

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL III

1.2

Medicamentos e insuficiencia renal

Elvira Gea
Servicio de Farmacia
Hospital Nostra Senyora de Meritxell
Principado de Andorra.



SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN
2. EL RIÑÓN Y SUS FUNCIONES
3. INSUFICIENCIA RENAL
 - 3.1 Medicamentos y función renal
 - 3.2 Medicamentos y nefrotoxicidad
4. MEDICAMENTOS E INSUFICIENCIA RENAL
5. AJUSTE POSOLÓGICO DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL
6. PROGRAMA DE AJUSTE POSOLÓGICO EMPÍRICO
7. CASO CLÍNICO
8. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

La seguridad farmacológica es una de las responsabilidades de los servicios de farmacia. Dentro de esta línea maestra, se encuadra el ajuste posológico de los medicamentos según la función renal; si bien el concepto es clásico y es bien conocido, sí es interesante sistematizar la práctica de ésta actividad de tal forma que se realice de forma más habitual, más exhaustiva tanto en población incluida como en fármacos e incorporar esta actividad clínica farmacéutica en las tareas de rutina del servicio de farmacia.

Las oportunidades de realizar intervenciones farmacéuticas de elevado impacto clínico son muy altas; en un estudio realizado por nuestro servicio, se registró una prevalencia de pacientes en insuficiencia renal (IR) con tratamiento farmacológico susceptible de ajuste del 10,5%.

2. EL RIÑÓN Y SUS FUNCIONES

La unidad funcional del riñón es la nefrona. En cada riñón hay aproximadamente un

millón de nefronas. Cada nefrona se divide en cuatro elementos: el glomérulo, el tubo proximal, el tubo distal y el colector (**tabla 1**).

También debe recordarse la circulación renal. La sangre llega al riñón por la arteria renal, que nace de la aorta y se subdivide después en las arterias interlobulares, arqueadas e interlobulillares; de ésta emerge la arteriola aferente que forma el ovillo capilar glomerular. Estos capilares se reúnen en la arteriola eferente, que continúa alrededor de los tubos contorneados formando la red peritubular.

Desde el punto de vista macroscópico, el riñón puede dividirse en dos grandes áreas: la corteza renal y la médula renal.

Tabla 1. Partes de la nefrona

• Arteriolas aferente y eferente
• Glomérulo
• Tubo proximal Tubo contorneado Asa de Henle descendente
• Aparato yuxtaglomerular Mácula densa Fibras musculares, arteriolas aferente y eferente
• Tubo distal Asa de Henle ascendente Tubo contorneado
• Tubo colector

Tabla 2. Funciones del riñón

• Depuración Filtrado glomerular Secreción tubular
• Regulación Reabsorción tubular Secreción tubular
• Funciones hormonales y metabólicas

El objetivo del riñón es mantener la homeostasia del medio interno, tanto en composición como en volumen, gracias a tres grupos de funciones:

1. Depuración, mediante filtración glomerular y secreción tubular.
2. Regulación, mediante secreción y reabsorción tubular.
3. Funciones hormonales y metabólicas realizadas por el propio riñón. (**tabla 2**)

Función de depuración y regulación

• Glomérulo

La función del glomérulo es crear la orina primitiva, sobre la cual actuarán las distintas partes del túbulo para obtener la orina final, cuya composición debe ser la adecuada para mantener la homeostasia del medio interno. La orina primitiva se crea en el glomérulo por ultrafiltración de la sangre a su paso por el capilar glomerular; recordando la estructura del glomérulo, vemos que éste está formado por capilares flotando en el espacio urinoso. El movimiento del agua y los solventes en estos capilares, como en los de todo el cuerpo, sigue las leyes de Starling. La fuerza que favorece la ultrafiltración desde la sangre hacia el espacio urinoso es la presión arterial en el capilar. Otras fuerzas se oponen: la presión oncótica de la sangre, en general consecuencia de la concentración de albúmina, y la presión dentro de la cápsula de Bowman o espacio urinoso. La ultrafiltración se produce mientras la tensión arterial es superior a 60 mm Hg. Cuando la tensión disminuye por debajo de este nivel, cesa el ultrafiltrado y, por tanto, la producción de orina.

Se considera que el volumen de orina producido por minuto es de unos 100 ml/min. Por tanto, al día se producen unos 150 l de orina primitiva. Como es natural, el organismo no podría eliminar ese volumen, muy superior al peso corporal de una persona; además, esta orina primitiva

contiene unos 100 mg/dl de glucosa, que serían unos 150 g al día; asimismo, igualmente al día se filtraría más de 1 kg de sal (cloruro sódico). Para evitar la pérdida de estos elementos imprescindibles para la vida y para ajustar su eliminación con gran exactitud a las necesidades diarias del organismo, deben actuar los túbulos renales.

• Túbulo contorneado proximal

El tubo contorneado proximal desempeña una misión vital, pero en cierto modo relativamente grosera: reabsorbe entre el 50 y el 100% de algunas sustancias filtradas, entre ellas, el 100% de la glucosa y, más o menos, el 50% del agua y las sales. Un aspecto interesante que debe considerarse es que la reabsorción de estas sustancias se realiza mediante mecanismos con y sin gasto de energía o, lo que es lo mismo, unas veces contra gradiente y otras a favor de gradiente. Así, por ejemplo, la reabsorción del agua y el cloruro sódico comienza por la reabsorción del sodio (para algunos autores del cloro) en contra de gradiente, gastando energía, pero, una vez que el sodio está fuera de la luz tubular, se crea un desequilibrio iónico que atrae el cloro hacia el sodio. Al hallarse el cloruro sódico fuera de la luz tubular, se crea un gradiente osmolar que atrae el agua del lugar de menor osmolaridad (la orina tubular) hacia el de mayor osmolaridad (fuera de la luz tubular). Por tanto, estos dos últi-

mos transportes se realizan a favor de gradiente, sin gasto de energía.

Otras sustancias, como la glucosa, necesitan un transportador pero, si ese transportador está limitado en su disponibilidad, el transporte tiene un límite o transporte tubular máximo. Por ello en la hiperglucemia no aparece glucosa en la orina hasta que no se ha sobrepasado un límite, en general por encima de los 180 mg/dl, momento en el cual se empieza a saturar el transportador.

• Asa de Henle

La función de la asa de Henle es crear la estratificación osmolar de la médula renal que, recordemos, es de 280 mOs/l en el lado de la corteza y de 1.200 mOs/l en las pailas renales. Esta estratificación sirve para la reabsorción del agua.

En la rama ascendente de la asa de Henle, encontramos la parte gruesa. Es gruesa precisamente porque tiene actividad metabólica, que consiste en transportar cloruro sódico desde la orina de la luz tubular al intersticio medular, aumentando su osmolaridad; esto determina que el agua de la orina de la rama descendente de la asa de Henle, que es delgada y ofrece poca resistencia, pase al intersticio sin gasto de energía, ya que lo hace a favor de gradiente. De esta forma se puede llegar a lograr una orina con una osmolaridad muy cercana a los 1.200 mOs/l.

• Mácula densa

Sus células reconocen el volumen y composición de la orina que sale del asa de Henle y transmiten esta información al glo-

merúlo para que éste modifique el volumen de orina producido.

• Tubo contorneado distal

A éste llega una orina muy reducida en volumen y muy modificada en composición, pero es necesario ajustar de manera muy exacta la pérdida de estos elementos, fundamentalmente agua, sales e hidrógeno. Esto se realiza por mecanismos muy complejos de retroalimentación. Así, por ejemplo, si la mácula densa, o más concretamente el aparato yuxtaglomerular, detecta que falta sodio en el organismo, produce una mayor cantidad de renina. Esto da lugar a la liberación de angiotensina, la cual a su vez estimula la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal, siendo la aldosterona la que da la orden de reabsorber sodio al tubo distal. Este sodio, a su vez, será intercambiado por potasio.

• Tubo colector

El tubo colector tiene la misión de ajustar la eliminación de agua o volumen urinario, sin gasto de energía, a favor de gradiente osmolar. Como hemos señalado, la osmolaridad medular aumenta desde 280 mOs/l en la corteza hasta 1.200 mOs/l en la papila. El tubo colector atraviesa la médula, de manera que la osmolaridad de la orina al comienzo del mismo, es decir, a la altura de la corteza, nunca es superior a 280 mOs/l. Esto determina que, durante el resto del recorrido y según profundiza en la médula, exista un gradiente muy importante entre la orina del colector y la médula. La pared del tubo, que es muy fina, es sensible a la hormona antidiurética (ADH), de tal forma que ésta permeabiliza la pared al

agua y permite que pase del lugar de menor presión osmótica (la luz del colector) a la médula. De esta forma se reduce el volumen de orina y se incrementa la osmolaridad, que puede llegar hasta cerca de los 1.200 mOsm/l.

Debe recordarse que la ADH se produce en el hipotálamo y se almacena en la hipófisis. Si en el organismo falta agua, aumenta la concentración de solutos y, por tanto, la osmolaridad de la sangre. La hipófisis reconoce este hecho y libera ADH, que llega al riñón, al colector, y lo permeabiliza; de ese modo el riñón ahorra agua y se restablecen la hidratación y la osmolaridad del medio interno.

• Circulación renal

La circulación del riñón es muy peculiar y tiene un sistema de autorregulación por el cual el volumen de sangre que irriga los riñones, su presión de perfusión y, en consecuencia, la presión de filtración y el filtrado glomerular son bastante independientes de la presión sistémica. Si aumenta el volumen de sangre o la presión arterial, aumentaría el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular. Para evitarlo se contraen las arteriolas aferentes, con lo cual disminuyen tanto el flujo sanguíneo como la presión capilar en el glomérulo. Por el contrario, si disminuyen el volumen sanguíneo o la presión de perfusión, se dilata la arteriolar aferente y se contrae la eferente, y, de esta manera, se mantiene el flujo y la presión adecuados para obtener un filtrado apropiado.

Funciones hormonales

El riñón produce las siguientes hormonas:

- El sistema presor constituido por la renina-angiotensina-aldosterona.
- Las prostaglandinas que se producen en la médula renal y tienen dos funciones: vasodilatorias y diuréticas.
- La eritropoyetina que también es producida por la médula renal y cuya función es la de asegurar la oxigenación de los tejidos.

Funciones metabólicas

El riñón interviene en dos procesos metabólicos fundamentales. En la activación de la vitamina D, dando lugar a dos metabolitos, el 1,25-dihidroxi-Vit.D3 y el 24,25-dihidroxi-Vit.D3. El primer elemento estimula la reabsorción del calcio en el intestino, aumenta la calcemia y consigue un balance positivo de calcio.

El riñón interviene asimismo en el catabolismo de la insulina, de manera que, cuando se produce insuficiencia renal, disminuye la destrucción de insulina y el paciente puede presentar hiperinsulinemia, o bien, si es diabético, pueden disminuir sus necesidades de insulina.

3. INSUFICIENCIA RENAL

Función renal

El riñón desempeña muchas funciones: depuración, regulación, secreción hormonal. En la clínica diaria lo que inte-

resa es conocer la función depuradora que, también en general, está representada por la función glomerular de ultrafiltración o filtración. Algunos clínicos de manera simplista utilizan los niveles de urea en sangre como indicador del grado de afectación del filtrado glomerular, el valor de uremia depende de lo que se elimina y de lo que produce el catabolismo de las proteínas y de las proteínas ingeridas. Se utiliza el valor de la creatinina en sangre relacionado con el tiempo, en concreto, el concepto de aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina, que se considera sinónimo de filtrado glomerular no es del todo cierto ya que, una pequeña cantidad de creatinina es secretada por los túbulos; por lo tanto el aclaramiento de creatinina representada el filtrado glomerular más una parte del aclaramiento tubular. Con funciones renales relativamente normales, la diferencia entre filtrado glomerular y aclaramiento de creatinina es mínima, pero la cantidad de creatinina eliminada por función tubular aumenta al disminuir la función renal. Así, con un aclaramiento de creatinina de 100 ml/min, el error es mínimo, no más del 5%, siendo 105 en lugar de 100 ml/min; sin embargo con un aclaramiento real de 10 ml/min, el aclaramiento de creatinina puede ser de 15 ml/min o más.

El cálculo del aclaramiento de creatinina se puede realizar:

- A partir del volumen de la diuresis de 24 horas y las concentraciones de creatinina en orina y en sangre:

$$\text{Aclaramiento} = \frac{\text{Diuresis} \times \text{Creatinina en orina}}{\text{Creatinina en sangre}}$$

- La aplicación de la fórmula de Crockoft-Gault :

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{Edad}) \cdot \text{Peso}}{72 \times \text{CrS}}$$

ClCr: aclaramiento de creatinina.

Expresado en ml/minuto

Edad: años

Peso: Kg

CrS: Concentración de creatinina en sangre.

Expresado en mg/dl

Esta fórmula debe corregirse en la mujer, multiplicando la expresión por 0,85.

Insuficiencia renal

Actualmente se considera que el filtrado glomerular, medido mediante la técnica de "aclaramientos glomerulares", es el sistema más práctico para indicar la existencia de insuficiencia renal, ya que el glomérulo es el inicio de la formación de la orina; él comienza la función depuradora y su trastorno repercute en el resto de las funciones, sean tubulares o endocrinas.

Podemos establecer una frontera entre disminución de la función renal e insuficiencia renal. Vemos que las sustancias que se eliminan por filtrado glomerular, como la urea o la creatinina, mantienen unos niveles muy próximos a la normalidad hasta que se ha perdido cerca del 50% de la función renal. A partir de ese momento, el incremento de la concentración de estas sustancias en sangre sigue progresión exponencial: según la experiencia clínica, puede observarse que cuando se ha perdido entre el 50 y el 25%, de la función renal, ya hay alteraciones analíticas

muy significativas, pero con poca repercusión clínica; si la función renal es inferior al 25%, los trastornos clínicos son muy pronunciados, mientras que, por debajo del 10%, existe ya riesgo para la vida.

Así, aunque en un sentido estricto debería considerarse que existe insuficiencia desde el momento en que el aclaramiento es inferior al $100 \pm 10\%$, no hablamos de insuficiencia renal hasta que la función glomerular es inferior al 50 %, estableciéndose que, por debajo del 10% debe considerarse que se ha llegado al límite del fracaso renal.

Puede establecerse cuatro fases en el proceso de pérdida de la función renal:

- La primera fase va desde la disminución en unos pocos mililitros del FG hasta la anulación del 50% de éste.
- En la segunda fase, en la cual el FG se encuentra entre el 50 y 25%.
- En la tercera fase, con un FG entre el 25 y el 10 %.
- En la cuarta fase, o fracaso renal crónico (FRC), el FG es inferior a 10 ml/min y la situación se hace incompatible con la vida si no se inicia un tratamiento de sustitución de la función renal, bien con diálisis bien con transplante renal.

Insuficiencia renal aguda

Es un síndrome caracterizado por la pérdida brusca e intensa de la función renal, con retención de los productos nitrogenados y de todos los tóxicos que

normalmente son depurados por el riñón. Si esta situación persiste se compromete la vida. Su etiología puede ser muy diversa y todas las estructuras renales pueden ser responsables de su aparición, desde la arteria renal a las vías urológicas.

Se debe eliminar los posibles tóxicos renales. Por un lado, hay que evitar en lo posible la utilización de fármacos nefrotóxicos y, si estamos obligados a utilizarlos, debemos tener la precaución de asegurarnos de que el paciente esté bien hidratado. Por otro lado, se debe evitar el uso simultáneo de medicamentos que incrementen la nefrotoxicidad; entre éstos, los más utilizados en estas situaciones son los diuréticos de asa.

3.1. Medicamentos y función renal

La relación entre la función renal y la acción de los medicamentos es importante desde dos puntos de vista: un primer punto se plantea ¿Cómo pueden los medicamentos afectar al riñón? Por el efecto directo de nefrotoxicidad localizado predominantemente sobre las funciones glomerulares y tubulares y un segundo punto, se plantea ¿Cómo los cambios en la función renal puede afectar al efecto de los medicamentos? El riñón es el órgano principal de excreción de medicamentos y de sus metabolitos; la reducción de la función renal repercutirá en cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del medicamento, observándose un incremento

de los efectos adversos así como modificaciones de la intensidad y duración del efecto farmacológico.

3.2 Medicamentos y nefrotoxicidad

El riñón está sometido a altas concentraciones de sustancias potencialmente tóxicas.

Las alteraciones renales más importantes son la insuficiencia renal aguda y las lesiones tubulares. La incidencia de nefrotoxicidad aguda producida por fármacos se cifra de 5% a un 20%, no se conocen datos de incidencia en alteraciones de menor gravedad ni de insuficiencia renal crónica atribuible a fármacos.

• Insuficiencia renal aguda

Los mecanismos pueden ser directos por agresión química o por reacción inmunológica (alergia) e indirectos por vía hipercalcemia, depleción de volumen y precipitación del propio fármaco, calcio o ácido úrico.

1. Necrosis tubular

Es la forma más característica de nefrotoxicidad inducida por fármacos, suele ser dosis dependiente y la zona primera en verse afectada es el tubo proximal.

Los fármacos implicados son: aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B, cefaloridina, cefalotina, ciclosporina, carmustina, metotrexate, cis-platino, colistina, litio, paracetamol, polimixina B, y contrastes radiológicos iodados.

Como ejemplo clásico exponemos la relevancia de la nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos.

Todos los aminoglucósidos en su uso habitual son nefrotóxicos en mayor o menor

grado. Del 6 al 26% de los pacientes tratados con aminoglucósidos presentan alteraciones renales, estimándose que el 50% de los casos de nefrotoxicidad por fármacos se deben a los aminoglucósidos.

Esta nefrotoxicidad está relacionada con la exposición al aminoglucósido, siendo reversible al suspender el tratamiento. Existen factores que favorecen la nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos como son la edad avanzada, la preexistencia de enfermedad renal o hepática, hipovolemia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipotensión, el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos y la sepsis por Gram-negativos.

La reducción del riesgo de nefrotoxicidad puede conseguirse realizando un ajuste posológico manteniendo un balance hidroelectrolítico adecuado, midiendo la concentración plasmáticas del aminoglucósido y probablemente realizando una única administración diaria de aminoglucósidos. No obstante el clínico frente al elevado riesgo y el esfuerzo que le supone minimizar la toxicidad opta por otras estrategias antimicrobianas más seguras nefrológicamente, como el aztreonam a pesar del impacto económico que supone esta opción.

2. Fallo prerenal.

Los antiinflamatorios no esteroideos producen por su efecto hemodinámico intrarrenal secundaria la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; también pueden producirla los inhibidores de la ECA, como el captopril, por estenosis bilateral de las arterias renales; se observa con más frecuencia al comienzo del tratamien-

to y en pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal previa, enfermedad vascular renal, depleción de sodio, cuando toman diuréticos y ciclosporina, y en el anciano.

Otras alteraciones agudas son:

Nefritis intersticial, de carácter idiosincrásico, relacionado con hipersensibilidad y que se manifiesta un tiempo después de la exposición al fármaco, una media de 15 días después.

Los fármacos implicados se muestran en la **tabla 3**.

Tabla 3. Nefritis intersticial

- **Antibióticos:** Meticilina, Betalactámicos, Sulfamidas, Rifampicina.

- **AINE**

- **Otros:** Tiacidas, Triamterene, Cimetidina, Alopurinol.

Nefropatía obstructiva, la precipitación del fármaco y de metabolitos o la precipitación de calcio y de ácido úrico como consecuencia de la administración de determinados fármacos, ocasiona la obstrucción urinaria y en consecuencia daño tubular.

Los fármacos implicados se muestran en la **tabla 4**, también están relacionadas dosis excesivas de calcio con vitamina D.

Tabla 4. Nefropatía obstructiva

- **Antiinfecciosos:** Sulfamidas, Anfotericina B, Antivirales: Aciclovir, Indanavir, Foscarnet.

- **Antineoplásicos:** Cis-platino, Ifosfamida, Metotrexato.

- **Otros** (su implicación es indirecta): Contrastes radiológicos, Anestésicos.

• Insuficiencia renal crónica.

Está relacionado con el uso crónico de fármacos.

Las manifestaciones más características son la nefritis intersticial crónica y la necrosis papilar inducida por analgésicos.

El uso crónico, la automedicación y el uso de dosis elevadas de paracetamol, aspirina y del resto de AINE se relacionan con esta nefropatía.

La ciclosporina, el litio, el cis-platino y los aminoglucósidos se asocian a la nefritis intersticial.

Las sales de oro, la penicilamina, el captopril, los AINE, el litio se relacionan con el desarrollo de proteinuria y síndrome nefrótico.

La hidralazina y la procainamida tienen una elevada incidencia, 10-20% y 30% respectivamente, de desarrollar un síndrome tipo lupus. También se han implicado otros fármacos como isoniácida, metildopa, fenitoina, clorpromacina y penicilamida.

Más de 50% de los pacientes en tratamiento con sales de litio desarrollan diabetes insípida de causa renal y es dosis dependiente.

4. MEDICAMENTOS E INSUFICIENCIA RENAL.

La insuficiencia renal es uno de los factores que altera la respuesta esperada de los fármacos. Esta alteración que afecta principalmente a la fase de excreción de los fármacos. En algunos casos también puede explicarse, más indirectamente, por alteraciones de la absorción, distribución y del metabolismo del medicamento en el paciente con función renal deteriorada.

La **absorción** de los medicamentos administrados por vía oral suele ser incompleta por la simptomatología digestiva de la enfermedad renal. Las alteraciones de esta fase de farmacocinética no suelen requerir modificación de la dosis ya que se compensa por su menor excreción.

Existen pocos estudios sobre la relación absorción de medicamentos, biodisponibilidad e insuficiencia renal. Además resulta difícil extrapolar la biodisponibilidad de un fármaco partiendo de estudios de voluntarios sanos ya que la mayoría de los pacientes renales sufren de insuficiencia cardíaca, hepática y alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Conocemos que la absorción del calcio es insuficiente porque están disminuidos los metabolitos activos de la Vit D en el riñón, que está reducida la difusión de la furosemida y el pindolol, que la biodisponibilidad del propranolol, dihidrocodeína y dextropropoxi-

feno está aumentada por la disminución de su primer paso hepático.

Se considera que el **volumen de distribución** no está alterado en la enfermedad renal pero hay alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de competidores e hipoalbuminemia. Estas alteraciones afectan de forma clínicamente significativa la unión a proteínas de los fármacos con un volumen de distribución pequeño, una fracción de extracción baja y que se unen de forma importante a la albúmina del plasma. Afectan más a los fármacos ácidos y a los neutros o básicos que se unen a la albúmina. La insuficiencia renal afecta principalmente los fármacos que se excretan preferentemente por la orina de forma inalterada, afectando menos a los que tienen otras vías de excreción y nada a los que se excretan preferentemente por otras vías.

En el paciente renal algunos de los procesos de **metabolismo hepático** están disminuidos y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosificación.

La vía de **eliminación** mayoritaria de los fármacos y sus metabolitos es la renal. Los principales procesos implicados son:

- Filtración glomerular, se corresponde bien con el aclaramiento de creatinina.
- Metabolismo intrarrenal (insulina, glucagon y hormonas de alto peso molecular), se relaciona con el aclaramiento de creatinina.
- Filtración glomerular y reabsorción tubular. La disminución del aclaramiento del fármaco es proporcionalmente menor que la disminución del aclaramiento de creatinina.
- Secreción tubular activa, su eliminación no depende de la filtración glomerular, en

consecuencia no se ven afectados por la pérdida de función renal (betalactámicos)

La insuficiencia renal afectará principalmente a los fármacos que se excretan preferentemente por la orina por filtración glomerular, afectará menos a los que tienen otras vías de excreción y nada a los que se excretan preferentemente por otras vías. Esta afectación es todavía más relevante cuando el fármaco es nefrotóxico, ya que al reducir aún más la función renal se multiplica la acumulación y la toxicidad del fármaco.

Los fármacos utilizados en un paciente con alteraciones renales deberían ser eficaces y seguros y no empeorar la función renal. Al valorar la utilización de un fármaco hay que tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico del fármaco y el riesgo de nefrotoxicidad.

La **acumulación** se explica por la disminución del aclaramiento renal y el alargamiento de la semivida. Como consecuencia tendremos aumentado la duración del efecto y los niveles serán más altos. La acumulación del fármaco será tanto mayor cuanto más elevado sea el porcentaje del fármaco que se elimina por el riñón.

Cuando el **índice terapéutico** es muy amplio, es posible que la acumulación no llegue a alcanzar niveles tóxicos, y, por lo tanto, que no sea necesario ajustar la posología. No obstante, cuando las dosis utilizadas son elevadas pue-

den presentarse efectos tóxicos. En el otro extremo están los fármacos de índice terapéutico pequeño que además de realizar el ajuste posológico es necesario realizar un seguimiento de sus concentraciones plasmáticas con el objetivo de realizar una terapia eficaz y segura.

5. AJUSTE POSOLÓGICO DE LOS FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

En el enfermo renal, **las dosis únicas** de los fármacos con excreción renal alcanzan concentraciones máximas similares a las obtenidas con función renal normal y por tanto también lo es la intensidad del efecto. Se ve afectada la duración del mismo debido a un descenso más lento de sus concentraciones. En la administración de dosis únicas no será necesario realizar un ajuste de la dosis.

Debido al efecto de acumulación, en la insuficiencia renal se alarga notablemente el tiempo necesario para alcanzar niveles estables de fármaco en sangre, por lo sí que puede, en estos casos, ser muy útil la administración de una **dosis inicial o de carga**.

Así, en los fármacos de semivida larga, cuando se requiera administrar una dosis inicial, ésta no será necesario modificarla y en los de semivida corta, que habitualmente no es necesaria la administración de una dosis inicial ya que se alcanzan niveles estables en las primeras dosis, en los pacientes con

función renal disminuida sí puede ser una estrategia razonable para corregir el retraso en la obtención de niveles estables.

Las **dosis de mantenimiento** dependen del aclaramiento. Es necesario ajustar la posología de los fármacos que se eliminan por vía renal utilizando nomogramas basados en el aclaramiento de creatinina y en los casos en que la eficacia y la toxicidad del fármaco se alcanzan en un pequeño intervalo de niveles es conveniente monitorizar los niveles séricos y vigilar la respuesta al tratamiento.

• Ajuste según niveles plasmáticos

La farmacocinética clínica tiene como primer objetivo la individualización de la posología en el paciente, buscando el mayor beneficio de tratamiento farmacoterapéutico. Se trata de incrementar la probabilidad de conseguir los efectos terapéuticos deseados y minimizar la probabilidad de toxicidad.

Este conjunto de acciones debe estar integrado en una unidad funcional de farmacocinética clínica.

Si bien la farmacocinética clínica abarca un grupo de fármacos de elevado potencial tóxico en el enfermo renal, no permite su aplicación en la atención clínica farmacéutica diaria del medicamento y la función renal, por razones tan obvias como la falta de recursos: tiempo, personal y técnicas analíticas. Sin olvidar que muchos servicios de farmacia de hospitales de tamaño medio-pequeño no tienen implementadas unidades funcionales de farmacocinética clínica.

• Ajuste empírico

Existen iniciativas de ajuste posológico según la función renal basados en las cifras

de creatinina sérica, si bien, es más adecuado utilizar valores de aclaramiento de creatinina. La formula utilizada con frecuencia en la literatura es la de Crockoff-Gault.

No obstante, es muy importante tener en cuenta las siguientes observaciones antes de aplicar la formula ya que podemos estar delante de una "falsa" disminución de la función renal y realizar una intervención farmacéutica incorrecta por recomendar un ajuste posológico inadecuado.

- a) La creatinina sérica puede ser falsamente baja cuando está reducida su síntesis (distrofia muscular progresiva, caquexia y hepatopatías)
- b) La creatinina sérica no debe utilizarse para calcular el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal aguda, función renal cambiante o en hemodiálisis, antes que se haya alcanzado el nivel estable de creatinina sérica.
- c) La estimación del aclaramiento de creatinina es poco fiable cuando la creatinina sérica es mayor de 8mg/dl.
- d) Asegurarse que el paciente no está deshidratado.

El ajuste posológico de un fármaco puede realizarse incrementando el intervalo entre dosis, reduciendo las dosis sin modificar el intervalo y por combinación de los dos métodos anteriores.

La **reducción de la dosis** permite alcanzar los mismos niveles medios con niveles mínimos más altos y niveles máximos más bajos. Resulta útil cuando es importante mantener el nivel medio y evitar una exposición prolon-

gada a niveles demasiado bajos (ineficaces) o altos (tóxicos).

El **aumento del intervalo de administración**, con la misma dosis por toma, mantiene los mismos niveles máximos y mínimos, pero entraña el riesgo de prolongar excesivamente la exposición a niveles tóxicos o subterapéuticos.

6. PROGRAMA DE AJUSTE POSOLÓGICO EMPÍRICO

Se trata de un hospital de tamaño pequeño-medio, sin unidad funcional de farmacocinética clínica y con implantación de un sistema informatizado de dispensación de medicamentos en dosis unitarias en el 100% de las camas (incluyendo la unidad de cuidados intensivos (UCI)).

El Hospital dispone de servicio de Pediatría y Neonatología, sin embargo el ajuste posológico en IR queda reservado al paciente adulto.

Para facilitar el ajuste posológico de la farmacoterapia, se desarrolló una aplicación informática con las siguientes características tecnológicas: entorno de programación cliente-servidor MSACCESS 97®, acceso a datos vía cliente ODBC y gestores de bases de datos Informix® y Sybase®.

El proceso de integración se basó en cruzar los datos de las siguientes áreas: **Admisiones:** edad, sexo, localización del paciente.

Laboratorio: se selecciona el último

valor de creatinina sérica a partir de la analítica del paciente a la cuál se accede en línea al servidor departamental.

Base de datos del paciente de la que se selecciona el peso, dato que procede de la información aportada por enfermería al ingreso de cada paciente.

Unidosis: perfil farmacoterapéutico.

El valor de creatinina sérica se actualiza diariamente con cada nueva analítica que presente el paciente, es decir, que este sistema nos permite seguir la evolución de los enfermos que puede ser cambiante según su situación clínica. En el caso de que el valor de creatinina sérica sea de hace más de 30 días, el programa nos avisa y solicitamos una nueva analítica siempre de acuerdo con el médico prescriptor para tener un valor actualizado de creatinina sérica del paciente.

Con todos estos datos el programa calcula el aclaramiento de creatinina (Clcr), aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault.

De esta manera, los pacientes se clasifican según su función renal en: normales con un Clcr superior a 90 ml/min., dentro del grupo A los que tienen un Clcr entre 90-50 ml/min., del B los que presentan un Clcr entre 50-10 ml/min. y en el grupo C los que presentan un Clcr inferior a 10 ml/min. (que se corresponde normalmente con pacientes que están en diálisis).

Por otro lado se ha creado una **base de datos** integrada en el fichero maestro de cada medicamento que propone,

para cada grado de IR, la corrección o ajuste a realizar.

Esta base de datos está construida a partir de la selección de información obtenida de una revisión propia de las principales fuentes bibliográficas específicas en la materia y están informados todos los fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica de nuestro hospital.

Como ejemplo en la **tabla 5** se muestran los principales antibióticos incluidos en la guía de nuestro hospital y la correspondiente ajuste posológico según el grado de función renal.

Con toda esta información el programa informático interactúa con el perfil farmacoterapéutico del paciente y nos muestra la selección de los fármacos susceptibles de ajuste posológico y la propuesta de ajuste para cada uno de ellos (figura 1). A partir de aquí es donde el farmacéutico comienza su intervención farmacéutica, analizando cada prescripción y determinando en cada caso si la prescripción está correctamente ajustada, es susceptible de ajuste posológico o si se ha de recomendar un ajuste concreto.

De este modo la intervención del farmacéutico queda reflejada en tres tipos de notas:

- Medicamento correctamente ajustado,
- Medicamento susceptible de ajuste,
- Recomendación concreta.

En el caso de medicamentos susceptibles de ajuste, nos referimos a aquellos fármacos que por sus características, su respuesta se mide en función de cambios clínicos en el

paciente, como son cambios en la tensión arterial, en el tiempo de protrombina..., que no permiten hacer recomendaciones concretas de ajuste de dosis, pero sí hacer hincapié en que esos fármacos pueden verse afectados por la IR del paciente para que el facultativo lo tenga en cuenta.

Esta información es transmitida a los facultativos en el documento de la orden médica informatizada y siempre con el mismo formato: debajo del fármaco afectado la siguiente leyenda: "IF.: Clcr Xml/min. Nota correspondiente", siendo I.F. una abreviatura conocida en nuestro centro, que significa, intervención farmacéutica.

Es un trabajo que se lleva a cabo diariamente y de manera sistemática para todos los pacientes adultos ingresados en nuestro hospital que presenten algún grado de IR y que tengan en su perfil farmacoterapéutico algún fármaco que sea susceptible de ajuste.

Es importante tener en cuenta que se trata de un ajuste de dosis que se realiza de forma empírica y tiene sus limitaciones, ya que se basa en un valor de creatinina sérica que puede verse afectado en muy poco tiempo por la situación clínica del paciente. Este hecho se intenta minimizar con la actualización de la creatinina sérica en el momento en que el paciente tiene una nueva analítica, pero no es un método exacto y no pretende sustituir a la farmacocinética, sino que intenta ser una ayuda para el facultativo, para que él, junto con la visión clínica del paciente, disponga de una herramienta útil para la toma de decisiones.

El valor de este programa reside en su exhaustividad, ya que se incluye en las tare-

FAMILIA	A (50-90 ml/min)	B (10-50 ml/min)	C (<10ml/min)
Aminoglucósidos			
Amikacina	12-7,5mg/kg/24h	4mg/kg/24-48h	3mg/kg/48h
Estroptomicina	24h	24-72h	72-96h
Gentamicina	4mg/kg/24h	3mg/kg/24-48h	2mg/kg/48h
Tobramicina	4mg/kg/24h	3mg/kg/24-48h	2mg/kg/48h
Antifúngicos			
Anfotericina B	—	—	24-48h
Fluconazol	—	50% ó freq/2	25% ó 48-72h
Antiparasitarios			
Cloroquina	—	—	50-100mg/24h
Quinina	—	iv: 8-12h	iv: 24h
Antivíricos			
Aciclovir	—	iv: 10-5mg/kg/12-24h or: 200-800mg/12-24h	iv: 5-2.5mg/kg/24h or: 200-800mg/24h
Cefalosporinas			
Cefalexina	—	500mg/8h	500mg/12h
Cefazolina	—	12h	24-48h
Cefonicid	—	1g/24-48h	1g/3-5 días
Cefotaxima	6-8h	8-12h	12-24h
Cefoxitina	—	12h	24h
Ceftazidima	8-12h	24h	48h
Cefuroxima-axetilo	—	12h (10-30ml/min)	50%/
Macrólidos			
Clarithromicina	—	75-50%	50%
Penicilinas			
Amoxicilina	—	8-12h	24h
Amoxi-clavulánico	—	iv: 500mg/8-12h or: 8-12h	iv: 500mg/24h or: 24h
Ampicilina	—	8-12h	12-24h
Aztreonam	—	75-50%	1.5-1g/24h (25% aprox.)
Cloxacilina	—	—	iv: 0.5-2g/6-8h
Imipenem	250-750mg/8h	250-500mg/8-12h	250-500/12h
Penicilina G sódica	—	75%	50-20%
Quinolonas			
Ciprofloxacino	—	iv: 100-75% (D.máx. 800-400mg) or: 100-50% (D.máx 1000-500mg)	iv: 50% (D.máx. 400mg) or: 50% /24h (Dmáx- 500mg)
Levofloxacino	—	50% (1ª dosis STD)	50-25% (1ª dosis STD)
Norfloxacino	—	12-24h	24h
Tetraciclinas			
Doxiciclina	—	—	100mg/24h
Sulfamidas			
Sulfadiazina	—	6-12h	12-24h
Trimetoprim-sulfame-toxazol	—	18h	24h
Varios			
Metronidazol	—	—	or:50%
Rifampicina	—	600-300mg/24h	300mg/24h
Teicoplanina	—	48h (1º 3 dosis sin ajuste)	72h (1º 3 dosis sin ajuste)
Vancomicina	1g/24h	1g/3-5 días	1g/4-7 días

Tabla 5. Dosificación de antibióticos en insuficiencia renal * STD: Estándar.

as de rutina del servicio de farmacia.

Se ha de destacar el elevado número de pacientes con IR que están siendo tratados con fármacos susceptibles de ajuste en esta patología.

Puede explicarse, porque nuestro programa tiene en cuenta todos los fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital; porque incluimos a toda la población adulta del hospital y porque se tienen en cuenta todos los grados de función renal; en otras experiencias se seleccionan grupos de fármacos, en general antimicrobianos, y se toma como punto de partida los pacientes con una creatinina sérica

superior a 1.4 mg/dl, 2 mg/dl ..., de esta manera, se escapan muchos pacientes, ya que hemos observado que pacientes con una creatinina sérica normal, pueden ver alterada de manera considerable su función renal según su peso y edad, obteniéndose aclaramientos inferiores a 50ml/min.

Este tipo de programas de intervención farmacéutica permite al farmacéutico realizar una actividad clínica con claras repercusiones en la mejora de la calidad asistencial: disminución de la yatrogenia y reducción de los costes sanitarios. No obstante, es imprescindible el desarrollo de herramientas infor-

CONTROL FÁRMACOS NEFROTÓXICOS - Paciente Ingresado														
Creatinina a partir de 0 Actualiza														
UI	Episodi	Patient	HC	Sexi	Cies	Ingre	D-Crea	Crea	V	CL	IR	Alt	Edat	Pes
226	5114948		50777	H	10	14/10/02	21/10/02	1.86	X	21	B		68	65
204	5115320		3542	H	16	06/10/02	24/10/02	1.86	X	21	B		61	60
306	5115960		49362	D	7	17/10/02	17/10/02	1.59	X	26	B		81	68
234	5115043		347778	H	1	23/10/02	23/10/02	1.46	X	94	?		22	84
248	5115997		54187	H	9	15/10/02	18/10/02	1.37	X	34	B	3.43	81	68.8
236	5115276		50188	H	1	23/10/02	24/10/02	1.37	X	137	?	4.33	38	130
232	5114095		51335	H	7	17/10/02	22/10/02	1.34	X	41	B		63	65
214	5114988		95457	H	10	14/10/02	23/10/02	1.33	X	36	B		77	55
210	5115679		41617	D	10	14/10/02	14/10/02	1.32	X	52	A		68	82
334	5114388		46078	H	3	21/10/02	23/10/02	1.31	X			3.95	85	
433A	5115833		50089	H	14	10/10/02	22/10/02	1.28	X	41	B	3.71	82	88
341	5114719		51288	H	2	22/10/02	23/10/02	1.27	X	56	A		48	58.5
311	5112694		56887	H	12	12/10/02	18/10/02	1.18	X	51	A		78	70
718	5114704		32151	H	28	26/09/02	10/10/02	1.16	X	61	A		87	70
			60448	H	7	17/10/02	17/10/02	1.14	X	46	A		77	74

Figura 1.

máticas que integren información de diferentes orígenes para establecer programas de monitorización intensiva de la prescripción en IR.

7. APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

“¿Es necesaria una intervención farmacéutica en la prescripción de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal?”

La enfermedad tromboembólica venosa incluye los procesos derivados de la trombosis venosa profunda (TVP), entendiendo por tal la obstrucción por un trombo del sistema venoso profundo de una extremidad y sus complicaciones más frecuentes, el embolismo pulmonar (EP) y el síndrome postflebítico.

La TVP y el EP presentan una complicación común y grave, en ocasiones fatal, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados. Estudios prospectivos han demostrado que un 10% de los pacientes ancianos hospitalizados por un problema médico desarrollan una TVP en la primera semana de su ingreso. Se ha calculado que en los Estados Unidos la incidencia anual media de TVP es de 49 casos y la de EP de 23 por cada 100.000 habitantes. Ello se traduce en 300.000-600.000 admisiones hospitalarias anuales y en que el EP contribuya o sea responsable directo de 50.000-100.000 defunciones anuales. En cualquier caso, la incidencia real

de TVP es difícil de conocer, ya que en un 50% de los casos el cuadro puede ser asintomático.

El conocimiento de la génesis de los trombos explica la efectividad de los fármacos anticoagulantes (heparina no fraccionada o HNF, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales) en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica.

Las heparinas de bajo peso molecular tienen aprobadas las indicaciones de uso en profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica y de los síndromes coronarios agudos.

Presentan una baja incidencia de reacciones hemorrágicas, explicado por su mecanismo de acción principal (anti Xa) y su vía de administración de elección es la subcutánea.

Su actividad se relaciona con los niveles de anti Xa y su farmacocinética tras su administración por vía subcutánea responde a una alta biodisponibilidad, a una baja unión a proteínas plasmáticas, a una biotransformación hepática y a una eliminación de la sustancia activa y de sus metabolitos, fundamentalmente, por filtración glomerular.

La semivida de eliminación, calculada en base a la actividad anti Xa, se prolonga en pacientes con hepatopatías y nefropatías.

A diferencia de las creencias de que la dosificación de las heparinas de bajo peso molecular responde bien a unos estándares que se basan en la indicación y en el peso del paciente, recientes

publicaciones evidencian la necesidad de individualizar las dosis. Recomiendan que se realice en función de los niveles de anti Xa o que en el ajuste estándar se incluya la variable de la función renal, con el objetivo de reducir los efectos secundarios, derivados de la acumulación del fármaco, como es fundamentalmente la hemorragia.

Siguiendo las fichas técnicas y las recomendaciones específicas que emitió la “Agence Française de Sécurité Sanitaire”, se establece un algoritmo para ajustar el tratamiento con heparina de bajo peso molecular en el paciente con Insuficiencia Renal.

Debemos diferenciar entre dosis profilácticas y de tratamiento.

• En profilaxis

Si $\text{ClCr} < 30\text{ml/min}$. Existe un riesgo relativo de sangrado y se propone una intervención de ajuste según niveles de factor anti-Xa o la sustitución de heparina de bajo peso molecular por heparina no fraccionada a la pauta equivalente.

Bajo riesgo:

Enoxaparina 20 mg/24h sc substituida por heparina cálcica 5.000 UI/12h sc.

Alto riesgo:

Enoxaparina 40 mg/24h sc substituida por heparina cálcica 7.500 UI/12h sc.

• En tratamiento

Si $\text{ClCr} \geq 30 - 60 \text{ ml/min}$. Existe un riesgo relativo de sangrado y se propone una intervención de ajuste según niveles de factor anti-Xa o la sustitución de heparina de bajo

peso molecular por heparina no fraccionada a la pauta equivalente: 15-18 UI/kg/h.

En general, se recomienda heparina cálcica repartiendo la dosis total diaria en dos administraciones subcutáneas.

Si $\text{ClCr} < 30\text{ml/min}$. Existe un elevado riesgo de sangrado y está contraindicado su uso se debe realizar su sustitución por heparina no fraccionada a la pauta equivalente: 15-18 UI/kg/h.

Si el paciente está sometido a diálisis, no es necesario realizar ningún ajuste.

1. Botella, J. **Manual de nefrología clínica.** 1ª ed. Barcelona. Masson SA; 2002.
2. Black, RM **Creatinine and glomerular filtration rate: Uses and limitations.** En : Black RM, ed. *Clinical Problems in Nephrology.* Boston: Little, Brown and Co, 1996.
3. Critchley JAJH, Chan TYK, Cumming AD: Renal Diseases. In: Speight T, Holford N, eds. *Avery's Drug Treatment.* 4th ed. New Zealand: Adis Internacional; 1997:1066-111
4. Armijo JA: **Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos.** En: Flórez, J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. **Farmacología humana.** 3th ed. Barcelona. Masson SA; 1997:131-54.
5. Bennett WM. **Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults.** 2d ed.. Philadelphia: American College of Physicians; 1991.
6. Bennett WM. **Principles of drug doping in renal failure.** En: Johnson RJ, Feehally J, eds. **Comprehensive clinical nephrology.** London: Mosby, 2000.
7. Revert L, Calls J: **Antibióticos en la Insuficiencia Renal.** En: Drobnic L, ed. *Tratamiento Antimicrobiano.* Madrid: Emisa; 1997: 371-80.
8. Cockcroft DW, Gault MH. **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron* 1976;16:31-41.
9. Jiménez NV, Casabó V, Sancho V. **Manual de procedimientos para farmacocinética clínica.** 1ª ed. AFAHPE; 1997.
10. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. **Guía de Terapéutica Antimicrobiana.** 12ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
11. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. **Guía de Terapéutica Antimicrobiana Sanford.** Madrid: Glaxo Smithkline; 2001.
12. Elizondo G, Buil P, Díez V, Garjón J, Guisasola L, Martínez C et al. **Utilización de la concentración de creatinina sérica para la dosificación de medicamentos en insuficiencia renal.** *Farm Clin* 1994;11:484-9.
13. Paredes ML, González E, Veiras P, Haro D, Varela J, Padrón C. **Utilización de medicamentos en insuficiencia renal. Intervención farmacéutica.** *XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,* 3-6 Octubre 1995, Toledo.
14. Goikolea J, Peral J, Duo B, Martínez-Bengoechea MJ, Arizabalaga MJ, De Juan A et al. **Errores en la dispensación de medicamentos en dosis unitarias. Control por diferentes métodos.** *XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,* 21-24 Septiembre 1999, Pamplona.
15. De Juana P, García B, Larramendi C, Bermejo T, Oliet A, Hidalgo F et al. **Estudio de la prescripción de fármacos en la insuficiencia renal a través del sistema de dispensación de medicamentos por dosis unitarias.** *XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,* 22-25 Septiembre 1992, Santander.
16. Ibarra O, Martínez-Bengoechea MJ, Arizabalaga J, De Juan A, García M, Goikolea FJ. **Participación del Servicio de Farmacia en el ajuste de dosis de medicamentos en insuficiencia renal. Comparación de dos periodos.** *XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,* 7-10 Octubre 1997, Santiago de Compostela.
17. Arizabalaga MJ, Sáinz de Rozas C, Arana A, Ibarra O, García M, Rodríguez-Sasiáin JM. **Evaluación de la prescripción de antiinfecciosos en pacientes con insuficiencia renal.** *XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,* 3-6 Octubre 1995, Toledo.
18. Mc Cormack JP, Cooper J, Carleton B. **Simple approach to dosage adjustment in patients with renal impairment.** *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:2505-9.
19. Aparici JV, Pérez MA, Pérez MD, Valverde L, Aumente MD, Garzas MC et al. **Antibióticos betalactámicos y función renal: Evaluación de la prescripción a partir de la creatinina sérica.** *XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,* 6-9 Octubre 1998, Granada.
20. Ribeiro N, Falcão F. **Optimising the Drug Treatment in Elderly Patients.** *35th Annual ASHP Midyear Clinical Meeting,* 2000.
21. 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: 200-9.
22. Fernández, A., **Enoxaparina: eficacia y seguridad clínica. Evaluación del medicamento.** *Enoxaparina.* SCM 2002
23. **Prevention of venous thrombosis and pulmonar embolism.** *Consensus conference. JAMA* 1986; 6: 744-8
24. **Resúmenes del Simposio sobre controversias en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica.** 2002
25. **Enoxaparina. Drug evaluation.** *Micromedex.* 2000-2002
26. Smith, A.L., et al. **Low molecular weight heparins in renal dysfunction: prescription for disaster or opportunity for quality pharmaceutical care?** *ASHP.* 2002
27. Dannehoff, M.A. **Medication error potential of lovenox in therapeutic dose.** *ASHP.* 2000
28. Gea E, Barral N, Manso P, Indo O. **Contribución a la seguridad en la utilización de heparina de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal.** *Farm Hosp.* 2003; 27:5.
29. **Information importante de pharmacovigilance: heparines de bas poids moléculaire et risque hémorragique.** *Agence française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé.* 2000