

# Dosificación de fármacos durante los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre

J. Maynar<sup>1</sup>, J.A. Sánchez-Izquierdo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Santiago. Vitoria

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2010;3(3):20-26

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Nov.10745

## RESUMEN

La posibilidad de aumentar el aclaramiento (CI) de fármacos a través de los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre, debe suponer una preocupación para el clínico que atiende a pacientes críticos en fallo renal. Se debe conocer la magnitud y la importancia de esta nueva vía de limpieza del agua corporal para evitar que la pérdida no compensada de sustancias valiosas forme parte de las complicaciones del tratamiento conocidas como Diallytrauma. Debemos identificar aquellas drogas que por su bajo peso molecular, su baja unión a proteínas y su bajo volumen de distribución puedan tener un aclaramiento extracorpóreo significativo. Para ello tenemos múltiples estudios de farmacocinética aplicada en pacientes críticos que nos informan sobre la dosis a suplementar de la mayoría de drogas diana empleadas en estos pacientes. Como algunos parámetros farmacocinéticos de estos estudios pueden desviarse de los de nuestros pacientes, se debe monitorizar los niveles del fármaco diana. Cuando esto no sea posible, la información de este artículo puede ayudar a calcular de forma empírica la dosis a suplementar, basándose en la fracción de aclaramiento extracorpóreo ó en cálculos derivados del aclaramiento de creatinina. Hay que recordar que dado el riesgo de infradosificación, en las sustancias no tóxicas se recomienda aumentar los resultados del cálculo empírico en un 25%.

**Palabras clave:** Dosificación de fármacos. Técnicas continuas de depuración extracorpórea. Aclaramiento de fármacos. Insuficiencia renal aguda.

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Búsquedas completadas con Pubmed y Medline (movido por OVID).

## INTRODUCCIÓN

El 5% de pacientes de ingresos en áreas de pacientes críticos tendrán necesidad de tratamientos de depuración extracorpórea (TDE)<sup>1,2</sup> de la sangre por disfunción renal. Aceptando que hoy no sabemos cuál es la dosis óptima de depuración extracorpórea en estos pacientes<sup>3</sup>, la eliminación de moléculas susceptibles, como la urea, puede suponer entre el 20 y el 40% de lo que en condiciones normales supondría la eliminación renal<sup>4</sup>. Así, los TDE pueden interferir de forma significativa en la cinética de moléculas valiosas en el tratamiento del paciente crítico. Este hecho podría interferir en su resultado clínico. Por tanto queremos destacar la necesidad de revisar las variables que modifican la cinética de moléculas terapéuticas y qué métodos pueden ayudar a do-

sificar fármacos eficientemente en este contexto. Recalcaremos que consideramos complicaciones a evitar tanto la toxicidad como la dosificación por debajo de niveles terapéuticos. Este último fenómeno, aparentemente paradójico en situaciones de insuficiencia renal, forma parte del grupo de complicaciones conocidas como *Diallytrauma*<sup>5</sup>.

## CONCEPTOS GENERALES

### Farmacocinética

La farmacocinética (Pk) representa la capacidad del organismo para procesar un fármaco teniendo como resultado una concertación determinada en el organismo. Se compone de cuatro fases: adsorción/infusión, distribución, metabolismo y eliminación.

Cuando la *administración* no es intravenosa la absorción es una fase a tener en cuenta, ya que existen factores que la

**Correspondencia:** Javier Maynar

Servicio de Medicina Intensiva.

Hospital Santiago. Vitoria.

FRANCISCOJAVIER.MAYNARMOLINER@osakidetza.net

pueden modificar: vaciado gástrico retardado, alcalinización gástrica, nutrición enteral y/o perfusión alterada.

La *distribución* de un fármaco por el organismo se relaciona directamente con el VD y éste puede estar alterado por muchos factores que son modificables en el paciente crítico: peso, estado proteico, hidratación, uremia, etc. Aquellos fármacos hidrosolubles pueden modificar su distribución de forma significativa en estados de hipervolemia (gentamicina).

La unión a proteínas también puede variar. La DFH aumenta su fracción libre con la uremia y precisa menores dosis. Su dosificación correcta debería basarse en la medición de DFH libre.

Las *rutas metabólicas* no renales pueden verse alteradas cuando el riñón no funciona o cuando se inicia la HD. Así, el aclaramiento hepático de pacientes tratados con imipenem y vancomicina se modifica con el fallo renal<sup>6</sup>. Hay que recordar que algunas moléculas se transforman de moléculas lipofílicas en hidrofílicas activas. Éstas deberían completar su eliminación a través del riñón y/o los TDE (meperidina, morfina, midazolam, etc.).

## Eliminación

Dependiente de la vía endógena (hepática y renal) y en pacientes con TDE de la vía exógena o extracorpórea. Del porcentaje de vías presentes en cada paciente dependerá su dosificación. Debemos intentar inferir la fracción de aclaramiento en cada paciente para conocer la posible dosis en situaciones donde los niveles plasmáticos no estén disponibles, sabiendo que el CI hepático está sometido a continuos cambios<sup>7</sup>.

## Farmacodinámica

La farmacodinámica (PD) nos explica cómo actúa el fármaco en el organismo, teniendo como guía un efecto clínico medible. Se crean curvas de dosis-respuesta en las que los límites los ponen la eficacia y la toxicidad.

Los antibióticos tienen diferencias en su forma de alcanzar el objetivo terapéutico. Hay moléculas que aumentan su eficacia con concentración-dependencia (aminoglucósidos, quinolonas, daptomicina, metronidazol) y otro grupo de antimicrobianos que son tiempo-dependientes: betalactámicos, glicopéptidos, clindamicina y macrólidos (eritromicina y claritromicina, no así la azitromicina). Seguir las recomendaciones basadas en la PD de diferentes fármacos no sólo aumenta la eficacia sino que también disminuye la toxicidad y la

aparición de resistencias, y se deben mantener durante el FRA y los TDE.

## FACTORES DETERMINANTES DE LA ELIMINACIÓN MEDIANTE TRATAMIENTOS DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA

### Efecto Gibbs-Donnan

Fenómeno más presente en membranas de polisulfona y acrilonitrilo que en las celulósicas. El efecto mediante el que proteínas se adhieren a la membrana y ligan moléculas catiónicas puede colaborar en este mecanismo de eliminación (aminoglucósidos, levofloxacino). El efecto contrario se puede ver con moléculas aniónicas (p. ej., ceftazidima, cefotaxima).

### Peso molecular

El peso molecular (PM) es un limitante mayor, ya que debe estar por debajo del punto de corte de la membrana. Éste es un limitante más importante en difusión que en convección ya que la mayoría de los fármacos están por debajo de los 2.000 daltons, muy por debajo del punto de corte (40-50 kD), pero en difusión moléculas como la vancomicina (18.000 D) pueden no igualar concentraciones, de molécula libre, a ambos lados de la membrana si no se le da tiempo suficiente<sup>4</sup>.

### Fracción unida a proteínas

La fracción libre de fármaco se correlaciona perfectamente con el *sieving coefficient* de la molécula. Así, si un fármaco tiene una unión a proteínas del 20% su *sieving coefficient* será de 0,8. La unión a proteínas puede estar alterada por multitud de factores que hacen que se deban obtener de datos publicados *in vivo*.

### Volumen de distribución

El volumen de distribución (VD) refleja la cantidad de fármaco que tenemos que administrar al paciente para obtener una determinada concentración en sangre. Así, los fármacos con VD bajo ( $\pm 0,6$  l/kg) reflejan una cantidad inferior de moléculas en el organismo que los que tienen un VD alto. Sabiendo que limpiamos preferentemente el compartimento central, nuestro impacto será superior en los primeros que en los segundos<sup>8</sup>. Así, éste es uno de los determinantes mayores de la significación del aclaramiento extracorpóreo (CIEC).

■ **Tabla 1**

Antimicrobiano	Calculado			Valores publicados	
	Qefl 1 l/h	Qefl 1,5 l/h	Qefl 2 l/h	Dosis (mg)	Intervalo (h)
Aciclovir	0,51	0,56	0,62		
Amikacina	0,24	0,33	0,42		
Ampicilina	0,36	0,41	0,46		
Aztreonam	0,33	0,45	0,51		
Cefamandol	0,19	0,2	0,21		
Cefazolina	0,27	0,4	0,52		
Cefepima	0,22	0,3	0,37	1.000	12
Cefotaxima	0,2	0,24	0,27		
Cefoxitina	0,07	0,08	0,08		
Ceftazidima	0,18	0,24	0,3	2.000	8
Ceftriaxona	0,5	0,57	0,65	2.000-3.000	24
Cefuroxima	0,22	0,29	0,36		
Ciprofloxacino	0,5	0,5	0,5	600-800	24
Fluconazol	1	1,4	1,77	400	12
Fosfomicina	0,3	0,42	0,5		
Ganciclovir	0,21	0,27	0,32	5 mg/kg	24 ó 48
Gentamicina	0,2	0,29	0,37		
Imipenem	0,31	0,35	0,38	1.000-2.000	24
Levofloxacino	0,27	0,3	0,34	500-250	12 ó 24
Linezolid	0,75	0,8	0,85	600	
Meropenem	0,2	0,23	0,26	500-1.000	8
Metronidazol	0,82	1,02	1,21	500	8
Piperacilina	0,54	0,57	0,59	4.000	8
Sulfometoxazol	0,39	0,49	0,58		
Teicoplanina	0,4	0,48	0,55	200-400	24
Tetraciclina	0,2	0,25	0,3		
Tobramicina	0,19	0,27	0,34		
Trimetoprima	0,25	0,27	0,3		
Vancomicina	0,31	0,36	0,42	200-400	12

Fraciones de aclaramiento extracorpóreo de diversos fármacos en tratamientos de depuración extracorpórea continua con volúmenes de efluente (volumen de ultrafiltrado y/o volumen de líquido dializante) de 1, 1,5 y 2 litros/hora. La dosificación se calcula multiplicando el valor de cada casilla por la dosis normal del antimicrobiano. Ejemplo: TCDE con Qefl 2 l/h en paciente en anuria que precisa tratamiento con gentamicina 7 mg/kg/día. La dosis actual será  $7 \times 0,37 = 2,6$  mg/kg/día. Siendo un antimicrobiano concentración-dependiente su dosificación podría ser 5,2 mg/kg/48 horas o 6,5 mg/kg/60 horas. Los cálculos se han comparado satisfactoriamente, en 14 fármacos diferentes, con resultados publicados (tabla modificada de la referencia 13, donde pueden encontrarse las citas correspondientes a los 14 fármacos de los que hay mediciones directas).

La digoxina implica un CIEC trivial, ya que la fracción en plasma es muy pequeña<sup>8</sup>. Esto ocurre a pesar de la facilidad que tiene para atravesar las membranas de las TCDE por su Pm y su alfa.

Es importante tener en cuenta que algunos fármacos varían su VD en pacientes críticos. Así, cefotaxima, ciprofloxacino y piperacilina aumentan su VD disminuyendo su CIEC<sup>8</sup>. Este fenómeno se puede exacerbar con el tiempo.

A pesar de que el VD es un limitante, en ausencia de otras rutas de eliminación el aclaramiento extracorpóreo puede cobrar impor-

tancia. En este caso el factor tiempo es importante para conseguir que la molécula, que inicialmente no está intravascular, consiga pasar al compartimento central y desde éste sea eliminada<sup>9</sup>.

### INTERACCIONES MEMBRANA-FÁRMACO

Es un determinante menor de dudosa importancia clínica. El más estudiado es la adsorción de aminoglucósidos en AN69. Un filtro de Hospal<sup>®</sup> puede adsorber 20 mg de tobramicina. También se ha observado con otros aminoglucósidos<sup>1</sup>.

## Fracción de aclaramiento

La fracción de aclaramiento (FCI) determina si el TDE puede o no implicar un cambio en la dosificación de un determinado fármaco. Si la molécula se elimina por TDE pero su ruta principal de eliminación es el hígado, la aportación del TDE puede no llegar al 25% del aclaramiento total y, por tanto, no tener trascendencia en la dosis. Sólo cuando el aclaramiento extracorpóreo implica más del 25% del aclaramiento normal del fármaco su fracción de aclaramiento será considerada como significativa e implicará cambios en la dosificación<sup>4,8</sup>.

## Aclaramiento extracorpóreo

### Sieving coefficient

Representa la proporción de una determinada molécula que atraviesa una determinada membrana y se expresa como S. Si una molécula pasa libremente la membrana tendrá un S de 1, y si la membrana es impermeable a una molécula, ésta tendrá un S de 0<sup>9</sup>.

Para su cálculo se aplica la fórmula:

$$S = [X]_{ur} / (([X]_{art} + [X]_{vena}) / 2) \quad (1)$$

Donde  $[X]_{ur}$ ;  $[X]_{art}$  y  $[X]_{vena}$  representan la concentración de la molécula en el ultrafiltrado, la línea arterial y la línea venosa. Golper et al. han demostrado una correcta equivalencia de la fórmula número 1 con  $[X]_{ur} / [X]_{art}$  ( $r = 0,9$ ) en hemofiltración continua arteriovenosa<sup>10</sup>.

El cálculo de S se puede alterar por mala técnica, cambio de unión a proteínas (Donnan-Gibson), o escaso número de muestras, cambios inferiores a 0,1 no son importantes<sup>8</sup>.

Su determinante principal es la fracción no unida a proteínas, ya que éstas no se filtran por la mayoría de las membranas de TDE. Para 49 fármacos estudiados  $S \approx$  alfa con  $r = 0,74$ <sup>10</sup>.

Cl<sup>-</sup> y CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> tienen  $S > 1$ , a pesar de que los fármacos con cargas negativas pueden disminuir su S<sup>9</sup>.

El *sieving coefficient* es independiente del flujo de sangre (Qs) en hemofiltración continua arteriovenosa, y del *UFrate* (10-50 ml/min) en hemofiltración continua venovenosa.

Para vancomicina y teofilina el S disminuye significativamente si aumentamos la albuminemia de 75 a 110 g/l (la teofilina pasa de 0,8 a 0,6 con polisulfona y poliamida)<sup>10</sup>.

## Aclaramiento

El aclaramiento de una molécula no indica la cantidad de fármaco eliminado, sino el volumen corporal liberado de esa molécula por unidad de tiempo. Está determinado por el volumen de distribución y por sus parámetros de cinética (T1/2, Ke y ABC). Lo podremos calcular mediante las ecuaciones 2, 3 y 4:

$$Cl = (Vd \times kg \times 0,693) / T1/2 \quad (2)$$

$$Cl = Vd \times kg \times ke \quad (3)$$

$$Cl = Dosis / ABC \quad (4)$$

El aclaramiento eficaz de una molécula depende, en condiciones normales, de una vía renal (Cl<sub>R</sub>) y otra no renal (Cl<sub>NR</sub>). La vía no renal principalmente está representada por el circuito enterohepático, aunque también pueden participar la piel, la saliva, etc. En el marco de los TCDE se añade la vía extracorpórea (Cl<sub>EC</sub>), siendo el CI de una molécula la suma de las tres:

$$Cl = Cl_R + Cl_{NR} + Cl_E \quad (5)$$

Para que cualquier vía de aclaramiento de una molécula sea considerada como clínicamente significativa debe suponer el 25-30% o más del CI en condiciones normales<sup>4,8-10</sup>.

En el aclaramiento renal hay tres componentes: filtración glomerular, excreción tubular y reabsorción tubular. Los fenómenos de eliminación de moléculas que ocurren en la hemofiltración (HF) reproducen los de la filtración glomerular<sup>9</sup>. Así, los fármacos con aclaramiento igual al de la inulina son los únicos que se pueden dosificar extrapolando directamente los datos CIEC por HF. Las moléculas con un GFR superior al 30% del CI total tendrán también un CIEC significativo.

Los fenómenos de difusión de los túbulos renales están parcialmente reproducidos por los mecanismos de depuración de la hemodiálisis (HD), pero sin fenómenos de secreción y reabsorción, motivo por el que se pierden altas cantidades de glucosa y aminoácidos.

El Cl<sub>NR</sub> puede estar alterado en el fallo renal agudo (FRA) de los pacientes críticos, en los que sabemos que el tercer espacio altera la eliminación de los fármacos. Por otro lado, no se puede extrapolar el Cl<sub>NR</sub> del fallo renal crónico al FRA, como ocurre con el del imipenem que aumenta de 50 a 90 ml/min, siempre inferior al de sin fallo renal de 130 ml/min<sup>11</sup>. En el mismo artículo se reconoce que esto se debe a alteraciones en las vías metabólicas que se pueden llegar a producir si el FRA se prolonga en el tiempo.

Esta variedad de interferencias sobre los datos de voluntarios de los que disponemos, y sobre los datos de pacientes críticos, hace recomendable intentar conocer nuestros propios datos aplicando los fundamentos que se repasan en este artículo.

En hemofiltración, hemodiálisis y hemodiafiltración continuas el aclaramiento extracorpóreo se producirá mediante convección, difusión y ambas, respectivamente. La cuantificación de éstas, relacionada con otras vías de eliminación competentes en el paciente, determinará las dosis suplementarias de la molécula.

### Aclaramiento convectivo

Este mecanismo elimina moléculas de Pm de hasta 40.000-50.000 daltons (según el tipo de membrana). La limitación la establece el tamaño de los poros de la membrana con la que trabajemos (*cut off*).

Si estamos trabajando con técnicas con mecanismo de depuración exclusivamente convectivo, podemos emplear la fórmula:

$$CI = S \times Q_{uf} \text{ (ml/min)} \quad (6)$$

Donde S lo hallaremos según la ecuación 1 y  $Q_{uf}$  representa el volumen de ultrafiltrado obtenido por unidad de tiempo. Si no podemos calcular S y no lo podemos obtener de los datos publicados, ya hemos visto que se puede sustituir por alfa. La fórmula quedaría:

$$CI = \alpha \times Q_{uf} \quad (7)$$

Ejemplos:

$$Q_{uf} \text{ 2.400 ml/h} = 40 \text{ ml/min, } \alpha \text{ 35\%} = >CI = 40 \times 0,35 = 14 \text{ ml/min.}$$

$$Q_{uf} \text{ 2.400 ml/h} = 40 \text{ ml/min, } \alpha \text{ 85\%} = >CI = 40 \times 0,85 = 34 \text{ ml/min.}$$

Si nuestro objetivo no es conocer el aclaramiento en ml/min sino la cantidad de fármaco eliminada por unidad de tiempo (mg/min), podemos emplear las fórmulas 8 a 10 siguientes.

$$CI = ([X]_{art} \times S) \times Q_{uf} \text{ (mg/min)} \quad (8)$$

Donde  $[X]_{art}$  tiene que ser en estado de equilibrio estable (tres a cinco  $T_{1/2}$  entre dosis de mantenimiento), y se está hablando de concentraciones en agua plasmática = 95% del plasma.

Si no conocemos S, lo podemos sustituir por alfa.

$$CI = ([X]_{art} \times \alpha) \times Q_{uf} \quad (9)$$

Y si el dato que poseemos es la concentración del fármaco en el ultrafiltrado ( $[X]_{uf}$ ):

$$CI = [X]_{uf} \times Q_{uf} \quad (10)$$

Si se está empleando reposición prefiltro la dilución de moléculas se refleja en una dilución en la concentración de efluente y se debe balancear en la ecuación añadiendo la proporción siguiente:

$$CI_{\text{reposición prefiltro}} = Q_{uf} \times \alpha \times (Q_s / (Q_s + Q_{Rpre})) \quad (11)$$

Donde:  $Q_{uf}$  = flujo de ultrafiltrado;  $Q_s$  = flujo de sangre;  $Q_{Rpre}$  = flujo de reposición prefiltro.

Ejemplos:

$$Q_{uf} \text{ 2.400 ml/h} = 40 \text{ ml/min, } Q_s \text{ 150 ml/min, } \alpha \text{ 35\%} = >CI = 40 \times 0,35 \times 150/190 = 11 \text{ ml/min.}$$

$$Q_{uf} \text{ 2.400 ml/h} = 40 \text{ ml/min, } Q_s \text{ 150 ml/min, } \alpha \text{ 85\%} = >CI = 40 \times 0,85 \times 150/190 = 26,5 \text{ ml/min.}$$

### Aclaramiento difusivo

Este mecanismo se encarga de depurar moléculas de Pm inferior a 500 Da. Así como en la convección hemos visto cómo el principal factor limitante es el *cut-off* de la membrana y el ultrafiltrado obtenido, en la difusión van a ser más importantes el flujo de sangre y el del dializador. Este último es muy inferior y en contracorriente al de sangre, permitiendo su total saturación<sup>1</sup>.

La difusión está gobernada por la Ley de Fick y, además del peso molecular y del tiempo, será muy importante conocer las características de la membrana (grosor, superficie, etc.).

Para el cálculo del CI en difusión sustituiremos S en las fórmulas 6 y 8 por su equivalente en difusión que es la saturación del dializador ( $S_d$ ). Lo obtendremos con la fórmula:

$$S_d = [X]_d / (([X]_{art} + [X]_{vena}) / 2) \quad (12)$$

Donde  $[X]_d$  es la concentración de la molécula en el líquido de diálisis. Una vez calculado  $S_d$ , el aclaramiento, en ml/min, lo calculamos modificando la fórmula 2<sup>9</sup>.

$$CI = S_d \times Q_d \quad (13)$$

Donde  $Q_d$  es el volumen de líquido de diálisis por unidad de tiempo que empleamos.

En este caso si sustituimos Sd por alfa, podemos errar al alza el cálculo de CI en moléculas con Pm grande y en volúmenes de líquido de diálisis elevado (> 1 l/h).

El impacto de peso molecular se puede calcular con la ecuación:

$$CI_{drug} = CI_{urea} \times 60/PM \quad (14)$$

### Convección más difusión

Cuando empleamos un TCDE mixto (hemodiafiltración continua) trabajamos con los dos mecanismos. Pero la eliminación de una molécula no será la suma de lo que ambos aclararían por separado, ya que el aumento de la concentración al otro lado de la membrana producido por convección disminuye la diferencia de concentraciones y, por tanto, disminuye la difusión. A pesar de ello, durante la hemodiafiltración una molécula de 500 Da que tenga Sd <1 puede llegar a duplicar su CI al añadir convección.

El cálculo del aclaramiento, en ml/min, en hemodiafiltración lo da la fórmula 15<sup>9</sup>.

$$CI = (Qd \times Sd) + (Quf \times S) \quad (15)$$

Una vez calculado el CI de nuestra técnica para una determinada molécula debemos comprobar que no supere el Qs. Si la extracción fuera del 100% el CI sería igual al Qs. En difusión tampoco debe superar al Qd. Y, por último, en convección tampoco debe superar al Quf, aunque S sea la unidad.

## MÉTODOS PARA CALCULAR LA DOSIS DE FÁRMACOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA

### Basado en el aclaramiento de creatinina

Es el método más simple. Consiste en sumar el aclaramiento de creatinina (Clcr) endógeno más el exógeno y sobre éste dosificar siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. El problema está en los fármacos que no sólo son filtrables sino también excretables o reabsorbibles en el túbulo. El ejemplo es el fluconazol, reabsorbido en el túbulo, y que presenta un aclaramiento total de 20-25 ml/min. La inexistencia de reabsorción en los TDE hace aumentar su eliminación, ya que sí es filtrable. Si dosificáramos mediante Clcr resultaría en una peligrosa infradosificación. La dosis de fluconazol durante TDE puede superar la de función renal normal<sup>4</sup>. Por el contrario en fármacos excretados en los túbulos la dosis podría ser sobrestimada.

### Basado en la fracción de aclaramiento

Una vez conocido el Clec mediante las ecuaciones previamente descritas debemos saber si la FClec es superior al 25%.

$$FClec = Clec/(Clnr + Clr)$$

A partir de este dato tenemos dos aproximaciones.

Basada en la dosis en situación normal<sup>8</sup>:

$$\text{Dosis con TDE} = \text{Dosis normal} \times FClec$$

En este caso la elección de modificar el intervalo sumando dosis se tomará en función de la PD de cada fármaco. Así, si la dosis de gentamicina con TDE fuera de 3 mg/kg/24 h, se debería cambiar por 6 mg/kg/48 horas.

Basada en la dosis con fallo renal<sup>12</sup>:

$$\text{Dosis con TDE} = \text{Dosis FRA} \times (1 - FClec)$$

o

$$\text{Intervalo con TDE} = \text{Intervalo FRA} \times (1 - FClec)$$

### Basado en la literatura sobre eliminación de fármacos durante tratamiento de depuración extracorpórea

Si bien son estudios sobre bases poblacionales cortas, ofrecen más información para el ajuste basado en las ecuaciones empíricas, que hemos comentado previamente<sup>13</sup>.

### Niveles plasmáticos

Son la referencia obligada en los casos de rango terapéutico estrecho y objetivos farmacodinámicos bien establecidos (aminoglucósidos, glicopéptidos, difenilhidantoína, digoxina, etc.).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA (eds.). Fallo Renal Agudo y Técnicas de Reemplazo Renal. Barcelona: EDIKAMED, 2001. ISBN 84-7877-290-1.
2. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar Moliner J. et al. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multi center prospective study. Med Intensiva 2006;30:260-7.
3. Maynar J, Sánchez Izquierdo JA, Herrera Gutiérrez M. Dosis de diálisis en la insuficiencia renal aguda. REMI 2008;8(11).
4. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. Curr Opin Crit Care 2007;13:645-51.

## Puntos clave

1. La dosis de carga no varía en función del aclaramiento de la molécula, sólo en función del volumen de distribución.  
**Dosis de carga = [X] deseada x Volumen de distribución**
2. Las moléculas cuyo perfil les haga susceptible de ser eliminadas mediante TDE (baja unión a proteínas, bajo volumen de distribución y eliminación renal predominante) serán objeto de modificación de la dosis o el intervalo entre dosis si su fracción de aclaramiento supera el 25%.
  - 2a. Si tienen rango terapéutico estrecho, se precisará la monitorización de niveles para seguir las guías clínicas terapéuticas.
  - 2b. Para las no monitorizables, las ecuaciones empíricas son una herramienta válida.
  - 2c. Si se emplea como guía el aclaramiento de creatinina, hay que descartar aquellos fármacos con participación tubular en su cinética (fluconazol), ya que puede dar resultados significativamente diferentes en su fracción de aclaramiento.
3. Para fármacos sin riesgo tóxico, los resultados de las formulaciones empíricas se deben aumentar en un 30%, evitando el riesgo de infradosis.
4. Según el perfil farmacodinámico, tiempo o concentración dependiente, se deberá elegir en la posibilidad de aumentar la dosis y/o disminuir el intervalo entre dosis.
5. Los artículos sobre eliminación de fármacos durante TDE pueden ofrecer información para ajustar la dosis empírica recordando que, en casos de moléculas sin riesgo tóxico, se debe elegir el protocolo de dosis más alto.
6. Existen fármacos que se pueden monitorizar con el resultado clínico: aminas, analgésicos, sedantes, etc.

- Revisión muy práctica de los diferentes factores con los que interaccionan los TDE con la dosificación de fármacos.
5. Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Herrera-Gutiérrez M. Renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:1960.
    - Primera alusión al término *Dialytrauma* que debe hacer reflexionar sobre los efectos adversos de la dosis inapropiada de TDE, donde se incluye la eliminación significativa de fármacos.
  6. Clark WR, Mueller BA, Kraus MA, et al. The role of RRT quantification in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:s10-s14.
  7. Mueller B.A. Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 1993;21:172-9.
  8. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horizons* 1995;3:748-59.
  9. Maynar J, López J, Sánchez Izquierdo JA. Administración de Fármacos y de Nutrición Artificial en las TCRR. En: Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA (eds.). *Fallo Renal Agudo y Técnicas de Depuración Extracorpórea*. Barcelona: Editorial EDIKA MED, 2001;177-91.
  10. Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Intern* 1998;53(S66):165-8.
  11. Vilay AM, Chuchwell MD, Mueller BA. Drug metabolism and clearance in acute kidney injury. *Crit Care* 2008;12:235-41.
  12. Sanz C. Corrección de dosis de fármacos en pacientes en hemofiltración. *Clínica Española* 1998;198:70-6.
  13. Maynar J. Concepto de aclaramiento extracorpóreo y fracción de aclaramiento extracorpóreo: conceptos farmacocinéticos y ajuste de dosis en técnicas continuas. *Nefrología* 2007;27:S247-S256.