatorios no esteroideos.

➤ **Diálisis**

La tabla 7 da cuenta de las características fisicoquímicas que influyen en la capacidad de los medicamentos para dializarse. El peso molecular menor a 500 Dalton, un volumen de distribución reducido (menor a 0,7 L/Kg), y una baja unión a proteínas plasmáticas (menor al 80%), hacen que los medicamentos sean más fácilmente removibles.

Tabla 7: Características fisicoquímicas de los medicamentos que influyen en la capacidad para dializarse ^[41]

Características fisicoquímicas	Situación en diálisis
-Peso molecular	-PM<500 Dalton: Removible PM 500-2000 Dalton: Incierto PM >2000 Dalton: No removible
-Solubilidad	-Ampliamente relacionados con el Vd. En general, fármacos hidrofílicos tienen Vd reducido (menor a 0,7 L/kg), siendo más fácilmente dializados.
-Volumen de distribución	-Cuanto más amplio sea, mayor dificultad representa para la eliminación del fármaco.
-Unión a proteínas plasmáticas	-Solo la fracción libre de un fármaco es dializable. Cualquier fármaco que tenga una fijación a proteínas plasmáticas superior al 80% la mayor parte de la dosis administrada, no se puede eliminar por diálisis.

PM: Peso molecular; Vd: Volumen de distribución.

De un total de 41 prescripciones de medicamentos que necesitaban dosis suplementaria después de diálisis, en el 97,6% (40) no fue indicada la dosis adicional post-diálisis (tabla 8).

De las prescripciones de medicamentos correctamente ajustados, si bien su posología fue la apropiada, 22 requerían dosis suplementaria después de diálisis, y en 21 (95,5%) de estas no fue indicado. En el total de las 19 (100%) prescripciones de medicamentos que resultaron con una posología incorrecta, no fue indicado el suplemento de dosis posterior a la diálisis, como se muestra en la tabla 8.

Medicamentos como alprazolam, que cumple los requisitos de dializabilidad, pero sin registros en la literatura sobre los efectos de la hemodiálisis, deben ser observados cautelosamente.

Tabla 8: Fármacos que necesitan suplemento de dosis post diálisis (n=25)

Medicamentos	N°P ^a	N°DS ^b	IDS ^c	IDS/N°DD
Ácido Acetilsalicílico	8	3	0	(0/3)
Alopurinol	4	1	0	(0/1)
Amikacina	5	3	0	(0/3)
Amoxicilina/Ac. Clavulánico	2	1	0	(0/1)
Ampicilina sódica	1	0	-	-
Ampicilina/Sulbactám	1	1	0	(0/1)
Atenolol	5	4	0	(0/4)
Captopril	1	1	0	(0/1)
Cefazolina	8	3	0	(0/3)
Ceftazidima	1	0	-	-
Ciclofosfamida	2	1	0	(0/1)
Enalapril	7	3	0	(0/3)
Ertapenem	1	0	-	-
Famotidina	2	1	0	(0/1)
Fluconazol	1	1	0	(0/1)
Imipenem/Cilastatina	3	3	0	(0/3)
Lenalidomida	1	1	1	(1/1)
Levetiracetam	1	1	0	(0/1)
Linezolid	3	3	0	(0/3)
Metronidazol	1	0	-	-
Penicilina Benzatina	1	0	-	-
Piperacilina/Tazobactam	4	4	0	(0/4)
Pregabalina	4	4	0	(0/4)
Ruxolitinib	1	1	0	(0/1)
Sulfametoxazol/Trimetropim	3	1	0	(0/1)

(a) N°P= Número de prescripciones; (b) N°DS= Número de prescripciones que necesitan dosis suplementaria; (c) IDS= Indicación dosis post-diálisis.

5. Sugerencias para el correcto ajuste de dosis en pacientes con patologías renales

1. Evaluar la función renal antes de iniciar un tratamiento y periódicamente tras su instauración, especialmente en pacientes con factores de riesgo de deterioro de la función renal (deshidratación, tratamiento con diuréticos, AINES, contrastes yodados, medicamentos nefrotóxicos, por ejemplo aminoglicósidos, anticalcineurínicos, caspofungina, anfotericina B, entre otros) [5,6].

2. Controlar toxinas urémicas mediante exámenes de laboratorio y las características clínicas de cada paciente, para individualizar y optimizar su terapia farmacológica [13,35-40].

3. En caso de encontrar inconsistencia entre las fuentes para ajuste de dosis según función renal, ocupar aquella que utilice la menor dosis posológica al momento de prescribir, evitando posibles riesgos de toxicidad al paciente.

4. En caso de no haber información respecto al uso del medicamento en pacientes con ER, tomar las precauciones al momento de prescribirlo, asumiendo siempre un potencial riesgo de toxicidad para el paciente. Si es posible, consultar sus características fisicoquímicas para inferir cómo podría actuar.

5. Medicamentos que aumentan el pH gástrico y/o puedan quelar otros medicamentos deben ser utilizados con precaución para evitar disminuir la Bd de otros fármacos. Evitar si es posible [13,35-40].

6. Monitorizar respuesta clínica del paciente al momento de prescribir fármacos como la fenitoína, mediante las concentraciones de albumina sérica, debido a que su unión a proteínas plasmáticas corresponde mayoritariamente a esta proteína. Pacientes hipoalbuminémicos se debe prescribir una menor dosis [35-40].
7. Las dosis iniciales o dosis de carga de los antibióticos suelen ser las habituales. Las dosis de mantenimiento se ajustan en función del fármaco y del estadio de la ERC. En el anexo VI se presenta una propuesta de ajuste de dosis [32-34].
8. La vancomicina, el antibiótico más prescrito, debe ser monitorizado cuando el paciente tenga una función renal inestable, la duración del tratamiento es mayor a 5 días y cuando exista riesgo de nefrotoxicidad (\geq a 65 años, pacientes críticos, medicamentos nefrotóxicos), según los niveles esperados (Anexo VI) [32,42].
9. Otros medicamentos utilizados en el servicio que se debe enfatizar sus ajustes de dosis corresponden a atenolol, metoclopramida, pregabalina, ketoprofeno y ácido acetilsalicílico. En el anexo VI se proponen sus ajustes de posología [32-34].
10. Para asegurar el éxito de la terapia farmacológica, se debe prestar atención en aquellos medicamentos que necesiten suplemento de dosis post - diálisis, prescribiendo la dosis extra en cada caso [32-34].

DISCUSIÓN

Los pacientes con ER pueden presentar alteraciones en la farmacocinética, que sumado a las características fisicoquímicas de los fármacos, resultan esenciales para individualizar la posología. Sin embargo, la necesidad de ajuste de dosis es ignorada muchas veces por los prescriptores subestimando los potenciales efectos adversos ^[43].

A la fecha, no se encontraron antecedentes de otros estudios realizados en Chile referidos a ajuste de dosis de medicamentos según función renal e identificación de las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas, reflejando la escasa información disponible.

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 45 pacientes, de los cuales 42 tenían VFG menor a 60 mL/min, a más de un tercio de los medicamentos no se les realizó un apropiado ajuste de dosis según función renal, y prácticamente el total de medicamentos (40 de 41 prescripciones) que requerían suplemento de dosis post-diálisis esta no fue indicada.

Las comorbilidades más comunes en los pacientes con ER fueron la HTA, anemia y diabetes mellitus 2 (DM 2), en un 84,4%, 48,9% y 40,0%, respectivamente. Esto concuerda con datos de la Sociedad Internacional de Nefrología y la OMS, que consideran que la ERC se asocia generalmente con la edad avanzada, diabetes e HTA ^[6,8,12]. Además, la anemia es una complicación común en pacientes con

ER debido a la producción inadecuada de eritropoyetina, deficiencia de hierro y folato, entre otras [44,45].

El consumo promedio de medicamentos por paciente durante la hospitalización fue de $12,0 \pm 5,5$, mayor al promedio de 8-11 medicamentos que se registra en la literatura científica [46,47]. El estudio realizado por Hassan Y, et al. [43] registró un consumo promedio de $9,9 \pm 3,8$, similar al registrado por Guerra V, et al. [48] de 8,2 y superior a Falconnier A, et al. [49] de $7,0 \pm 3,6$ medicamentos por paciente, pero inferior al presente estudio. Esta diferencia posiblemente se deba a que los pacientes de este estudio se encontraban más graves, además de la mantención de la terapia de base de cada paciente más los medicamentos prescritos durante la hospitalización, o la poca racionalización en el uso de los medicamentos.

La enfermedad renal afecta a algo más que a la eliminación renal de fármacos y/o sus metabolitos activos. Otros procesos farmacocinéticos importantes, como la absorción, distribución y el metabolismo de sustancias farmacológicas, pueden ser alterados, especialmente en pacientes con IRA o enfermedad renal terminal [13]. El presente estudio, identificó las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, tales como PM, hidrofilia o lipofilia, pKa y/o pKb, Bd, y parámetros como porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, porcentaje de excreción urinaria del fármaco inalterado y Vd, como los principales factores que influyen en los cambios farmacocinéticos.

El 97,8% de los pacientes presentó alguna toxina urémica elevada, el 95,6% consumió medicamentos que podrían aumentar el pH gástrico, y el 53,3% presentaba edema. Si bien no se encontraron estudios que evaluaran la presencia de situaciones clínicas que alteraran la farmacocinética de los fármacos, la literatura científica [13,35-40] pone énfasis en monitorizar exhaustivamente a los pacientes con patologías renales para optimizar la terapia farmacológica, evitar riesgos adversos o fracaso terapéutico.

De las prescripciones, el 35,5% de los medicamentos presentó un incorrecto ajuste de la dosis, similar al 32% registrado por Decloedt E, et al. [17], estudio realizado en un Servicio de medicina interna, y que estimó la VFG por medio de la ecuación MDRD-4. Por el contrario, el resultado registrado por Sweileh W, et al. [15] fue mayor al encontrado en este estudio, con un 73,6% de prescripciones inadecuadas. Esta diferencia posiblemente se deba a que Sweileh W. realizó el estudio en un hospital de atención primaria que atienden a beneficiarios del programa médico gubernamental y que estimaron la VFG por medio de la ecuación CG. En distintos estudios que han comparado los ajustes de dosis basados en CG y MDRD se han indicado diferencias en el 10-40% de los casos [5,22-24].

El estudio realizado por Hassan Y, et al. [43] encontró un 53% de ajustes de dosis inapropiados, superior al 35,5% del presente estudio, ambos realizados en un Servicio de Nefrología. En ese estudio, para superar las diferencias bibliográficas

en cuanto a las pautas de dosificación, el equipo médico preparó un manual de bolsillo, logrando unificar entre los prescriptores las recomendaciones de dosificación específicas para los pacientes que presentan deterioro de su función renal o son sometidos a diálisis.

Las diferencias encontradas en distintos estudios dependen de la metodología utilizada y/o la falta de datos cuantitativos en las fuentes de información de medicamentos disponibles y la contradicción e inconsistencia en la información de dosificación disponibles [21,50]. Si bien, se usan metodologías y/o guías distintas, no se especifica en ellos si fueron excluidos algunos medicamentos, como es el caso del presente estudio.

Las insulinas, utilizadas por el 33,3% (15) de los pacientes, fueron excluidas del análisis por su complicado ajuste en el contexto de una hospitalización, y en donde existen especialistas diabetólogos encargados de su ajuste. Asimismo ocurre sobre el análisis en caso de pacientes en diálisis, donde se consideró como correctamente ajustado el medicamento cuando la dosis prescrita estaba apropiada, independiente si fue indicada la dosis post-diálisis, limitando tal vez la relación de ajuste de dosis apropiado/inapropiado encontrado.

La presencia de un QF en el SN puede haber influenciado indirectamente los resultados, independientemente de no intervenir en los pacientes de este estudio. Los médicos consideraban las intervenciones realizadas en otros pacientes adoptándolas muchas veces desde ese instante para las siguientes

prescripciones. El estudio realizado por Falconnier, et al. ^[49] incluía un grupo control retrospectivo y un intervenido prospectivo, obteniendo un 67% y 19% de ajuste de dosis inapropiados en pacientes con ER, respectivamente, disminuyendo notoriamente los errores de prescripción en la dosificación según función renal con la presencia de un QF.

En el presente estudio, el grupo terapéutico que, con más frecuencia, necesitaba ajustes de dosis fue el de los antimicrobianos en un 34,9%, resultado similar al encontrado por Gidey K, et al. ^[51] y Al Ahdal y Elberry ^[52], con un 59,2% y 39,8%, respectivamente. Esta frecuencia se debe posiblemente a su uso empírico en procedimientos quirúrgicos y/o infecciones del acceso vascular, paratiroidectomía, estudio de la ER, entre otros, los cuales son los motivos de ingreso más frecuentes al SN.

Los fármacos más prescritos que estaban involucrados en dosis mal ajustadas correspondieron a ketoprofeno (5 de 5 prescripciones) y metoclopramida (4/5), seguidos por los antibióticos vancomicina (7/9), cefazolina (6/8) y amikacina (4/5). En el estudio realizado por Gidey K, et al. ^[51] ciprofloxacino, metoclopramida y diclofenaco resultaron ser los fármacos más frecuentemente involucrados en prescripciones de dosis inapropiadas, siendo los mismos grupos terapéuticos, pero diferentes fármacos de los encontrados, donde la diferencia puede estar dada por la experiencia de los prescriptores en uno u otro fármaco. La metoclopramida fue el medicamento más inadecuadamente prescrito en distintos

estudios, como en el realizado por Hassan Y, et al. ^[43] correspondiendo en un 75,2% de los casos, semejante al 80% del presente estudio.

Para la mayoría de los fármacos no hay suficientes estudios que hayan permitido aclarar su farmacocinética en pacientes en tratamiento con hemodiálisis, pero se dispone de dosificaciones orientativas ^[41] y las características fisicoquímicas de cada uno que podrían influir en la capacidad de dializarse (PM menor a 500 Dalton o PM 500-2000 Dalton, fármacos hidrofílicos con Vd reducido y una unión a proteínas plasmáticas menor a 80%), anticipando los resultados en caso de no disponer de alguna referencia. De los 41 medicamentos que requerían dosis suplementaria después de diálisis, en 40 (97,6%) medicamentos no fue indicado el suplemento de dosis post-diálisis, pudiendo convertir el tratamiento farmacológico en ineficaz o tóxico.

Incluso en reiteradas ocasiones cuando los ajustes de dosis recomendados para los pacientes con ER se siguen cuidadosamente, las reacciones adversas a los medicamentos siguen estando presente. En general, los ajustes de dosis informados en la literatura, asumen una VFG estable y no anticipan posibles cambios en los factores farmacocinéticos de los medicamentos ^[40]. Por lo tanto, las dosis para los pacientes deben ser individualizadas basándose no solo en la VFG, además debe ser evaluada según las situaciones clínicas individuales. Sólo la monitorización cuidadosa del paciente y la medición de las concentraciones

plasmáticas del fármaco cuando es necesario, pueden proporcionar un tratamiento óptimo.

Este estudio sólo contempló pacientes hospitalizados, sin embargo, al alta la terapia farmacológica se ve modificada. Lo mismo ocurre en consultas ambulatorias donde muchas veces los prescriptores ignoran el ajuste de dosis según función renal, resultando en dosis inadecuadas de sus medicamentos, por lo tanto, potenciales efectos adversos. No se encontraron estudios en pacientes ambulatorios o al alta, por lo tanto, no es posible cuantificar la magnitud del posible problema.

Entre las pautas creadas se destaca el seguimiento clínico del paciente, evaluación periódica de la función renal, y toxinas urémicas mediante exámenes de laboratorio. La prescripción cautelosa de medicamentos que varían el pH gástrico y/o puedan quelar otros fármacos. Y sugerencias del ajuste de dosis de los medicamentos más inadecuadamente prescritos, asumiendo siempre, debido a la inconsistencia entre fuentes, la menor dosis encontrada.

Las pautas creadas a partir de los resultados de este estudio permiten apoyar la monitorización de los pacientes y su terapia farmacológica, teniendo presente que a todo paciente se le debe individualizar su tratamiento terapéutico, según sus comorbilidades y acceso a los medicamentos.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el tamaño de la muestra. La falta de información de algunos exámenes de laboratorio, como la VFG en pacientes

con hemodiálisis y peritoneodiálisis, sin embargo, cuando no fue registrado se asumió una VFG menor a 10 ml/min, y la falta de exámenes clínicos como el de las toxinas urémicas. La complejidad en recolectar los datos farmacocinéticos y fisicoquímicos de los medicamentos. Y la inconsistencia de datos entre las fuentes para realizar el ajuste de dosis.

A pesar de las limitaciones del presente estudio, se observa que existe robusta evidencia que enfatiza la necesidad de ajustar las dosificaciones en pacientes con ER, sin embargo, la frecuencia de prescripciones inadecuadas continúa siendo importante. Además, las características clínicas del paciente no son evaluadas al momento de la prescripción, siendo escasa su monitorización.

La información obtenida permite dar cuenta del problema que existe en los centros de salud y presenta una base para incorporar medidas correctivas que incentiven el ajuste de dosis en pacientes con patologías renales.

Estudios próximos deben poner énfasis en la unificación de las recomendaciones de ajuste de dosis para los prescriptores, incorporar más centros y/u otros servicios médicos para ampliar la muestra, trabajar en conjunto con los centros de diálisis, y trabajar con un equipo clínico multidisciplinario para optimizar el uso adecuado de medicamentos, mejorando la calidad de la terapia farmacológica de los pacientes con ER.

CONCLUSIÓN

Durante el periodo de estudio en el SN, el 62,2% de los pacientes eran de sexo masculino, el promedio de edad fue de $56,7 \pm 14,2$ años [22 – 80] y el promedio de consumo de medicamentos durante la hospitalización fue de $12,0 \pm 5,5$ [4 – 30]. Las comorbilidades más comunes fueron la HTA, anemia y DM2 en el 84,4%, 77,8% y 40%, respectivamente.

El 96,6% de los pacientes consumió algún medicamento antiácido, quelantes de fosforo y/o antiulceroso durante la hospitalización, siendo el promedio de consumo de $1,8 \pm 1$ [0 – 5]. El 97,8% tenía al menos una toxina urémica elevada según parámetros de laboratorio y 5 de cada 10 pacientes presentaron edema.

El 93,3% de los pacientes presentó una VGF menor a 60 mL/min, siendo necesario un ajuste de dosis en el 30,2% de las prescripciones de medicamentos. No fueron correctamente ajustados 4 de cada 10 medicamentos, el 5,2% se recomendaba evitar su uso por falta de información o posibles reacciones adversas, y un medicamento se encontraba contraindicado en pacientes con ER.

De los pacientes, 8 de cada 10 presentó al menos un medicamento con un inapropiado ajuste de dosis según función renal. El grupo terapéutico de los antimicrobianos estuvo involucrados en más de la mitad de los casos como medicamentos mal ajustados.

De los medicamentos que necesitaban dosis suplementaria post – diálisis, en el 97,6% no fue indicada la dosis adicional.

Se debe realizar la evaluación de las propiedades farmacocinéticas descritas en la literatura y fisicoquímicas de los medicamentos, junto con las características clínicas de cada paciente, para asegurar resultados óptimos en el tratamiento farmacológico y así reducir el riesgo de toxicidad.

REFERENCIAS

1. Levey A, Atkins R, Coresh J, et al. 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: 247-259.
2. Flores J, Alvo M, Borja H. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 137-177.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382: 260–72.
4. Ministerio de Salud. Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2009-2010. [en línea]. Gobierno de Chile. <<http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>> [Consulta 11 de noviembre 2014]
5. SEN, semFYC, SEMG, Semergen, y otras sociedades científicas. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. [en línea] <http://www.senefro.org/modules/news/images/v._5.doc_consenso_final___131212_copy1.pdf> [Consulta 09 noviembre 2014].
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. [en línea] <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf> [Consulta 09 noviembre 2014]
7. Devesa G, Matoses C, Peral B, Sanz T, Murcia L, Navarro R. Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. *Farm Hosp*. 2012; 36: 483-491.

8. Canel O, Greco G, Weisman C, et al. Hacia un abordaje integral de la Enfermedad Renal Crónica. AMFG. 2013; 10: 51–55.
9. Poblete H. XXXII Cuenta de Hemodiálisis Crónica (HDC) en Chile. [en línea] <http://www.fmc-ag.cl/_file/file_2_cuentahemodialisis2013.pdf> [Consulta 09 noviembre 2014].
10. Alvarez L, Climent E, Bosacoma N, et al. Assessment of a pharmaceutical interventional programme in patients on medications with renal risk. Farm Hosp 2009; 33: 147-54.
11. Monedero P, García N, Pérez J, Vivesa M, Lavillab J. Insuficiencia renal aguda. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2011; 58: 365–374.
12. Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. The Lancet. 2012; 379: 165–180
13. Verbeeck R, Musuamba F. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65:757–773.
14. Azanza J, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27: 593–599.
15. Sweileh M, Janem A, Sawalha F, et al. Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16: 908–912.
16. Olyaei A, Steffi J. A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease. Blood Purif. 2011; 31:138–145.
17. 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.

18. Cabello A, Gascón J, Urbieto E, Iniesta C. Effectiveness of pharmacist intervention in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 896–903.
19. Blix H, Viktil K, 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.
20. Long C, Raebel M, Price D, Magid D. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2004; 38:853–858.
21. Salomon L, Deray G, Jaundon MC, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care.* 2003; 15:331–335.
22. Stevens L, Nolin T, Richardson M, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:33-42.
23. Neyman H, Dowling T, Hudson J, et al. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharm.* 2011; 31:1130-1144.
24. Gracia S, Montañés R, Bover J, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en adultos. Documento de consenso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología.* 2006; 26:658-65.
25. Calero F, Bover J, Fernández P, Ballarín J. Cuidados coordinados en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2009; 29:106-112.

26. Stemer G, Lemmens R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2011; 12: 35.
27. Belaiche S, Romanet T, Bell R, Calop J, Allenet B, Zaoui P. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. *J Nephrol.* 2012; 25: 558-565.
28. Brunton L, Lazo J, Parker K, eds. *Goodman & Gillman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 11a ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2007.
29. Sweetman S, ed. *Martindale: The complete drug reference,* 36a ed. London: Pharmaceutical Press: 2009.
30. Beale J, Block J, eds. *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry,* 12a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
31. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care.* 1986; 24: 67-74.
32. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M, eds. *La Guía Sanford para el tratamiento antimicrobiano* 2013. 43a ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2013.
33. Golightly L, Teitelbaum I, Kiser T, Levin D, Barber G, Jones M, Stolpman N, Lundin K, eds. *Renal pharmacotherapy; dosage adjustment of medications eliminated by the kidneys.* New York: Springer; 2013.
34. Álvarez M. Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal. [en línea] <<http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=view>

CapNewVersion&idpublication=1&idedition=80&idcapitulo=2900&idversion=&wordsearch=&blink=1#idap_869> [Consulta: 01 marzo 2015]

35. Olyaei A, Steffl J. A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31:138–145.

36. Matzke G, Aronoff G, Atkinson A, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney int.* 2011; 1: 1-16.

37. Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med.* 2009; 38:1095-1103.

38. Livornese L, Slavin D, Benz R, Ingerman M, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14: 371-390.

39. Swan S, Bennett W. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med.* 1992; 156: 633-638.

40. Aronoff J. Antimicrobial therapy in patients with impaired renal function. *AJKD.* 1983; 3: 106-110.

41. Honorato J. Fármacos y diálisis. *Dial Traspl.* 2010; 31: 47–53.

42. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious diseases pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 82-98.

43. Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd N, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1598 – 1605.

44. McClellan W, Aronoff S, Kline W. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501 – 1510.
45. Horl W. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: An update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2013; 73: 117 – 130.
46. Riella M, Martins C. Nutrición y riñón. 1ª ed. *Nefrología clínica*, Madrid: Panamericana; 2007.
47. Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. 3ª ed. *Nefrología clínica*, Madrid: Panamericana; 2008.
48. Guerra V, Sanhueza O, Cáceres M. Calidad de vida de personas en hemodiálisis crónica: relación con variables sociodemográficas, médico-clínicas y de laboratorio. *Rev. Latino-Am.* 2012; 20: 1-10.
49. Falconnier A, Haefeli W, Schoenenberger R, Surber C, Martin-Facklam M. Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *JGIM.* 2001; 16: 369 – 375.
50. Khanal A, Castelino L, Peterson G, Jose M. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: how consistent are drug information sources?. *Intern Med J.* 2013; 44: 77- 85.
51. Gidey K, Gebre-Samuel N, Molla F, et al. Drug dose adjustment practices in patients with renal impairment at Ayder Referral Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *Int. J. Pharm. Sci. Rev.* 2015; 30: 153 - 157.
52. Alahdal A, Elberry A. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharm J.* 2012; 20: 217 – 220.

ANEXOS

Anexo I. Consentimiento informado



Título del Proyecto: "Monitorización y seguimiento farmacoterapéutico de pacientes hospitalizados en el Servicio de Nefrología de un hospital público de alta complejidad".

Investigador Principal: QF Carolina Lobos Arriagada

Servicio o Departamento: Servicio de Nefrología

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación a la investigadora para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación lea atentamente este formulario.

1. Usted ha sido invitado a participar en un proyecto de investigación bajo la supervisión de la Químico Farmacéutico Carolina Lobos Arriagada, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. El propósito de esta investigación es determinar el efecto de la monitorización y seguimiento farmacoterapéutico sobre la ocurrencia de eventos adversos a medicamentos tales como reacciones adversas a medicamentos, interacciones entre medicamentos, errores de medicación, uso de medicamentos contraindicados en enfermedad renal, dosis no ajustadas a la función renal o cualquier otra circunstancia que interfiera con el resultado deseado de la farmacoterapia.

2. Su participación incluye:
 - a) Una entrevista de aproximadamente 15 minutos de duración que será realizada por la Químico Farmacéutico de la Universidad de Chile Carolina Lobos Arriagada, durante su estadía hospitalaria. La información suministrada en la entrevista es confidencial.

 - b) Una entrevista telefónica de aproximadamente 15 minutos de duración que será realizada por la Químico Farmacéutico de la Universidad de Chile Carolina Lobos Arriagada, a los 30 ± 2 días después que usted ha sido dado de alta desde el Servicio de Nefrología. La información suministrada en la entrevista es confidencial.

3. Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación:
 - a) Las preguntas personales para conocer su estado de salud actual e historia clínica pueden ser tediosas y embarazosas. Usted puede discutir las con el entrevistador, y puede decidir no responder a determinadas preguntas o no continuar con su participación. Tanto las respuestas como la información que usted suministre son confidenciales.

(Continúa)

Anexo I. Continuación

- b) Los datos recolectados en la investigación son estrictamente confidenciales. A su ficha de recolección de datos se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su ficha conozca la identidad del paciente. Las personas fuera del proyecto de investigación nunca podrán relacionar los resultados de la investigación con los pacientes en el estudio.
- 4. Beneficios para usted: Usted no recibirá ningún beneficio económico por la participación en este proyecto. Sin embargo, usted estará haciendo una libre y generosa participación para la investigación que podrá ser beneficiosa para conocer y prevenir los eventos adversos a medicamentos más frecuentes en los pacientes con enfermedad renal. Los investigadores de la Universidad de Chile lo consideran a usted como un importante colaborador y le agradecerá su decisión de participar en este estudio.
- 5. La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna penalidad.

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede llamar:

QF Carolina Lobos Arriagada. Teléfono 7-9185817

Dra Marcela Jirón Aliste. Celular: 9-8957353.

Dra Elena María Vega. Celular: 5-4630555.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Cualquier consulta llamar al teléfono 29789008 o mail: comiteetica@hcuch.cl

PREGUNTAS RELATIVAS A OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Podríamos compartir sus datos (sólo con códigos numéricos) con investigadores que estén haciendo estudios en campos similares en la Universidad de Chile y en otros centros de investigación? Los otros investigadores no recibirán su nombre ni ninguna otra forma de identificación.

----- Si ----- No

(Continúa)

Anexo I. Continuación

He leído este formulario, se me ha explicado su contenido y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que puedo rechazar participar o retirarme del estudio en cualquier momento, sin perder ningún derecho que pueda afectar mi atención de salud o relación con mi médico. Doy libremente mi consentimiento para participar. Entiendo que me darán copia de este documento. Este consentimiento es válido a menos y hasta que yo le revoque.

Nombre del participante:

RUT.....Firma.....Fecha.....

Nombre del testigo (si el estudio lo amerita)

RUT..... Firma.....Fecha

Nombre del Investigador o médico designado.....

RUT..... Firma.....Fecha.....

Nombre del Delegado del Director o Ministro de Fe.....

RUT..... Firma.....Fecha

Anexo II. Ficha de recolección de datos

"Monitorización y seguimiento farmacoterapéutico de pacientes hospitalizados en el Servicio de Nefrología de un Hospital de alta complejidad"

Paciente:		Sexo:		Sala/Cama:		Fecha:	Nº ficha:
Edad:	Peso:	Talla:	IMC:	Previsión:		Cuidador:	
Alergias:		Tabaco:		Alcohol:		Drogas:	
Automedicación:		Prod. Naturales:		Adherencia:		Profilaxis:	
ERC etapa:		Causa:		Crea/VFG basal:		Crea/VFG ingreso:	
Diálisis:		Inicio diálisis:		Día diálisis		Horario diálisis:	
HTA:	DM:	Albuminuria:		Anemia:	Trast óseo/mineral:		Acidosis:
Ingreso Hosp:		Ingreso Nefro:		Fecha alta:		Días hosp:	
Antecedentes Mórbidos			Medicamentos Previos			Indicaciones al alta	
Anamnesis/Motivo de Ingreso							
Diagnóstico de Ingreso							
Planes y metas							

(Continúa)

Exámenes /Fecha	Ingreso								
Peso									
Temperatura									
Presión arterial									
PAM									
Fcia cardiaca									
Fcia respiratoria									
Saturación O2									
HGT									
Insulina cristalina									
Deposiciones									
Orina									

exámenes /Fecha	Ing							Exámenes/Fecha	Ing							
Na (137-145)								Eritroc (4,9-5,7)								
K (3,5-5,1)								Hemat (40-54)								
Cl (98-107)								Hemog (13,5-17)								
Creat (0,7-1,2)								VCM (82-95)								
VFG								Leuco (4-10 mil)								
NUS (7-17)								Segm/Bacilif								
Glucosa (75-100)								Eosinófilos								
Ác úrico (2,5-7,5)								Plaq (150-400 mil)								
Calcio (8,4-10,2)								VHS (0-20)								
Fósforo (2,5-4,5)								TTPA (26-36)								
Prot t (6,3-8,2)								TP (10-14)								
Albumina (3,5-5,0)								Act prot (70-120)								
Colesterol t (<200)								INR (2-3)								
Triglicer (<150)								Magnes (1,7-2,3)								
HDL (40-60)								Albuminuria								
LDL(0-140)								Crea cuant								
Bilirr t (0,2-1,3)								PH (7,38-7,42)								
Bilirr d (0-0,3)								PCO2 (38-42)								
GOT (14-36)								PO2 ()								
GPT (9-52)								HCO3 st (23-25)								
GGT (12-43)								EB (-1 +1)								
F. alcali (38-126)								Ác láctic (0,7-2,1)								
LDH (313-618)								PTH (12-78)								
PCR (<10)								Ca ión (2,24-2,64)								
T4 libr (0,78-2,19)								TSH (0,45-5,6)								

Anexo III. Entrevista al paciente

Nº de Ficha _____

Entrevista al paciente Servicio Nefrología 2014

1.- ¿Toma algún medicamento en su casa?

Nombre del Medicamento	Dosis	Horario (a)	¿Con qué lo toma? (b)	¿De qué modo lo toma?(c)	¿Antes, junto, después o lejos de las comidas? (d)	Tiempo de consumo

a.-M: Mañana N: Noche b.-Agua: 1 Leche: 3 Té: 5 c.-Entero: 1 Tritura: 3 d.-D: desayuno O: once
 T: Tarde Jugo: 2 Bebidas: 4 Otro: 6 _____ Parte: 2 Disuelve: 4 A: almuerzo C: cena

2.- ¿Toma algún medicamento por su cuenta? (Recordar: Dolor de cabeza, espalda, estomago, gripe)

Nombre del Medicamento	Dosis	Horario (a)	¿Con qué lo toma? (b)	¿De qué modo lo toma? (c)	¿Antes, junto, después o lejos de las comidas? (d)	Tiempo de consumo

3.- ¿Toma hierbas medicinales? (Recordar: Manzanilla, menta, lavanda, san jua)

Nombre de la Hierba	¿Antes, junto, después o lejos de las comidas? (d)	¿Por qué razón la toma?	Tiempo de consumo

(Continúa)

Anexo III. Continuación

4.- ¿Toma suplementos alimenticios? (Recordar: Vitaminas, calcio, hierro, omega 3, proteínas)

Nombre del suplemento	¿Antes, junto, después o lejos de las comidas? (d)	¿Por qué razón la toma?	Tiempo de consumo

5.- ¿Cómo los almacena?

1.-Cajas ____ 2.-Blistec ____ 3.-Pastillero ____ 4.-Suelos ____ 5.-Otro _____

6.- ¿Es alérgico a algún medicamento o presenta molestias al tomar alguno?

Test de Adherencia

	En cuanto a los medicamentos que usted toma:	Si	No	No responde
1.-*	¿Usted se olvida de tomar sus medicamentos?			
2.-	¿Usted lo toma a la hora indicada por el médico?			
3.-	Cuándo se siente mejor, ¿algunas veces deja de tomar sus medicamentos?			
4.-	Sí usted se siente mal al tomar sus medicamentos, ¿alguna vez ha dejado de tomarlos?			

*1.- ¿Qué hace cuando usted se olvida de tomar algún medicamento?

- 1 ____ No se lo toma
- 2 ____ Toma dos o más comprimidos
- 3 ____ Los toma inmediatamente cuando se acuerda
- 4 ____ Otros _____

Observaciones

Anexo IV. Tabla ajuste de dosis

Medicamento	Dosis usual	Ajuste de dosis basado en la VFG	Ref
Acenocumarol		No requiere ajuste	FT
Acetato de calcio		No requiere ajuste	33
Ácido acetilsalicílico	81-325 mg vía oral una vez al día (antiplaquetario) o 300-650 mg vía oral o rectal cada 4 hrs., según sea necesario (analgésico/antipirético)	VFG >50 ml/min: 81-325 mg vía oral una vez al día (antiplaquetario) o 650 mg por vía oral o rectal cada 4h según sea necesario (analgésico/antipirético). VFG 10-50 ml/min: 81-162 mg vía oral una vez al día (antiplaquetario) o 650 mg por vía oral o rectal cada 6h según sea necesario (analgésico/antipirético). VFG <10 ml/min: Datos no disponibles. Preferiblemente evitar a menos que no exista alguna alternativa adecuada; si es necesario, comenzar con dosis bajas (por ejemplo, 81 mg/día) y monitorear cuidadosamente. HD: Datos no disponibles. Preferiblemente evitar a menos que no exista alguna alternativa adecuada. 81-162 mg vía oral o rectal después de la HD en los días de diálisis. PD: Datos disponibles mínimos. Preferiblemente evitar a menos que no exista alguna alternativa adecuada; si es necesario, comenzar con dosis bajas (por ejemplo, 81 mg/día) y monitorear cuidadosamente.	33
Ácido fólico		No requiere ajuste	33
Ácido Valproico		No requiere ajuste	33
Alopurinol	200-400 mg/día vía oral o IV	VFG 10-20 mL/min: 200 mg vía oral o IV una vez al día VFG 3-10 mL/min: 100 mg vía oral o IV una vez al día VFG <3 mL/min: 100 mg/día vía oral o IV a intervalos extendidos HD: 100 mg vía oral o IV una vez al día o 150 mg por vía oral cada 48 hrs; administrar dosis media suplementaria (50%) después de la diálisis. PD: Datos no disponibles.	33
Alprazolam	0,5-6 mg/día vía oral	VFG 100-50 mL/min: 100% dosis. VFG 50-10 mL/min: 100% dosis. VFG <10 mL/min: 50% dosis. HD/PD: No hay datos	34
Amikacina	7,5 mg/kg c/12 hrs. o 15 mg/kg una vez al día	VFG >50-90 mL/min: 7,5 mg/kg c/24 hrs. o 15 mg/kg una vez al día VFG 30-50 mL/min: 7,5 mg/kg c/24 hrs. VFG 10-30 mL/min: 7,5 mg/kg c/48 hrs. VFG <10 mL/min: 7,5 mg/kg c/72 hrs. HD: 7,5 mg/kg DD. PD: Dosis para VFG <10	32
Amiodarona		No requiere ajuste	33,34
Amitriptilina		No requiere ajuste	33,34
Amlodipino		No requiere ajuste	33,34

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Amlodipino/ Valsartán		No requiere ajuste en insuficiencia renal leve a moderada. VFG <10 mL/min: Se desconoce.	34, FT
Amoxicilina/ Ácido clavulánico	500/125 mg c/8 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 500/125 mg c/8 hrs. VFG 10-50 mL/min: 250-500 mg componente Amoxicilina c/12 hrs. VFG <10 mL/min: 250-500 mg componente Amoxicilina c/24 hrs. HD: Como para VFG <10; dosis extra después de diálisis.	32
Ampicilina sódica	250 mg-2 g c/6 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 250 mg-2 g c/6 hrs. VFGI 10-50 mL/min: 250 mg-2 g c/6 – 12 hrs. VFGI <10 mL/min: 250 mg-2 g c/12–24 hrs. HD: Dosis DD. PD: 250 mg c/12 hrs.	32
Ampicilina/ Sulbactám	2g AM + 1 g SB c/6 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 2g AM + 1 g SB c/6 hrs. VFG 10-50 mL/min: 2g AM + 1 g SB c/8-12 hrs. VFG <10 mL/min: 2g AM + 1 g SB c/24 hrs. HD: Dosis DD. PD: 2 g AM/1 g SB c/24 hrs.	32
Atenolol	50-100 mg vía oral una vez al día	VFG >50 mL/min: 50-100 mg/día vía oral. VFG 10-50 mL/min: 25-50 mg vía oral cada 24 hrs. (~75% de la dosis habitual). VFG <10 mL/min: 25 mg por vía oral cada 24 hrs. (~ 50% de la dosis usual). HD: 25-50 mg por vía oral cada 24 hrs; dosis después de la hemodiálisis en los días de diálisis. PD: 25 mg por vía oral cada 24 hrs. (~ 50% de la dosis usual).	33
Atorvastatina		No requiere ajuste	33,34
Atovaquona		No requiere ajuste	33
Bicarb. de sodio		No requiere ajuste	33
Buscapina		No requiere ajuste	33
Calcio gluconato		No requiere ajuste	33
Calcitriol		No requiere ajuste	33
Captopril	25-50 mg vía oral tres veces al día	VFG >50 mL/min: 25-50 mg vía oral cada 8 a 12 hrs. VFG 10-50 mL/min: 18,75-37,5 mg vía oral cada 12 hrs. (~25% de disminución). VFG <10 mL/min: 12,5-25 mg vía oral cada 24 hrs. (~50% de disminución). HD: 12,5-25 mg por vía oral cada 24 h (~50% de disminución); dosis después de la hemodiálisis en los días de diálisis PD: 18,75 a 37,5 mg por vía oral (~25% de disminución) cada 12 a 18 hrs.	33

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Carbonato de calcio		No requiere ajuste	33
Carb. calcio/ Vit D3		No requiere ajuste	33
Carvedilol		No requiere ajuste	33, 34
Caspofungina		No requiere ajuste	32-34
Cefazolina	1-2 g c/8 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 1-2 g c/8 hrs. VFG 10-50 mL/min: 1-2 g c/12 hrs. VFG <10 mL/min: 1-2 g c/24-48 hrs. HD: 0,5-1 g extra DD. PD: 0,5 g c/12 hrs.	32
Ceftazidima	2 g c/8 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 2 g c/8-12 hrs. VFG 10-50 mL/min: 2 g c/12-24 hrs. VFG <10 mL/min: 2 g c/24-48 hrs. HD: 1 g extra DD. PD: 0.5 g c/24 hrs.	32
Ceftriaxona		No requiere ajuste	32
Ciclofosfamida	1-5 mg/kg	VFG ≥ 10 mL/min: 100% dosis. VFG <10 mL/min: 75% dosis. HD: Administrar 75% de la dosis normal; administrar después de la HD. PD: Administrar 75% de la dosis normal.	34,FT
Ciclosporina		No requiere ajuste	FT
Ciprofloxacino	500-750 mg vía oral (o 400 mg IV) c/12 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 100% dosis. VFG 10-50 mL/min: 400 mg IV c/24 hrs. VFG <10 mL/min: 50% dosis. HD: 250 mg vía oral o 200 mg IV c/12 hrs. PD: 250 mg vía oral o 200 mg IV c/8 hrs.	32
Clindamicina		No requiere ajuste	32-34
Clonazepam		No requiere ajuste	33
Clorfenamina		No requiere ajuste	33
Cloruro de potasio		No requiere ajuste	33
Colecalciferol		No requiere ajuste	33
Complejo Vit. B		No requiere ajuste	33

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Dalteparina sódica	2.500-5.000 UI vía Sc c/24 h (profilaxis) 200 UI/kg vía Sc c/24 h si ≤ 95 kg o 100 UI/kg vía Sc c/12 h si > 95 kg (tratamiento)	No se han recomendado ajustes de dosis específicas Se recomienda vigilar los niveles de anti-Xa para determinar la dosis adecuada. Rango objetivo anti-Xa es 0,5-1,5 UI/ml. Al supervisar anti-Xa en estos pacientes, el muestreo se realiza 4-6 h después de la dosis y sólo después de que el paciente ha recibido tres a cuatro dosis.	33
Deflazacort		No requiere ajuste	FT
Diltiazem		No requiere ajuste	33
Domperidona	10-20 mg tres o cuatro veces al día vía oral	VFG ≥30mL/min: Dosis 100%. VFG <30mL/min: Reducir frecuencia de administración, una o dos veces al día, en función de la gravedad del deterioro, y puede ser necesario disminuir la dosis. HD/PD: Sin información.	FT
Enalapril	5-20 mg vía oral dos veces al día	VFG >50 mL/min: 5-20 mg vía oral dos veces al día. VFG 10-50 mL/min: 2,5-10 mg vía oral dos veces al día. VFG <10 mL/min: 1,25-5 mg vía oral dos veces al día. HD: 1,25-5 mg vía oral dos veces al día; dosis después de la HD en los días de diálisis. PD: 1,25-5 mg vía oral dos veces al día.	33
Eritropoyetina Hum.		No requiere ajuste	33
Ertapenem	1 g c/24 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 1 g c/24 hrs. VFG 10-50 mL/min: 0,5 g c/24 hrs. VFG <10 mL/min: 0,5 g c/24 hrs. HD: Misma dosis que para VFG <10; si se administra <6 hrs. antes de HD, administrar suplemento de 150 mg DD.	32
Esomeprazol		No requiere ajuste	33,34
Espironolactona	12,5-200 mg vía oral una vez al día	VFG >50 mL/min: 25-100 mg vía oral cada 12 a 24 hrs. VFG 10-50 mL/min: 12,5-25 mg vía oral cada 12 a 24 hrs. VFG <10 mL/min: Preferiblemente evitar debido al riesgo de hiperkalemia. HD/PD: Preferiblemente evitar debido al riesgo de hiperkalemia.	33
Famotidina	40 mg vía oral una vez al día al acostarse o 20 mg dos veces al día	VFG >50 mL/min: 20 mg vía oral antes de acostarse o 10 mg vía oral dos veces al día. VFG 10-50 mL/min: 10-20 mg vía oral antes de acostarse. VFG <10 mL/min: 5-10 mg vía oral antes de acostarse. HD: 10 mg vía oral antes de acostarse (después de la diálisis) o 20 mg vía oral tres veces a la semana inmediatamente después de la diálisis. PD: 5-10 mg vía oral antes de acostarse.	33

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Fenitoína		Información no disponible. Nivel de fenitoína en suero puede ser difícil de interpretar en la insuficiencia renal.	33
Fentanilo		No requiere ajuste	33
Filoquinona (Vit K1)		No requiere ajuste	33
Fluconazol	100-400 mg c/24 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 100% dosis. VFG 10-50 mL/min: 50% dosis. VFG <10 mL/min: 50% dosis. HD: 100% de la dosis recomendada; administrar DD. PD: Dosis para VFG <10.	32
Furosemida		No requiere ajuste	33,34
Furosem/Amilorida		No requiere ajuste	33,34
Haloperidol		No requiere ajuste	33
Heparina sódica		No requiere ajuste	FT
Hidralacina	50-300 mg/día	VFG >10 mL/min: cada 8 hrs. VFG <10 mL/min: cada 8-16 hrs. PD/HD: Dosis suplementaria no es necesaria	34
Hidrocortisona succ.		No requiere ajuste	33
Hierro sacarato		No requiere ajuste	33
Iloprost		No requiere ajuste	33
Imipenem cilastatina	0,5 g c/6 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 200-500 mg c/6-8 hrs. VFG 10-50 mL/min: 250 mg c/6 - 8 hrs. VFG <10 mL/min: 125-250 mg c/12 hrs. HD: Dosis DD. PD: Dosis para VFG <10 mL/min.	32
Isoniazida		No requiere ajuste	32,33
Isosorbide dinitrato		No requiere ajuste	33
Ketoprofeno	25-75 mg vía oral cada 6-8 hrs.	VFG >50 mL/min: 25-75 mg vía oral tres veces al día. VFG 10-50 mL/min: 25-50 mg vía oral tres veces al día (~ 25% de disminución). VFG <10 mL/min: 12,5-25 mg por vía oral dos o tres veces al día (~ 50% de disminución). HD/PD: 12,5-25 mg por vía oral dos o tres veces al día (~ 50% de disminución).	33
Ketorolaco	15-30 mg IM o IV c/6 hrs. o 10 mg vía oral c/4-6 hrs.	VFG >50 mL/min: 15-30 mg IM o IV cada 6 h, no exceder 5 días de duración. VFG 10-50 mL/min: Preferiblemente evitar o 7,5-15 mg IM o IV cada 6 h, no exceder de 5 días de duración (50% de disminución). VFG <10 mL/min: Preferiblemente evitar debido al riesgo de toxicidad gastrointestinal y renal. HD/PD: Preferiblemente evitar debido al riesgo de toxicidad gastrointestinal y renal.	33

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Lactulosa		No requiere ajuste	33
Lenalidomida	Síndromes mielodisplásicos 10 mg vía oral una vez al día; mieloma múltiple, 25 mg vía oral una vez al día durante 21 días de ciclos repetidos de 28 días	Síndromes mielodisplásicos: VFG \geq 50 mL/min: 10 mg vía oral cada 24 hrs. VFG 30-49 mL/min: 5 mg vía oral cada 24 hrs. VFG <10 mL/min: 5 mg vía oral cada 48 hrs. HD: 5 mg vía oral tres veces a la semana; administrar después de la HD en los días de diálisis. Mieloma múltiple: VFG \geq 50 mL/min: 25 mg vía oral cada 24 hrs. VFG 30-49 mL/min: 10 mg vía oral cada 24 hrs. VFG <10 mL/min: 15 mg vía oral cada 48 hrs. HD: 15 mg vía oral tres veces a la semana; administrar después de la HD en los días de diálisis.	33
Levetiracetam	1500 mg vía oral dos veces al día o 1.000 mg IV c/12 hrs.	VFG >50 mL/min: 500-1.000 mg por vía oral o IV cada 12 hrs. VFG 10-50 mL/min: 250-750 mg por vía oral o IV cada 12 hrs. VFG <10 mL/min: 500-1.000 mg por vía oral o IV cada 24 hrs. HD: 500-1.000 mg por vía oral o IV cada 24 h, más 250 a 500 mg después de la HD en los días de diálisis. PD: 500-1.000 mg por vía oral o IV cada 24 hrs.	33
Levo/Benserazida		No requiere ajuste	33
Levofloxacino	500-750 mg c/24 hrs. Vía oral o IV	VFG >50-90 mL/min: 500-750 mg c/24hrs. VFG 20-49 mL/min: 500, y seguir con 250 mg/24-48 hrs o 750 mg c/48 hrs. VFG <20 mL/min: 500, y seguir con 250 mg/24-48 hrs. o 750 mg una vez, y seguir con 500 mg c/48 hrs. HD/PD: Dosis para VFG <20 ml/min.	32
Levotiroxina sódica		No requiere ajuste	33
Linezolid	600 mg vía oral/IV c/12 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 600 mg c/12 hrs. VFG 10-50 mL/min: 600 mg c/12 hrs. VFG <10 mL/min: 600 mg c/12 hrs. DD HD: Como para VFG <10 ml/min. PD: Sin ajuste de dosis	32
Lorazepam	2-6 mg/día	VFG \geq 10 mL/min: 100% dosis. VFG <10 mL/min: 50% dosis. HD/PD: Sin información	34

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Losartán		No requiere ajuste	33,34
Metamizol		No requiere ajuste	FT
Metilprednisolona Succinato Sódico		No requiere ajuste	33
Metoclopramida	10 mg por vía oral o IV cuatro veces al día	VFG >50 mL/min: 10 mg por vía oral o IV cuatro veces al día o 2-10 mg/kg IV antes de la administración de agentes de quimioterapia moderadamente o altamente emetogénicos. VFG 10-50 mL/min: 7,5 mg por vía oral o IV cuatro veces al día (25% de disminución). VFG <10 mL/min: 5 mg por vía oral o IV cuatro veces al día (50% de disminución). HD: 5 mg por vía oral o IV cuatro veces al día (sin suplemento después de la diálisis; 50% de disminución). PD: 5 mg por vía oral o IV cuatro veces al día (50% de disminución).	33
Metronidazol	7,5 mg por kg c/6 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 100% dosis. VFG 10-50 mL/min: 100% dosis. VFG <10 mL/min: 50% dosis. HD: Dosis como para VFG <10 ml/min. DD PD: Dosis para VFG <10 ml/min.	32
Micofenolato de mofetilo	1000 mg (1,500 mg en pacientes con trasplante hepático) vía oral o IV dos veces al día	VFG <25 mL/min: Dosis > 1 g dos veces al día debe ser evitado. Estos pacientes deben ser cuidadosamente observados. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con trasplante renal que experimentan función retardada del injerto después de la operación. HD: 250-500 mg vía oral dos veces al día. PD: 1000 mg vía oral dos veces al día.	33
Micofenolato sódico	720 mg vía oral por lo menos 1h antes o 2h después de las comidas dos veces al día.	VFG <25 mL/min: Estos pacientes deben ser cuidadosamente seguidos para potenciales reacciones adversas debido al aumento en las concentraciones de ácido micofenólico libre y ácido glucurónico micofenólico (metabolito inactivo). HD/PD: Suplemento de dosis no es necesario.	33
Mirtazapina		VFG ≥10 mL/min: 100% dosis. VFG <10 mL/min: 50% dosis. HD/PD: Sin información.	33
Moxifloxacino		No requiere ajuste	32
N-acetilcisteína		No requiere ajuste	FT
Nifedipino		No requiere ajuste	33,34
Nifedipino retard		No requiere ajuste	FT
Nistatina		No requiere ajuste	32

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Nitrofurantoína	50-100 mg	VFG >50-90 mL/min: 100% dosis. VFG 10-50 mL/min: Contraindicado. Evitar uso. VFG <10 mL/min: Contraindicado. Evitar uso. HD/PD: No aplicable. Contraindicado.	32
Omeprazol		No requiere ajuste	33,34
Ondansetron		No requiere ajuste	33,34
Pamidronato	30 mg IV mensual	VFG ≥30 mL/min: 100% dosis. VFG <30 mL/min: 50% dosis. HD: 100%; administrar durante las primeras horas de diálisis. PD: Sin información.	FT
Paracetamol	650 mg vía oral o rectal o 1.000 mg IV c/6 hrs. (PRN)	VFG 100-50 mL/min: 100% dosis. VFG 10-50 mL/min: 0,5-1 g c/6-8 hrs. VFG <10 mL/min: 0,5-1 g c/8-12 hrs. HD/PD: 0,5-1 g c/8 hrs.	33,34
Pargeverina Clorhidrato		Administrar con precaución.	FT
Penicilina Benzatina	5-30 millones de U/día divididas en 4-12 dosis o infusión IV continua de 20-30 millones de U/día	VFG >50-90 mL/min: 2,5-5 millones de unidades IV cada 4-6 hrs o 20-30 millones de unidades/día en infusión continua. VFG 10-50 mL/min: 1-4 millones de unidades IV cada 4-6 hrs. (25% de disminución). VFG <10 mL/min: 1-2,5 millones de unidades IV cada 6 hrs. (50 a 80% de disminución). HD: 1-2,5 millones de unidades IV cada 4-6 hrs. Dosis después de diálisis (50-80% de disminución). PD: 0,2-2,5 millones de unidades IV cada 4-6 hrs.	33
Piperacilina/Tazobactam	3,375-4,5 g c/6-8 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 100% dosis. VFG 10-50 mL/min: 2,25 g c/6 hrs. VFG <10 mL/min: 2,25 g c/8 hrs. HD: Dosis para CrCl < 10 + 0,75 g extra DD. PD: 4,5 g c/12 hrs.	32
Piridoxina		No requiere ajuste	33
Poliestireno Sulfonato Cálcico		No requiere ajuste	33
Polivitaminico		No requiere ajuste	33
Prednisona		No requiere ajuste	33

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Pregabalina	50-150 mg vía oral dos o tres veces al día	VFG >50 mL/min: 50-300 mg vía oral cada 8 a 12 hrs. VFG 10-50 mL/min: 25-150 mg vía oral cada 8 a 12 hrs. (50% de disminución). VFG <10 mL/min: 25-75 mg vía oral una vez al día (75% de disminución). HD: 25 mg por vía oral cada 24 a 48 h antes de acostarse; administrar dosis suplementaria después de la HD en los días de diálisis; valorar cuidadosamente. PD: 25-75 mg por vía oral una vez al día.	33
Quetiapina		No requiere ajuste	33
Risperidona	2-8 mg/día vía oral en una o dos dosis divididas o 25 mg IM c/2 semanas	VFG >50 mL/min: 1-3 mg vía oral dos veces al día. VFG 10-50 mL/min: 0,5-2 mg vía oral dos veces al día o 12,5 mg IM cada 2 semanas. VFG <10 mL/min: 0,5-2 mg vía oral una vez al día; comenzar con dosis moderadas y valorar cuidadosamente. HD: 0,5-4 mg vía oral una vez al día; dosis suplementaria después de la diálisis no es necesario; comenzar con dosis moderadas y valorar cuidadosamente. PD: Información no disponible.	33,34
Ruxolitinib	15 mg vía oral dos veces al día para los pacientes con un recuento de plaquetas entre 100-200x10 ⁹ /L o 20 mg vía oral dos veces al día para los pacientes con un recuento de plaquetas >200 x10 ⁹ /L.	VFG 30-50 mL/min: Reducir dosis inicial de 10 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un recuento de plaquetas entre 100 y 150x10 ⁹ /L; modificaciones de dosis se deben hacer con un cuidadoso control de la seguridad y la eficacia; evitar si el recuento de plaquetas es <100x10 ⁹ /L. VFG 15-29 mL/min: Reducir dosis inicial de 10 mg por vía oral dos veces al día en pacientes con un recuento de plaquetas entre 100 y 150x10 ⁹ /L; modificaciones de dosis se deben hacer con un cuidadoso control de la seguridad y la eficacia; evitar si el recuento de plaquetas es <100x10 ⁹ /L. VFG <15 mL/min: Evitar uso. HD: 15 mg vía oral dos veces al día para los pacientes con un recuento de plaquetas entre 100 y 200x10 ⁹ /L o 20 mg por vía oral dos veces al día para los pacientes con un recuento de plaquetas > 200x10 ⁹ /L; modificaciones de dosis se deben hacer con un cuidadoso control de la seguridad y de eficacia; administrar después de la HD en los días de diálisis.	33
Salbutamol		No requiere ajuste	FT
Sertralina		No hay datos en insuficiencia renal.	33,34
Sildenafil	25-100 mg/día vía oral	VFG ≥30 mL/m: 100% dosis. VFG <30 mL/m: 25 mg día.	33
Sirolimus		No requiere ajuste	33
Streptokinasa		No requiere ajuste	34
Sulfametoxazol/ Trimetropina	5-20 mg/kg/día divididos c/6-12 hrs.	VFG >50-90 mL/min: Ningún ajuste de dosis. VFG 30-50 mL/min: Ningún ajuste de dosis. VFG 10-29 mL/min: Reducir dosis 50%. VFG <10 mL/min: No se recomienda; pero si se emplea: 5-10 mg/kg c/24 hrs. HD/PD: No se recomienda; pero si se emplea: 5-10 mg/kg c/24 hrs. DD.	32
Tiamina (Vit. B1)		No requiere ajuste	33

FT: Ficha técnica; VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo IV. Continuación

Valsartán		No requiere ajuste	33
Vancomicina	1 g c/12 hrs.	VFG >50-90 mL/min: 1 g c/12 hrs. VFG 10-50 mL/min: 1 g c/24-96 hrs. VFG <10 mL/min: 1g c/4-7 días. HD: Para concentraciones mínimas de 15-20 µg/ml, administrar 15 mg/kg si la próxima diálisis es en 1 día; 25 mg/kg si la próxima diálisis es en 2 días; 35 mg/kg si la próxima diálisis es en 3 días. Verificar niveles.	32
Zopiclona		No requiere ajuste	33

VFG: Velocidad de filtrado glomerular; Ref: Referencia; HD: Hemodiálisis; PD: Peritoneodiálisis; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

Anexo V. Características fisicoquímicas de los fármacos consumidos durante la hospitalización (n=112)

Medicamentos	Ajuste VFG	PM (Da)	Hidro/Lipo	pKa	pKb	Bd (oral) (%)	Excreción urinaria (%) (inalterado)	Unión PP (%)	Vd (L/kg)
Acenocumarol ¹	No	353,3	S/D	4,7	-	60	0,12-0,18	98,7	0,16-0,34
Acetato de calcio ¹	No	158,2	S/D	9,6	-	S/D	S/D	S/D	S/D
Ác. Acetilsalicílico ²	Sí	180,2	H	3,48	-	68 ± 3	1,4 ± 1,2	49	0,15 ± 0,03
Ácido fólico ¹	No	441,4	S/D	3,55	2,11	76-93	SN	Extensa	S/D
Ácido Valproico ²	No	144,2	L	4,82	-	100 ± 10	1,8 ± 2,4	93 ± 1	0,22 ± 0,07
Alopurinol ²	Sí	136,1	S/D	9,2	2,4	53 ± 13	12	<1	0,87 ± 0,13
Alprazolam ²	Sí	308,8	L	-	2,39	88 ± 16	20	71 ± 3	0,72 ± 0,12
Amikacina ²	Sí	585,6	H	12,94	9,52	-	98	4 ± 8	0,27 ± 0,06
Amiodarona ²	No	645,3	L	-	9,37	46 ± 22	0	99,9±0,01	66 ± 44
Amitriptilina ²	No	277,4	L	-	9,24	48 ± 11	<2	94,8 ± 0,8	15 ± 3
Amlodipino ²	No	567,1	H	-	8,73	74 ± 17	10	93 ± 1	16 ± 4
Amlod/ Valsartán	No								
-Amlodipino ²		567,1	H	-	8,73	74 ± 17	10	93 ± 1	16 ± 4
-Valsartán ²		435,5	S/D	3,69	-	23 ± 7	29 ± 5,8	95	0,23 ± 0,09
Amoxi/ Ác. Clav.	Sí								
-Amoxicilina ²		365,4	H	2,61	6,93	93 ± 10	86 ± 8	18	0,21 ± 0,03
-Ácid. clavulánico ¹		199,2	H	2,78	-	60	18-38	~ 25	0,2
Ampicilina sódica ¹	Sí	371,4	H	2,7	7,3	92 (IM)	20 - 40	28	23 L
Ampi/ Sulbactám ¹	Sí								
-Ampicilina sódico		371,4	H	2,7	7,3	92 (IM)	20 - 40	28	23 L
-Sulbactám sódico		255,2	H	2,62	-	100 (IM)	75 - 85	38	23 L
Atenolol ²	Sí	266,3	H	13,88	9,17	58 ± 6	94 ± 8	<5	1,3 ± 0,5
Atorvastatina ²	No	1209,4	L	4,3	-	12	<2	>98	5,4
Atovaq/ Proguanil ¹	No								
-Atovaquona		366,8	L	4,97	-	23 - 47	<1	>99	0,62 ± 0,19
-Proguanil		290,2	S/D	2,3	10,4	23	22 - 30	75	15,4 - 49,3
Bicarbonato de sodio ¹	No	84,01	S/D	6,35	-	S/D	<1	S/D	S/D
Calcio gluconato ¹	No	448,4	S/D	S/D	S/D	S/D	S/N	40 - 45	S/D
Calcitriol ²	No	416,6	L	14,4	-	~61	<10	99,9	34 L
Captopril ¹	Sí	217,3	L	3,7	-	65	40 - 50	25 - 30	0,7 - 3
Carbonato calcio ¹	No	100,1	S/D	9,0	-	S/D	S/N	45	S/D
C. calcio/ Vit. D3	No								
-Carbonato calcio ¹		100,1	S/D	9,0	-	S/D	S/N	45	S/D
-Calcitriol(Vit. D3) ²		416,6	L	14,4	S/D	~61	<10	99,9	34 L
Carvedilol ²	No	406,5	L	13,9	8,03	25	<2	95	1,5 ± 0,3
Casprofungina ²	No	1213,4	L	8,75	9,76	-	~2	96,5	0,12
Cefazolina ²	Sí	454,5	H	2,3	-	>90	80 ± 16	89 ± 2	0,19 ± 0,06
Ceftazidima ²	Sí	636,7	H	2,7	4,26	-	84 ± 4	21 ± 6	0,23 ± 0,02
Ceftriaxona ¹	No	661,6	H	2,57	2,9	100 (IM)	33 - 65	85 - 95	7 a 12
Ciclofosfamida ²	Sí	279,1	BL	-	4,09	74 ± 22	6,5 ± 4,3	13	0,78 ± 0,57
Ciclosporina ²	No	1202,6	L	11,8	-	28 ± 18	<1	93 ± 2	4,5 (0,12-15,5)
Ciprofloxacino ²	Sí	331,3	ML	2,74	8,76	60 ± 12	50 ± 5	40	2,2 ± 0,4

VFG: Velocidad filtrado glomerular; PM: Peso molecular; Hidro/Lipo: Hidrofílico/Lipofílico; BL: Baja lipofilicidad; ML: Mediana lipofilicidad; Da: Dalton; Bd: Biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: Volumen de distribución; IM: Intramuscular; Sc: Subcutáneo; CI: Contraindicada; S/D: Sin datos; S/N: Según necesidades diarias, cantidades superiores se excretan en la orina, principalmente como producto inalterado. Información: Bd, exc.urinaria, % unión plasmática, Vd, extraída de (1) ficha técnica (2) Goodman & Gilman^[25]; Información PM extraída de Martindale^[26]. Información pKa/pKb extraída de Wilson and Gisvold's^[27].

(Continuación Anexo V)

Medicamentos	Ajuste VFG	PM (Da)	Hidro/Lipo	pKa	pKb	Bd (oral) (%)	Excreción urinaria (%) (inalterado)	Unión PP (%)	Vd (L/kg)
Clindamicina ²	No	425	L	12,87	8,74	~ 87	13	93,6 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Clonazepam ²	No	315,7	L	11,19	1,55	98 ± 31	<1	86 ± 0,5	3,2 ± 1,1
Clorfenamina ²	No	390,9	L	-	9,33	41 ± 16	0,3-26	70 ± 3	3,2 ± 0,3
Cloruro de potasio	No	74,55	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Colecalciferol ¹ (Vitamina D)	No	384,6	L	18,4	-	~ 80	0	Extensa	S/D
Complejo Vit. B ¹	No	-	H	-	-	-	-	-	-
Dalteparina sódica ¹	No	5819	S/D	S/D	S/D	87 ± 6 (Sc)	No cuantificada	Baja	40 - 60 (mL/kg)
Deflazacort ¹	No	441,5	S/D	-	3,87	68	70 (ex. total)	40	0,48
Diltiazem ²	No	451	S/D	-	8,91	38 ± 11	<4	78 ± 3	3,3 ± 1,2
Domperidona ¹	Sí	425,9	L	12,52	-	15	~ 1	91 - 93	5,7
Enalapril ²	Sí	376,4	H	3,75	5,5	41 ± 15	88 ± 7	50-60	1,7 ± 0,7
Eritropoyetina humana ¹	No	34-39 kD	S/D	S/D	S/D	23-42 (Sc)	10	S/D	9 L
Ertapenem ¹	Sí	497,5	H	4,03	7,94	90	38	>95	0,12
Escopolamina ¹	No	303,4	L	-	7,6	8	<5	4,4	1,7
Esomeprazol ²	No	368,4	H	9,08	4,61	Es: 89 (81-98) Ra:53±29	Es/Ra: <1	Es/Ra: 95-97	Es: 0,25 (0,23-0,27) Ra:0,34±0,09
Espironolactona ²	Sí	416,6	L	18,0	-	S/D	<1	>90	10
Famotidina ¹	Sí	337,4	H	7,61	7,75	40 - 50	25 - 30	15 - 20	1,3 ± 0,2
Fenitoína ¹	No	336,5	L	8,33	-	70	<10	80 - 85	4
Fentanilo ²	No	252,3	L	-	9,06	~ 50	8	84 ± 2	4,0 ± 0,4
Filoquinona (Vitamina K1)	No	450,7	L	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Fluconazol ²	Sí	306,3	H	11,93	5,23	>90	75 ± 9	11 ± 1	0,60 ± 0,11
Furosemida ²	No	330,7	S/D	3,04	-	71 ± 35	71 ± 10	98,6 ± 0,4	0,13 ± 0,06
Furos/ Amilorida ²	No	330,7	S/D	3,04	-	71 ± 35	71 ± 10	98,6±0,4	0,13 ± 0,06
-Furosemida		302,1	S/D	-	8,7	15 - 25	20 - 50	23	350 - 380 L
-Amilorida									
Haloperidol ²	No	375,9	L	13,9	8,25	60 ± 18	1	92 ± 2	18 ± 7
Heparina sódica ²	No	12-15 kDa	S/D	S/D	S/D	-	Insignificante	Extenso	0,058±0,11
Hidralacina ¹	Sí	196,6	S/D	-	6,9	30 - 50	11 a 14	85 - 87	0,3 - 8,2
Hidrocortisona succinato ²	No	362,5	L	5,1	-	7 - 74	Baja	90	0,3 - 0,5
Hierro sacarato ²	No	34-60 kDa	S/D	S/D	S/D	-	<5	90	7,9 L
Iloprost ¹	No	360,5	S/D	4,7	-	Sin estudios			
Imip/ Cilastatina ²	Sí								
-Imipenem		317,4	H	3,2	10,88	-	69 ± 15	<20	0,23 ± 0,05
-Cilastatina		380,4	S/D	2,0	9,14	-	70 ± 3	~ 35	0,20 ± 0,03
Isoniazida ²	No	137,1	H	11,27	3,79	-	RA: 7 ± 2 SA: 29 ± 5	~ 0	RA:0,67±0,15 SA:3,1±1,1

VFG: Velocidad filtrado glomerular; PM: Peso molecular; Hidro/Lipo: Hidrofílico/Lipofílico; Da: Dalton; Bd: Biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: Volumen de distribución; IM: Intramuscular; Sc: Subcutáneo; CI: Contraindicada; S/D: Sin datos; Ra: Racemato, kDa: Kilodalton. Información: Bd, exc.urinaria, % unión plasmática, Vd, extraída de (1) ficha técnica (2) Goodman & Gilman^[25]; Información PM extraída de Martindale^[26]. Información pKa/pKb extraída de Wilson and Gisvold's^[27].

(Continuación Anexo V)

Medicamentos	Ajuste VFG	PM (Da)	Hidro / Lipo	pKa	pKb	Bd oral (%)	Excreción urinaria (%) (inalterado)	Unión PP (%)	Vd (L/kg)
Isosorbide dinitrato ²	No	236.1	S/D	-	-3,9	22 ± 14	<1	28 ± 12	3,1 (2,2-8,6)
Ketoprofeno ¹	Sí	376.4	H	4,23	-	~ 90	10	98	0,1
Ketorolaco ²	Sí	254.3	S/D	4,47	-	100 ± 20	5 a 10	99,2± 0,1	0,21 ± 0,04
Lactulosa ¹	No	342.3	S/D	10,28	-	Pobre	<3	S/D	S/D
Lenalidomida ¹	Sí	259.3	S/D	11,61	2,31	S/D	82	30	S/D
Levetiracetam ²	Sí	170,2	S/D	15,74	-	~ 100	66	<10	0,5 - 0,7
Levo/ Benserazida -Levodopa ² -Benserazida	No	197.2 257.2	S/D S/D	1,65 S/D	9,06 S/D	98 41 ± 16 S/D	~ 1 64(metabolitos)	Mínima S/D	1,7 ± 0,4 S/D
Levofloxacino ²	Sí	361.4	ML	2,27	6,81	99 ± 10	61 - 87	24 - 38	1,36 ± 0,21
Levotiroxina sód. ¹	No	798.9	L	2,12	8,94	40 - 80	S/D	99,9	10 - 12 L
Linezolid ²	Sí	337.4	H	-	3,94	100	35	31	0,57 - 0,71
Lorazepam ²	No	321,2	L	10,78	0,03	93 ± 10	<1	91 ± 2	1,3 ± 0,2
Losartán ²	No	461	H	4,24	3,1	L: 35,8 ± 15,5	L: 12 ± 2,8	L: 98,7 LA: 99,8	L: 0,45 ± 0,24
Metamizol ¹	No	351,4	H	1,32	3,9	93	3	4MAA:58 4-AA: 48	0,2
Metilprednisolona succinato sódico ²	No	496,5	L	2,6	-	82 ± 13	4,9 ± 2,3	78 ± 3	1,2 ± 0,2
Metoclopramida ²	Sí	299,8	S/D	13,28	9,62	76 ± 38	20 ± 9	40 ± 4	3,4 ± 1,3
Metronidazol ²	Sí	171,2	L	-	2,58	99 ± 8	10 ± 2	11 ± 3	0,74 ± 0,1
Micofenolato de mofetilo ² MPA:	Sí	433,5	L	9,98	6,39	~ 0 MPA: 94	MPA: <1	MPA:97,5	MPA: 3,6 - 4
Micofenolato sód. ²	Sí	342,3	L	S/D	S/D	94	<1	97,5	3,6 - 4
Mirtazapina ²	Sí	265,4	L	-	8,1	50 ± 10	-	85	4,5 ± 1,7
Moxifloxacino ²	No	437,9	L	2,17	10,77	86 ± 1	21,9 ± 3,6	39,4± 2,4	2,05 ± 1,15
N-acetilcisteína ¹	No	163,2	S/D	3,24	-	4 a 10	30	50	0,33 - 0,47
Nifedipino ²	No	346,3	S/D	-	3,93	50 ± 13	~ 0	96 ± 1	0,78 ± 0,22
Nistatina ¹	No	926,1	L/H	4,5	8,64	Mínima	~ 0	0	0
Nitrofurantoína ²	Cl	238,2	H	7,69	1,2	87 ± 13	47 ± 13	62 ± 4	0,58 ± 0,12
Omeprazol ¹	No	345,4	H	9,08	4,61	53	0	95	0,34
Ondansetrón ²	No	293,4	S/D	-	7,54	62 ± 15	5	73 ± 2	1,9 ± 0,05
Pamidronato ¹	Sí	235,1	H	0,67	9,86	-	20 - 55	<50	0,3 - 1,3
Paracetamol ²	Sí	151,2	H	9,46	-	75 - 85	<5	10	~ 1
Pargaverina ¹	No	373,9	S/D	S/D	S/D	21 - 28	S/D	92	2
Penicilina benzatína ²	Sí	909,1	H	2,62	-	30	79	60	0,33
Piper/Tazobactam ¹ -Piperacilina -Tazobactam	Sí	539,5 322,3	H H	3,49 2,86	- 0,73	71 (IM) 84 (IM)	68 80	~ 30 ~ 30	0,18 ± 0,3 0,18 ± 0,3

VFG: Velocidad filtrado glomerular; PM: Peso molecular; Hidro/Lipo: Hidrofílico/Lipofílico; ML: Mediana lipofiliidad; Da: Dalton; Bd: Biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: Volumen de distribución; IM: Intramuscular; Sc: Subcutáneo; Cl: Contraindicada; S/D: Sin datos; MPA: ácido micofenólico; 4-MAA: 4-metilaminoantipirina; 4-AA: 4-aminoantipirina. Información: Bd, exc.urinaria, % unión plasmática, Vd, extraída de (1) ficha técnica (2) Goodman & Gilman^[25]; Información PM extraída de Martindale^[26]. Información pKa/pKb extraída de Wilson and Gisvold's^[27].

(Continuación Anexo 5)

Medicamentos	Ajuste VFG	PM (Da)	Hidro/Lipo	pKa	pKb	Bd (oral) (%)	Excreción urinaria (%) (inalterado)	Unión PP (%)	Vd (L/kg)
Piridoxina ¹ (Vitamina B6)	No	205.6	H	S/D	S/D	75	S/D	Extensiva	S/D
Poliestireno Sulfonato Cálcico ²	No	-	S/D	S/D	S/D	-	S/D	S/D	S/D
Polivitamínico	No	-	-	-	-	-	-	-	-
Prednisona ²	No	358.4	L	12,58	-	92	20	70	0,4 - 1
Pregabalina ¹	Sí	159.2	L	4,23	11,31	90	90	0	0,56
Quetiapina ²	No	883.1	L	-	5,34	9	<1	83	10 ± 4
Risperidona ²	No	410.5	L	-	7,91	66 ± 28	3 ± 2	89	1,1 ± 0,2
Ruxolitinib ¹	Sí	306,4	S/D	13,9	5,5	95	<1	97	72 - 75 L
Salbutamol ¹	No	239,3	L	10,12	9,4	~ 50	70	10	2,5
Sertralina ²	No	342.7	L	-	9,47	88	<1	98-99	20
Sildenafil ²	Sí	666.7	L	9,35	7,74	38	0	96	1,2 ± 0,3
Sirolimus ¹	No	914.2	L	10,4	-	15	S/D	40	12 ± 4.6
Streptokinasa ¹	No	47000	S/D	S/D	S/D	-	0	S/D	0,08 ± 0,04
Sulfa/ Trimetrop ²	Sí								
-Sulfametoxazol		253.3	L	5,6	-	~ 100	14 ± 2	53 ± 15	0,26 ± 0,04
-Trimetropina		290.3	L	-	7,2	>63	63 ± 10	37 ± 5	1,6 ± 2
Tiamina (Vit. B1) ¹	No	420,9	H	-	4,8	S/D	S/D	S/D	S/D
Valsartán ²	No	435,5	S/D	3,69	-	23 ± 7	29 ± 5,8	95	0,23 ± 0,09
Vancomicina ²	Sí	1449,3	L	2,99	9,93	-	79 ± 11	30 ± 11	0,39 ± 0,06
Zopiclona ¹	No	388,8	L	13,4	6,7	75	4 - 5	45	91,8-104,6 L

VFG: Velocidad filtrado glomerular; PM: Peso molecular; Hidro/Lipo: Hidrofílico/Lipofílico; Da: Dalton; Bd: Biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: Volumen de distribución; IM: Intramuscular; Sc: Subcutáneo; Cl: Contraindicada; S/D: Sin datos; MPA: ácido micofenólico. Información: Bd, exc. urinaria, % unión plasmática, Vd, extraída de (1) ficha técnica (2) Goodman & Gilman^[25]; Información PM extraída de Martindale^[26]. Información pKa/pKb extraída de Wilson and Gisvold's^[27].

Anexo VI. Recomendaciones propuestas

➤ Tabla 1. Ajuste de dosis de los antibióticos más prescritos en el Servicio de Nefrología

Medicamento	Dosis habitual	VFG 50-90 ml/ml	VFG 10-50 ml/ml	VFG <10 ml/min	HD	PD
Amikacina	7.5 mg por kg c/12 hrs. o 15 mg por kg una vez al día	7,5 mg por kg c/24 hrs. o 15 mg por kg una vez al día	7,5 mg por kg c/24 hrs.	7,5 mg c/72 hrs	7,5 mg/kg DD	Dosis para VFG <10 ml/min.
Cefazolina	1 - 2 g c/8 hrs.	Dosis habitual	1-2 g c/12 hrs.	1-2 g c/24-48 hrs	0,5-1 g extra DD	0,5 g c/12 hrs.
Ciprofloxacino	500-750 mg vía oral (o 400 mg IV) c/12 hrs.	Dosis habitual	Dosis habitual vía oral o 400 mg IV c/24 hrs.	250 mg a 500 mg c/24 hrs. o 200 mg IV c/12 hrs.	250 mg vía oral o 200 mg IV c/12 hrs.	250 mg vía oral o 200 mg IV c/8 hrs.
Levofloxacino	750 mg c/24 hrs. IV, vía oral	Dosis habitual	750 mg c/48 hrs.	VFG<20 ml/min: 750 mg una vez, después 500 mg c/48 hrs	Dosis para VFG <20 ml/min.	Dosis para VFG <20 ml/min.
Nitrofurantoína	Contraindicada en pacientes con enfermedad renal.					

VFG: Velocidad de filtrado glomerular; HD: Hemodiálisis; IV: intravenosa; DD: después de la diálisis; el "Suplemento" o dosis "Extra" son para restituir el fármaco perdido durante la diálisis: dosis adicional del fármaco que se agrega a la administración del régimen para VFG <10 ml/min.

➤ Monitorización de Vancomicina:

Vancomicina: Dosis habitual hasta VFG 50 ml/min. Si VFG 10-50 ml/min: 1 g c/24-96 hrs. Si VFG <10 ml/min: 1g c/4-7 días. HD: Para concentraciones mínimas de 15-20 µg/ml, administrar 15 mg/kg si la próxima diálisis es en 1 día; 25 mg/kg si la próxima diálisis es en 2 días; 35 mg/kg si la próxima diálisis es en 3 días.

Toma de muestra: Medir el nivel valle obteniéndose entre 5 a 30 minutos previos a la administración de la dosis del fármaco, pudiendo obtenerse justo antes de la administración del mismo.

Niveles valles recomendados:

- ✓ 15-20 mg/L: En infecciones complicadas: bacteriemia, endocarditis, osteomielitis (puede necesitar valles mayores), meningitis, neumonía hospitalaria por *S. aureus* o en caso de CIM >1 mg/L (vigilar estrechamente función renal)
- ✓ 10-15 mg/L: Para otras infecciones.

➤ **Tabla 2: Ajuste de dosis de los medicamentos más prescritos en el Servicio de Nefrología**

Medicamento	Dosis habitual	VFG 50-90 ml/ml	VFG 10-50 ml/ml	VFG <10 ml/min	HD	PD
Atenolol	50-100 mg vo una vez al día	50-100 mg/día vo	25-50 mg vo cada 24 h (~75% de la dosis habitual)	25 mg por vo cada 24 h (~50% de la dosis usual)	25-50 mg por vo cada 24 h; dosis post-HD	25 mg por vo cada 24 h (~50% de la dosis usual)
Metoclopramida	10 mg por vo IV cuatro veces al día	Dosis habitual	7,5 mg vo o IV cuatro veces al día (25% de disminución)	5 mg por vo o IV cuatro veces al día (50% de disminución)	Dosis para VFG <10 ml/min. Sin suplemento.	Dosis para VFG <10 ml/min
Pregabalina	50-300 mg vo dos o tres veces al día	Dosis habitual	25-150 mg vo cada 8 a 12 hrs. (50% de disminución)	25-75 mg vo una vez al día (75% de disminución)	25 mg vo cada 24 a 48 h antes de acostarse. Dosis post-HD	25-75 mg por vo una vez al día
Ketoprofeno	25-75 mg vo cada 6-8 hrs.	25-75 mg vo tres veces al día	25-50 mg vo tres veces al día (~ 25% de disminución)	12,5-25 mg por vo dos o tres veces al día (~50% de disminución)	Dosis para VFG <10 ml/min	Dosis para VFG <10 ml/min
Ácido Acetilsalicílico	81-325 mg vo una vez al día (antiplaquetario) o 300-650 mg vo o rectal cada 4 hrs., según sea necesario (analgésico / antipirético)	Dosis habitual	81-162 mg vo una vez al día (antiplaquetario) o 650 mg por vo o rectal cada 6h según sea necesario (analgésico/ antipirético)	Datos no disponibles. Preferible evitar a menos que no exista alguna alternativa adecuada	Datos no disponibles. Preferible evitar a menos que no exista alguna alternativa adecuada	Datos no disponibles. Preferible evitar a menos que no exista alguna alternativa adecuada

✓ VFG: Velocidad de filtrado glomerular; HD: Hemodiálisis; IV: intravenosa; vo: vía oral