

Efectividad de la implantación de un sistema de alerta en la dosificación de fármacos nefrotóxicos

Martín Conde JA*, Bermúdez Pérez C**, Martínez Pillado M***, Viejo Rivero P*, Tévar Afonso E*, Díaz Ruiz P*, Callejón Callejón G*, Martín Hernández F****, Macía Heras M*****

* Servicio de Farmacia

** Servicio de Tecnología de la Información

*** Unidad de Gestión Sanitaria

**** Servicio de Medicina Interna

***** Servicio de Nefrología. Director Médico

Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria

e-mail: mmacia25@hotmail.com

Resumen

Los pacientes con diferente grado de enfermedad renal están expuestos a un mayor riesgo de toxicidad y/o de alteración de la respuesta a los medicamentos, pudiendo incluso sufrir un empeoramiento de su patología renal dado el carácter nefrotóxico de algunos fármacos. La dificultad estriba en poder conocer a tiempo real su función renal y las características farmacocinéticas para proceder al ajuste posológico.

Objetivo: Establecer un programa multidisciplinar que mejore la efectividad en la utilización de los fármacos nefrotóxicos.

Método: Se desarrolló un software capaz de integrar datos relevantes aportados por los diferentes programas de información intrahospitalarios y proponer los fármacos que deben ser ajustados en insuficiencia renal según el aclaramiento de creatinina estimado. Se obtiene un listado en el que aparecen clasificados los pacientes según su riesgo renal y la pauta actual de los fármacos que pudieran precisar ajuste de dosis y/o frecuencia de administración, pudiendo obtenerse posteriormente un documento que propone la modificación posológica. Se realizó un estudio de prevalencia durante un mes para conocer el potencial del proyecto y una vez introducidas una serie de mejoras, se realiza un estudio descriptivo transversal.

Resultados: En el estudio de prevalencia inicial se evidenciaba que el 26,15% de los pacientes en Dosis Unitaria tenían prescritos antimicrobianos; y que un 12% de ellos no disponían de datos de la función renal. En el estudio transversal posterior se encontró que el 79,95% de los pacientes recibían algunos de los fármacos mencionados, siendo la media de medicamentos que pudieran precisar ajuste posológico por paciente de 3,72.



Discusión: En este trabajo presentamos el desarrollo del proyecto y destacamos los beneficios obtenidos en términos de I+D y seguridad clínica.

Palabras clave: Insuficiencia renal, Nefrotóxicos, Ajuste posológico.

Effectiveness of the implantation of an alert system for nephrotoxic drugs dosing

Abstract

Patients in different stages of renal disease are exposed to a greater risk of toxicity and/or differences in response to prescribed drugs, favouring also a worsening in their renal pathology because of the nephrotoxic character of some drugs. The difficulty stems on being able to know the renal state and the pharmacokinetics characteristics in real time to perform dosage adjustment.

Objective: To establish a multidisciplinary program improving the effectiveness in the use of nephrotoxic drugs.

Method: We developed a software to integrate important data given by the different hospital information programs (Clinical Admission, Pharmacy, Laboratory) and to propose the drugs that must be dosed in renal insufficiency and the estimated creatinine clearance of the patients. A list is obtained showing patients according to their renal function and the present dose of the drugs which could need either dose or administration frequency adjustment. This software is able to automatically generate a document proposing the modification. A prevalence study was made during a month to assess the project potential after introducing some technological, organizational and educational improvements, a cross-sectional descriptive study was made.

Results: The first prevalence study showed that 26.15% of patients in unit dose system had an antimicrobial prescribed and 12% of them did not have any data about their renal function. The later cross-sectional study showed that 79.95% of the patients included in the program received some of the mentioned drugs. The average number of drugs that could need dose adjustment by patient was 3.72.

Discussion: This text presents the project development and emphasizes the benefits obtained in R&D, clinical security and educational instruments.

Key words: Renal insufficiency, Nephrotoxic, Dose adjustment.

Introducción

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es la consecuencia de la pérdida lenta, progresiva e irreversible del parénqui-

ma renal que puede tener su causa en muy diversas nefropatías y que lleva a la incapacidad renal para realizar sus funciones fisiológicas. En los últimos años se ha constatado la importancia



de la ERC como uno de los problemas de salud más relevantes del mundo industrializado¹. Esta situación adquiere mayor importancia dada la prevalencia de pacientes en fases precoces de esta enfermedad que no presentan un deterioro significativo de la función renal. Además el deterioro de función renal va asociado a aumento progresivo de la morbimortalidad cardiovascular. La valoración de la función renal se hace a través del cálculo del filtrado glomerular (FG). El FG no puede ser medido directamente, así que se estima a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia o marcador y expresa el volumen teórico de plasma (en ml) que queda libre de dicha sustancia por unidad de tiempo (un minuto). En este sentido la sustancia empleada dada sus características es la creatinina plasmática (Cr)².

La ERC puede afectar de manera importante la farmacocinética de muchos medicamentos. Más de dos tercios de los medicamentos usados en la clínica se eliminan total o parcialmente por el riñón bien por filtración glomerular, secreción tubular o ambas. Pero la enfermedad renal crónica no solo afecta a la excreción de los fármacos, sino a otros aspectos de la farmacocinética como la absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y eliminación. Es importante conocer como afecta la ERC a la farmacocinética de los fármacos más utilizados para realizar ajustes en la dosificación o en el intervalo de administración, sobre todo de aquellos fármacos cuyos efectos adversos en caso de acumulación sean más severos^{3,4}. Dado que los pacientes con diferente grado de enfermedad renal están expuestos a un mayor riesgo de toxicidad y/o de alteración de la respuesta a los medicamentos prescritos^{5,6} decidimos emplear la tecnología disponible inicial-

mente para conseguir mejores resultados en salud⁷. El problema planteado es doble: por un lado, conocer qué medicamentos precisan ajuste de dosis y en qué medida y, simultáneamente, estimar el grado de función renal de cada paciente.

Nuestro proyecto global denominado "Ajuste Posológico Automático de Fármacos en Insuficiencia Renal" (APAFIR), incluye una evaluación de la función renal del paciente usando el aclaramiento de creatinina (ClCr) estimado y una posible modificación de las dosis o frecuencias de la administración de fármacos. En esta valoración se incluyen los pacientes ingresados en plantas que disponen de Dosis Unitaria, excluyéndose a pacientes menores de 20 años.

La base informática del proyecto es el desarrollo de un sistema de alerta que permite realizar un cribaje en los pacientes de riesgo para detectar la enfermedad renal, permitiendo tomar decisiones clínicas (ajuste posológico) para aquellos pacientes que tengan prescritos fármacos nefrotóxicos o que precisen ajuste de dosis, considerando datos poblacionales y farmacocinéticos a tiempo real.

Objetivos

1. Desarrollo de una herramienta informática que permita identificar a los pacientes en situación de riesgo.
2. Diseñar un protocolo que mejore la información de los clínicos, al objeto de facilitar la toma de decisiones a tiempo real.
3. Evaluar la efectividad del sistema de alerta en el censo de los pacientes hospitalizados.



Material y Métodos

El Hospital Universitario Nuestra Sra de Candelaria (HUNSC) es un hospital de tercer nivel situado en Santa Cruz de Tenerife, con 28.396 pacientes ingresados en el año 2006, siendo centro de referencia de trasplante hepático en Canarias. El hospital dispone de un Sistema de Distribución en Dosis Unitarias (SDMDU) en 379 camas (46,28%), y de sistemas automatizados de dispensación tipo Pyxis® en los servicios de urgencias y de cuidados intensivos. En enero de 2007, se instaló la versión del sistema de información de farmacia Farmatools® PB 2.3, sustituyendo a Farmatools® MB 4.3.

La implantación del sistema de alerta se ha realizado en tres etapas (2004-2007):

1°. Desarrollo de la herramienta informática: El sistema informático desarrollado para el proyecto APAFIR se define, en términos de inteligencia artificial, como un softbot. Se trata, básicamente, de un agente/programa software instalado en varios ordenadores dedicados a recolectar información por las diferentes bases de datos de los sistemas de información hospitalarios (Admisión, farmacia, análisis clínicos) para cruzarla y presentarla de forma relacionada y ordenada a los usuarios de referencia, de tal manera que el facultativo pueda acceder a esta información de dos formas diferentes. Una de ellas, a través de un interfaz final de consulta que permite el filtrado de las condiciones de búsqueda, restringiendo así el ámbito a unos grupos de medicamentos o a unas unidades de hospitalización y por supuesto a un paciente en concreto (Figura 1). La

Figura 1. Pantalla principal del programa

Servicio de Informática

HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA

Página principal

Google

Artículos

Aplic. Asistenciales

Informes Clínicos

Aplic. Gestión

C.M. Gestión

C.M. Clínica

Otros Servicios

Puro

Puede buscar por uno o varios de los campos del formulario. Para afinar la búsqueda utilizar fragmentos de palabras, en vez de utilizar nombres completos ...

Número Historia: De pacientes Ambulatorios:

Servicio:

Grupo:

Alturas:

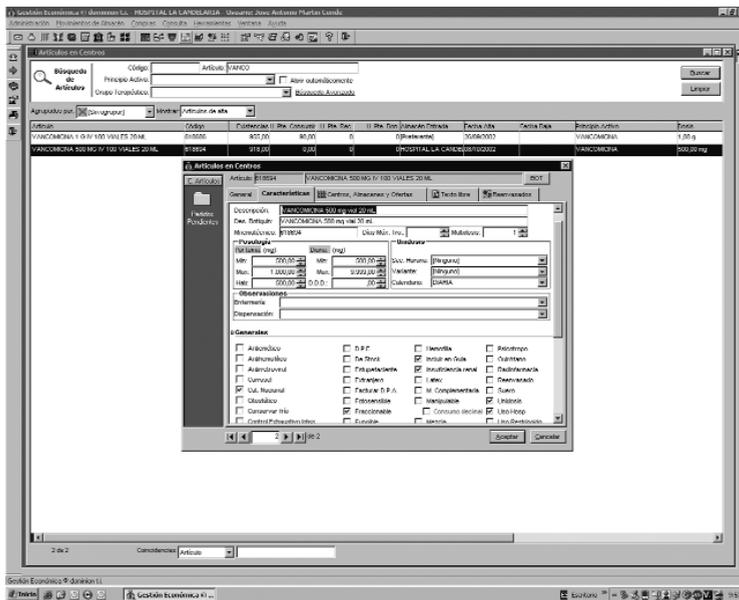
Sólo muestra los pacientes con aclaramiento de Creatinina inferior a:

Urgentes

Nota: Se limita, por razones de rendimiento, la consulta a las analíticas de los 3 últimos meses.



Figura 2. Fichero maestro de medicamentos



otra forma de acceder a los datos "recolectados" es recibiendo todos los que el sistema detecta que están por debajo de un umbral o que cumplen determinadas condiciones preestablecidas, bien, a través del correo electrónico, impresión por unas impresoras de referencia, o a través de un SMS, pudiendo fijarse para cada uno de los sistemas diferentes niveles de alarma. De este modo, nos interesará, por ejemplo, que en el caso del SMS sólo sean aquellos pacientes bajo condiciones extremas de riesgo.

El agente software APAFIR es un programa desarrollado en Java que se ha fijado para ejecutarse cada quince minutos, realizando la búsqueda en diversos aplicativos del hospital:

- El programa de Dosis Unitarias localiza todos aquellos pacientes que tienen prescritos unos determi-

nados medicamentos, catalogados con la etiqueta "insuficiencia renal" en la base de datos del sistema de información de farmacia (Figura 2), determinando así cuales deben ser tenidos en cuenta y cuales no a la hora de relacionarlos, con el fin de independizar del motor de inferencia de los datos.

- Otro agente Java, se encarga de la búsqueda de pacientes con un umbral en unos determinados parámetros analíticos. En el caso del APAFIR es la creatinina, sobre el que realiza, además, determinados cálculos basados en peso, altura y sexo. La estimación elegida para valorar la función renal ha sido la ecuación de *Cockcroft-Gault*[®]. Dada la dificultad de obtener rutinariamente el peso ideal de cada paciente, se utiliza la ecuación que correlaciona el peso ideal con la



Figura 3. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular

Cockcroft-Gault

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ si mujer})}{72 \times \text{Creatinina}}$$

MDRD - 4 IDMS

$$\text{FG estimado} = 175 \times (\text{creatinina})^{1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

Correlación del peso ideal con la altura

$$\text{Peso ideal } (\sigma) = 50 + 2,3 \times (\text{Altura pulgadas} - 60)$$

$$\text{Peso ideal } (\text{♀}) = 45 + 2,3 \times (\text{Altura pulgadas} - 60)$$

$$\text{Altura en pulgadas} = \frac{\text{Altura (cm)}}{2,54}$$

altura (Figura 3), y se asume que la altura media de nuestros pacientes es 1,70 cm y 1,65 cm, para hombres y mujeres respectivamente. Los cálculos se realizan de modo automático para todos los pacientes con una diferencia de ± 5 cm, lo que permite estimar el CICr de forma automática con una sola medición de la Cr sérica. Una vez almacenada toda la información susceptible de ser de interés para el sistema es presentada por cualquiera de los sistemas descritos, permitiendo la generación de informes en formato Word, Excel o importarlos como archivo html (Figura 4).

2º. El proyecto ha sido impulsado por los servicios de farmacia, nefrología y tecnología de la información, siendo validado por el servicio de medicina interna y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del centro. La

validación ha incluido la revisión del procedimiento de actuación y la revisión de los datos contenidos en dos tablas (I: Antimicrobianos y II: No antimicrobianos) que contienen los datos necesarios de los fármacos incluidos en el programa para su correspondiente ajuste posológico en función del CICr (ml/min) y en situaciones de diálisis ^{9, 10}.

3º. Con la primera versión desarrollada del módulo, se realizó un estudio de prevalencia inicial durante un mes al objeto de cuantificar los pacientes sobre los que habría que evaluar la dosis y frecuencia del grupo farmacológico de antibióticos en función del grado de daño de la función renal. Se seleccionaron pacientes que tuvieran prescritos antimicrobianos y que presentarían los siguientes criterios:

- a. CICr <50ml/min y un solo antimicrobiano.



- b. ClCr <50ml/min y un antimicrobiano más otro/s fármaco/s nefrotóxicos.
- c. ClCr >50ml/min y un antimicrobiano más otro/s fármaco/s nefrotóxicos.
- d. Pacientes sin datos de función renal y con tratamiento antimicrobiano susceptible de ser ajustado.

Resultados

Respecto a la implantación del programa surgieron una serie de dificultades derivadas del método de actualizar la base de datos de medicamentos susceptibles de ajuste posológico y su conexión con el motor de búsqueda. De este modo, al introducir un nuevo medicamento en la guía farmacoterapéutica (GFT) del hospital, bien por tratarse de un nuevo principio activo o por cambios en la marca comercial originados por la resolución de los concursos públicos o mejoras de oferta, y dado que cambiaban los códigos nacionales, la transmisión de datos por parte del servicio de farmacia al servicio de tecnología de la información quedaba comprometida por múltiples tareas (elaboración de ficheros anexos, máxima coordinación con la sección de compras, disponibilidad de tiempo

En enero 2007, después de mejorar el módulo informático y cambiar la versión del programa *Farmatools*, realizamos un estudio descriptivo, transversal, para evaluar la efectividad del sistema de alerta en el censo de los pacientes hospitalizados. Para ello, se identificaron los pacientes a los que se prescribió, al menos, un fármaco catalogado como nefrotóxico, o que pudiera precisar ajuste posológico en función de su estado renal estimado por la ecuación de *Cockcroft-Gault* calculada automáticamente.

Figura 4. Datos integrados de los pacientes

| ID | Nombre | Sexo | Edad | Medicamentos |
|--------|---|--------|------|---|
| 173162 | F. Ingreso: 2007-04-25 00:02:15 Cama: 0510B | Hombre | 33 | <ul style="list-style-type: none"> o ADOLONTA 100 mg Amp o BAYOIP 500 MG/5 ML SUSP; 100 ML/NFGT; o CAPOTEN 25 MG COMP o CLEVANE 40 mg (4000 U) JER o PERAL GAN 10 mg/ml IV real 100 ml o PRIMPERAN 10 mg/2 ml amp |
| 177102 | NHC: 177102 TOMASA MARIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ F. Ingreso: 2007-05-08 14:07:26 Cama: H118-A | Mujer | 72 | <ul style="list-style-type: none"> o ADOLONTA 50 mg Comp o CLEVANE 40 mg (4000 U) JER o TERMALGIN 500 mg Comp |
| 177660 | NHC: 177660 MANUEL SANCHEZ HERNANDEZ F. Ingreso: 2007-04-25 17:22:15 Cama: H515-A | Hombre | 30 | <ul style="list-style-type: none"> o APPROVEL 100 mg Comp o AUGMENTINE 875 mg Comp o CLEVANE 40 mg (4000 U) JER o ELORGAN 400 MG GAGEAS o SECURIN 40 MG COMP o SUCCIN 10 MG COMP |
| 178016 | NHC: 178916 AURELIO MATAIAS RANDEL F. Ingreso: 2007-05-07 17:42:12 Cama: 0701B | Hombre | 43 | <ul style="list-style-type: none"> o CLEVANE 40 mg (4000 U) JER o PERAL GAN 10 mg/ml IV real 100 ml |
| | NHC: 103631 FRANCISCA CONSTANZA GUTIERREZ DORTA F. Ingreso: 2007-05-02 11:22:22 Cama: 0502B | | | <ul style="list-style-type: none"> o ADOLONTA 100 mg Amp o BAYOIP 500 MG/5 ML SUSP; 100 ML/NFGT; o CAPOTEN 25 MG COMP o CLEVANE 40 mg (4000 U) JER o PERAL GAN 10 mg/ml IV real 100 ml o PRIMPERAN 10 mg/2 ml amp |



del personal informático). Consecuencia de ello, se producía un sesgo muy importante en los medicamentos que debían de ser identificados por el sistema. Añádase que los fármacos más frecuentemente implicados en este sistema de adquisición son antibióticos, antiinflamatorios, heparinas, etc; justamente los medicamentos más susceptibles de ajuste posológico. La solución a este problema ha consistido en identificar cada especialidad farmacéutica como candidata en el momento de ser incluida en la base de datos, siendo una característica que localizará el motor de búsqueda (Figura 2). Adicionalmente, esta consideración refuerza el papel que realiza la Comisión de Farmacia en materia de evaluación y seguridad de cada nuevo principio activo que se introduce en la GFT.

Otro problema surgía en el modo que se transmitía la información al equipo clínico por parte del servicio de farmacia. Inicialmente, no se disponía de acceso a la información generada por el programa (CICr y medicamentos para cada paciente) desde la aplicación que en nuestro hospital recoge diversos apartados de la historia clínica, lo cual se solventó con la introducción del módulo APAFIR para cada paciente en su correspondiente historia clínica. Por otro lado, una vez detectada por el farmacéutico responsable del SDMDU de cada Unidad Clínica la necesidad de modificar un régimen posológico, la dificultad estriba en la comunicación con el médico responsable de la prescripción. Hasta el momento, las medidas de mejoras implantadas han sido: sesiones clínicas en los servicios y sesión general, rotación del farmacéutico residente en áreas clínicas, normalización de un impreso que refuerza la comunicación verbal y la publicación de un sencillo

manual interno que incluye un documento a modo de preguntas y respuestas -FAQ- (Anexo). De este modo, este programa que surgió con vocación multidisciplinar, ha favorecido el intercambio de experiencias y conocimiento entre diferentes especialidades, formando grupos de trabajo dinámicos.

En la actualidad, la información generada por el programa APAFIR está disponible instantáneamente en la INTRANET y su acceso puede realizarse de dos maneras:

- a. Desde el área de farmacia, permitiendo obtener un listado de todos los pacientes que se benefician del programa o bien clasificarlos en función de su unidad clínica, sexo, grupo terapéutico prescrito o altura (Figura 1). Asimismo, se puede observar como ha evolucionado la función renal durante el ingreso hospitalario. Al objeto de validar los tratamientos diarios prescritos a través del SDMDU, el protocolo actual contempla que el farmacéutico responsable de cada unidad clínica: 1º) Obtenga el listado de todos los pacientes que tienen prescritos al menos un fármaco de las listas citadas y a los cuales se les ha solicitado en alguna ocasión la determinación analítica de la Cr sérica, y compruebe su régimen posológico; 2º) Acceda al perfil farmacoterapéutico completo para su valoración final. 3º) Comunique al médico responsable, si procediese, la pauta posológica modificada utilizando el documento estándar.
- b. Por otro lado, el médico puede obtener el histórico de la función renal y los fármacos caracterizados en la Historia Clínica de cada paciente.



Los resultados obtenidos en el estudio inicial evidenciaban que el 26,15% de los pacientes registrados en el SDMDU tenían prescritos antimicrobianos, siendo su distribución en función de los criterios establecidos en la *Tabla 1*. Esta alta prevalencia al considerar sólo un grupo terapéutico, justificaba la necesidad de extender esta metodología de *screening* al objeto de garantizar la seguridad en la farmacoterapia de los pacientes.

Una vez implantado el sistema de alerta, realizamos un estudio descriptivo transversal analizando la información generada durante un día. Los datos obtenidos en el HUNSC muestran que 303 pacientes (79,95%) se encontraban recibiendo algún fármaco susceptible de ser ajustado posológicamente en caso de disfunción renal; de esta población, el 52,8% era mayor de 65 años. Respecto a la distribución por sexos de este grupo de pacientes el 59,74% (181) eran hombres y el 40,26% (122) mujeres. La media de medicamentos que pudieran precisar ajuste posológico por paciente es de 3,72.

Atendiendo a la distribución de medicamentos por grupo terapéutico se observa que predominan los medicamentos correspondientes al grupo ATC de sangre y líquidos corporales (26,17%), seguida de medicamentos para el sistema nervioso (22,54%) y para el aparato cardiovascular (21,48%) (*Figura 5*). La distribución de pacientes por unidades clínicas sería la descrita

en la *Figura 6*. Atendiendo a la funcionalidad renal, de los 303 pacientes detectados el 53,79% (163) presentaba un $\text{ClCr} < 90 \text{ ml/min}$, siendo su estratificación: 101 pacientes con ClCr (51 - 90 ml/min), 48 pacientes con ClCr (21 - 50 ml/min) y 14 pacientes con $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$; con una media de 4,1, 4,48 y 3,07 medicamentos por paciente respectivamente.

Con respecto al porcentaje de intervenciones realizadas en función del ClCr , se realizó el correspondiente ajuste posológico en todos los pacientes que lo requerían según las condiciones establecidas. Así, fue necesario ajustar el 0,48%, 8,37% y 11,62% de las pautas prescritas en los pacientes con ClCr (51 - 90 ml/min), ClCr (21 - 50 ml/min) y $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$, respectivamente.

Discusión

En el presente trabajo presentamos el desarrollo, implantación y evaluación de un sistema de alerta en la dosificación de fármacos nefrotóxicos, que permite tomar decisiones clínicas considerando datos poblacionales y farmacocinéticas a tiempo real. En la práctica clínica, puede ser difícil obtener un ClCr exacto, dado que se basa en la recogida de orina durante 24 horas. Asimismo, suele ocurrir que esta recogida no es exacta, bien porque se desecha accidentalmente una parte, o porque el tiempo de recogida es más corto o más largo del solicitado. Una

Tabla 1. Resultados estudio piloto

| | |
|--|-----|
| $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min} + 1 \text{ ATB}$ | 5% |
| $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min} + 1 \text{ ATB} + \text{ otro/s fármaco nefrotóxico}$ | 27% |
| $\text{ClCr} > 50 \text{ ml/min} + 1 \text{ ATB} + \text{ otro/s fármaco nefrotóxico}$ | 44% |
| Sin datos de función renal y con tratamiento ATB antimicrobiano | 12% |

Antimicrobiano (ATB)



Figura 5. Distribución de medicamentos por grupos terapéuticos

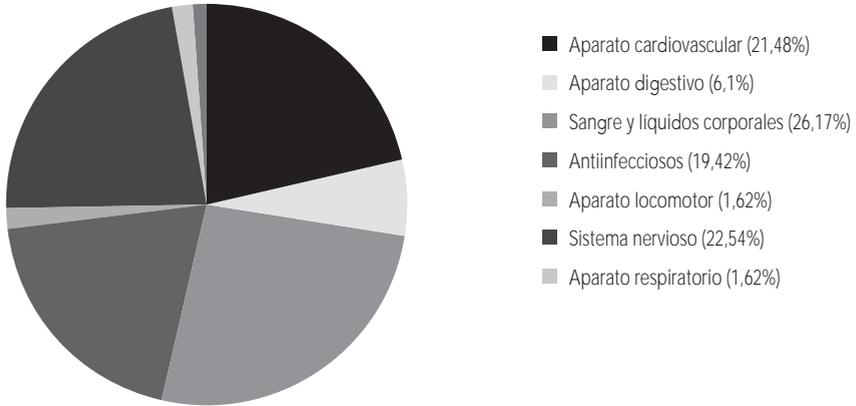
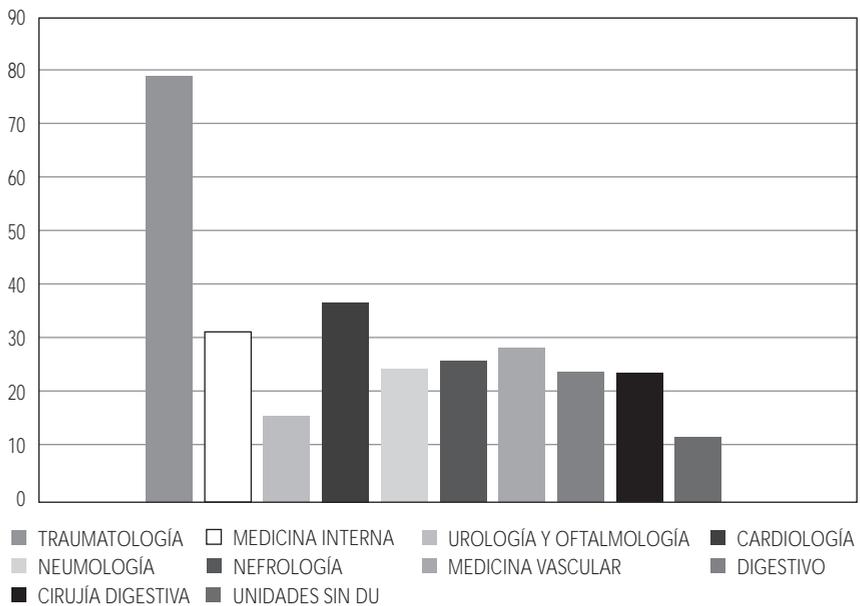


Figura 6. Distribución de pacientes por unidades clínicas





recogida incompleta tiene como resultado una enorme subestimación del funcionamiento renal; además, el método es caro y necesita la dedicación de mucho tiempo, especialmente por el personal de enfermería. Para subsanar este problema, se recurre a una estimación de la función renal.

Diferentes Sociedades Científicas y recientemente el documento de Consenso entre la SEN y la SEQC¹⁰ han establecido las recomendaciones para la estimación del filtrado glomerular (FG) en individuos adultos (mayores de 18 años). Entre más de cuarenta ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y recomendadas son la ecuación de Cockcroft-Gault y de MDRD. Mientras que la de Cockcroft-Gault es una estimación del CICr, la ecuación del MDRD es una estimación del FG, utilizándose como medida del FG el aclaramiento con ¹²⁵I-Iotalamato.

En todas esas fórmulas para estimar el CICr a partir de la concentración de la Cr plasmática, se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso para calcular el FG¹¹. La variabilidad en la Cr representa un 80% de la variabilidad del FG. Las fórmulas incluyen el peso o la altura, el sexo, la edad, la raza y otras variables multiplicadas por distintos factores de corrección. Estas fórmulas se basan en la idea de que la excreción de Cr es constante e igual a la producción de creatina, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se puede estimar a partir de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia).

Mediante la participación de diferentes servicios del hospital (tecnología de la información, farmacia, nefrología, medicina interna, análisis clínicos) se obtuvie-

ron aportaciones para el desarrollo de un software que permitiera realizar un cribaje para identificar aquellos pacientes del censo hospitalario expuestos a un mayor riesgo de sufrir errores en la medicación prescrita debido a la presencia de un deterioro de la función renal y, a partir de ahí, disponer de la información necesaria al objeto de realizar un ajuste posológico de los fármacos en estos pacientes. Con ello, se evita la aparición de un fracaso renal agudo asociado al efecto nefrotóxico, se impide la progresión de la enfermedad renal en los casos de ERC establecida y/o se evitan efectos adversos sistémicos por acumulación⁵. En esencia, el software desarrollado consiste en calcular el aclaramiento de creatinina (CICr) de forma automática, integrando toda la información relevante que aportan los diferentes programas de información intrahospitalarios: datos epidemiológicos (edad, sexo, talla, peso), datos analíticos (creatinina plasmática) y farmacológicos (fármacos prescritos, grado de nefrotoxicidad).

Según el documento de consenso SEQC-SEN, actualmente la principal limitación en la utilización de las ecuaciones de estimación proviene de la falta de estandarización de los métodos de medida de la Cr y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos. Todo ello, es responsable de una importante variabilidad interlaboratorio en los resultados de la concentración de Cr con diferencias clínicamente significativas en las estimaciones del FG obtenidas a partir de las ecuaciones. Otra consecuencia importante de la falta de estandarización, radica en la dificultad en conocer el grado de desviación del método de Cr de un determinado laboratorio en relación al del laboratorio en que se estimó la ecuación de MDRD.



En el análisis de los datos, se observa que más de la mitad de los pacientes, con al menos un fármaco pautado susceptible de ser ajustado en insuficiencia renal, es mayor de 65 años, lo cual refuerza la idea de priorizar la atención a este grupo de pacientes, en los cuales la función renal comienza a estar comprometida a pesar de que pudieran tener un correcto valor de CICr en un momento concreto. Por otro lado, a medida que aumenta el grado de disfunción renal aumenta el porcentaje de fármacos que debe ser ajustado, llegando hasta un 11,62 % de medicamentos ajustados en la insuficiencia renal severa, lo cual ha de ser tenido muy en cuenta, dado que una pauta inadecuada en estos pacientes puede causar efectos más graves y con mayor repercusión clínica.

Así pues, en el plano clínico, de la individualización de dosis basada en principios farmacocinéticos en los pacientes renales cabe esperar una disminución en la incidencia de la toxicidad farmacológica y, consecuentemente, una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada. A esta implicación bioética del programa APAFIR basada en el principio de no maleficencia, se añade la ventaja de permitir la organización del trabajo en la unidad clínica, priorizando y protocolizando la atención. Adicionalmente, la literatura señala un ahorro importante en los costes de los pacientes hospitalizados¹².

Inicialmente, el sistema fue diseñado como herramienta de validación clínica de los tratamientos en el SDMDU, estando disponible actualmente para todo el personal con acceso a la historia clínica a través de INTRANET. El desarrollo e implantación de este sistema de alerta supone una oportunidad de integración del farmacéutico en el equipo asistencial, al objeto de mejo-

rar los resultados en términos de salud de los pacientes que constituyen su ámbito de actuación.

Desde el punto de vista informático, este proyecto ha generado I+D en el servicio de tecnología de la información que se ha traducido en ventajas competitivas:

- a. Por un lado, se utiliza un agente por sistema, lo cual garantiza su especialización e independencia con respecto a los demás sistema.
- b. El hecho de utilizar un lenguaje como Java permite máxima flexibilidad para la conexión al conjunto de los heterogéneos sistemas de información y que, normalmente, utilizan diferentes motores de bases de datos para su gestión.
- c. Agiliza el proceso de búsqueda ya que el sistema sólo debe presentar los resultados de las búsquedas que el sistema realiza cíclicamente.
- d. Es altamente ampliable, ya que simplemente añadiendo pequeños nuevos agentes, permitirá extender el sistema a nuevas alertas o sistemas.
- e. Es sencillo; simplemente, fijando los nuevos procesos de cruce en un fichero XML podemos conseguir que el sistema avise bajo otras condiciones o umbrales en procesos asistenciales diversos e incluso administrativos, tales como, la concentración sérica de potasio y los fármacos que la alteran; hipoalbuminuria, fármacos y función renal; cálculo del MDRD; el aviso oportuno de un ingreso en el servicio de urgencias de un paciente con retinopatía en un paciente intervenido de cataratas; la administración de



contrastes iodados y función renal; superficie corporal y citostáticos; facturación de pacientes a terceros, etc.

Por otro lado, entre las limitaciones del sistema se enumeran las siguientes:

1. Podría argumentarse que la estimación del ClCr por la ecuación de Cockcroft-Gault no es la más adecuada por los sesgos que presenta su cálculo automático utilizando una altura media, lo cual podría obviarse considerando los extremos del cálculo en base a diferentes alturas o introduciendo la altura exacta del paciente.
2. La recomendación posológica se realiza exclusivamente en pacientes mayores de veinte años, y no considera otros marcadores de lesión renal crónica como la presencia persistente de albuminuria, proteinuria o de alteraciones en el sedimento urinario. En consecuencia, el desarrollo informático contempla integrar todos estos datos de forma visual.
3. No sería válida la estimación con el peso ideal de los pacientes caquéticos y obesos, para los cuales se considera individualmente el peso ajustado -ABW- y el peso real, respectivamente.
4. A pesar de la recomendación reciente para estimar el FG a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia, peso y talla (fuerza de recomendación A)¹¹, existe un dilema aún no resuelto, basado principalmente en que las recomendaciones de los fabricantes y guías clínicas se realizan con cálculo

los del ClCr expresados en ml/min y no en ml/min/m²¹³.

Además, en el supuesto de disponer de un dato exacto de FG, existe una importante variabilidad en las definiciones y recomendaciones de las fuentes de información de medicamentos usuales sobre el ajuste posológico a realizar¹⁴. Considerando todo ello, destacamos que el sistema de alerta no pretende calcular con exactitud el grado de función renal, sino detectar de modo eficaz y rápido aquellos pacientes que se encuentran en situación de riesgo, permitiendo tomar decisiones clínicas en un entorno de sobreinformación. Obviamente, siempre existirán pacientes con medicamentos de estrecho rango terapéutico y que precisarán una individualización posológica considerando la determinación de niveles plasmáticos.

La perspectiva inmediata contempla el desarrollo y ejecución de varias líneas:

1. Dado que actualmente sólo se benefician los pacientes en dosis unitarias y pacientes ambulatorios (cuyos tratamientos se prescriban en el módulo informático), se trabaja en adaptarlo a los sistemas tipo Pyxis®, introduciendo una alerta en el sistema al retirar la medicación.
2. La capacidad del programa para proponer automáticamente una nueva dosis o intervalo de dosificación.
3. Adoptar de forma sistemática las recomendaciones que realicen las sociedades científicas y permitir generar información que permita el *benchmarking* entre centros y la realización de estudios de investigación^{15, 16, 17}.



4. Constituye un valor añadido al sistema que se implante de prescripción electrónica, contribuyendo a la toma de decisiones terapéuticas basadas en datos clínicos objetivos e inmediatos¹⁸. Por último, debemos mencionar que toda la actividad generada en la implantación del sistema (documentos internos, sesiones, etc.) refuerza la vocación docente de nuestra institución en ser un centro de excelencia en la formación de pre y postgrado de medicina, farmacia y enfermería.

ANEXO. Preguntas y respuestas del programa de ajuste posológico en insuficiencia renal

1. ¿Cuáles son las consecuencias de no ajustar las dosis de fármacos en pacientes con función renal comprometida?
 2. ¿Qué es la creatinina y cómo se elimina?
 3. ¿Cuáles son los valores normales de Crsérica y del ClCr?
 4. ¿Cómo puede ajustarse la dosis de un fármaco en función del estado renal?
 5. ¿Cuál es la ecuación tradicional usada para estimar el ClCr?
 6. Limitación en la utilización de las ecuaciones para estimar el filtrado glomerular
 7. Los cambios agudos en la Crsérica, ¿son más significativos en pacientes con función renal normal o en aquellos con función renal de base deteriorada?
 8. ¿Cuáles son los fármacos incluidos?
 9. En pacientes con enfermedad renal conocida, ¿qué relevancia tiene el ClCr?
 10. Dializabilidad de los fármacos
 - 11). ¿Cómo validaremos las dosis de los fármacos que precisan ajuste de dosis? Procedimientos
 - 12). Procedimiento
 - 13). ¿Qué debería hacerse si existen dudas sobre si un fármaco debe ajustarse la dosis automáticamente? ¿Quién aprueba y revisa esta iniciativa?. ¿Hay un componente coste-efectivo?
-

Agradecimientos

Se agradece a los servicios de análisis clínicos, medicina interna y nefrología la colaboración prestada con sus valiosas aportaciones y a todos los residentes del Servicio de Farmacia que han participado en este proyecto.

Bibliografía

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(2 suppl 1): S1-266.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003; 139: 137-47.
3. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 97-110.
4. Armijo JA. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds). Farmacología humana 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003: 141-164.
5. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function—an underestimated



- problem? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3164-317.
6. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 651-658.
 7. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *NEJM* 1998; 338 (4): 232-38.
 8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
 9. Bennet WM. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. 4ª ed. Philadelphia: American College of Physicians; 1999.
 10. Mora Fernández C, Navarro González. Empleo de fármacos en la insuficiencia renal. En: Lorenzo Sellarés V (ed). *Manual de Nefrología* 2ª ed. Madrid: Harcourt, 2002: 855-866.
 11. S. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco A, Orte L. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *NEFROLOGÍA*. 2006; 26 (6): 658-665.
 12. Chertow GM, Lee J, Kuperman G, Burdick E, Horsky J, Seger D, Lee R, Mekala A, Song J, Komaroff A, Bates D. Guided Medication Dosing for Inpatients With Renal Insufficiency. *JAMA*, 2001; 286: 2839-44.
 13. Spruill W, Wade W, Cobb H. Estimating Glomerular Filtration Rate with a Modification of Diet in Renal Disease Equation: Implications for Pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64 (6): 652-60.
 14. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; 331: 263-6.
 15. Rivas G, Buil P, Díez V, Garjón J, Guisasaola L, Martínez C, Paniagua I. Utilización de la concentración de creatinina sérica para la dosificación de medicamentos en insuficiencia renal. *Farm Clin* 1994; 11 (2): 179-84.
 16. Gea E, Manso P, Barral N, Indo O, Bofarull J. Programa intensivo de seguimiento y ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal. *Aten Farm* 2003; 5 (4): 200-9.
 17. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Intern Med J* 2003; 33: 10-3.
 18. Rosborough TK, Shepherd MF, Couch PL. Selecting an equation to estimate glomerular filtration rate for use in renal dosage adjustment of drugs in electronic patient record systems. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 823-30.