
***Nueva Calibración, Vieja Ecuación:
Qué necesita conocer el farmacéutico
sobre la estandarización de la
determinación de la creatinina sérica.***

OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA
INDIVIDUALIZADA



Raquel García Sánchez



Evaluación de la función renal

- La estimación del filtrado glomerular (eFG) es el mejor índice para evaluar la función renal.

Cockcroft-Gault (CG) { eClCr (mL/min);
f (Cr_s, edad, peso, sexo)

MDRD 4 { eFG (mL/min/1.73m²)
MDRD 4-IDMS { f (Cr_s, edad, sexo, raza)

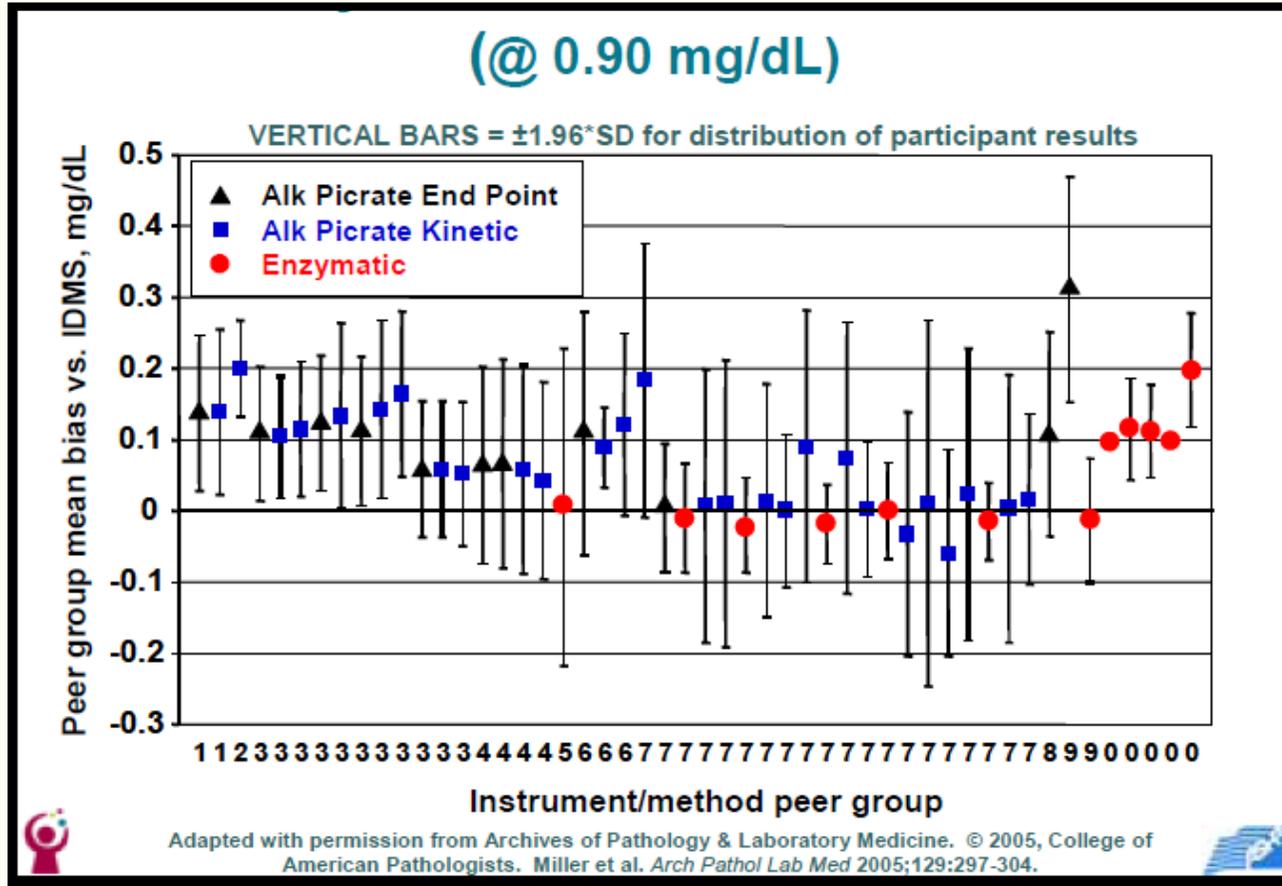
- La mayoría de las sociedades científicas recomiendan para estimar el filtrado glomerular la ecuación MDRD-4 o MDRD4-IDMS en función de si el método para determinar la Cr_s está o no estandarizado.

Limitaciones de las ecuaciones para la estimación del FG

- Requieren una concentración de Cr_s estable.
- Precaución en pacientes hospitalizados.
- No útiles en determinadas situaciones clínicas.
- Limitaciones en relación a la población de que derivan.
- Principal: **Falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina**



Variabilidad en la determinación de Cr_s



En general:

$> Cr_s$



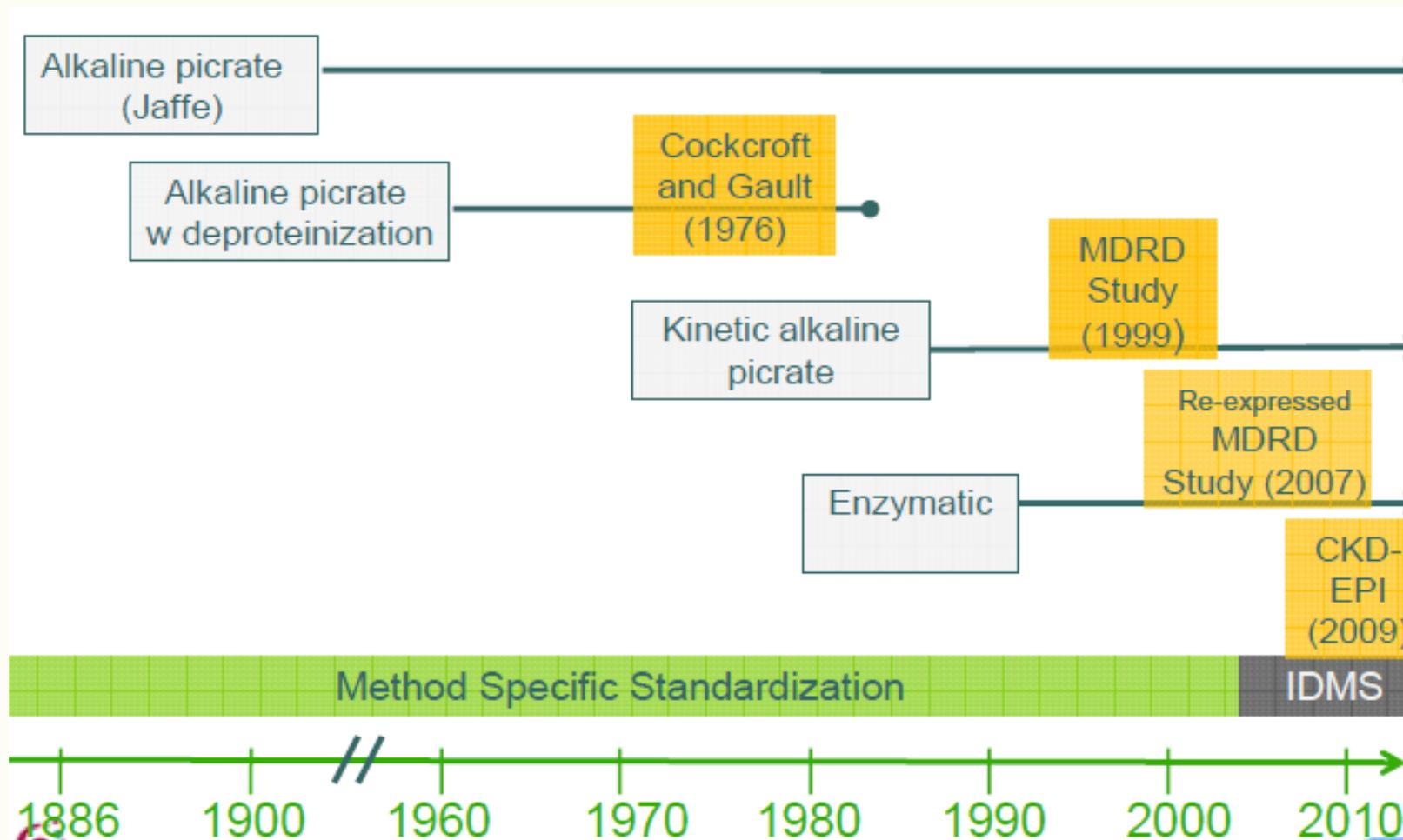
$< eClCr, eFG$

Estandarización de la determinación de la Creatinina sérica (Cr_s)

- Iniciativa global creado por el NKDEP's Laboratory Working Group
 - (NKDEP: National Kidney Disease Education Program <http://nkdep.nih.gov/index.htm>)
 - **Objetivo:** reducir la variabilidad intra e interlaboratorio de la determinación de Cr_s mediante la calibración con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrofotometría de masas por dilución isotópica (IDMS)
- 
- **Mejorar la exactitud y la consistencia de la estimación del índice de filtrado glomerular (eFG)**



Historia de los ensayos de Cr, estandarización, y ecuaciones para estimar FG



Implicaciones clínicas de la estandarización de Cr

- Para la mayoría de los métodos el valor de Cr_s será más bajo (5-20%.)
- Mejorará la exactitud y consistencia en todos laboratorios y todas las ecuaciones para estimar la función renal.
- No existirá un factor de conversión único que relacione el valor Cr_s no estandarizado y el estandarizado.
- La repercusión en la dosificación de fármacos es desconocida



Implicaciones clínicas de la estandarización de Cr_s

Ecuación de MDRD:

- Cr_s no estandarizada → MDRD4
- Cr_s estandarizada → MDRD4-IDMS (eFG más exacto)

Ecuación CG:

- No se puede expresar adaptada a Cr_s estandarizada
- Si utiliza Cr_s estandarizada → valores más altos de eClCr → mayor error al estimar eFG
 - (dependiendo de la situación clínica podría ser necesario convertirlo al valor de Cr_s no estandarizado para dosificar fármacos)

Limitaciones de la determinación Cr_s en dosificación de fármacos

La mayoría de las fichas técnicas

- fueron desarrolladas antes de la estandarización de la determinación de la Cr_s y del desarrollo de la ecuación MRDR.
- recomiendan los ajustes de dosis de fármacos en función de la Creatinina sérica (Cr_s), la medida del ClCr o el ClCr estimado usando la ecuación de Cockcroft-Gault (CG).
- La variabilidad desconocida en los resultados de Cr_s ha producido una variabilidad desconocida en las dosis de fármacos.

Recomendaciones de la NKDEP para la dosificación de fármacos (Actualización Sep 09)

- <http://www.nkdep.nih.gov/professionals/drug-dosing-information.htm>
- Utilizar eFG o eClCr para dosificación de fármacos.
- Si se utiliza el eFG en pacientes muy grandes o muy pequeños convertirlo a ml/min:
 - $eFG/1.73m^2 \times \text{superficie corporal} = eFG \text{ en mL/min}$



Recomendaciones de la NKDEP para la dosificación de fármacos (Actualización Sep 09) (II)

- Considerar la valoración de la función renal usando métodos alternativos (ej. Medida del ClCr o medida de FG usando marcadores de filtración exógenos) cuando:
 - Se prescriban fármacos con estrecho margen terapéutico
 - Pacientes en los que el eFG y eClCr proporcionan distintas estimaciones de la función renal
 - Pacientes en los que cualquier estimación basada en Cr_s es probable que sea impreciso:
 - Dietas especiales (vegetarianos estrictos, supl creatinina o creatina)
 - Alteraciones importantes en la masa muscular (frágiles, ancianos, enf. críticos, cáncer)
 - IMC extremos

En caso de que te lo perdieras: TOP PAPERS EN SEPSIS 2009

OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA INDIVIDUALIZADA

Raquel García Sánchez



Sepsis severa y shock séptico

- La sepsis severa y el shock séptico son importantes problemas de salud:
 - elevada incidencia y una de las primeras causas de mortalidad en pacientes hospitalizados (tasa de mortalidad 20-54%).
 - Enfermedad tiempo dependiente.
- Iniciativa a nivel internacional para intentar disminuir la mortalidad: “Surviving Sepsis Campaign”.



¿Las hojas de tratamiento estandarizadas mejoran los resultados clínicos de los pacientes con sepsis?

Hospital-wide impact of a standardized order set for the management of bacteremic severe sepsis.

Thiel SW, Asghar MF, Micek ST, Reichley RM, Doherty JA, Kollef MH.

Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):819-24.

Ordenes de tto estandarizada para sepsis

- **Objetivo:** Evaluar el impacto de implantar en todo el hospital hoja de tratamiento estandarizado para el manejo de la sepsis severa sobre los procesos de cuidado médico y resultados del paciente.
- **Diseño:** Estudio retrospectivo. Diseño antes- después.
- Barnes-Jewish Hospital, 1200 camas
- Pacientes con sepsis severa.
- Se seleccionaron aleatoriamente 400 pacientes de una cohorte de 1033 pacientes (200 del periodo de 18 meses previo a implantación hoja y 200 del periodo de 18 mese posterior)

Thiel et al. Crit Care Med. 2009 Mar; 37(3):819-24



Características de los pacientes

Table 1. Patient demographics, location of sepsis onset, and severity of illness

	Before Group (n = 200)	After Group (n = 200)	p
Age (yrs)	58.5 ± 16.7	60.5 ± 15.5	0.20
Race, n (%)			
White	132 (66.0)	126 (63.0)	0.53
African American	63 (32.0)	69 (35.0)	0.52
Other	5 (2.0)	5 (2.0)	1.00
Sex, n (%)			
Male	104 (52.0)	105 (53.0)	0.92
Female	96 (48.0)	95 (47.0)	0.92
Sepsis location, n (%)			
Emergency department	32 (16.0)	62 (31.0)	<0.01★
Intensive care unit	89 (44.5)	57 (28.5)	<0.01★
Ward	79 (39.5)	81 (40.5)	0.84
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score			
Emergency department	21.8 ± 7.0	20.2 ± 6.5	0.03
Intensive care unit	24.5 ± 7.7	19.6 ± 6.9	<0.01★
Ward	22.1 ± 6.5	20.6 ± 6.5	0.20
Ward	20.3 ± 7.0	20.5 ± 6.2	0.88

Values shown represent mean ± SD.

Thiel et al. Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):819-24

Fuentes de infección

	Before Group (n = 200)	After Group (n = 200)	p
Primary infection site, n (%)			
Pneumonia	51 (25.5)	34 (17.0)	0.04
Abdominal	33 (16.5)	19 (9.5)	0.04
Urinary tract	33 (16.5)	38 (19.0)	0.51
Central venous catheter	26 (13.0)	19 (9.5)	0.27
Endocarditis	11 (5.5)	5 (2.5)	0.20
Cutaneous/wound	7 (3.5)	8 (4.0)	0.79
Septic arthritis	2 (1.0)	0 (0.0)	0.50
Osteomyelitis	2 (1.0)	1 (0.5)	1.00
Unknown or primary bacteremia	35 (17.5)	76 (38.0)	<0.01

Tipo de patógeno fue comparable en los dos grupos:

Enterococcus > Staph aureus > polimicrobiana > E.Coli

Thiel et al. Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):819-24



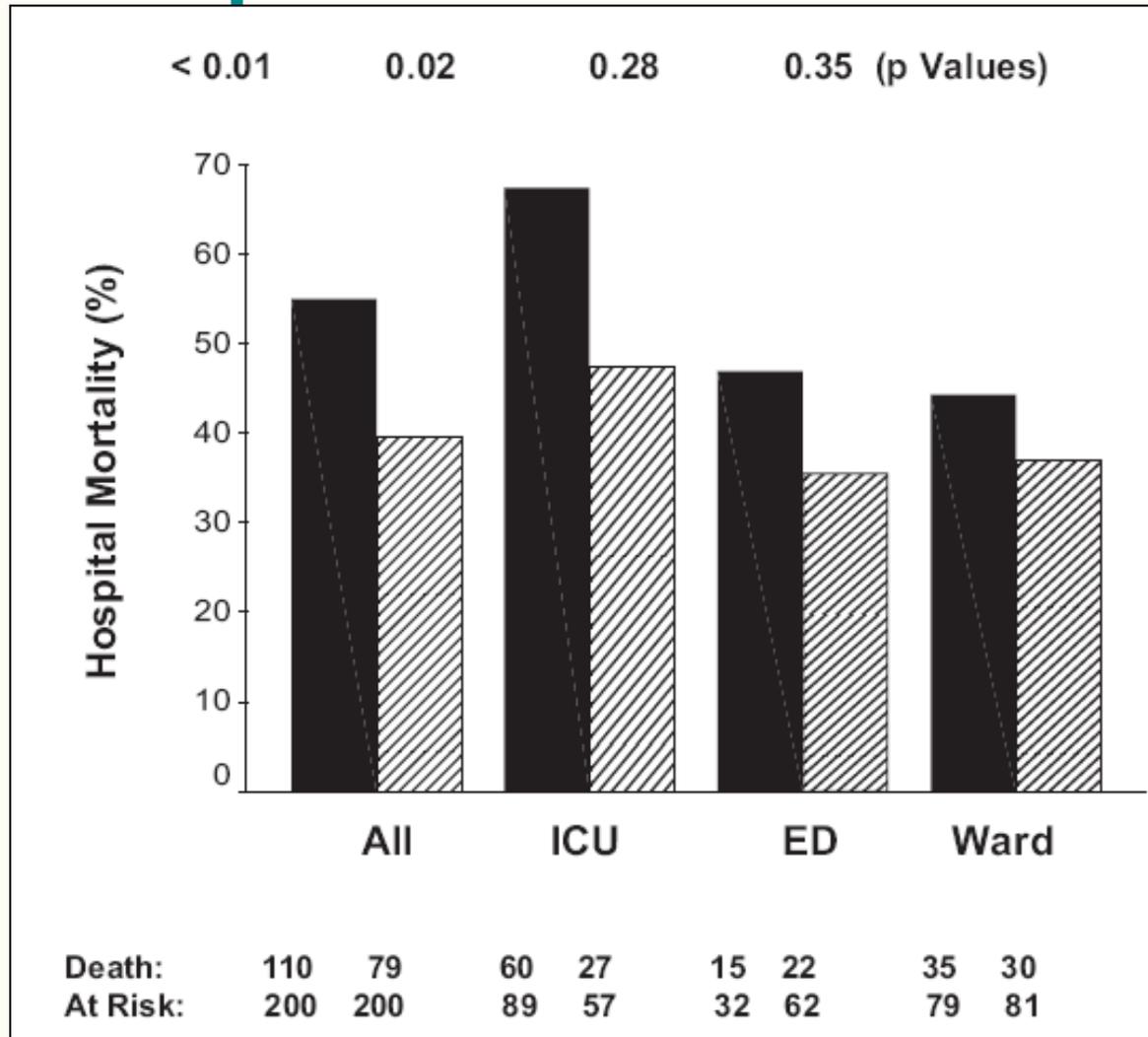
Variables que mostraron un mejora significativa tras la implantación de las ordenes estandarizadas

	Antes	Después
Fluidos IV en primeras 12 horas (ml)	1627 ±1862	2054 ± 2237
Dosis inicial de antibiótico apropiado	53%	65%
<i>Urgencias</i>	47%	77%
Tiempo hasta antibiótico apropiado (min)	995 ± 1270	737 ± 1089
Estancia total en el hospital (días)	28.7 ± 30.1	22.4 ± 20.9

Thiel et al. Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):819-24



Impacto en la mortalidad hospitalaria



 **Antes**
 **Después**

Thiel et al. Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):819-24

¿Existe un tratamiento específico del paquete de medidas para la sepsis que sea más predictivo de la mejora de la supervivencia?

Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study.

Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group.

Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):861-6.

Efectividad de los ttos de la Sepsis Severa

- Estudio español (Grupo Edusepsis)
- **Objetivo:**
 - Analizar la efectividad de los tratamientos recomendados en las guías clínicas de sepsis.
 - Inicio temprano de tratamiento antibiótico de amplio espectro.
 - Resucitación con fluidos
 - Bajas dosis de esteroides en shock séptico.
 - Drotrecogin alfa en fallo multiorgánico

Ferrer et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:861-866



Efectividad de los ttos de la Sepsis Severa

- Estudio prospectivo observacional. 77 UCIs españolas.
- 2796 pacientes con sepsis severa o shock séptico.
- Tasa de mortalidad 41.6% (Media APACHE II 21.2)
- Media de 3 fallos orgánico.
- Distribución de pacientes
 - Urgencias (41.1%), UCI (14.9%), Unidad hospitalaria (44.0%)
- Infecciones más comunes
 - Neumonía (36.5%); Infecciones abdominales (29.8%); ITU (10,7%)

Ferrer et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:861-866



El tratamiento más efectivo para mejorar la supervivencia en la sepsis es el **Inicio temprano de antibióticos**

Variables	Odds Ratio
Ningún antibiótico en 6 horas	1.0
Cobertura antibiótica en	
0 – 1 horas	0.67 [0.50 – 0.90]
1 – 3 horas	0.80 [0.60 – 1.06]
3 – 6 horas	0.87 [0.62 – 1.22]
Antibiótico previo	0.89 [0.69 – 1.15]
Bajas dosis esteroides a pesar de Fluidos IV	1.04 [0.85 – 1.28]
Drotrecogin alfa (en fallo multiorgánico)	0.59 [0.41 – 0.84]

Ferrer et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:861-866



¿Alargar el tratamiento con drotrecogina alfa mejora los resultados en pacientes con shock séptico prolongado?

Extended drotrecogin alfa (activated) treatment in patients with prolonged septic shock.

Dhainaut JF, Antonelli M, Wright P, Desachy A, Reignier J, Lavoue S, Charpentier J, Belger M, Cobas-Meyer M, Maier C, Mignini MA, Janes J.

Intensive Care Med. 2009 Jul;35(7):1187-95

Prolongación del tratamiento con Drotrecogin alfa activada (DAA)

- Estudio multicéntrico, randomizado doble ciego, controlado con placebo
- Adultos con sepsis severa y hipotensión dependiente de vasopresores a pesar de completar 96 h de infusión
- Aleatoriamente reciben suero salino o DAA x 72 horas (Dosis 24 mcg/kg/h)
- 199 pacientes

Dhainaut et al. Intensive Care Med 2009;35:11878-95.



Características de los grupos

	Drotecogin	Placebo
Edad	62 ± 13	63 ± 13
Peso (kg)	81 ± 18	81 ± 21
Fuente de infección		
<i>Comunidad vs Hosp</i>	72% : 28%	63% : 37%
APACHE II	28 ± 7	28 ± 9
Dosis NA (mcg/kg/min)	1.24	0.96
Uso de esteroides	84 %	79 %

Dhainaut et al. Intensive Care Med 2009;35:11878-95.

Resultados

- Variable principal:
 - *tiempo de resolución de la hipotensión dependiente de vasopresores*
 - Sin diferencias significativas ($p=0.419$)
 - Tasa de respuesta: 34.0%(DAA) vs 40.4% (placebo)
- Variables secundarias:
 - *Supervivencia:*
 - 28 días de supervivencia:
 - 39.8 % vs 32.3 % (RR = 1.23; 95% CI 0.84 –1.81)
 - Principal causa de muerte : Sepsis y fallo multiorgánico
 - *Efectos adversos*
 - Eventos hemorrágicos 3.2 % vs 2.0 %
 - Total de EA 12.8 % vs 12.1 %

Dhainaut et al. Intensive Care Med 2009;35:11878-95.

CONTROL DE LA GLUCEMIA: PLAN AL ALTA

OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA
INDIVIDUALIZADA

Raquel García Sánchez



Documentación de pacientes con Diabetes o Hiperglucemia

- El diagnóstico de Diabetes fue recogido en el momento del ingreso en el 96 % de los pacientes con la enfermedad.
 - Evolución diaria: solo se mencionaba la diabetes en el 62% de los casos y en el 60% de los informes al alta.
 - A pesar de la frecuencia de hiperglucemia, solo el 34% se modifico el tratamiento.
 - Solo un 20% de las altas incluían un plan de seguimiento de la diabetes.

Knecht LA et al. *J Hosp Med.* 2006; 1:151-60.



Transición exitosa hospital – medio ambulatorio

- Plan al alta adaptado al perfil del paciente (educación, motivación, económico)
- Educación adecuada (“survival skills)
- Seguimiento adecuado y comunicación clara con el equipo de salud ambulatorio.
- Minimizar el riesgo de hipoglucemia y errores.
- Enfoque de equipo
- Debe comenzar en el momento del ingreso

AACE/ADA Consensus Statement. Endocrine Practice. 2009;15:1-17.



Transición al régimen de tratamiento alta

- Área poco estudiada
- ACE/ADA identifican la transición desde un tratamiento basal/bolus de insulina al tratamiento al alta un área que necesita más investigaciones.

→ Workbook for Improvement . SMH Glycemic Control Task Force.

http://www.hospitalmedicine.org/ResourceRoomRedesign/html/GC_Imp_Guide.cfm



Aspectos importantes para decidir el tratamiento al alta

- Niveles de Hb A1C al ingreso.
- Medicación habitual.
- Problemas médicos actuales.
- Estado nutricional
- Función renal
- Nuevas contraindicaciones a tratamientos orales.
- Factores de riesgo de hipoglucemia
- Objetivos de cuidado y esperanza de vida
- Recursos.

Workbook for Improvement . SMH Glycemic Control Task Force



Plan al alta: Diabetes conocida

A1C	Recomendaciones generales
<7 %	Continuar tratamiento habitual si no hipoglucemia significativa o nueva contraindicación
7-8 %	↑ dosis de antidiabético oral (ADO) , añadir otro ADO o añadir insulina basal por la noche
>8 %	Si ya tenía 2 ADO previamente, añadir insulina basal por la noche
>9-10 %	La mayoría de los pacientes deben llevar un régimen de insulina basal/bolus al alta

Workbook for Improvement . SMH Glycemic Control Task Force



Plan al alta: Nueva hiperglucemia

A1C	Recomendaciones generales	
<5.2%	No diabetes	Repetir screening en el futuro (glucosa en ayunas o TTOG)
5.2-6%	Puede tener diabetes	
6-7 %	Probable diagnostico de diabetes en el futuro. Dieta diabético al alta. Realizar glucosa en ayunas o TTOG cuando este metabolitamente estable.	
7-9 %	Probable diagnostico de diabetes en el futuro. Opción de tratamiento: dieta, ejercicio y bajas dosis de ADO	
>9 %	La mayoría de los pacientes deben llevar un régimen de insulina basal/bolus al alta	

Workbook for Improvement . SMH Glycemic Control Task Force



Workbook for Improvement . SMH Glycemic Control Task Force

- Reintroducción de la medicación oral
 - Solo antidiabéticos orales.
 - Insulina basal añadida a los antidiabéticos orales.
- Transición a insulina
 - Pacientes que tenían tratamiento previo.
 - Pacientes que nunca habían estado antes con insulina.



Educación en el automanejo de la diabetes en pacientes hospitalizados.

- **DESAFIO** (paciente enfermo, bajo stress, ambiente no adecuado para el aprendizaje, sobrecarga de trabajos.)
- **“SURVIVAL SKILLS”**:
 - ¿Qué es la diabetes?
 - Prevención/tratamiento de las complicaciones.
 - Objetivos de niveles de glucosa en la sangre
 - Reconocimiento, tratamiento y prevención de la hiperglucemia e hipoglucemia
 - Nutrición
 - Medicación
 - Autocontrol de los niveles de glucemia.
 - Administración de insulina
 - Manejo diario de la enfermedad.
 - Recursos de la Comunidad



GRACIAS

